

# Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Laatst gewijzigd: 01-03-2017

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Richtlijnwerkgroep  
Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen

# Inhoudsopgave

<b><u>Inleiding</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>Organisatie van zorg</u></b> .....	<b>4</b>
<u>Wat is PZ in eindstadium nierfalen</u> .....	5
<u>Betrokken disciplines en taakverdeling</u> .....	8
<u>Psychosociale en spirituele zorg</u> .....	9
<u>Starten /staken dialyse</u> .....	11
<u>Ondersteuning mantelzorgers</u> .....	15
<b><u>Communicatie en conflicten</u></b> .....	<b>17</b>
<b><u>Advance care planning</u></b> .....	<b>23</b>
<b><u>Symptomen</u></b> .....	<b>29</b>
<u>Slaapstoornissen</u> .....	29
<u>Pijn</u> .....	33
<u>Dyspneu</u> .....	38
<u>Jeuk</u> .....	39
<u>Restless legs</u> .....	45
<u>Delier</u> .....	49
<u>Depressie</u> .....	53
<b><u>Samenvatting</u></b> .....	<b>60</b>
<b><u>Referenties</u></b> .....	<b>63</b>
<b><u>Bijlagen</u></b> .....	<b>74</b>
<b><u>3b: Welke communicatie- en conflicttechnieken (conflict management) worden dan beschreven in de gevonden studies?</u></b> .....	<b>89</b>
<b><u>Vraag 4b: Wat zijn de kenmerken van ACP in die studie(s) waarin aangetoond werd dat het werkt?</u></b> .....	<b>96</b>
<b><u>Vraag 5b: Sleep</u></b> .....	<b>104</b>
<b><u>Vraag 5b: Pain</u></b> .....	<b>109</b>
<b><u>Vraag 5D: Pruritus</u></b> .....	<b>111</b>
<b><u>Vraag 5E: Restless legs</u></b> .....	<b>117</b>
<b><u>Vraag 5G: Depression</u></b> .....	<b>120</b>
<b><u>Disclaimer</u></b> .....	<b>135</b>

# Inleiding

## Literatuurbespreking:

### Aanleiding

In Nederland hebben ruim 1 miljoen mensen chronische nierschade. Bij ruim 16.000 mensen werken de nieren zo slecht dat ze afhankelijk zijn van een nierfunctievervangende therapie in de vorm van dialyse of een niertransplantatie. In de 107 Nederlandse dialysecentra dialyseren bijna 6.500 patiënten, van wie bijna 64% ouder is dan 65 jaar [data Registratie Nierfunctievervanging Nederland<sup>116</sup>, RENINE 2015, zie <https://www.renine.nl/>].

Met de toename van oudere patiënten met eindstadium nierfalen ontstaat er ook een steeds grotere groep patiënten die er bewust voor kiest om niet te gaan dialyseren. Hoe groot deze groep is in Nederland is op dit moment niet bekend, omdat daar, in tegenstelling tot bij de groep van dialyse- en transplantatiepatiënten, geen registratie van wordt bijgehouden. Voor de groep die ervoor kiest om geen dialyse te starten, bestaat de behandeling zowel uit therapie, gericht op maximaal behoud van nierfunctie, als uit behandeling van symptomen. Afhankelijk van de leeftijd, de mate van achteruitgang van nierfunctie in de voorgaande periode, en comorbiditeit, kan deze fase van 'maximaal conservatieve therapie' maanden tot jaren duren.

De mortaliteit van dialysepatiënten is hoog: de helft van de patiënten die tussen hun 45<sup>e</sup> en 65<sup>e</sup> levensjaar start met dialyseren, overlijdt binnen vijf jaar. Van de totale groep dialysepatiënten overlijdt jaarlijks ongeveer 1 op de 6 patiënten. In de leeftijdsgroep van 45 tot 65 jaar is dit gemiddeld 1 op de 10 en dit loopt op tot gemiddeld 1 op de 4 patiënten in de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder [RENINE 2015, zie <https://www.renine.nl/>]. Daarnaast zien we ook dat het aantal kwetsbare oudere patiënten met ernstig nierfalen toeneemt. In deze groep is de palliatieve zorgbehoefte groot. Binnen 1 jaar na start van dialyse is 58% van de meeste kwetsbare ouderen overleden, of functioneert slechter dan vóór start van dialyse. 5-10% van de kwetsbare ouderen besluit zelf binnen 6 maanden na start te willen stoppen met dialyse. [Kurella 2009<sup>76</sup>, Couchoud 2009<sup>19</sup>].

Zowel conservatieve therapie als dialyse kan gepaard gaan met veel bijwerkingen en complicaties van de behandeling (medicatie en dialyse). Dit beperkt de kwaliteit van leven in hoge mate. De ervaren symptoomlast van dialysepatiënten is hoog (zie tabel 1) [Saini 2006<sup>130</sup>, Janssen 2008<sup>62</sup>] en vergelijkbaar met die van patiënten met kanker.

**Tabel 1. Symptoomprevalentie bij chronisch nierfalen (systematische review) [Janssen 2008<sup>62</sup>]**

Symptoom	Prevalentie bij chronisch nierfalen stadium 5 of dialyse mediaan (range)	Prevalentie in de laatste 2 weken voor het overlijden mediaan (range)
Vermoeidheid	82% (5-100)	
Dyspneu	52% (5-82)	34% (18-46%)
Slapeloosheid	47% (14-82%)	
Pijn	52% (21-64%)	49% (30-73%)
Mondproblemen	52% (46-58)	
Hoesten	47% (46-47%)	
Anorexie	48% (21-64%)	
Depressie	26% (8-51%)	25%
Angst	27% (20-41%)	25%
Obstipatie	28% (18-63%)	
Delier/verwardheid		26% (13-68%)
Misselijkheid	39% (30-44%)	13% (13-34%)
Oedeem	55% (42-73%)	21%
Duizeligheid	44% (37-50)	
Jeuk	62% (49-73%)	22%
Gewichtsverlies	25% (18-32%)	

Desondanks ontbrak er tot op heden een richtlijn voor palliatieve zorg voor patiënten met nierfalen. In deze patiëntengroep doen zich specifieke situaties ten aanzien van behandelkeuzes, symptomen en (medicamenteuze) behandeling voor, die een aparte richtlijn rechtvaardigen.

Niet alle hierboven genoemde symptomen zullen in deze richtlijn worden besproken. Op grond van de

knelpuntenanalyse is er voor gekozen om alleen die symptomen (zijnde slaapstoornissen, pijn, dyspneu, jeuk, restless legs, delier en depressie) aan bod te laten komen, die bij patiënten met nierfalen een andere behandeling rechtvaardigen dan bij de groep patiënten zonder nierfalen, omdat hier soms andere oorzaken aan ten grondslag liggen en de dosis of keuze van de medicatie anders is dan bij patiënten zonder nierfalen. Voor de behandeling van andere symptomen, zoals bijvoorbeeld misselijkheid wordt verwezen naar de richtlijn Misselijkheid en braken (zie [richtlijn Misselijkheid en braken](#)).

Recent werd op initiatief van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) ook de richtlijn 'Nierfunctievervangende behandeling' ontwikkeld (<http://www.richtlijndatabase.nl/>). Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium IV en V (eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), die progressief is en zal leiden tot eindstadium nierfalen. Hierin wordt ondersteuning geboden bij het maken van een keuze betreffende het starten dan wel afzien van nierfunctievervangende therapie.

De huidige onderliggende richtlijn over palliatieve zorg zal focussen op de invulling van palliatieve zorgbehoeften, zowel bij patiënten die nierfunctievervangende therapie ondergaan, als bij patiënten die afzien van of stoppen met nierfunctievervangende therapie. In hoofdstuk [Organisatie van de zorg](#) zal nader worden ingegaan op de karakteristieken van patiënten met nierfalen en een grote behoefte aan palliatieve zorg.

Tevens zal aandacht besteed worden aan de naasten van de patiënt, die verschillende rollen kunnen vervullen, zoals wettelijk vertegenwoordiger of mantelzorger, waarbij in de praktijk regelmatig overlap tussen deze rollen bestaat.

- Een wettelijk vertegenwoordiger is een naaste die wettelijk bevoegd is om beslissingen te nemen voor iemand die dat zelf niet kan.
- Mantelzorgers zijn mensen die langdurig en onbetaald zorgen voor een chronisch zieke, gehandicapte of hulpbehoevende persoon uit hun omgeving. Dit kan een partner, ouder of kind zijn, maar ook een ander familielid, vriend of kennis.

In de verschillende hoofdstukken zal over naasten gesproken worden als de situatie op beide rollen betrekking heeft.

Voor anderstaligen en/of laaggeletterden zullen niet alle aanbevelingen uit de richtlijn even goed van toepassing zijn. Het valt echter buiten het bestek van deze richtlijn om de daarbij voorkomende specifieke situaties te bespreken. Wel zal zo nodig verwezen worden naar de hiervoor bestaande literatuur en handreikingen.

Euthanasie zal in deze richtlijn niet apart aan bod komen, enerzijds omdat de daarvoor bestaande richtlijn ook van toepassing is op patiënten met nierfalen en anderzijds omdat bij dialysepatiënten met een wens om niet langer te leven het stoppen van de dialysebehandeling meestal binnen afzienbare tijd leidt tot overlijden.

#### Doel

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en consensus. De richtlijn palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met eindstadium nierfalen en beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren.

#### Doelpopulatie

Door de werkgroep is besloten dat de huidige richtlijn van toepassing is op alle volwassen patiënten (> 18 jaar) die stadium V nierfalen (eGFR < 15 ml/min) hebben.

#### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met nierfalen in de palliatieve fase zoals huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, medisch specialisten (vooral nefrologen), apothekers, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, physician assistants, medisch maatschappelijk werkers, diëtisten, geestelijk verzorgers, GZ- en klinisch psychologen.

Indien in de richtlijn wordt gesproken over zorgverleners rondom de patiënt met nierfalen, worden afhankelijk van de specifieke situatie van de patiënt alle bovengenoemde professionals bedoeld.

#### Werkwijze

De werkgroep is op 11 februari 2015 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een door de

werkgroepleden opgestelde enquête heeft een knelpuntenanalyse plaatsgevonden onder professionals en patiënten (vertegenwoordigers). Na het versturen van de enquête hebben 275 professionals en 7 patiënten gereageerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht. De meest relevante knelpunten (zie [bijlage 6](#)) zijn uitgewerkt tot 4 uitgangsvragen (zie [bijlage 7](#)).

Op basis van de uitkomsten van de enquête zijn de onderwerpen communicatie- en conflicttechnieken, advance care planning en medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling van symptomen bij patiënten met nierfalen uitgewerkt volgens de evidence based methodiek GRADE in respectievelijk hoofdstukken [Conflicten/Communicatie](#), [Advance Care Planning](#) en [Symptomen](#). Voor iedere uitgangsvraag werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. Bij de beantwoording van deze uitgangsvragen verzorgde een externe methodoloog het literatuuronderzoek. Dit betrof het uitvoeren van een systematische literatuursearch, het kritisch beoordelen van de literatuur en het verwerken van de literatuur in evidence tabellen. Daarnaast werd door de methodoloog een concept literatuurbespreking met bijbehorende conclusies aangeleverd voor deze uitgangsvragen. Vervolgens pasten de subgroepleden, na interne discussie met de methodoloog, de concept literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overwegingen en aanbevelingen op.

De werkgroepleden raadpleegden de door hen zelf verzamelde relevante literatuur. Op basis hiervan hebben de werkgroepleden de conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen herzien. Voor de uitgangsvraag die betrekking heeft op de definiëring en vormgeving van palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen (hoofdstuk [Organisatie van zorg](#)) werd geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, omdat er verwacht werd dat er geen studies te vinden waren die antwoord geven op deze vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen bij deze uitgangsvragen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door (niet-systematisch) literatuuronderzoek.

De werkgroep heeft gedurende 14 maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd. De conceptrichtlijn is eind mei 2016 ter becommentariëring aangeboden op <http://pallialine.nl/> en aan alle voor de knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en de landelijke en regionale werkgroepen. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren worden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. Waarna de richtlijn inhoudelijk is vastgesteld. Tenslotte is de richtlijn ter autorisatie/accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instaties (zie [bijlage 2](#): autoriserende verenigingen).

Voor meer informatie over:

- Geldigheid (zie [bijlage 1](#))
- Algemene gegevens (zie [bijlage 2](#))
- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 3](#))
- Belangenverklaringen (zie [bijlage 4](#))
- Inbreng patiëntenperspectief (zie [bijlage 5](#))
- Knelpunteninventarisatie (zie [bijlage 6](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 7](#))
- Zoekverantwoording (zie [bijlage 8](#))
- Evidencetabellen (zie [bijlage 9](#))
- Methode ontwikkeling (zie [bijlage 10](#))
- Implementatie (zie [bijlage 11](#))
- Evaluatie (zie [bijlage 12](#))
- Kennishiaten (zie [bijlage 13](#))

# Organisatie van zorg

## Aanbevelingen:

### Uitgangsvraag

Wat wordt verstaan onder palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen en hoe moet het worden vormgegeven in de dagelijkse zorgpraktijk?

Methodiek: Consensus based

Om de uitgangsvraag op een overzichtelijke manier te beantwoorden is ervoor gekozen de uitgangsvraag te beantwoorden aan de hand van een aantal subvragen:

- Wat wordt verstaan onder palliatieve zorg voor patiënten met eindstadium nierfalen?
- Welke disciplines zijn betrokken bij palliatieve zorg voor patiënten met eindstadium nierfalen en hoe is de taakverdeling?
- Hoe moet psychosociale en spirituele zorg voor patiënten met eindstadium nierfalen worden vormgegeven?
- Hoe is de gang van zaken rond de beslissing om bij patiënten met eindstadium nierfalen dialyse niet te starten of om dialyse te staken?
- Hoe kan de ondersteuning van mantelzorgers van patiënten met eindstadium nierfalen worden vormgegeven?

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Patiënten met eindstadium nierfalen (in deze richtlijn gedefinieerd als patiënten met een eGFR <15 ml/minuut) hebben een hoge prevalentie van lichamelijke en psychische klachten die een negatieve invloed hebben op hun kwaliteit van leven en goede palliatieve zorg vergen [Saini 2006<sup>130</sup>, Janssen 2008<sup>62</sup>, Davison 2012<sup>22</sup> en 2010<sup>23</sup>].

In onderstaande groepen patiënten met eindstadium nierfalen staat de behoefte aan palliatieve zorg het meest op de voorgrond:

1. de patiënt die besluit geen nierfunctievervangende therapie te willen starten;
2. de kwetsbare patiënt in de dialysefase met een hoog risico op overlijden op korte termijn;
3. de patiënt die besluit dialyse te staken.

De tweede patiëntengroep is moeilijk exact te definiëren, maar er is een aantal signalen die kwetsbaarheid kan aangeven [Chandna 2011<sup>15</sup>, Cohen 2010<sup>17</sup>, Couchoud 2009<sup>19</sup>, Kurella 2009<sup>76</sup>].

Kwetsbaarheid heeft betrekking op patiënten:

- met veel comorbiditeit;
- in een verpleeghuis of met volledige immobiliteit;
- met een versnelde functionele achteruitgang in het afgelopen half jaar;
- met veel problemen bij de dialyse (zoals hypotensie, wegrakingen, toegangsproblemen);
- met ondervoeding en/of serumalbumine < 20 g/l;
- met herhaaldelijke ziekenhuisopnames in het afgelopen halfjaar.

Palliatieve zorg is gericht op verbetering dan wel handhaving van kwaliteit van leven, behandeling van symptomen, ontwikkeling van zorgdoelen en bepalen van wensen en waarden van de patiënt. Tevens is het van belang om te communiceren over de prognose en de te verwachten voor- en nadelen van behandeling (waarbij het in deze richtlijn bij eindstadium nierfalen specifiek om dialyse gaat) in het licht van de doelen, wensen en waarden van de patiënt [Davison 2012<sup>22</sup>]. Ondanks het feit dat de meeste patiënten hun prognose en het te verwachten verloop van hun ziekteproces willen weten, lijkt dit in de dagelijkse praktijk niet standaard te worden besproken. Patiënten en hun naasten willen spreken over hun voorkeuren rondom het levenseinde [Kirchhoff 2012<sup>67</sup>]. Zowel patiënten als hun naasten hebben behoefte aan ondersteuning in de laatste levensfase. Er zijn grote verschillen tussen de behoeften van individuele patiënten en naasten. Zorgverlening die op de behoefte van de patiënt en naasten is afgestemd is dan ook van belang. [Heyland et al., 2006<sup>55</sup>].

De communicatie dient ook afgestemd te worden op de behoefte van alle betrokken personen.

Hierbij dient tevens rekening te worden gehouden met de invloed van niet-westerse achtergrond (zie: [Handreiking palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond](#)), een taalbarrière en het opleidingsniveau en eventuele aanwezigheid van laaggeletterdheid.

Patiënten met eindstadium nierfalen kunnen spirituele zorgbehoeften hebben die niet zijn vervuld. Dit heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Veel patiënten zeggen angst te hebben om tot last te worden en afhankelijk te worden van anderen of ervaren een verlies van waardigheid, verlies van zelfvertrouwen of verlies van controle. Deze verliezen roepen vaak diepe existentiële vragen op [Davison 2012<sup>22</sup>].

Palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen vraagt om een multidisciplinaire aanpak met kennis over het omgaan met lichamelijke, psychologische, sociale en existentiële behoeften van patiënten en ook van hun naasten c.q. mantelzorgers.

### **Literatuuronderzoek**

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht omdat er verwacht werd geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

### **Conclusies:**

Er worden geen conclusies vermeld, omdat bij deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek is verricht, aangezien er verwacht werd geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie.

## **Wat is PZ in eindstadium nierfalen**

### **Aanbevelingen:**

Wat wordt verstaan onder palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen?

Methodiek: Consensus based

### **Aanbevelingen**

Bij patiënten met eindstadium nierfalen:

- Besteed aandacht aan alle dimensies van de palliatieve zorg: lichamelijk, psychisch, sociaal en spiritueel.
- Onderken de veerkracht en de wijze waarop de patiënt met zijn of haar ziekte en situatie omgaat en stem uw zorg en begeleiding daarop af.
- Voer bij dialysepatiënten regelmatig (bijv. bij de reguliere jaargesprekken en zo nodig vaker) een gesprek om de situatie en de wensen van de patiënt en naasten te evalueren.
- Stel uzelf bij iedere (nieuwe) belangrijke complicatie (die invloed heeft op de algemene conditie van de patiënt) of bij toename van ziekte de vraag of u verbaasd zal zijn als de patiënt binnen een jaar overleden is.
- Ga een gesprek aan met de patiënt, als ingeschat is dat de patiënt binnen een jaar zal komen te overlijden, na zorgvuldig te hebben afgetast in hoeverre de patiënt open staat voor een dergelijk gesprek. De werkgroep is van mening dat de multidimensionele benadering zoals gepropageerd in de definitie van palliatieve zorg van de WHO evenzeer van toepassing is bij patiënten met eindstadium nierfalen die een ingeschatte levensverwachting hebben van meer dan een jaar.
- Ga tijdens het gesprek in op de symptomen en de betekenis daarvan voor het lichamelijk, psychisch, sociaal en spiritueel functioneren. Bespreek scenario's van het verdere beloop (inclusief de mogelijkheid van het staken van evt. dialyse) en ga na, indien bespreekbaar, wat de wensen en verwachtingen van de patiënt zijn t.a.v. het levenseinde. Maak hierbij zo nodig gebruik van de [KNMG-brochure 'Tijdig spreken over het levenseinde'](#) (artsen- en patiëntenversie)'.  
(artsen- en patiëntenversie)'
- Stel een individueel zorg- en behandelplan op, gebaseerd op de individuele doelen, behoeften, grenzen en wensen van de patiënt. Anticipeer op situaties die zich in de toekomst kunnen voordoen (inclusief het staken van dialyse). Houd rekening met verschillen in taal, laaggeletterdheid, en/of cultuur.



- Schakel een professionele tolk in bij patiënten die beperkt Nederlands spreken, ook indien de naasten bereid zijn te tolken. Zie ook [richtlijn Handreiking palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond](#).
- Maak eventueel gebruik van een checklist (zie [bijlage A Checklist palliatieve zorg bij stoppen dialyse](#)).

### Overwegingen:

De WHO definieert palliatieve zorg als: 'een benadering die de kwaliteit van het leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden, door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard' [World Health Organization (WHO) 2002<sup>145</sup>].

Palliatieve zorg is multidimensioneel en omvat:

1. de somatische dimensie met aandacht voor lichamelijke klachten en problemen;
2. de psychische dimensie met aandacht voor verwerkings- en aanpassingsvermogen;
3. de sociale dimensie met aandacht voor interacties met de omgeving;
4. de spirituele dimensie met aandacht voor existentiële, ethische en zingevingvraagstukken.

Deze zorg wordt ook wel totale of integrale zorg genoemd en wordt bij voorkeur verleend door een multidisciplinair team, waarbij de patiënt centraal staat [Spreeuwenberg 2013<sup>136</sup>]. (H)erkenning van de copingstijl en veerkracht en de behoeften van de patiënt op somatisch, psychisch, sociaal en spiritueel niveau en continue afstemming daarop van de zorg en begeleiding zijn noodzakelijk om tot het einde toe goede zorg te kunnen leveren. De aandacht gaat echter ook uit naar de naasten, zowel tijdens de ziekte als nadat de betrokkene is overleden (nazorg).

Palliatieve zorg richt zich enerzijds op de ziekte (**ziektegerichte palliatie**) en anderzijds op symptomen (**symptoomgerichte palliatie**) [Spreeuwenberg 2013<sup>136</sup>, Zyllicz 2010<sup>148</sup>]. In de praktijk zijn ziekte- en symptoomgerichte palliatie sterk met elkaar verweven (zie figuur 1 van deze paragraaf hieronder). Ze sluiten elkaar nooit uit en worden vaak tegelijk toegepast met de bedoeling om elkaar te versterken ter verbetering van kwaliteit van leven. In het verloop van de ziekte komt er meestal een moment waarop besloten wordt om de behandeling van de ziekte te

staken.

**Figuur 1. Het spectrum van de palliatieve zorg**



Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen omvat alle zorg die er op gericht is om de kwaliteit van leven van patiënten met eindstadium nierfalen te verbeteren of zo lang mogelijk te handhaven.

Palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen kan samengaan met:

- dialysezorg (hetgeen in de context van palliatieve zorg opgevat kan worden als ziektegerichte palliatie), of
- maximale conservatieve zorg bij patiënten die niet starten met dialyse, waarbij er meestal nog naar gestreefd wordt de resterende nierfunctie zo lang mogelijk te handhaven (hetgeen opgevat kan worden als een combinatie van ziektegerichte en symptoomgerichte palliatie), of
- ondersteunende zorg bij patiënten die besloten hebben tot staken van dialyse (uitsluitend symptoomgerichte palliatie).

De vraag wanneer er sprake is van palliatieve zorg bij patiënten met nierfalen roept veel discussie op. De Zorgmodule palliatieve zorg [Spreeuwenberg 2013<sup>136</sup>] beveelt aan om de 'surprise question' te gebruiken: 'Zou u verbaasd zijn als uw patiënt binnen een jaar is overleden?' Als het antwoord op deze vraag 'nee' is, kan dit gebruikt worden om de palliatieve fase te markeren en daarover met de patiënt in gesprek te gaan. Naast de surprise question zijn er verschillende scores beschikbaar die de prognose van een dialysepatiënt kunnen inschatten. Meer details hierover zijn te vinden in de richtlijn '[Nierfunctie vervangendebehandeling](http://www.richtlijnen database.nl/)' (<http://www.richtlijnen database.nl/>).

De werkgroep is van mening dat de multidimensionele benadering zoals gepropageerd in de definitie van palliatieve zorg van de WHO evenzeer van toepassing is bij patiënten met eindstadium nierfalen die een ingeschatte levensverwachting hebben van meer dan een jaar.

Als duidelijk is dat een patiënt binnen afzienbare tijd zal overlijden, wordt hij niet zomaar met die prognose geconfronteerd, maar tast de zorgverlener af in hoeverre de patiënt open staat voor deze informatie en over welke veerkracht hij of zij beschikt [Spreeuwenberg 2013<sup>136</sup>]. De informatievoorziening is geen eenmalige gebeurtenis, maar is onderdeel van een proces dat de patiënt kan helpen zijn situatie en het naderende overlijden onder ogen te zien. Dit vraagt veel aandacht, expertise en onderlinge afstemming tussen de zorgverleners die werkzaam zijn in de palliatieve zorg.

Twee onderzoeken bij dialysepatiënten laten zien dat bij een ontkennend antwoord (gegeven door nefroloog of verpleegkundig specialist) op de 'surprise question' de kans op overlijden binnen een jaar circa 3,5 keer groter is dan bij een bevestigend antwoord (25-29% versus 6-10%) [Moss 2008<sup>89</sup>, Pang 2013<sup>106</sup>]. Een ontkennend antwoord was in deze studies geassocieerd met een lagere performance status en meer comorbiditeit. Een derde onderzoek werd verricht bij vier groepen patiënten met nierfalen: groep 1: patiënten die besloten niet te starten met dialyse; groep 2: patiënten met een mislukte niertransplantatie; groep 3: patiënten die besloten om te stoppen met dialyse; groep 4: dialysepatiënten tegen het einde van hun leven [Feyi 2013<sup>43</sup>]. Als het antwoord op de 'surprise question' 'nee' was, overleed 32% binnen een jaar versus 8% in de groep waarbij een bevestigend antwoord werd gegeven. De voorspellende waarde van het antwoord 'nee' bedroeg 93% resp. 88% in de studies van Pang en Feyi [Pang 2013<sup>106</sup>, Feyi 2013<sup>43</sup>].

Vooraf bij oudere dialysepatiënten moet de 'surprise question' regelmatig opnieuw worden gesteld, zeker als de alarmsignalen optreden die hiervoor genoemd zijn als uiting van kwetsbaarheid. Ook de patiënt zelf, naasten of andere zorgverleners kunnen bij de behandelaar aangeven dat ze beseffen dat het overlijden waarschijnlijk binnen een jaar zal plaatsvinden. Dit brengt voor de betrokkenen heroriëntatie op het levensperspectief en het zoeken naar een nieuwe balans met zich mee. Ook bij een langere levensverwachting is het belangrijk om regelmatig (bijvoorbeeld bij de reguliere jaargesprekken) een gesprek te voeren om de situatie en de wensen van de patiënt en naasten te evalueren.

Als besloten is om de dialyse te staken (zie hoofdstuk [Starten/staken dialyse](#)) is het vrijwel zeker dat de patiënt binnen 1-3 weken zal komen te overlijden. Dit is mede afhankelijk van de restdiurese en co-morbiditeit. Afhankelijk hiervan kan de periode in zeldzame gevallen korter of langer zijn. Bij het inventariseren van de wensen met betrekking tot het levenseinde dient er ook expliciet aandacht te zijn voor de gewenste plek van overlijden.

In alle situaties is het belangrijk om een individueel zorg- en behandelplan op te stellen, gebaseerd op de individuele doelen, behoeften, grenzen en wensen van de patiënt. Hierbij wordt ook aandacht besteed aan het behalen van behandeldoelen zoals in kwaliteitsrichtlijnen vastgelegd, of wordt gekozen voor een minder strikte aanpak, meestal gepaard gaande met minder medicatie of een kortere dialyzeduur.

Daarbij wordt geanticipeerd op situaties die zich in de toekomst kunnen voordoen (waarbij ook het staken van de dialyse aan de orde kan komen) en kan het gesprek worden aangegaan over wensen van de patiënt ten aanzien van het levenseinde (zie ook hoofdstuk [Advance Care Planning](#)).

Praktische handvaten hoe dit gesprek aan te pakken kunnen gevonden worden in de KNMG-brochure 'Tijdig spreken over het levenseinde'. De KNMG heeft zowel voor de arts als voor de patiënt een brochure gemaakt ter voorbereiding op dit gesprek

(<https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen./dossiers/spreken-over-het-levenseinde.htm>).

Eventueel kan gebruik gemaakt worden van een checklist (zie [bijlage A Checklist palliatieve zorg bij stoppen dialyse](#)).

Het gesprek over het opstellen van een individueel zorgplan vereist specifieke communicatieve vaardigheden en kennis bij mensen die laaggeletterd of anderstalig zijn dan wel bij mensen met een andere culturele achtergrond.

Schakel een professionele tolk in bij patiënten die beperkt Nederlands spreken, ook indien de naasten bereid zijn te tolken.

Zie ook de eerder genoemde [richtlijn Handreiking palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond](#).

Davison [Davison 2012<sup>22</sup>] geeft het volgende raamwerk voor palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen:

***Figuur 2. Raamwerk voor palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen [Davison 2012<sup>22</sup>].***

## **Betrokken disciplines en taakverdeling**

### **Aanbevelingen:**

Welke disciplines zijn betrokken bij palliatieve zorg voor patiënten met eindstadium nierfalen en hoe is de taakverdeling?

Methodiek: Consensus based

## Aanbevelingen

Bij patiënten met eindstadium nierfalen:

- Zorg voor duidelijkheid over de taakverdeling en voor goede afstemming en overdracht tussen alle betrokken zorgverleners. Zorg voor voldoende afstemming en communicatie tussen huisarts of specialist ouderengeneeskunde en nefroloog en doe dit zo vroeg mogelijk in het behandeltraject. Zorg dat het voor de patiënt op ieder moment duidelijk is wie de hoofdbehandelaar is.
- Vraag bij moeilijk behandelbare symptomen en/of complexe problemen hulp van deskundigen, bijvoorbeeld van een palliatief team.

## Overwegingen:

Palliatieve zorg voor patiënten met nierfalen wordt verleend door een multidisciplinair team, waarbij de patiënt centraal staat. Ieder lid van het team heeft zijn specifieke deskundigheid. De belangrijkste betrokkenen zijn de nefroloog, huisarts of specialist ouderengeneeskunde en dialyseverpleegkundige. Daarnaast zijn betrokken: diëtist, medisch maatschappelijk werker, GZ-psycholoog en/of klinisch psycholoog, geestelijk verzorger en/of andere zorgverleners.

Om deze zorg goed te organiseren dient er sprake te zijn van deskundigheid, vaardigheden, heldere en eenduidige communicatie, afstemming, coördinatie en continuïteit [Spreeuwenberg 2013<sup>136</sup>]. Dit maakt dat duidelijk dient te zijn welke taken, rollen en verantwoordelijkheden ieder lid van het multidisciplinair team heeft. Daarbij is het van belang om de zorg op elkaar af te stemmen en de autonomie van de patiënt zoveel mogelijk te waarborgen [Spreeuwenberg 2013<sup>136</sup>].

Als er sprake is van moeilijk behandelbare symptomen en/of complexe problematiek kunnen deskundigen (bijv. een palliatief team) in consult worden gevraagd, zie

<https://www.iknl.nl/palliatieve-zorg/diensten/consultatie/consultatieteam>.

Een goede organisatie houdt in dat is afgesproken wie de hoofdbehandelaar is ([KNMG-Handreiking verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg](#)). In het ziekenhuis en voor alle dialysegerelateerde zaken zal dat in veel gevallen de nefroloog zijn. Afhankelijk van de aard van de behandeling (vooral als besloten is om dialyse niet te starten of om te stoppen met dialyse) en de verblijfplaats van de patiënt (thuis, in een hospice of in een verpleeghuis) kan het ook de huisarts respectievelijk de specialist ouderengeneeskunde zijn. De hoofdbehandelaar onderhoudt het contact met de patiënt en de overige zorgverleners. Er dient, zo vroeg mogelijk in het behandeltraject, sprake te zijn van voldoende afstemming en communicatie tussen huisarts of specialist ouderengeneeskunde en nefroloog.

## Psychosociale en spirituele zorg

### Aanbevelingen:

Hoe moet psychosociale en spirituele zorg voor patiënten met eindstadium nierfalen worden vormgegeven?

Methodiek: Consensus based

### Aanbevelingen

Bij patiënten met eindstadium nierfalen:

- Verleen (als arts of verpleegkundige of andere betrokken hulpverleners) basale psychosociale zorg door middel van goede voorlichting en steun bij het omgaan met de gevolgen van de ziekte en de behandeling hiervan. Voorwaarden voor goede basale psychosociale zorg zijn aandacht, actief luisteren en het op adequate wijze voeren van slechtnieuws-gesprekken.
- Onderken psychosociale en/of existentiële problematiek en heb oog voor de soms sterk verschillende culturele en levensbeschouwelijke achtergronden en daarbij behorende zorgbehoeften, waarbij verwijzing naar een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener (medisch maatschappelijk werker, GZ-psycholoog en/of klinisch psycholoog, psychiater, geestelijk verzorger of de POH GGZ van de huisarts) noodzakelijk is.

### Overwegingen:

Psychosociale hulpverlening in de palliatieve zorg heeft betrekking op eigenwaarde, inzicht en aanvaarding van de ziekte en de consequenties daarvan, communicatie, sociaal functioneren en relaties, die invloed hebben op het psychisch en emotioneel welbevinden van de patiënt en naasten [National Council for Palliative Care 1997<sup>96</sup>].

De volgende typen psychosociale hulpverlening worden onderscheiden, zie [richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg](#) en NHG-Standaarden [Angst](#) en [Depressie](#)):

- Basale psychosociale zorg;
- Gespecialiseerde psychosociale zorg, bijvoorbeeld door medisch maatschappelijk werker, GZ-psycholoog en/of klinisch psycholoog, psychiater, geestelijk verzorger of praktijkondersteuner GGZ van de huisarts (POH GGZ)

De bij de patiënt betrokken artsen en verpleegkundigen leveren de basale psychosociale zorg. Deze zorg is vooral gericht op het streven naar 'de menselijke maat', zodat de zorg niet alleen instrumenteel technisch maar ook anderszins als goed wordt ervaren. Basale psychosociale zorg bestaat uit goede voorlichting en steun bij het omgaan met de gevolgen van de ziekte en de behandeling ervan. Aandacht, actief luisteren en het op adequate wijze voeren van slechtnieuws-gesprekken zijn hierbij essentiële vaardigheden. Onderdeel van de basale psychosociale zorg is ook het signaleren van psychosociale en/of existentiële problematiek, waarvoor verwijzing naar een gespecialiseerde zorgverlener noodzakelijk is, zie [richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg](#).

Voor de meeste patiënten is deze basale psychosociale zorg, mits van goede kwaliteit, afdoende om zich samen met hun naasten adequaat aan de ziekte en de gevolgen daarvan aan te passen in de verschillende fasen van ziekte en/of herstel.

Let bij de psychosociale zorg op de soms sterk verschillende culturele en levensbeschouwelijke achtergronden en de daarbij behorende zorgbehoeften. Zie de [handreiking Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond](#).

Gespecialiseerde psychosociale ondersteuning wordt geboden door een medisch maatschappelijk werker, GZ-psycholoog en/of klinisch psycholoog, psychiater, geestelijk verzorger of praktijkondersteuner GGZ van de huisarts.

De medisch maatschappelijk werker richt zich op de patiënt in zijn sociale context. Naast aandacht voor de emotionele en psychische aspecten is er ook aandacht voor de praktische consequenties van het ziek zijn [Eskens 2010<sup>40</sup>]. Medisch maatschappelijk werkers ondersteunen bij de keuze van de dialysemodaliteit en begeleiden bij niet starten of stoppen met dialyse [Vereniging maatschappelijk werk nefrologie 2011<sup>140</sup>]. Daarnaast richten zij zich op de begeleiding van patiënten en hun naasten. Deze bestaat uit psychosociale hulpverlening bij verlies en rouw waarbij aandachtsgebieden en knelpunten op gebied van coping worden geïnventariseerd en gelokaliseerd en vervolgens systematisch behandeld. Ook psycho-educatie over verlies- en rouwverwerking vormt een belangrijk onderdeel [Eskens 2010<sup>40</sup>], zie [Handreiking bij helpen](#). De medisch maatschappelijk werker signaleert onderliggende of andere probleemgebieden waarvan wordt verondersteld dat zij van invloed zijn op het welbevinden van patiënt en het patiëntensysteem en op zijn draagkracht. Tevens biedt hij/zij ondersteuning bij ontspanning en verlichten van stress of pijn [Hofman 2010<sup>56</sup>]. Daarnaast wordt informatie gegeven over het omgaan met emoties en het belang van communicatie. Het helpen normaliseren van het doormaken van heftige emoties en deze weer in perspectief plaatsen is onderdeel van de hulpverlening. Tenslotte richt de begeleiding zich op informatie en advies bij materiële problemen.

Psychologen en/of psychiaters hebben een rol bij de gespecialiseerde psychosociale hulpverlening, bijvoorbeeld als er een vermoeden bestaat van (achterliggende) psychopathologie (zoals depressie of angst) of coping problematiek en hierbij diagnostiek en gespecialiseerde hulp nodig is [Bautovich 2014]<sup>10</sup>. Zie behandeling van [depressie](#).

Psychologen, geestelijk verzorgers en medisch maatschappelijk werkers bieden, indien nodig en gewenst, begeleiding bij verlies en rouw. Hiervoor verwijzen we naar de [richtlijn Rouw](#).

Spiritualiteit gaat over datgene wat van essentiële waarde en betekenis is voor mensen. In het algemeen wordt onderscheid gemaakt tussen religieuze en existentiële spiritualiteit, en is het verbonden met alle mogelijke bronnen van inspiratie, bijzonder of alledaags, godsdienstig of seculier, en kan het betrekking hebben op activiteiten, emotionele en intellectuele processen, zie [richtlijn Spirituele zorg](#).

Eindstadium nierfalen gaat vaak gepaard met veel lichamelijke en psychosociale stress, hetgeen invloed heeft op de manier waarop patiënten met nierfalen aankijken tegen de wereld om hen heen, hun eigen rol daarin en de toekomst. Spirituele factoren kunnen een belangrijke rol spelen in adaptatie aan hun

ziekteproces en daarmee samenhangende kwaliteit van leven.

Diverse onderzoeken laten zien dat spirituele factoren in belangrijke mate de kwaliteit van leven bij patiënten met nierfalen bepalen [Kimmel 2003<sup>66</sup>, Davison 2010<sup>23</sup>, Finkelstein 2007<sup>44</sup>]. In de studie van Kimmel et al. werd vooral bij vrouwen een positieve associatie gevonden tussen religieuze dimensies van spiritualiteit en kwaliteit van leven. In een recenter prospectief cohort bij voornamelijk blanke patiënten met stadium 4 of 5 nierinsufficiëntie werd bij een uitgebreidere analyse naar zowel de religieuze als de existentiële aspecten van spiritualiteit gekeken [Davison 2010<sup>23</sup>]. Hierbij werd geen associatie gevonden tussen religieuze scores en kwaliteit van leven, maar wel tussen existentiële scores en kwaliteit van leven. Dit verschil tussen de invloed van religieuze en existentiële spiritualiteit kan dus van belang zijn in de begeleiding van patiënten met nierfalen en palliatieve zorgbehoeften.

Spirituele zorg is zorg voor datgene wat voor patiënten en hun naasten van existentieel belang is [Ettema 2010<sup>41</sup>]. Vanuit deze invalshoek kan het omgaan met de nierziekte en de vraag al dan niet met dialyse te starten, of met de dialyse te stoppen, gezien worden als een existentiële opgave, een lot waar tegenover je eigen persoonlijke positie in kunt nemen: Wat betekent het voor mij, zoals ik ben en verbonden ben met anderen, deze ziekte te moeten (ver)dragen? Hoe kan ik hierin mezelf blijven? [Pool 2009<sup>110</sup>]. Artsen, verpleegkundigen, medisch maatschappelijk werkers en psychologen kunnen geconfronteerd worden met dit soort vragen en zullen hierin binnen hun eigen domein en expertise hulp moeten bieden. Indien de hulpverlener tegen zijn deskundigheidsgrenzen aanloopt, dan is consulteren of verwijzen naar een andere hulpverlener met expertise op dit vlak (in dit geval de geestelijk verzorger) een logische stap.

## Starten /staken dialyse

### Aanbevelingen:

Hoe is de gang van zaken rond de beslissing om bij patiënten met eindstadium nierfalen dialyse niet te starten of om dialyse te staken?

Methodiek: Consensus based

### Aanbevelingen

Bij patiënten met eindstadium nierfalen, waarbij overwogen wordt om dialyse niet te starten of om dialyse te staken:

- Draag zorg voor een zorgvuldige besluitvorming volgens de uitgangspunten van [gedeelde besluitvorming](#), waarbij de voor- en nadelen van het starten of het stoppen met dialyse tegen elkaar worden afgewogen. Bespreek daarbij het te verwachten beloop als wordt besloten om niet te starten of om te stoppen met dialyse;
- Bespreek met de patiënt (in het bijzijn van zijn naasten of op wens van de patiënt alleen met de patiënt) de volgende zaken:
  - ◆ De ingeschatte levensverwachting (rekening houdende met de wens en het vermogen van de patiënt om hierover geïnformeerd te worden);
  - ◆ De huidige symptomatologie en de symptomen die in de nabije toekomst verwacht kunnen worden;
  - ◆ De mogelijkheid van ultrafiltratie bij dyspneu door overvulling;
  - ◆ Aanpassen van medicatie;
  - ◆ Adviezen ten aanzien van vocht en voeding;
  - ◆ Beleid ten aanzien van reanimeren en eventueel ICD;
  - ◆ Aanwijzen van wettelijk vertegenwoordiger;
  - ◆ Wettelijke regelingen (testament, wilsbeschikking e.d.);
  - ◆ Gewenste plaats van overlijden;
  - ◆ Beslissingen rond het levenseinde, zoals wel of niet reanimeren, palliatieve sedatie en euthanasie (zie ook hoofdstuk [Advance care planning](#)).
  - ◆ De wens van patiënt en/of naasten tot nadere psychosociale begeleiding.
  - ◆ Benoem de mogelijkheid (vooral bij het niet starten van dialyse) om op het besluit terug te komen;
  - ◆ Bied psychosociale begeleiding in de vorm van een nazorggesprek aan.
- Indien besloten wordt om dialyse niet te starten:
  - ◆ Bepaal het moment waarop de zorg wordt overgedragen;

- ◆ Draag dan de zorg mondeling en schriftelijk over aan de behandelend arts (huisarts, specialist ouderengeneeskunde of hospice-arts) en naar een thuiszorgorganisatie indien nodig en gewenst door patiënt en naasten.
- Indien besloten wordt om de dialyse te staken:
  - ◆ Draag de zorg direct mondeling en schriftelijk over aan de huisarts, specialist ouderengeneeskunde of hospice-arts en naar een thuiszorgorganisatie indien nodig en gewenst door patiënt en naasten.

### Overwegingen:

Dialyseren is een ingrijpende behandeling. Bij de meeste mensen weegt de wil om (langer) te leven sterker dan de nadelen van de behandeling. Dit geldt echter niet voor iedereen. Sommige patiënten vinden de impact van dialyse te groot. Ook kan vanuit medisch perspectief de inschatting bestaan dat dialyse te belastend is voor een patiënt of niet zinvol in het licht van de prognose van de patiënt.

Het is van belang om tijdens de periode van besluitvorming om te starten of te stoppen met dialyse, de uitgangspunten van de ['gedeelde besluitvorming'](#) te volgen. Daarbij is het belangrijk om vast te leggen welke naasten betrokken worden in dit proces, maar ook om de patiënt alleen te spreken, naar gelang de wens van de patiënt. Het kan voorkomen dat een besluit om niet te starten of om te stoppen met dialyse voor de directe omgeving zo confronterend is dat dit de patiënt ervan weerhoudt vrijuit te spreken in aanwezigheid van zijn naasten.

In het algemeen zal de beslissing om al dan niet te starten met dialyse in de multidisciplinaire setting van een pre-dialyse/nierfalen-polikliniek worden genomen. Hierbij spelen naast de patiënt vooral nefroloog, dialyseverpleegkundige en medisch maatschappelijk werker een rol. Andere zorgverleners zoals huisarts, specialist ouderengeneeskunde, GZ-psycholoog en/of klinisch psycholoog, geestelijk verzorger of psychiater kunnen zo nodig mede een rol spelen bij het besluitvormingsproces.

Na het besluit om niet met dialyse te starten is de overleving erg variabel. Sommige patiënten kunnen nog enkele jaren met een eGFR van 10 ml/min leven, terwijl anderen snel achteruit gaan en spoedig komen te overlijden. De hoeveelheid en de ernst van de klachten gedurende dit proces zijn ook erg variabel. Het is voor de patiënt van groot belang dat dit besproken wordt. Uiteraard dient rekening te worden gehouden met laaggeletterdheid, beperkte gezondheidsvaardigheden en etnische, levensbeschouwelijke en culturele factoren die van invloed zijn op het vermogen om informatie te ontvangen en/of te communiceren over de prognose.

Het besluit om te stoppen met dialyseren wordt vaak voorafgegaan aan een periode van progressieve achteruitgang in algeheel lichamelijk en/of psychisch welbevinden. Bij de dialyse betrokken zorgverleners hebben een belangrijke signalerende rol bij de vraag (al dan niet van de patiënt afkomstig) of er overwogen moet worden om de dialyse te staken.

Na het stoppen van dialyse zal de patiënt in het algemeen snel komen te overlijden. De levensverwachting na het staken van de dialyse is gemiddeld 8 dagen, met variaties van 1-2 dagen tot 2-3 weken (Murtagh 2007<sup>92</sup>). Naast de comorbiditeit spelen de rest-nierfunctie en diurese hierbij een belangrijke rol. Voor het informeren van de patiënt en diens naasten over de stervensfase kan gebruik gemaakt worden van schriftelijke informatie (zie [bijlage C Informatie voor de naasten over de stervensfase na beëindiging van de dialysebehandeling](#)).

Bij een eerder genomen besluit om niet te starten met dialyseren, ligt het niet voor de hand om op een later tijdstip alsnog met dialyse te beginnen. De optie om ondanks het eerder genomen besluit alsnog met dialyse te starten, eventueel voor een proefperiode, kan desondanks altijd overwogen worden in overleg met de nefroloog en andere betrokkenen. Hierbij is het wel van belang om zowel de reden waarom eerder besloten is om niet te starten met dialyse, als ook de beweegredenen om terug te komen op dat besluit, in beschouwing te nemen. Gezamenlijk zal dan bekeken moeten worden of de verwachtingen realistisch zijn, en reden zijn om het oorspronkelijke besluit tot niet-dialyse te herzien. Dezelfde overwegingen gelden in principe voor een genomen besluit om te stoppen met dialyseren. Er is dan echter veel minder tijd om op dit besluit terug te komen.

Indien besloten wordt om niet te starten met dialyse zijn een aantal zaken van belang:

- De huidige symptomatologie en de symptomen die in de nabije toekomst verwacht kunnen worden.



De huidige symptomen kunnen in kaart gebracht worden met het [Utrecht Symptoom Dagboek](#) (De Graeff 2016). Zie behandeling van verschillende [symptomen](#);

- Continueren of aanpassen van medicatie;
- Adviezen t.a.v. dieet en vochtinname;
- De patiënt bevragen wie zijn wettelijk vertegenwoordiger is/moet zijn (lieft al in een eerder stadium);

Wanneer de patiënt niet meer in staat is zijn/haar wensen te uiten, dan kan de wettelijke vertegenwoordiger de belangen van de patiënt verwoorden. Volgens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) kunnen (in hiërarchische volgorde) de volgende personen vertegenwoordiger zijn, zie <http://wetten.overheid.nl/BWBR0005290/volledig/geldigheidsdatum>:

1. Curator/mentor, benoemd door de rechter;
2. De schriftelijk gemachtigde, benoemd door de patiënt zelf (in een schriftelijke verklaring);
3. De echtgenoot, de geregistreerde partner of andere levensgezel van de patiënt;
4. Een ouder/kind/broer/zuster;

- Wettelijke regelingen (testament, wilsbeschikking e.d.);
- Gewenste plaats van overlijden;
- Beslissingen rond het levenseinde, zoals de wens om al dan niet gereanimeerd te worden, palliatieve sedatie en euthanasie, zie <http://www.knmg.nl/Dossiers-9/Dossiers-thematrefwoord/Levenseinde/Spreken-over-levenseinde.htm>.
- [Advance care planning](#);
- Bespreek met de patiënt en/of naasten de wens tot nadere psychosociale hulpverlening.

De nefroloog schat bij niet starten van de dialysebehandeling in wanneer het moment er is van overdracht naar de huisarts of specialist ouderengeneeskunde dan wel hospice-arts.

Indien besloten wordt om te stoppen met dialyse zijn van belang:

- De huidige symptomatologie en de symptomen die in de nabije toekomst verwacht kunnen worden. De huidige symptomen kunnen in kaart gebracht worden met het [Utrecht Symptoom Dagboek](#) (2010). Zie behandeling van verschillende [symptomen](#);
- Aanpassing van medicatie, waarbij alle medicatie die niet bijdraagt aan symptoomverlichting kan worden gestaakt;
- Adviezen t.a.v. vochtinname en voeding. Om dyspneu door overvulling te beperken wordt het handhaven van een vochtbeperking meestal geadviseerd.
- Afhankelijk van de wensen van patiënt en bijdrage aan kwaliteit van leven kunnen dieetrestricties (zoals eiwit, natrium en kaliumbeperking) worden opgeheven, zodat patiënt nog kan genieten van de voeding die hij/zij wil. Uitleg over de kans op een sneller overlijden door hartstilstand ten gevolge van hyperkaliëmie zal daarin moeten worden meegenomen.
- Na het stoppen van de dialyse bestaat er in uiterste gevallen een mogelijkheid voor geïsoleerde ultrafiltratie, waarbij alleen vocht aan het bloed onttrokken wordt. Er kan hiervoor een indicatie zijn bij ernstige [dyspneu](#) ten gevolge van overvulling. Het is in het algemeen echter niet wenselijk om de patiënt daarvoor weer naar de dialyseafdeling te moeten vervoeren;
- Zet eventueel aanwezige ICD uit. Zie hiervoor de [richtlijn ICD en het levenseinde](#).
- De patiënt bevragen wie zijn wettelijk vertegenwoordiger is/moet zijn (lieft al in eerder stadium); Wanneer de patiënt niet meer in staat is zijn/haar wensen te uiten, dan kan de wettelijke vertegenwoordiger de belangen van de patiënt verwoorden. Volgens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) kunnen (in hiërarchische volgorde) de volgende personen vertegenwoordiger zijn, zie <http://wetten.overheid.nl/BWBR0005290/volledig/geldigheidsdatum>:

1. Curator/mentor, benoemd door de rechter;
2. De schriftelijk gemachtigde, benoemd door de patiënt zelf (in een schriftelijke verklaring);
3. De echtgenoot, de geregistreerde partner of andere levensgezel van de patiënt;
4. Een ouder/kind/broer/zuster;

- Wettelijke regelingen (testament, wilsbeschikking e.d.);
- Gewenste plaats van overlijden;
- Beslissingen rond het levenseinde, zoals palliatieve sedatie en euthanasie, zie <http://www.knmg.nl/Dossiers-9/Dossiers-thematrefwoord/Levenseinde/Spreken-over-levenseinde.htm>.



- Bespreek met de patiënt en/of naasten de wens tot nadere psychosociale hulpverlening.

Wanneer de patiënt niet opgenomen is of blijft, draagt het multidisciplinaire team bij het stoppen van de dialysebehandeling de palliatieve zorg direct over aan de huisarts, specialist ouderengeneeskunde of hospice-arts. Al in de fase waarin de nefroloog samen met de patiënt overweegt de dialyse te staken, wordt contact opgenomen met de toekomstige behandelend arts (de huisarts, specialist ouderengeneeskunde of hospice-arts) zodat deze tijdig betrokken wordt bij de begeleiding tijdens de laatste levensfase en kan werken aan (het opbouwen van) een vertrouwensrelatie met de patiënt. Afhankelijk van de mogelijkheden en wensen van patiënt en familie kan gekozen worden voor verblijf thuis met inschakeling van (terminale) thuiszorg of overplaatsing naar een verpleeghuis of hospice.

Het volgende contact tussen de nefroloog en de huisarts dan wel specialist ouderengeneeskunde of hospice-arts vindt plaats een paar dagen voor de overdracht (indien het gesprek tot daadwerkelijk stoppen met dialyse heeft plaatsgevonden). Hier worden de te verwachten problemen in de laatste fase besproken. Er volgt een schriftelijke overdracht met verwijzing naar de voorliggende richtlijn. In de overdracht worden de contactgegevens van het behandelteam vermeld zodat deze bereikt kunnen worden voor overleg. Na de overdracht valt de volledige verantwoordelijkheid van zorg bij de huisarts dan wel specialist ouderengeneeskunde of hospice-arts. Nefroloog en behandelteam blijven voor de behandelend arts bereikbaar voor overleg.

Een zo volledig mogelijke overdracht is wenselijk. Problematiek op meerdere niveaus (lichamelijk, psychisch, sociaal en existentieel) wordt beschreven. Ook is het zinvol om (proactief) vooruit te kijken en te beschrijven welke problemen mogelijk bij deze patiënt kunnen ontstaan (zie ook hoofdstuk [Symptomen](#)). Een suggestie voor behandeling, dan wel de uitnodiging voor overleg kunnen een waardevolle overdracht van kennis betekenen. Als leidraad kan hiervoor [bijlage B Overdrachtsformulier palliatieve zorg](#) gebruikt worden.

Na het overlijden van de patiënt, wordt de nefroloog hierover ingelicht door de verantwoordelijke huisarts, specialist ouderengeneeskunde dan wel hospice-arts. Er is dan ook de mogelijkheid tot evaluatie van het zorgproces in de laatste levensfase van de patiënt.

Daarbij wordt er na het overlijden vanuit de afdeling dialyse contact opgenomen met de naasten en, naar behoefte, een nazorggesprek aangeboden in het kader van psychosociale begeleiding; zie Figuur 2 'Raamwerk voor palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen [Davison 2012<sup>22</sup>]'.

**Figuur 2. Raamwerk voor palliatieve zorg bij patiënten met eindstadium nierfalen [Davison 2012<sup>22</sup>].**

## Ondersteuning mantelzorgers

### Aanbevelingen:

Hoe kan de ondersteuning van de mantelzorgers van patiënten met eindstadium nierfalen worden vormgegeven?

Methodiek: Consensus based

### Aanbevelingen

Bij patiënten met eindstadium nierfalen:

- Maak afspraken over de taakverdeling tussen basale en specialistische psychosociale zorg met de betrokken hulpverleners.
- Identificeer de betrokken mantelzorgers;
- Geef de mantelzorgers voorlichting over de lichamelijke en psychische gevolgen van chronisch nierfalen en over de rol van medicatie en dieet;
- Stel de behoeften en voorkeuren van zowel de patiënt als de mantelzorgers in onderling overleg vast en probeer deze te integreren;
- Ondersteun de mantelzorgers bij het invullen van hun zorgtaken en het stellen van grenzen, stimuleer hun zelfzorg, bied ze emotionele steun en bevorder hun communicatie met de patiënt; Attendeer de mantelzorgers op mogelijkheden voor ondersteuning (landelijke vereniging Mezzo (<http://www.mezzo.nl/>), MEE en ouderenadvisering, medisch maatschappelijk werk, algemeen maatschappelijk werk, organisatie voor vrijwillige palliatieve zorg (<http://www.vptz.nl/>);
- Zorg voor een regelmatige evaluatie van ervaren symptoomlast en zorgbehoeften van de mantelzorgers en stel zo nodig het hele proces en systeem bij;
  - ◆ Signaleer tijdig tekenen van overbelasting (stressreacties, fysieke klachten, signalen wijzend op burnout), betrek huisarts, specialist ouderengeneeskunde en hospice-arts bij de begeleiding indien nodig en stem de begeleiding met elkaar af. Zorg zo nodig voor begeleiding van de mantelzorgers (d.m.v. doorverwijzing naar de juiste hulpverlener) en/of extra ondersteuning thuis;
- Attendeer de mantelzorgers op de mogelijkheid van respijtzorg.

### Overwegingen:

Door de hoge symptoomlast en de daarmee gepaard gaande noodzaak voor patiënten voor medicatie, dieet en frequente afspraken in het ziekenhuis, is de belasting van mantelzorgers van patiënten met eindstadium nierfalen hoog [Mashayekhi 2015<sup>82</sup>]. Dit kan leiden tot een grote mate van lichamelijke en emotionele stress en daarmee gepaard gaande klachten [Kuyper 2010]:

- stressreacties (slapeloosheid, gespannenheid, nervositeit);
- fysieke klachten (bijv. rugklachten, hoofdpijn, gebrek aan eetlust);
- burnout-verschijnselen (naast lichamelijke klachten ook een negatieve cynische houding, boosheid, afkeer van de situatie)

Dit kan tevens leiden tot verstoorde relaties en sociale isolatie [Hudson 2011<sup>59</sup>].

De [richtlijn Mantelzorg](#) signaleert problemen voor de mantelzorgers in de volgende domeinen:

- de omgang met alles wat de ziekte en de behandeling ervan met zich meebrengt;
- de belasting in het dagelijks leven;
- de gevolgen van de ziekte voor de identiteit en levensloop van de mantelzorgers;
- de gevolgen voor de partnerrelatie.

Mantelzorgers zien zichzelf vaak niet als zorgverlener. Zij vinden het vanzelfsprekend om voor hun naasten te zorgen. Mantelzorg biedt voldoening, maar kan ook leiden tot overbelasting. De waarde van mantelzorg is groot. De hulp die de mantelzorgers bieden draagt bij aan het welbevinden van en de zorg voor de patiënt.

Vaak ligt de nadruk op de belastende aspecten van mantelzorg, terwijl veel mantelzorgers de zorg voor een naaste juist ook als heel waardevol ervaren. Uit onderzoek blijkt dat mantelzorg kan leiden tot positieve gevolgen voor het welbevinden van de mantelzorgers op het gebied van fysieke en geestelijke gezondheid, persoonlijke groei en existentieel welbevinden [Jones 2011<sup>63</sup>]. Daarnaast komen voldoening, zelfwaardering en zingeving naar voren als mogelijk positieve gevolgen [Hebert 2006<sup>53</sup>]. Juist aandacht voor de positieve aspecten van mantelzorg kan de mantelzorgers helpen om er bewust voor te blijven kiezen [Cuijpers 2012<sup>20</sup>].

Zorgverleners hebben een belangrijke taak bij het signaleren van problemen en/of knelpunten van de mantelzorgers. In de tweede lijn zijn dit met name de (eerst verantwoordelijke) dialyseverpleegkundige en medisch maatschappelijk werker. In de eerste lijn hebben de huisarts, de (wijk)verpleegkundigen/verzorgenden en de specialist ouderengeneeskunde of hospice arts hierin een belangrijke rol. Het is goed afspraken te maken over de onderlinge taakverdeling.

De zorgverleners voeren een inventariserend gesprek met de patiënt en de mantelzorgers. Dit gesprek heeft tot doel de door de mantelzorgers ervaren druk (draaglast) en de mogelijkheden van de mantelzorgers (draagkracht) te inventariseren. Daarmee krijgen de zorgverleners zicht op eventuele knelpunten in het verlenen van de mantelzorg. Tevens is er in dit gesprek aandacht voor de persoonlijke en sociale hulpbronnen van de mantelzorgers en hoe deze ingezet en/of vergroot kunnen worden. Door deze gesprekken worden mantelzorgers erkend en gewaardeerd in alle inspanningen die zij leveren.

In een recent Japans gerandomiseerd onderzoek leidde het aanbieden van speciale psychosociale ondersteuning (inclusief counseling en psychosociale interventies door een palliatieve verpleegkundige en medisch maatschappelijke werker) aan de mantelzorgers van een patiënt met eindstadium nierfalen die ervoor kiest om niet te starten met dialyse, tot minder belasting en stressgevoelens in vergelijking met de groep mantelzorgers die deze ondersteuning niet kregen [Chan 2015<sup>14</sup>]. In een consensusbijeenkomst [Family Caregiver Alliance 2006<sup>42</sup>] worden uitgangspunten geformuleerd om de begeleiding van mantelzorgers structureel vorm te geven:

- Identificeer de primaire en eventueel extra mantelzorgers;
- Stel de behoeften en voorkeuren van zowel de patiënt als de mantelzorgers in onderling overleg vast, en probeer deze te integreren;
- Help mantelzorgers zo nodig in het aanleren van vaardigheden die nodig zijn om hun zorgtaken te kunnen uitvoeren en beter te begrijpen;
- Zorg voor een regelmatige evaluatie en zo nodig bijstelling van het hele proces en systeem.

Ook de [richtlijn Mantelzorg](#) benadrukt dat de zorgverleners aandacht geven aan het ondersteunen van de mantelzorgers in hun zorgende rol en het belang van het stellen van grenzen hierin, het stimuleren van zelfzorg van de mantelzorgers, het bieden van emotionele steun en het bevorderen van communicatie tussen patiënt en mantelzorgers.

Naast bovengenoemde aandachtspunten is het bij de begeleiding van patiënten met nierfalen en hun mantelzorgers belangrijk om voorlichting te geven over chronisch nierfalen, de daarbij horende symptomen, en de rol van medicatie en dieet in de behandeling hiervan. Soms kunnen folders of verwijzingen naar professionele websites hierbij behulpzaam zijn. De ervaren lichamelijke en psychische symptomenlast en zorgbehoeften van patiënt en zijn naasten zijn aan verandering onderhevig. Een regelmatige update en bijstelling van behoeften en de daarbij horende zorg en interventies zijn daarom gewenst.

Mantelzorgers hebben vaak behoefte aan allerlei soorten van informatie. Bijvoorbeeld praktische informatie over hulpmiddelen, tijdelijke overname van zorg, lotgenotencontact of trainingen. Het is waardevol om de mantelzorgers de juiste weg te wijzen. Kennis of beschikbaarheid van de sociale kaart is dan ook van belang. Organisaties waarnaar doorverwezen kan worden zijn: organisaties voor mantelzorgondersteuning (o.a. Mezzo belangenorganisatie voor mantelzorgers, zie <http://www.mezzo.nl/>), gemeentelijk WMO-loket, MEE en ouderenadviesing, medisch maatschappelijk werk, algemeen maatschappelijk werk, organisatie voor vrijwillige palliatieve zorg, zie <http://www.vptz.nl/>).

Attendeer de mantelzorgers op respijtzorg. Dit is de tijdelijke en volledige overname van de zorg van een mantelzorgers, met als doel de mantelzorgers even vrijaf te geven. Respijtzorg kan zowel in de thuishouding als daarbuiten worden gegeven. Meer informatie, zie <http://www.respijtwijzer.nl/>.

# Communicatie en conflicten

## Aanbevelingen:

### Uitgangsvraag

Bij patiënten met eindstadium nierfalen: wat is het effect van het gebruik van communicatie- en/of conflicttechnieken op kwaliteit van leven of tevredenheid over de besluitvorming/het beslisproces over het stoppen of het wel of niet starten met dialyse?

- P Patiënten met eindstadium nierfalen
  - I Communicatie/conflicttechnieken
  - C Normale gesprekstechnieken
- Tevredenheid over besluitvorming/beslisproces over wel of
- O niet doorgaan of het wel/niet starten met dialyse, kwaliteit van leven

Methodiek: Evidence based (GRADE)

## Aanbevelingen

- Gebruik de methodiek van de gedeelde besluitvorming om te komen tot een voor alle partijen (patiënt, naasten en zorgverleners) acceptabel besluitvormingsproces ten aanzien van starten, niet starten of stoppen met dialyse.
- Schakel een professionele tolk in bij patiënten die beperkt Nederlands spreken, ook indien de familie bereid is te tolken.
- Indien gedeelde besluitvorming niet leidt tot consensus over het te voeren beleid: onderzoek met een stapsgewijze gespreksmethodiek de beweegredenen van de patiënt (en diens naasten) en probeer op deze wijze te komen tot een bevredigend besluit over de behandeling.
- Indien ook deze gesprekstechniek niet leidt tot een voor alle partijen aanvaardbare oplossing: Een second opinion door een onafhankelijk nefroloog of dialyseteam kan hierbij een onderdeel zijn. Daarnaast kan een mediator of extramurale medisch-ethische commissie ingeschakeld worden.
- Overweeg een tijdsgebonden proefperiode van dialyse als niet tot consensus kan worden gekomen.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Bij patiënten met eindstadium nierfalen is het van belang dat patiënten en hun naasten inzicht hebben in hun ziekteverloop om een weloverwogen keuze te kunnen maken ten aanzien van hun behandeling. Dit betreft in veel gevallen het al dan niet starten of het wel of niet voortzetten van dialyse.

Voor patiënten met eindstadium nierfalen is het belangrijk dat zij en hun naasten actief betrokken worden in de keuze bij deze beslissingen. Patiënten mogen van een zorgverlener verwachten dat hij exploreert wat zij over hun ziekte en prognose willen weten en hen aansluitend bij die wens informeert over het beloop van de ziekte, dit in verband met het feit dat niet alle patiënten op dezelfde wijze behoefte hebben aan openlijk uitgesproken prognose [De Graaff, 2012<sup>29</sup>]. Zie ook hoofdstuk [Advance Care Planning \(ACP\)](#) en de richtlijn 'Nierfunctie-ervangende behandeling' (<http://www.richtlijnenendatabase.nl/>, 2016). Tevens zijn recent twee keuzehulpen ontworpen, de Consultkaart en de Nierwijzer (<http://www.nierwijzer.nl/>) die behulpzaam kunnen zijn in de besluitvorming rondom wel of niet starten van dialyse. Bij patiënten met een niet-westerse achtergrond kan gebruik gemaakt worden van de [richtlijn Handreiking palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond](#).

In de praktijk blijkt dat conflicten kunnen ontstaan tussen patiënt en zorgverleners die deel uitmaken van het nefrologische team over beslissingen ten aanzien van dialyse [Galla 2000<sup>48</sup>, Moss 2010<sup>90</sup>].

In dit hoofdstuk wordt bekeken wat het effect is van het gebruik van communicatie- en/of conflicttechnieken op tevredenheid over de besluitvorming/het beslisproces over het wel of niet doorgaan of het wel of niet starten met dialyse en op kwaliteit van leven.

### Definities:

In deze richtlijn wordt gesproken over naasten, mantelzorgers en wettelijk vertegenwoordigers. Hiermee

wordt het volgende bedoeld:

Het begrip wettelijk vertegenwoordiger staat uitgelegd in de [Inleiding](#).

Mantelzorgers: alle hulp aan een hulpbehoevende door iemand uit diens directe sociale omgeving in Nederland. (Sociaal Cultureel Planbureau).

Mantelzorgers zijn dus mensen die langdurig en onbetaald zorgen voor een chronisch zieke of hulpbehoevende persoon uit hun omgeving. Dit kan een partner, ouder of kind zijn, maar ook een ander familielid vriend of kennis.

Mantelzorgers kiezen er niet voor om te gaan zorgen: het overkomt hen, omdat ze een emotionele band hebben met degene die zorg nodig heeft.

Naasten is een sociale term waarmee personen worden aangeduid die dicht bij iemand staan. Hier kan bijvoorbeeld gedacht worden aan de partner, familie, vrienden en aangenomen-aangetrouwde familie, waar een goede band mee is.

### Literatuur

Bij deze vraag is er systematisch literatuuronderzoek verricht waaruit naar voren is gekomen dat er geen studies zijn verricht met voldoende bewijslast.

### Conclusies:

Er kan op basis van het systematische literatuuronderzoek geen uitspraak worden gedaan over de invloed van communicatie/conflictechnieken op tevredenheid over de besluitvorming/het beslisproces over het wel of niet doorgaan of het wel of niet starten met dialyse en op kwaliteit van leven.

### Overwegingen:

Gedeelde besluitvorming

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met eindstadium nierfalen gedeelde besluitvorming, ook bekend als Shared Decision Making en samen beslissen, ondersteuning kan bieden aan patiënten, hun naasten en zorgverleners bij het maken van keuzes [Murray 2013<sup>91</sup>]. Bij gedeelde besluitvorming worden patiënten begeleid gedurende het proces van keuzes maken. Gedeelde besluitvorming gaat daarbij verder dan informed consent waarbij patiënten geïnformeerd worden over voordelen, risico's en alternatieven. Bij gedeelde besluitvorming [Elwyn 2012<sup>38</sup>] wordt allereerst aangegeven dat de patiënt een keuze heeft en dat de zorgverlener hem/haar bij die keuze kan begeleiden (keuzegesprek). Daarna worden de keuzemogelijkheden doorgesproken met de patiënt (en indien gewenst diens naaste) (optiegesprek), waarbij expliciet de situatie van de patiënt wordt betrokken.

Na een periode van bezinning, waarbij ook van gedachten kan worden gewisseld met naasten en andere ervaringsdeskundigen, wordt samen besloten welke optie het beste bij de patiënt en diens situatie past (besluitvormingsgesprek). Zie voor een uitgebreide beschrijving van de stappen binnen gedeelde besluitvorming en effecten daarvan de richtlijn 'Nierfunctie vervangende behandeling' (<http://www.richtlijndatabase.nl/>, 2016).

Het zal niet altijd mogelijk zijn om in het proces van gedeelde besluitvorming rond beslissingen over het niet starten of het staken van dialyse tot consensus te komen. Er kan een situatie ontstaan waarbij de zorgverlener een bepaalde behandeling, bijvoorbeeld voortzetten van de dialyse, medisch niet zinvol of zelfs schadelijk acht, en waarbij de patiënt en/of diens naasten zich niet kunnen neerleggen bij het staken ervan. Wanneer de patiënt en/of diens naasten en de zorgverlener niet tot overeenstemming komen, ontstaat een conflict over het te nemen besluit, waar in de procedure gedeelde besluitvorming niet is voorzien en welke een andere gesprekstechniek vereist.

Als de zorgverlener bemerkt dat er geen overeenstemming kan worden bereikt tijdens het proces van de gedeelde besluitvorming tussen de patiënt, de naaste(n) en de zorgverlener zijn ethische principes leidend, zoals respect voor de autonomie van de patiënt, weldoen, niet schaden, rechtvaardigheid en professionele integriteit die onderliggend zijn aan medische besluitvorming [Rinehart 2013<sup>128</sup>]. Hoewel de autonomie van de patiënt gerespecteerd dient te worden door de zorgverlener, betekent dit niet dat een zorgverlener verplicht is om tegemoet te komen aan alle wensen van de patiënt. Bij de keuze voor behandelopties kunnen medische (on)mogelijkheden soms een beperkende factor zijn, waardoor de patiënt niet altijd een vrije keuze in zijn behandeling heeft [Rinehart 2013<sup>128</sup>].

Communicatie- en conflictechnieken

Wanneer er onenigheid bestaat over de voor- en nadelen van starten of voortzetten van dialyse tussen de

patiënt of wettelijke vertegenwoordiger en het nefrologische team, is het wenselijk dat een andere communicatietechniek wordt toegepast die erop is gericht de onderliggende beweegredenen van de patiënt te onderzoeken [Rinehart 2013<sup>128</sup>]. Hiervoor kan een stapsgewijs opgebouwd gesprek tussen zorgverlener en patiënt (met of zonder diens naasten/vertegenwoordiger) worden gevoerd (zie figuur 1 Gesprekmodel van dit hoofdstuk). Doel is om een dreigend conflict over de behandeling te voorkomen. Dit stappenplan kan ook gebruikt worden, indien er conflictsituaties ontstaan tussen patiënt (en indien van toepassing ook diens naasten en/of vertegenwoordiger).

Ook de huisarts kan een rol spelen in het exploreren van de motieven van de patiënt of informatie verstrekken die van belang is voor diens situatie.

Als er sprake is van een taalbarrière is het belangrijk om (ook) een tolk in te schakelen. Het is in principe niet gewenst om uitsluitend via familie te communiceren.

- Stap 1 is het doorgronden van de beweegredenen van de patiënt om te kiezen voor (voortzetten van) een behandeling welke levensverlengend kan zijn maar geen uitzicht geeft op verbetering van kwaliteit van leven. De reden daarvoor kan bijvoorbeeld zijn gelegen in:
  - ◆ angst voor verdere achteruitgang, gepaard gaande met toename van lijden;
  - ◆ angst om opgegeven te zijn en daardoor geen aandacht van de behandelaar meer te krijgen;
  - ◆ onwetendheid over de slechte prognose die bij de fase van de ziekte hoort ;
  - ◆ de beperkte waarde die de behandeling nog heeft in deze fase,
  - ◆ het lot leggen in handen van een hogere macht.
- Stap 2 bestaat uit de vraag: 'Mag ik met u spreken over hoe het er nu met uw ziekte voorstaat?' en vervolgens via de methodiek 'vraag-vertel-vraag' de conversatie voeren. Hierin kan worden gevraagd wat de patiënt weet van zijn ziekte, en kan gedoseerd en passend bij wat de patiënt als antwoord geeft, over zijn situatie worden verteld, waarna gevraagd wordt wat de patiënt van het vertelde heeft begrepen. Hierin passen ook open vragen als: 'Wat is nu het meest belangrijk voor u?'; 'Waar hoopt u op?'; 'Waarover maakt u zich de meeste zorgen?'; en waarin op onrealistische verwachtingen kan worden geantwoord met 'Ik zou ook hebben gewild dat ....'.
- Bij stap 3 wordt samengevat hoe de patiënt tegenover de behandeling staat in relatie tot zijn medische conditie en de prognose en hoe de wens langer te leven (door te willen starten of niet te willen stoppen met dialyse) zich verhoudt tot verminderen van lijden.
- In stap 4 wordt ingegaan op getoonde emoties middels de methodiek met het acroniem NURSE:
  - ◆ **N**ame (benoem de emotie);
  - ◆ **U**nderstand (toon begrip voor de emotie);
  - ◆ **R**espect (toon respect voor hoe de patiënt met zijn ziekte is omgegaan);
  - ◆ **S**upport (ik zal u blijven helpen);
  - ◆ **E**xplore (laat patiënt meer vertellen over zijn situatie).
- Bij stap 5 wordt een behandelplan voorgesteld met de nadruk op wat gedaan gaat worden en minder op wat niet (meer) gedaan zal worden in lijn met wat in stap 3 als waarde voor de patiënt is vastgesteld.
- Bij stap 6 wordt overlegd over voor- en nadelen als er een discrepantie bestaat tussen het voorgestelde behandelplan en de wensen van de patiënt. Bij stap 7 worden de beweegredenen van de patiënt erkend om te kiezen voor een niet zinvol geachte en belastende behandelstrategie, zodat de patiënt zich gerespecteerd blijft voelen, maar stel vast welke grenzen er worden gesteld om met deze behandeling door te gaan.

Mocht bovenstaande stapsgewijze gesprekstechniek niet leiden tot een voor beide partijen bevredigend besluit over het niet starten of staken van dialyse dan kan een systematische procedure worden gevolgd om tot een oplossing te komen voor het conflict. Hierbij worden zorgverleners betrokken die tot het behandelteam rondom de patient behoren (bv andere nefroloog binnen het team). Later worden eventueel andere zorgverleners betrokken die niet tot het behandelteam rondom de patient behoren (ethische commissie).

Binnen deze procedure zou een second opinion door een onafhankelijk nefroloog of dialyseteam onderdeel kunnen zijn. Daarnaast kan een mediator of extramurale medisch-ethische commissie ingeschakeld worden.

Als tussenoplossing kan worden gekozen voor een zogenaamde 'tijdsgebonden proefperiode' binnen welke tijdsgrenzen de behandeling plaatsvindt en waarna geëvalueerd wordt aan de hand van tevoren vastgestelde criteria om te bepalen of de behandeling moet worden voortgezet of gestaakt [Rinehart

2013<sup>128</sup>]. Indien voor een proefperiode wordt gekozen zal het noodzakelijk zijn om een tijdelijke vaattoegang (meestal jugulariscatheter) te geven.







# Advance care planning

## Aanbevelingen:

### Uitgangsvraag

Leidt advance care planning bij patiënten met eindstadium nierfalen tot een betere kwaliteit van leven en/of hogere tevredenheid van de patiënt en de familieleden?

- P Patiënten met eindstadium nierfalen
- I Advance care planning
- C Geen advance care planning/standaard zorg
- O Kwaliteit van leven van de patiënt, tevredenheid van de patiënt en patiëntvertegenwoordiger met het besluitproces

Methodiek: Evidence based (GRADE)

## Aanbevelingen

Bij patiënten met eindstadium nierfalen:

- Maak ACP een onderdeel van de standaard (palliatieve) zorg.
- Start gestructureerde patiënt-georiënteerde ACP bij voorkeur in een vroeg stadium bij patiënten:
  - ◆ >75 jaar, *en/of*
  - ◆ met een negatief antwoord op de vraag of de behandelaar verbaasd zou zijn als de patiënt binnen een jaar overleden zou zijn (de zogenaamde surprise question, zie hoofdstuk 1), *en/of*
  - ◆ met een CCI  $\geq 6$  of CCI  $\geq 5$  met ziekenhuisopname in afgelopen 6 maanden, *en/of*
  - ◆ met de wens om niet te starten of te stoppen met dialyse, *en/of*
  - ◆ met de wens van de patiënt om ACP te bespreken.
- Neem als behandelend arts het initiatief voor het bespreekbaar maken van ACP.
- Hanteer een gestructureerde ACP-methode, zoals bijv. de SPIRIT-methode. Volg hierbij de volgende stappen:
  - ◆ Check het begrip van de patiënt over zijn huidige medische situatie, de prognose en de mogelijke toekomstige medische gebeurtenissen;
  - ◆ Onderzoek het begrip van toekomstige medische beslissingen;
  - ◆ Neem de onderbouwing van toekomstige medische beslissingen door;
  - ◆ Bied hulp aan de patiënt om mogelijke toekomstige complicaties en behandelingen te kunnen begrijpen, met gebruik van de wilsbeschikking;
  - ◆ Vat de conclusies samen, met aangeven van de noodzaak van een nieuw gesprek als de situatie of de wens van de patiënt verandert.
- Bespreek voor de patiënt relevante zaken zoals redenen om dialyse niet te starten of te staken, reanimatiebeleid, wilsbeschikking, gewenste plaats van overlijden en beslissingen rond het levenseinde, zoals palliatieve sedatie of euthanasie.
- Bepaal in overleg met de patiënt welke naasten betrokken worden bij de ACP. Bepaal in overleg met de patiënt wie als vertegenwoordiger wordt aangewezen voor situaties waarin de patiënt zelf niet meer in staat is om beslissingen te nemen.
- Betrek de huisarts of specialist ouderengeneeskunde (bij patiënten die - al dan niet tijdelijk - in het verpleeghuis verblijven) bij ACP.
- Leg een samenvatting van de ACP vast in het dossier van de patiënt.
- Evalueer minimaal 1 x per jaar de gemaakte afspraken van ACP.
- Schakel in geval van een taalbarrière een professionele tolk in.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Advance care planning (ACP) is een onderdeel van palliatieve zorg, waarbij op interactieve wijze wensen, doelen en voorkeuren van zowel patiënt als zijn naasten met betrekking tot toekomstige zorg en de laatste levensfase worden besproken en vastgelegd. Een belangrijk verschil met de gebruikelijke zorg is dat ACP gekenmerkt wordt door een structurele, vroegtijdige multidisciplinaire aanpak en vastlegging.

De laatste tijd is er in diverse gremia veel aandacht voor het thema ACP, waarbij dit als onderdeel van het geven van goede (palliatieve) zorg wordt gezien.

Zaken die bij ACP aan de orde kunnen komen zijn bijvoorbeeld situaties waarin men wil dat een behandeling gestopt of niet gestart wordt, reanimatiebeleid, wensen ten aanzien van plaats van overlijden en beslissingen rond het levenseinde zoals palliatieve sedatie of euthanasie. Voor (pre)dialysepatiënten betekent dit ook aandacht voor lichamelijke en emotionele aspecten, als ook spirituele zaken, die gerelateerd zijn aan het starten, het niet starten of het stoppen van dialyse.

Het is hierbij van belang dat de patiënt en zijn naasten begrip hebben van hun ziekte en prognose en van de verschillende behandelopties (inclusief conservatieve behandeling), en dat duidelijk is welke behandeldoelen bereikt willen worden. Dit vereist bij mensen die laaggeletterd zijn specifieke communicatieve vaardigheden (Heijmans 2016<sup>54</sup>). Bij anderstaligen kan inschakeling van een (professionele) tolk behulpzaam zijn. Gedeelde besluitvorming is een onmisbaar onderdeel van dit proces. Het wordt aanbevolen om iemand uit de nabije omgeving van de patiënt, die betrokken is bij het hele ACP proces, te machtigen om besluiten te mogen nemen op het moment dat de patiënt daar niet meer toe in staat is. Vooral voor dit laatste aspect van ACP is er de laatste tijd toenemende aandacht [Song 2010<sup>133</sup>]. In diverse patiëntengroepen is ACP geassocieerd met verbetering van kwaliteit van leven en tevredenheid over zorg rondom de laatste levensfase van zowel patiënt als familie en patiëntvertegenwoordigers [Detering 2010<sup>150</sup>], en gaat ACP gepaard met minder levensverlengende handelingen en meer gebruik van een hospice [Bernacki 2014<sup>149</sup>, Lorenz 2008<sup>151</sup>, Kirchhoff 2012<sup>57</sup>].

Ondanks het feit dat (oudere) dialysepatiënten gemiddeld een hogere mortaliteit hebben dan bijv. patiënten met kanker en hartfalen [Swidler 2012<sup>152</sup>] is advance care planning bij dialysepatiënten nog geen gewoonte. Het stoppen met dialyse is een belangrijke oorzaak van overlijden, met name in de oudere (>75 jaar) patiëntengroep. Desondanks is er slechts in een minderheid een gesprek geweest tussen patiënt, zijn/haar naasten en behandelteam over situaties en omstandigheden waarin de wens om te stoppen met dialyse zou kunnen ontstaan. Mede hierdoor ondergaan dialysepatiënten in de laatste maand van hun leven meer intensieve medische behandelingen dan bijv. patiënten met kanker of hartfalen, en overlijden ze vaker in het ziekenhuis in plaats van thuis of in een hospice [Wong 2012<sup>153</sup>, Davison 2010<sup>24</sup>].

Om die reden werd in de huidige richtlijn gekeken naar welke effecten en kenmerken van ACP beschreven zijn bij patiënten met eindstadium nierfalen.

## Literatuurbeschrijving

Beschrijving van de studies

Eén systematische review [Luckett 2014<sup>79</sup>] en drie gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs) [Song 2009<sup>135</sup>, Song 2010<sup>133</sup>, Song 2015<sup>134</sup>] evalueerden advance care planning bij patiënten met eindstadium nierfalen.

De systematische review van Luckett 2014 zocht naar studies over advance care planning bij patiënten met chronisch nierfalen en includeerde elke studie met informatie daarover [Luckett 2014<sup>79</sup>]. Er werden vier RCTs geïncludeerd, waarvan de eerste RCT [Perry 2005] over een interventie ging die voor de Nederlandse situatie niet relevant is (advance care planningssessie die door lotgenoten wordt gefaciliteerd). Van de tweede RCT [Singer 1995] werden geen relevante uitkomsten gerapporteerd. De Songstudie uit 2010 is een pilotstudie bij een beperkt aantal patiënten en met korte follow up van 1 week. Deze voegt naar het oordeel van de werkgroep zeer weinig toe aan de studie uit 2009 en is daarom niet meegenomen in de literatuurbeschuiving.

In de trial van Song 2009<sup>135</sup> werden 58 Afro-Amerikaanse patiënt-patiëntvertegenwoordigerparen gerandomiseerd tussen patient-centered advance care planning en de gebruikelijke zorg [Song 2009<sup>135</sup>]. De gebruikelijke zorg bestond uit een gesprek met een medisch maatschappelijk werker op de eerste dag van dialyse, waarin de patiënt schriftelijke informatie kreeg over een medische wilsbeschikking, eventuele vragen over de wilsbeschikking beantwoord werden, en de patiënt aangemoedigd werd om een medische wilsbeschikking te maken. Patient-centered advance care planning (SPIRIT: Sharing Patients's Illness Representations to Increase Trust) bestond uit een gesprek met een getrainde gezondheidswerker van één tot anderhalf uur. Het gesprek bestond steeds uit vijf onderdelen.

1. een check van het begrip van de patiënt en zijn naasten over de huidige medische situatie, prognose en mogelijke toekomstige medische gebeurtenissen, en de impact hiervan op zowel het leven van de patiënt als zijn naasten;
2. duidelijkheid krijgen over mogelijke misvattingen van de patiënt en zijn naasten over toekomstige medische beslissingen;
3. mogelijkheid bieden voor het delen van ideeën over de laatste levensfase en overlijden tussen patiënt en zijn naasten, waarbij verwachtingen en grenzen voor uitkomsten van behandeling

worden uitgesproken;

4. hulp aan de patiënt en zijn plaatsvervangend besluitvormer om mogelijke toekomstige complicaties en behandelingen te kunnen begrijpen en te weten hoe er dan gehandeld moet worden. Wensen hiervoor worden vastgelegd in een wilsbeschikking;
5. een samenvatting van de conclusies door de zorgverlener, met aangeven van de noodzaak van een nieuw gesprek als de situatie of de wens van de patiënt verandert, en de waarde van de discussie voor de patiënt en patiëntvertegenwoordiger.

De follow-up was tot drie maanden na dit gesprek.

In een latere RCT van Song 2015<sup>134</sup> werden 210 patiënt-patiëntvertegenwoordigerparen gerandomiseerd tussen patient-centered advance care planning (SPIRIT) en de gebruikelijke zorg [Song 2015<sup>134</sup>]. De patiëntselectie bestond uit dialysepatiënten met een hoge Charlson Comorbidity Index (CCI  $\geq$  6) (voor berekening zie: [http://nephron.com/cgi-bin/rpa\\_sdm.cgi](http://nephron.com/cgi-bin/rpa_sdm.cgi)) of ziekenhuisopname in afgelopen 6 maanden met een CCI  $\geq$  5, die minimaal 6 maanden dialyseerden. De gebruikelijke behandeling en de patient-centered advance care planning waren zoals bij Song 2009<sup>135</sup>, hierboven beschreven. Echter, de patient-centered advance care planning bestond uit twee gesprekken met een tussenpoos van twee weken. In het tweede, korte gesprek bij de patiënt thuis werd de medische wilsbeschikking besproken en eventuele onenigheid binnen de familie werd aan de orde gesteld. De follow-up was tot 12 maanden na het eerste gesprek.

#### Kwaliteit van het bewijs

Er werd afgewaardeerd volgens de GRADE-methode omdat twee trials een hoog risico op bias kenden, en één trial had een onbekend risico op bias. Voor bijna alle uitkomstmaten werd ook afgewaardeerd omdat het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) de Minimally Important Difference van 0,5 of -0,5 (uitgedrukt in de standardised mean difference) kruiste. Hiervoor werd als vuistregel aangehouden dat 0,2 een klein verschil tussen groepen betekent, terwijl 0,5 een matig verschil en 0,8 een groot verschil tussen groepen betekent [Guyatt 2013<sup>51</sup>].

#### Effect op kwaliteit van leven van de patiënt: kritische uitkomstmaat

De trial van Song 2009<sup>135</sup> rapporteerde over 'psychospiriteel welzijn' van de patiënt, met behulp van het 28-item Self-Perception and Relationship Tool na een follow-up van drie maanden [Song 2009<sup>135</sup>, Song 2010<sup>133</sup>]. Drie maanden na de interventie was het verschil in gemiddelde score -0,27 (95%BI: -0,78 tot 0,24) ten gunste van de SPIRIT methode.

#### Effect op tevredenheid patiënt: kritische uitkomstmaat

De trial van Song 2009<sup>135</sup> rapporteerde over de tevredenheid van patiënten, over de communicatie van hulpverleners over de zorg rondom het levenseinde en over de tevredenheid over de interactie met zorgverleners [Song 2009<sup>135</sup>, Song 2010<sup>133</sup>]. De communicatie werd gemeten aan de hand van scores op een schaal van 1-3 over aandacht en houding van hulpverlener, en of de wens ten aanzien van het einde van leven gehoord werd (hoe hoger de score, hoe beter de communicatie). Interactie werd gemeten d.m.v. een score (op een schaal van 1-4) van 5 vragen over specifiek gedrag van de hulpverlener aangaande mate van luisteren, uitleggen, respect, beschikbare tijd en participatie in de besluitvorming. Hoe lager de score, hoe beter de interactie. Na drie maanden waren patiënten in de patient-centered advance care planning groepen meer tevreden over de communicatie van de hulpverlener over zorg rond het levenseinde, vergeleken met de patiënten in de groep die de gebruikelijke interventie kreeg (verschil in gemiddelde somscore op een schaal van 3-12 (hogere scores betekenden betere communicatie) 3,78 (95%BI: 2,29 tot 5,27). Na drie maanden waren patiënten in de patient-centered advance care planning groepen meer tevreden over de interactie met de hulpverlener over zorg rond het levenseinde, vergeleken met de patiënten in de groep die de gebruikelijke interventie kreeg (verschil in gemiddelde scores op een generiek instrument met een schaal van 5-20 (lagere scores betekende betere interactie), -1,61 (95%BI: -2,65 tot -0,57).

De trial van Song 2015<sup>134</sup> rapporteerde over de Patient Decisional Conflict Scale (PDCS), een instrument dat meet of iemand het moeilijk vond een beslissing te nemen [Song 2015<sup>134</sup>]. Een score kan variëren van één tot vijf en een score van twee of hoger duidt op moeilijkheden bij het nemen van een beslissing. Twee maanden na de advance care planning interventie was er geen verschil tussen behandelgroepen, gemeten met de PDCS (gemiddelde score PDCS 1,7 (standaard deviatie (SD) 0,5 vs. 1,7 (0,5)). Na zes en 12 maanden waren er kleine, statistisch significante verschillen tussen de behandelgroepen (1,6 (SD: 0,5) vs. 1,8 (SD: 0,4),  $p=0,007$ , respectievelijk 1,6 (SD: 0,4) vs. 1,8 (SD: 0,5),  $p<0,01$ ).

#### Effect op tevredenheid van de patiëntvertegenwoordiger: kritische uitkomstmaat

De trial van Song 2009<sup>135</sup> rapporteerde over de tevredenheid van patiëntvertegenwoordigers over de communicatie van hulpverleners over de zorg rondom het levenseinde, en de tevredenheid over de interactie met zorgverleners [Song 2009<sup>135</sup>, Song 2010<sup>133</sup>]. Na drie maanden waren patiëntvertegenwoordigers in de patient-centered advance care planning groepen meer tevreden over de communicatie van de hulpverlener over zorg rond het levenseinde, vergeleken met patiëntvertegenwoordigers in de groep die de gebruikelijke interventie kreeg (verschil in gemiddelde scores op een generiek instrument met een schaal van 3-12 (hogere scores betekenden betere communicatie) respectievelijk 4,89 (95%BI: 3,58 tot 6,21) en 1,36 (95%BI: 0,38 tot 2,34). Na drie maanden waren patiëntvertegenwoordigers in de patient-centered advance care planning groepen meer tevreden over de interactie met de hulpverlener over zorg rond het levenseinde, vergeleken met de patiëntvertegenwoordigers in de groep die de gebruikelijke interventie kreeg (verschil in gemiddelde scores op een generiek instrument met een schaal van 5-20 (lagere scores betekende betere interactie), -1,47 (95%BI: -2,64 tot -0,30).

Song 2015<sup>134</sup> rapporteerde over het vertrouwen dat de patiëntvertegenwoordiger had in het nemen van een beslissing over de patiënt [Song 2015<sup>134</sup>]. Hiervoor werd een Decision Making Confidence Scale (DMCS) gebruikt (range: 1-4, hogere waarden geven meer vertrouwen aan). Na twee, zes en twaalf maanden follow-up was er nauwelijks verschil in scores tussen de twee behandelgroepen (3,7 (SD: 0,4) vs. 3,6 (SD: 0,5); 3,7 (SD: 0,4) vs. 3,6 (SD: 0,5); 3,7 (SD: 0,4) vs. 3,7 (SD:0,5)).

### **Conclusies:**

Er is bewijs van lage kwaliteit dat er drie maanden na de interventie geen verschil is in psychospiritueel welzijn van patiënten met eindstadium nierfalen, wanneer zij een advance care planning interventie kregen volgens de SPIRIT-methode, of wanneer zij de gebruikelijke zorg kregen.

Song 2009<sup>135</sup>

Er is bewijs van matige kwaliteit dat patiënten met eindstadium nierfalen tot drie maanden na een patient-centered advance care planning interventie volgens de SPIRIT-methode meer tevreden zijn over de communicatie\* van de hulpverlener over zorg rondom een mogelijk levenseinde, vergeleken met patiënten die de gebruikelijke zorg kregen.

Song 2009<sup>135</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat patiënten met eindstadium nierfalen tot drie maanden na een patient-centered advance care planning interventie volgens de SPIRIT-methode meer tevreden zijn over de interactie\* met de hulpverlener over zorg rondom een mogelijk levenseinde, vergeleken met patiënten die de gebruikelijke zorg kregen.

Song 2009<sup>135</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat patiëntvertegenwoordigers tot drie maanden na een patient-centered advance care planning interventie volgens de SPIRIT-methode meer tevreden zijn over de communicatie\* van en de interactie\* met de hulpverlener, over zorg rondom een mogelijk levenseinde, vergeleken met patiëntvertegenwoordigers die de gebruikelijke zorg kregen.

Song 2009<sup>135</sup>

Er is geen bewijs dat patiënt-centered advance care planning na 2, 6 en 12 maanden meer vertrouwen bij de patiëntvertegenwoordiger geeft in het nemen van de juiste beslissing over de patiënt dan bij de patiëntvertegenwoordigers die de gebruikelijke zorg kregen.

Song 2015<sup>134</sup>

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

\*voor uitleg begrip communicatie en interactie: zie 'Literatuurbeschrijving'.

### **Overwegingen:**

Naast de hierboven beschreven positieve effecten van gestructureerde ACP (gebaseerd op studies van lage kwaliteit) werd er ook een significant toegenomen overeenstemming (congruentie) van behandeldoelen tussen patiënt en zijn vertegenwoordiger gevonden en een significant toegenomen vertrouwen in de besluitvorming van de patiëntvertegenwoordiger in de eerste twee maanden na de

ACP-gesprekken [Song 2015<sup>134</sup>]. Na 6 en 12 maanden waren deze effecten verdwenen. Dit suggereert dat herhaling van gesprekken noodzakelijk is om het gunstige effect van ACP te handhaven.

Tevens rapporteerde de trial van Song 2015<sup>134</sup> ook over symptomen van angst, depressie en post-traumatische stress bij de nabestaanden op baseline en 2 weken, en 3 en 6 maanden na het overlijden van de patiënt, waarbij gebruik werd gemaakt van de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, range 0-21) en de Post Traumatic Stress Scale 10 (PTSS-10, range 10-70). Hogere scores geven meer intense symptomen aan. Na 2 weken namen in beide groepen de scores toe. Na 3 en 6 maanden waren de depressiescores in de patient-centered advance care groep significant lager dan in de controle groep (respectievelijk 3.3 en 3.4 versus 5.9 en 5.9,  $p < 0.01$ ). In multivariate analyse was er een significant effect van de interventie op angst en depressie na 3 en 6 maanden en op PTSS na 3 maanden.

Bij andere patiëntengroepen met beperkte levensverwachting zijn er aanwijzingen dat gestructureerde ACP bijdraagt aan een betere kwaliteit van zorg en tevredenheid van patiënten en hun naasten. In een RCT bij 309 opgenomen oudere patiënten (>80 jaar) met zowel internistische, cardiale als pulmonale problemen vond men dat 6 maanden na randomisatie tussen ACP en standaardzorg, ACP in 86% van de patiënten leidt tot bewustzijn en naleving van wensen rondom de laatste levensfase, terwijl dit in de controlegroep bij slechts 30% het geval was ( $p < 0.001$ ). De tevredenheid over de geleverde zorg was in de ACP-groep zowel bij de patiënten en hun familie significant groter dan in de controlegroep. Na overlijden hadden de familieleden van de overleden patiënten in de ACP-groep minder last van depressie, angst en posttraumatische stress dan de controlegroep [Detering 2010].

Hoewel bij de uitgangsvraag de effecten van ACP op de invulling en intensiteit van medische zorg in de laatste levensfase niet zijn meegenomen, kan dit wel een overweging zijn om ACP in deze patiëntengroep vorm te geven.

In een recente RCT van Kirchhoff et al. [Kirchhoff 2012<sup>67</sup>] waren 313 patiënten-patiëntvertegenwoordigers geïncludeerd, waarvan 134 patiënten eindstadium nierfalen hadden, terwijl de overige patiënten chronisch hartfalen hadden [Kirchhoff, 2012 #17]. Patiënten werden gerandomiseerd tussen patient-centered ACP en de gebruikelijke behandeling. Patiënten in de patient-centered ACP-groep kozen iets minder vaak voor intensieve behandelingen (zoals intensive care opname of reanimatie) dan de groep die de gebruikelijke zorg kreeg. De verschillen waren echter niet statistisch significant. Indien er een lage kans op overleving zou bestaan zou 21,4% vs. 26,6% ervoor kiezen om alle behandelingen te continueren, terwijl 72,9% vs. 54,7% er voor zou kiezen om alle behandelingen te stoppen. In het geval er reanimatie nodig zou zijn zou 32,8% vs. 53,1% kiezen voor reanimatie terwijl 27,1% vs. 18,8% ervoor zou kiezen om niet gereanimeerd te worden.

In tegenstelling hierop kozen patiënten uit de patient-centered ACP-groep in een trial van Song 2010<sup>133</sup> na een follow-up van één week iets vaker intensieve behandelingen dan de groep die de gebruikelijke interventie kreeg. Hoewel de statistische significantie van de verschillen niet werd gerapporteerd en het om zeer kleine aantallen patiënten ging, leken er wel grote verschillen in keuzes te bestaan tussen de twee groepen. Indien er een lage kans op overleving zou bestaan zou 80% in de patient-centered ACP groep vs. 28,6% in de controle groep ervoor kiezen om alle behandelingen te continueren; in het geval er reanimatie nodig zou zijn zou respectievelijk 90% vs. 57% ervoor kiezen om gereanimeerd te worden.

Aan welke voorwaarden zou ACP moeten voldoen?

ACP kan op verschillende wijzen worden vormgegeven. In de huidige praktijk vindt er in de meeste gevallen een gesprek plaats tussen de patiënt en één of meerdere hulpverleners, waarin wensen ten aanzien van reanimatie, intensieve behandelingen en een eventuele wilsbeschikking aan de orde komen. Hierbij is geen structureel format of follow-up gewaarborgd. Ook de rol van de naasten is hierin niet altijd duidelijk vastgelegd. Voor een structurele patiënt-georiënteerde ACP is dus meer nodig. Hierbij wordt in het zorgplan opgenomen wat de relevante lichamelijke, psychosociale en existentiële problemen van een patiënt zijn en hoe hierop geanticipeerd kan worden. Hierbij wordt rekening gehouden met bestaande problemen, maar ook met de te verwachten scenario's bij verandering van gezondheidstoestand. Zo kunnen zaken op tijd geregeld worden, kan de draaglast van de mantelzorg bewaakt worden en de eerste lijn tijdig geïnformeerd worden. Ook wordt vastgelegd wanneer bepaalde acties worden geëvalueerd (zie ook hoofdstuk [Organisatie van zorg](#)).

De eerder beschreven SPIRIT-methode in de onderzoeken van Song is een format waarin de ACP uitgewerkt kan worden.

In een recent kwalitatief onderzoek [Goff 2015] met diepte-interviews bij dialysepatiënten en hun familie is ook een aantal aandachtspunten aangaande implementatie van ACP geformuleerd. In dit onderzoek waren de dialysepatiënten van mening dat het initiatief voor ACP bij de nefrologen ligt en vroeg in het



ziekteproces moet worden opgepakt. Bij een (te) late start van ACP gaan belangrijke momenten voor vervulling van palliatieve zorgbehoeftes (zoals verder uitgewerkt in [hoofdstuk Organisatie van zorg](#)) verloren. Daarnaast is regelmatige (minimaal 1x per jaar) evaluatie van de gemaakte afspraken gewenst. Ook het belang van de betrokkenheid van de eerstelijnszorg wordt in dit onderzoek benadrukt. Specifieke onderwerpen die ter sprake zouden kunnen komen zijn redenen om dialyse niet te starten of te staken, reanimatiebeleid, wettelijke vertegenwoordigerschap wilsbeschikking, gewenste plaats van overlijden en beslissingen rond het levenseinde. Vertrouwen in en persoonlijke betrokkenheid van het betrokken behandelteam zijn van cruciaal belang voor een bevredigend ACP proces. In de onderstaande tabel staan een aantal best practice adviezen voor de invulling en uitvoering van ACP bij patiënten met nierfalen [Davison 2012<sup>22</sup>].

**Tabel 1 - Een benadering voor ACP bij patiënten met chronisch nierfalen [Davison 2012<sup>22</sup>]**

1. Identificeer patiënten met chronisch nierfalen waarvoor ACP zinvol is:
  - ◆ hoog risico op overlijden binnen een jaar;
  - ◆ stadium 5 nierfalen waarbij besloten is om niet te dialyseren;
  - ◆ als het antwoord op de surprise-question ('Zou ik verbaasd zijn als deze patiënt over een jaar zou zijn overleden?') 'nee' is;
  - ◆ functionele achteruitgang;
  - ◆ andere markeringspunten zoals ziekenhuisopname of acute ziekte;
  - ◆ slechte score in prognostische modellen;
  - ◆ hoge symptoomlast (fysiek, psychosociaal, existentieel);
  - ◆ overweging om dialyse niet te starten of te staken;
  - ◆ moeite met beslissingen en wensen rond het levenseinde;
  - ◆ verzoek van de patiënt en/of bij zorgen van patiënt en naasten over het levenseinde.
2. Bepaal het vermogen en de bereidheid van patiënt en naasten voor (een gesprek over) ACP aan hand van:
  - ◆ cognitieve vermogens;
  - ◆ psychische symptomen: angst, depressie;
  - ◆ culturele, religieuze en existentiële context;
  - ◆ taalbarrière;
  - ◆ ondersteuning door mantelzorg.
3. Licht ACP toe:
  - ◆ Leg de patiënt uit wat de betekenis en de waarde van ACP is;
  - ◆ Leg de patiënt uit dat hij/zij maximaal behandeld zal worden tenzij hij/zij aangeeft geen levensverlengende behandelingen te willen ondergaan;
  - ◆ Als de patiënt niet over levenseindevragen wil spreken, kan dit betekenen dat hij/zij dit nog niet betrekking vindt hebben op de eigen situatie;
  - ◆ Vraag na wie de wettelijk vertegenwoordiger van de patiënt is, en wie hij/zij bij de ACP wil betrekken, waarbij de mogelijkheid bestaat dat de patiënt de ACP gesprekken liever (eerst) met de naasten bespreekt dan met de eigen arts.
4. Maak afspraken over de ACP:
  - ◆ Bepaal voorkeuren en doelen ten aanzien van behandeling en zorg gedurende de laatste levensfase;
  - ◆ Beslissingen kunnen betrekking hebben op het al dan niet starten van dialyse, of stoppen van dialyse;
  - ◆ Bespreek de rol en de beslissingsbevoegdheden van de wettelijk vertegenwoordiger.
5. Leg afspraken over de ACP vast en maak afspraken over follow-up:
  - ◆ wilsbeschikking;
  - ◆ opdrachten in medisch dossier;
  - ◆ betrek zo nodig andere zorgverleners voor expertise en ondersteuning.

# Symptomen

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Slaapstoornissen

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): Wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op slaapstoornissen en kwaliteit van leven (O)?

- P Patiënten met eindstadium nierfalen en slaapstoornissen
- I Medicamenteuze behandeling: benzodiazepine-agonisten, melatonine
- C Andere medicamenteuze behandeling of placebo
- O Slaapstoornissen, kwaliteit van leven

Methodiek: Evidence based (GRADE)

### Aanbevelingen

Bij patiënten met slaapstoornissen bij eindstadium nierfalen:

- Hanteer een stapsgewijze benadering bij de behandeling van slaapstoornissen.
- Evalueer de oorzaak van het slaapprobleem. Behandel onderliggende lichamelijke en psychische symptomen en aandoeningen die leiden tot slaapproblemen. Pas medicatie aan, die leidt tot slaapstoornissen. Overweeg CPAP bij het slaap-apneusyndroom (mede aan de hand van de ingeschatte levensverwachting).

#### *Niet-medicamenteuze behandeling*

- Start met niet-medicamenteuze interventies en bespreek stapsgewijs slaaphygiëne-maatregelen, leefstijladviezen en ontspanningsoefeningen.
- Maak een individuele afweging of cognitieve gedragstherapie passend en haalbaar is.

#### *Medicamenteuze behandeling*

- Start met medicamenteuze behandeling indien de patiënt onvoldoende baat heeft bij niet-medicamenteuze interventies op de slaapkwaliteit.
- Kies bij milde inslaapproblemen of bij contra-indicaties voor benzodiazepine-agonisten een behandeling met melatonine 3 mg/dag om 21.00-22.00 uur. De optimale dosering melatonine en het optimale toedieningstijdstip zal per individu verschillen. Beoordeel het effect na 12 weken.
- Kies bij ernstige slaapproblemen, een acute behandelindicatie of een levensverwachting <4 weken voor een benzodiazepine-agonist.
- Kies bij inslaapproblemen voor zolpidem 5 tot 10 mg a.n. of zopiclon 3,75 tot 15 mg a.n. en bij doorslaapproblemen voor temazepam 10 tot 20 mg a.n. Start daarbij met de laagstgenoemde dosering en hoog zo nodig stapsgewijs op tot de hoogstgenoemde dosering. Het gebruik van slaapmiddelen met een lange halfwaardetijd (nitrazepam, diazepam en flurazepam) wordt afgeraden.
- Kies voor andere toedieningswegen (temazepam rectaal; lorazepam sublinguaal; midazolam buccaal of s.c.) als orale toediening niet mogelijk is.
- Overweeg bij onvoldoende reactie op melatonine en/of een benzodiazepine een sederend antihistaminicum (als toevoeging aan een benzodiazepine-agonist) of een sederend antidepressivum of antipsychoticum. Cave delier bij oudere patiënten.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

De prevalentie van slaapproblemen bij patiënten met eindstadium nierfalen is hoog: 50-80% van deze populatie ervaart klachten van een verstoord slaap-waak ritme [Edalat-Nejad 2013<sup>37</sup>, Koch 2008/2009<sup>73</sup>, Russcher 2013<sup>129</sup>]. Eén observationele studie toonde een vergelijkbare prevalentie van slaapstoornissen bij hemodialysepatiënten en patiënten die peritoneale dialyse ondergingen (52% versus 50%) [Holley 1992<sup>57</sup>]. Onder slaapproblemen vallen o.a. inslaapproblemen, slapeloosheid, frequent wakker worden, slaapapneusyndroom en een overmatige slaapbehoefte overdag. Slaapproblemen hebben een negatieve impact op de kwaliteit van leven [Edalat-Nejad 2013<sup>37</sup>, Koch 2009<sup>73</sup>, Russcher 2013<sup>129</sup>, Holley 1992<sup>57</sup>].

De onderliggende etiologie is vaak multifactorieel en omvat verschillende factoren waaronder lichamelijke klachten (pijn, jeuk, restless legs en/of andere symptomen), onderliggende aandoeningen (slaapapneusyndroom), medicatie (chronisch benzodiazepinegebruik), psychische problematiek (delier, depressie, angst) en sociale factoren. Slaapproblemen hebben een relatie met leefstijlfactoren (gebrek aan lichaamsbeweging, roken, alcoholgebruik). Bij ernstig nierfalen spelen de volgende factoren ook een rol [Novak 2006<sup>105</sup>, Unruh 2006<sup>138</sup>]:

- pathofysiologisch: uremische toxines, veranderingen in melatoninemetabolisme;
- ziektegerelateerd: restless legs, jeuk;
- behandelingsgerelateerd:
  - ◆ medicatie die interfereert met slaap (beta-blokkers, calcineurine-remmers, steroïden);
  - ◆ dialyseregime: alarmeringen tijdens nachtelijke dialyse, vroeg opstaan om tijdig in het dialysecentrum te zijn, overdag in slaap vallen tijdens de dialysesessie.

Voor de behandeling van slaapstoornissen wordt in het algemeen een combinatie van niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling geadviseerd.

### Literatuurbeschrijving

#### Beschrijving van de studies

#### *Systematische reviews*

Er werden geen systematische reviews gevonden die het effect bestudeerden van benzodiazepine-agonisten of melatonine op slaapstoornissen of kwaliteit van leven bij patiënten met eindstadium nierfalen en slaapstoornissen.

#### *RCT's en controlled clinical trials*

Er werden drie RCT's geïnccludeerd [Edalat-Nejad 2013<sup>37</sup>, Koch 2008/2009<sup>73</sup>, Russcher 2013<sup>129</sup>]. Alle drie de studies vergeleken het effect van melatonine met placebo op slaapstoornissen en/of kwaliteit van leven. Edalat-Nejad et al. includeerden 68 dialysepatiënten (melatonine 3 mg/dag gedurende 6 weken), Koch et al. 20 dialysepatiënten (melatonine 3 mg/dag gedurende 6 weken), en Russcher et al. 67 dialysepatiënten (melatonine 3 mg/dag gedurende 12 maanden). Alle patiënten ondergingen stabiele adequate dialyse gedurende minstens 3 maanden.

#### Kwaliteit van het bewijs

Twee studies waren cross-over RCT's [Edalat-Nejad 2013<sup>37</sup>, Koch 2009<sup>73</sup>], de studie van Russcher et al. was een RCT met parallel design [Russcher 2013<sup>129</sup>]. Het risico op bias van Edalat-Nejad et al. en Koch et al. was onduidelijk, omdat er geen informatie werd gegeven over de randomisatiemethode, *allocation concealment*, en blinding van de uitkomstmeting. De studie van Russcher et al. heeft een hoog risico op bias omdat naast een gebrek aan informatie over randomisatieprocedure, *allocation concealment* en blinding, er ook een uitval van 37% werd gerapporteerd.

#### Effect op slaapkwaliteit: kritische uitkomstmaat

Alle studies rapporteerden effecten op slaapkwaliteit. Edalat-Nejad et al. gebruikten hiervoor de *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) [Edalat-Nejad 2013<sup>37</sup>], Koch et al. gebruikten een actometer en de Nederlandse Slaapstoornissen Vragenlijst [Koch 2009<sup>73</sup>], Russcher et al. gebruikten alleen een actometer [Russcher 2013<sup>129</sup>].

Edalat-Nejad et al. rapporteerden na 6 weken een significant betere slaapkwaliteit met melatonine (PSQI: 6,99 vs. 8,91 zonder melatonine; hogere scores zijn geassocieerd met slechtere slaapkwaliteit; de

maximum score is 21 en scores hoger dan 5 worden beschouwd als slecht slapen) [Edalat-Nejad 2013<sup>37</sup>]. De PSQI bestaat uit meerdere componenten; de auteurs rapporteerden een significant betere slaapduur, minder slaapverstoring, betere slaapefficiëntie en betere subjectieve slaapkwaliteit met melatonine in vergelijking met placebo. De studie vond geen effect op de slaaplatentie, dysfunctie overdag en het gebruik van slaapmedicatie.

Koch et al. rapporteerden na 5 weken een significant kortere slaaplatentie (15,5 min vs. 44,5 min), een hogere slaapefficiëntie (73,1% vs. 67,3%), een langere slaapduur (387,5 vs. 376,7 min) en een lagere fragmentatie-index (3,1 vs. 4,5), allen op de dag van de dialyse [Koch 2009<sup>73</sup>]. Er werd geen effect gevonden op waaktijd. De dag na de dialyse was geen enkele van deze verschillen statistisch significant. Deze effecten waren gebaseerd op metingen via de actometer. Gebaseerd op de slaapvragenlijst werden de volgende statistisch significante effecten gerapporteerd: kortere slaaplatentie (15,0 vs. 45,0 min), kortere waakperiodes (25,5 vs. 30,0) en langere slaaptijd (480 vs. 345 min) op de dag van de dialyse. Er werd geen effect gevonden op dutjes overdag. De dag na de dialyse was er een statistisch significant kortere slaaplatentie (15,0 vs. 40,0 min) en kortere waakperiodes (30,0 vs. 30,0 min;  $p < 0.05$ ). Er waren geen effecten op dutjes overdag en slaaptijd.

Russcher et al. rapporteerden na 3 maanden een statistisch significant hogere slaapefficiëntie met melatonine (7,6%; 95%BI 0,77 tot 4,4) en een 49 minuten langere slaapduur (95%BI 2,1 tot 95,9) op de dag van de dialyse [Russcher 2013<sup>129</sup>]. Er werden geen significante effecten gevonden op de dag na dialyse, en voor alle uitkomsten na 6, 9 en 12 maanden.

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Alleen Russcher et al. rapporteerden het effect op kwaliteit van leven, gemeten met het MOS SF-36 instrument. Na 3 maanden werd een significant lagere score voor fysiek functioneren (-11,4%; 95%BI -21,8 tot 1,1) en een significant lagere score voor fysieke rolvervulling (-22,2%; 95%BI -49,2 tot -4,8) gevonden bij patiënten behandeld met melatonine in vergelijking met placebo. De overige schalen, namelijk vitaliteit, geestelijke gezondheid en emotionele rolvervulling (ook op 6 maanden gemeten) waren niet statistisch significant verschillend.

### Conclusies:

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat melatonine 3 mg/dag gedurende 6 weken de slaapkwaliteit verbetert na 5-6 weken bij dialysepatiënten met slaapstoornissen. Deze verbetering uit zich als een kortere latetietijd, minder slaapverstoring, betere slaapefficiëntie, kortere waakperiodes en een langere slaapduur. Er zijn aanwijzingen dat dit effect minder is op nachten na de dag van de dialyse. Edalat-Nejad 2013<sup>37</sup>, Koch 2008/2009<sup>73</sup>

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat melatonine 3 mg/dag gedurende 12 maanden de slaapkwaliteit verbetert na 3 maanden bij dialysepatiënten met slaapstoornissen, met een langere slaapduur. Russcher 2013<sup>129</sup>

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat melatonine 3 mg/dag gedurende 12 maanden het fysiek functioneren en de fysieke rolvervulling negatief beïnvloedt na 3 maanden bij dialysepatiënten met slaapstoornissen, met een significant effect op fysiek functioneren en fysieke rolvervulling. Russcher 2013<sup>129</sup>

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

### Overwegingen:

Gelet op de zeer beperkte hoeveelheid literatuur over slaapproblemen bij patiënten met eindstadium nierfalen zijn de aanbevelingen mede gebaseerd op de [richtlijn Slaapproblemen](#) [De Graeff 2010<sup>30</sup>] en de [NHG-Standaard 'Slaapproblemen en slaapmiddelen'](#) [2014<sup>104</sup>] en de mening van de werkgroep. Bij slaapproblemen moet waar mogelijk worden geprobeerd de onderliggende oorzaak te behandelen, zoals bestrijding van lichamelijke symptomen, behandeling van psychische klachten of psychiatrische aandoeningen (o.a. angst, depressie) en aanpassing van medicatie [De Graeff 2010, NHG-Standaard 2014]. De NIV-richtlijn '[Evidence based richtlijn nieuwe of verergerende slaapproblemen bij acuut opgenomen ouderen in het ziekenhuis of verpleeghuis](#)' bevat een flow-chart als leidraad voor het achterhalen van veelvoorkomende oorzaken van slaapproblemen bij ouderen. Voor de behandeling van lichamelijke symptomen zoals pijn, restless legs, jeuk en depressie geven de verschillende hoofdstukken uit deze richtlijn adviezen.

Er zijn zowel niet-medicamenteuze als medicamenteuze behandelopties voor slaapproblemen, waarbij niet-medicamenteuze behandelopties de eerste keus zijn [De Graeff 2010<sup>30</sup>, NIV 2015<sup>104</sup>, Novak 2006<sup>105</sup>, NHG-Standaard 2014<sup>103</sup>]. In zijn algemeenheid geldt dat medicamenteuze behandelingen effectiever zijn in combinatie met niet-medicamenteuze behandelingen [De Graeff 2010<sup>30</sup>, Novak 2006<sup>105</sup>, NHG-Standaard 2014<sup>103</sup>].

#### Niet-medicamenteuze behandeling

Slaaphygiënemaatregelen en aanpassingen van leefstijl optimaliseren de voorwaarden voor een goede slaap en worden derhalve geadviseerd door de werkgroep. Slaaphygiëne omvat het geheel van adviezen die door de arts aan de patiënt wordt gegeven teneinde uitlokkende of onderhoudende factoren van slaapklasten te behandelen. Deze adviezen betreffen o.a. goede voorlichting over de aard van het slaapprobleem, het bespreekbaar maken van angsten en zorgen, ontspanningsoefeningen, leefstijladviezen (waaronder het vermijden van alcohol, cafeïne, copieuze maaltijden en overmatige inspanning in de uren voor het slapen gaan) en het bevorderen van een regelmatig dag-nachtritme [De Graeff 2010<sup>30</sup>, NIV 2015<sup>104</sup>, NHG-Standaard 2014<sup>103</sup>]. Interventies die een intensief of relatief lang traject nodig hebben om slaapstoornissen te behandelen moeten afgewogen worden tegen de ingeschatte levensverwachting. Voorbeelden hiervan zijn Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) voor de behandeling van slaapapneu syndroom en cognitieve gedragstherapie (CGT), een vorm van psychotherapie die inzicht geeft hoe gedachten over een situatie tot gedrag en gevoelens leiden. Het is naast bewustwording gericht op verandering van de inhoud van irrationele gedachten en attributies en om bijkomend disfunctioneel gedrag rondom (slechte) slaap te corrigeren.

#### Medicamenteuze behandeling

Indien niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende effect hebben op de slaapproblemen wordt aanvullende medicamenteuze behandeling geadviseerd. Hierin kan gekozen worden tussen benzodiazepine-agonisten en melatonine. Er zijn voor beiden geen doseringsaanpassingen nodig op basis van de nierfunctie. Bij het voorschrijven van slaapmedicatie spelen kostenaspecten wel een rol. Slaapmedicatie wordt in het algemeen niet vergoed, behalve bij palliatieve terminale zorg (draag daarbij zorg voor de juiste codering op het recept). De vergoeding voor melatonine is afhankelijk van de zorgverzekeraar.

Benzodiazepine-agonisten hebben in de algemene populatie de voorkeur bij de symptomatische behandeling van slaapstoornissen en zijn effectief voor de (acute) behandeling van insomnie. Op basis van onderzoek (in de nierfalen-populatie, maar ook bij (kwetsbare) ouderen) meent de werkgroep dat melatonine voor patiënten met eindstadium nierfalen een toegevoegde waarde kan hebben. Bij dialysepatiënten is melatonine mogelijk effectief voor het verbeteren van de slaapkwaliteit, maar in de beschreven studies treedt het effect pas na 5 tot 12 weken op. De werkgroep is daarom van mening dat melatonine de voorkeur heeft bij milde slaapstoornissen bij patiënten met eindstadium nierfalen, maar geen plaats heeft bij acute of ernstige slaapstoornissen of bij een levensverwachting <4 weken.

Hoewel in de [NHG-Standaard Slaapproblemen](#) het voorschrijven van melatonine aan volwassenen met slapeloosheid niet wordt aangeraden, omdat het geen klinisch relevant effect heeft, lijkt dit op basis van bovenstaande studies bij dialyse patiënten wel het geval.

Studies naar het effect van melatonine bij dialysepatiënten hebben een dosering van 3 mg/dag gebruikt. Op basis van studies bij oudere verpleeghuispatiënten wordt in de [richtlijn Nieuwe of verergerende slaapproblemen bij acuut opgenomen ouderen in het ziekenhuis of verpleeghuis](#) (2015) een dosering melatonine tussen de 2,5 mg en 5 mg geadviseerd. Gezien de individuele variatie van de hoogte van de fysiologische melatoninepiek, zal de optimale dosering melatonine per individu waarschijnlijk verschillen, evenals het optimale toedieningstijdstip. Aanbevolen tijdstip van inname is 1-2 uur vóór het slapen gaan. Bij 5-10% van de Nederlandse bevolking blijkt melatonine traag te worden gemetaboliseerd [Braam 2010]. Bij hen leidt melatonine na verloop van tijd door stapeling tot lechter slapen. Om te hoge spiegels overdag te voorkomen dient bij hen melatonine in een veel lagere dosis dan gebruikelijk te worden voorgeschreven. Er is geen bewijs voor het gebruik van benzodiazepine-agonisten bij patiënten met ernstig nierfalen en bij dialysepatiënten. Er is echter geen reden om aan te nemen dat deze medicatie niet of minder effectief zou zijn bij slaapstoornissen in deze patiëntengroepen. Derhalve worden dezelfde aanbevelingen aangehouden als in de [richtlijn Slaapproblemen](#). Bij inslaapproblemen kan een korter werkend middel (halfwaardetijd <6 uur) voldoende (zolpidem 5-10 mg a.n. of zopiclon 3,75-15 mg a.n.), bij doorslaapproblemen is een langer werkend middel (halfwaardetijd 6-16 uur) aangewezen (1<sup>e</sup> keuze: temazepam 10-20 mg a.n.; alternatieven: lorazepam 1-5 mg a.n. of lormetazepam 1-2 mg a.n.). De NHG-standaard 2014 stelt dat de keuze voor temazepam, lormetazepam, zolpidem en zopiclon, vergelijkbaar is (NHG-standaard 2014<sup>103</sup>, noot 34).

Indien orale toediening niet mogelijk is, kunnen benzodiazepines ook langs andere wegen worden toegediend [De Graeff 2010<sup>30</sup>]:

- rectaal (temazepam, diazepam)
- buccaal (midazolam)
- sublinguaal (lorazepam)
- subcutaan (midazolam)

Bij ouderen kunnen paradoxale reactie op benzodiazepine- agonisten optreden met symptomen zoals nervositeit, agitatie, hallucinaties, wanen of nachtmerries.

Het gebruik van langer werkende (halfwaardetijd >18 uur) slaapmiddelen (nitrazepam, diazepam en flurazepam) wordt niet aangeraden vanwege de kans op sedatie overdag en op cumulatie bij chronisch gebruik. Het gebruik van deze middelen met actieve metabolieten (midazolam, flunitrazepam, diazepam en flurazepam) wordt afgeraden vanwege de onvoorspelbare farmacokinetiek, zeker bij patiënten met eindstadium nierfalen.

Naast benzodiazepine-agonisten en melatonine worden ook andere farmaca gebruikt bij de behandeling van slaapproblemen. Dit zijn sederende antihistaminica (promethazine of levomepromazine, vaak als toevoeging aan een benzodiazepine-agonist), antidepressiva (trazodon, mirtazapine, amitriptyline, m.n. als er sprake is van slaapproblemen bij depressie (zie ook hoofdstuk [depressie](#)) en sederende antipsychotica (pipamperon of quetiapine, met name als er sprake is van angst en/of agitatie) [De Graeff 2010<sup>30</sup>]. Er is geen goede evidence over het effect van deze middelen bij patiënten met eindstadium nierfalen. De kwaliteit van bewijsvoering is voor enkele van deze middelen beschreven, maar was bij ouderen in een acute opname setting in verpleeghuis of ziekenhuis laag [NIV 2015<sup>104</sup>]. Bovendien zijn ouderen gevoeliger voor de bijwerkingen (met name anticholinerge bijwerkingen zoals een delier) van deze middelen.

Nadelen van bovenstaande middelen (met uitzondering van melatonine) omvatten de ontwikkeling van (benzodiazepine-agonist) afhankelijkheid, verminderde alertheid, duizeligheid, valneiging, slaperigheid overdag en ademhalingsdepressie [Novak 2006<sup>105</sup>]. In de palliatieve fase bestaat (met het oog op de beperkte levensverwachting) veel minder reden tot terughoudendheid voor het voorschrijven van slaapmedicatie gedurende langere tijd (weken tot enkele maanden) dan in de algemene populatie. Voorwaarden zijn wel dat bij langdurig gebruik relatief lage doseringen worden gegeven en dat regelmatig beoordeeld wordt of sprake is van een blijvend effect op de slaap [De Graeff 2010<sup>30</sup>].

## Pijn

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): Wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op pijn en kwaliteit van leven (O)?

- P Patiënten met eindstadium nierfalen en pijn
- I Medicamenteuze behandeling: opioïden (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon), tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline), anti-epileptica (gabapentine, pregabaline)
- C Andere medicamenteuze behandeling
- O Pijn, kwaliteit van leven
- Methodiek: Evidence based (GRADE)

### Aanbevelingen

Bij patiënten met pijn bij eindstadium nierfalen:

- Hanteer een stapsgewijze benadering bij de behandeling van pijn bij patiënten met eindstadium nierfalen. Ga naar de volgende stap als de vorige stap onvoldoende effect heeft en/of met onaanvaardbare bijwerkingen gepaard gaat.



- Gebruik een gevalideerde pijnscore (bij voorkeur een NRS) om de ernst van de pijn en het effect van de behandeling te monitoren.

#### Bij nociceptieve pijn

- Start met paracetamol in een dosering tot maximaal 4dd 1000 mg p.o. of rectaal.
- Chronisch (>2 weken) gebruik van NSAID's wordt niet aanbevolen. Geef kortdurend NSAID's alleen als er geen sprake is van diurese en geen wens tot behoud van de nierfunctie.
- Start bij onvoldoende effect van paracetamol met een sterk werkend opioïd.
  - ◆ Fentanyl transdermaal (in een dosering van 12 ug/uur) is het middel van eerste keuze.
  - ◆ Slow release hydromorfon, slow release oxycodon, tramadol en buprenorfine transdermaal zijn alternatieven. Start daarbij met de laagste dosering en hoog voorzichtig op.
  - ◆ Methadon moet alleen worden voorgeschreven door of in overleg met iemand met ervaring met dit middel.
  - ◆ Het gebruik van codeïne en morfine wordt afgeraden.
- Geef bij onvoorspelbare doorbraakpijn een kortwerkend opioïd (bij voorkeur een snelwerkend fentanylpreparaat).
  - ◆ Kies bij voorspelbare doorbraakpijn voor immediate release hydromorfon of oxycodon (1/6 van de equivalente dagdosering fentanyl) of een snelwerkend fentanylpreparaat (start met laagst mogelijke dosering en titreer aan de hand van het effect). Houd bij het tijdstip van toediening rekening met de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillende effect (30-40 minuten bij een immediate release opioïd en 10-15 minuten bij een snelwerkend fentanylpreparaat)
  - ◆ Laat u bij de keuze van het soort snelwerkende fentanylpreparaat of van het soort immediate release opioïd primair leiden door de voorkeur, mogelijkheden en beperkingen van de patiënt; weeg zo nodig de kosten mee bij de keuze.
- Combineer een sterk werkend opioïd altijd met een laxans (bij voorkeur macrogol/elektrolyten, evt. lactulose).
- Overleg met de patiënt over het al dan niet continueren van de paracetamol. Daarbij moet het (mogelijke) additieve pijnstillende en opioïdsparende effect van paracetamol worden afgewogen tegen de nadelen van inname van extra medicatie.
- Pas opioïdrotatie toe bij onvoldoende effect en/of onaanvaardbare bijwerkingen van het sterk werkende opioïd.

#### Bij neuropathische pijn

- Overweeg consultatie van een specialist (anesthesioloog/pijnspecialist, neuroloog of consulent palliatieve zorg).
- Start met pregabaline (25 mg a.n.; bij oudere en kwetsbare patiënten evt. een lagere dosis) of gabapentine (300 mg a.n. om de dag; bij oudere en kwetsbare patiënten evt. een lagere dosis).
- Overweeg bij onvoldoende effect een behandeling met een tricyclisch antidepressivum (nortriptyline of desipramine; cave anticholinerge bijwerkingen) of een SNRI (venlafaxine of duloxetine).
- Geef bij een contra-indicatie voor of slecht verdragen van een tricyclisch antidepressivum of SNRI een sterk werkend opioïd (bij voorkeur fentanyl 12 ug/uur), evt. slow release hydromorfon, slow release oxycodon, tramadol of buprenorfine).

#### Bij gemengd nociceptieve en neuropathische pijn

- Start met een sterk werkend opioïd (in combinatie met een laxans).
  - ◆ Fentanyl transdermaal (in een dosering van 12 ug/uur) is het middel van eerste keuze. Slow release hydromorfon, slow release oxycodon, tramadol en buprenorfine zijn alternatieven.
  - ◆ Methadon moet alleen worden voorgeschreven door of in overleg met iemand met ervaring met dit middel.
  - ◆ Het gebruik van morfine wordt afgeraden.
- Voeg pregabaline of gabapentine toe bij onvoldoende effect van het sterk werkende opioïd.



## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Pijn komt voor bij 58% van de patiënten met een chronische nierziekte; 49% van de patiënten gradeert de pijn als matig of ernstig [Davison 2014]. De prevalentie van pijn bedraagt 37-50% bij patiënten die chronisch gehemodialyseerd worden; 89% van deze patiënten gradeert de pijn als matig of ernstig [Davison 2007<sup>25</sup>, Konicki 2015<sup>74</sup>]. Onderzoek suggereert vergelijkbare percentages en ernst bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan of bij patiënten met een chronische nierinsufficiëntie die niet gedialyseerd worden [Konicki 2015<sup>74</sup>].

Pijn bij patiënten met een chronische nierziekte is geassocieerd met slapeloosheid, psychologisch onwelbevinden, depressie en een slechtere kwaliteit van leven [Davison 2014<sup>25</sup>].

Er wordt onderscheid gemaakt tussen nociceptieve pijn, neuropathische pijn en gecombineerd nociceptieve en neuropathische pijn [Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie 2016<sup>98</sup>]. Nociceptieve pijn wordt primair behandeld met paracetamol, NSAID's en opioïden, neuropathische pijn met anti-epileptica en antidepressiva.

Pijn bij patiënten met eindstadium nierfalen kan worden veroorzaakt door [Davison 2007<sup>26</sup>]:

1. De onderliggende ziekte (bijvoorbeeld cystenieren).
2. Complicaties van de ziekte, zoals:
  - ◆ uremische neuropathie
  - ◆ renale osteodystrofie
  - ◆ calcifylaxie
3. Dialyse gerelateerde problemen en/of complicaties:
  - ◆ Spierkrampen
  - ◆ hoofdpijn
  - ◆ pijn bij aanprikken van de shunt
  - ◆ stealsyndroom bij arterioveneuze fistel
  - ◆ infecties van het houdings- en bewegingsapparaat (discitis, osteomyelitis)
  - ◆ dialysegerelateerde amyloidose met als gevolg carpale tunnel syndroom, botcysten, spondylarthropathie, fractures en arthritis
4. Comorbiditeit, bijv. diabetische neuropathie, ischemische vasculaire aandoeningen of jicht.

Pijnklachten van het houdings- en bewegingsapparaat en pijn als gevolg van neuropathie komen het meeste voor.

### Literatuurbeschrijving

Beschrijving van de studies

#### *Systematische reviews*

Er werden geen systematische reviews gevonden die het effect bestudeerden van opioïden (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon), tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline) of anti-epileptica (gabapentine, pregabaline) op pijn of kwaliteit van leven bij patiënten met eindstadium nierfalen en pijn.

#### *RCT's en controlled clinical trials*

Eén cross-over RCT vergeleek het effect van gabapentine (300 mg/dag gedurende 6 weken) met dat van pregabaline (75 mg/dag gedurende 6 weken) op pijn en kwaliteit van leven bij 50 hemodialyse-patiënten met neuropathische pijn [Atalay 2013<sup>5</sup>, Biyik 2013]. Alle patiënten ondergingen adequate dialyse gedurende minstens 6 maanden.

#### Kwaliteit van het bewijs

De studie heeft een hoog risico op bias, gezien de afwezigheid van blinding (open-label studie) en de hoge uitval (N=10). Het is onduidelijk of de toewijzing aan de behandelgroepen blind gebeurde (*allocation concealment*).

#### Effect op pijn: kritische uitkomstmaat

Het effect op pijn werd gemeten met de Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) na 6 weken behandeling. De totale pijnscore verminderde significant bij zowel gabapentine (-8,9; SD 4,1) als pregabaline (-9,3; SD 4,0), maar het verschil tussen beide groepen was niet significant. Ook de SF-MPQ VAS score verminderde significant bij gabapentine (-33,5; SD 13,2) en pregabaline (-36,3; SD 12,4), maar ook hier was het verschil tussen beide groepen niet significant.

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Het fysiek functioneren (gemeten met de SF-36) verbeterde significant met zowel gabapentine (+13,0; SD 9,2) als pregabaline (+16,1; SD 11,2), maar het verschil tussen beide groepen was niet significant. Ook de mentale gezondheid (gemeten met de SF-36) verbeterde significant met zowel gabapentine (+9,6; SD 11,2) als pregabaline (+14,6; SD 11,6), en deze verbetering was significant groter met pregabaline ( $p=0,043$ ).

### Conclusies:

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het effect op pijn niet verschilt tussen gabapentine en pregabaline bij dialysepatiënten met neuropathische pijn.

Atalay 2013<sup>5</sup>, Biyik 2013

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat gabapentine en pregabaline in gelijke mate leiden tot verbetering van fysiek functioneren bij dialysepatiënten met neuropathische pijn; behandeling met pregabaline leidt tot een significant grotere verbetering van de mentale gezondheid dan behandeling met gabapentine.

Atalay 2013<sup>5</sup>, Biyik 2013

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag.

### Overwegingen:

Voor de adviezen over medicamenteuze behandeling is gebruik gemaakt van een aantal recente reviews [Davison 2014<sup>24</sup>, Douglas 2009<sup>35</sup>, Kafkia 2011<sup>64</sup>, Konicki 2015<sup>74</sup>], van de [richtlijn Pijn in de palliatieve fase](#) [De Graeff 2010], de [richtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker](#) [Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie 2016<sup>98</sup>], de [NHG-Standaard Pijn](#) [Nederlands Huisartsen Genootschap 2015<sup>97</sup>] en de richtlijn van Verenso '[Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen](#)' [Verenso 2011/2016<sup>141</sup>].

De behandeling van spierkrampen en van pijn bij aanprikken van de shunt blijft hier buiten beschouwing. Gelet op het gebrek aan vergelijkend onderzoek bij pijn bij patiënten met nierfalen zijn de aanbevelingen niet of nauwelijks gebaseerd op evidentie.

### Nociceptieve pijn

Bij nociceptieve pijn wordt bij patiënten met nierfalen in het algemeen aanbevolen de stappen van de analgetische ladder van de WHO te volgen. In een onderzoek bij patiënten met eindstadium nierfalen werd hiermee na 4 weken adequate controle van de pijn bereikt bij 96% van de patiënten [Barakzoy 2006<sup>9</sup>]. De eerste stap is paracetamol [Davison 2014<sup>24</sup>, Kafkia 2011<sup>64</sup>, Konicki 2015<sup>74</sup>]. Er is geen reden om de dosering aan te passen bij eindstadium nierfalen.

Het chronisch gebruik van NSAID's wordt niet aanbevolen gelet op de mogelijke bijwerkingen (hypertensie, oedeem, verslechtering van de restnierfunctie) [Davison 2014<sup>24</sup>, Konicki 2015<sup>74</sup>]. NSAID's kunnen wel kortdurend (korter dan 2 weken) worden toegepast bij patiënten zonder restnierfunctie (hier wordt onder verstaan dat er ondanks de dialyse ook nog een rest van de eigen nierfunctie behouden is gebleven, hetgeen zich in het algemeen uit in het behoud van diurese).

Het gebruik van codeïne (stap 2 van de WHO-ladder) wordt in twee reviews afgeraden vanwege het risico op stapeling van toxische metabolieten en daardoor bijwerkingen, vooral hypotensie en respiratoire depressie [Davison 2014<sup>24</sup>, Konicki 2015<sup>74</sup>].

Alle reviews raden het chronisch gebruik van morfine af gezien het risico op stapeling van toxische metabolieten en daardoor bijwerkingen) [Davison 2014<sup>24</sup>, Douglas 2009<sup>35</sup>, Kafkia 2011<sup>64</sup>, Konicki 2015<sup>74</sup>]. Ten aanzien van het gebruik van tramadol en de andere sterk werkende opioïden (fentanyl, oxycodon, hydromorfon en methadon) zijn de reviews (bij gebrek aan goed onderzoek) minder eenduidig. Douglas et al. [Douglas 2009<sup>35</sup>] adviseren alleen fentanyl en geven bij oxycodon en hydromorfon aan dat er te weinig evidentie is om deze middelen aan te bevelen. Davison [Davison 2014<sup>24</sup>] en Konicki [Konicki 2015<sup>74</sup>] geven aan dat tramadol, buprenorfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon en methadon vermoedelijk veilig gegeven kunnen worden bij patiënten met eindstadium nierfalen, mits er laag gedoseerd wordt en met goede monitoring t.a.v. bijwerkingen. Kafkia [Kafkia 2011<sup>64</sup>] geeft aan dat fentanyl veilig gegeven kan worden, tramadol, oxycodon en hydromorfon in aangepaste dosering moet worden gegeven en het gebruik van methadon wordt afgeraden vanwege het risico op cumulatie.

Op grond van het bovenstaande en eigen ervaring hebben de leden van de werkgroep een voorkeur voor

fentanyl transdermaal als eerste keuze, met slow release hydromorfon, slow release oxycodon, tramadol en buprenorfine transdermaal als mogelijke alternatieven. Conform de [Richtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker](#) [Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie 2016<sup>98</sup>] wordt het voorschrijven van methadon vanwege het risico op cumulatie alleen aangeraden door of in overleg met iemand met ervaring met het middel.

Bij de beoordeling van het effect van medicamenteuze behandeling wordt gebruik gemaakt van een pijnscore, bij voorkeur een Numeric Rating Scale (NRS) [Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie 2016<sup>98</sup>].

Fentanyl transdermaal en slow release oxycodon en hydromorfon moeten altijd worden gecombineerd met een snel- en kortwerkend middel voor doorbraakpijn. Voor dit doel zijn diverse snelwerkende fentanylpreparaten op de markt, die buccaal, oromucosaal, sublinguaal of intranasaal kunnen worden toegediend [De Graeff 2010<sup>31</sup>, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie 2016<sup>98</sup>]. Het voordeel van de snelwerkende fentanylpreparaten boven immediate release hydromorfon en oxycodon is de snellere werking. Bij voorspelbare doorbraakpijn geldt dit voordeel niet omdat de medicatie ruim van tevoren kan worden gegeven. Daarbij wordt bij het tijdstip van toediening rekening gehouden met de tijd die nodig is voor het pijnstillend effect. Bij de keuze van het middel kunnen kosten mede een rol spelen [Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie 2016<sup>98</sup>].

Als er sprake is van langdurige doorbraakpijn kan de kortere werking van de snelwerkende fentanylpreparaten een nadeel zijn.

Er zijn geen data over het gebruik van medicatie voor doorbraakpijn bij patiënten met eindstadium nierfalen.

Gelet op het risico op obstipatie horen opioïden altijd gecombineerd te worden met een orale laxans. Macrogol/elektrolyten is het laxans van voorkeur. Het vocht dat nodig is om de macrogol/elektrolyten op te lossen wordt niet meegerekend bij de vochtintake, omdat dit vocht niet wordt geresorbeerd in de darm. Eventueel kan lactulose worden voorgeschreven.

Magnesiumhydroxide kan beter niet worden gebruikt vanwege het risico op hypermagnesiëmie.

Er zijn geen data over de zin van het al dan niet continueren van paracetamol als er gestart is met een opioïd. Overwegingen om dit te doen zijn een mogelijk additief effect en/of een opioïdsparend effect van paracetamol [De Graeff 2010<sup>31</sup>].

Er zijn geen data over het effect van opioïdrotatie (het switchen van het ene opioïd naar het andere vanwege onvoldoende effect en/of onaantvaardbare bijwerkingen) bij patiënten met eindstadium nierfalen. Naar analogie van de situatie bij patiënten met kanker [Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie 2016<sup>98</sup>] adviseert de werkgroep om te roteren naar een andere van de eerder genoemde opioïden als er sprake is van onvoldoende effect en/of onaantvaardbare bijwerkingen.

#### Neuropathische pijn

De behandeling van neuropathische pijn is minder gestandaardiseerd dan die van nociceptieve pijn. In de meeste gevallen is overleg met een specialist (anaesthesioloog/pijnspecialist, neuroloog of palliatief consulent) aangewezen [De Graeff 2010<sup>31</sup>].

Davison [Davison 2014<sup>25</sup>] en Konicki [Konicki 2015<sup>74</sup>] adviseren pregabaline en gabapentine als eerste keus middelen bij neuropathische pijn bij patiënten met eindstadium nierfalen. Mede gelet op de studie van Atalay [Atalay 2013<sup>5</sup>] kan geen voorkeur worden uitgesproken voor één van beide middelen. De geadviseerde doseringen bedragen voor pregabaline 25-75 mg/dag (met een supplementaire dosis na dialyse) voor pregabaline en voor gabapentine 300 mg/dag (met een supplementaire dosis van 200-300 mg na dialyse) [Konicki 2015<sup>74</sup>]. Voor oudere en kwetsbare patiënten worden lagere doseringen aangehouden (pregabaline: 25 mg om de dag met een supplementaire dosis van 25 mg na dialyse; gabapentine: 100 mg om de dag met een supplementaire dosis van 100 mg na dialyse).

Tricyclische antidepressiva zijn tweede keusbehandeling gelet op het risico op anticholinerge bijwerkingen (sufheid, urineretentie, orthostatische hypotensie, droge mond, accommodatiestoornissen) bij patiënten met eindstadium nierfalen [Davison 2014<sup>25</sup>, Konicki 2015<sup>74</sup>]. Er bestaat een voorkeur voor nortriptyline en desipramine boven amitriptyline. Wellicht hebben SNRI's (venlafaxine en duloxetine) de voorkeur boven TCA's bij neuropathische pijn, maar de ervaring hiermee bij patiënten met eindstadium nierfalen is beperkt.

#### Gemengd nociceptieve en neuropathische pijn

Er zijn geen data over behandeling van gemengd nociceptieve en neuropathische pijn bij patiënten met eindstadium nierfalen. Conform de richtlijn [Pijn in de palliatieve fase](#) [De Graeff 2010<sup>31</sup>] adviseert de werkgroep om te starten met een sterk werkend opioïd en bij onvoldoende effect hiervan pregabaline of gabapentine toe te voegen.

## Dyspneu

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): Wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op dyspneu en kwaliteit van leven (O)?

- P Patiënten met eindstadium nierfalen en dyspneu  
Medicamenteuze behandeling: opioïden (morphine, fentanyl,  
I oxycodon, hydromorfon, methadon), anxiolytica  
(benzodiazepines)

C Andere medicamenteuze behandeling

O Dyspneu, kwaliteit van leven

Methodiek: Evidence based (GRADE)

### Aanbevelingen

Bij patiënten met dyspneu bij eindstadium nierfalen:

- Overweeg altijd om de oorza(a)k(en) c.q. beïnvloedende factoren van de dyspneu te behandelen. Maak bij de besluitvorming om deze al dan niet te behandelen een afweging van haalbaarheid en zinvolheid van de interventie, mede in het licht van de wens van de patiënt, zijn of haar verblijfplaats en de levensverwachting.
- Overweeg een bloedtransfusie of behandeling met erythropoëtine, zo nodig in combinatie met intraveneus toegediend ijzer als de dyspneu het gevolg is van anemie en de levensverwachting langer dan enkele weken bedraagt.
- Start bij dyspneu door overvulling bij patiënten die niet (meer) gedialyseerd worden en nog restdiurese hebben met hoge doseringen lisdiuretica (2dd 250 mg furosemide p.o., evt. ophogen naar 2dd 500 mg of bumetanide 2dd 5-10 mg p.o.).
- Start bij de symptomatische medicamenteuze behandeling van dyspneu bij patiënten met een eindstadium nierfalen met een opioïd.
  - ◆ Fentanyl transdermaal (in een dosering van 12 ug/uur) is het middel van eerste keuze.
  - ◆ Slow release hydromorfon, slow release oxycodon, tramadol en buprenorfine transdermaal zijn alternatieven. Start daarbij met de laagste dosering en hoog voorzichtig op.
  - ◆ Methadon moet alleen worden voorgeschreven door of in overleg met iemand met ervaring met dit middel.
  - ◆ Het gebruik van codeïne en morphine wordt afgeraden.
- Combineer een sterk werkend opioïd altijd met een laxans (bij voorkeur macrogol/elektrolyten, evt. lactulose).
- Geef bij acute dyspneu een snelwerkend fentanylpreparaat (start met de laagste dosering en titreer aan de hand van het effect) of een immediate release opioïd:
  - ◆ immediate release hydromorfon 1,3 mg p.o. of 0,5 mg s.c. of i.v.
  - ◆ immediate release oxycodon 5 mg p.o. of 2,5 mg s.c. of i.v.
  - ◆ bij incidentele toediening: immediate release morphine 5 mg p.o. of 2,5 mg s.c. of i.v.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

De prevalentie van dyspneu bij patiënten met eindstadium nierfalen wordt zeer wisselend opgegeven en varieert in 11 studies bij in totaal 1031 patiënten van 11-82% [Moens 2014<sup>88</sup>]. Een recente studie bij patiënten met eindstadium nierfalen in de laatste twee weken van hun leven liet een prevalentie van 64% zien [Kwok 2015<sup>77</sup>].

Er is nagenoeg geen literatuur gevonden over dyspneu bij patiënten met eindstadium nierfalen. Het is aannemelijk dat overvulling (inclusief pleuravocht), anemie en comorbiditeit (met name hartfalen en COPD) de belangrijkste oorzaken zijn.

#### Literatuurbeschrijving

Geen enkele systematische review of vergelijkende studie werd gevonden die het effect evalueerde van

opioïden (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon) of anxiolytica (benzodiazepines) op dyspneu of kwaliteit van leven bij patiënten met eindstadium nierfalen en dyspneu.

### Conclusies:

Over het effect van opioïden op dyspneu bij patiënten met eindstadium nierfalen kan op basis van (het gebrek aan) systematische reviews en vergelijkende studies geen uitspraak worden gedaan.

### Overwegingen:

Gelet op het vrijwel volledig ontbreken van literatuur over dyspneu bij patiënten met een eindstadium nierfalen zijn de aanbevelingen gebaseerd op de [richtlijn Dyspneu in de palliatieve fase](#) en de mening van de werkgroep.

Het is belangrijk om onderzoek te doen naar behandelbare oorzaken van dyspneu bij patiënten met nierfalen. Bij dyspneu door anemie kan een bloedtransfusie of behandeling met erythropoëtine, zo nodig in combinatie met intraveneus toegediend ijzer worden overwogen.

Als er sprake is van dyspneu door overvulling, dan zijn ultrafiltratie of aanpassing van de dialyse (hier verder niet besproken) en hoge doseringen lisdiuretica de behandelingen van keuze. Diuretica worden alleen gegeven als er sprake is van restdiurese.

Morfine is in het algemeen het middel van voorkeur bij de symptomatische medicamenteuze behandeling van dyspneu, zie [richtlijn Dyspneu in de palliatieve fase](#). Het chronisch gebruik van morphine wordt echter afgeraden bij patiënten met eindstadium nierfalen (zie [uitgangsvraag Pijn](#)). Er is nauwelijks onderzoek verricht naar het effect van andere opioïden op dyspneu en de resultaten zijn niet eenduidig. De werkgroep is desondanks van mening dat het aannemelijk is dat deze middelen ook werkzaam zijn. Derhalve worden dezelfde aanbevelingen gedaan voor het gebruik van opioïden als bij de behandeling van pijn [Davison 2014<sup>25</sup>, Douglas 2009<sup>35</sup>, Kafkia 2011<sup>64</sup>, Konicki 2015<sup>74</sup>].

Gelet op het risico op obstipatie horen opioïden altijd gecombineerd te worden met een oraal laxans.

Macrogol/elektrolyten is het laxans van voorkeur. Het vocht dat nodig is om de macrogol/elektrolyten op te lossen wordt niet meegerekend bij de vochtintake, omdat dit vocht niet wordt geresorbeerd in de darm. Eventueel kan lactulose worden voorgeschreven. Magnesiumhydroxide kan beter niet worden gebruikt vanwege het risico op hypermagnesiëmie.

Voor acute dyspneu kan een snelwerkend fentanylpreparaat of een immediate release opioïd (hydromorfon, oxycodon of (bij incidentele toediening) morphine) p.o., s.c. of i.v. worden gegeven.

## Jeuk

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Bij patiënten met eindstadium nierfalen en jeuk (P): wat is het effect van medicamenteuze behandeling of lichttherapie (I en C) op kwaliteit van leven en jeuk (O)?

- P Patiënten met eindstadium nierfalen en jeuk
  - Behandeling: gabapentine, capsaicine (topicaal), emolliëntia (bij droge huid), antihistaminica, naloxon,
- I naltrexon, paroxetine, mirtazapine, nalfurafine, thalidomide, lichttherapie
- C Andere medicamenteuze behandeling
- O Jeuk, kwaliteit van leven

Methodiek: Evidence based (GRADE)

### Aanbevelingen

Bij patiënten met jeuk bij eindstadium nierfalen:

1. Start met een neutrale vette crème (zoals cetomacrogolcrème met 20% vaseline of koelzalf) als er sprake is van een droge huid. Bij een minder droge huid is een gewone crème (zoals ureumcrème of cetomacrogol crème zonder toevoegingen) een goed alternatief. Ook levomentholcrème kan worden overwogen.



2. Start bij onvoldoende effect hiervan met gabapentine gedurende vier weken, in een dosering van 1dd 100 mg. Dit geldt zowel voor patiënten die dialyseren als patiënten die niet dialyseren. In het algemeen kan de dosis het beste voor de nacht worden ingenomen. Bij hemodialysepatiënten wordt gabapentine toegediend na dialyse. Het effect van gabapentine treedt binnen een week op en is na ongeveer vier weken goed te beoordelen. Indien noodzakelijk kan de dosering per 4 weken worden opgehoogd met 100 mg per dag tot een maximum dosis van 1dd 300 mg. Pregabaline kan als alternatief worden overwogen indien gabapentine niet verdragen wordt. De aanbevolen startdosis is dan 1dd 25 mg. Dit geldt zowel voor patiënten die dialyseren als patiënten die niet dialyseren. In het algemeen kan de dosis het beste voor de nacht worden ingenomen. Bij hemodialysepatiënten wordt pregabaline toegediend na dialyse. Het effect van pregabaline treedt binnen 1 week in en is na ongeveer 4 weken te beoordelen. Dosisverhoging wordt niet aanbevolen.
3. Overweeg lichttherapie met UVB als derde stap als voorgaande therapieën onvoldoende effectief zijn. De effectiviteit van de therapie dient regelmatig geëvalueerd te worden.
4. Het gebruik van antihistaminica bij de behandeling van jeuk bij patiënten met eindstadium nierfalen wordt afgeraden. Uitzondering hierop vormt jeuk ten gevolge van een allergische reactie/aandoening.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Bij patiënten met eindstadium nierfalen komt jeuk veel voor. Schattingen van de prevalentie onder hemodialysepatiënten variëren tussen 30% en 90% [Mathur 2010<sup>83</sup>, Pisoni 2006<sup>108</sup>, Narita 2006<sup>95</sup>]. Klachten treden cyclisch op en zijn 's nachts vaak heviger dan overdag. Er is sprake van fluctuatie van ernst en verdeling over het lichaam. Vaak zijn lichaamsdelen symmetrisch aangedaan [Mathur 2010<sup>83</sup>]. De aanwezigheid van jeuk bij patiënten met eindstadium nierfalen heeft een sterke correlatie met het optreden van depressieve symptomen en is geassocieerd met een verslechtering van de kwaliteit van leven [Mathur 2010<sup>83</sup>]. De aanwezigheid van ernstige jeuk bij patiënten met eindstadium nierfalen heeft ook een negatief effect op de slaap: bij een VAS-score van >7 slapen patiënten gemiddeld 2,2 uren per nacht minder [Mathur 2010<sup>83</sup>].

Er is nog weinig bekend over de pathogenese van jeuk bij eindstadium nierfalen. Verschillende mogelijke prognostische factoren zijn onderzocht, zoals hyperparathyreoïdie, ijzerverzadiging, hemoglobine en serumhistamine (dat een rol speelt bij allergische reacties), maar bij geen enkele factor is een onomstreden relatie aangetoond [Mettang 2014<sup>84</sup>, Pisoni 2006<sup>108</sup>]. Een verhoogd fosfaat, een te lage dialysesosis (onderdialyse) en een droge huid dragen mogelijk wel bij aan verergering van de klachten [Pisoni 2006<sup>108</sup>, Mettang 2014<sup>84</sup>, Ko 2013<sup>71</sup>]. Adequate behandeling van jeuk bij eindstadium nierfalen is zeer moeilijk. Ter bestrijding van jeuk worden onder andere orale antihistaminica, lokale therapie, naltrexon/naloxon en lichttherapie toegepast. Als er sprake is van onderdialyse, kan de dialysesosis opgehoogd worden. Een goede fosfaatregulatie kan mogelijk ook bijdragen aan vermindering van jeukklachten. Deze factoren worden in deze uitgangsvraag en aanbevelingen verder niet meegenomen.

In studieverband wordt jeuk op verschillende manieren gemeten; de laatste jaren wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van scores met behulp van een VAS en NRS. Deze schalen zijn gevalideerd voor jeuk [Phan 2012<sup>107</sup>]. Het effect van jeuk op de kwaliteit van leven bij eindstadium nierfalen kan gemeten worden met algemene vragenlijsten over de kwaliteit van leven, zoals de SF-36. Daarnaast zijn enkele vragenlijsten gevalideerd specifiek voor gebruik bij patiënten met jeuk en eindstadium nierfalen, te weten de Skindex-10, Brief Itching Inventory (BII), Self-Assessed Disease Severity (SADS) en de Itch MOS (Medical Outcomes Study) [Mathur 2010<sup>83</sup>].

### Literatuurbeschrijving

Beschrijving van de studies

#### *Systematische reviews*

De search identificeerde twee systematische reviews. Gooding et al. bestudeerden het effect van locale toediening van capsaïcine bij dialysepatiënten met jeuk [Gooding 2010<sup>50</sup>], terwijl Xander et al. de effectiviteit evalueerden van meerdere medicamenteuze interventies [Xander 2013<sup>146</sup>].

#### *RCT's en controlled clinical trials*

De search identificeerde aanvullend nog vier RCT's [Boaz 2009<sup>12</sup>, Ko 2011<sup>72</sup>, Marquez 2012<sup>81</sup>, Solak 2012<sup>132</sup>], één quasi-gerandomiseerde studie [Lin 2012<sup>78</sup>] en één niet-gerandomiseerde gecontroleerde (cross-over) studie [Razeghi 2009<sup>115</sup>] die niet in één van de eerder vermelde reviews geïncorporeerd werden.

Eén cross-over RCT vergeleek gabapentine (300 mg, 3x/week gedurende 3 weken) met desloratadine (5 mg, 3x/week gedurende 3 weken) bij 22 patiënten met uremische jeuk, die gedurende minstens 3 maanden stabiele hemodialyse kregen [Marquez 2012<sup>81</sup>]. Een tweede cross-over RCT vergeleek gabapentine (300 mg/d gedurende 6 weken) met pregabaline (75 mg/d gedurende 6 weken) bij 50 patiënten met neuropathie en/of neuropathische pijn en jeukklachten [Solak 2012<sup>132</sup>]. Alle patiënten ondergingen adequate dialyse gedurende minstens 6 maanden. Eén niet-gerandomiseerde cross-over studie vergeleek gabapentine (100 mg, 3x/week gedurende 4 weken) met placebo bij 34 patiënten met uremische jeuk die gedurende minstens 3 maanden hemodialyse kregen [Razeghi 2009<sup>115</sup>]. Eén RCT vergeleek een body lotion met Dode Zee-mineralen met een gelijkwaardige body lotion zonder Dode Zee-mineralen (placebo 1) of body lotion zonder bevochtigende bestanddelen (*Aloe barbadensis* sap en natriumlactaat) (placebo 2) bij 78 patiënten met uremische jeuk die gedurende minstens 3 maanden stabiele hemodialyse kregen [Boaz 2009<sup>12</sup>]. De lotions werden tweemaal per dag aangebracht, en na het baden. Een quasi-RCT vergeleek een behandeling met gekoelde baby-olie 15 minuten per dag gedurende 3 weken met ongekoelde baby-olie of gewone zorg bij 93 patiënten met uremische jeuk die gedurende minstens 3 maanden stabiele hemodialyse kregen [Lin 2012<sup>78</sup>]. Eén RCT vergeleek narrow-band UVB drie maal per week gedurende zes weken met long-wave UVA bij 21 patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium III-IV (17 behandeld met dialyse) en uremische jeuk refractair voor orale antihistaminica en lokale toediening van emolliëntia [Ko 2011<sup>72</sup>].

#### Kwaliteit van het bewijs

De beide reviews waren van goede kwaliteit en deden een uitgebreide search naar studies, met expliciete rapportering van de gebruikte methodologie en resultaten [Gooding 2010<sup>50</sup>, Xander 2013<sup>146</sup>].

Eén RCT had een onduidelijk risico op bias door het ontbreken van een beschrijving van de *allocation concealment* [Boaz 2009]. De overige RCT's hadden een hoog risico op bias door het ontbreken van blinding [Ko 2011<sup>72</sup>, Marquez 2012<sup>81</sup>, Solak 2012<sup>132</sup>], het ontbreken van een *intention-to-treat* analyse [Ko 2011<sup>72</sup>, Solak 2012<sup>132</sup>], en/of onduidelijke *allocation concealment* [Ko 2011<sup>72</sup>, Marquez 2012<sup>81</sup>, Solak 2012<sup>132</sup>]. De twee overige studies hadden een hoog risico op bias door het ontbreken van een (echte) randomisatie [Lin 2012<sup>78</sup>, Razeghi 2009<sup>115</sup>].

Effect op jeuk: kritische uitkomstmaat

#### A. Gabapentine

Xander et al. includeerden twee RCT's die gabapentine vergeleken met placebo [Xander 2013<sup>146</sup>]. Gunal [Gunal 2004] includeerde 25 patiënten met eindstadium nierfalen en uremische jeuk in een cross-over trial. De behandelperiode bedroeg vier weken (300 mg, 3x/week). De gemiddelde jeukscore (VAS van 0-10) vóór behandeling bedroeg 8,4 (SD 0,94). Met placebo zakte de score tot 7,6 (SD 2,6;  $p=0,098$ ), met gabapentine tot 1,2 (SD 1,8;  $p=0,0001$ ). Het gemiddelde verschil bedroeg -6,4 (ten voordele van gabapentine), maar een standard error kon niet worden berekend. Naini [Naini 2007<sup>94</sup>] randomiseerde 34 patiënten met eindstadium nierfalen en uremische jeuk tussen gabapentine (400 mg, 2x/week) of placebo gedurende vier weken. Gabapentine had een significant effect op de jeukscore (VAS) in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil = -5,20; 95%BI -6,70 tot -3,70).

Twee aanvullende RCT's vergeleken gabapentine met een andere medicamenteuze interventie:

- Marquez et al. includeerden 22 patiënten met uremische jeuk in een cross-over trial, waarbij gabapentine vergeleken werd met desloratadine gedurende 3 weken [Marquez 2012<sup>81</sup>]. Drie patiënten werden na randomisatie geëxcludeerd om diverse redenen. De gemiddelde jeukscore (VAS van 0-10) op het einde van elke behandeling bedroeg bij gebruik van gabapentine 4,6 en bij desloratadine 3,4 ( $p=0,16$ ).
- Solak et al. includeerden 50 patiënten met neuropathie en/of neuropathische pijn in een cross-over trial, waarbij gabapentine vergeleken werd met pregabaline [Solak 2012<sup>132</sup>]. Tien patiënten onderbraken de studie of werden na randomisatie geëxcludeerd om diverse redenen. Van de 40 overige patiënten had 72,5% jeuk bij de start van de studie. Dit is exact dezelfde populatie als die van Atalay et al. die in het hoofdstuk 'pijn' geïncorporeerd werd [Atalay 2013]. Met gabapentine verbeterde de jeukscore (VAS van 0-10) significant van 5,84 tot 1,43 (-4,41, SD 1,78) en met pregabaline van 5,8 tot 1,36 (-4,43, SD 2,1). Het verschil tussen beide behandelingen was niet



significant (gemiddeld verschil = 0,02; 95%BI -1,19 tot 1,23).

Eén niet-gerandomiseerde cross-over studie vergeleek gabapentine met placebo in 34 patiënten met uremische jeuk [Razeghi 2009<sup>115</sup>]. Negen patiënten werden om diverse redenen uitgesloten uit de analyse, onder andere omwille van non-compliance en afwezigheid van respons. De jeukscore (VAS van 0-100) nam met gabapentine af van 100 tot 6,44 (SD 8,46;  $p < 0,001$ ), nam opnieuw toe tot 15 (SD 11,27;  $p < 0,001$ ) na een week wash-out, en steeg verder tot 81,88 (SD 11,06;  $p < 0,001$ ) met placebo.

### B. Capsaicine (lokaal)

Xander et al. includeerden vier RCT's die het effect van lokale toediening van capsaicine evalueerden op uremische jeuk [Xander 2013<sup>146</sup>]. Drie studies rapporteerden onvoldoende gegevens om een goede inschatting van het effect mogelijk te maken. Deze drie studies werden ook geïnccludeerd in de tweede review [Gooding 2010<sup>50</sup>]. Breneman [Breneman 1992] includeerde zeven patiënten met eindstadium nierfalen en vergeleek lokale toediening van capsaicine 4x per dag gedurende 6 weken met placebo, toegediend op de linker- of rechterarm. Slechts vijf patiënten konden geanalyseerd worden, en de resultaten werden narratief gerapporteerd zonder statistische analyse. Cho [Cho 1997] includeerde 22 patiënten met eindstadium nierfalen in een cross-over trial die lokale toediening van capsaicine 4x per dag gedurende 4 weken vergeleek met placebo. Een significante vermindering in jeuk werd gerapporteerd, maar de eigenlijke resultaten en een vergelijking tussen beide behandelgroepen werden niet gerapporteerd. Tarng [Tarng 1996] includeerde 19 patiënten eindstadium nierfalen in een cross-over trial die lokale toediening van capsaicine gedurende 4 weken vergeleek met placebo. Ook hier werd een significant effect gerapporteerd, maar een vergelijking tussen beide behandelgroepen was niet mogelijk voor de eerste fase van de cross-over.

In de vierde (cross-over) studie van Makhrough [Makhrough 2010<sup>80</sup>] werden 34 patiënten met eindstadium nierfalen behandeld met capsaicine 0,3% en placebo gedurende 4 weken elk. Na 4 weken werd een significant effect op de jeukscore (score volgens Duo) gevonden van capsaicine in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil = -0,80; 95%BI -1,34 tot -0,25).

### C. Emolliëntia

Boaz et al. randomiseerden 78 patiënten met uremische jeuk tussen body lotion met Dode Zee-mineralen, dezelfde body lotion zonder Dode Zee-mineralen (placebo 1) of body lotion zonder actieve bestanddelen (placebo 2) [Boaz 2009<sup>12</sup>]. De lotion werd tweemaal per dag aangebracht gedurende twee weken. Op het einde van de behandeling was er geen significant verschil in de mediane jeukscore (5-punt Likert-schaal) tussen de drie behandelgroepen (interventiegroep: 1; placebo 1: 0,5; placebo 2: 1;  $p = 0,44$ ).

Lin et al. includeerden 93 patiënten met uremische jeuk in een studie met quasi-experimenteel design [Lin 2012<sup>78</sup>]. Patiënten werden toegewezen aan behandeling met gekoelde baby-olie 15 minuten per dag gedurende 3 weken, ongekoelde baby-olie of gewone zorg (niet verder toegelicht). Behandeling met baby-olie had een significant effect op de jeukscore (*Itch Severity Scale*) ten opzichte van gewone zorg (gemiddeld verschil ten opzichte van baseline: gekoeld 3,81 (SD 3,18), ongekoeld 3,11 (SD 2,45), controle 1,04 (2,47); ANOVA  $p = 0,0003$ ).

### D. Antihistaminica

Xander et al. includeerden één RCT [Legroux-Crespel 2004] die naltrexon (50 mg/dag gedurende 2 weken) vergeleek met de H1-receptor antagonist loratadine (10 mg/dag gedurende 2 weken) bij 52 patiënten met eindstadium nierfalen en uremische jeuk [Xander 2013<sup>146</sup>]. Na zeven dagen verbeterde de jeukscore (VAS) significant bij zowel naltrexon (4,45) als bij loratadine (3,96), maar het verschil tussen beide groepen was niet significant (geen p-waarde gerapporteerd).

### E. Naloxon

Er werd geen vergelijkende studie gevonden die het effect evalueerde van naloxon op uremische jeuk.

### F. Naltrexon

Xander et al. includeerden twee RCT's die naltrexon vergeleken met placebo en één RCT die naltrexon vergeleek met de H1-receptor antagonist loratadine [Xander 2013<sup>146</sup>]. Peer [Peer 1996] includeerde 15 patiënten met eindstadium nierfalen en ernstige resistente jeuk in een cross-over trial die naltrexon (50 mg/dag gedurende 1 week) vergeleek met placebo. Een significante daling van de mediane jeukscore (VAS) werd gezien na behandeling met naltrexon (sequentie naltrexon-placebo: daling van 9,9 tot 2,1; sequentie placebo-naltrexon: daling van 9,9 tot 1,0). Een vergelijking ten opzichte van placebo werd echter niet gerapporteerd. Pauli-Magnus [Pauli-Magnus 2000] includeerde 23 patiënten met eindstadium nierfalen en ernstige resistente jeuk in een cross-over trial die naltrexon (50 mg/dag gedurende 4 weken) vergeleek

met placebo. Tijdens de behandeling met naltrexon daalde de jeukscore met 29,2% op de VAS-schaal en met 17,6% op de gedetailleerde jeukschaal volgens Duo, maar het verschil met placebo was niet statistisch significant.

In een derde RCT vergeleek Legroux-Crespel [Legroux-Crespel 2004] naltrexon (50 mg/dag gedurende 2 weken) met de H1-receptor antagonist loratadine (10 mg/dag gedurende 2 weken) in 52 patiënten met eindstadium nierfalen en uremische jeuk [Xander 2013<sup>146</sup>]. Na zeven dagen verbeterde de jeukscore (VAS) significant na zowel naltrexon (4,45) als na loratadine (3,96), maar het verschil tussen beide groepen was niet significant (geen p-waarde gerapporteerd).

### G. Paroxetine of mirtazapine

Er werd geen vergelijkende studie gevonden die het effect evalueerde van paroxetine of mirtazapine op uremische jeuk.

### H. Nalfurafine

Xander et al. includeerden drie RCT's die nalfurafine vergeleken met placebo [Xander 2013<sup>146</sup>]. Twee studies [Wikström 2005a & 2005b<sup>144</sup>] werden gecombineerd in een meta-analyse. Eén studie had een parallel-groep design en randomiseerde 79 patiënten met eindstadium nierfalen tussen nalfurafine (5 µg i.v. 3x/week gedurende 4 weken) of placebo. De tweede studie had een cross-over design, en vergeleek nalfurafine (5 µg i.v. 3x/week gedurende 4 weken) met placebo in 34 patiënten met eindstadium nierfalen. Een derde studie [Kumagai 2010<sup>75</sup>] randomiseerde 337 patiënten met eindstadium nierfalen en uremische jeuk tussen nalfurafine 5 µg/dag oraal gedurende 2 weken, nalfurafine 2,5 µg/dag oraal gedurende 2 weken of placebo. Xander et al. poolden de resultaten van deze drie studies, en vonden een significant effect van nalfurafine op de jeukscore (VAS) (gestandaardiseerd gemiddeld verschil = -0,46; 95%BI -0,65 tot -0,28).

### I. Thalidomide

Xander et al. includeerden één cross-over RCT [Silva 1994] die thalidomide (100 mg/dag gedurende 7 dagen) vergeleek met placebo bij 29 patiënten met eindstadium nierfalen en uremische jeuk [Xander 2013]. Slechts 18 patiënten konden geanalyseerd worden. Een positief effect van thalidomide op de jeukscore (3-item score) werd gevonden bij 67% van de patiënten, met een gemiddelde vermindering van de score van ongeveer 80%. Een vergelijking met placebo werd niet gerapporteerd.

### J. Lichttherapie

Ko et al. randomiseerden 21 patiënten met uremische jeuk refractair voor orale antihistaminica en lokale toediening van emolliëntia tussen narrow-band UVB drie maal per week gedurende zes weken of long-wave UVA [Ko 2011<sup>72</sup>]. Zowel in de UVB- als de controlegroep werd een significante verbetering gezien in de jeukscore (VAS), maar het verschil tussen beide groepen was niet significant (gemiddeld verschil in verandering t.o.v. baseline: 3 weken -0,28 (p=0,76); 6 weken -0,15 (p=0,92); 9 weken 0,18 (p=0,89); 12 weken -1,67 (p=0,24)).

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Solak et al. includeerden 50 patiënten met neuropathie en/of neuropathische pijn en jeukklachten in een cross-over trial, waarbij gabapentine vergeleken werd met pregabaline [Solak 2012<sup>132</sup>]. Tien patiënten onderbraken de studie of werden na randomisatie geëxcludeerd om diverse redenen. Van de 40 overige patiënten had 72,5% jeuk bij de start van de studie. Dit is exact dezelfde populatie als die van Atalay et al. die in het hoofdstuk [Pijn](#) geïnccludeerd werd [Atalay 2013<sup>5</sup>]. Fysiek functioneren, gemeten met de SF-36 verbeterde significant met zowel gabapentine (+13,0; SD 9,2) als pregabaline (+16,1; SD 11,2), maar het verschil tussen beide groepen was niet significant. Ook mentale gezondheid verbeterde significant met zowel gabapentine (+9,6; SD 11,2) als pregabaline (+14,6; SD 11,6); deze verbetering was significant groter met pregabaline (p=0,043).

### Conclusies:

Er is bewijs van matige kwaliteit dat gabapentine een significant effect heeft op uremische jeuk in vergelijking met placebo.

Xander 2013<sup>146</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat het effect op uremische jeuk niet verschilt tussen gabapentine en desloratadine.

Marquez 2012<sup>81</sup>

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het effect op uremische jeuk en kwaliteit van leven niet verschilt tussen gabapentine en pregabaline.

Solak 2012<sup>132</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat lokale toediening van capsaïcine een significant effect heeft op uremische jeuk in vergelijking met placebo.

Xander 2013<sup>146</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat het effect op uremische jeuk niet verschilt tussen body lotion met Dode Zee-mineralen, dezelfde body lotion zonder Dode Zee-mineralen of body lotion zonder actieve bestanddelen.

Boaz 2009<sup>12</sup>

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat baby-olie een significant effect heeft op uremische jeuk in vergelijking met gewone zorg.

Lin 2012<sup>78</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat het effect op uremische jeuk niet verschilt tussen naltrexon en loratadine.

Xander 2013<sup>146</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat het effect op uremische jeuk niet verschilt tussen naltrexon en placebo bij patiënten.

Xander 2013<sup>146</sup>

Er is bewijs van matige kwaliteit dat nalfurafine een significant effect heeft op uremische jeuk in vergelijking met placebo.

Xander 2013<sup>146</sup>

Over het effect van thalidomide op jeuk bij patiënten met uremische jeuk kan op basis van het beschikbare bewijs van zeer lage kwaliteit geen conclusie getrokken worden.

Xander 2013<sup>146</sup>

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het effect op uremische jeuk niet verschilt tussen UVB en UVA.

Ko 2011<sup>72</sup>

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het effect op kwaliteit van leven bij dialysepatiënten met neuropathische pijn en jeuk niet verschilt tussen gabapentine en pregabaline.

Atalay 2013<sup>5</sup>

Algehele kwaliteit van bewijs = matig tot zeer laag.

### **Overwegingen:**

De kwaliteit van het bewijs voor lokale therapie met emolliëntia is laag. Een droge huid kan jeukklachten echter doen toenemen. Behandeling met een neutrale vette crème (zoals cetomacrogol crème met 20% vaseline of koelzalf) is goedkoop en kent geen bijwerkingen. Ureumcrème, levomentholcrème of een andere crème (zoals cetomacrogolcrème zonder toevoegingen) zijn mogelijke alternatieven bij een minder droge huid. Niet al deze opties worden vergoed door de zorgverzekeraar.

Lichttherapie met UVB straling wordt nog regelmatig toegepast. Recente literatuur bevestigt de effectiviteit echter niet [Ko 2011<sup>72</sup>]. De grootte van het risico van optreden van huidmaligniteiten bij immuungecompromiteerde patiënten, zoals patiënten die immunosuppressiva gebruiken (bijvoorbeeld na een niertransplantatie) en/of een ernstig verminderde nierfunctie, staat nog ter discussie. Daarnaast is de belasting, zeker voor dialysepatiënten of patiënten met een korte levensverwachting, aanzienlijk, aangezien de patiënt 3x per week gedurende 6-10 weken naar het ziekenhuis moet voor behandeling. De behandeling zelf is kort: dit wordt opgebouwd van enkele minuten naar maximaal een half uur per sessie. Het effect van lichttherapie treedt pas na enkele weken op, wat deze optie minder geschikt maakt voor patiënten met een beperkte levensverwachting. Een zorgvuldige afweging van de mogelijke voor- en nadelen van lichttherapie dient plaats te vinden alvorens deze (tijdsintensieve) therapie te starten.

Voor de adviezen over medicamenteuze behandeling van jeuk is tevens gebruik gemaakt van een recente review [Mettang 2014<sup>84</sup>].

De systemische medicamenteuze interventies waarbij de kwaliteit van de studies het best is, zijn gabapentine en nalfurafine. Gabapentine geeft in de hierboven beschreven placebo-gecontroleerde studies een afname van de VAS variërend van 5,2 tot 6,4 op een schaal van 10 in vergelijking met placebo. In vergelijkende cross-over studies werd een afname gezien van de VAS van 1,35 en 4,41 t.o.v. wash-out. In de open-label cross-over studie van Marquez met gabapentine en desloratadine leek desloratadine tenminste even effectief als gabapentine. Aangezien de studie van Marquez van lage kwaliteit was worden de resultaten van deze studie als minder doorslaggevend beschouwd dan de placebogecontroleerde trials met gabapentine.

Een afname van de VAS van tenminste 1,4 wordt beschouwd als klinisch relevant [Mettang 2014<sup>84</sup>]. Er is dus sprake van een duidelijke klinisch relevante afname van de jeuk in vrijwel alle studies. Het effect van gabapentine treedt in binnen een week en is na ongeveer vier weken goed te beoordelen [Naini 2007<sup>94</sup>].

De dosering in de studies varieerde tussen 2x per week 400 mg [Naini 2007<sup>94</sup>], 3x per week 100 mg [Razeghi 2009<sup>115</sup>] en 3x per week 300 mg [Atalay 2013<sup>5</sup>, Gunal 2004, Marquez 2012<sup>81</sup>, Solak 2012<sup>132</sup>]. Gabapentine wordt voor andere indicaties regelmatig toegepast bij patiënten met eindstadium nierfalen, bijvoorbeeld bij patiënten met diabetische neuropathie. Indien de dosering is aangepast aan de nierfunctie, is het een middel met een acceptabele balans tussen effectiviteit en veiligheid. Daarnaast is het goedkoop en overal beschikbaar.

Pregabaline zou gezien het vergelijkbare werkingsmechanisme een alternatief kunnen zijn voor gabapentine. Er is echter minder bewijs voor de effectiviteit ervan bij deze indicatie. De twee studies in patiënten met chronische jeuk en nierfunctiestoornissen die zijn uitgevoerd [Yue 2015<sup>147</sup>, Shavit 2013<sup>131</sup>] laten een afname in de VAS-score zien variërend van 4 tot 6 punten op een schaal van 10. De studie van Yue, uitgevoerd in hemodialysepatiënten, was gerandomiseerd en had twee controlegroepen (placebo en naltrexon). Het verschil in VAS tussen pregabaline en placebo bedroeg 4 punten. De studie van Shavit was een prospectieve, niet-gecontroleerde studie bij 12 patiënten met chronische jeuk en stadium 4-5 nierfalen. Primair eindpunt van de studie was de VAS-score voor de jeuk in de eerste twee weken na start van de studie. De VAS score voor start van de studie was  $9,7 \pm 0,9$  en deze nam na 1 week af tot  $3,7 \pm 2,35$ . De afname van de VAS-score bleef behouden bij continueren van de behandeling gedurende 24 weken (VAS na 24 weken  $3,0 \pm 1,5$ ). De gebruikte doseringen waren 75 mg 2x per week [Yue 2015] en 25 mg 3x per week (als startdosis) tot een dosis van maximaal 50 mg per dag [Shavit 2013<sup>131</sup>]. Praktisch gezien lijkt een dagelijkse startdosis van 25 mg (voor de nacht) het meest voor de hand liggend. Het effect van pregabaline is binnen 1 week merkbaar en het maximale effect kan na een periode van 4 tot 12 weken worden verwacht.

Nalfurafine geeft in de beschreven studies een gemiddelde afname in de VAS score van 0,46 op een schaal van 10 [Xander 2013<sup>146</sup>]. Deze statistisch significante afname is echter klinisch niet relevant. Nalfurafine is in Europa niet beschikbaar. Begin 2014 heeft de fabrikant de handelsvergunningaanvraag ingetrokken, nadat de EMA in eerste instantie de aanvraag had afgekeurd.

In de praktijk worden antihistaminica vaak toegepast bij uremische pruritus. Histamine speelt echter geen rol van betekenis in de pathofysiologie van jeuk bij patiënten met eindstadium nierfalen. De effectiviteit van antihistaminica is in onderzoek niet aangetoond.

## Restless legs

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Bij patiënten met eindstadium nierfalen en restless legs (P): wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op symptomen van restless legs en kwaliteit van leven (O)?

P Patiënten met eindstadium nierfalen en restless legs

- I Medicamenteuze behandeling: Ropinirol, clonazepam, morfine, gabapentine, levodopa, pramipexol
  - C Andere medicamenteuze behandeling
  - O Symptomen t.g.v. restless legs, kwaliteit van leven
- Methodiek: Evidence based (GRADE)

### Aanbevelingen

Bij patiënten met eindstadium nierfalen met restless legs:

- Adviseer in eerste instantie leefstijladviezen. Deze adviezen (indien haalbaar) bestaan uit een goede slaaphygiëne, beperken van gebruik van cafeïne en alcohol, stoppen met roken, veel bewegen (maar niet 's avonds) en koude of warme voetbaden. Oefentherapie tijdens dialyse kan hierbij een optie zijn.
- Geef bij onvoldoende effect een proefbehandeling met ropinirol in een dosis van 1dd 0,25 mg. Hoog bij onvoldoende effectiviteit eventueel wekelijks met 0,25 mg op naar maximaal 1dd 1,5 mg voor de nacht. Na maximaal 12 weken wordt de effectiviteit beoordeeld. Als het effect onvoldoende is, dan dient de medicatie te worden gestopt.
- Overweeg bij onvoldoende effect behandeling met gabapentine in een dosering van 3 x per week 200-300 mg. In verband met praktische overwegingen kan ook gekozen worden voor een dosering van 1 dd 100 mg. Dit geldt zowel voor patiënten die dialyseren, als patiënten die niet dialyseren. In het algemeen kan de dosis het beste voor de nacht worden ingenomen. Bij hemodialysepatiënten moet gabapentine worden toegediend na dialyse. Indien noodzakelijk kan de dosering na 4 weken worden opgehoogd tot een maximum dosis van 300 mg 3x per week. Na maximaal 12 weken dient de effectiviteit te worden beoordeeld.
- De toepassing van hydrokinine bij restless legs moet worden afgeraden, aangezien dit middel niet bewezen effectief is bij deze indicatie.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

De diagnose restless legs wordt gesteld op basis van 4 essentiële symptomen [Aurora 2012<sup>6</sup>]:

- Bewegingsdrang die gepaard gaat met paresthesie of dysesthesie
- Symptomen beginnen of worden erger in rust
- Er is sprake van (enige) verlichting bij lichamelijke activiteit
- Verergering van de symptomen 's avonds of 's nachts

In de differentiaaldiagnose van restless legs bij patiënten met eindstadium nierfalen staan spierkrampen (al dan niet ten gevolge van ondervulling), perifeer vaatlijden, jeukklachten en bijwerkingen van medicatie (bijvoorbeeld spierkrampen bij statines en calciumantagonisten). Restless legs komen veel voor bij patiënten met eindstadium nierfalen. Schattingen van de prevalentie bij hemodialysepatiënten variëren tussen 20% en 30% [Anand 2013<sup>2</sup>, Giannaki 2013<sup>49</sup>]. De aanwezigheid van restless legs is geassocieerd met een slechtere slaapkwaliteit [Kawauchi 2006]. De pathofysiologie van restless legs bij patiënten met eindstadium nierfalen is niet bekend. Behandeling van restless legs bij patiënten zonder nierfalen bestaat uit leefregels (vast slaap-waakritme, beperken van alcohol en cafeïne, stoppen met roken, fysiotherapie/training) en eventueel dopamine-agonisten [Aurora 2012<sup>6</sup>]. Deze therapieën kunnen mogelijk ook van waarde zijn bij patiënten met eindstadium nierfalen.

#### Literatuurbeschrijving

Beschrijving van de studies

##### *Systematische reviews*

De search identificeerde drie systematische reviews die het effect bestudeerden van diverse medicamenteuze behandelingen bij patiënten met restless legs. Eén review gaat specifiek over dialysepatiënten [De Oliveira 2010<sup>33</sup>], twee reviews gaan over patiënten met restless legs in het algemeen [Aurora 2012<sup>6</sup>, Trenkwalder 2008<sup>137</sup>].

De review van Trenkwalder includeerde geen extra studies ten opzichte van de andere reviews en wordt daarom verder niet besproken [Trenkwalder 2008<sup>137</sup>].



### *RCT's en controlled clinical trials*

De search identificeerde aanvullend nog twee RCT's die niet in één van de eerder vermelde reviews geïnccludeerd werden [Giannaki 2013<sup>49</sup>, Razazian 2015<sup>114</sup>]. Eén RCT vergeleek oefentherapie gedurende 6 maanden met ropinirol 0,25 mg/dag gedurende 6 maanden of placebo bij 32 patiënten met een uremisch restless legs syndroom die gedurende minstens 3 maanden met dialyse behandeld werden [Giannaki 2013<sup>49</sup>]. De tweede RCT vergeleek gabapentine 200 mg 3x/week met levodopa-c 110 mg/dag bij 82 patiënten met een uremisch restless legs syndroom die gedurende minstens 3 maanden met dialyse behandeld werden [Razazian 2015<sup>114</sup>].

### Kwaliteit van het bewijs

Eén review was van goede kwaliteit en deed een uitgebreide search naar studies, met expliciete rapportering van de gebruikte methodologie en resultaten [De Oliveira 2012<sup>33</sup>]. De twee andere reviews waren van slechte kwaliteit, onder andere door het ontbreken van een kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies [Aurora 2012<sup>9</sup>, Trenkwalder 2008<sup>137</sup>].

Beide RCT's hadden een onduidelijk risico op bias door het ontbreken van een beschrijving van de randomisatiemethode en *allocation concealment* [Giannaki 2013<sup>49</sup>, Razazian 2015<sup>114</sup>].

Effect op symptomen van restless legs: kritische uitkomstmaat.

### **A. Ropinirol**

Aurora et al. vonden geen studies die specifiek patiënten met een uremisch restless legs syndroom includeerden [Aurora 2012<sup>9</sup>].

Giannaki et al. randomiseerden 32 dialysepatiënten met een uremisch restless legs syndroom naar oefentherapie gedurende 6 maanden, ropinirol 0,25 mg/dag gedurende 6 maanden of placebo [Giannaki 2013<sup>49</sup>]. Een significante verbetering van de IRLS score werd gezien met ropinirol (-12,57 t.o.v. baseline,  $p=0,001$ ), maar niet met placebo (-1,14 t.o.v. baseline,  $p=0,732$ ), en het verschil tussen beide groepen was significant.

### **B. Clonazepam**

Aurora et al. vonden geen studies die specifiek patiënten met een uremisch restless legs syndroom includeerden [Aurora 2012<sup>9</sup>].

Aanvullend werden geen nieuwe vergelijkende studies gevonden.

### **C. Morfine**

Aurora et al. vonden geen studies die specifiek patiënten met een uremisch restless legs syndroom includeerden [Aurora 2012<sup>9</sup>].

Aanvullend werden geen nieuwe vergelijkende studies gevonden.

### **D. Gabapentine**

Aurora et al. vonden geen studies die specifiek patiënten met een uremisch restless legs syndroom includeerden [Aurora 2012<sup>9</sup>].

De Oliveira et al. includeerden een cross-over RCT (Thorp 2001) die gabapentine vergeleek met placebo in 16 dialysepatiënten met een uremisch restless legs syndroom [De Oliveira 2010<sup>33</sup>]. De IRLS score verbeterde tot 3,0 (SD 2,2) met gabapentine en tot 5,8 (SD 2,3) met placebo. Het verschil tussen beide groepen was significant ( $p<0,01$ ).

Aanvullend werd nog één RCT geïnccludeerd. Razazian et al. randomiseerden 82 patiënten met een uremisch restless legs syndroom tussen gabapentine 200 mg 3x/week of levodopa-c 110 mg/dag [Razazian 2015<sup>114</sup>]. In vergelijking met levodopa-c verbeterde gabapentine de IRLS score significant (gabapentine 10,4 versus levodopa-c 14,2;  $p=0,016$ ).

### **E. Levodopa**

De Oliveira et al. includeerden twee RCT's die elk een combinatiepreparaat met levodopa evalueerden [De Oliveira 2010<sup>33</sup>]. Walker [Walker 1996] vergeleken levodopa/carbidopa met placebo bij acht patiënten met een uremisch restless legs syndroom in een cross-over RCT. Er werd geen significant effect gevonden op symptomen van restless legs. Het percentage periodische ledemaatbewegingen tijdens de slaap verminderde wel significant ten opzichte van placebo (8,6% versus 15,1%;  $p=0,014$ ). Trenkwalder [Trenkwalder 1995<sup>137</sup>] vergeleken levodopa/benserazide met placebo bij elf patiënten met een uremisch restless legs syndroom in een cross-over RCT. Het aantal periodische ledemaatbewegingen tijdens de slaap verminderde niet significant in vergelijking met placebo ( $p=0,094$ ). De ernst van de restless legs symptomen tijdens de nacht verminderde tot gemiddeld 4,6 (SD 4,3) met placebo en tot 3,7 (SD 3,4) met

levodopa/benserazide (geen p-waarde).

Aanvullend werd nog één RCT geïnccludeerd. Razazian et al. randomiseerden 82 patiënten met een uremisch restless legs syndroom tussen gabapentine 200 mg 3x/week of levodopa-c 110 mg/dag [Razazian 2015<sup>114</sup>]. De resultaten van deze studie werden hogerop besproken.

#### **F. Pramipexol**

Aurora et al. vonden geen studies die specifiek patiënten met een uremisch restless legs syndroom includeerden [Aurora 2012<sup>6</sup>].

Aanvullend werden geen nieuwe vergelijkende studies gevonden.

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat.

Giannaki et al. randomiseerden 32 patiënten met een uremisch restless legs syndroom tussen oefentherapie gedurende 6 maanden, ropinirol 0,25 mg/dag gedurende 6 maanden of placebo [Giannaki 2013<sup>49</sup>]. Een significante verbetering van het fysiek functioneren (gemeten met de SF-36) werd gezien met ropinirol (+20,1 t.o.v. baseline,  $p=0,0001$ ), maar niet met placebo (+6,1 t.o.v. baseline, geen p-waarde gerapporteerd). Het verschil tussen beide groepen was significant (geen p-waarde gerapporteerd). Een significante verbetering van de mentale gezondheid werd ook gezien met ropinirol (+23,8 t.o.v. baseline,  $p=0,004$ ), maar niet met placebo (+3,1 t.o.v. baseline, geen p-waarde gerapporteerd), en ook dit verschil tussen beide groepen was significant.

De Oliveira et al. includeerden één cross-over RCT die levodopa/benserazide vergeleek met placebo bij elf patiënten met een uremisch restless legs syndroom. Trenkwalder [Trenkwalder 1995<sup>137</sup>] rapporteerden een verbetering in algemene toestand tot gemiddeld 4,2 (SD 1,7) met placebo tot 5,1 (SD 1,5) met levodopa/benserazide (geen p-waarde). De tevredenheid met het leven (VAS) verbeterde significant tot gemiddeld 17,4 (SD 9,3) met placebo tot 24,2 (SD 10,1) met levodopa/benserazide ( $p=0,016$ ). Voor de overige medicamenteuze behandelingen werden geen resultaten voor kwaliteit van leven gerapporteerd.

#### **Conclusies:**

Er is bewijs van lage kwaliteit dat ropinirol een significant effect heeft op symptomen van restless legs in vergelijking met placebo bij dialysepatiënten met restless legs.

Giannaki 2013<sup>49</sup>

Er is bewijs van lage tot matige kwaliteit dat ropinirol een significant effect heeft op fysiek functioneren en mentale gezondheid in vergelijking met placebo bij dialysepatiënten met restless legs.

Giannaki 2013<sup>49</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat gabapentine een significant effect heeft op symptomen van restless legs in vergelijking met placebo bij dialysepatiënten met restless legs.

De Oliveira 2010<sup>33</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat gabapentine meer effect heeft op symptomen van restless legs dan levodopa bij dialysepatiënten met restless legs.

Razazian 2015<sup>114</sup>

Algehele kwaliteit van bewijs = matig tot laag.

#### **Overwegingen:**

Niet-medicamenteuze adviezen, zoals die ook in de algemene populatie bij restless legs worden gegeven, zijn een goede slaaphygiëne, beperken van gebruik van cafeïne en alcohol, stoppen met roken, veel bewegen (maar niet 's avonds) en koude of warme voetbaden. Deze adviezen (indien haalbaar, gelet op algemene toestand en levensverwachting) gelden ook voor patiënten met eindstadium nierfalen.

De kwaliteit van bewijs voor de medicamenteuze behandeling van restless legs bij patiënten met eindstadium nierfalen is laag tot matig, waarbij behandeling met ropinirol het best onderbouwd is.

Zowel in de literatuur als in de praktijk is weinig ervaring met dopamine-agonisten (ropinirol en pramipexol) bij patiënten met eindstadium nierfalen. Veel voorkomende bijwerkingen bij de behandeling met



dopamine-agonisten van restless legs zijn misselijkheid en braken.

Pramipexol wordt in de algemene populatie regelmatig gebruikt bij de behandeling van restless legs. Het bewijs voor effectiviteit van pramipexol bij patiënten met eindstadium nierfalen is zeer beperkt. Pramipexol is bij tien patiënten onderzocht in een niet-gerandomiseerde studie [Miranda 2004<sup>86</sup>]. Hierbij bleek een dagelijkse dosis van 0,125-0,75 mg (als zoutvorm, dit komt overeen met 0,088-0,54 mg base) effectief in het verminderen van de klachten, maar de slaapkwaliteit verbeterde niet. Bij de keuze voor een dopamine-agonist bij deze populatie gaat, gezien het gebrek aan bewijs voor effectiviteit van pramipexol, de voorkeur uit naar ropinirol.

Het bewijs voor gabapentine is van lage kwaliteit, maar lijkt te wijzen op een positief effect. In studies is een dosering van 3 x per week 200-300 mg toegepast. I.v.m. praktische overwegingen kan ook gekozen worden voor een dosering van 1 dd 100 mg, voor de nacht toegediend. De praktische ervaring met gabapentine (bij neuropathische pijn) bij patiënten met eindstadium nierfalen is ruim. Indien de dosering is aangepast aan de nierfunctie, is het een middel met een acceptabele balans tussen effectiviteit en veiligheid. Daarnaast is het goedkoop en overal beschikbaar.

In de praktijk wordt hydrokinine nog met enige regelmaat toegepast bij restless legs bij eindstadium nierfalen. Hydrokinine is echter niet bewezen effectief bij deze indicatie.

In een vergelijkend onderzoek van lage kwaliteit (Giannaki 2013<sup>49</sup>) werd gevonden dat oefentherapie tijdens dialyse en behandeling met een lage dosis ropinirol (1dd 0,25 mg ropinirol) vergelijkbaar effectief zijn. Gezien de ruime ervaring in de totale populatie met restless legs, beperkte kosten en de afwezigheid van negatieve effecten, verdient in eerste instantie behandeling door middel van leefstijladviezen de voorkeur.

## Delier

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): Wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op (symptomen en duur van) een delier en kwaliteit van leven (O)?

- P Patiënten met eindstadium nierfalen en een delier
  - Medicamenteuze behandeling: haloperidol, clozapine,
- I quetiapine, olanzapine, risperidon, rivastigmine, benzodiazepines
- C Andere medicamenteuze behandeling
- O Delier, kwaliteit van leven

Methodiek: Evidence based (GRADE)

### Aanbevelingen

Bij patiënten met delier bij eindstadium nierfalen:

- Hanteer een stapsgewijze benadering bij de behandeling van een delier bij patiënten met eindstadium nierfalen.
- Evalueer uitlokkende en bijdragende factoren (somatisch, medicamenteus) en behandel deze indien mogelijk.
- Geef uitleg over het delier aan naasten en betrokken hulpverleners.
- Vraag geriatrische of psychiatrische consultatie aan voor adviezen over de preventie of behandeling van een delier, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson en bij patiënten met een Lewy-body dementie. Consulteer het palliatief team bij patiënten met een korte levensverwachting en een delier, zie <https://www.iknl.nl/palliatieve-zorg/diensten/consultatie/consultatieteam>.
- Zet niet-medicamenteuze interventies in:
  - ◆ Bied oriëntatie- en herkenningspunten (klok, kalender, foto's).
  - ◆ Benoem regelmatig persoon, plaats, dag en tijdstip.
  - ◆ Spreek rustig en in korte zinnen en stel korte, gesloten, enkelvoudige vragen.

- ◆ Laat de patiënt zo min mogelijk alleen, zeker bij angst of paniek; stimuleer de continue aanwezigheid van vertrouwde, rustgevendende personen.
- ◆ Beperk bezoek (aantal personen en duur van het bezoek).
- ◆ Beperk het aantal prikkels.
- ◆ Let op adequaat gebruik van hulpmiddelen (bril/gehoortoestel).
- ◆ Zorg voor een continue verlichting van de kamer ('s nachts gedempt licht).
- ◆ Toon begrip voor de angst die door hallucinaties en wanen kan worden opgewekt; ga niet mee in waanideeën, maak duidelijk dat uw waarneming anders is, zonder de patiënt tegen te spreken (vermijd discussie), maar blijf empathisch.
- ◆ Verstoor de slaap zo min mogelijk en activeer overdag (stimuleer normaal dag-nachtritme).
- ◆ Fluister niet met derden in aanwezigheid van de patiënt.
- ◆ Pas in principe géén vrijheidsbeperkende maatregelen/fixatie toe.
- Start een medicamenteuze behandeling van een delier alleen indien niet-medicamenteuze behandelingen van delier niet werkzaam zijn en/of in geval van hinderlijke symptomen, zoals onrust, angst, agitatie en/of psychotische verschijnselen.
  - ◆ Start met haloperidol 0,5-2 mg als het middel van eerste keus voor behandeling van de symptomen van een delier, behalve bij delirante patiënten met de ziekte van Parkinson en bij patiënten met Lewy-body dementie. Start met een lage dosering bij ouderen. Houd rekening met genetische verschillen in farmacokinetiek, vooral bij patiënten met een niet-Westerse achtergrond. Haloperidol hoeft niet te worden aangepast aan de nierfunctie. Bij omzetting van oraal naar intraveneus, subcutaan of bucaal kan worden volstaan met 50% van de orale dosis.
  - ◆ Bij aanhoudende agitatie kan lorazepam 0,5 tot 2 mg (oraal, s.c., i.m. of i.v.) als co-medicatie toegevoegd worden, zo nodig elke 6 uur. Als de symptomen verbeteren, wordt geadviseerd de lorazepam als eerste af te bouwen.
  - ◆ Kies voor atypische antipsychotica (risperidon, clozapine, olanzapine) als alternatief voor haloperidol in geval van bijwerkingen van haloperidol of een andere contra-indicatie voor behandeling met haloperidol dan parkinsonisme. Bij deze middelen wordt qua startdosering voor patiënten met eindstadium nierfalen (en bij ouderen) enige voorzichtigheid geadviseerd (50% van de gebruikelijke startdosering). De geadviseerde startdoseringen zijn 1 dd 6,25 mg clozapine, 1 dd 0,25 mg risperidon en 1 dd 2,5 tot 5 mg olanzapine.
  - ◆ Overweeg het verlagen van anti-Parkinsonmedicatie bij de behandeling van een delier bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Bij onvoldoende effect of geen mogelijkheid tot het verlagen van de anti-parkinson medicatie, overweeg het starten van clozapine of rivastigmine bij een delier in deze patiëntengroep. De startdosering rivastigmine is 1,5 mg 1-2 dd. Bij clozapine is de startdosering voor patiënten met eindstadium nierfalen (en bij ouderen) is 50% van de gebruikelijke startdosering, namelijk 1 dd 6,25 mg.
  - ◆ Overweeg palliatieve sedatie bij een refractair delier en een korte (<1-2 weken) levensverwachting. Hierbij is het advies om de antipsychotica te continueren (zo nodig omzetten naar parenterale toedieningsvorm).

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Een delier is een neuropsychiatrisch toestandsbeeld, dat zich kenmerkt door een aandachtsstoornis (verminderd vermogen de aandacht ergens op te richten, vast te houden of te wisselen) en een oriëntatieprobleem. Hierbij moet sprake zijn van een acuut opgetreden verandering (in uren tot dagen) en fluctuerende symptomatologie met een verandering in het cognitieve domein (bijvoorbeeld geheugenstoornis, oriëntatiestoornis, taalstoornis, waarnemingsstoornis (hallucinaties)), die niet verklaard wordt door bijvoorbeeld pre-existente of zich ontwikkelende dementie of een coma. Bovendien moeten er aanwijzingen uit de anamnese, het lichamelijke onderzoek of laboratoriumonderzoek zijn dat de stoornis het gevolg is van een medische aandoening, medicatiegebruik, -intoxicatie of -onttrekking of meerdere oorzaken.

Het dialyse desequilibriumssyndroom en uremische encefalopathie kennen symptomen die lijken op een delier, maar hebben een andere onderliggende pathofysiologie. Het dialyse desequilibriumssyndroom wordt mogelijk veroorzaakt door cerebraal oedeem door (te) snelle osmotische shifts na het (op)starten van een dialysebehandeling. Het klinisch beeld wordt o.a. gekarakteriseerd door rusteloosheid, misselijkheid, braken en hoofdpijn, in ernstige gevallen leidend tot insulten of coma met ook karakteristieke

EEG-afwijkingen. Uremische encefalopathie is onderdeel van het uremisch syndroom bij ernstig nierfalen. Hoe hoog het ureum in het bloed moet zijn voordat er symptomen door de uremie ontstaan verschilt vaak sterk per persoon. Uremische dysfunctie van het centraal zenuwstelsel wordt uremische encefalopathie genoemd, waarbij symptomen als verwardheid, insulten en coma kunnen optreden.

Er is slechts 1 (Japanse) onderzoeksgroep die data heeft gepubliceerd over de prevalentie van delier bij patiënten met eindstadium nierfalen. In een Japans cohort met 490 hemodialyse patiënten werd een prevalentie van 11.4% beschreven over een follow-up periode van 5 jaar [Fukunishi 2002 (B)<sup>47</sup>]. Van alle hemodialysepatiënten met een delier was 93% 65 jaar of ouder. Gedurende de follow-up periode ontwikkelde 25% van alle hemodialysepatiënten  $\geq 65$  jaar een delier en slechts 1.5% van de jongere populatie.

Er is nagenoeg geen literatuur gevonden over oorzaken van een delier bij patiënten met nierfalen. Resultaten vanuit Japan toonden dat oudere leeftijd, dementie en een langere periode van dialyse afhankelijkheid ( $>5$  jaar) waren geassocieerd met de ontwikkeling van een delier [Fukunishi 2002 (B)<sup>47</sup>]. Dezelfde auteurs signaleerden dat elektrolytstoornissen, operatieve ingrepen en medicatie de belangrijkste uitlokkende factoren voor een delier in deze populatie waren [Fukunishi 2002 (A)<sup>46</sup>].

### Literatuurbeschrijving

Er werd geen enkele systematische review of vergelijkende studie gevonden die het effect evalueerde van haloperidol, clozapine, quetiapine, olanzapine, risperidon, rivastigmine of benzodiazepines op (symptomen en duur van) een delier en kwaliteit van leven bij patiënten met eindstadium nierfalen met een delier.

### Conclusies:

Over het effect van medicamenteuze behandeling op delier en kwaliteit van leven bij patiënten met eindstadium nierfalen kan geen uitspraak worden gedaan.

Algehele kwaliteit van bewijs = ontbrekend

### Overwegingen:

Bewijslast over medicamenteuze behandeling van delier bij patiënten met eindstadium nierfalen ontbreekt. Voor adviezen over de behandeling van het delier bij patiënten met eindstadium nierfalen is gebruik gemaakt van de [richtlijn Delier volwassenen en ouderen](#) (NVKG), de NHG-[Standaard Delier](#) (2015) en de [richtlijn Delier](#) (IKNL).

Behandeling van een delier valt uiteen in:

- Behandeling van oorzakelijke en uitlokkende factoren;
- Niet-medicamenteuze interventies;
- Medicamenteuze interventies.

Patiënten en naasten zijn nogal eens onbekend met het fenomeen delier. Dit komt met name voor bij niet-westerse migranten. [Mistiaen 2011<sup>87</sup>.P. Mistiaen, A.L. Francke, F.M. de Graaff, M.E.T.C. van den Muijsenbergh. Handreiking Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond Utrecht ©2011 NIVEL/IKNL/Pharos Rapport\_Handreiking Palliatieve Zorg Allochtonen]. Goede uitleg is essentieel. Toediening van psychofarmaca kan stuiten op weerstand, in het bijzonder bij mensen met een migrantenachtergrond. Ook hierbij is goede uitleg en exploratie van onderliggende gedachten van belang.

Behandeling van oorzakelijke en uitlokkende factoren (behandel indien nodig en gepast):

- Evalueer medicatie en (indien mogelijk) wijzig of staak medicamenten die een delier kunnen uitlokken of onderhouden (o.a. opioïden, medicamenten met anticholinerge (bij)werking, corticosteroïden).
- Wees bedacht op een delier als gevolg van onttrekking van medicamenten (m.n. psychofarmaca), alcohol of nicotine.
- Onderken en behandel infecties (bijvoorbeeld urineweginfectie, pneumonie).
- Corrigeer elektrolytstoornissen (hypo- en hypnatriëmie, hypercalciëmie).
- Zorg voor goede pijnbestrijding.
- Draag zorg voor correctie van zintuiglijke beperkingen (bril en/of gehoorapparaat).
- Bevorder een goed slaappatroon en slaaphygiëne (zie hoofdstuk [Slaapstoornissen](#)).
- Zorg voor adequate pijnbestrijding (zie hoofdstuk [Pijn](#)).

- Evalueer uitdroging en/of obstipatie. Overweeg bij onvoldoende vochtinname het drinken te stimuleren (en overweeg subcutane of intraveneuze vochttoediening indien dat nog gepast is). Houd hierbij wel rekening met het risico op overvulling met name bij afwezige rest-diurese. Laxeer laagdrempelig.
- Beoordeel hypoxie: optimaliseer zuurstofverzadiging en/of bestrijdt symptomen van dyspneu.
- Evalueer onderliggende infecties en voorkom nieuwe infecties door het vermijden van onnodige katheterisatie en onnodig lang venflon gebruik voor intraveneuze behandeling.
- Overweeg immobiliteit of een beperkte mobiliteit te verminderen door middel van het stimuleren van mobilisatie, eventueel met hulp van verzorgers of een fysiotherapeut.
- Beoordeel de voedingstoestand en verbeter (indien gepast) een slechte voedingstoestand of voedselinname door bijvoeding in samenspraak met een nefrologisch geschoolde diëtist. Inspecteer of eventuele protheses goed passen en of er in de mond een infectie of schimmel aanwezig is. Schakel familie en naasten in voor participatie bij maaltijden.

#### Niet-medicamenteuze behandeling

Conform de NHG-[Standaard Delier](#) en de [richtlijn Delier volwassenen en ouderen](#) adviseert de werkgroep om altijd te starten met niet-medicamenteuze interventies bij een patiënt met een delier.

#### Medicamenteuze behandeling

In de [richtlijn Delier volwassenen en ouderen](#) is een stroomdiagram opgenomen voor de behandeling van een niet-complex delier (zie figuur 1 'Voorbeeld van stroomschema voor de medicamenteuze behandeling van een niet-complex delier met haldol'). De werkgroep beveelt laagdrempelig een geriatrische, psychiatrische of neurologische consultatie aan voor adviezen over de preventie of medicamenteuze behandeling van een delier, in het bijzonder bij delirante patiënten met de ziekte van Parkinson en bij patiënten met een Lewy-body dementie. Bij patiënten met een korte levensverwachting en een delier kan consultatie van een palliatief team aangewezen zijn, zie <https://www.iknl.nl/palliatieve-zorg/diensten/consultatie/consultatieteam>.

Haloperidol is het middel van eerste keus voor behandeling van een delier bij patiënten met eindstadium nierfalen behalve voor patiënten met een hypokinetisch rigide syndroom en bij patiënten met een Lewy-body dementie. Bij een delier wordt een startdosering van 0,5 tot 2 mg per os 1-2 maal daags geadviseerd, bij volwassenen tot maximaal 10 mg/dag. Voor oudere patiënten worden lagere startdoseringen (0,5 mg) en lagere maximale doseringen (tot 5 mg/dag) aangeraden, zie [richtlijn Delier volwassenen en ouderen](#). Bij onvoldoende effect binnen 1-2 uur kan deze dosering herhaald worden (zie figuur 1 'Voorbeeld van stroomschema voor de medicamenteuze behandeling van een niet-complex delier met haldol').

Genetische verschillen in farmacokinetiek van haloperidol kunnen effect hebben op de benodigde dosering. In het bijzonder bij patiënten met een Ethiopische achtergrond komt veel ultrarapid metabolisme voor zodat aangeraden wordt haloperidol hoger te doseren dan gebruikelijk [Ingelman-Sundberg 2005<sup>61</sup>]. Anderzijds zijn patiënten met een West-of Zuidafrikaanse achtergrond, de Antillen of Suriname gevoeliger voor het ontwikkelen van een dyskinesie bij het gebruik van antipsychotica en worden bij hen lagere doseringen geadviseerd [van Harten 2008<sup>139</sup>].

Bij aanhoudende agitatie kan lorazepam 0,5 tot 2 mg (oraal, s.c., i.m. of i.v.) als co-medicatie toegevoegd worden (zie figuur 1 van deze paragraaf), zo nodig elke 6 uur. Als de patiënt tot rust is gekomen, kan dit als eerste afgebouwd worden [Bannink 2010<sup>3</sup>; NHG 2014<sup>102</sup>; Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie 2014<sup>99</sup>]. Overleg bij onvoldoende effect met een geriatrisch of psychiatrisch specialist.

Overweeg atypische antipsychotica (risperidon, olanzapine of clozapine) als alternatief voor haloperidol in geval van (parkinsonistische) bijwerkingen of een andere contra-indicatie voor behandeling met haloperidol (bijv. verlengde QT-tijd). Voor deze atypische antipsychotica is het advies de de startdosering van al deze middelen bij patiënten met eindstadium nierfalen aan te passen (50% reductie ten opzichte van normale startdosering en langzamer titreren, oftewel 'start low, go slow').

Bij delirante patiënten met de ziekte van Parkinson en bij patiënten met een Lewy-body dementie is haloperidol gecontra-indiceerd. Overweeg het verlagen van anti-Parkinson medicatie bij de behandeling van delier bij parkinsonpatiënten. Bij onvoldoende effect of onmogelijkheid, overweeg het starten van clozapine of rivastigmine bij een delier bij deze patiëntengroep. Het advies is de startdosering clozapine met 50% te reduceren bij eindstadium nierfalen [Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie 2014<sup>99</sup>]. Door de vaak complexe interactie van aandoeningen en medicatie bij patiënten met de ziekte van Parkinson en een delier is het raadzaam om te overleggen met een geriatrisch of neurologisch specialist

alvorens onderhoudsmedicatie voor de ziekte van Parkinson aan te passen of met antipsychotica te starten.

Als ondanks bovenstaande interventies een delier refractair blijkt en er sprake is van een levensverwachting van <1-2 weken, is palliatieve sedatie te overwegen. In dat geval wordt geadviseerd om de gestarte antipsychotica te continueren (en zo nodig om te zetten naar een parenterale toedieningsvorm).

***Figuur 1. Voorbeeld van stroomschema voor de medicamenteuze behandeling van een niet-complex delier met haldol (uit richtlijn [Delier volwassenen en ouderen, 2014](#))***

## Depressie

### **Aanbevelingen:**

#### **Uitgangsvraag**

Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): wat is het effect van niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling (I en C) op depressie en kwaliteit van leven (O)?

- P Patiënten met eindstadium nierfalen en depressie
- I Medicamenteuze behandeling: antidepressiva (SSRI's);  
niet medicamenteuze behandeling (cognitieve

gedragstherapie, cognitieve groepstherapie, diverse psychologische trainingen)

C Geen behandeling of andere interventie

O Depressie, kwaliteit van leven

Methodiek: Evidence based (GRADE)

### Aanbevelingen

Bij patiënten met delier bij eindstadium nierfalen:

- Informeer bij verdenking op depressieve symptomen of een depressieve stoornis, actief naar een sombere stemming, depressieve gevoelens en/of zwaar op de hand zijn en naar interesseverlies.
- Maak zo nodig gebruik van een screeningsinstrument, bijv. de HADS, de 4DKL of de GDS-15.
- Overweeg een consult van GZ-psycholoog of klinisch psycholoog, psychiater, geriater en/of specialist ouderengeneeskunde.
- Stel de diagnose aanpassingsstoornis met depressieve kenmerken of depressie aan de hand van de DSM-V-criteria.
- Behandel predisponerende factoren zoals pijn die niet onder controle is, behandel comorbiditeit of wijzig medicatie die invloed heeft op de stemming.
- Bied altijd ondersteunende gesprekken aan met specifieke aandacht voor emotionele, gedragsmatige en sociale aspecten.
- Stel een zorgplan op.
- Overweeg bij een aanpassingsstoornis of een depressieve stoornis verwijzing naar een GZ-psycholoog, klinisch psycholoog en/of psychotherapeut voor specifieke psychotherapie.
- Overweeg medicamenteuze behandeling bij een ernstige depressieve stoornis (naast een vorm van psychotherapie). Afhankelijk van de eigen deskundigheid wordt hiervoor al dan niet verwezen naar een psychiater of geriater.
  - ◆ Kies bij voorkeur voor een SSRI:
    - ◇ Start met sertraline in een dosering van 1dd 25 mg, stapsgewijs op te hogen tot maximaal 200 mg.
    - ◇ Evalueer het effect tijdens ophogen tot 8-12 weken.
    - Of:
      - ◇ Start met citalopram in een dosering van 1dd 20 mg (bij ouderen 1dd 10), stapsgewijs op te hogen tot maximaal 1 x 40 mg (bij ouderen maximaal 1 x 20 mg).
  - ◆ Overweeg mirtazapine, 1dd 15 mg a.n., eventueel stapsgewijs op te hogen tot maximaal 45 mg:
    - ◇ bij gewenst sederend effect; NB bij hogere doseringen **minder** sederend effect.
    - ◇ bij anorexie en/of misselijkheid
- Bepaal bij het voorschrijven van een SSRI, zeker bij ouderen en/of gelijktijdig gebruik van een diureticum, regelmatig het serumnatriumgehalte in verband met het risico op een hyponatriemie, met name in de eerste maand.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Depressie komt voor bij 23-39% van de patiënten met eindstadium nierfalen die worden gedialyseerd, afhankelijk of depressie anamnestic wordt bepaald of gemeten conform DSM-criteria. Ook bij chronisch nierfalen in stadium 1-4 en in het voorstadium van dialyse wordt een hoge prevalentie van depressie gevonden: respectievelijk 22-27% [Davison 2015<sup>23</sup>].

Een depressieve stoornis ('major depressive disorder') volgens de DSM-V classificatie (zie tabel 1 'DSM-V criteria voor depressieve stoornis') heeft een grote invloed op ervaren kwaliteit van leven. Ook de impact van een aanpassingsstoornis (zie tabel 2 'DSM-V criteria voor aanpassingsstoornis') moet niet worden onderschat [Bannink 2010<sup>8</sup>].

Een aantal factoren kan patiënten met een chronische ziekte meer ontvankelijk maken voor een depressie zoals verslavingsproblematiek, persoonlijkheidskenmerken, gebrek aan steun vanuit de omgeving, voorafgaande ingrijpende gebeurtenissen, een eerdere depressie en voorkomen van een stemmingsstoornis in de familie [Bannink 2010<sup>8</sup>].

Daarnaast zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van een stemmingsstoornis: pijn welke niet goed onder controle is, fysieke beperkingen zoals gekwantificeerd volgens de Karnofsky performance status,



co-morbiditeit en medicatie, waaronder antihypertensiva, anti-arrhythmica, cholesterolverlagende middelen, hormonen waaronder corticosteroiden, antibiotica, anti-epileptica en psychofarmaca [Bannink 2010<sup>8</sup>]. Er is veel onderzoek gedaan naar depressie bij patiënten met nierfalen, waarbij een relatie wordt gevonden met verminderde kwaliteit van leven, verminderde therapietrouw, en meer co-morbiditeit, maar of de oorzaak hiervan gelegen is in de depressie, of dat beide een gevolg zijn van de ernstige chronische ziekte is nog onduidelijk [Cukor 2014<sup>21</sup>]. Daarnaast kunnen symptomen van nierinsufficiëntie (vermoeidheid, apathie) verward worden met de somatische uitingen van een depressie.

Complicerende factoren bij de medicamenteuze behandeling van een depressie bij eindstadium nierfalen kunnen zijn: vertraagde maagontleding waardoor verminderde intestinale beschikbaarheid van het medicament, veranderde eiwitbinding en verminderde excretie van het antidepressivum, terwijl bij hemodialyse het medicijn mogelijk wordt verwijderd tijdens de dialyse. Dosisaanpassing van de verschillende antidepressiva kan dan ook nodig zijn [Nagler 2012<sup>93</sup>].

**Tabel 1. DSM-V criteria voor depressieve stoornis**

DSM-V criteria depressieve stoornis (major depression)

Gedurende tenminste twee weken zijn bijna dagelijks vijf of meer van de volgende symptomen aanwezig waarvan ten minste één van de twee eerste symptomen obligaats is:

depressieve stemming gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag
duidelijke vermindering van interesse of plezier in bijna alle activiteiten, bijna elke dag
onopzettelijke, duidelijke gewichtsvermindering of gewichtstoename
slapeloosheid of overmatig slapen, bijna elke dag
psychomotorische agitatie of remming, bijna elke dag
moeheid of verlies van energie, bijna elke dag
gevoelens van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens
vermindering van het vermogen om te denken, zich te concentreren of besluiteloosheid
gevoelens van wanhoop, terugkerende gedachten aan de dood, suïcidegedachten of –plannen; niet alleen de vrees om dood te gaan.

**Tabel 2. DSM-V criteria voor aanpassingsstoornis**

emotionele en gedragsymptomen als reactie op (een) herkenbare stressveroorzakende factor(en) die zich binnen 3 maanden na deze gebeurtenis(sen) voordoen
deze symptomen zijn ernstiger dan verwacht mag worden en/of sociaal beperkend
stoornis voldoet niet aan de criteria voor een andere klinische stoornis en is geen verergering van reeds bestaande stoornis of persoonlijkheidsstoornis
stoornis is geen uiting van rouwreactie
bij wegvallen van oorzakelijke factor(en) verdwijnen de symptomen binnen 6 maanden

**Literatuurbeschrijving**

Beschrijving van de studies

*Systematische reviews*

De search identificeerde drie systematische reviews. Nagler et al. bestudeerden het effect van antidepressiva bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3-5 [Nagler 2012<sup>93</sup>], net als Rabindranath et al. in een Cochrane review [Rabindranath 2005a<sup>111</sup>]. In een andere Cochrane review bestudeerden Rabindranath et al. het effect van psychosociale interventies bij dialysepatiënten met eindstadium nierfalen [Rabindranath 2005b<sup>112</sup>].

*RCT's en controlled clinical trials*

De search identificeerde aanvullend nog vier RCT's [Cukor 2014<sup>21</sup>, Duarte 2009<sup>36</sup>, Hosseini 2012<sup>58</sup>, Erdley 2014<sup>39</sup>]. Eén RCT vergeleek citalopram (20 mg/d gedurende 3 maanden) met psychologische training (inclusief informatie over de ziekte en de behandeling, probleemoplossende therapie, stressmanagement en spierrelaxatie) bij 44 dialysepatiënten met een score van minstens 8 op de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [Hosseini 2012<sup>58</sup>]. Eén cross-over RCT vergeleek cognitieve gedragstherapie gedurende 3 maanden met een controlegroep (wachtlíjst) bij 65 dialysepatiënten met depressieve symptomen [Cukor 2014<sup>21</sup>]. Eén RCT vergeleek cognitieve gedragstherapie in groepsverband gedurende 3 maanden met gewone zorg bij 85 dialysepatiënten met een depressieve stoornis [Duarte 2009<sup>36</sup>]. Eén RCT vergeleek probleemoplossende behandeling gedurende 6 weken met gewone zorg bij 36 oudere (60+) dialysepatiënten met depressieve symptomen (depressieve stoornis: N=8 in de interventiegroep, N=3 in de



controlegroep) [Erdley 2014<sup>39</sup>].

#### *Kwaliteit van het bewijs*

De beide Cochrane reviews zijn van goede kwaliteit en deden een uitgebreide search naar studies, met expliciete rapportering van de gebruikte methodologie en resultaten [Rabindranath 2005a<sup>111</sup>, Rabindranath 2005b<sup>112</sup>]. De review van Nagler et al. was van matige kwaliteit door beperkte rapportage van de geïnccludeerde en geëxcludeerde studies en gezien slechts één reviewer de selectie deed [Nagler 2012<sup>93</sup>]. De vier RCT's hadden een hoog risico op bias, voornamelijk door het ontbreken van een beschrijving van allocation concealment [Cukor 2014<sup>21</sup>, Erdley 2014<sup>39</sup>, Hosseini 2012<sup>58</sup>], afwezige blindering van de patiënten [Cukor 2014<sup>21</sup>, Duarte 2009<sup>36</sup>, Erdley 2014<sup>39</sup>, Hosseini 2012<sup>58</sup>] en het ontbreken van een intention-to-treat analyse [Cukor 2014<sup>21</sup>, Duarte 2009<sup>36</sup>, Hosseini 2012<sup>58</sup>].

#### Effect op depressie: kritische uitkomstmaat

##### Niet-medicamenteuze behandeling

Rabindranath et al. identificeerden geen enkele RCT die het effect van psychologische interventies (cognitieve en gedragstherapie, cognitieve therapie in groepen, relaxatietherapie, oefentherapie) evalueerde bij dialysepatiënten [Rabindranath 2005b<sup>112</sup>].

Aanvullend werden vier RCT's geïnccludeerd waarbij het effect van cognitieve gedragstherapie werd bestudeerd [Cukor 2014<sup>21</sup>, Duarte 2009<sup>36</sup>, Erdley 2014<sup>39</sup>, Hosseini 2012<sup>58</sup>].

In één cross-over RCT vergeleken Cukor et al. cognitieve gedragstherapie gedurende 3 maanden met een controlegroep (wachtlíjst) bij 65 dialysepatiënten met depressieve symptomen [Cukor 2014<sup>21</sup>]. Het effect op depressie werd gemeten met twee verschillende instrumenten. Het effect van cognitieve gedragstherapie op depressie gemeten met de Beck Depression Inventory (mogelijke score 0-63) bleek significant, zowel in de groep die eerst cognitieve gedragstherapie kreeg (gemiddelde verandering -11,7; SD 1,5;  $p < 0,001$ ) als in de groep die eerst op een wachtlíjst stond (gemiddelde verandering -4,8; SD 1,4;  $p < 0,001$ ). Het verschil ten opzichte van de wachtlíjstinterventie was significant ( $p = 0,03$ ). Ook op de Hamilton Depression Rating Scale (mogelijke score 0-50) werd een significant effect gemeten van cognitieve gedragstherapie, zowel in de groep die eerst cognitieve gedragstherapie kreeg (gemiddelde verandering -9,1; SD 1,1;  $p < 0,001$ ) als in de groep die eerst op een wachtlíjst stond (gemiddelde verandering -5,9; SD 1,1;  $p < 0,001$ ). Ook hier was het verschil ten opzichte van de wachtlíjstinterventie significant ( $p < 0,001$ ).

Duarte et al. randomiseerden 85 dialysepatiënten met een depressieve stoornis tussen cognitieve gedragstherapie in groep gedurende 3 maanden of gewone zorg [Duarte 2009<sup>36</sup>]. Het effect op depressie werd gemeten met twee verschillende instrumenten. Het effect van cognitieve gedragstherapie op depressie gemeten met de Beck Depression Inventory bleek significant, zowel op 3 maanden (totale score: 14,1 vs. 21,2;  $p = 0,001$ ) als op 9 maanden (10,8 vs. 17,6;  $p = 0,002$ ). Ook het effect gemeten met de depressie module van de Mini International Neuropsychiatric Interview bleek significant, zowel op 3 maanden (1,9 vs. 4,3;  $p < 0,001$ ) als op 9 maanden (2,0 vs. 3,5;  $p = 0,006$ ). Het effect gemeten met de suïciderisicomodule was niet significant (3 maanden: 1,2 vs. 0,7;  $p = 0,43$ ; 9 maanden: 0,6 vs. 0,6;  $p = 0,95$ ).

Erdley et al. randomiseerden 36 dialysepatiënten met depressieve symptomen (depressieve stoornis:  $N = 8$  in de interventiegroep,  $N = 3$  in de controlegroep) tussen probleemoplossende behandeling of gewone zorg [Erdley 2014]. Na 6 weken verschilde de verandering ten opzichte van baseline significant in het voordeel van probleemoplossende behandeling (Beck Depression Inventory 6,3 versus -0,6;  $p = 0,008$ ; Patient Health Questionnaire-9 7,2 versus 0,3;  $p < 0,001$ ).

Zoals eerder vermeld werd nog één RCT geïnccludeerd die citalopram vergeleek met psychologische training bij 44 dialysepatiënten met eindstadium nierfalen [Hosseini 2012<sup>58</sup>]. Het effect op depressie werd gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Zowel citalopram (pretest: 9,42; post-test: 6,26;  $p = 0,001$ ) als psychologische training (pretest: 9,58; post-test: 7,33;  $p = 0,04$ ) leidde tot een verbetering van de HADS depressiescore, maar het verschil tussen beide groepen na de interventie was niet significant ( $p = 0,16$ ).

#### Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

In één cross-over RCT vergeleken Cukor et al. cognitieve gedragstherapie (tijdens de dialyse) gedurende 3 maanden met een controlegroep (wachtlíjst) bij 65 dialysepatiënten met depressieve kenmerken [Cukor 2014<sup>21</sup>]. Het effect op kwaliteit van leven werd gemeten met de Kidney Disease Quality of Life Scale. Het effect van cognitieve gedragstherapie bleek significant, zowel in de groep die eerst cognitieve gedragstherapie kreeg (gemiddelde verandering +12,0; SD 3,4;  $p = 0,003$ ) als in de groep die eerst op een wachtlíjst stond (gemiddelde verandering +11,3; SD 3,7;  $p = 0,01$ ). Het verschil ten opzichte van de wachtlíjst interventie was significant ( $p = 0,04$ ). Het is echter onduidelijk op welke subschaal de gerapporteerde resultaten betrekking hebben.

Duarte et al. randomiseerden 85 dialysepatiënten met een depressieve stoornis tussen cognitieve gedragstherapie in groepsverband gedurende 3 maanden of gewone zorg [Duarte 2009<sup>36</sup>]. Het effect op kwaliteit van leven werd eveneens gemeten met de Kidney Disease Quality of Life Scale (short form) (mogelijke score 0-100). Na 3 maanden had cognitieve gedragstherapie een significant verschillend effect op de volgende subschalen in vergelijking met gewone zorg: burden of kidney disease (43,6 vs. 27,0; p=0,004), quality of social interaction (81,1 vs. 66,5; p=0,002), sleep (67,6 vs. 58,4; p=0,034), overall health (63,9 vs. 55,0; p=0,046) en mental component summary (47,3 vs. 39,3; p=0,002). Na 9 maanden waren er nog steeds significante verschillen in deze subschalen tussen beide groepen.

#### Antidepressiva

Nagler et al. includeerden twee RCT's die een antidepressivum vergeleken met placebo [Nagler 2012<sup>93</sup>]. Eén RCT [Pervin 2006] werd enkel als abstract gepubliceerd, en wordt dan ook buiten beschouwing gelaten. In de tweede RCT [Blumenfield 1997<sup>11</sup>], die ook door Rabindranath et al. werd geïnccludeerd [Rabindranath 2005a<sup>111</sup>] werden 14 dialysepatiënten met een depressieve stoornis gerandomiseerd tussen fluoxetine (20 mg/d gedurende 8 weken) of placebo. Het effect op depressie werd gemeten met zes verschillende instrumenten, maar met geen enkel instrument werd een significant verschil vastgesteld (Beck Depression Inventory: gemiddeld verschil -0.77, 95%BI -1.46 tot 0.08; Brief Symptom Inventory: gemiddeld verschil -1.23, 95%BI -3.00 tot 0.54; Hamilton Depression Scale: gemiddeld verschil -1.50, 95%BI -3.65 tot 0.65); Montgomery Asberg Depression Scale: gemiddeld verschil -4.47, 95%BI -10.89 tot 1.95); VAS [0-1000 mm]: gemiddeld verschil -163.00, 95%BI -397.33 tot 71.33); elektronische VAS [0-1000 mm]: gemiddeld verschil -301.20, 95%BI -629.85 tot 27.45).

Aanvullend werd nog één RCT geïnccludeerd die citalopram vergeleek met psychologische training (inclusief informatie over de ziekte en de behandeling, probleemoplossende therapie, stress management en spierrelaxatie) bij 44 dialysepatiënten met een score van minstens 8 op de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [Hosseini 2012<sup>58</sup>]. Het effect op depressie werd gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Zowel citalopram (pretest: 9,42; post-test: 6,26; p=0,001) als psychologische training (pretest: 9,58; post-test: 7,33; p=0,04) leidden tot een verbetering van de HADS depressiescore, maar het verschil tussen beide groepen na de interventie was niet significant (p=0,16).

#### Conclusies:

Er is bewijs van lage kwaliteit dat cognitieve gedragstherapie een significant effect heeft op depressie en kwaliteit van leven in vergelijking met gewone zorg bij dialysepatiënten met depressieve kenmerken of depressieve stoornis. Cukor 2014 Duarte 2009 Er is bewijs van lage kwaliteit dat probleemoplossende therapie een significant effect heeft op depressie in vergelijking met gewone zorg bij dialysepatiënten met depressieve symptomen.

Erdley 2014<sup>39</sup>

Fluoxetine is niet effectiever dan placebo bij dialysepatiënten met een depressieve stoornis; beide middelen geven een verbetering van de stemming.

Blumenfield 1997<sup>11</sup>, Nagler 2012<sup>93</sup>

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het effect op depressie niet verschilt tussen citalopram en verschillende vormen van psychotherapie (inclusief informatie over de ziekte en de behandeling, probleemoplossende therapie, stress management en spierrelaxatie) bij dialysepatiënten met depressieve symptomen. Beide methoden hadden wel een significant positief effect op de stemming gemeten met de HADS.

Hosseini 2012<sup>58</sup>.

Algehele kwaliteit van bewijs = laag tot zeer laag.

#### Overwegingen:

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat psychotherapie (cognitieve gedragstherapie en probleemoplossende therapie) effectief is bij de behandeling van depressie bij patiënten met eindstadium nierfalen. Er is nauwelijks onderzoek verricht waarbij het effect van een antidepressivum vergeleken wordt met placebo bij patiënten met eindstadium nierfalen.

Uit een recente Cochrane review over de werking van antidepressiva bij patiënten met een (chronische) ziekte in het algemeen en depressie was er een significant effect van antidepressiva ten opzichte van placebo (NNT=6) met over het algemeen milde bijwerkingen [Rayner 2010<sup>113</sup>]. In dit onderzoek is slechts

één artikel opgenomen specifiek over patiënten met nierfalen waarin een onderzoek met 14 patiënten wordt beschreven [Blumenfield 1997<sup>11</sup>]. Dit onderzoek is niet in het literatuuronderzoek opgenomen omdat er een vergelijking werd gemaakt tussen twee groepen van elk slechts zeven patiënten. Eén onderzoek laat zien dat medicamenteuze behandeling met citalopram en psychologische training bij patiënten met nierfalen even effectief zijn bij de behandeling van depressie, gemeten met een depressieschaal [Hosseini 2012<sup>58</sup>]. Er is geen ander onderzoek beschikbaar dat medicamenteuze therapie en psychotherapie met elkaar vergelijkt.

#### Vaststellen en behandelen van een depressie

Een belangrijke vraag is wanneer en hoe een depressie behandeld moet worden bij patiënten met eindstadium nierfalen. Bij patiënten met een levensbedreigende ziekte is er een graduele overgang van depressieve gevoelens naar een aanpassingsstoornis met depressieve kenmerken tot een depressieve stoornis die voldoet aan de DSM-criteria [Bannink 2010<sup>8</sup>]. De gevolgen van de depressieve symptomen voor het dagelijkse functioneren zijn daarbij een belangrijke overweging.

Bij de aanbevelingen wordt uitgegaan van de IKNL [richtlijn Depressie](#) [Bannink 2010<sup>8</sup>] en de NHG-Standaard Depressie (2012<sup>101</sup>). Deze adviseren het volgende stappenplan:

- Conform de NHG-[Standaard Depressie](#) wordt gevraagd c.q. beoordeeld of er sprake is van een sombere stemming, depressieve gevoelens en/of zwaar op de hand zijn en interesseverlies.
- Bij verdenking op depressiviteit kan gebruik gemaakt worden van een screeningsinstrument zoals de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) of de 4DKL (vierdimensionele klachtenlijst). Bij ouderen wordt de Geriatric Depression Scale geadviseerd.
- De diagnose depressieve stoornis wordt gesteld aan de hand van de DSM-V-criteria. Bij de diagnostiek hiervan kan advies gevraagd worden van een GZ-psycholoog, klinisch psycholoog, psychiater, geriater of specialist ouderengeneeskunde.
- Indien er sprake is van behandelbare predisponerende factoren (zoals pijn die niet goed onder controle is of medicatie) of comorbiditeit worden deze eerst behandeld.
- Bij depressieve symptomen of een depressieve stoornis worden altijd ondersteunende gesprekken aangeboden met specifieke aandacht voor emotionele, gedragsmatige en sociale aspecten; daarbij worden ook de naasten betrokken. Deze gesprekken kunnen worden gevoerd door de nefroloog, huisarts, betrokken (dialyse)verpleegkundige, praktijkondersteuner van de huisarts en/of andere disciplines, zoals medisch maatschappelijk werker of GZ-psycholoog en/of klinisch psycholoog. Daarbij wordt een zorgplan opgesteld.
- Indien er sprake is van een aanpassingsstoornis of een depressieve stoornis volgens de DSM-V-criteria wordt verwijzing overwogen naar een GZ-psycholoog, klinisch psycholoog of psychotherapeut voor specifieke psychotherapie. Bij een depressieve stoornis, die niet afdoende opknapt met psychische ondersteuning of na psychotherapie zal in veel gevallen ook gestart worden met een antidepressivum.

#### Behandeling met antidepressiva bij patiënten met eindstadium nierfalen

Hierbij is de aanbeveling van de European Renal Best Practice (ERBP) [Nagler 2012<sup>93</sup>] om bij patiënten met eindstadium nierfalen te beginnen met een SSRI vanwege het relatief milde bijwerkingsprofiel vergeleken met de tricyclische antidepressiva, waarbij na 8-12 weken moet worden geëvalueerd (anamnestisch of door het afnemen van een van de bovengenoemde depressieschalen) of het middel effectief is in het verminderen van de depressie en verhogen van kwaliteit van leven, en zo niet, dan deze eventueel omzetten in een ander middel of staken.

Bij de keuze van een antidepressivum moet in beschouwing worden genomen dat de farmacokinetiek door de verminderde nierfunctie en eventuele dialyse kan zijn veranderd [Nagler 2012<sup>93</sup>]. Een verlengde plasma halfwaardetijd en/of verminderde klaring na orale inname wordt gevonden bij amitriptyline, venlafaxine en bupropion. Hierbij wordt echter een grote interindividuele variatie gevonden [Nagler 2012<sup>93</sup>].

Bij eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min) wordt zowel door het Informatorium Medicamentorum (2016) als door het Renal Drug Handbook [Ashley 2014<sup>4</sup>] en Drug Prescribing in Renal Failure geen dosisaanpassing geadviseerd bij voorschrijven van SSRI's zoals sertraline [Informatorium Medicamentorum 2016<sup>60</sup>, Ashley 2014<sup>4</sup>, [Drug Prescribing in Renal Failure](#)], citalopram, escitalopram, fluvoxamine, en paroxetine [Informatorium Medicamentorum 2016<sup>60</sup>, Ashley 2014<sup>4</sup>]. In de review van Nagler wordt voor sertraline wel een dosisaanpassing geadviseerd (halvering startdosering van 50 naar 25 mg/dag bij eGFR < 15 ml/min of bij dialyse), maar dit advies wordt niet onderbouwd door referenties [Nagler 2012<sup>93</sup>].

Voor de SNRI's, met name bij venlafaxine wordt aanbevolen om bij een klaring van < 30 ml/min te beginnen met 50% van de aanbevolen startdosering en niet verder op te hogen dan 50% van de

aanbevolen maximale dosering.

Bij trazodon en het niet-tricyclisch antidepressivum mirtazapine kan begonnen worden met de aanbevolen startdosering, en hoeft geen dosisaanpassing plaats te vinden. Bij dialysepatienten wordt vlak na dialyse voor de onderzochte antidepressiva desimipramine, nortryptiline, amitryptiline, doxepine, citalopram, fluoxetine, venlafaxine, trazodon en mirtazapine slechts in geringe mate verlaging van de plasmamedicatiespiegels gevonden. Alleen voor fluvoxamine wordt een verlaging van de plasmaspiegel van 21% gevonden na dialyse [Nagler 2012<sup>93</sup>].

#### Bijwerkingen

Bijwerkingen van de verschillende antidepressiva bij patiënten met eindstadium nierfalen worden in de literatuur in het algemeen als mild omschreven, zowel voor de tricyclische antidepressiva als voor de SSRI's [Nagler 2012<sup>93</sup>]. Veel voorkomende bijwerkingen van de TCA's zijn droge mond, obstipatie, urineretentie, orthostatische hypotensie. Bij de SSRI's worden met name gastro-intestinale klachten, droge mond, slaperigheid en slapeloosheid genoemd. Mirtazapine is sederend, werkt eetlustbevorderend en geeft minder vaak misselijkheid dan SSRI's.

Bijwerkingen kunnen de therapietrouw negatief beïnvloeden, zodat het belangrijk is hier uitleg over te geven.

# Samenvatting

## Literatuurbespreking:

De richtlijn palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en consensus.

Hoewel de bewijslast van de meeste onderzoeken laag is, beogen we met de huidige aanbevelingen over palliatieve zorg de begeleiding en behandeling van patiënten met eindstadium nierfalen de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren.

## Hoe wordt palliatieve zorg vormgegeven?

- Besteed aandacht aan alle dimensies van de palliatieve zorg: lichamelijk, psychisch, sociaal en spiritueel. Verleen basale zorg op al deze gebieden. Consulteer deskundigen of verwijz, indien noodzakelijk.
- Voer regelmatig een gesprek om de situatie en wensen van patiënt en naasten te evalueren.
- Stel een individueel zorg- en behandelplan op, gebaseerd op de individuele doelen, behoeften, grenzen en wensen van de patiënt.
- Anticipeer op situaties die zich in de toekomst kunnen voordoen (inclusief het staken van dialyse). Houd rekening met verschillen in taal, laaggeletterdheid, en/of cultuur.
- Schakel een professionele tolk in bij patiënten die beperkt Nederlands spreken, ook indien de naasten bereid zijn te tolken.
- Stel uzelf bij iedere (nieuwe) complicatie of bij toename van ziekte de vraag of u verbaasd zal zijn als de patiënt binnen een jaar overleden is. Deze vraag kan ook aan de patiënt gesteld worden.
- De werkgroep is van mening dat de multidimensionele benadering zoals gepropageerd in de definitie van palliatieve zorg van de WHO evenzeer van toepassing is bij patiënten met eindstadium nierfalen die een ingeschatte levensverwachting hebben van meer dan een jaar.
- Als ingeschat is dat de patiënt binnen een jaar zal overlijden, bespreek dan scenario's van het verdere beloop en ga na, indien bespreekbaar, wat de wensen en verwachtingen van de patiënt zijn t.a.v. het levenseinde (inclusief het staken van dialyse).
- Ga in het gesprek in op de symptomen en de betekenis daarvan voor het lichamelijk, psychisch, sociaal en spiritueel functioneren.
- Identificeer de mantelzorgers, stel de behoeften en voorkeuren van zowel de patiënt als de mantelzorger in onderling overleg vast en probeer deze te integreren en regelmatig bij te stellen.

## Bij de beslissing om dialyse niet te starten of om dialyse te staken

- Draag zorg voor een zorgvuldige besluitvorming. Bespreek daarbij het te verwachten beloop als wordt besloten om niet te starten of om te stoppen met dialyse;
- Bespreek de volgende zaken als besloten is om dialyse niet te starten of te staken: levensverwachting, symptomatologie, medicatie, voeding en vocht, beleid t.a.v. reanimeren en evt. ICD, psychosociale begeleiding, wettelijk vertegenwoordiger, wettelijke regelingen, gewenste plaats van overlijden, beslissingen rond het levenseinde.
- Draag de zorg tijdig mondeling en schriftelijk over aan de eerste lijn.

## Bij conflicten over het wel of niet starten met dialyse of het staken ervan

- Gebruik de methodiek van de Gedeelde Besluitvorming.
- Indien dit niet leidt tot consensus: onderzoek met een stapsgewijze gespreksmethodiek de beweegredenen van de patiënt.
- Betrek zo nodig zorgverleners van buitenaf.
- Overweeg een 'tijdsgebonden proefperiode' van dialyse.

## Advance care planning (ACP)

- Start gestructureerde patiënt-georiënteerde ACP bij voorkeur in een vroeg stadium bij patiënten:
  - ◆ >75 jaar
  - ◆ met een negatief antwoord op de vraag of de behandelaar verbaasd zou zijn als de patiënt binnen een jaar overleden zou zijn

- ◆ met een Charlson Comorbidity Index  $\geq 6$  of  $\geq 5$  met ziekenhuisopname in afgelopen 6 maanden
- ◆ met de wens om niet te starten of te stoppen met dialyse
- ◆ met de wens tot het bespreekbaar maken van ACP.
- Neem als behandelend arts het initiatief voor het bespreekbaar maken van ACP.
- Bespreek voor de patiënt relevante zaken zoals redenen om dialyse niet te starten of te staken, reanimatiebeleid, wilsbeschikking, gewenste plaats van overlijden en beslissingen rond het levenseinde, en leg dit vast in het dossier van de patiënt.
- Evalueer minimaal 1 x per jaar de gemaakte afspraken van ACP.

### **Bij slaapstoornissen**

- Evalueer de oorzaak van het slaapprobleem en behandel deze, indien mogelijk.
- Start met niet-medicamenteuze interventies.
- Kies bij ernstige slaapproblemen, een acute behandelindicatie of een levensverwachting <4 weken voor een benzodiazepine-agonist (zolpidem 5-10 mg of temazepam 10-20 mg) en in andere gevallen voor 3 mg melatonine. Gezien de individuele variatie van de fysiologische melatoninepiek, zal de optimale dosering melatonine en het optimale toedieningstijdstip individueel kunnen verschillen.
- Overweeg bij onvoldoende effect toevoeging van een sederend antihistaminicum of een sederend antidepressivum of antipsychoticum. Cave anticholinerge bijwerkingen (m.n. delier) bij oudere patiënten.

### **Bij nociceptieve pijn**

- Start met paracetamol in een dosering tot maximaal 4 dd 1000 mg p.o. of rectaal.
- Chronisch (>2 weken) gebruik van NSAID's wordt niet aanbevolen.
- Start bij onvoldoende effect van paracetamol met fentanyl transdermaal (12 ug/uur). Alternatieven zijn lage dosis SR hydromorfon, SR oxycodon, tramadol en buprenorfine transdermaal. Het gebruik van codeïne en morfine wordt afgeraden.
- Geef bij onvoorspelbare doorbraakpijn bij voorkeur een snelwerkend fentanylpreparaat en bij voorspelbare doorbraakpijn IR hydromorfon of oxycodon of een snelwerkend fentanylpreparaat. Houd rekening met de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillende effect.
- Pas opioïdrotatie toe bij onvoldoende effect en/of onaanvaardbare bijwerkingen van het sterk werkende opioïd.
- Let op voorschrijven van laxantia in combinatie met opioïden.

### **Bij neuropathische pijn**

- Start met lage dosis pregabaline (1dd 25 mg) of gabapentine (100-300 mg om de dag).
- Overweeg bij onvoldoende effect een behandeling met een tricyclisch antidepressivum (nortriptyline of desipramine) of een SNRI (venlafaxine of duloxetine).
- Voeg zo nodig een sterk werkend opioïd (in combinatie met een laxans) toe zoals bij nociceptieve pijn.

### **Bij gemengd nociceptieve en neuropathische pijn**

- Start met een sterk werkend opioïd (in combinatie met een laxans), zoals bij nociceptieve pijn.
- Voeg pregabaline of gabapentine toe bij onvoldoende effect.

### **Bij dyspneu**

- Start bij dyspneu door overvulling bij patiënten die niet (meer) gedialyseerd worden en nog restdiurese hebben met hoge doseringen lisdiuretica of overweeg eenmalige geïsoleerde ultrafiltratie bij patiënten die gestopt zijn met dialyse.
- Start met een sterk werkend opioïd (in combinatie met een laxans), zoals bij nociceptieve pijn.
- Geef bij acute dyspneu een snelwerkend fentanylpreparaat of een IR opioïd (hydromorfon, oxycodon, bij incidentele toediening morfine).

### **Bij jeuk**

- Start met een neutrale vette crème.
- Start bij onvoldoende effect hiervan met gabapentine (1dd 100-300 mg) of pregabaline (1dd 25 mg).

### **Bij restless legs**

- Geef leefstijladviezen: goede slaaphygiëne, beperken van gebruik van cafeïne en alcohol, stoppen met roken, veel bewegen en koude of warme voetbaden.
- Geef bij onvoldoende effect een proefbehandeling met ropinirol (1dd 0,25 mg tot max 3 mg).
- Overweeg bij onvoldoende effect behandeling met gabapentine (1dd 100 mg).

### **Bij delier**

- Evalueer factoren die delier uitlokken en daaraan bijdragen (somatisch, medicamenteus) en behandel deze indien mogelijk.
- Zet altijd niet-medicamenteuze interventies in.
- Start een medicamenteuze behandeling van een delier alleen indien niet-medicamenteuze behandelingen van delier niet werkzaam zijn en/of in geval van hinderlijke symptomen, zoals agitatie en psychotische verschijnselen.
  - ◆ Start met haloperidol (0,5-2 mg).
  - ◆ Geef lorazepam (0,5-2 mg) bij aanhoudende agitatie.
  - ◆ Kies voor lage dosis atypische antipsychotica (risperidon (0,25 mg), clozapine (6,25 mg), olanzapine (2,5 mg)) als alternatief voor haloperidol in geval van een contra-indicatie voor of bijwerkingen van haloperidol. Kies bij M. Parkinson of Lewy body demantie primair voor clozapine.

### **Bij depressie**

- Behandel predisponerende factoren, zoals pijn die niet onder controle is, behandel comorbiditeit of wijzig medicatie die invloed heeft op de stemming.
- Bied altijd ondersteunende gesprekken aan met specifieke aandacht voor emotionele, gedragsmatige en sociale aspecten.
- Overweeg bij een aanpassingsstoornis of een depressieve stoornis verwijzing naar een GZ-psycholoog, klinisch psycholoog en/of psychotherapeut voor specifieke psychotherapie.
- Overweeg bij een depressieve stoornis medicamenteuze behandeling 1. sertraline (25 tot max 200 mg) of citalopram (20 tot max 40 mg) 2. mirtazapine (15 tot max 45 mg).



## Referenties

### 1 - Algemene principes van palliatieve zorg

Algemene principes van palliatieve zorg, 2016 [\[link\]](#)

### 2 - Anand S

Anand S, Johansen KL, Grimes B, Kaysen GA, Dalrymple LS, Kutner NG, Chertow GM. Physical activity and self-reported symptoms of insomnia, restless legs syndrome, and depression: the comprehensive dialysis study. Hemodial Int 2013;17:50-8. [\[link\]](#)

### 3 - Aronoft GM

Aronoft GM, Berns JS: Drug Prescribing in Renal Failure, [\[link\]](#)

### 4 - Ashley C

Ashley C, Dunleavy A. Renal drug handbook. Taylor&Amp, Francis Ltd, 2014. [\[link\]](#)

### 5 - Atalay H

Atalay H, Solak Y, Biyik Z, Gaipov A, Guney F, Turk S. Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. Clinical drug investigation. 2013;33(6):401-8. [\[link\]](#)

### 6 - Aurora RN

Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults--an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. Sleep. 2012;35(8):1039-62. [\[link\]](#)

### 7 - Bannink M

Bannink M, de Graeff A, Monster H. Richtlijn Delier. Integraal Kankercentrum, 2010. [\[link\]](#)

### 8 - Bannink M

Bannink M, Monster, JC. Richtlijn Depressie. In: Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. A de Graeff (red), 2010:227-44, zie ook [\[link\]](#)

### 9 - Barakzoy AS

Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the World Health Organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrology 2006; 17: 3198-3203. [\[link\]](#)

### 10 - Bautovich A

Bautovich A, Katz I, Smith M, et al. Depression and chronic kidney disease: A review for clinicians. Aust N Z J Psychiatry 2014; 48(6): 530-41. [\[link\]](#)

### 11 - Blumenfield M

Blumenfield M, Levy NB, Spinowitz B, et al. Fluoxetine in depressed patients on dialysis. Int J Psychiatry Med. 1997;27:71-80 [\[link\]](#)

### 12 - Boaz M

Boaz M, Shtendik L, Oron M, Portugal-Cohen M, Kohen R, Biro A, et al. A randomized controlled clinical trial comparing the efficacy of dead sea mineral-enriched body lotion versus two types of placebo in the treatment of cutaneous dryness, itching, peeling and tightness in hemodialysis patients (EDIT). Nephron. 2009;113(3):c169-76. [\[link\]](#)

### 13 - Braam W

Braam W, van Geijlswijk I, Keijzer H, Smits MG, Didden R, Curts L.M. Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. J Intellect Disabil Res 2010;54(6):547-55. [\[link\]](#)

### 14 - Chan KY

Chan KY, Yip T, Yap DY, et al. Enhanced psychosocial support for caregiver burden for patients with chronic kidney failure choosing not to be treated by dialysis or transplantation: A pilot randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2016 Apr;67(4):585-92. [\[link\]](#)

15 - Chandna SM

Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 1608-14. [\[link\]](#)

16 - Charlson Comorbidity Index

Charlson Comorbidity Index berekening. [\[link\]](#)

17 - Cohen LM

Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(1): 72-9. [\[link\]](#)

18 - Consultatieteams palliatieve zorg

Consultatieteams palliatieve zorg. [\[link\]](#)

19 - Couchoud C

Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al. French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1553-61. [\[link\]](#)

20 - Cuijpers M

Cuijpers M, Kruijswijk W, Lier van W, Momenten van zin. Expertisecentrum Mantelzorg 2012 p 5. [\[link\]](#)

21 - Cukor D

Cukor D, Ver Halen N, Asher D.R, Coplan J.D, Weedon J, Wyka K.E, et al. Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25(1):196-206. [\[link\]](#)

22 - Davison S

Davison S. The ethics of end-of life care for patients with ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 7:2049-2057. [\[link\]](#)

23 - Davison SN

Davison SN et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int.* 2015 Sep;88(3):447-59. doi: 10.1038/ki.2015.110. Epub 2015 April 29. [\[link\]](#)

24 - Davison SN

Davison SN, Jhangri GS. Existential and religious dimensions of spirituality and their relationship with health related quality of life in chronic kidney disease *CJASN* 2010; 5: 1969-1976. [\[link\]](#)

25 - Davison SN

Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Sem Dialysis* 2014; 27: 188-204. [\[link\]](#)

26 - Davison SN

Davison SN. The prevalence and management of chronic pain in end-stage renal disease. *J Palliat Med* 2007; 10: 177-1287. [\[link\]](#)

27 - Davison SN

Davison SN, et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int.* 2015 Sep;88(3):447-59. doi: 10.1038/ki.2015.110. Epub 2015 April 29. [\[link\]](#)

28 - De Consultkaart en De Nierwijzer

De Consultkaart en De Nierwijzer. Geraadpleegd via [www.nierwijzer.nl](http://www.nierwijzer.nl)

29 - De Graaff FM

De Graeff FM, Francke AL, van den Muijsenbergh M, van der Geest S. Understanding and improving communication and decision making in palliative care for Turkish and Moroccan immigrants: a multiperspective study. *Ethnicity and Health* Volume 17, Issue 4, 2012; 363-83. [\[link\]](#)

30 - [De Graeff A](#)

De Graeff A. 2010. Richtlijn Slaapproblemen. [\[link\]](#)

31 - [De Graeff A](#)

De Graeff A, Besse TC, Krol RJA. Richtlijn Pijn in de palliatieve fase, 2010. [\[link\]](#)

32 - [De Graeff A](#)

De Graeff A, Jobse AP, Teunissen SCCM, Verkuijlen MMJD, Vissers KCP, Zylics Z. Algemene principes van palliatieve zorg, 2010, [\[link\]](#)

33 - [De Oliveira M.M](#)

De Oliveira M.M, Conti C.F, Valbuza J.S, De Carvalho L.B.C, Do Prado G.F. The pharmacological treatment for uremic restless legs syndrome: Evidence-based review. *Mov. Disord.* 2010;25(10):1335-42. [\[link\]](#)

34 - [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)

Detecteren behoefte psychosociale zorg, 2010. [\[link\]](#)

35 - [Douglas C](#)

Douglas C, Murtagh FEM, Chambers EJ, Howse M, Ellershaw J. Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. *Palliat Med* 2009; 23; 103-110. [\[link\]](#)

36 - [Duarte PS](#)

Duarte PS, Miyazaki MC, Blay SL, Sesso R. Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. *Kidney international.* 2009;76(4):414-21. [\[link\]](#)

37 - [Edalat-Nejad M](#)

Edalat-Nejad M, Haqhverdi F, Hossein-Tabar T, Ahmadian M. Melatonin improves sleep quality in hemodialysis patients. *Indian J Nephrol* 2013; 23: 264-269. [\[link\]](#)

38 - [Elwyn G](#)

Elwyn G, Frosch D, Thomson R et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *Gen Intern Med.* 2012 Oct;27(10):1361-7. Epub 2012 May 23. [\[link\]](#)

39 - [Erdley SD](#)

Erdley SD, Gellis ZD, Bogner HA, Kass DS, Green JA, Perkins RM. Problem-solving therapy to improve depression scores among older hemodialysis patients: a pilot randomized trial. *Clinical Nephrology.* 2014;82(1):26-33. [\[link\]](#)

40 - [Eskens F](#)

Eskens F, Houwelingen van, A., Nus-Stad, J. (2010). Hulp bij helpen. Een handreiking aan Maatschappelijk werkers in de palliatieve zorg. Bunnik: Agora. Handreiking hulp bij helpen, 2012, [\[link\]](#)

41 - [Ettema E](#)

Ettema E., Geer, J. van de, Koningswoud, J., et al. (2010) Agora ethiek en spirituele zorg. Bunnik: Agora landelijk ondersteuningspunt palliatieve zorg

42 - [Family Caregiver Alliance](#)

Family Caregiver Alliance. Caregiver assessment: principles, guidelines and strategies for change, vol 1. [\[link\]](#)

43 - [Feyi K](#)

Feyi K, Klinger S, Pharro G, et al. Predicting palliative care needs and mortality in end stage renal disease: use of an at-risk register. *BMJ Support Palliat Care.* 2015; 5(1): 19-25. [\[link\]](#)

**44 - Finkelstein FO**

Finkelstein FO, West W, Gobin J, et al. Spirituality, quality of life and the dialysis patient. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2432-34. [\[link\]](#)

**45 - Francke AL**

Francke AL, Willems DL. Palliatieve zorg vandaag en morgen. Feiten, opvattingen en scenario's. Utrecht: Nivel/Vrije Universiteit, 2000 [\[link\]](#)

**46 - Fukunishi I**

Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y. Delirium in patients on hemodialysis therapy. Nephron. 2002; 90: 236. (A) [\[link\]](#)

**47 - Fukunishi I**

Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. Nephron. 2002; 91: 344-347. (B) [\[link\]](#)

**48 - Galla JH**

Galla JH. Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1340-1342. [\[link\]](#)

**49 - Giannaki CD**

Giannaki CD, Sakkas GK, Karatzaferi C, Hadjigeorgiou GM, Lavdas E, Kyriakides T, Koutedakis Y, Stefanidis I. Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: a six-month randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study. BMC Nephrology 2013;14;194-204. [\[link\]](#)

**50 - Gooding SMD**

Gooding SMD, Canter PH, Coelho HF, Boddy K, Ernst E. Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus. Int J Dermatol. 2010;49(8):858-65. [\[link\]](#)

**51 - Guyatt GH**

Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. J Clin Epidemiol. 2013;66(2):173-83. [\[link\]](#)

**53 - Hebert RS**

Hebert RS, Weinstein E, Martire et al. Religion, spirituality and the wellbeing of informal caregivers: A review, critique, and research prospectus. Aging and Mental Health 2006; 10, 1-24. [\[link\]](#)

**54 - Heijmans M**

Heijmans M. e.a. Zorg op maat. Hoe kunnen we de zorg beter laten aansluiten bij mensen met lage gezondheidsvaardigheden? Nivel, 2016 [\[link\]](#)

**55 - Heyland DK**

Heyland DK, Dodek P, et al. (2006). What matters most in end-of-life care: perceptions of seriously ill patients and their family members. CMAJ; 174(5): 1-9. [\[link\]](#)

**56 - Hofman I**

Hofman I., Wijk van H.M. (2010). Modulen en Gereedschap Medisch Maatschappelijk Werk binnen Dialyse, Dialyse Centrum Groningen p 22

**57 - Holley**

Holley et al. A comparison of reported sleep disorders in patients on chronic HD and continuous PD. AJKD 1992; 19: 156-161. [\[link\]](#)

**58 - Hosseini SH**

Hosseini SH, Espahbodi F, Mirzadeh Goudarzi SMM. Citalopram versus psychological training for depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients. Iran J Kidney Dis. 2012;6(6):446-51. [\[link\]](#)

**59 - Hudson P**

Hudson P, Payne S. Family caregivers and palliative care: current status and agenda for the future J Palliat Med 2011; 14: 864-869. [\[link\]](#)

60 - Informatorium: Geneesmiddel Informatie Centrum

Informatorium: Geneesmiddel Informatie Centrum, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie, Den Haag, 2016. [\[link\]](#)

61 - Ingelman-Sundberg M

Ingelman-Sundberg M: Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics J 2005, 5: 6-13. [\[link\]](#)

62 - Janssen DJA

Janssen DJA, Spruit MA, Wouters EFM, Schols JMGA, Daily symptom burden in end-stage chronic organ failure: a systematic review. Palliat Med 2008; 22: 938-948. [\[link\]](#)

63 - Jones

Jones, PS, Winslow, BW, Lee, et al. Development of a caregiver empowerment model to promote positive outcomes. Journal of Family Nursing 2011; 17(1): 11-28. [\[link\]](#)

64 - Kafka T

Kafka T, Chamney M, Drinkwater A, Pegoraro M, Sedgewick J. Pain in chronic kidney disease: prevalence, cause and management. J Renal Care 2011; 37: 114-122. [\[link\]](#)

65 - Kawauchi A

Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, Tachibana N, Shirakawa S, Mizutani Y, Ono T, Miki T. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. Clin Nephrol 2006;66:440-6. [\[link\]](#)

66 - Kimmel PL

Kimmel PL, Emont SL, Newmann JM, Danko H, Moss AH. ESRD patient quality of life: symptoms, spiritual beliefs, psychosocial factors, and ethnicity. Am J Kid Dis 2003; 42: 713-721. [\[link\]](#)

67 - Kirchhoff KT

Kirchhoff KT, Hammes BJ, Kehl KA et al. Effect of a disease-specific advance care planning intervention on end-of-life care. J Am Geriatr Soc. 2012;60(5):946-50. [\[link\]](#)

68 - KNMG

KNMG, Spreken over het levenseinde. [\[link\]](#)

69 - KNMG

KNMG, Handleiding verantwoordelijkheidsdeling bij samenwerking in de zorg. [\[link\]](#)

71 - Ko MJ

Ko MJ, Wu HY, Chen SI, Chiu YL, HSU SP, Pai MF, Yang JY, Lai CF, Lu HM, Huang SC, Yang SY, Wen SY, Chiu HC, Hu FC, Peng YS, Jee SH. Uremic pruritis, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: a prospective 5 year cohort study. Plos One 2013;8:e71404. [\[link\]](#)

72 - Ko MJ

Ko MJ, Yang JY, Wu HY, Hu FC, Chen SI, Tsai PJ, Jee SH, Chiu HC. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2011;165:633-639. [\[link\]](#)

73 - Koch BC

Koch BC, Nagtegaal JE, Hagen EC, van der Westerlaken MM, Boringa JB, Kerkhof GA, Ter Wee PM. The effects of melatonin on sleep-wake rhythm of daytime haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, cross-over study (EMSCAP study). Br J Clin Pharmacol 2009; 67: 68-75. [\[link\]](#)

74 - Koncicki HM

Koncicki HM, Brennan F, Vinen K, Davison SN. An approach to pain in end-stage renal disease:

considerations for general management and intradialytic symptoms. *Sem Dialysis* 2015; 384-391. [\[link\]](#)

**75 - [Kumagai H](#)**

Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2010;25(4):1251-7. [\[link\]](#)

**76 - [Kurella Tamura M](#)**

Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1539-47. [\[link\]](#)

**77 - [Kwok AO](#)**

Kwok AO, Yuen S, Yong DS, Tse DM. The symptoms prevalence, medical interventions and health care service needs for patients with end-stage renal disease in a renal palliative care program. *Am J Hospice & Palliat Med* 2016 Dec;33(10):952-958. [\[link\]](#)

**78 - [Lin TC](#)**

Lin T-C, Lai Y-H, Guo S-E, Liu C-F, Tsai J-C, Guo H-R, et al. Baby oil therapy for uremic pruritus in haemodialysis patients. *J Clin Nurs*. 2012;21(1-2):139-48. [\[link\]](#)

**79 - [Lockett T](#)**

Lockett T, Sellars M, Tieman J et al. Advance care planning for adults with CKD: a systematic integrative review. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):761-70. [\[link\]](#)

**80 - [Makhlough A](#)**

Makhlough A. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Iran. J. Kidney Dis*. 2010;4(2):137-40. [\[link\]](#)

**81 - [Marquez D](#)**

Marquez D, Ramonda C, Lauxmann JE, Romero CA, Vukelic VL, Martinatto C, et al. Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratidine versus gabapentin. *J Bras Nefrol*. 2012 Jun;34(2):148-52. [\[link\]](#)

**82 - [Mashayekhi F](#)**

Mashayekhi F, Pilevarzadeh M, Rafati F. The assessment of caregiver burden in caregivers of hemodialysis patients. *Mater Sociomed*. 2015; 27(5): 333-6. [\[link\]](#)

**83 - [Mathur VS](#)**

Mathur VS, Lindberg J, Germain M, Block G, Turnlin J, Smith M, Grewal M, McGuire D. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1410-1419. [\[link\]](#)

**84 - [Mettang T](#)**

Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2014;87:685-91. [\[link\]](#)

**85 - [MEZZO](#)**

MEZZO voor Mantelzorgers. [\[link\]](#)

**86 - [Miranda M](#)**

Miranda M, Kagi M, Fabres L, Aguilera L, Alvo M, Elgueta L, Erazo S, Venegas P. Pramipexole for the treatment of uremic restless legs in patients undergoing hemodialysis. *Neurology* 2004;9;62:831-2. [\[link\]](#)

**87 - [Mistiaen P](#)**

Mistiaen P. Mistiaen, A.L. Francke, F.M. de Graaff, M.E.T.C. van den Muijsenbergh. Handreiking Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond, Utrecht, 2011 NIVEL/IKNL/Pharos Rapport\_Handreiking Palliatieve Zorg Allochtonen. [\[link\]](#)

**88 - [Moens K](#)**

Moens K, Higginson I, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 661-677. [\[link\]](#)

**89 - Moss AH**

Moss AH, Ganjoo J, Sharma S, et al. Utility of the "surprise" question to identify dialysis patients with high mortality. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(5): 1379-84. [[link](#)]

**90 - Moss AH**

Moss AH. Revised Dialysis Clinical Practice Guideline promotes more informed decision making. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 238-0-2383) [[link](#)]

**91 - Murray MA**

Murray MA, Bissonnette J, Kryworuchko J et al. Whose choice is it? Shared decision making in nephrology care. Semin Dial 2013;26(2):169-174. [[link](#)]

**92 - Murtagh F**

Murtagh F, Cohen LM, Germain MJ. Dialysis discontinuation: Quo vadis?. Adv Chron Kidn Dis 2007;14:379-401. [[link](#)]

**93 - Nagler EV**

Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant. 2012;27(10):3736-45. [[link](#)]

**94 - Naini AE**

Naini AE, Harandi AA, Khnbabapour S, Shahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. Saudi J Kidney Dis Transplant 2007;18:378-381. [[link](#)]

**95 - Narita I**

Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2006;69:1626-1632. [[link](#)]

**96 - National Council for Palliative Care**

National Council for Palliative Care. End of Life Care in Advanced Kidney Disease. A Framework for Implementation (1997). [[link](#)]

**97 - Nederlands Huisartsen Genootschap**

Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Pijn, 2015. [[link](#)]

**98 - Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie**

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. [[link](#)]

**99 - Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie**

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn Delier volwassenen en ouderen (2014). [[link](#)]

**100 - NHG Standaard Angst**

NHG Standaard Angst. [[link](#)]

**101 - NHG-Standaard Depressie**

NHG-Standaard Depressie (tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55(6):252-9. [[link](#)]

**102 - NHG-Standaard Delier**

NHG-Standaard Delier (2014). [[link](#)]

**103 - NHG-Standaard Slaapproblemen**

NHG-Standaard Slaapproblemen 2014. [[link](#)]

**104 - NIV**



NIV. Evidence based richtlijn nieuwe of verergerende slaapproblemen bij acuut opgenomen ouderen in het ziekenhuis of verpleeghuis, 2015. [[link](#)]

105 - Novak

Novak, et al. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. Sem Dial 2006;19:25-31. [[link](#)]

106 - Pang WF

Pang WF, Kwan BC, Chow KM, et al. Predicting 12-month mortality for peritoneal dialysis patients using the surprise question. Perit Dial Int 2013; 33(1): 60-6. [[link](#)]

107 - Phan NQ

Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, Augustin M, Szepletowski JC, Ständer S. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the Visual Analog Scale, Numeric Rating Scale, and Verbal Rating Scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2012 Sep;92(5):502-7. doi: 10.2340/00015555-1246. [[link](#)]

108 - Pisoni RL

Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant 2006;21:3495-3505. [[link](#)]

109 - Pharos

Pharos Factsheet Laaggeletterdheid en beperkte gezondheidsvaardigheden, 2016. Geraadpleegd op 12-11-2016. [[link](#)]

110 - Pool

Pool, G. hoofdstuk 9: Kanker, een existentiële opgave in Haes, H. de, Weezel, L.G. van, Sanderman, R. (2009) Psychologische patiëntenzorg in de oncologie. Handboek voor de professional. Assen: Koninklijke van Gorcum BV, p 148.

111 - Rabindranath KS

Rabindranath KS, Butler J, Roderick PJ, Wallace SA, Daly C, MacLeod AM. Physical measures for treating depression in dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005. [[link](#)]

112 - Rabindranath KS

Rabindranath KS, Daly C, Butler J, Roderick PJ, Wallace SA, MacLeod AM. Psychosocial interventions for depression in dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005. [[link](#)]

113 - Rayner L

Rayner L, Price A, Evans A et al. Antidepressants for depression in physically ill people. Cochrane Database Syst Rev 2010;3:CD0075. [[link](#)]

114 - Razazian N

Razazian N, Azimi H, Heidarnajadian J, Afshari D, Ghadami MR. Gabapentin versus levodopa-c for the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015;26(2):271-8. [[link](#)]

115 - Razeghi E

Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. Renal failure. 2009;31(2):85-90. [[link](#)]

116 - Registratie Nierfunctievanging Nederland

Registratie Nierfunctievanging Nederland, 2015. [[link](#)]

117 - Respijtwijzer

Respijtwijzer. [[link](#)]

118 - Richtlijn Nierfunctievervangende behandeling

Richtlijn Nierfunctievervangende behandeling, 2016. [[link](#)]

**119 - Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg**

Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg, 2010. [[link](#)]

**120 - Richtlijn Dyspneu in de palliatieve fase**

Richtlijn Dyspneu in de palliatieve fase, IKNL 2015. [[link](#)]

**121 - Richtlijn Mantelzorg**

Richtlijn Mantelzorg, 2009. [[link](#)]

**123 - NVKG**

Richtlijn nieuwe of verergerende slaapproblemen bij acuut opgenomen ouderen in het ziekenhuis of verpleeghuis, 2015 [[link](#)]

**124 - NVVC**

Richtlijn Pacemaker/ICD in de laatste levensfase, 2013, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, zie <https://www.nvvc.nl>, na inloggen. [[link](#)]

**125 - Richtlijn Rouw**

Richtlijn Rouw, 2010. [[link](#)]

**126 - Richtlijn Slaapproblemen**

Richtlijn Slaapproblemen. [[link](#)]

**127 - Richtlijn Spirituele zorg**

Richtlijn Spirituele zorg, 2010 [[link](#)]

**128 - Rinehart A**

Rinehart A. Beyond the futility argument: the fair process approach and time-limited trials for managing dialysis conflict. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Nov;8(11):2000-6. [[link](#)]

**129 - Russcher M**

Russcher M, Koch BC, Nagtegaal JE, van Ittersum FJ, Pasker-de Jong PC, Hagen EC, van Dorp WT, Gabreëls B, Wildbergh TX, van der Westerlaken MM, Gaillard CA, Ter Wee PM. Long-term effects of melatonin on quality of life and sleep in haemodialysis patients (Melody study): a randomized controlled trial. Br J Clin Pharmacol 2013;76:668-679. [[link](#)]

**130 - Saini T**

Saini T, Murtagh, FE, Dupont, PJ, et al. Comparative pilot study of symptoms and quality of life in cancer patients and patients with end stage renal disease. Palliat Med 2006; 20: 631 636 [[link](#)]

**131 - Shavit L**

Shavit L, Grenader T, Lifschitz M, Slotki I. Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus. J Pain Symptom Manage 2013;45:776-781. [[link](#)]

**132 - Solak Y**

Solak Y, Biyik Z, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S, et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. Nephrology (Carlton, Vic.). 2012;17(8):710-7. [[link](#)]

**133 - Song MK**

Song MK, Donovan HS, Piraino BM et al. Effects of an intervention to improve communication about end-of-life care among African Americans with chronic kidney disease. Appl Nurs Res. 2010;23(2):65-72. [[link](#)]

**134 - Song MK**

Song MK, Ward SE, Fine JP et al. Advance Care Planning and End-of-Life Decision Making in Dialysis: A Randomized Controlled Trial Targeting Patients and Their Surrogates. Am J Kidney Dis. 2015. [[link](#)]

**135 - Song MK**

Song MK, Ward SE, Happ MB et al. Randomized controlled trial of SPIRIT: an effective approach to preparing African-American dialysis patients and families for end of life. Res Nurs Health. 2009;32(3):260-73. [\[link\]](#)

136 - [Spreeuwenberg C](#)

Spreeuwenberg C, Vissers K, Raats I, et al. Zorgmodule palliatieve zorg. Coördinatieplatform Zorgstandaarden en het Kwaliteitsinstituut Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2013. [\[link\]](#)

137 - [Trenkwalder C](#)

Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. Mov Disord. 2008;23(16):2267-302. [\[link\]](#)

138 - [Unruh ML](#)

Unruh ML, Buysse DJ, Dew MA, Evans IV, Wu AW, Fink NE, Powe NR, Meyer KB; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Sleep quality and its correlates in the first year of dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 802-810. [\[link\]](#)

139 - [van Harten PN](#)

van Harten PN, Matroos GE, van Os J: The course of tardive dystonia in Afro Caribbean patients, a population-based study: the Curacao extrapyramidal syndromes study: VII. Schizophr Res 2008, 98: 79-83. [\[link\]](#)

140 - [Vereniging Maatschappelijk Werk Nefrologie](#)

Vereniging Maatschappelijk Werk Nefrologie. Kwaliteitsstandaarden maatschappelijk werk nefrologie 2011. Bergambacht: VMWN. [\[link\]](#)

141 - [Verenso](#)

Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Pijn, Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Utrecht: Verenso 2011/2016. [\[link\]](#)

142 - [VPTZ](#)

Vrijwilligers Palliatieve Terminale Zorg Nederland (VPTZ). [\[link\]](#)

143 - [WGBO](#)

Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). [\[link\]](#)

144 - [Wikström B](#)

Wikström B, Gellert R, Ladefoged S.D, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. J. Am. Soc. Nephrol. 2005;16(12):3742-7. [\[link\]](#)

145 - [WHO](#)

World Health Organization (WHO), definitie palliatieve zorg (2002). [\[link\]](#)

146 - [Xander C](#)

Xander C, Meerpohl JJ, Galandi D, Buroh S, Schwarzer G, Antes G, et al. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun9;(6):CD008320. [\[link\]](#)

147 - [Yue J](#)

Yue J, Jiao S, Xiao Y, Ren W, Zhao T, Meng J. Comparison of pregabalin with ondansetron in treatment of uraemic pruritus in dialysis patients: a prospective, randomized, double-blind study. Int Urol Nephrol 2015;47:161-167. [\[link\]](#)

148 - [Zylics Z](#)

Zylics Z, Teunissen SCCM, de Graeff A. Algemene principes van palliatieve zorg, 2010,

#<http://www.pallialine.nl/algemene-principes-van-palliatieve-zorg>.

149 - Bernacki RE

Bernacki RE, Block SD; American College of Physicians High Value Care Task Force. Communication about serious illness care goals: a review and synthesis of best practices. JAMA Intern Med. 2014 Dec;174(12):1994-2003.

150 - Detering KM

Detering KM, Hancock AD, Reade MC, Silvester W. The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial..BMJ, 2010.340:c1345.

151 - Lorenz KA et al

Lorenz KA et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. Ann Intern Med. 2008 Jan 15;148(2):147-59

152 - Swidler MA

Swidler MA. Geriatric Renal Palliative Care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012 Dec;67(12):1400-9

153 - Wong SP

Wong SP, Kreuter W, O'Hare AM. Treatment intensity at the end of life in older adults receiving long-term dialysis. Arch Intern Med. 2012 Apr 23;172(8):661-3

# Bijlagen

## 1. Geldigheid

### Actualisatie

Deze richtlijn is goedgekeurd op [datum]. IKNL en PAZORI bewaken samen met betrokken verenigingen de houdbaarheid van deze en andere onderdelen van de richtlijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. De geldigheidstermijn van de richtlijn is maximaal 5 jaar na vaststelling. Indien de richtlijn dan nog actueel wordt bevonden, wordt de geldigheidsduur van de richtlijn verlengd.

### Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

### Juridische betekenis van richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## 2. Algemene gegevens

### Initiatief

Platform PAZORI (Palliatieve Zorg Richtlijnen)

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)

### Autoriserende en betrokken verenigingen

Patiëntenfederatie Nederland\*

Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN)\*

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)\*

Nederlandse Internisten Vereniging/Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NIV/NfN)

Vereniging Maatschappelijk Werk Nefrologie (VMWN)

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)

Palliactief

Specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN) Palliatieve zorg

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN) Dialyse & Nefrologie

\*Deze verenigingen autoriseren niet, maar stemmen in met de inhoud.

### Financiering

Deze richtlijn c.q. module is gefinancierd door IKNL. De inhoud van de richtlijn c.q. module is niet beïnvloed door de financierende instantie.

Een richtlijn is een kwaliteitsstandaard. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een kwaliteitsstandaard in het Register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

### Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg dat zich richt op het continu verbeteren van de oncologische en palliatieve zorg.

IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL producten en diensten ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de inhoud als de organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen. Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van oncologische en palliatieve zorg.

IKNL rekent het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van multidisciplinaire, evidence based richtlijnen voor de oncologische en palliatieve zorg tot een van haar primaire taken. IKNL werkt hierbij conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria. Bij ontwikkeling gaat het in toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande richtlijnen.

### 3. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines. Het patiëntenperspectief (zie ook bijlage 5) is vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van een ervaringsdeskundige (nierpatiënt) en een beleidsmedewerker van de Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN). Bij de uitvoer van het literatuuronderzoek is een methodoloog/epidemioloog/literatuuronderzoeker betrokken.

Naam	Rol	Functie	Vereniging
<b>Werkgroepleden</b>			
Mw. dr. M. van Buren	Voorzitter	Internist-nefroloog	NIV/NfN
Mw. I. Beckers	Lid	Medisch maatschappelijk werker	VMWN
Dhr. dr. A. de Graeff	Lid	Internist-oncoloog en hospice-arts	Palliactief
Mw. A. van Heuvelen	Lid	Ervaringsdeskundige	NVN
Mw. dr. J.M.H. Joosten	Lid	Nefroloog en internist-ouderengeneeskunde	NIV/NfN
Mw. P. Lansink	Lid	Dialyseverpleegkundige	V&VN
Dhr. drs. D.J. van Maare	Lid	Huisarts	NHG
Mw. drs. C. van den Oever	Lid	Ziekenhuisapotheker	NVZA
Mw. dr. M. Oolbekkink	Lid	Specialist Ouderengeneeskunde	Verenso
Mw. drs. K. Prantl	Lid	Medewerker kwaliteitsbeleid	NVN
<b>Ondersteuning</b>			
Mw. drs. M.G. Gilsing	adviseur (richtlijnen) palliatieve zorg		IKNL
Mw. T.T.M. Bluemink-Holkenborg	secretaresse		IKNL
Mw. drs. Y. Smit	literatuuronderzoeker		Freelance
Dhr. dr. J. Vlayen	literatuuronderzoeker		ME-TA

### 4. Belangenverklaring

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke en beroepsverenigingen. Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via [info@iknl.nl](mailto:info@iknl.nl).

### 5. Inbreng patiëntenperspectief

Twee patiëntvertegenwoordigers namen (via de NPCF en NVN) zitting in de richtlijnwerkgroep: een

ervaringsdeskundige (nierpatiënt) en een beleidsmedewerker van de Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN). De input van patiëntvertegenwoordigers is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt. Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

- Bij aanvang van het richtlijntraject hebben de patiëntvertegenwoordigers knelpunten aangeleverd.
- Via de NPCF en haar organisatielid de Nierpatiënten Vereniging Nederland is een enquête gehouden voor het inventariseren van de knelpunten.
- De patiëntvertegenwoordigers waren aanwezig bij de vergaderingen van de richtlijnwerkgroep.
- De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld om het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.
- De NPCF (met organisatielid Nierpatiënten Vereniging Nederland) is geconsulteerd in de externe commentaarronde.
- De NPCF (en daarmee de NVN) heeft ingestemd met de inhoud van de richtlijn.

Patiënteninformatie/een patiëntensamenvatting wordt opgesteld en gepubliceerd op de daarvoor relevante sites.

#### 6. Knelpunteninventarisatie

De uitkomsten van de knelpunteninventarisatie ziet u via onderstaande drie hyperlinken:

- [Gegevens enquête professionals Nierfalen](#)
- [Subanalyse resondentengroep Anders Nierfalen enquête professionals](#) - Respondenten die bij de vraag naar 'specialistische registratie' het antwoord 'anders' hebben ingevuld. De voor hen relevante registratie stond niet bij de keuzemogelijkheden (6% van totaal aantal respondenten)
- [Gegevens Patientenenquête Nierfalen](#)

#### 7. Uitgangsvragen

##### **Uitgangsvraag 2 m.b.t niet starten of staken van dialyse, communicatietechnieken**

Knelpunt: De begeleiding van patiënten en hun naasten rond niet starten van of staken van dialyse.

##### **Uitgangsvraag:**

**Bij patiënten met eindstadium nierfalen: wat is het effect van het gebruik van communicatie- en/of conflicttechnieken op kwaliteit van leven of tevredenheid over de besluitvorming/het beslisproces over het stoppen of het wel of niet starten met dialyse?**

P	Patients with End Stage Renal Disease (ESRD) or chronic kidney disease (CKD) stage V or dialysis patients (all) who do or don't want to start or stop dialysis in contrast to loved ones or caregivers
I	Conflict management/communication techniques
C	No conflict management/communication techniques
O	Satisfaction with decision making process, satisfaction with the decision, quality of life

##### **Inclusiecriteria**

Studies	(1) meta-analyses, systematische reviews, (2) randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT) (3) observationele vergelijkende cohort studies.
Periode (vanaf tot):	2005-2015
Databases:	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
Taal:	Eng. Ned.



### **Uitgangsvraag 3 m.b.t advance care planning**

Knelpunt: De advance care planning (ACP, het bespreken van wensen in de laatste levensfase).

#### **Uitgangsvraag:**

**Leidt advance care planning bij patiënten met eindstadium nierfalen tot een betere kwaliteit van leven en/of hogere tevredenheid van de patiënt en de familieleden?**

P	Patients with End Stage Renal Disease (ESRD), chronic kidney disease (CKD) stage V, dialysis patients (all)
I	Advance care planning
C	No advance care planning/ usual care
O	QoL, satisfaction of family members

#### Inclusiecriteria

Studies	(1) meta-analyses, systematische reviews, (2) randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT) (3) observationele vergelijkende cohort studies.
Periode (vanaf tot):	2005-2015
Databases:	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
Taal:	Eng. Ned.

### **Uitgangsvraag 4 m.b.t symptomen**

Knelpunt: behandeling van de symptomen

#### **Uitgangsvraag 4.1:**

**Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op slaapstoornissen en kwaliteit van leven (O)?**

P	Patiënten met eindstadium nierfalen ( End Stage Renal Disease (ESRD), Chronic Kidney Disease (CKD) stage V, or dialysis (all)) met slaapstoornissen
I	Medicamenteuze behandeling: benzodiazepines, melatonine, zolpidem, zopiclone
C	Andere behandeling
O	Slaapstoornissen, kwaliteit van leven

#### **Uitgangsvraag 4.2:**

**Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op pijn en kwaliteit van leven (O)?**

P	Patiënten met eindstadium nierfalen ( End Stage Renal Disease (ESRD), Chronic Kidney Disease (CKD) stage V, or dialysis (all)) met pijn
I	Medicamenteuze behandeling: opioïden (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon), tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline), antiepileptica (gabapentine, pregabaline)
C	Andere medicamenteuze behandeling
O	Pijn, kwaliteit van leven

#### **Uitgangsvraag 4.3:**

**Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op dyspneu en kwaliteit van leven (O)?**

P	Patiënten met eindstadium nierfalen ( End Stage Renal Disease (ESRD), Chronic Kidney Disease (CKD) stage V, or dialysis (all)) met dyspneu
---	--

- I Medicamenteuze behandeling: opioïden (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon), anxiolytica (benzodiazepines)
- C Andere medicamenteuze behandeling
- O Dyspneu, kwaliteit van leven

**Uitgangsvraag 4.4:**

**Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op jeuk en kwaliteit van leven (O)?**

- P Patiënten met eindstadium nierfalen ( End Stage Renal Disease (ESRD), Chronic Kidney Disease (CKD) stage V, or dialysis (all)) met jeuk
- I Behandeling: gabapentine, capsaïcine (topicaal), emollientia (bij droge huid), antihistaminica, naloxon, naltrexon, SSRI's (paroxeïne, mirtazapine), nalfurafine, thalidomide, lichttherapie
- C Andere behandeling
- O Jeuk, kwaliteit van leven

**Uitgangsvraag 4.5:**

**Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op restless legs en kwaliteit van leven (O)?**

- P Patiënten met eindstadium nierfalen (End Stage Renal Disease (ESRD), Chronic Kidney Disease (CKD) stage V, or dialysis (all)) met restless legs
- I Medicamenteuze behandeling: Ropinirol, clonazepam, morphine, gabapentine, levodopa, pramipexol
- C Andere medicamenteuze behandeling
- O Symptomen t.g.v. restless legs, kwaliteit van leven

**Uitgangsvraag 4.6:**

**Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): wat is het effect van medicamenteuze behandeling (I en C) op delier en kwaliteit van leven (O)?**

- P Patiënten met eindstadium nierfalen ( End Stage Renal Disease (ESRD), Chronic Kidney Disease (CKD) stage V, or dialysis (all)) met delier
- I Medicamenteuze behandeling: haloperidol, clozapine, quetiapine, olanzapine, risperidon, rivastigmine, benzodiazepines
- C Andere medicamenteuze behandeling
- O (symptomen van) delier, kwaliteit van leven

**Uitgangsvraag 4.7:**

**Bij patiënten met eindstadium nierfalen (P): wat is het effect van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling (I en C) op depressie en kwaliteit van leven (O)?**

- P Patiënten met eindstadium nierfalen en depressie
- I Medicamenteuze behandeling: antidepressiva (SSRI's); niet medicamenteuze behandeling (cognitieve gedragstherapie, cognitieve groepstherapie, diverse psychologische trainingen)
- C Geen behandeling of andere interventie
- O Depressie, kwaliteit van leven

**Inclusiecriteria**

- Studies (1) meta-analyses, systematische reviews, (2) randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT) (3) observationele vergelijkende cohort studies

Periode (vanaf tot): 2005-2015  
 Databases: Medline, Embase, Cochrane (CDSR)  
 Taal: Eng. Ned.

### 8. Zoekverantwoording

#### Search strings Question 2 communicatie techniek

##### medline (ovid)

- 1 Renal Insufficiency/ (11476)
- 2 exp Renal Insufficiency, Chronic/ (90384)
- 3 (end-stage renal or end-stage kidney or endstage kidney or endstage renal or end stage kidney or end stage renal).tw. (27211)
- 4 ((kidney\$ or renal) adj2 (disease\$ or failure\$ or sufficien\$ or insufficien\$)).tw. (164853)
- 5 CRF.tw. (11504)
- 6 (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF).tw. (11303)
- 7 Renal Replacement Therapy/ (3809)
- 8 renal replacement therapy.tw. (6806)
- 9 exp Renal Dialysis/ (98771)
- 10 Hemodialysis, Home/ (1723)
- 11 exp Hemofiltration/ (5880)
- 12 (HDF or HF or AFB or RRT).tw. (26697)
- 13 kidney, artificial/ (4308)
- 14 ultrafiltration/ (8925)
- 15 dialysis/ (12293)
- 16 ((kidney\$ or renal) adj2 (replac\$ or artificial or extracorporeal)).tw. (9522)
- 17 biofilt\$.tw. (1401)
- 18 (hemodia\$ or haemodia\$ or hemofilt\$ or haemofilt\$ or diafilt\$).tw. (64794)
- 19 or/1-18 (315459)
- 20 exp "Conflict (Psychology)"/ (14800)
- 21 exp Communication/ (386868)
- 22 conflict\*.tw. (78145)
- 23 communicat\*.tw. (170007)
- 24 20 or 21 or 22 or 23 (589608)
- 25 19 and 24 (3804)
- 26 limit 25 to yr="2005 - 2015" (2187)

##### PreMedline (OVID)

- 3 (end-stage renal or end-stage kidney or endstage kidney or endstage renal or end stage kidney or end stage renal).tw. (2613)
- 4 ((kidney\$ or renal) adj2 (disease\$ or failure\$ or sufficien\$ or insufficien\$)).tw. (12476)
- 5 CRF.tw. (630)
- 6 (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF).tw. (1297)
- 8 renal replacement therapy.tw. (912)
- 12 (HDF or HF or AFB or RRT).tw. (6566)
- 16 ((kidney\$ or renal) adj2 (replac\$ or artificial or extracorporeal)).tw. (1063)
- 17 biofilt\$.tw. (109)
- 18 (hemodia\$ or haemodia\$ or hemofilt\$ or haemofilt\$ or diafilt\$).tw. (4228)
- 19 or/1-18 (22446)
- 22 conflict\*.tw. (8485)
- 23 communicat\*.tw. (23923)
- 24 20 or 21 or 22 or 23 (32097)
- 25 19 and 24 (262)
- 26 limit 25 to yr="2005 - 2015" (243)

##### EMBASE (via embase.com)

- |    |  |        |
|----|--|--------|
| #1 | 'kidney failure'/de OR 'chronic kidney failure'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'renal replacement therapy-dependent renal disease'/exp OR 'dialysis'/de OR 'ultrafiltration'/exp OR 'artificial kidney'/exp | 299825 |
| #2 |  | 38532  |

	'end-stage renal':ab,ti OR 'end-stage kidney':ab,ti OR 'endstage kidney':ab,ti OR 'endstage renal':ab,ti OR 'end stage kidney':ab,ti OR 'end stage renal':ab,ti	
#3	((kidney* OR renal) NEAR/2 (disease* OR failure* OR sufficien* OR insufficien*)):ab,ti	234268
#4	crf:ab,ti	14919
#5	eskd:ab,ti OR eskf:ab,ti OR esrd:ab,ti OR esrf:ab,ti	17866
#6	'renal replacement therapy':ab,ti	11447
#7	hdf:ab,ti OR hf:ab,ti OR afb:ab,ti OR rrt:ab,ti	54347
#8	ultrafiltrat*:ab,ti OR dialy*:ab,ti	140731
#9	((kidney* OR renal) NEAR/2 (replac* OR artificial OR extracorporeal)):ab,ti	14939
#10	biofilt*:ab,ti	2232
#11	hemodia*:ab,ti OR haemodia*:ab,ti OR hemofilt*:ab,ti OR haemofilt*:ab,ti OR diafilt*:ab,ti	87695
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	514118
#13	'conflict'/exp OR 'conflict management'/exp OR 'interpersonal communication'/exp	456562
#14	conflict*:ab,ti OR communicat*:ab,ti	344653
#15	#13 OR #14	705315
#16	#12 AND #15	7058
#17	#16 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2005-2015]/py	2851

**cochrane library (via wiley)**

- #1 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency] 1 tree(s) exploded
- #2 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] 1 tree(s) exploded
- #3 ("end-stage renal" or "end-stage kidney" or "endstage kidney" or "endstage renal" or "end stage kidney" or "end stage renal"):ti,ab
- #4 ((kidney\* or renal) and (disease\* or failure\* or sufficien\* or insufficien\*)):ti,ab
- #5 CRF:ti,ab
- #6 (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF):ti,ab
- #7 MeSH descriptor: [Renal Replacement Therapy] 1 tree(s) exploded
- #8 renal replacement therapy:ti,ab
- #9 MeSH descriptor: [Renal Dialysis] 1 tree(s) exploded
- #10 MeSH descriptor: [Hemodialysis, Home] 1 tree(s) exploded
- #11 MeSH descriptor: [Hemofiltration] 1 tree(s) exploded
- #12 (HDF or HF or AFB or RRT):ti,ab
- #13 MeSH descriptor: [Kidneys, Artificial] 1 tree(s) exploded
- #14 MeSH descriptor: [Ultrafiltration] 1 tree(s) exploded
- #15 MeSH descriptor: [Dialysis] 1 tree(s) exploded
- #16 (ultrafiltrat\* or dialy\*):ti,ab
- #17 ((kidney\* or renal) and (replac\* or artificial or extracorporeal)):ti,ab
- #18 biofilt\*:ti,ab
- #19 (hemodia\* or haemodia\* or hemofilt\* or haemofilt\* or diafilt\*):ti,ab
- #20 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
- #21 MeSH descriptor: [Conflict (Psychology)] 1 tree(s) exploded
- #22 MeSH descriptor: [Communication] 1 tree(s) exploded
- #23 conflict\*:ti,ab
- #24 communicat\*:ti,ab
- #25 #21 or #22 or #23 or #24
- #26 #20 and #25

**Search strings Question 3 advance care planning medline (ovid)**

- 1 Renal Insufficiency/ (11476)
- 2 exp Renal Insufficiency, Chronic/ (90384)
- 3 (end-stage renal or end-stage kidney or endstage kidney or endstage renal or end stage kidney or end

stage renal).tw. (27211)  
 4 ((kidney\$ or renal) adj2 (disease\$ or failure\$ or sufficien\$ or insufficien\$)).tw. (164853)  
 5 CRF.tw. (11504)  
 6 (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF).tw. (11303)  
 7 Renal Replacement Therapy/ (3809)  
 8 renal replacement therapy.tw. (6806)  
 9 exp Renal Dialysis/ (98771)  
 10 Hemodialysis, Home/ (1723)  
 11 exp Hemofiltration/ (5880)  
 12 (HDF or HF or AFB or RRT).tw. (26697)  
 13 kidney, artificial/ (4308)  
 14 ultrafiltration/ (8925)  
 15 dialysis/ (12293)  
 16 ((kidney\$ or renal) adj2 (replac\$ or artificial or extracorporeal)).tw. (9522)  
 17 biofilt\$.tw. (1401)  
 18 (hemodia\$ or haemodia\$ or hemofilt\$ or haemofilt\$ or diafilt\$).tw. (64794)  
 19 or/1-18 (315459)  
 20 exp Advance Care Planning/ (7244)  
 21 (advance care adj (plan or plans or planning)).tw. (921)  
 22 (advance adj (directive\* or decision\*)).tw. (2623)  
 23 living will\*.tw. (1039)  
 24 Right to Die/ (4671)  
 25 right to die.tw. (863)  
 26 ((patient or patients) adj5 (advocat\* or advocacy)).tw. (4220)  
 27 power of attorney.tw. (304)  
 28 ((end of life or EOL) adj5 (care or discuss\* or decision\* or plan or plans or planning or preference\*)).tw. (8136)  
 29 Terminal Care/ (22359)  
 30 Treatment Refusal/ (10972)  
 31 exp Withholding Treatment/ (13169)  
 32 (treatment adj5 (refus\* or withhold\* or withdraw\*)).tw. (12728)  
 33 Patient Advocacy/ (22735)  
 34 terminal care.tw. (1381)  
 35 palliative approach.mp. (247)  
 36 or/20-35 (85516)37 19 and 36 (1762)  
 38 limit 37 to yr="2005 - 2015" (813)

### PreMedline (OVID)

3 (end-stage renal or end-stage kidney or endstage kidney or endstage renal or end stage kidney or end stage renal).tw. (2625)  
 4 ((kidney\$ or renal) adj2 (disease\$ or failure\$ or sufficien\$ or insufficien\$)).tw. (12542)  
 5 CRF.tw. (634)  
 6 (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF).tw. (1298)  
 8 renal replacement therapy.tw. (915)  
 12 (HDF or HF or AFB or RRT).tw. (6579)  
 16 ((kidney\$ or renal) adj2 (replac\$ or artificial or extracorporeal)).tw. (1067)  
 17 biofilt\$.tw. (109)  
 18 (hemodia\$ or haemodia\$ or hemofilt\$ or haemofilt\$ or diafilt\$).tw. (4247)  
 19 or/1-18 (22541)  
 21 (advance care adj (plan or plans or planning)).tw. (176)  
 22 (advance adj (directive\* or decision\*)).tw. (171)  
 23 living will\*.tw. (35)  
 25 right to die.tw. (23)  
 26 ((patient or patients) adj5 (advocat\* or advocacy)).tw. (410)  
 27 power of attorney.tw. (13)  
 28 ((end of life or EOL) adj5 (care or discuss\* or decision\* or plan or plans or planning or preference\*)).tw. (1077)  
 32 (treatment adj5 (refus\* or withhold\* or withdraw\*)).tw. (779)  
 34 terminal care.tw. (44)  
 35 palliative approach.mp. (43)

- 36 or/20-35 (2522)  
 37 19 and 36 (87)  
 38 limit 37 to yr="2005 - 2015" (82)

**EMBASE (via embase.com)**

#1	'kidney failure'/de OR 'chronic kidney failure'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'renal replacement therapy-dependent renal disease'/exp OR 'dialysis'/de OR 'ultrafiltration'/exp OR 'artificial kidney'/exp	299825
#2	'end-stage renal':ab,ti OR 'end-stage kidney':ab,ti OR 'endstage kidney':ab,ti OR 'endstage renal':ab,ti OR 'end stage kidney':ab,ti OR 'end stage renal':ab,ti	38532
#3	((kidney* OR renal) NEAR/2 (disease* OR failure* OR sufficien* OR insufficien*)):ab,ti	234268
#4	crf:ab,ti	14919
#5	eskd:ab,ti OR eskf:ab,ti OR esrd:ab,ti OR esrf:ab,ti	17866
#6	'renal replacement therapy':ab,ti	11447
#7	hdf:ab,ti OR hf:ab,ti OR afb:ab,ti OR rrt:ab,ti	54347
#8	ultrafiltrat*:ab,ti OR dialy*:ab,ti	140731
#9	((kidney* OR renal) NEAR/2 (replac* OR artificial OR extracorporeal)):ab,ti	14939
#10	biofilt*:ab,ti	2232
#11	hemodia*:ab,ti OR haemodia*:ab,ti OR hemofilt*:ab,ti OR haemofilt*:ab,ti OR diafilt*:ab,ti	87695
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	514118
#13	'living will'/exp OR 'right to die'/exp OR 'patient advocacy'/exp OR 'power of attorney'/exp OR 'terminal care'/exp OR 'treatment refusal'/exp OR 'treatment withdrawal'/exp	91929
#14	(living NEAR/1 will*):ab,ti	1283
#15	('advance care' NEAR/1 (plan OR plans OR planning)):ab,ti	1608
#16	'right to die':ab,ti	897
#17	((patient OR patients) NEAR/5 (advocat* OR advocacy)):ab,ti	6043
#18	'power of attorney':ab,ti	424
#19	(('end of life' OR eol) NEAR/5 (care OR discuss* OR decision* OR plan OR plans OR planning OR preference*)):ab,ti	12087
#20	'terminal care':ab,ti	1636
#21	(treatment NEAR/2 (refus* OR withhold* OR withdraw*)):ab,ti	9295
#22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	107864
#23	#12 AND #22	2945
#24	#23 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2005-2015]/py	1348

**Cochrane library (via wiley)**

- #1 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency] 1 tree(s) exploded  
 #2 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] 1 tree(s) exploded  
 #3 ("end-stage renal" or "end-stage kidney" or "endstage kidney" or "endstage renal" or "end stage kidney" or "end stage renal"):ti,ab  
 #4 ((kidney\* or renal) and (disease\* or failure\* or sufficien\* or insufficien\*)):ti,ab  
 #5 CRF:ti,ab  
 #6 (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF):ti,ab  
 #7 MeSH descriptor: [Renal Replacement Therapy] 1 tree(s) exploded  
 #8 renal replacement therapy:ti,ab  
 #9 MeSH descriptor: [Renal Dialysis] 1 tree(s) exploded  
 #10 MeSH descriptor: [Hemodialysis, Home] 1 tree(s) exploded  
 #11 MeSH descriptor: [Hemofiltration] 1 tree(s) exploded  
 #12 (HDF or HF or AFB or RRT):ti,ab  
 #13 MeSH descriptor: [Kidneys, Artificial] 1 tree(s) exploded  
 #14 MeSH descriptor: [Ultrafiltration] 1 tree(s) exploded



- #15 MeSH descriptor: [Dialysis] 1 tree(s) exploded
- #16 (ultrafiltrat\* or dialy\*):ti,ab
- #17 ((kidney\* or renal) and (replac\* or artificial or extracorporeal)):ti,ab
- #18 biofilt\*:ti,ab
- #19 (hemodia\* or haemodia\* or hemofilt\* or haemofilt\* or diafilt\*):ti,ab
- #20 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
- #21 MeSH descriptor: [Advance Care Planning] explode all trees
- #22 MeSH descriptor: [Right to Die] 1 tree(s) exploded
- #23 MeSH descriptor: [Terminal Care] 1 tree(s) exploded
- #24 MeSH descriptor: [Treatment Refusal] 1 tree(s) exploded
- #25 MeSH descriptor: [Withholding Treatment] 1 tree(s) exploded
- #26 MeSH descriptor: [Patient Advocacy] 1 tree(s) exploded
- #27 ("advance care" and (plan or plans or planning)):ti,ab
- #28 (advance and (directive\* or decision\*)):ti,ab
- #29 living will\*:ti,ab
- #30 "right to die":ti,ab
- #31 ((patient or patients) and (advocat\* or advocacy)):ti,ab
- #32 "power of attorney":ti,ab
- #33 (("end of life" or EOL) and (care or discuss\* or decision\* or plan or plans or planning or preference\*)):ti,ab
- #34 (treatment and (refus\* or withhold\* or withdraw\*)):ti,ab
- #35 "terminal care":ti,ab
- #36 "palliative approach":ti,ab
- #37 #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36
- #38 #20 and #37

**Search strings Question 4 symptoms  
medline (ovid)**

- 1 Renal Insufficiency/ (11555)
- 2 exp Renal Insufficiency, Chronic/ (90941)
- 3 (end-stage renal or end-stage kidney or endstage kidney or endstage renal or end stage kidney or end stage renal).tw. (27388)
- 4 ((kidney\$ or renal) adj2 (disease\$ or failure\$ or sufficien\$ or insufficien\$)).tw. (165726)
- 5 CRF.tw. (11540)
- 6 (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF).tw. (11391)
- 7 Renal Replacement Therapy/ (3837)
- 8 renal replacement therapy.tw. (6861)
- 9 exp Renal Dialysis/ (99139)
- 10 Hemodialysis, Home/ (1728)
- 11 exp Hemofiltration/ (5895)
- 12 (HDF or HF or AFB or RRT).tw. (26977)
- 13 kidney, artificial/ (4310)
- 14 ultrafiltration/ (8943)
- 15 dialysis/ (12303)
- 16 ((kidney\$ or renal) adj2 (replac\$ or artificial or extracorporeal)).tw. (9583)
- 17 biofilt\$.tw. (1408)
- 18 (hemodia\$ or haemodia\$ or hemofilt\$ or haemofilt\$ or diafilt\$).tw. (65027)
- 19 or/1-18 (317068)
- 20 exp Sleep/ (64156)
- 21 sleep\*.ti,ab. (116235)
- 22 "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"/ or exp Sleep Disorders, Circadian Rhythm/ (11223)
- 23 sleep disorders/ or dyssomnias/ or sleep deprivation/ or "disorders of excessive somnolence"/ (26426)
- 24 insomnia.mp. (12360)
- 25 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (143884)
- 26 (adinazolam or alprazolam or bentazepam or bromazepam or brotizolam or chlordiazepoxide or cinolazepam or clobazam or clonazepam or clorazepate or clotiazepam or cloxazolam or delorazepam or demoxepam or desmethyldiazepam or diazepam or estazolam or etizolam or etozolam or fludiazepam or flunitrazepam or flurazepam or flutoprazepam or halazepam or haloxazolam or ketazolam or loprozolam or

lorazepam or lormetazepam or medazepam or metaclozepam or mexazolam or midazolam or nimetazepam or nitrazepam or nordazepam or oxazepam or oxazolam or pinazepam or prazepam or quazepam or temazepam or tetrazepam or tofisolam or triazolam).mp. (51887)

- 27 benzodiazepine\*.mp. (37912)
- 28 exp Benzodiazepines/ (60244)
- 29 Melatonin/ (16066)
- 30 melatonin.mp. (19272)
- 31 zolpidem.mp. (1850)
- 32 zopiclon\*.mp. (874)
- 33 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (99462)
- 34 19 and 25 and 33 (70)
- 35 limit 34 to yr="2005 - 2015" (40)
- 36 exp pain/ (326063)
- 37 pain\$.ti,ab. (447215)
- 38 (Chronic or intractable or refractory or persistent).ti,ab. (1029001)
- 39 Pain, intractable.de. (5665)
- 40 36 or 37 or 38 or 39 (1526813)
- 41 Narcotics/ (14997)
- 42 "Analgesics, Opioid"/ (30887)
- 43 (opioi\$ or morphine or morfine or hydromorphine or buprenorphine or codeine or dextromoramide or diphenoxylate or dipipanone or dextropropoxyphene or propoxyphene or diamorphine or dihydrocodeine or alfentanil or fentanyl or remifentanyl or meptazinol or methadone or nalbuphine or oxycodone or papaveretum or pentazocine or meperidine or pethidine or phenazocine or hydrocodone or hydromorphone or levorphanol or oxymorphone or butorphanol or dezocine or sufentanil or ketobemidone).mp. (143989)
- 44 amitriptyline/ or nortriptyline/ (7607)
- 45 Antidepressive Agents, Tricyclic/ (9864)
- 46 gamma-Aminobutyric Acid/ (34651)
- 47 gabapentin\$.mp. (4590)
- 48 pregabalin\$.mp. (1815)
- 49 (amitriptylin\$ or nortriptylin\$).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] (9895)
- 50 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 (200065)
- 51 19 and 40 and 50 (675)
- 52 limit 51 to yr="2005 - 2015" (340)
- 53 exp DYSPNEA/ (16567)
- 54 (dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (39788)
- 55 breathless\$.mp. (3368)
- 56 (breathing adj3 labored).mp. (174)
- 57 (breathing adj3 laboured).mp. (39)
- 58 (breathing adj3 difficult\$).mp. (1419)
- 59 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 (43327)
- 60 26 or 27 or 28 or 41 or 42 or 43 (218614)
- 61 19 and 59 and 60 (8)
- 62 limit 61 to yr="2005 - 2015" (6)
- 63 pruritis.mp. (131)
- 64 pruritus.mp. (16223)
- 65 pruritic.mp. (2951)
- 66 itch\*.mp. (9217)
- 67 Pruritus/ (9296)
- 68 63 or 64 or 65 or 66 or 67 (24478)
- 69 19 and 68 (954)
- 70 limit 69 to yr="2005 - 2015" (384)
- 71 Restless Legs Syndrome/ (2811)
- 72 restless leg\$.mp. (3504)
- 73 Ekbohm\$ syndrome.mp. (70)
- 74 periodic leg movement\$.mp. (506)
- 75 periodic limb movement\$.mp. (738)
- 76 (PLM or PLMS).mp. (1240)
- 77 (ur?emic polyneuropath\$ or ur?emic neuropath\$).mp. (263)

- 78 peripheral polyneuropath\$.mp. (368)  
 79 (nocturnal movement\$ or nocturnal leg movement\$ or nocturnal limb movement\$.mp. (48)  
 80 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 (5449)  
 81 19 and 80 (525)  
 82 limit 81 to yr="2005 - 2015" (255)  
 83 Delirium/ (6364)  
 84 deliri\*.mp. (19941)  
 85 confusion/ or consciousness disorders/ (6051)  
 86 acute confusion.mp. (284)  
 87 acute brain failure.mp. (9)  
 88 acute organic psychosyndrome.mp. (5)  
 89 acute brain syndrome.mp. (42)  
 90 metabolic encephalopathy.mp. (338)  
 91 acute psycho-organic syndrome.mp. (5)  
 92 clouded state.mp. (2)  
 93 clouding of consciousness.mp. (162)  
 94 exogenous psychosis.mp. (30)  
 95 toxic psychosis.mp. (139)  
 96 toxic confusion.mp. (5)  
 97 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 (26199)  
 98 19 and 97 (455)  
 99 limit 98 to yr="2005 - 2015" (185)  
 100 depression/ (84165)  
 101 exp depressive disorder/ (86046)  
 102 adjustment disorders/ (3948)  
 103 exp ADAPTATION, PSYCHOLOGICAL/ (106051)  
 104 Stress, Psychological/ (93528)  
 105 psychological tests/ (34314)  
 106 psycholog\$.mp. (569344)  
 107 depressi\$.mp. (324023)  
 108 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 (850203)  
 109 exp Antidepressive Agents/ (125518)  
 110 antidepress\$.mp. (70088)  
 111 exp Cognitive Therapy/ (18187)  
 112 CBT.mp. (5218)  
 113 exercise\$.mp. (255976)  
 114 exp Exercise Therapy/ (33339)  
 115 physical therapy modalities/ or exercise movement techniques/ (29708)  
 116 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 (437181)  
 117 19 and 108 and 116 (732)  
 118 limit 117 to yr="2005 - 2015" (464)  
 119 35 or 52 or 62 or 70 or 82 or 99 or 118 (1563)  
 120 symptom management.mp. (2421)  
 121 supportive care.mp. (8928)  
 122 120 or 121 (11257)  
 123 19 and 122 (510)  
 124 limit 123 to yr="2005 - 2015" (299)  
 125 119 or 124 (1846)

**EMBASE (via embase.com)**

- |    |  |        |
|----|--|--------|
| #1 | 'kidney failure'/de OR 'chronic kidney failure'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'renal replacement therapy-dependent renal disease'/exp OR 'dialysis'/de OR 'ultrafiltration'/exp OR 'artificial kidney'/exp | 299825 |
| #2 | 'end-stage renal':ab,ti OR 'end-stage kidney':ab,ti OR 'endstage kidney':ab,ti OR 'endstage renal':ab,ti OR 'end stage kidney':ab,ti OR 'end stage renal':ab,ti  | 38532  |
| #3 | ((kidney* OR renal) NEAR/2 (disease* OR failure* OR sufficien* OR insufficien*)):ab,ti   | 234268 |
| #4 | crf:ab,ti  | 14919  |
| #5 | eskd:ab,ti OR eskf:ab,ti OR esrd:ab,ti OR esrf:ab,ti   | 17866  |

#6	'renal replacement therapy':ab,ti	11447
#7	hdf:ab,ti OR hf:ab,ti OR afb:ab,ti OR rrt:ab,ti	54347
#8	ultrafiltrat*:ab,ti OR dialy*:ab,ti	140731
#9	((kidney* OR renal) NEAR/2 (replac* OR artificial OR extracorporeal)):ab,ti	14939
#10	biofilt*:ab,ti	2232
#11	hemodia*:ab,ti OR haemodia*:ab,ti OR hemofilt*:ab,ti OR haemofilt*:ab,ti OR diafilt*:ab,ti	87695
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	516795
#13	'sleep'/de OR 'circadian rhythm sleep disorder'/de OR 'insomnia'/de OR 'primary insomnia'/de OR 'parasomnia'/de OR 'sleep disorder'/de	153193
#14	'narcotic agent'/exp	220481
#15	'narcotic analgesic agent'/exp	256282
#16	opioid*:ab,ti OR morphine:ab,ti OR morfine:ab,ti OR hydromorphine:ab,ti OR buprenorphine:ab,ti OR codeine:ab,ti OR dextromoramide:ab,ti OR diphenoxylate:ab,ti OR dipipanone:ab,ti OR dextropropoxyphene:ab,ti OR propoxyphene:ab,ti OR diamorphine:ab,ti OR dihydrocodeïne:ab,ti OR alfentanil:ab,ti OR fentanyl:ab,ti OR remifentanil:ab,ti OR meptazinol:ab,ti OR methadone:ab,ti OR nalbuphine:ab,ti OR oxycodone:ab,ti OR papaveretum:ab,ti OR pentazocine:ab,ti OR meperidine:ab,ti OR pethidine:ab,ti OR phenazocine:ab,ti OR hydrocodone:ab,ti OR hydromorphone:ab,ti OR levorphanol:ab,ti OR oxymorphone:ab,ti OR butorphanol:ab,ti OR dezocine:ab,ti OR sufentanil:ab,ti OR ketobemidone:ab,ti	153622
#17	'benzodiazepine derivative'/exp	154619
#18	benzodiazepine*:ab,ti	37861
#19	adinazolam:ab,ti OR alprazolam:ab,ti OR bentazepam:ab,ti OR bromazepam:ab,ti OR brotizolam:ab,ti OR chlordiazepoxide:ab,ti OR cinolazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR clorazepate:ab,ti OR clotiazepam:ab,ti OR cloxazolam:ab,ti OR delorazepam:ab,ti OR demoxepam:ab,ti OR desmethyldiazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR estazolam:ab,ti OR etizolam:ab,ti OR etozolam:ab,ti OR fludiazepam:ab,ti OR flunitrazepam:ab,ti OR flurazepam:ab,ti OR flutoprazepam:ab,ti OR halazepam:ab,ti OR haloxazolam:ab,ti OR ketazolam:ab,ti OR loprazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR lormetazepam:ab,ti OR medazepam:ab,ti OR metaclozepam:ab,ti OR mexazolam:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR nimetazepam:ab,ti OR nitrazepam:ab,ti OR nordazepam:ab,ti OR oxazepam:ab,ti OR oxazolam:ab,ti OR pinazepam:ab,ti OR prazepam:ab,ti OR quazepam:ab,ti OR temazepam:ab,ti OR tetrazepam:ab,ti OR tofisopam:ab,ti OR triazolam:ab,ti	57244
#20	'melatonin'/exp	25895
#21	melatonin:ab,ti	22595
#22	'zolpidem'/exp OR 'zopiclone'/exp	8145
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	211991
#24	#12 AND #13 AND #23	294
#25	'pain'/exp	920909
#26	'amitriptyline'/exp OR 'nortriptyline'/exp	40541
#27	'tricyclic antidepressant agent'/de	30155
#28	'gabapentin'/exp OR 'pregabalin'/exp	26266
#29	#14 OR #15 OR #16 OR #26 OR #27 OR #28	373972
#30	#12 AND #25 AND #29	2370
#31	'dyspnea'/de	92600
#32	dyspnoe*:ab,ti OR dyspne*:ab,ti	48955
#33	breathless*:ab,ti	4954
#34	(breathing NEAR/3 labored):ab,ti	237

#35	(breathing NEAR/3 laboured):ab,ti	52
#36	(breathing NEAR/3 difficult*):ab,ti	2344
#37	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	120087
#38	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	451060
#39	#12 AND #37 AND #38	278
#40	'pruritus'/exp	65890
#41	prurit*:ab,ti OR itch*:ab,ti	37107
#42	#40 OR #41	78678
#43	#12 AND #42	3278
#44	'restless legs syndrome'/exp	7137
#45	ekbom*:ab,ti OR (periodic:ab,ti AND leg:ab,ti AND movement*:ab,ti) OR (periodic:ab,ti AND limb:ab,ti AND movement*:ab,ti) OR plm:ab,ti OR plms:ab,ti	3629
#46	#44 OR #45	9595
#47	#12 AND #46	639
#48	'delirium'/de OR 'confusion'/exp	39245
#49	deliri*:ab,ti	15101
#50	#48 OR #49	43346
#51	#12 AND #50	2219
#52	'depression'/exp OR 'adjustment disorder'/exp	350668
#53	depressi*:ab,ti	365233
#54	#52 OR #53	500792
#55	'antidepressant agent'/exp OR 'cognitive therapy'/exp OR 'exercise'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp	626344
#56	antidepress*:ab,ti OR cbt:ab,ti OR exercise*:ab,ti	352931
#57	#55 OR #56	745292
#58	#12 AND #54 AND #57	1949
#59	#24 OR #30 OR #39 OR #43 OR #47 OR #51 OR #58	9546
#60	#59 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2005-2015]/py	4773

**cochrane library (via wiley)**

- #1 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency] 1 tree(s) exploded
- #2 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] 1 tree(s) exploded
- #3 ("end-stage renal" or "end-stage kidney" or "endstage kidney" or "endstage renal" or "end stage kidney" or "end stage renal"):ti,ab
- #4 ((kidney\* or renal) and (disease\* or failure\* or sufficien\* or insufficien\*)):ti,ab
- #5 CRF:ti,ab
- #6 (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF):ti,ab
- #7 MeSH descriptor: [Renal Replacement Therapy] 1 tree(s) exploded
- #8 renal replacement therapy:ti,ab
- #9 MeSH descriptor: [Renal Dialysis] 1 tree(s) exploded
- #10 MeSH descriptor: [Hemodialysis, Home] 1 tree(s) exploded
- #11 MeSH descriptor: [Hemofiltration] 1 tree(s) exploded
- #12 (HDF or HF or AFB or RRT):ti,ab
- #13 MeSH descriptor: [Kidneys, Artificial] 1 tree(s) exploded
- #14 MeSH descriptor: [Ultrafiltration] 1 tree(s) exploded
- #15 MeSH descriptor: [Dialysis] 1 tree(s) exploded
- #16 (ultrafiltrat\* or dialy\*):ti,ab
- #17 ((kidney\* or renal) and (replac\* or artificial or extracorporeal)):ti,ab
- #18 biofilt\*:ti,ab
- #19 (hemodia\* or haemodia\* or hemofilt\* or haemofilt\* or diafilt\*):ti,ab
- #20 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
- #21 sleep:kw,ti,ab

- #22 insomnia:kw,ti,ab
- #23 pain:ti,ab
- #24 dyspnea or dyspnoea or breathless\*:ti,ab
- #25 prurit\* or itch\*:ti,ab
- #26 restless leg\*:ti,ab
- #27 deliri\*:ti,ab
- #28 depressi\*:ti,ab
- #29 symptom management:ti,ab
- #30 supportive care:ti,ab
- #31 #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30
- #32 #20 and #31

## 9. Evidence tabellen

### Vraag 3:

**3a: Leidt het gebruik van conflict-/communicatietechnieken Bij patiënten met eindstadium nierfalen tot een betere kwaliteit van leven of meer voldoening in de besluitvorming/het beslisproces over het wel of niet doorgaan of het wel of niet starten met dialyse behandeling?**



### 3b: Welke communicatie- en conflicttechnieken (conflict management) worden dan beschreven in de gevonden studies?

Primaire studies

Study ID	Method	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Song 2009 [1]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: RCT</li> <li>Funding/Col: National Institutes of Health; Col not reported on</li> <li>Setting: multiple centers, United States</li> <li>Sample size: N=58 dyads</li> <li>Duration: Jan 2007-Jun 2008; outcomes assessed at 1 week and 3 months post-intervention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: self-identified African Americans with end-stage renal disease and their chosen surrogate decision makers, on dialysis for at least 3 months</li> <li>A priori patient characteristics: intervention vs. control</li> <li>o Age, mean: 58 vs. 58 years</li> <li>o Male: 66% vs. 48%</li> <li>o Married/living with partner: 28% vs. 48%</li> </ul>	SPIRIT (N=29) vs. Usual care (N=29) SPIRIT: The guiding theory of SPIRIT is the representational approach to patient education. The representational approach is based on Leventhal's common sense model and the conceptual change model. These representations serve as a cognitive framework in which new information is processed. The conceptual change model proposes that the likelihood of learning increases when an opportunity is given to reflect and comment on current ideas and their consequences, when the individual is dissatisfied with current ideas or recognizes the limitations of the ideas, and when alternative information is seen as beneficial. 1-hour, single session, interview with a patient-surrogate dyad, delivered by a trained nurse interventionist who	Satisfaction with decision making process: CRITICAL OUTCOME Quality of patient-clinician (or interventionist) communication about end-of-life care (mean $\pm$ SD, higher scores indicate better communication, range: 4-12): Patient 1 week: 11.18 $\pm$ 1.12 vs. 8.83 $\pm$ 3.55 (p=0.03) Patient 3 months: 11.30 $\pm$ 1.41 vs. 7.52 $\pm$ 3.66 (p<0.01) Surrogate 1 week: 11.68 $\pm$ 0.55 vs. 6.79 $\pm$ 3.57 (p<0.01) Surrogate 3 months: 11.58 $\pm$ 0.72 vs. 10.22 $\pm$ 2.49 (p=0.03) Quality of interaction with clinician (or interventionist) (mean $\pm$ SD, lower scores indicate better interaction): Patient 1 week: 5.56 $\pm$ 0.90 vs. 7.29 $\pm$ 3.42 (p<0.01) Patient 3 months: 5.68 $\pm$ 0.77 vs. 7.29 $\pm$ 2.65 (p not reported) Surrogate 1 week: 5.39 $\pm$ 0.96 vs. 7.12 $\pm$ 3.39 (p=0.08) Surrogate 3 months: 5.46 $\pm$ 0.59 vs. 6.93 $\pm$ 3.04 (p not reported) Satisfaction with decision: CRITICAL OUTCOME Patient Decisional Conflict Scale (score	Level of evidence: high risk of bias <ul style="list-style-type: none"> <li>High risk of selective reporting</li> <li>At 3 months 2 vs. 2 surrogates dropped out (2 for marital reasons, 1 died, 1 not reported) and 0 vs. 2 patients dropped out (died) leaving 27 vs. 25 dyads</li> <li>Completers analyses</li> <li>Selective reporting: p-values not reported for all comparisons; QoL data not reported</li> </ul>

			<p>had completed 3.5 days of training. The elements and goals of SPIRIT are described in Table 1 (below)</p> <p>Usual care: A social worker at each dialysis clinic provided written information on advance directives and the patient's right to have an advance directive to every patient on the first day of dialysis treatment. The social worker encouraged patients to complete an advance directive and addressed their individual questions about life-sustaining treatment options. If completed, the advance directive was placed in the medical record. Questions about their medical condition and related end-of-life treatment options were referred to their physicians. Typically, this usual care is a one-time service provided on admission to the dialysis clinic unless the patient expresses his or her desire for a Do-Not-Resuscitate order</p>	<p>≥2 indicates difficulty in making choices) (mean (SD)): 1 week: 2.12 (0.31) vs. 2.05 (0.44) 3 months: 1.88 (0.37) vs. 1.94 (0.55)</p> <p>Quality of life: CRITICAL OUTCOME Not reported on Psychospiritual well-being (28-item Self-Perception and Relationship Tool) (mean (SD)) Patient 1 week: 1.71 (0.76) vs. 1.67 (0.79) Patient 3 months: 1.68 (1.03) vs. 1.95 (0.81) Surrogate 1 week: 1.51 (0.90) vs. 1.79 (0.97) Surrogate 3 months: 1.65 (0.99) vs. 1.84 (0.98)</p>	
<p>Song 2010 [2]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: RCT</li> <li>Funding/Col: University of Pittsburgh Central Research Development Fund; Col not reported on</li> <li>Setting: single centre, United States</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: dialysis patients with a surrogate, on dialysis for at least 3 months</li> <li>A priori patient characteristics (not reported per group): o Age: mean 53</li> </ul>	<p>Patient-centered advance care planning (N=11)</p> <p>vs.</p> <p>Usual care (N=8)</p> <p>Patient-centered advance care planning: The guiding theory</p>	<p>Satisfaction with decision making process: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Quality of patient-clinician (or interventionist) communication about end-of-life care (mean ±SD, higher scores (range: 3-12) indicate better</p>	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 dyad who did not receive allocated intervention (patient-centered advanced care planning) excluded from</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sample size: N=19 dyads</li> <li>• Duration: not reported; follow-up 1 week</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Male: 59%</li> <li>o Single: 65%</li> </ul>	<p>is the representational approach to patient education. The representational approach is based on Leventhal's common sense model and the conceptual change model. An in-depth interview with the patient-surrogate dyad, delivered by a trained nurse interventionist who had completed 2.5 days of training. The intervention took place over approximately 1 hour in a face-to-face session. During that session, the interventionist addressed the five elements of the representational approach: (a) representational assessment of participants' beliefs about their illness condition along the five dimensions of illness representation; (b) exploration of gaps or misunderstandings regarding chronic kidney disease and its progression and life-sustaining treatment, including dialysis; (c) creation of conditions for conceptual change; (d) introduction of replacement information; and (e) summarization of the discussion</p> <p>Usual care: Written information on advance directives was provided to every</p>	<p>communication): Patient 1 week: 10.10 ±2.08 vs. 8.14 ±2.34 (p&lt;0.05)</p> <p>Quality of interaction with clinician (or interventionist)(mean ±SD, lower scores (range: 5-20) indicate better interaction): Patient 1 week: 6.20 ±2.90 vs. 6.29 ±2.56 (ns)</p> <p>Satisfaction with decision: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Patient Decisional Conflict Scale (score ≥2 indicates difficulty in making choices) (mean (SD)): 1 week: 1.92 ±0.43 vs. 1.80 ±0.43</p> <p>Surrogate's decision making confidence (mean (SD)): 1 week: 18.40 ±1.84 vs. 18.57 ±2.44</p> <p>Quality of life: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Psychospiritual well-being (28-item Self-Perception and Relationship Tool) (mean ± SD) Patient 1 week: 1.60 ±0.62 vs. 1.08 ±1.74 Surrogate 1 week: 1.56 ±0.87 vs. 1.97 ±1.07</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analysis</li> <li>• 1 patient from control group lost to follow-up</li> </ul>
---	--	--	---	--

<p>Song 2015 [3]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Design: RCT</li> <li>• Funding/Col: National Institutes of Health; Col: none</li> <li>• Setting: multiple centres, United States</li> <li>• Sample size: N=210 dyads</li> <li>• Duration: Mar 2010-Dec 2012; follow-up 12 months, or 6 months after the patient's death for the dyads</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eligibility criteria: 18 years or older, self-identified African American or white (acceptability of SPIRIT had not been tested with other groups), on dialysis therapy for at least 6 months, Charlson Comorbidity Index score of 6 or higher or Charlson Comorbidity Index score of 5 and hospitalization in the last 6 months</li> <li>• A priori patient characteristics: intervention vs. control <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age 61 vs. 63 years</li> <li>o Male 40% vs. 45%</li> <li>o Married/living with partner: 51% vs. 40%</li> </ul> </li> </ul>	<p>patient by a nurse or social worker who encouraged patients to complete an advance directive and addressed their questions about life-sustaining treatment options. Completed advance directives were placed in the medical record</p> <p>SPIRIT (N=109 dyads) vs. Usual care (N=101 dyads)</p> <p>SPIRIT: The interventionists had completed a 31/2-day training program. SPIRIT is a psychoeducational intervention designed to assist patients to clarify their end-of-life preferences, help surrogates increase their understanding of the patient's wishes, and prepare surrogates for the role and responsibilities of being a surrogate. The SPIRIT intervention included 2 sessions, and all sessions included both patient and surrogate. During the first session in a private room at the dialysis center, the interventionist assessed cognitive, emotional, and spiritual/religious aspects of the dyad's representations of the patient's illness,</p>	<p>Satisfaction with decision making process: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Not reported on</p> <p>Satisfaction with decision: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Patient Decisional Conflict Scale (score <math>\geq 2</math> indicates difficulty in making choices) (mean (SD)):</p> <p>Patient 2 months: 1.7 (0.5) vs. 1.7 (0.5) p=0.6</p> <p>Patient 6 months: 1.6 (0.5) vs. 1.8 (0.4) p=0.007</p> <p>Patient 12 months: 1.6 (0.4) vs. 1.8 (0.5) p&lt;0.001</p> <p>Surrogate's decision making confidence (range 1-4, higher indicating better) (mean (SD)):</p> <p>Surrogate 2 months: 3.7 (0.4) vs. 3.6 (0.5) p=0.05</p> <p>Surrogate 6 months: 3.7 (0.4) vs. 3.6 (0.5) p=0.1</p> <p>Surrogate 12 months: 3.7 (0.4) vs. 3.7 (0.5) p=0.7</p> <p>Quality of life: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Not reported on</p>	<p>Level of evidence: unclear risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unclear sequence generation, not reported whether blinding of patients and personnel took place</li> </ul>
------------------------------	---	---	--	---	--

prognosis, and end-of-life care. This allowed the interventionist to provide individualized information about topics such as the effectiveness of life sustaining treatment for people with end-organ failure and assisted the patient in examining his or her values about life-sustaining treatment at the end of life. The interventionist aimed to help the surrogate prepare for being a decision maker and for the emotional burden of end-of-life decision making by actively involving the surrogate in the discussion. A goals-of-care document was completed at the end of the session to indicate the patient's preferences. In a brief second session delivered 2 weeks later at the patient's home (to reduce travel burden), the goals-of-care document and resuscitation preferences were reviewed. If the surrogate was someone out of the order of the hierarchical compensatory model (e.g., a sibling was chosen when the patient had a spouse), the interventionist explored potential family conflicts and encouraged the

dyad to talk with other family members and complete a health care power of attorney. The interventionist then summarized the patient's end-of-life preferences, listed the surrogate's name and relationship to the patient, and indicated whether the patient desired a do-not-resuscitate order or assistance in completing an advance directive. The interventionist communicated this information to dialysis staff (the social worker and nurse manager or the medical director), and the document was placed in the medical record

Usual care:  
Written information for advance directives was provided to every patient on the first day of dialysis, and a social worker encouraged patients to complete an advance directive and addressed questions about life-sustaining treatments. A nephrologist, physician assistant, or nurse practitioner reviewed resuscitation statements with the patient to determine whether the patient wanted a do-not-resuscitate (DNR) order in the center. If there was no DNR order in the

record, a desire for “full code” (receiving cardiopulmonary resuscitation) was presumed

Abbreviations: Col: conflict of interest; ns: not significant; QoL: quality of life; RCT: randomised controlled trial; SD: standard deviation

**Table 1 Elements and Goals of the SPIRIT Intervention [1]**

Element	Goal
1. Representational assessment	Both patient and surrogate describe illness representations along with the following dimensions: identity, timeline, consequences, controllability, and spiritual and emotional representations. The goal for all parties is to achieve a deeper understanding of patient’s illness experience and the surrogate’s experience with his/her loved one’s illness.
2. Identifying and exploring gaps and concerns	The interventionist identifies and explores gaps and concerns the dyad may have regarding illness progression, life-sustaining treatment and decision making. The goal for each member of the dyad is to exchange own values and concerns about life-sustaining treatment at the end-of-life.
3. Creating conditions for conceptual change	The interventionist encourages the dyad to share their views and ideas about death and dying and end-of-life care. She assists the patient to identify his/her threshold for unacceptable outcomes of life-sustaining treatment. The goal is to gain a good understanding of the dyad’s values of treatment outcomes and concerns.
4. Introducing replacement information	The interventionist presents end-of-life scenarios and encourages the patient to clarify goals of care and express concerns. The interventionist assists the surrogate to examine her/his willingness to take the responsibility to act on them and to appreciate surrogate roles.
5. Summary	The interventionist summarizes the value of the discussion and the need for future discussions. She also assesses any additional support they need such as consultation with social worker at the clinic and spiritual advisor.

**References**

1. Song, M.K., et al., *Randomized controlled trial of SPIRIT: an effective approach to preparing African-American dialysis patients and families for end of life*. Res Nurs Health, 2009. **32**(3): p. 260-73.
2. Song, M.K., et al., *Effects of an intervention to improve communication about end-of-life care among African Americans with chronic kidney disease*. Appl Nurs Res, 2010. **23**(2): p. 65-72.
3. Song, M.K., et al., *Advance Care Planning and End-of-Life Decision Making in Dialysis: A Randomized Controlled Trial Targeting Patients and Their Surrogates*. Am J Kidney Dis, 2015.

**Vraag 4a: Bij patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD of CKD stadium V of dialyse), leidt advance care planning tot een betere kwaliteit van leven, hogere tevredenheid van de familieleden?**



## Vraag 4b: Wat zijn de kenmerken van ACP in die studie(s) waarin aangetoond werd dat het werkt?

### Systematic reviews

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of review quality
Luckett 2014 [1]	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: none; none</li> <li>Search date: Apr 2013</li> <li>Databases: MEDLINE, PsycINFO, Embase, AMED (Allied and Complementary Medicine Database), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), and Sociological Abstracts</li> <li>Study designs: any design</li> <li>N included studies: 52 (55 articles), of which 8 intervention studies, of which 4 RCTs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: studies on advanced care planning for adults with chronic kidney disease</li> <li>Patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> <li>Not reported on</li> </ul> </li> </ul>	Advanced care planning	<p>Satisfaction with decision making process: CRITICAL OUTCOME</p> <p>The 2 Song studies found a significant effect on both patient-clinician communication and interaction (no quantified/meta-analysed data)</p> <p>Satisfaction with decision: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Neither Song study found a significant effect for decisional conflict (no quantified/meta-analysed data)</p> <p>Quality of life: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Neither study by Song s found a significant effect on well-being for either patients or surrogates (no quantified/meta-analysed data)</p> <p>Patient choices: IMPORTANT OUTCOME</p> <p>Not reported on</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Systematic review of low quality</li> <li>Included RCTs: <ul style="list-style-type: none"> <li>Perry 2005</li> <li>Singer 1995</li> <li>Song 2009</li> <li>Song 2010</li> </ul> </li> <li>Perry 2005 is another intervention (peer-mentor-facilitated ACP sessions) and is not described here</li> <li>No relevant outcomes reported for Singer 1995</li> </ul>

Abbreviations: Col: conflicts of interest; SR: systematic review

### Primaire studies

Study ID	Method	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Song 2009 [2]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: RCT</li> <li>Funding/Col: National Institutes of Health; Col not reported on</li> <li>Setting: multiple centers, United States</li> <li>Sample size: N=58 dyads</li> <li>Duration: Jan 2007-Jun 2008; outcomes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: self-identified African Americans with end-stage renal disease and their chosen surrogate decision makers, on dialysis for at least 3 months</li> <li>A priori patient characteristics: intervention vs.</li> </ul>	<p>SPIRIT (N=29) vs. Usual care (N=29)</p> <p>SPIRIT: The guiding theory of SPIRIT is the representational approach to patient education. The representational approach is based</p>	<p>Satisfaction with decision making process: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Quality of patient-clinician (or interventionist) communication about end-of-life care (mean <math>\pm</math>SD, higher scores indicate better communication, range: 4-12): Patient 1 week: 11.18</p>	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>High risk of selective reporting</li> <li>At 3 months 2 vs. 2 surrogates dropped out (2 reasons, 1 died, 1 not reported) and 0 vs. 2</li> </ul>

<p>assessed at 1 week and 3 months post-intervention</p>	<p>control o Age, mean: 58 vs. 58 years o Male: 66% vs. 48% o Married/living with partner: 28% vs. 48%</p>	<p>on Leventhal's common sense model and the conceptual change model. These representations serve as a cognitive framework in which new information is processed. The conceptual change model proposes that the likelihood of learning increases when an opportunity is given to reflect and comment on current ideas and their consequences, when the individual is dissatisfied with current ideas or recognizes the limitations of the ideas, and when alternative information is seen as beneficial. 1-hour, single session, interview with a patient-surrogate dyad, delivered by a trained nurse interventionist who had completed 3.5 days of training. The elements and goals of SPIRIT are described in Table 1 (below)</p>	<p><math>\pm 1.12</math> vs. <math>8.83 \pm 3.55</math> (p=0.03) Patient 3 months: <math>11.30 \pm 1.41</math> vs. <math>7.52 \pm 3.66</math> (p&lt;0.01) Surrogate 1 week: <math>11.68 \pm 0.55</math> vs. <math>6.79 \pm 3.57</math> (p&lt;0.01) Surrogate 3 months: <math>11.58 \pm 0.72</math> vs. <math>10.22 \pm 2.49</math> (p=0.03) Quality of interaction with clinician (or interventionist) (mean <math>\pm</math>SD, lower scores indicate better interaction): Patient 1 week: <math>5.56 \pm 0.90</math> vs. <math>7.29 \pm 3.42</math> (p&lt;0.01) Patient 3 months: <math>5.68 \pm 0.77</math> vs. <math>7.29 \pm 2.65</math> (p not reported) Surrogate 1 week: <math>5.39 \pm 0.96</math> vs. <math>7.12 \pm 3.39</math> (p=0.08) Surrogate 3 months: <math>5.46 \pm 0.59</math> vs. <math>6.93 \pm 3.04</math> (p not reported) Satisfaction with decision: CRITICAL OUTCOME Patient Decisional Conflict Scale (score <math>\geq 2</math> indicates difficulty in making choices) (mean (SD)): 1 week: 2.12 (0.31) vs. 2.05 (0.44) 3 months: 1.88 (0.37) vs. 1.94 (0.55)</p>	<p>patients dropped out (died) leaving 27 vs. 25 dyads · Completers analyses · Selective reporting: p-values not reported for all comparisons; QoL data not reported</p>
		<p>Usual care: A social worker at each dialysis clinic provided written information on advance directives and the patient's right to have an advance directive to every patient on the first day of dialysis treatment. The social worker encouraged patients to complete an advance directive and addressed their individual questions</p>	<p>Quality of life: CRITICAL OUTCOME Not reported on Psychospiritual well-being (28-item Self-Perception and Relationship Tool) (mean (SD)) Patient 1 week: 1.71 (0.76) vs. 1.67 (0.79) Patient 3 months: 1.68 (1.03) vs. 1.95 (0.81) Surrogate 1 week: 1.51 (0.90) vs. 1.79 (0.97)</p>	

			about life-sustaining treatment options. If completed, the advance directive was placed in the medical record. Questions about their medical condition and related end-of-life treatment options were referred to their physicians. Typically, this usual care is a one-time service provided on admission to the dialysis clinic unless the patient expresses his or her desire for a Do-Not-Resuscitate order	Surrogate 3 months: 1.65 (0.99) vs. 1.84 (0.98)  Patient choices: IMPORTANT OUTCOME Not reported on	
Song 2010 [3]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Design: RCT</li> <li>• Funding/Col: University of Pittsburgh Central Research Development Fund; Col not reported on</li> <li>• Setting: single centre, United States</li> <li>• Sample size: N=19 dyads</li> <li>• Duration: not reported; follow-up 1 week</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eligibility criteria: African-American dialysis patients with a surrogate, on dialysis for at least 3 months</li> <li>• A priori patient characteristics (not reported per group):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age: mean 53 years</li> <li>o Male: 59%</li> <li>o Single: 65%</li> </ul> </li> </ul>	<p>Patient-centered advance care planning (N=11) vs. Usual care (N=8)</p> <p>Patient-centered advance care planning: The guiding theory is the representational approach to patient education. The representational approach is based on Leventhal's common sense model and the conceptual change model. An in-depth interview with the patient-surrogate dyad, delivered by a trained nurse interventionist who had completed 2.5 days of training. The intervention took place over approximately 1 hour in a face-to-face session. During that session, the</p>	<p>Satisfaction with decision making process: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Quality of patient-clinician (or interventionist) communication about end-of-life care (mean <math>\pm</math>SD, higher scores (range: 3-12) indicate better communication): Patient 1 week: 10.10 <math>\pm</math>2.08 vs. 8.14 <math>\pm</math>2.34 (p&lt;0.05)</p> <p>Quality of interaction with clinician (or interventionist)(mean <math>\pm</math>SD, lower scores (range: 5-20) indicate better interaction): Patient 1 week: 6.20 <math>\pm</math>2.90 vs. 6.29 <math>\pm</math>2.56 (ns)</p> <p>Satisfaction with decision: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Patient Decisional Conflict Scale (score <math>\geq</math>2 indicates difficulty in making choices) (mean (SD)): 1 week: 1.92 <math>\pm</math>0.43 vs. 1.80 <math>\pm</math>0.43</p>	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dyad who did not receive allocated intervention (patient-centered advanced care planning) excluded from analysis</li> <li>• 1 patient from control group lost to follow-up</li> </ul>

<p>Song 2015 [4]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Design: RCT</li> <li>· Funding/Col: National Institutes of Health; Col: none</li> <li>· Setting: multiple centres, United States</li> <li>· Sample size: N=210 dyads</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Eligibility criteria: 18 years or older, self-identified African American or white (acceptability of SPIRIT had not been tested with other groups), on dialysis therapy</li> </ul>	<p>interventionist addressed the five elements of the representational approach: (a) representational assessment of participants' beliefs about their illness condition along the five dimensions of illness representation; (b) exploration of gaps or misunderstandings regarding chronic kidney disease and its progression and life-sustaining treatment, including dialysis; (c) creation of conditions for conceptual change; (d) introduction of replacement information; and (e) summarization of the discussion</p> <p>Usual care: Written information on advance directives was provided to every patient by a nurse or social worker who encouraged patients to complete an advance directive and addressed their questions about life-sustaining treatment options. Completed advance directives were placed in the medical record</p>	<p>Surrogate's decision making confidence (mean (SD): 1 week: 18.40 ±1.84 vs. 18.57 ±2.44</p> <p>Quality of life: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Psychospiritual well-being (28-item Self-Perception and Relationship Tool) (mean ± SD)</p> <p>Patient 1 week: 1.60 ±0.62 vs. 1.08 ±1.74</p> <p>Surrogate 1 week: 1.56 ±0.87 vs. 1.97 ±1.07</p> <p>Patient choices: IMPORTANT OUTCOME</p> <p>Low chance of survival: Continue all treatment: 80% (8/11) vs. 28.6% (2/8)</p> <p>Cardiopulmonal resuscitation: Attempt resuscitation: 90% (9/11) vs. 57% (4/8)</p> <p>Satisfaction with decision making process: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Not reported on</p> <p>Satisfaction with decision: CRITICAL OUTCOME</p> <p>Patient Decisional Conflict Scale (range</p>	<p>Level of evidence: unclear risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Unclear sequence generation, not reported whether blinding of patients and personnel took</li> </ul>
----------------------	--	---	--	---	--

<p>· Duration: Mar 2010-Dec 2012; follow-up 12 months, or 6 months after the patient's death for the dyads</p>	<p>for at least 6 months, Charlson Comorbidity Index score of 6 or higher or Charlson Comorbidity Index score of 5 and hospitalization in the last 6 months</p> <p>· A priori patient characteristics: intervention vs. control</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age 61 vs. 63 years</li> <li>o Male 40% vs. 45%</li> <li>o Married/living with partner: 51% vs. 40%</li> </ul>	<p>31/2-day training program. SPIRIT is a psychoeducational intervention designed to assist patients to clarify their end-of-life preferences, help surrogates increase their understanding of the patient's wishes, and prepare surrogates for the role and responsibilities of being a surrogate. The SPIRIT intervention included 2 sessions, and all sessions included both patient and surrogate. During the first session in a private room at the dialysis center, the interventionist assessed cognitive, emotional, and spiritual/religious aspects of the dyad's representations of the patient's illness, prognosis, and end-of-life care. This allowed the interventionist to provide individualized information about topics such as the effectiveness of life sustaining treatment for people with end-organ failure and assisted the patient in examining his or her values about life-sustaining treatment at the end of life. The interventionist aimed to help the surrogate prepare for being a decision maker and for the emotional burden of end-of-life decision</p>	<p>1-5, score <math>\geq 2</math> indicates difficulty in making choices) (mean (SD)): Patient 2 months: 1.7 (0.5) vs. 1.7 (0.5) p=0.6                  Patient 6 months: 1.6 (0.5) vs. 1.8 (0.4) p=0.007                  Patient 12 months: 1.6 (0.4) vs. 1.8 (0.5) p&lt;0.001</p> <p>Surrogate's decision making confidence (range 1-4, higher indicating better) (mean (SD)): Surrogate 2 months: 3.7 (0.4) vs. 3.6 (0.5) p=0.05                  Surrogate 6 months: 3.7 (0.4) vs. 3.6 (0.5) p=0.1                  Surrogate 12 months: 3.7 (0.4) vs. 3.7 (0.5) p=0.7</p> <p>Quality of life: CRITICAL OUTCOME Not reported on</p> <p>Patient choices: IMPORTANT OUTCOME Not reported on</p>	<p>place</p>
--	---	--	--	--------------

making by actively involving the surrogate in the discussion. A goals-of-care document was completed at the end of the session to indicate the patient's preferences. In a brief second session delivered 2 weeks later at the patient's home (to reduce travel burden), the goals-of-care document and resuscitation preferences were reviewed. If the surrogate was someone out of the order of the hierarchical compensatory model (e.g., a sibling was chosen when the patient had a spouse), the interventionist explored potential family conflicts and encouraged the dyad to talk with other family members and complete a health care power of attorney. The interventionist then summarized the patient's end-of-life preferences, listed the surrogate's name and relationship to the patient, and indicated whether the patient desired a do-not-resuscitate order or assistance in completing an advance directive. The interventionist communicated this information to dialysis staff (the social worker and

nurse manager or the medical director), and the document was placed in the medical record

Usual care: Written information for advance directives was provided to every patient on the first day of dialysis, and a social worker encouraged patients to complete an advance directive and addressed questions about life-sustaining treatments. A nephrologist, physician assistant, or nurse practitioner reviewed resuscitation statements with the patient to determine whether the patient wanted a do-not-resuscitate (DNR) order in the center. If there was no DNR order in the record, a desire for “full code” (receiving cardiopulmonary resuscitation) was presumed

Abbreviations: Col: conflict of interest; ns: not significant; QoL: quality of life; RCT: randomised controlled trial; SD: standard deviation

**Table 2 Elements and Goals of the SPIRIT Intervention [2]**

Element	Goal
1. Representational assessment	Both patient and surrogate describe illness representations along with the following dimensions: identity, timeline, consequences, controllability, and spiritual and emotional representations. The goal for all parties is to achieve a deeper understanding of patient’s illness experience and the surrogate’s experience with his/her loved one’s illness.
2. Identifying and exploring gaps and concerns	The interventionist identifies and explores gaps and concerns the dyad may have regarding illness progression, life-sustaining treatment and decision making. The goal for each member of the dyad is to exchange own values and concerns about life-sustaining treatment at the end-of-life.
3. Creating conditions for conceptual change	The interventionist encourages the dyad to share their views and ideas about death and dying and end-of-life care. She assists the patient to identify his/her threshold for unacceptable outcomes of life-sustaining treatment. The goal is to gain a good understanding of the dyad’s values of treatment outcomes and concerns.



4. Introducing replacement information	The interventionist presents end-of-life scenarios and encourages the patient to clarify goals of care and express concerns. The interventionist assists the surrogate to examine her/his willingness to take the responsibility to act on them and to appreciate surrogate roles.
5. Summary	The interventionist summarizes the value of the discussion and the need for future discussions. She also assesses any additional support they need such as consultation with social worker at the clinic and spiritual advisor.

## References

1. Lockett, T., et al., *Advance care planning for adults with CKD: a systematic integrative review*. Am J Kidney Dis, 2014. **63**(5): p. 761-70.
2. Song, M.K., et al., *Randomized controlled trial of SPIRIT: an effective approach to preparing African-American dialysis patients and families for end of life*. Res Nurs Health, 2009. **32**(3): p. 260-73.
3. Song, M.K., et al., *Effects of an intervention to improve communication about end-of-life care among African Americans with chronic kidney disease*. Appl Nurs Res, 2010. **23**(2): p. 65-72.
4. Song, M.K., et al., *Advance Care Planning and End-of-Life Decision Making in Dialysis: A Randomized Controlled Trial Targeting Patients and Their Surrogates*. Am J Kidney Dis, 2015.

## Vraag 5b: Sleep

Primaire studies

Study ID	Method	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Edalat-Nejad 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: cross-over RCT</li> <li>Funding/Col:The Vice Chancellor of the Arak University of Medical Sciences</li> <li>Setting: University hospital, Iran</li> <li>Sample size: N=82</li> <li>Duration: 12 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: Inclusion criteria: age &gt;18 years, ability to give informed consent, duration of HD &gt;3 months, PSQI score <math>\geq 5</math> and adherence to regular and steady dialysis program or medication that interfere with melatonin secretion;</li> <li>Exclusion: known major illness (malignancy, active infection and uncontrolled heart failure), pregnancy, iron deficiency anemia, poor control diabetes mellitus (hemoglobin A1c &gt;7.5), current use of melatonin or known allergy of melatonin, acute medical or surgical condition that required hospitalization or operation throughout the study and dementia or psychotic disorder as diagnosed by researchers that interferes with patient's participation in</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Melatonin 3 mg + Theanine 10 mg</li> <li>Vs Placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sleep quality: CRITICAL OUTCOME</li> <li>PSQI global score at 6 weeks: 6.99 (SD 3.42) vs 8.91 (SD 4.30), p=0.000</li> <li>Components of PSQI: Sleep duration 1.00 (SD 0.98) vs 1.60 (SD 1.05), p=0.000</li> <li>Sleep disturbance 1.03 (SD 0.42) vs 1.15 (SD 0.43), p=0.045</li> <li>Sleep latency 1.46 (SD 0.90) vs 1.24 (SD 0.81), p=0.087</li> <li>Daytime dysfunction 1.22 (SD 0.79) vs 1.37 (SD 0.79), p=0.167</li> <li>Sleep efficiency 1.16 (SD 1.19) vs 1.72 (SD 1.08), p=0.005</li> <li>Subjective sleep quality 0.79 (SD 0.53) vs 1.41 (SD 1.04), p=0.000</li> <li>Use of sleep medications 0.32 (SD 0.68) vs 0.43 (SD 0.61), p=0.289</li> <li>Quality of life: CRITICAL OUTCOME</li> <li>No information</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Level of evidence: unclear risk of bias</li> <li>No information on randomisation procedure; information on blinding limited to description of identical tablets; dropout rate 17%</li> </ul>

		<p>this trial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs. control <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age mean 58y (SD 14y)</li> <li>o Male 53%</li> <li>o Diabetics 43%</li> <li>o Vintage of 6-296 months</li> </ul> </li> </ul>			
Koch 2008 Koch 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Design: cross-over RCT</li> <li>· Funding/Col: not reported</li> <li>· Setting: not reported, but likely in the Netherlands</li> <li>· Sample size: N=24</li> <li>· Duration: 18 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Eligibility criteria: Inclusion criteria: patients between 18 and 85 years and on stable haemodialysis (&gt;3 months on haemodialysis with adequate dialysis efficacy) were included. Exclusion criteria: prior use of melatonin, use of hypnotics that could not be stopped during the study, and severe psychological or neurological disease.</li> <li>· <i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs. control <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age median 71 (IQR 14.3)</li> <li>o Male 70%</li> <li>o BMI median 24.5 (IQR 4.7)</li> <li>o Dialysis duration median 19 months (IQR 20)</li> </ul> </li> </ul>	Melatonin 3 mg  Vs Placebo	<p>Sleep quality: CRITICAL OUTCOME</p> <p><b>Based on actometer after 5 or 11 weeks:</b> (all values are medians and IQR)</p> <p>1. On day of dialysis: Sleep onset latency (min): 15.5 (27.8) vs 44.5 (43.3), p&lt;0.05</p> <p>Sleep efficiency (%): 73.1 (27.5) vs 67.3 (30.7), p&lt;0.05</p> <p>Actual wake time (%): 19.4 (13.6) vs 20.0 (28.6)</p> <p>Actual sleep time (min): 387.5 (155.6) vs 376.7 (118.6), p&lt;0.05</p> <p>Fragmentation index: 3.1 (0.7) vs 4.5 (1.1), p&lt;0.05</p> <p>2. On following night: Sleep onset latency (min): 28.5 (22.6) vs 36.0 (31.9), p&lt;0.10</p> <p>Sleep efficiency (%): 69.2 (30.6) vs 65.0 (22.1),</p>	<p>Level of evidence: unclear risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· No information on randomisation procedure, no information on blinding other than the statement the trial was double blinded, dropout 16%</li> </ul>

p<0.1  
Actual awake  
time (%): 28.2  
(23.7) vs 24.8  
(14.2)  
Actual sleep  
time (min):  
386.8 (169.7)  
vs 351.0  
(119.7)  
Fragmentation  
index: 3.0 (1.2)  
vs 3.9 (1.3)

**Based on  
sleep  
questionnaire**  
(all values are  
medians and  
IQR)

1. On day of  
dialysis  
Daytime  
napping (min):  
0 (37.5) vs  
30.0 (48.8)  
Sleep onset  
latency (min):  
15.0 (12.5) vs  
45.0 (90.0),  
p<0.05  
Wake periods  
(min): 25.0  
(22.5) vs 30.0  
(25.0), p<0.05  
Sleep time  
(min): 480  
(120.0) vs  
345.0 (180.0),  
p<0.05

2. On following  
night  
Daytime  
napping (min):  
22.5 (35) vs  
12.5 (30)  
Sleep onset  
latency (min):  
15.0 (21.2) vs  
40.0 (100),  
p<0.05  
Wake periods  
(min): 30.0  
(17.5) vs 30.0  
(2.5), p<0.05  
Sleep time  
(min): 435  
(86.3) vs 420  
(180.0)

				Quality of life: CRITICAL OUTCOME No information	
Russcher 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: RCT</li> <li>Funding/Col: Dutch Kidney Foundation</li> <li>Setting: 5 large regional hospitals in the Netherlands</li> <li>Sample size: N=67</li> <li>Duration: 12 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: Inclusion: stable haemodialysis patients aged 18 to 85 years with a haemodialysis history of at least 3 months and adequate dialysis efficacy, suffered from subjective sleep problems at baseline according to the Epworth Sleepiness Scale (ESS) questionnaire and their mean sleep onset latency measured by means of actigraphy was longer than 15 min</li> <li>Exclusion: current melatonin use, known hypersensitivity to melatonin, severe psychological or neurological disease, unstable angina pectoris, NYHA class IV heart failure, pregnancy, participation in another clinical trial 1 month prior to the start of the study</li> <li><i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs.</li> </ul>	Melatonin 3 mg Vs Placebo	<p>Sleep quality: CRITICAL OUTCOME</p> <p><b>Based on actometer</b></p> <p>1. On day of dialysis Sleep efficiency at 3 months: 7.6% difference (95% CI 0.77-14.4)</p> <p>Actual sleep time at 3 months (min): 49 difference (95% CI 2.1-95.9)</p> <p>2. On following night: no significant differences</p> <p>At 6, 9 and 12 months: no significant differences</p> <p>Quality of life: CRITICAL OUTCOME</p> <p><b>MOS SF-36</b></p> <p>Vitality at 12 months: -1.9% difference (95% CI -12.6-8.7)</p> <p>Physical functioning at 12 months: -11.4% difference (95% CI -21.8- -1.1)</p> <p>Mental health at 12 months: 9.3% difference (95% CI</p>	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Block randomisation, unclear allocation concealment, unclear blinding, 37% dropout rate</li> </ul>

control	-0.1-18.7),
o Age mean	p=0.052
65.5 (11.7) vs	Emotional role
64.4 (12.0)	at 6 months:
o Male 58%vs	14.6%
65%	difference
o BMI 26.3 (4.4)	(95% CI
vs 25.6 (5.4)	-0.6-29.8)
o Vintage 30.6	Emotional role
(27.3) vs 28.3	at 12 months:
(22.5)	29.8%
	difference
	(95% CI -1.4
	-61.0)
	Physical role at
	12 months:
	-22.2% (95%
	CI -49.2-4.8)
	Social
	functioning,
	bodily pain,
	general health,
	last year's
	health: no
	significant
	differences

## Vraag 5b: Pain

Primaire studies

Study ID	Method	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Atalay 2013 Biyik 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: Randomized crossover trial</li> <li>Funding/Col: supported by Selcuk Scientific Research Project Coordinating Office Project Nr 08102027/ No competing interests</li> <li>Setting: Konya, Turkey</li> <li>Sample size: N=50</li> <li>Duration: 14 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: hemodialysis patients with neuropathic pain</li> <li><i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs. control</li> <li>Age mean: 58.2y</li> <li>Male 30%</li> <li>Hemodialysis duration: 55.1m</li> </ul>	Gabapentin vs. Pregabalin	Pain: CRITICAL OUTCOME SFMPQ Total: (p<0.001) Gabapentin: before 18.9 ± 4.3, after 9.3 ± 4.3 Pregabalin: before 18.5 ± 3.9, after 9.8 ± 3.6 Change in % (NS): Gabapentin: -8.9 +/- 4.1 Pregabalin: -9.3 +/- 4.0  SFMPQ VAS: (p<0.001) Gabapentin: before 68.8 ± 12.8, after 33.0 ± 15.6 Pregabalin: before 67.0 ± 11.8, after 32.9 ± 12.8 Change in % (NS): Gabapentin: -33.5 +/- 13.2 Pregabalin: -36.3 +/- 12.4  SFMPQ PPI: (p<0.001) Gabapentin: before 2.8 ± 0.8, after 1.4 ± 0.7 Pregabalin: before 2.8 ± 0.8, after 1.4 ± 0.7 Change in % (NS): Grabapentin: -1.3 +/- 0.8 Pregabalin: -1.4 +/- 0.6  Quality of life: CRITICAL OUTCOME PSQI: (p<0.001) Gabapentin: before 8.7 ± 4.2, after 5.9 ± 3.0 Pregabalin: before	Level of evidence: high risk of bias  <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear allocation concealment</li> <li>Open label study</li> <li>No ITT analysis: 10 dropouts excluded from analysis</li> </ul>



8.8 ± 4.6, after 6.1 ± 4.2

BDI: (p<0.001)

Gabapentin: before

15.1 ± 7.6, after

10.9 ± 5.9

Pregabalin: before

13.61 ± 5.9, after

10.9 ± 5.9

SF-36 physical

component scale

score: (p<0.001)

Gabapentin: before

42.6 +/- 18.2, after

57.1 +/- 18.9

Pregabalin: before

42.7 +/- 17.9, after

57.3 +/- 17.1

Change in % (NS):

Gabapentin: 13.0

+/- 9.2

Pregabalin: 16.1

+/- 11.2

SF-36 mental

component scale

score: (p<0.001)

Gabapentin: before

51.6 +/- 19.5, after

63.2 +/- 18.3

Pregabalin: before

50.5 +/- 18.6, after

63.1 +/- 15.8

Change in %

(p=0.043):

Gabapentin: 9.6 +/-

11.2

Pregabalin: 14.6 +/-

11.6

## Vraag 5D: Pruritus

Systematic reviews

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of review quality
Gooding 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: No Financial disclosures reported</li> <li>Search date: until April 2008</li> <li>Databases: Medline, Embase, Amed, Cinahl and the Cochrane Library</li> <li>Study designs: RCTs</li> <li>N included studies: 6 studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: participants on haemodialysis suffering from pruritus</li> </ul>	Topical capsaicin vs. Placebo	Pruritus: CRITICAL OUTCOME No combination of data (meta-analysis) carried out Quality of life: CRITICAL OUTCOME No combination of data (meta-analysis) carried out	<ul style="list-style-type: none"> <li>Review of good quality</li> <li>Included RCTs: Breneman (1992), Yu-Li Cho (1996), Targ (1996)</li> </ul>
Xander 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: declare no Col</li> <li>Search date: August 2012</li> <li>Databases: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CINAHL, PsycINFO</li> <li>Study designs: Randomised controlled trials</li> <li>N included studies: 38 studies including</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: adult palliative care patients with pruritus</li> </ul>	Pharmacological treatments (30 different treatments included) vs. placebo/ not treatment/ alternative treatment	Pruritus: CRITICAL OUTCOME MA results Pruritus on VAS scale: Nalfurafine vs. placebo: SMD=-0.46 ; 95%CI (-0.65; -0.28) Gabapentin vs. placebo: MD=-5.20 ; 95%CI (-6.7; -3.7) Capsaicin vs. placebo: MD=-0.80 ; 95%CI (-1.34 ; -0.25) Other results narratively presented Quality of life: CRITICAL OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> <li>Review of good quality</li> <li>Included RCTs: Legroux-Crespel (2004), Pauli-Magnus (2000), Peer (1996), Wilkstrom (2005a), Wilkstrom (2005b), Kumagai (2010), Ashmore (2000), Murphy (2003), Ozaykan (2001), Gunal (2004), Naini (2007), Pour-Reza-Gholi (2007), Silverberg (1977), Silva (1994), Nasrollahi (2007), Pederson (1980), Makhloogh</li> </ul>

Study ID	Method	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
	1286 participants			Not reported	(2010), Duque (2005)
Primaire studies					
Boaz 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: Randomized controlled trial</li> <li>Funding/Col: Funding from Ahava Dead Sea Laboratories/ 2 authors employees at Ahava Dead Sea Laboratories</li> <li>Setting: Institute of Nephrology, E. Wolfson Medical Center, Israel</li> <li>Sample size: N=78</li> <li>Duration: 14 days</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: haemodialysis patients with uremic pruritus</li> <li><i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs. control <ul style="list-style-type: none"> <li>Age mean: 67.8</li> <li>Male 57%</li> <li>Diabetes 33.8%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dead Sea minerals enriched body lotion (n=25)</li> <li>vs.</li> <li>Placebo 1 (identical to treatment, but without dead sea minerals, n=25)</li> <li>vs.</li> <li>Placebo 2 (lotion without active ingredients, n=28)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pruritus: CRITICAL OUTCOME</li> <li>Post treatment severity score (5-point Likert)</li> <li>Itching (p=0.44)</li> <li>P1: 0.5</li> <li>P2: 1</li> <li>DS: 1</li> <li>Tightness (p=0.70)</li> <li>P1: 0</li> <li>P2: 0</li> <li>DS: 0</li> <li>Dryness (p=0.22)</li> <li>P1: 1</li> <li>P2: 2</li> <li>DS: 1</li> <li>Peeling (p=0.51)</li> <li>P1: 0</li> <li>P2: 0</li> <li>DS: 0</li> <li>Change from baseline severity score</li> <li>Itching (p=0.42)</li> <li>P1: 0</li> <li>P2: 0</li> <li>DS: 0</li> <li>Tightness (p=0.81)</li> <li>P1: 0</li> <li>P2: 0</li> <li>DS: 0</li> <li>Dryness (p=0.60)</li> <li>P1: -0.5</li> <li>P2: 0</li> <li>DS: -1</li> <li>Peeling (p=0.24)</li> <li>P1: -0.5</li> <li>P2: 0</li> <li>DS: 0</li> <li>Quality of life: CRITICAL OUTCOME</li> <li>Not reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Level of evidence: unclear risk of bias</li> <li>Unclear allocation concealment</li> <li>Double-blind study</li> </ul>

Ko 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: Randomized controlled trial</li> <li>Funding/Col: Research grant to one author:</li> <li>NTUHYL.97.S011/ no Cols declared</li> <li>Setting: Yun-Lin Branch, Taiwan</li> <li>Sample size: N=21</li> <li>Duration: 12 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: patients with chronic kidney disease, refractory uraemic pruritus</li> <li>A priori patient characteristics: intervention vs. control                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Age mean: 60 years</li> <li>Male 52%</li> <li>Diabetes mellitus: 33%</li> </ul> </li> </ul>	Narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy (n=11) vs. Long-wave UVA (n=10)	Pruritus: CRITICAL OUTCOME Pruritus VAS (mean change from baseline) Week 3 (between group: p=0.76) NB-UVB: -1.71 (-3.27; -0.14) Control: -1.43 (-2.63; -0.22)  Week 6 (between group: p=0.92) NB-UVB: -3.53 (-6.02; -1.03) Control: -3.38 (-5.54; -1.21)  Week 9 (between group: p=0.89) NB-UVB: -3.06 (-5.03; -1.08) Control: -3.24 (-5.56; -0.92)  Week 12 (between group: p=0.24) NB-UVB: -3.91 (-6.17; -1.64) Control: -2.24 (-4.25; -0.23)	Level of evidence: high risk of bias <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear allocation concealment</li> <li>Single blinded</li> <li>3 dropouts, no ITT analysis</li> </ul>
Lin 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: prospective quasi-experimental design</li> <li>Funding/Col: Grant No. DOH100-TD-C-111-002/ no Col</li> <li>Setting: Taiwan</li> <li>Sample size: N=93</li> <li>Duration: 3 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: Haemodialysis patients with uremic pruritus</li> <li>A priori patient characteristics: intervention vs. control                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Age mean: 62 years</li> <li>Male 59%</li> <li>Mean intensity of uremic pruritus: mild</li> </ul> </li> </ul>	Chilled baby-oil (n=30) vs. Un-chilled baby-oil (n=31) vs. Control (n=32)	Pruritus: CRITICAL OUTCOME Scores from Itch Severity Scale: pre-post-test Difference: Group1: 3.81 (3.18) Group2: 3.11 (2.45) Control : 1.04 (2.47)  Frequency: Group1: Pre 0.49 (0.22) Post 0.28 (0.19) Group2: Pre 0.54 (0.24) Post 0.33 (0.22) Control : Pre 0.36 (0.16) Post 0.24 (0.16)  Sensibility: Group1: Pre 0.34	Level of evidence: high risk of bias <ul style="list-style-type: none"> <li>Quasi-randomisation</li> </ul>

(0.25) Post 0.09  
(0.10)  
Group2: Pre 0.23  
(0.24) Post 0.11  
(0.18)  
Control : Pre 0.08  
(0.14) Post 0.08  
(0.15)

Area:

Group1: Pre 0.52  
(0.23) Post 0.32  
(0.28)  
Group2: Pre 0.62  
(0.27) Post 0.40  
(0.30)  
Control : Pre 0.41  
(0.27) Post 0.36  
(0.30)

Level:

Group1: Pre 0.53  
(0.20) Post 0.33  
(0.17)  
Group2: Pre 0.51  
(0.19) Post 0.32  
(0.15)  
Control : Pre 0.38  
(0.17) Post 0.31  
(0.18)

Emotion:

Group1: Pre 0.18  
(0.15) Post 0.07  
(0.11)  
Group2: Pre 0.14  
(0.16) Post 0.10  
(0.14)  
Control : Pre 0.09  
(0.21) Post 0.05  
(0.12)

Sex:

Group1: Pre 0.10  
(0.31) Post 0.00  
(0.00)  
Group2: Pre 0.06  
(0.25) Post 0.00  
(0.00)  
Control : Pre 0.03  
(0.18) Post 0.03  
(0.18)

Sleep:

Group1: Pre 0.41  
(0.31) Post 0.23  
(0.26)  
Group2: Pre 0.44  
(0.24) Post 0.23  
(0.27)

Marquez 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: Randomized open-label cross-over trial</li> <li>Funding/Col: no Col; funding not reported</li> <li>Setting: Argentina</li> <li>Sample size: N=22</li> <li>Duration: 60 days</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: patients with chronic hemodialysis with uremic pruritus</li> <li><i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs. control                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Age mean: 54y</li> <li>Time on HD: 4.9y</li> </ul> </li> </ul>	Desloratadine 5 mg, 3x/wk for 3wks vs. Gabapentin 300 mg, 3x/wk for 3 wks	Control : Pre 0.20 (0.21) Post 0.13 (0.18)  Quality of life: CRITICAL OUTCOME Not reported Pruritus: CRITICAL OUTCOME VAS-score for pruritus Baseline: 5.95 Gabapentin: 4.6 (p=0.07) Wash-out: 5.89 Desloratadine:3.44 (p=0.004) Gabapentin vs. Desloratadine: p=0.16	Level of evidence: high risk of bias  <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear randomisation method and allocation concealment</li> <li>Open-label study</li> <li>3 exclusions after randomisation</li> </ul>
Solak 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: Randomized crossover trial</li> <li>Funding/Col: One author received a grant ERA-EDTA/ further no Col</li> <li>Setting: Turkey</li> <li>Sample size: N=50</li> <li>Duration: 14 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: maintenance haemodialysis patients with neuropathy and/or neuropathic pain; 72,5% had pruritus</li> <li><i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs. control                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Age mean: 58.2 years</li> <li>Male 30%</li> <li>diabetic 38%</li> </ul> </li> </ul>	Gabapentin vs. Pregabalin	Quality of life: CRITICAL OUTCOME Not reported Pruritus: CRITICAL OUTCOME Pruritus VAS Score: Gabapentin: before 5.84 +/- 1.38, after 1.43 +/- 2.0 (p<0.001) Pregabalin: before 5.8 +/- 1.4, after 1.36 +/- 2.32 (p<0.001) Improvement in pruritus VAS-score: gabapentin: -4.41 +/- 1.78 (77.9%) pregabalin : -4.43 +/- 2.1 (79.2%) (p=0.844)  Quality of life: CRITICAL OUTCOME See Atalay 2013?	Level of evidence: high risk of bias  <ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear allocation concealment</li> <li>Open-label study</li> <li>10 exclusions after randomisation</li> </ul>
Razeghi 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: Double-blind clinical trial</li> <li>Funding/Col: no Col</li> <li>Setting: 3 hemodialysis centers, Iran</li> <li>Sample size: N=34</li> <li>Duration: 9 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: hemodialysis patients with ESRD suffering from pruritus</li> <li><i>A priori</i> patient</li> </ul>	Gabapentin vs. Placebo	Pruritus: CRITICAL OUTCOME Pruritus score (VAS): Baseline: 100 gabapentin: 6.44 +/- 8.46 (p < 0.001) wash-out: 15 +/-	Level of evidence: high risk of bias  <ul style="list-style-type: none"> <li>Cross-over trial, but not in a randomized way</li> <li>Double blinded</li> <li>High drop-out</li> </ul>

characteristics: intervention vs. control	11.27 (p < 0.001) placebo : 81.88 +/- 11.06 (p < 0.001)	rate, some due to adverse events
o Age mean: 58.4years	Quality of life:	
o Male 23%	CRITICAL	
o Median dialysis duration: 50 months	OUTCOME Not reported	



## Vraag 5E: Restless legs

Systematic reviews

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of review quality
Aurora 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: no Col</li> <li>Search date: June 2011</li> <li>Databases: MEDLINE</li> <li>Study designs: RCTs</li> <li>N included studies: 126 (12 studies on dialysis/ ESRD patients)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: adults diagnosed with restless legs syndrome</li> </ul>	Several treatments, both dopaminergic and others vs. Control	Restless legs symptoms: CRITICAL OUTCOME no MA-results for dialysis/ESRD patients Quality of life: CRITICAL OUTCOME no MA-results for dialysis/ESRD patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low quality: Medline only, no explicit reporting of quality appraisal, unclear if two reviewers were used</li> <li>Included RCTs: Thorp (2001), Micozkadioglu (2004), Sloand (2004), Pellecchia (2004), Miranda (2004), Sakkas (2008), Giannaki (2010), Trenkwalder (1995), Sandyk (1987), Walker (1996), Read (1981), Bennett (1994)</li> </ul>
De Oliveira 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: nothing to disclose</li> <li>Search date: 31 January 2009</li> <li>Databases: Cochrane Library, Medline, Pubmed, Lilacs, Embase, Scielo.</li> <li>Study designs: Randomized/Quasi-randomized controlled trials</li> <li>N included studies: 6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: Patients with ESRD and RLS (N=111 patients)</li> <li>Patient characteristics:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Age mean: 55 years</li> <li>Male: 59%</li> </ul> </li> </ul>	All therapy-treatments used for uremic RLS vs. Placebo, no intervention, other drugs	Restless legs symptoms: CRITICAL OUTCOME no MA-results Quality of life: CRITICAL OUTCOME no MA-results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Good quality review</li> <li>Included RCTs: Walker (1996), Trenkwalder (1995), Ausserwinkler (1989), Pieta (1998), Sloand (2004), Thorp (2001)</li> </ul>
Trenkwalder 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: Several authors have relations to pharmaceutical companies</li> <li>Search date: until December 2006</li> <li>Databases: Medline, Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials</li> <li>Study designs: All studies</li> <li>N included studies: ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: Patients with restless legs syndrome</li> </ul>	Pharmaceutically based treatments for RLS	Restless legs symptoms: CRITICAL OUTCOME no MA-results Quality of life: CRITICAL OUTCOME no MA-results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low quality: no explicit reporting of quality appraisal, unclear if two reviewers were used</li> <li>Included RCTs: Sloand (2004), Collado-Seidel</li> </ul>

## Primaire studies

Study ID	Method	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Giannaki 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: randomized controlled trial</li> <li>Funding/Col: no competing interests</li> <li>Setting: Hospital of Larissa, Greece</li> <li>Sample size: N=32</li> <li>Duration: 6 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: hemodialysis patients with restless leg syndrome</li> <li>A priori characteristics: intervention vs. control</li> <li>Age mean: 56years</li> <li>Male 69%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exercise training for 6 months (n=16)</li> <li>vs.</li> <li>Ropinirole 0.25 mg/d (n=8)</li> <li>vs.</li> <li>Placebo (n=8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Restless legs symptoms: CRITICAL OUTCOME</li> <li>IRLS: Exercise-Baseline: 25.14 +/-9.09</li> <li>Exercise-6Months: 13.42+/-11.28</li> <li>Dopamine-Baseline: 24.14+/-5.55</li> <li>Dopamine-6Months: 11.57+/-7.84</li> <li>Placebo-Baseline: 19.71+/-7.49</li> <li>Placebo-6Months: 18.57+/-10.65</li> <li>Quality of life: CRITICAL OUTCOME</li> <li>SF-36 MCS score: Exercise-Baseline: 61.1+/-22.0</li> <li>Exercise-6Months: 70.4+/-18.7</li> <li>Dopamine-Baseline: 39.1+/-23.8</li> <li>Dopamine-6Months: 63.0+/-17.0</li> <li>Placebo-Baseline: 68.1+/-19.1</li> <li>Placebo-6Months: 65.0+/-21.9</li> <li>SF-36 PCS score: Exercise-Baseline: 64.9+/-18.6</li> <li>Exercise-6Months: 76.4+/-15.6</li> <li>Dopamine-Baseline: 48.7+/-21.0</li> <li>Dopamine-6Months: 68.8+/-19.2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Level of evidence: unclear risk of bias</li> <li>Randomization method and allocation concealment not described</li> <li>Double blinding for medication groups</li> <li>3 patients lost-to-follow-up, and not included in analysis (1 in each group)</li> </ul>

Razazian 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Design: Randomized clinical trial</li> <li>· Funding/Col: no Col</li> <li>· Setting: Kermanshah University, Iran</li> <li>· Sample size: N=82</li> <li>· Duration: 4 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Eligibility criteria: Hemodialysis patients with restless legs</li> <li>· <i>A priori</i> patient characteristics:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age mean: 55.3 years</li> <li>o Male 56 %</li> </ul> </li> </ul>	<p>Gabapentin (n=42) vs. Levodopa-c (n=40)</p>	<p>Placebo-Baseline: 64.4+/-22.5 Placebo-6Months: 70.5+/-26.5 Restless legs symptoms: CRITICAL OUTCOME Pre-IRLS Gabapentin: 27.8 +/- 4.6 Levodopa-c: 27.6 +/- 4.4 Post-IRLS Gabapentin: 10.4 +/-5.7 Levodopa-c: 14.2 +/-7.6 Quality of life: CRITICAL OUTCOME Not reported</p>	<p>Level of evidence: unclear risk of bias · Randomization method and allocation concealment not described · 5 drop-outs (2 and 3 respectively)</p>
------------------	--	---	--	--	---

# Vraag 5G: Depression

Systematic reviews

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of review quality
Nagler 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: None declared</li> <li>Search date: December 2011</li> <li>Databases: Cochrane Renal Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, International Pharmaceutical Abstracts, Clinical trial registries</li> <li>Study designs: RCTs and observational studies</li> <li>N included studies: 28</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: Adults or children with chronic kidney disease stages 3-5</li> </ul>	Antidepressant drug treatment	Depression: CRITICAL OUTCOME no MA-results  Quality of life: IMPORTANT OUTCOME no MA-results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate quality: only one reviewer, inclusions and exclusions not transparent</li> <li>Included RCTs: Pervin (2006), Blumenfield (1997)</li> </ul>
Rabindranath 2005a	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: Funded by National Kidney Fund (UK)</li> <li>Search date: March 2006</li> <li>Databases: Medline, Embase, Psychinfo, The Cochrane Library</li> <li>Study designs: RCTs</li> <li>N included studies: 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: Patients with ESRD on chronic dialysis and older than 18 years</li> <li>Patient characteristics:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Age range: 18-70 years</li> </ul> </li> </ul>	Antidepressants vs. placebo or no treatment or a comparison of drugs	Depression: CRITICAL OUTCOME no MA-results  Quality of life: IMPORTANT OUTCOME no MA-results	<ul style="list-style-type: none"> <li>High quality</li> <li>Included RCTs: Blumenfield (1997)</li> </ul>
Rabindranath 2005b	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR</li> <li>Funding/Col: funded by the National Kidney Research Fund</li> <li>Search date: October 2003</li> <li>Databases: Medline, Embase, PsychInfo, The Cochrane Library</li> <li>Study designs: RCTs</li> <li>N included studies: 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: patients who are dialysed for ESRD older than 18 years diagnosed with depression</li> </ul>	Psychosocial interventions vs. control or no intervention	Depression: CRITICAL OUTCOME no MA-results  Quality of life: IMPORTANT OUTCOME no MA-results	<ul style="list-style-type: none"> <li>High quality</li> <li>Included RCTs: -</li> </ul>

## Primaire studies

Study ID	Method	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Cukor 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Design: Randomized crossover trial</li> <li>· Funding/Col: Supported by National Institute of Health (K23DK076980) /none</li> <li>· Setting: 2 dialysis units in Brooklyn, USA</li> <li>· Sample size: N=65</li> <li>· Duration: 6 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Eligibility criteria: Haemodialysis patients with ESRD and with elevated depressive affect</li> <li>· <i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs. control</li> <li>o Male 27%</li> <li>o Mean dialysis treatment: 50 months</li> </ul>	Cognitive behavioural therapy first (n=33) vs. Wait-list control first (n=26)	Depression: CRITICAL OUTCOME BDI-II: Treatment first: baseline 24.7 (9.8), after treatment 11.7 (9.8), after 2 <sup>nd</sup> phase 9.9 (8.5) Wait-list first: baseline 21.9 (8.9), after wait-list 14.5 (8.5), after treatment 9.1 (6.5) Model-estimated mean change score during treatment: treatment first -11.7 (SD 1.5; p<0.001), wait-list first -4.8 (SD 1.4; p<0.001) Model-estimated mean change score during wait-list: untreated group -6.7 (1.7; p<0.001)  HAM-D: Treatment first: baseline 15.7 (6.8), after treatment 6.5 (6.8), after 2 <sup>nd</sup> phase 6.7 (5.8) Wait-list first: baseline 12.9 (5.3), after wait-list 10.9 (5.4), after treatment 5.0 (4.3) Model-estimated mean change score during treatment: treatment first	Level of evidence: high risk of bias  <ul style="list-style-type: none"> <li>· Randomization method and allocation concealment not described</li> <li>· Patients not blinded, but blinded assessors</li> <li>· 6 drop-outs, no ITT analysis</li> </ul>

				-9.1 (SD 1.1; p<0.001), wait-list first -5.9 (SD 1.1; p<0.001) Model-estimated mean change score during wait-list: untreated group -1.9 (1.2; p<0.17)	
				SCID: Treatment first: baseline 54, after treatment 5, after 2 <sup>nd</sup> phase 10 Wait-list first: baseline 33, after wait-list 31, after treatment 4	
				Quality of life: IMPORTANT OUTCOME KDQOL: Treatment first: Baseline: 99.5 (27.9) Treatment: 115.3 (25.5) Follow-up: 118.3 (27.7)	
				Wait-list: Baseline: 105.1 (23.7) Wait-list: 110.6 (25.1) Delay: 119.7 (24.7)	
				Pooled estimated treatment effect: 11.7 (2.0)	
Duarte 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Design: Randomized clinical trial</li> <li>Funding/Col: project supported by Fundacao de Amparo a Pesquisa do Estado de Sao Paulo (04/08710-8)./ authors declare no competing interests</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eligibility criteria: Patients with ESRD receiving outpatient hemodialysis treatment</li> <li>A priori patient characteristics: intervention vs. control                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age mean: 53 years</li> <li>o Male 41%</li> </ul> </li> </ul>	Cognitive-behavioural group therapy (n=41) vs. Control (n=44)	Depression: CRITICAL OUTCOME BDI Cognitive Subscale Intervention: Baseline : 13.7±7.1 After 3 mths: 7.1±5.9 After 9 mths: 6.3±7.1  Control: Baseline :	Level of evidence: high risk of bias  <ul style="list-style-type: none"> <li>Central randomization</li> <li>Patients not blinded, but blinded assessors</li> <li>No ITT analysis</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>· Setting: 2 dialysis units in Brasil</li> <li>· Sample size: N=85</li> <li>· Duration: 9 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Diabetes 34%</li> </ul>	<p>16.7±7.9 After 3 mths: 12.1±6.4 After 9 mths: 10.8±7.1 (intervention vs. control at 3 months: p&lt;0.001)</p> <p>BDI Somatic Subscale Intervention: Baseline : 10.6±4.0 After 3 mths: 7.0±3.8 After 9 mths: 6.1±3.2</p> <p>Control: Baseline : 10.6±4.1 After 3 mths: 9.1±3.8 After 9 mths: 9.5±3.9 (intervention vs. control at 3 months: p=0.012)</p> <p>BDI total Intervention: Baseline : 24.2±9.7 After 3 mths: 14.1±8.7 After 9 mths: 10.8±8.8</p> <p>Control: Baseline : 27.3±10.7 After 3 mths: 21.2±9.1 After 9 mths: 17.6±11.2 (intervention vs. control at 3 months: p=0.001)</p> <p>Major depression module MINI: Intervention: Baseline : 6.4±1.3 After 3 mths:</p>
--	--	---

1.9±2.8  
After 9 mths:  
2.0±3.1

Control:  
Baseline :  
6.4±1.2  
After 3 mths:  
4.3±2.9  
After 9 mths:  
3.5±2.9  
(intervention vs.  
control at 3  
months:  
p<0.001)

Suicide Risk  
module MINI:  
Intervention:  
Baseline :  
2.2±5.1  
After 3 mths:  
1.2±4.2  
After 9 mths:  
0.6±1.2

Control:  
Baseline :  
1.4±3.5  
After 3 mths:  
0.7±1.9  
After 9 mths:  
0.6±2.0  
(intervention vs.  
control at 3  
months:  
p=0.433)

Quality of life:  
IMPORTANT  
OUTCOME  
Burden of kidney  
disease:  
Intervention:  
Baseline :  
28.7±22.4  
After 3 mths:  
43.6±27.1  
After 9 mths:  
43.2±28.8

Control:  
Baseline :  
22.9±22.8  
After 3 mths:  
27.0±27.3  
After 9 mths:  
27.3±26.8  
(intervention vs.  
control at 3



months:  
p=0.004)

Cognitive  
function:  
Intervention:  
Baseline :  
64.4±23.0  
After 3 mths:  
77.2±25.1  
After 9 mths:  
81.1±20.5

Control:  
Baseline :  
69.1±24.7  
After 3 mths:  
71.4±26.3  
After 9 mths:  
76.0±23.8  
(intervention vs.  
control at 3  
months:  
p=0.261)

Quality of social  
interaction:  
Intervention:  
Baseline :  
65.2±23.3  
After 3 mths:  
81.1±19.3  
After 9 mths:  
81.7±18.7

Control:  
Baseline :  
70.0±22.2  
After 3 mths:  
66.5±22.3  
After 9 mths:  
71.2±24.4  
(intervention vs.  
control at 3  
months:  
p=0.002)

Sleep:  
Intervention:  
Baseline :  
58.1±21.5  
After 3 mths:  
67.6±23.0  
After 9 mths:  
73.1±19.1

Control:  
Baseline :  
58.4±18.7  
After 3 mths:

				58.4±17.8 After 9 mths: 62.8±19.3 (intervention vs. control at 3 months: p=0.034)	
				Mental component summary: Intervention: Baseline : 37.4±11.6 After 3 mths: 47.3±12.1 After 9 mths: 46.3±12.3	
				Control: Baseline : 41.1±11.2 After 3 mths: 39.3±11.9 After 9 mths: 38.6±11.7 (intervention vs. control at 3 months: p=0.002)	
				Depression: CRITICAL OUTCOME	
				HADS Depression Psychol. Training: Pretest : 9.58 ± 3.47 Posttest : 7.33 ± 4.80	Level of evidence: high risk of bias . Randomization method and allocation concealment not described · No blinding · No ITT analysis
Hosseini 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Design: Randomized controlled trial</li> <li>· Funding/Col: supported by grant from Mazandaran University of Medical Sciences / none declared</li> <li>· Setting: Imam Khomeini Hospital, Iran</li> <li>· Sample size: N=44</li> <li>· Duration: 3 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Eligibility criteria: Hemodialysis patients with ESRD</li> <li>· <i>A priori</i> patient characteristics: intervention vs. control                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age mean: 50.5 years</li> <li>o Male 42%</li> </ul> </li> </ul>	Citalopram (n=22) vs. psychological training (n=22)	Citalopram: Pretest : 9.42 ± 3.11 Posttest : 6.26 ± 4.18	
				Quality of life: IMPORTANT OUTCOME Not reported	
Erdley 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Design: Randomized controlled trial</li> <li>· Funding/Col: without funding/ no Col</li> <li>· Setting:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Eligibility criteria: haemodialysis patients with age 60 or older</li> <li>· <i>A priori</i> patient</li> </ul>	Problem-solving therapy (n=15) vs. Usual care (n=18)	Depression: CRITICAL OUTCOME BDI PS-therapy: Baseline: 15.7 (8.0)	Level of evidence: high risk of bias · Allocation concealment not described

Geisinger medical center, USA · Sample size: N=36 · Duration: 6 weeks	characteristics: intervention vs. control o Age mean: 74 years o Male 64% o Diabetic 67%	6 weeks : 9.3 (3.1) Usual care : Baseline: 10.7 (6) 6 weeks : 11.3 (7.4) (PS-therapy vs. Usual care, p=0.6)  PHQ-9 PS-therapy: Baseline: 10.5 (4.9) 6 weeks : 3.3 (1.9) Usual care : Baseline: 6.1 (4.1) 6 weeks : 5.83 (4.2) (PS-therapy vs. Usual care, p=0.1)  Quality of life: IMPORTANT OUTCOME Not reported	· No blinding
---	--	--	---------------

## References

Atalay H, Solak Y, Biyik Z, Gaipov A, Guney F, Turk S. Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Clinical drug investigation*. 2013;33(6):401-8.

Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults--an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*. 2012;35(8):1039-62.

Biyik Z, Solak Y, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *International urology and nephrology*. 2013;45(3):831-7.

Boaz M, Shtendik L, Oron M, Portugal-Cohen M, Kohen R, Biro A, et al. A randomized controlled clinical trial comparing the efficacy of dead sea mineral-enriched body lotion versus two types of placebo in the treatment of cutaneous dryness, itching, peeling and tightness in hemodialysis patients (EDIT). *Nephron*. 2009;113(3):c169-76.

Cukor D, Ver Halen N, Asher D.R, Coplan J.D, Weedon J, Wyka K.E, et al. Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2014;25(1):196-206.

De Oliveira M.M, Conti C.F, Valbuza J.S, De Carvalho L.B.C, Do Prado G.F. The pharmacological treatment for uremic restless legs syndrome: Evidence-based review. *Mov. Disord*. 2010;25(10):1335-42.

Duarte PS, Miyazaki MC, Blay SL, Sesso R. Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2009;76(4):414-21.

- Edalat-Nejad M, Haqhverdi F, Hossein-Tabar T, Ahmadian M. Melatonin improves sleep quality in hemodialysis patients. *Indian journal of nephrology*. 2013;23(4):264-9.
- Erdley SD, Gellis ZD, Bogner HA, Kass DS, Green JA, Perkins RM. Problem-solving therapy to improve depression scores among older hemodialysis patients: a pilot randomized trial. *Clinical Nephrology*. 2014;82(1):26-33.
- Giannaki CD, Sakkas GK, Karatzaferi C, Hadjigeorgiou GM, Lavdas E, Kyriakides T, et al. Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: A six-month randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study. *BMC nephrology*. 2013;14(1).
- Gooding SMD, Canter PH, Coelho HF, Boddy K, Ernst E. Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus. *Int J Dermatol*. 2010;49(8):858-65.
- Hosseini SH, Espahbodi F, Mirzadeh Goudarzi SMM. Citalopram versus psychological training for depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(6):446-51.
- Ko M.-J, Yang J.-Y, Wu H.-Y, Hu F.-C, Chen S.-I, Tsai P.-J, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: A randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol*. 2011;165(3):633-9.
- Koch BCP, Nagtegaal JE, Westerlaken MML, Hagen EC, Boringa JBS, Kerkhof GA, et al. Effect of melatonin on sleep-wake rhythm of haemodialysis patients. Randomised double-blind placebo-controlled cross-over trial (EMSCAP trial). *Pharmaceutisch weekblad*. 2008;143(38):150-3.
- Koch BCP, Nagtegaal JE, Hagen EC, van der Westerlaken MML, Boringa JBS, Kerkhof GA, et al. The effects of melatonin on sleep-wake rhythm of daytime haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, cross-over study (EMSCAP study). *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(1):68-75.
- Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2010;25(4):1251-7.
- Lin T-C, Lai Y-H, Guo S-E, Liu C-F, Tsai J-C, Guo H-R, et al. Baby oil therapy for uremic pruritus in haemodialysis patients. *J Clin Nurs*. 2012;21(1-2):139-48.
- Makhlough A. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Iran. J. Kidney Dis*. 2010;4(2):137-40.
- Marquez D, Ramonda C, Lauxmann JE, Romero CA, Vukelic VL, Martinatto C, et al. Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratidine versus gabapentin. *J*. 2012;34(2):148-52.
- Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3736-45.
- Naini AE, Harandi AA, Khanbabapour S, Shahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. 2007;18(3):378-81.
- Rabindranath KS, Butler J, Roderick PJ, Wallace SA, Daly C, MacLeod AM. Physical measures for treating depression in dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(2).
- Rabindranath KS, Daly C, Butler J, Roderick PJ, Wallace SA, MacLeod AM. Psychosocial interventions for depression in dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(3).
- Razazian N, Azimi H, Heidarnajadian J, Afshari D, Ghadami MR. Gabapentin versus levodopa-c for the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(2):271-8.

Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Renal failure*. 2009;31(2):85-90.

Russcher M, Koch BCP, Nagtegaal JE, van Ittersum FJ, Pasker-de Jong PCM, Hagen EC, et al. Long-term effects of melatonin on quality of life and sleep in haemodialysis patients (Melody study): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):668-79.

Solak Y, Biyik Z, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S, et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. 2012;17(8):710-7.

Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord*. 2008;23(16):2267-302.

Wikström B, Gellert R, Ladefoged S.D, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. -Opioid system in uremic pruritus: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005;16(12):3742-7.

Xander C, Meerpohl JJ, Galandi D, Buroh S, Schwarzer G, Antes G, et al. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(6).

#### 10. Methode ontwikkeling

Elk hoofdstuk van de richtlijn bestaat uit een richtlijntekst. De teksten naar aanleiding van de uitgangsvragen zijn opgebouwd volgens het volgende vaste stramien: uitgangsvraag en aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies en overwegingen. De referenties zijn aangeleverd per hoofdstuk (of paragraaf) en de evidence tabellen staan in bijlage 9. De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De hoofdstukken zijn via de evidence based systematische methodiek uitgewerkt (hoofdstuk 2, 3 en 4). Alleen hoofdstuk 1 (organisatie van zorg) is zonder systematisch literatuuronderzoek uitgewerkt omdat de werkgroep verwachtte geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie.

#### De GRADE-methodiek

Hoofdstukken 2, 3 en 4 zijn via de evidence based GRADE methodiek uitgewerkt.

#### Selectie

Naast de selectie op relevantie werd tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

1. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
  2. Niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's)
- Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek.

#### Critical appraisal

De kwaliteit van bewijs wordt weergegeven in vier categorieën: hoog, matig, laag en zeer laag. RCT's starten hoog en observationele studies starten laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de evidentie (beperkingen in onderzoeksopzet, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatie bias) en drie factoren kunnen de kwaliteit van de evidentie verhogen (sterke associatie, dosis-respons relatie, plausibele (residuele) confounding) (zie tabel 1).

**Tabel 1. GRADE-methodiek voor het graderen van bewijs**

Quality of evidence	Study design	Lower if *	Higher if *
High (4)	Randomized trial	Study limitations -1 Serious -2 Very serious	Large effect + 1 Large + 2 Very large
Moderate (3)	Observational	Inconsistency -1 Serious	Dose response + 1 Evidence of a gradient
Low (2)			

<b>Very low (1)</b>	<b>study</b>	-2 Very serious	<b>All plausible confounding</b> + 1 Would reduce a demonstrated effect, or + 1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
	<b>Indirectness</b>	-1 Serious -2 Very serious	
	<b>Imprecision</b>	-1 Serious -2 Very serious	
	<b>Publication bias</b>	-1 Likely -2 Very likely	

### Algehele kwaliteit van bewijs

Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-benadering per uitkomstmaat geschiedt, is er behoefte aan het bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs. Zowel voor als na het literatuuronderzoek wordt door de richtlijnwerkgroep bepaald welke uitkomstmaten cruciaal, belangrijk en niet belangrijk zijn. Het niveau van de algehele kwaliteit van bewijs wordt in principe bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs. Als echter de kwaliteit van het bewijs verschilt tussen de verschillende cruciale uitkomstmaten zijn er twee opties:

- De uitkomstmaten wijzen in verschillende richtingen (zowel gewenst als ongewenste effecten) of de balans tussen gewenste en ongewenste effecten is onduidelijk, dan bepaalt de laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten de algehele kwaliteit van bewijs;
- De uitkomstmaten in dezelfde richting wijzen (richting gewenst of richting ongewenst effecten), dan bepaalt de hoogste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaat dat op zichzelf voldoende is om de interventie aan te bevelen de algehele kwaliteit van bewijs.

**Tabel 2. Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat**

Kwaliteit van bewijs	Interpretatie	Formulering conclusie
<b>Hoog</b>	Er is <b>veel vertrouwen</b> dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat... <i>(Referenties)</i>
<b>Matig</b>	Er is <b>matig vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.	Er is bewijs van matige kwaliteit dat... <i>(Referenties)</i>
<b>Laag</b>	Er is <b>beperkt vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.	Er is bewijs van lage kwaliteit dat.... <i>(Referenties)</i>
<b>Zeer laag</b>	Er is <b>weinig vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat.... <i>(Referenties)</i>

**Formulering algehele kwaliteit van bewijs:** hoog/matig/laag/zeer laag

### Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'

Naast de evidence uit de literatuur (conclusies) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin worden de conclusies (op basis van de literatuur) geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

### **Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling**

Bij het schrijven van de overwegingen zijn onderstaande zaken in acht genomen.

#### **Kwaliteit van het bewijs**

Hoe hoger de algehele kwaliteit van het bewijs, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

#### **Balans van gewenste en ongewenste effecten**

Hoe groter het verschil is tussen de gewenste en ongewenste effecten, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling. Hoe kleiner dit verschil of hoe meer onzekerheid over de grootte van het verschil, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- Bespreken effectiviteit in relatie tot bijwerkingen en complicaties in het licht van de kwaliteit van bewijs, de precisie van de effectgrootte en minimaal klinisch relevant geacht voordeel.
- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie.
- Aanwezigheid van comorbiditeit.
- Klinisch niet relevantie van het effect.

#### **Patiëntenperspectief**

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van patiënten bij het afwegen van de voor- en nadelen van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

#### **Professioneel perspectief**

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van professionals ten aanzien van de toepasbaarheid van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

Toelichting:

- Kennis en ervaring met technieken/therapieën.
- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie.
- Verwachte tijdbesparing.
- Verlies aan tijd door het invoeren van de interventie.

*N.B.: de hierna volgende factoren (5, 6 en 7) alleen evalueren als een positief geformuleerde aanbeveling wordt overwogen! Een positief geformuleerde aanbeveling is een aanbeveling waarbij een bepaalde interventie wel 'dient' plaats te vinden (sterk) of wel 'kan worden overwogen' (zwak/conditioneel). Als dat daarentegen juist niet het geval is, is sprake van een negatief geformuleerde aanbeveling.*

#### **Middelenbeslag**

Hoe minder middelen er worden gebruikt (m.a.w. hoe lager de kosten van een interventie zijn vergeleken met de beschouwde alternatieven en andere kosten gerelateerd aan de interventie), des te waarschijnlijker

wordt het formuleren van een sterke aanbeveling. Hoe meer onzekerheid over het middelenbeslag, des te waarschijnlijker wordt een conditionele aanbeveling.

#### Organisatie van zorg

Hoe meer onzekerheid of de geëvalueerde interventie daadwerkelijk op landelijke schaal toepasbaar is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen.
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden/grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces/infrastructuur voor implementatie.
- Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.

#### Maatschappelijk perspectief

(Juridische overwegingen/ethische overwegingen/industriële belangen/vergoeding door verzekeraars/politieke en strategische consequenties).

Hoe groter de onzekerheid hierover is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling. Toelichting:

- Indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling mogelijk de voorkeur hebben.

#### Methode voor het formuleren van aanbevelingen

GRADE kent twee soorten aanbevelingen: sterke aanbevelingen of conditionele (zwakke) aanbevelingen. De sterkte van aanbevelingen reflecteert de mate van vertrouwen waarin – voor de groep patiënten waarvoor de aanbevelingen zijn bedoeld - de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste effecten. Formulering:

- Sterke aanbevelingen: Er dient.... te worden gegeven/gedaan
- Zwakke/conditionele aanbevelingen: Overweeg..... te geven/te doen.

#### Methodiek bij de uitgangsvraag zonder systematisch literatuuronderzoek

Bij uitgangsvraag 1 (organisatie van zorg) is geen systematisch literatuuronderzoek verricht omdat de werkgroep verwachtte geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie. Er zijn dan ook geen conclusies vermeld. De teksten zijn gebaseerd op evidence, maar de artikelen zijn niet methodologisch beoordeeld.

De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door (niet systematisch) literatuuronderzoek.

De teksten zijn gebaseerd op evidence, maar de artikelen zijn niet methodologisch beoordeeld.

#### Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'

Bij uitgangsvraag 1 (organisatie van zorg) zijn de aanbevelingen uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door (niet systematisch) literatuuronderzoek. De overwegingen staan onder een apart kopje in de richtlijntekst. Hierin wordt de context van de dagelijkse praktijk beschreven en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties.



Bij het schrijven van de overwegingen zijn onderstaande zaken in acht genomen

#### Kwaliteit van het bewijs

Hoe hoger de algehele kwaliteit van het bewijs, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

#### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Hoe groter het verschil is tussen de gewenste en ongewenste effecten, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling. Hoe kleiner dit verschil of hoe meer onzekerheid over de grootte van het verschil, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- Bespreken effectiviteit in relatie tot bijwerkingen en complicaties in het licht van de kwaliteit van bewijs, de precisie van de effectgrootte en minimaal klinisch relevant geacht voordeel.
- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie.
- Aanwezigheid van comorbiditeit.
- Klinisch niet relevantie van het effect.

#### Patiëntenperspectief

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van patiënten bij het afwegen van de voor- en nadelen van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

#### Professioneel perspectief

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van professionals ten aanzien van de toepasbaarheid van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

Toelichting:

- Kennis en ervaring met technieken/therapieën.
- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie.
- Verwachte tijdbesparing.
- Verlies aan tijd door het invoeren van de interventie.

*N.B.: de hierna volgende factoren (5, 6 en 7) alleen evalueren als een positief geformuleerde aanbeveling wordt overwogen! Een positief geformuleerde aanbeveling is een aanbeveling waarbij een bepaalde interventie wel 'dient' plaats te vinden (sterk) of wel 'kan worden overwogen' (zwak/conditioneel). Als dat daarentegen juist niet het geval is, is sprake van een negatief geformuleerde aanbeveling.*

#### Middelenbeslag

Hoe minder middelen er worden gebruikt (m.a.w. hoe lager de kosten van een interventie zijn vergeleken met de beschouwde alternatieven en andere kosten gerelateerd aan de interventie), des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke aanbeveling. Hoe meer onzekerheid over het middelenbeslag, des te

waarschijnlijk wordt een conditionele aanbeveling.

#### Organisatie van zorg

Hoe meer onzekerheid of de geëvalueerde interventie daadwerkelijk op landelijke schaal toepasbaar is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen.
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden/grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces/infrastructuur voor implementatie.
- Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.

#### Maatschappelijk perspectief

(Juridische overwegingen/ethische overwegingen/industriële belangen/vergoeding door verzekeraars/politieke en strategische consequenties) Hoe groter de onzekerheid hierover is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

Indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling mogelijk de voorkeur hebben.

#### 11. Implementatie

Bevorderen van het toepassen van de richtlijn in de praktijk begint met een brede bekendmaking en verspreiding van de richtlijn. Bij verdere implementatie gaat het om gerichte interventies om te bevorderen dat professionals de nieuwe kennis en kunde opnemen in hun routines van de palliatieve zorgpraktijk, inclusief borging daarvan. Als onderdeel van elke richtlijn stelt IKNL samen met de richtlijnwerkgroep een implementatieplan op. Activiteiten en interventies voor verspreiding en implementatie vinden zowel op landelijk als regionaal niveau plaats. Deze kunnen eventueel ook op maat gemaakt worden per instelling of specialisme. Informatie hierover is te vinden op [www.iknl.nl/opleidingen](http://www.iknl.nl/opleidingen). Het implementatieplan bij deze richtlijn is een belangrijk hulpmiddel om effectief de aanbevelingen uit deze richtlijn te implementeren voor de verschillende disciplines.

Het plan wordt binnenkort toegevoegd aan deze bijlage.

#### 12. Evaluatie

Momenteel worden methoden voor evaluatie van richtlijnen voor de palliatieve zorg onderzocht.

#### 13. Kennishiaten

De richtlijnwerkgroep heeft tijdens het proces van richtlijnontwikkeling kennishiaten verzameld voor de richtlijn Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen.

De bijlage wordt binnenkort toegevoegd.

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met IKNL middels e-mail: [pallialine@iknl.nl](mailto:pallialine@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de redactie van de richtlijn Palliatieve Zorg die de richtlijn autoriseren.

IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan IKNL, Postbus 19001, 3501 DA Utrecht. IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl) of naar richtlijnen op deze website.

Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl) zullen door IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.