

CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

Gevalideerd door Cebam in mei 2012

AUTEURS

G. VAN POTTENBERGH, M. AVONTS, H. CLOETENS,
M. GOOSSENS, S. MAES, L. VAN HEDEN, P. VAN ROYEN

INLEIDING	S1
Epidemiologie	S1
Pathofysiologie	S2
Motivatie voor de richtlijn	S2
Doel van de richtlijn	S2
Patiëntenpopulatie en setting	S2
KLINISCHE VRAGEN	S2
DEEL 1: SCREENING	S3
Bij wie screenen naar nierinsufficiëntie?	S3
Welke labobepalingen aanvragen om te screenen naar nierinsufficiëntie?	S3
Hoe vaak screenen naar nierinsufficiëntie?	S4
DEEL 2: DIAGNOSE	S5
Welke labobepalingen aanvragen om de diagnose van CNI te stellen?	S5
Welke technische onderzoeken aanvragen in het kader van de diagnostische oppuntstelling?	S6
Welke labobepalingen aanvragen om complicaties van CNI op te sporen?	S6
DEEL 3: BEHANDELING	S6
Wat is de niet-medicamenteuze behandeling van CNI?	S6
Welke informatie/educatie geven aan patiënten met CNI?	S6
Welke leefstijladviezen geven aan patiënten met CNI?	S7
Wat is de medicamenteuze behandeling van CNI?	S7
Wat is de behandeling van complicaties van nierfalen?	S9
DEEL 4: OPVOLGING	S11
Wat is de kans op evolutie naar terminaal nierfalen bij patiënten met CNI?	
Welke factoren voorspellen deze kans?	S11
Welke onderliggende risicofactoren versnellen de achteruitgang van de nierfunctie?	S11
Welke labobepalingen (en hoe frequent) aanvragen in de opvolging van patiënten met CNI?	S11
Welke voorzorgen nemen bij bepaalde technische onderzoeken?	S12
Wat betekent CNI voor het beleid van hartfalen?	S12
Wat betekent CNI voor het beleid van diabetes?	S13
Welk beleid is aangewezen voor ouderen met CNI?	S14
Welke medicatieaanpassingen zijn nodig bij patiënten met CNI?	S14
DEEL 5: VERWIJZING	S14
Wanneer en wie verwijzen?	S14
Naar wie verwijzen?	S14
Wat is de taak van de huisarts in het zorgtraject?	S15
KERNBOODSCHAPPEN	S15
RANDVOORWAARDEN	S17
INFORMATIE VOOR DE PATIËNT	S17
RESEARCHAGENDA	S17
TOTSTANDKOMING	S17
Auteurs	S17
Methodologie en literatuuronderzoek	S17
Validatie	S19
Update en financiering	S19
BIJLAGE	S19
NOTEN	S21

CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

Gevalideerd door Cebam in mei 2012

G. VAN POTTTELBERGH, M. AVONTS, H. CLOETENS, M. GOOSSENS, S. MAES, L. VAN HEDEN, P. VAN ROYEN

OMSCHRIJVING

Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, Goossens M, Maes S, Van Heden L, Van Royen P. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie. Antwerpen: Domus Medica vzw; 2012.

AUTEURS

G. Van Pottelbergh, huisarts te Leuven, verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven;

M. Avonts, huisarts te Antwerpen, projectmedewerker Commissie Richtlijnen;

H. Cloetens, huisarts te Brugge, projectmedewerker Commissie Richtlijnen;

M. Goossens, voormalig projectmedewerker Commissie Richtlijn, verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven;

S. Maes, huisarts te Leuven;

L. Van Heden, huisarts te Leuven;

P. Van Royen, huisarts te Antwerpen, decaan Faculteit Geneeskunde & Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen en projectvoorzitter Commissie Richtlijnen.

INBRENG VAN DE PATIËNT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS

Richtlijnen voor goede medische praktijkvoering zijn richtinggevend als ondersteuning en een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsgeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

Disclaimer

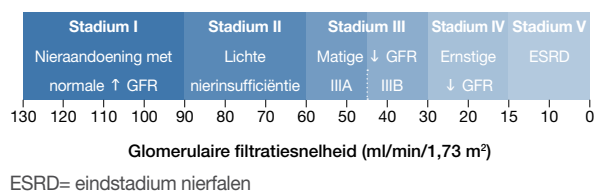
Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie.

De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

INLEIDING

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) is structurele of functionele nierschade die sinds drie of meer maanden aanwezig is. Het wordt onderverdeeld volgens de stadia van de Amerikaanse National Kidney Foundation. Patiënten worden in een van de stadia ingedeeld naargelang hun eGFR-waarden (bepaald aan de hand van de MDRD-formule) en de chronische aanwezigheid van tekenen van nierschade zoals structurele nierafwijkingen, proteïnurie of hematurie (figuur 1).¹ In stadia 1 en 2 zijn er tekenen van nierschade met een normale of licht gedaalde eGFR en vanaf stadium 3 gebeurt de indeling enkel op basis van de eGFR-waarde.

Figuur 1: Stadia nierinsufficiëntie.²



Epidemiologie

Volgens de gegevens van de Intego-databank bedraagt de prevalentie van CNI (gedefinieerd als een eGFR <60 ml/min/1,73 m² berekend met de MDRD-formule) in Vlaanderen ongeveer 13% (10% bij mannen en 16% bij vrouwen).³ Deze gegevens zijn vergelijkbaar met de prevalentie van 11% die gevonden werd in de Amerikaanse NHANES-studie.⁴ De prevalentie van een gedaalde nierfunctie stijgt aanzienlijk met de leeftijd en hangt sterk af van de manier waarop de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) geschat wordt. Slechts een beperkt deel van alle patiënten met CNI zal nierfalen ontwikkelen en nood hebben aan niervervangende therapie (zie blz. 11). In 2009 bedroeg de incidentie van terminaal nierfalen in Vlaanderen 201 personen per 1 miljoen inwoners.⁵

Pathofysiologie

Nierfalen ontstaat wanneer het aantal functionerende nefronen sterk daalt. Deze daling kan het gevolg zijn van verschillende onderliggende aandoeningen, waaronder primaire renale aandoeningen, systeemziekten of schade door diabetes of atherosclerose. Het kan aanleiding geven tot problemen door de gedaalde excretie van allerhande toxines, door verschuivingen in de evenwichten van de water- en elektrolytenhuishouding (oedemen), door problemen in de calcium- en fosfaathuishouding en het botmetabolisme en door daling van de EPO-productie. Deze EPO-productie is noodzakelijk om voldoende rode bloedcellen te kunnen produceren. Al deze problemen treden echter niet op bij elke patiënt met een gedaalde nierfunctie. De meest voorkomende problemen bij een sterke daling van het aantal functionerende nefronen zijn:

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie (>5,5 mol/l) kan optreden in de verschillende fasen van CNI. Vaak is het een gevolg van hemolyse in de preanalytische fase, kaliumsparende medicatie, of een acute nierinsufficiëntie door bijvoorbeeld dehydratie.⁶

Botdemineralisatie en osteoporose

Veranderingen in de calcium- en fosfaathomeostase kunnen al vroeg ontstaan (vanaf een eGFR van 45 ml/min of minder) in het verloop van CNI en verergeren als de nierfunctie achteruitgaat. Daling van de eGFR kan ofwel fosfaatretentie geven waardoor na stimulatie van de bijnieren hyperparathyreoïdie optreedt (parathormoon verhoogt de botresorptie). Er is ook een verminderde hydroxylatie van 25-OH-vitamine D. Hierdoor ontstaan zwakkere botten (deformiteiten, fracturen of microfracturen met myalgieën en zwakheid) en in een gevorderd stadium ook weke weefselcalcificaties.⁷ Om de kans op renale osteodystrofie te verminderen, is het daarom belangrijk om de concentraties van calcium, fosfaat en actief vitamine D te normaliseren.

Anemie⁸

Renale anemie ontstaat door EPO-deficiëntie. EPO is een hormoon dat voornamelijk wordt aangemaakt door de peritubulaire cellen in de nier en dat verantwoordelijk is voor de proliferatie en differentiatie van de erythroïde progenitorcellen in het beenmerg. Het verlies van peritubulaire cellen in de nier leidt dus tot een lage waarde van circulerend EPO, met als gevolg een verminderde productie van rode bloedcellen.

Metabole acidose⁹

Metabole acidose wordt gekenmerkt door een laag veneus bicarbonaatgehalte, wat vaker voorkomt bij een slechtere nierfunctie (GFR <30 ml/min) door een gedaalde H⁺-excretie.

Motivatie voor de richtlijn

Er zijn meerdere redenen om een aanbeveling te maken over CNI.

In de eerste plaats is nierinsufficiëntie een frequent voorkomende chronische aandoening, waarvan de incidentie nog zal stijgen omwille van de bevolkingsvergrijzing. Nierziekten treffen wereldwijd een toenemend aantal mensen, dus ook in België. De nierfunctie neemt geleidelijk af bij stijgende leeftijd: bij twee derde van de 65-plussers is er sprake van een verminderde nierfunctie. De afname van de nierfunctie gaat zeer traag, waardoor de diagnose van CNI vaak pas in een laat stadium wordt gesteld. Door de vergrijzing en de toename van obesitas en diabetes verwachten we nog een stijging van de prevalentie.

In de tweede plaats wordt het probleem, ondanks de hoge prevalentie, slechts bij een klein aantal patiënten als dusdanig herkend. Vroegtijdige opsporing van CNI en follow-up beïnvloeden het ziekteverloop gunstig.¹⁰

Daarnaast vertegenwoordigt de kleine groep patiënten met terminaal nierfalen en nood aan niervervangende therapie een zeer grote maatschappelijke kost. In 2010 voorzag het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (Riziv) meer dan 350 miljoen euro, alleen al voor de kosten van nierfunctievervangende therapie.¹¹

Ten slotte heeft de invoering van het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie de pathologie in het voetlicht geplaatst. Een van de doelstellingen van het zorgtraject is de zorgkwaliteit optimaliseren. De beschikbaarheid van een evidence-based richtlijn is daarom een van de belangrijke basisvoorwaarden om het beleid bij patiënten met een chronisch gedaalde nierfunctie te kunnen bepalen.

Doel van de richtlijn

Met deze aanbeveling willen we huisartsen begeleiden in de screening, de diagnostiek, het beleid en de opvolging van patiënten met CNI.

Patiëntenpopulatie en setting

Deze richtlijn heeft betrekking op volwassen patiënten (ouder dan 18 jaar) met een chronisch gedaalde nierfunctie en legt uit hoe de voortgang van de aandoening vertraagd kan worden en de symptomatologie behandeld wordt. Acute vormen van nierinsufficiëntie/nierfalen en de oorzakelijke behandeling ervan vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

KLINISCHE VRAGEN

De aanbeveling wil een antwoord geven op de volgende klinische vragen:

Deel 1: Screening

- Bij wie screenen naar nierinsufficiëntie?
- Welke labobepalingen aanvragen om te screenen naar nierinsufficiëntie?
- Hoe vaak screenen naar nierinsufficiëntie?

Deel 2: Diagnose

- Welke labobepalingen aanvragen om de diagnose van CNI te stellen?
- Welke technische onderzoeken aanvragen in het kader van de diagnostische op puntstelling?

- Welke labobepalingen aanvragen om complicaties van CNI op te sporen?

Deel 3: Behandeling

- Wat is de niet-medicamenteuze behandeling van CNI?
 - Welke informatie/educatie geven aan patiënten met CNI?
 - Welke leefstijladviezen geven aan patiënten met CNI?
- Wat is de medicamenteuze behandeling van CNI?
- Wat is de behandeling van complicaties van nierfalen?

Deel 4: Opvolging

- Wat is de kans op evolutie naar terminaal nierfalen bij patiënten met CNI? Welke factoren voorspellen deze kans?
- Welke onderliggende risicofactoren versnellen de achteruitgang van de nierfunctie?
- Welke labobepalingen (en hoe frequent) aanvragen in de opvolging van patiënten met CNI?
- Welke voorzorgen nemen bij bepaalde technische onderzoeken?
- Wat betekent CNI voor het beleid van hartfalen?
- Wat betekent CNI voor het beleid van diabetes?
- Welk beleid is aangewezen voor ouderen met CNI?
- Welke medicatieaanpassingen zijn er nodig bij patiënten met CNI?

Deel 5: Verwijzing

- Wanneer en wie verwijzen?
- Naar wie verwijzen?
- Wat is de taak van de huisarts in het zorgtraject?

DEEL 1: SCREENING

Bij wie screenen naar nierinsufficiëntie?

Aanbeveling

Screen naar nierinsufficiëntie bij patiënten met:

- diabetes (Grade 1C);
- hypertensie (Grade 1C);
- ischemisch hartlijden en/of hartdecompensatie en/of perifere vaatlijden en/of cerebraal vaatlijden (Grade 1C);
- een familiale voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie stadium 5 of familiale nierziekten (Grade 2C).

Toelichting

Een veralgemeende screening naar nierinsufficiëntie is niet aangewezen en bovendien niet kosteneffectief.¹² Een jaarlijkse screening naar nierinsufficiëntie bij de volgende hoogrisicogroepen wordt wel aangeraden: patiënten met diabetes, hypertensie of een cardiovasculaire aandoening en patiënten met een familiale voorgeschiedenis van stadium 5 nierinsufficiëntie (dat wil zeggen een eGFR <15 ml/min/1,73 m²). Leeftijd, geslacht en obesitas zijn geen afdoende argumenten om te screenen.

Basis voor de aanbeveling

Zowel de richtlijn 'Chronic kidney disease' van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) als de richtlijn 'Diagnosis and management of chronic kidney disease' van het Scottish Intercollegiate Guidelines Net-

work (SIGN) bevelen op basis van een aantal longitudinale en cross-sectionele studies aan om patiënten met diabetes en hypertensie te screenen.^{13,14} Uit die studies blijkt dat deze patiënten een significant hoger risico hebben om CNI te ontwikkelen in vergelijking met respectievelijk niet-diabetici en normotensieve mensen. Deze groepen screenen lijkt erg kosteneffectief.

Op basis van een grote Amerikaanse studie, waaruit blijkt dat patiënten met een cardiovasculaire aandoening een significant hoger risico hebben op nierinsufficiëntie, beveelt NICE ook bij deze groep patiënten screening naar nierinsufficiëntie aan.

Bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis van nieraandoeningen is het niet zeker of screening zinvol is. Nochtans zijn er aanwijzingen dat deze patiënten een hoger risico hebben op CNI. Daarom volgen we de adviezen van NICE en SIGN en raden wij ook bij deze patiënten screening aan.

De auteurs van de NICE-richtlijn beslisten om niet alleen bij hogervermelde risicogroepen screening aan te bevelen, maar ook bij:

- patiënten die nefrotoxische medicatie nemen (bijvoorbeeld NSAID's, lithium en immunomodulators zoals cyclosporine en tacrolimus) (zie bijlage blz. 19-20);
- patiënten met structurele nieraandoeningen, nefrolithiasis of prostaathyperplasieën;
- patiënten met systeemziekten met potentiële weerslag op de nieren.

Aangezien deze aanbevelingen enkel op consensus berusten en er geen enkele studie wordt aangehaald, bevelen we screening bij deze risicogroepen niet actief aan.

Hoewel ouderen vaker een verminderde nierfunctie hebben, is een jaarlijkse screening enkel op basis van leeftijd niet aangewezen, omdat nierinsufficiëntie in deze leeftijdsgroep gepaard gaat met minder morbiditeit en mortaliteit dan op jongere leeftijd. Los daarvan is het uiteraard wel zinvol om eenmalig de nierfunctie te bepalen bij ouderen, zeker in het kader van medicatiegebruik.

Welke labobepalingen aanvragen om te screenen naar nierinsufficiëntie?

Aanbeveling

- Bepaal creatinine met eGFR (berekend volgens de MDRD-formule) (Grade 1A).
- Bepaal bij niet-diabetici de gecorrigeerde proteïnurie (Grade 1B).
- Bepaal bij diabetici de gecorrigeerde albuminurie (op basis van consensus).

Toelichting

CNI kan zich manifesteren als een verminderde nierfunctie of als nierschade. Daarom bevelen wij aan zowel nierfunctie als proteïnurie te bepalen; proteïnurie is immers een parameter die nierschade weergeeft. Albumine is de belangrijkste component van proteïne en aanwezig in de urine bij glomerulopathie.

Bepaling nierfunctie

- Creatinine alleen is onvoldoende sensitief om CNl op te sporen. De GFR is de beste parameter voor de nierfunctie en wordt geschat door middel van de 4-variabele MDRD-formule.¹⁵
- Bij oudere personen (>65 jaar) is de MDRD-formule onvoldoende gevalideerd.¹⁶
- Het is niet zinvol dat het labo een exacte waarde meegeeft bij een eGFR >60 ml/min/1,73 m². Boven deze waarde geeft de MDRD-formule mogelijk een onderschatting van de nierfunctie.
- Factoren die de serumcreatinineconcentratie beïnvloeden, zijn het eten van vlees, de vochtstatus, diurne variatie, centrifugatie van de bloedstalen en de methode die het labo gebruikt (de IDMS-traceerbare methode zou de standaardtest in alle labo's moeten zijn). Er wordt geadviseerd om geen vlees te eten in de loop van de twaalf uur vóór de bepaling van de nierfunctie.
- Ook de spiermassa beïnvloedt de creatiniewaarde. Bij een grote spiermassa zal de eGFR een onderschatting geven van de reële nierfunctie en bij een verminderde spiermassa een overschatting.

Bepaling proteïnurie

- Proteïnurie wordt bij voorkeur bepaald op een staal ochtendurine (eerste urinelozing na de nacht). Deze urine is het meest geconcentreerd en de kans om proteïnurie op te sporen is daarom groter. Een proteïnuriebepaling op een 24 uur-urinecollectie is omslachtig, wordt vaak incorrect uitgevoerd en geeft bijgevolg dikwijls incorrecte resultaten. Vraag dus een 'gewoon' staal ochtendurine.
- Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een vals-positief resultaat, bijvoorbeeld door infectie.
- Bij niet-diabetici adviseren we om de gecorrigeerde proteïnurie te bepalen. Gecorrigeerd betekent dat er rekening wordt gehouden met de hoeveelheid creatinine in de urine. Het gaat dus om de urinaire proteïne-creatinineratio, maar de auteurs verkiezen de term 'gecorrigeerde proteïnurie'.
- Bij diabetici adviseren we om de gecorrigeerde albuminurie te bepalen: dat is de urinaire albumine-creatinineratio (soms ook gekend als microalbuminurie). Deze laboratoriumtest heeft een grotere sensitiviteit dan de gecorrigeerde proteïnurie voor het opsporen van kleine hoeveelheden eiwit in de urine. Deze test wordt bij diabetici terugbetaald.
- Er bestaat nog geen absolute consensus over de referentiewaarden van microalbuminurie en proteïnurie. Het is vooral belangrijk te weten dat elke hoeveelheid albumine of proteïne in de urine een probleem is; hoe groter de hoeveelheid, hoe groter het probleem. Referentiewaarden zijn steeds arbitrair. Bij patiënten zonder diabetes wordt in de NICE-richtlijn van significante proteïnurie gesproken vanaf een gecorrigeerde proteïnurie van 450 mg/g (50 mg/mmol) of vanaf een gecorrigeerde albuminurie van 300 mg/g (≥30 mg/mmol). Voor patiënten met diabetes zijn de referentie-

waarden 20 mg/g (2,5 mg/mmol) bij mannen en 30 mg/g (3,5 mg/mmol) bij vrouwen.

Basis voor de aanbeveling**Bepaling nierfunctie**

Onze aanbevelingen stroken met die van de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.¹⁷ De aanbeveling van NICE om de eGFR te schatten door middel van de MDRD-formule stoelt op vijf studies die de accuraatheid van de MDRD-formule en de Cockcroft-Gaultformule vergeleken in het voorspellen van de GFR.¹⁸ De MDRD-formule bleek accurater dan de Cockcroft-Gaultformule.

De gouden standaard om GFR te bepalen (via bepaling van de glomerulaire filtratie door de klaring te analyseren van een exogene marker zoals inuline, Cr-EDTA of iohexol) is tijdrovend en duur en wordt enkel gebruikt als een exacte waarde belangrijk is, zoals bij nierdonoren en bij de dosering van potentieel toxische chemotherapie.

Bepaling proteïnurie

Onze aanbevelingen stroken met die van de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease' en de SIGN-richtlijn 'Diagnosis and management of chronic kidney disease'.^{19,20}

Voor diabetici zijn de adviezen eenduidig: bepaling van de gecorrigeerde albuminurie wordt aanbevolen. Deze laboratoriumtest is sensitiever dan de gecorrigeerde proteïnurie, de detectie heeft therapeutische consequenties en de ziekteverzekering betaalt de test terug.

Voor hoogrisicopatiënten zonder diabetes is de keuze moeilijker: NICE beveelt bepaling van de gecorrigeerde albuminurie aan omwille van de grotere sensitiviteit; SIGN stelt daarentegen dat de gecorrigeerde proteïnurie kan worden gebruikt om CNl uit te sluiten bij patiëntenpopulaties met een hoge prevalentie van proteïnurie. Het staat echter nog niet vast of proteïnurie dan wel albuminurie het beste de progressie van CNl voorspelt bij patiënten zonder diabetes. De gecorrigeerde albuminurie is bovendien een duurdere labotest en wordt niet terugbetaald bij niet-diabetici.

Op basis van deze argumenten bevelen we bij niet-diabetici screening naar proteïnurie aan met bepaling van de gecorrigeerde proteïnurie.²¹

Voor de referentiewaarden van proteïnurie bij niet-diabetici nemen we de waarden van NICE over. Voor diabetici maakt NICE een onderscheid tussen mannen en vrouwen.

Hoe vaak screenen naar nierinsufficiëntie?**Aanbeveling**

- **Bepaal jaarlijks de eGFR bij alle risicopatiënten (Grade 2C).**
- **Bepaal jaarlijks de gecorrigeerde albuminurie bij diabetici (Grade 2C).**
- **Bepaal bij risicopatiënten zonder diabetes de gecorrigeerde proteïnurie (Grade 2C). Hoe vaak blijft onduidelijk. Hierbij stellen we wel een maximum voor van een keer per jaar.**

Toelichting

Een jaarlijkse bepaling van de eGFR is aangewezen bij patiënten met diabetes, hypertensie, een cardiovasculaire aandoening (ischemisch hartlijden, hartdecompensatie, perifere vaatlijden en cerebraal vaatlijden) of een familiale voorgeschiedenis van nierfalen.

Bij diabetici is daarbovenop een jaarlijkse (terugbetaalde) bepaling van de gecorrigeerde albuminurie noodzakelijk. We raden bij risicopatiënten zonder diabetes aan om de gecorrigeerde proteïnurie te bepalen, zelfs al is de eGFR nog normaal. Het blijft onduidelijk hoe dikwijls dit moet gebeuren. 'Gecorrigeerde proteïnurie' betekent dat er rekening wordt gehouden met de hoeveelheid creatinine in de urine. Het gaat om de urinaire proteïne-creatinineratio (en bij gecorrigeerde albuminurie om de urinaire albumine-creatinineratio).

Basis voor de aanbeveling

Dit advies is gebaseerd op de aanbevelingen van de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease' en de SIGN-richtlijn 'Diagnosis and management of chronic kidney disease'.^{22,23} NICE raadt bij risicogroepen een jaarlijkse bepaling van de eGFR aan; dit advies berust louter op consensus. SIGN adviseert een 'regelmatige' bepaling van de eGFR bij diabetici en een jaarlijkse bepaling bij patiënten met hypertensie.

Er is geen wetenschappelijk bewijs of consensus met betrekking tot de frequentie van proteïnuriebepaling bij risicopatiënten zonder diabetes. Bij diabetici raden NICE en SIGN een jaarlijkse bepaling aan. Voorlopig zijn er onvoldoende argumenten om dit advies te extrapoleren naar alle risicopatiënten.

DEEL 2: DIAGNOSE

Welke labobepalingen aanvragen om de diagnose van CNI te stellen?

Aanbeveling

- Bepaal de eGFR minstens driemaal in negentig dagen (op basis van consensus).
- Denk bij plots sterk gedaalde nierfunctie aan de mogelijkheid van een acute nierinsufficiëntie en overleg zo nodig met een nefroloog over de verder te nemen stappen.
- Stel de diagnose CNI bij een eGFR <60 ml/min/1,73 m² gedurende minstens negentig dagen.
- Bepaal de gecorrigeerde albuminurie of gecorrigeerde proteïnurie bij een eGFR <60 ml/min/1,73 m² (Grade 1C).
- Bepaal het stadium van nierinsufficiëntie aan de hand van de eGFR (op basis van consensus) (tabel 1).

Toelichting

Bij een plots gedaalde nierfunctie moet eerst en vooral acute nierinsufficiëntie uitgesloten worden. Hoewel de aanpak van acute nierinsufficiëntie buiten het bestek van deze richtlijn valt, zijn de auteurs en experts van oordeel dat deze ernstige diagnose hier zeker vermeld moet worden. Deze diagnose

Tabel 1: Bepaling van het stadium aan de hand van de K/DOQI-classificatie.²⁴

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

mag absoluut niet gemist worden. De diagnostische oppuntstelling en aanpak van acute nierinsufficiëntie gebeurt het best in overleg met de nefroloog.

Om de diagnose CNI te stellen zijn er drie eGFR-berekeningen nodig in negentig dagen. Deze drie waarden geven bovendien een eerste idee van de progressiesnelheid en bepalen de frequentie van de volgende eGFR-bepalingen. De diagnose van chronische progressieve nierinsufficiëntie wordt gesteld bij een eGFR die afneemt met meer dan 5 ml/min/1,73 m² in één jaar.

Bij patiënten met een eGFR <60 ml/min/1,73 m² is het nodig om nierschade op te sporen aan de hand van de gecorrigeerde albuminurie of proteïnurie op een ochtendurinestaal. Het al dan niet aanwezig zijn van nierschade is belangrijk voor de prognose. Bij diabetici raden we als test de gecorrigeerde albuminurie aan. Deze test wordt voor diabetici terugbetaald. Bij niet-diabetici raden we als test de gecorrigeerde proteïnurie aan.

Aanvullende tests voor diagnostische oppuntstelling zijn afhankelijk van het K/DOQI-stadium.

K/DOQI staat voor 'The Kidney Disease Outcome Quality Initiative', een Amerikaanse organisatie die richtlijnen maakt rond nierinsufficiëntie. De K/DOQI-classificatie wordt internationaal gebruikt. In de praktijk wordt meestal geen onderscheid meer gemaakt tussen stadium 1 en 2. Het labo geeft de exacte waarde van een eGFR >60 ml/min/1,73 m² immers niet, omdat deze mogelijk een onderschatting is.

Basis voor de aanbeveling

De aanbevelingen met betrekking tot de bepaling van eGFR zijn overgenomen uit de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.²⁵ Ook de aanbevelingen rond gecorrigeerde albuminurie en gecorrigeerde proteïnurie zijn gebaseerd op de NICE-richtlijn (zie ook blz. 4). De classificatie is gebaseerd op een internationaal aanvaarde consensus (K/DOQI).²⁶

Welke technische onderzoeken aanvragen in het kader van de diagnostische oppuntstelling?

Aanbeveling

Stel een echografie van de nieren en urinewegen voor bij patiënten met CNI en een van de volgende symptomen of diagnoses (*Grade 1C*):

- progressieve nierinsufficiëntie (eGFR-daling van meer dan 5 ml/min/1,73 m² in een jaar of meer dan 10 ml/min/1,73 m² in vijf jaar);
- macroscopische hematurie;
- obstructie van de urinaire tractus;
- familiale voorgeschiedenis van polycystische nierziekten bij patiënten ouder dan twintig jaar;
- chronische nierziekte stadium 4 of 5 (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Toelichting

Een echografie wordt uitgevoerd om:

- aanwezigheid, grootte en vorm van de nieren vast te stellen;
- de aanwezigheid van urinaire obstructie na te gaan;
- structurele afwijkingen in het licht te stellen.

Onder symptomen van obstructie van de urinaire tractus verstaan we een verandering van de mictie, die zich uit in klachten zoals het moeilijk op gang komen van het plassen, een zwakkere urinestraal, moeilijk te bedwingen aandrang, niet helemaal leeg kunnen plassen en toegenomen mictiefrequentie.

Voorbeelden van structurele afwijkingen van de nier zijn een tumoraal proces, status van nefrectomie of urologische stent. Een echografie kan heel wat informatie leveren, maar heeft ook een aantal beperkingen. Zo is het uitsluiten van de autosomaal dominante vorm van polycystische nieren onmogelijk bij personen onder de twintig jaar.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn overgenomen uit de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.²⁷ Door gebrek aan goede studies zijn deze aanbevelingen op consensus gebaseerd. Deze aanbevelingen stoelen op de kennis van welke informatie een echografie kan geven. Aangezien deze diagnostiek geen nadelen heeft, de kost vrij laag is en er mogelijk reversibele oorzaken worden vastgesteld, raden ook wij dit onderzoek sterk aan in bovengenoemde situaties.

Welke labobepalingen aanvragen om complicaties van CNI op te sporen?

Aanbeveling

- Indien nog niet bepaald, controleer het hemoglobinegehalte bij patiënten met CNI-stadium 3B, 4 en 5 (GFR <45 ml/min/1,73 m²) om anemie op te sporen. Bepaal de verdere testfrequentie volgens de gemeten waarden en de klinische omstandigheden (*Grade 1C*).
- Bepaal de serumconcentraties van calcium, fosfaat, bicarbonaat, parathormoon en 25-OH-vitamine D bij patiënten met CNI-stadium 4 of 5 (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Bepaal de verdere testfrequentie volgens de gemeten waarden en de klinische omstandigheden. Bij twijfel, vraag specialistisch advies (*Grade 1C*).

Toelichting

Bepaling van het hemoglobinegehalte wordt aanbevolen vanaf stadium 3B. Het is belangrijk te weten dat bij vaststelling van anemie bijkomende onderzoeken moeten gebeuren om de aard ervan te achterhalen. 'Renale anemie' is een uitsluitingsdiagnose.

Routinebepaling van calcium, fosfaat, bicarbonaat, parathormoon en vitamine D-concentratie bij patiënten met CNI-stadium 1, 2, 3A of 3B wordt niet aanbevolen.

Voor het bepalen van het parathormoon geeft het laboratorium soms richtlijnen met betrekking tot de bewaring van het bloedstaal en de tijd tussen afname en analyse. Contacteer hiervoor het laboratorium waarmee u werkt.

De correcte test voor opsporen van vitamine D is de 25-OH-vitamine D-bepaling en niet de 1,25-OH-vitamine D-bepaling. Deze laatste is zeer duur en levert geen extra informatie op, tenzij in erg uitzonderlijke situaties.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met deze van de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.²⁸ De aanbeveling van NICE in verband met de bepaling van parathormoon, calcium, fosfaat en vitamine D is gebaseerd op vijf cross-sectionele studies.²⁹ Hieruit blijkt dat een stoornis in het parathormoon-, calcium-, fosfaat- en vitamine D-metabolisme pas voorkomt bij gevorderde nierinsufficiëntie. Daarom is het niet nodig om deze routinematig te bepalen bij stadium 1, 2, 3A en 3B, maar wel vanaf stadium 4.

De richtlijn van NICE adviseert de bepaling van parathormoon vanaf stadium 4, het zorgtraject vanaf stadium 3B. De auteurs volgen hier de adviezen van NICE. Op basis van recente studies adviseren de auteurs om bij stadium 4 en 5 ook metabole acidose op te sporen via bicarbonaatbepaling.³⁰

Anemie komt relatief vroeg voor in de progressie van CNI. NICE baseert zich op een studie uit de eerste lijn waaruit blijkt dat de prevalentie van anemie sterk stijgt vanaf stadium 3B.

DEEL 3: BEHANDELING

De behandeling van CNI heeft als doel de progressie van CNI te vertragen en het cardiovasculaire risico te verlagen.

Wat is de niet-medicamenteuze behandeling van CNI?

De niet-medicamenteuze behandeling van CNI bestaat uit patiënteneducatie over de ziekte en de consequenties ervan op vlak van behandeling, opvolging en progressie en uit leefstijladviezen. Een patiëntenfolder meegeven is zinvol (zie www.domusmedica.be/patientenfolders).

Welke informatie en educatie geven aan patiënten met CNI?

Aanbeveling

Geef de patiënt met CNI informatie (mee) over volgende topics (*op basis van consensus*):

- Wat is CNI en hoe treft dit de patiënt?
 - Wat doen de nieren?
 - Hoe worden de nieren nagekeken?

- **Waarom moeten de nieren nagekeken worden?**
- **Wat betekent het resultaat van de niertest?**
- **Wat zijn nierschadelijke producten en situaties?**
- **Hoe kan de patiënt zich het best voorbereiden op een consultatie bij de huisarts of nefroloog?**
- **Welke behandelingen zijn er voor CNI?**
- **Wat kan de patiënt doen om zijn ziekte op te volgen en te beïnvloeden (zelf of met behulp van de arts)?**

Toelichting

De informatie is uiteraard afhankelijk van het stadium van nierinsufficiëntie en de evolutie. Controleer ook met de patiënt of alle informatie voldoende begrepen is; vooral bij ouderen is dit erg belangrijk. Er kan ter ondersteuning van de consultatie en de mondelinge informatie een patiëntenfolder meegegeven worden (zie www.domusmedica.be/patientenfolders).

Basis voor de aanbeveling

De NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease' vond geen studies over patiënteneducatie bij patiënten in stadium 1 tot 4.³¹ Dit werd enkel onderzocht bij patiënten in stadium 5 en aan hen werd gevraagd welke informatie zij graag hadden gekregen. Op basis van deze feedback wordt een patiëntenfolder voorgesteld (zie www.domusmedica.be/patientenfolders).

Welke leefstijladviezen geven aan patiënten met CNI?

Aanbeveling

- Stimuleer patiënten met CNI om aan lichaamsbeweging te doen (Grade 1B), een gezond gewicht na te streven (Grade 1C) en te stoppen met roken (Grade 1B).
- Als dieetadvies rond kalium, fosfaat, proteïne, calorie en zout aangewezen lijkt bij patiënten met gevorderde CNI, overleg dan met de nefroloog en verwijs naar een gespecialiseerde diëtist(e) (Grade 2C).

Toelichting

Aangezien sterfte bij patiënten met nierinsufficiëntie vooral een gevolg is van cardiovasculaire factoren, zijn adviezen voor meer lichaamsbeweging, rookstop en gezond gewicht zeker aangewezen.

Een gezonde voeding en voldoende drinken (ongeveer 1,5 liter water per dag) zijn voor iedereen belangrijk en slechte voedingsgewoonten met te veel vlees en zout komen frequent voor. Dieetadvies heeft als doel het cardiovasculaire risico van patiënten met CNI te verlagen. Zoutbeperking kan bijdragen tot de behandeling van hypertensie, terwijl voeding met weinig verzadigde vetzuren de cholesterolwaarde kan verlagen. Dergelijk dieetadvies kan door de huisarts worden gegeven.

Daarnaast heeft gespecialiseerd dieetadvies bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie ook als doel malnutritie, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie en problemen van zout- en wateropstapeling te voorkomen en te behandelen. Dit gespecialiseerd dieetadvies is echter geen taak van de huisarts, maar van een gespecialiseerd diëtist(e) en gebeurt steeds in overleg met de

nefroloog. Een eiwitbeperkend dieet kan, zonder goede begeleiding en opvolging, bijvoorbeeld tot malnutritie leiden. Een lijst van gespecialiseerde diëtisten is te verkrijgen bij de zorgtrajectpromotoren.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.³²

Leefstijladviezen

Er zijn geen harde wetenschappelijke bewijzen die aangeven dat patiënten met CNI meer baat hebben bij deze leefstijladviezen. NICE beveelt toch aan om leefstijladviezen te geven, omwille van het verhoogde cardiovasculaire risico van deze patiënten.

Voor rookstop is er wel bewijs dat rokers meer kans hebben op het eindstadium nierfalen.^{33,34}

Dieet

NICE erkent het belang van gespecialiseerd dieetadvies (na overleg met de nefroloog) in de behandeling van hyperkaliëmie, hyperfosfatemie en zout- en wateropstapeling bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie. Voor stadium 1 tot en met 3 raden de auteurs na consensus geen dieetadvies aan, tenzij bij hypertensie (zoutarm) of hypercholesterolemie (arm aan verzadigde vetzuren).

Wat is de medicamenteuze behandeling van CNI?

Aanbeveling

- Streef bij alle patiënten met CNI naar een systolische bloeddruk tussen 120 en 139 mmHG en een diastolische bloeddruk tussen 60 en 89 mmHG (Grade 1B).
- Een ACE-inhibitor (ACE-I) heeft als antihypertensivum de voorkeur bij alle diabetespatiënten met CNI en bij alle patiënten met een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 270 mg/g (30 mg/mmol) (Grade 2B) (figuur 2).
- Geef een ACE-I aan alle diabetespatiënten met een gecorrigeerde albuminurie van meer dan 20 mg/g (2,5 mg/mmol) bij mannen en van meer dan 30 mg/g (3,5 mg/mmol) bij vrouwen en dit ongeacht de bloeddruk (Grade 2B).
- Geef een ACE-I aan alle patiënten met een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 900 mg/g (100 mg/mmol) en dit ongeacht de bloeddruk (Grade 1B).

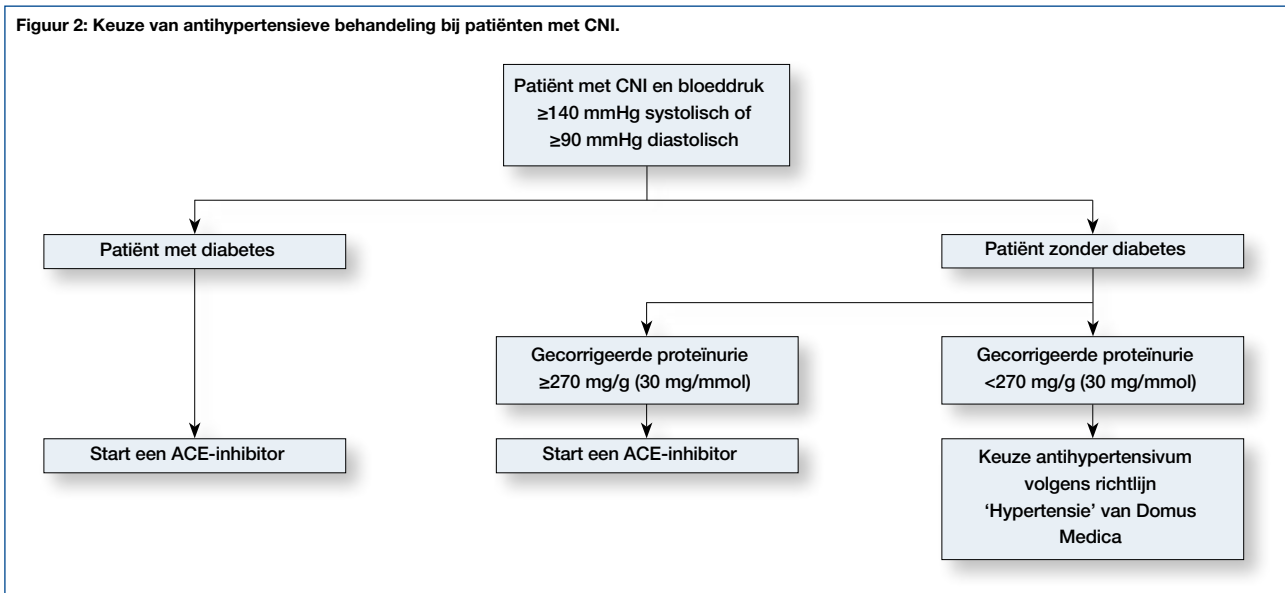
Toelichting

Bloeddrukcontrole

Streef een goede bloeddrukcontrole na bij alle patiënten met CNI. Zowel een te hoge als een te lage bloeddruk is geassocieerd met een slechtere uitkomst.

Voor de behandeling van hypertensie bij niet-diabetische patiënten met CNI zonder proteïnurie (of gecorrigeerde proteïnurie van minder dan 30 mg/mmol) zijn alle antihypertensiva doeltreffend. Kies een antihypertensiebehandeling volgens de aanbevelingen van de richtlijn 'Hypertensie' van Domus Medica

Figuur 2: Keuze van antihypertensieve behandeling bij patiënten met CNl.



om de progressie van CNl te voorkomen of te verbeteren.³⁵ In afwezigheid van enige andere comorbiditeit is een diureticum de eerste keuze om hypertensie te behandelen (*Grade 1B*).

Blokkering van het renine-angiotensinesysteem

Start een behandeling met een ACE-I bij de volgende patiënten (figuur 2):

- diabetici met een gecorrigeerde albuminurie van meer dan 20 mg/g (2,5 mg/mmol) bij mannen en meer dan 30 mg/g (3,5 mg/mmol) bij vrouwen, ongeacht de aanwezigheid van hypertensie of het CNl-stadium (*Grade 2B*).
- niet-diabetici met CNl en hypertensie en een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 270 mg/g (30 mg/mmol) (*Grade 2B*).

Start ook een ACE-I bij niet-diabetici met CNl en een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 900 mg/g (100 mg/mmol), ongeacht de aanwezigheid van hypertensie of cardiovasculaire aandoeningen (*Grade 1B*).

Schakel over op een angiotensinereceptorblokker (ARB) bij intolerantie voor de ACE-I. Er is geen bewezen verschil tussen de verschillende ACE-I's of ARB's.

Richtlijnen vóór opstart (figuur 3)

- Bepaal bij patiënten met CNl eerst serumkalium en eGFR vóór opstart van een behandeling met ACE-I/ARB. Als de serumkaliumconcentraties significant boven de normale referentiewaarden liggen (>5,0 mmol/l), wordt geen behandeling met ACE-I/ARB opgestart (cave: pseudohyperkaliëmie door fouten in de staalname en -verwerking).
- Staat hyperkaliëmie het gebruik van ACE-I/ARB in de weg, evalueer, onderzoek en behandel eerst de andere oorzaken van hyperkaliëmie en bepaal dan opnieuw de serumkaliumconcentratie.
- Gelijktijdig voorschrijven van medicatie die hyperkaliëmie in de hand werkt, is geen contra-indicatie voor het gebruik van ACE-I/ARB, maar weet wel dat frequente controle van de serumkaliumconcentratie noodzakelijk kan zijn.

Richtlijnen na opstart (figuur 3)

- Herhaal de serumkalium- en eGFR-bepalingen tussen een en twee weken na opstart van ACE-I/ARB of na het opdrijven van hun dosis.
- Stijgt de serumkaliumconcentratie boven 6,0 mmol/l, stop dan eerst andere medicatie die hyperkaliëmie in de hand werkt. Blijft de serumkaliumconcentratie desondanks toch boven 6,0 mmol/l, stop dan de behandeling met ACE-I/ARB.
- Wanneer ACE-I/ARB opgestart of de dosis opgedreven is, verander dan in geen geval de dosis wanneer de eGFR met minder dan 25% daalt ten opzichte van de baseline vóór behandeling, of het plasmacreatinine met minder dan 30% stijgt ten opzichte van de baseline. Herhaal de bepalingen na een tot twee weken.
- Wanneer de eGFR wijzigt met 25% of meer of het plasmacreatinine met 30% of meer, onderzoek of er andere oorzaken zijn voor de verslechtering van de nierfunctie, zoals volume-depletie of gelijktijdige medicatie (bijvoorbeeld NSAID's). Zo ja, corrigeer deze oorzaken. Kan er geen andere oorzaak worden gevonden, stop de behandeling met ACE-I/ARB of verminder de dosis tot een tolereerbare lagere dosis en voeg, indien nodig, een ander antihypertensivum toe.
- Het gebruik van ACE-I/ARB wordt normaal gezien niet beïnvloed door de leeftijd. Het is niet bewezen dat het juiste gebruik in een oudere populatie geassocieerd is met een groter risico op bijwerkingen.

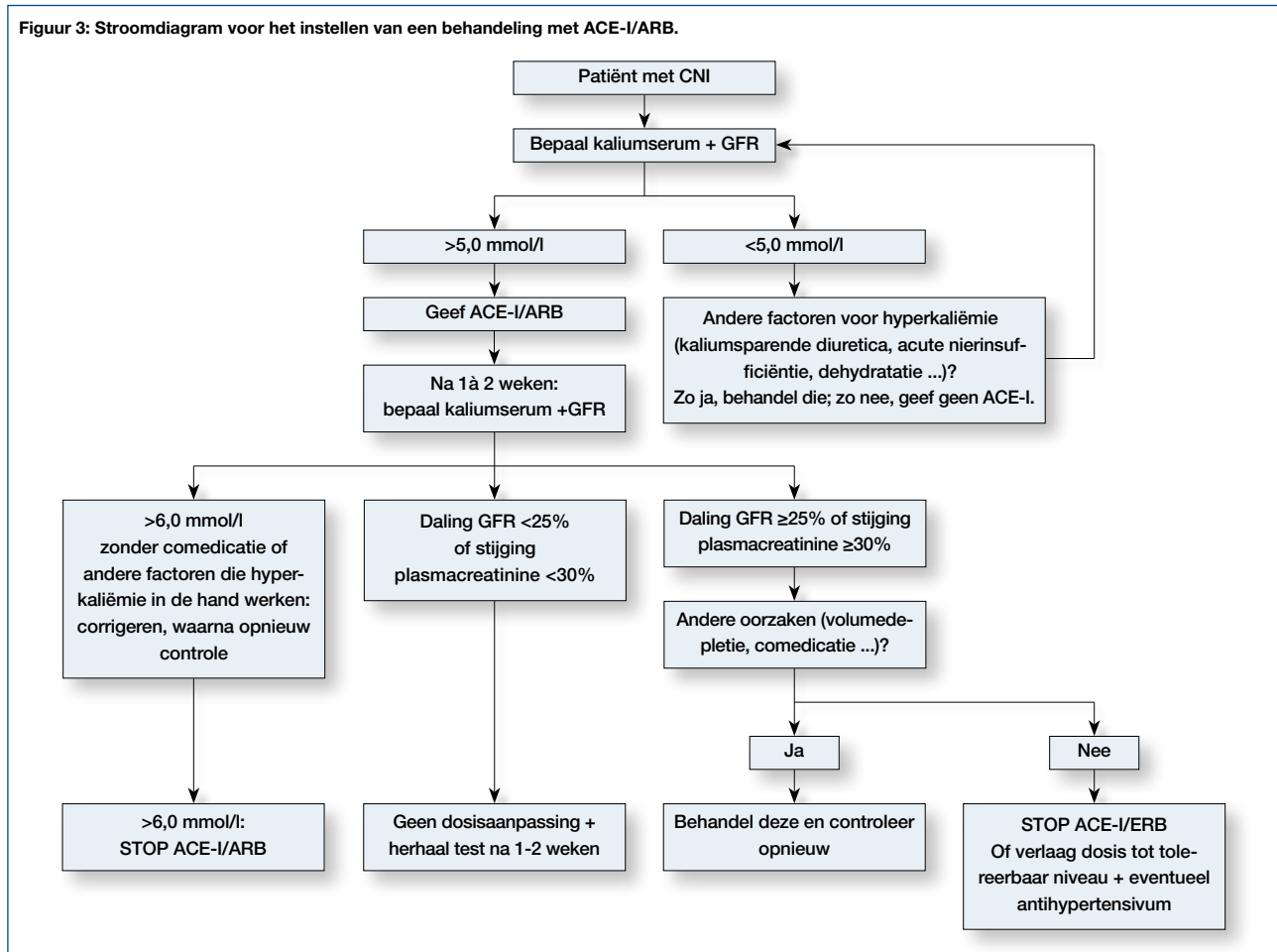
Preventie van cardiovasculaire aandoeningen

Er zijn geen redenen om bij een patiënt met CNl af te wijken van de aanpak volgens het cardiovasculaire algoritme (*Grade 1A*). CNl vormt geen contra-indicatie voor aspirine in lage dosis (*Grade 1B*).

Andere medicatie

Controleer alle medicatiedosissen en pas zo nodig aan bij falende nierwerking. Zet, indien mogelijk, alle medicatie stop die mogelijke nevenwerkingen op de nierfunctie heeft of die

Figuur 3: Stroomdiagram voor het instellen van een behandeling met ACE-I/ARB.



complicaties ten gevolge van verminderde nierwerking kan veroorzaken (zie *bijlage blz. 19-20*).

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met de richtlijn van NICE 'Chronic kidney disease'.³⁶

Bloeddrukcontrole heeft een gunstig effect op het cardiovasculaire risico en de progressie van nierinsufficiëntie. De literatuur suggereert dat een bloeddruk boven of onder de optimale waarden een slechtere uitkomst geeft, maar niet alle studies tonen dezelfde trend.

De NICE-richtlijn raadt striktere bloeddrukstreefwaarden aan, afhankelijk van de proteïnurie. Bij diabetici of bij een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 30 mg/mmol wordt gestreefd naar een systolische bloeddruk tussen 120 en 129 mmHg en een diastolische bloeddruk tussen 60 en 80 mmHg. Nochtans is er in de recente literatuur onvoldoende bewijs te vinden voor deze striktere streefwaarden.³⁷ Gezien de studies elkaar tegenspreken en ook hypotensie geassocieerd is met een slechtere uitkomst, nemen de auteurs deze aanbeveling niet over.

Bij CNI zonder diabetes of proteïnurie is er geen reden om af te wijken van de standaardbehandeling van hypertensie. CNI is geen absolute contra-indicatie voor het gebruik van een diureticum. Weet wel dat het gebruik van een diureticum gepaard gaat met enkele mogelijke complicaties zoals veran-

deringen van het serumkalium en dehydratie. Deze verdienen extra aandacht bij patiënten met CNI.

Zoals blijkt uit de NICE-richtlijn, is er voldoende bewijs dat patiënten met CNI en proteïnurie die met een ACE-I/ARB behandeld worden, een betere cardiovasculaire outcome hebben, een verlaging van de proteïnurie en een vertraging van de progressie van de nierfunctie vertonen.

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat het routinegebruik van statines de progressie van CNI in gunstige zin beïnvloedt.³⁸ Het gebruik van statines bij patiënten met CNI blijft uiteraard wel aangewezen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen.³⁹

Wat is de behandeling van complicaties van nierfalen?

Aanbeveling

- Dien EPO en ijzer toe om anemie van renale oorsprong te behandelen (Grade 1C).
- Overweeg toediening van vitamine D bij een tekort aan 25-OH-vitamine D of te hoog parathormoon (Grade 2B):
 - colecalciferol of ergocalciferol bij patiënten met CNI-stadia 1, 2 en 3 (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) met vitamine D-tekort;
 - alfacalcidol of calcitriol bij patiënten met CNI-stadia 4 en 5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) met secundaire hyperparathyroïdie ondanks behandeling met colecalciferol of ergocalciferol.
- Monitor, in deze gevallen, het serumcalcium en fosfaat.

- **Monitor serumkalium vóór en na opstart van ACE-I of ARB (figuur 3). Controleer bij hyperkaliëmie eerst of er medicamenteuze oorzaken zijn en overweeg daarna om via dieetmaatregelen de kaliuminname te beperken (Grade 1C).**
- **Overweeg bij een metabole acidose de toediening van natriumbicarbonaat per os (Grade 1B).**

Toelichting

De mogelijke complicaties van CNI zijn anemie, vitamine D-tekort, stoornissen in de calcium- en fosfaathuishouding, hyperkaliëmie of metabole acidose.

Anemie

Bij CNI is er sprake van anemie bij een hemoglobine van minder dan 11 g/dl. Boven deze waarde hoeft de anemie niet gecorrigeerd te worden. De diagnose van anemie door ijzer-tekort wordt gesteld bij een ferritine van minder dan 100 ng/ml en bij een ferritine van meer dan 100 ng/ml met een transferrinesaturatie van minder dan 20%.⁴⁰ Ook andere oorzaken van anemie dienen te worden uitgesloten, zoals bloedverlies (duidelijk of occult), een verminderd halfleven van circulerende rode bloedcellen en foliumzuur- en vitamine B12-deficiënties.

Erytropoëetine (EPO)

EPO wordt gegeven aan patiënten met door CNI veroorzaakte anemie, wanneer verwacht wordt dat zij op vlak van levenskwaliteit en fysieke conditie hiervan beterschap zullen onder vinden.⁴¹ Voor het geven van EPO is het essentieel andere oorzaken van anemie uit te sluiten en de ijzerreserves van de patiënt, indien nodig, aan te vullen. Behandeling beoogt het stabiel houden van een hemoglobine tussen 10 en 11,5 g/dl. Stijgt de hemoglobine boven 12 g/dl of daalt die onder 11 g/dl, dan wordt de therapie aangepast.⁴²

Patiënten die EPO krijgen, moeten ook ijzer nemen om een ferritine tussen 200 en 800 ng/ml en een transferrinesaturatie van meer dan 20% te behouden. Als de perorale ijzerbehandeling niet volstaat of verdragen wordt, kan ijzer ook intraveneus worden toegediend.

Controleer de hemoglobine tijdens de opstart van EPO om de twee tot vier weken, tijdens de onderhoudsperiode van EPO om de een tot drie maanden en frequenter bij elke dosisaanpassing.

Controleer serumferritine en transferrinesaturatie om de één tot drie maanden. Het is niet zinvol deze waarden te controleren minder dan een week na het intraveneus toedienen van ijzer.

EPO is in België enkel verkrijgbaar via de ziekenhuisapotheek, ofwel op eerste voorschrift van een specialist verbonden aan een erkend dialysecentrum, ofwel in kader van een zorgtrajectcontract CNI met vermelding 'ZTN' op het voorschrift. Patiënten met een eGFR <45 ml/min en een hematocriet onder 33% krijgen EPO terugbetaald.

EPO wordt subcutaan of intraveneus toegediend. De frequentie van toediening varieert volgens de gebruikte vorm. Bij 20-30% van de patiënten die EPO nemen, is de belangrijkste nevenwerking hypertensie omwille van verhoogde nabelas-

ting en viscositeit. Er is ook een verhoogd risico op trombose. Voorzie daarom zeker een adequate antitromboseprofylaxe bij orthopedische ingrepen. Hypokaliëmie veroorzaakt door EPO is zeldzaam.

Vitamine D

Vitamine D-deficiëntie bij mensen met nierinsufficiëntie stadia 1, 2, 3A en 3B is meer dan waarschijnlijk het gevolg van beperkte inname uit de voeding of te weinig blootstelling aan zonlicht. Renale hydroxylatie of activatie van vitamine D is in deze stadia normaal. Vitamine D-tekort hoeft in deze stadia dus niet actief opgespoord te worden.

Hyperkaliëmie

Als de nierfunctie afneemt, neemt ook het vermogen van de nier af om kalium uit te scheiden. Verschillende medicamenteuze behandelingen (ACE-I, ARB, NSAID's, co-trimoxazole en kaliumsparende diuretica zoals spironolactone) remmen de tubulaire kaliumsecretie nog verder af en zorgen op die manier voor een verdere daling van de kaliumexcretie.

Metabole acidose

Bij een sterk gedaalde nierfunctie kan de nier onvoldoende H⁺ excreteren en ontstaat er metabole acidose. Een acidose van <18 mmol/l wordt het best gecorrigeerd door de inname van natriumbicarbonaat per os. Dit natriumbicarbonaat moet magistraal voorgeschreven worden en wordt het best buiten de maaltijden genomen om de acidose die er na een maaltijd ontstaat, te corrigeren. Een startdosis van 2x1 g wordt vaak aanbevolen; deze dosis kan later aangepast worden op basis van de bicarbonaatwaarden.

Basis voor de aanbeveling

Anemie

Deze aanbevelingen stroken met de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.⁴³

De aanbeveling voor de bepaling van hemoglobine strookt met de Domus Medica-richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen (deel I)'.⁴⁴ Uit epidemiologische gegevens van een studie in de eerste lijn blijkt dat de prevalentie van anemie stijgt bij dalende eGFR en dat anemie relatief vroeg in het ziekteverloop optreedt.⁴⁵ Om deze redenen beveelt NICE aan om vanaf stadium 3B naar anemie te screenen.

Voor het bepalen van ijzertekort volgen wij de NICE-richtlijn 'Anaemia management in people with chronic kidney disease'.⁴⁶ Deze aanbeveling stoelt op enkele studies die het effect van ijzertoeiening op bepaalde parameters hebben bekeken. Deze richtlijn maakt een onderscheid tussen absoluut en relatief ijzertekort; een onderscheid dat wij niet maken, aangezien beide opties tot dezelfde behandeling leiden. Ferritine is een acuut fase-eiwit, dat vaak stijgt bij inflammatoire ziektes zoals CNI, waardoor een hogere afkapwaarde gehanteerd wordt in vergelijking met de algemene populatie. Dit afkappunt is louter gebaseerd op consensus.

Erythropoëtine (EPO)

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de NICE-richtlijn 'Anaemia management in people with chronic kidney disease', die concludeert dat er alleen bewijs is voor het effect van EPO op de kwaliteit van leven, maar niet op andere parameters zoals mortaliteit en hospitalisatie.⁴⁷

Voor de aanbeveling in verband met de hemoglobine-streefwaarden baseert NICE zich op een Cochrane meta-analyse.⁴⁸ Hogere hemoglobinewaarden gaan immers gepaard met een sterke stijging van de mortaliteit.

Er bestaat geen wetenschappelijk bewijs over de juiste dosis, frequentie van toediening, preparaat, wijze van toediening of over de controle-intervals. De aanbeveling stoelt dus louter op consensus.

Vitamine D, calcium- en fosfaathuishouding

Het advies voor het geven van de juiste vormen van vitamine D en het controleren van de calciumspiegels is gebaseerd op de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.⁴⁹ Anderzijds besluit een Cochrane review dat er geen bewijs is dat het systematisch geven van vitamine D en vitamine D-analogen een verbetering geeft op harde eindpunten.⁵⁰

Hyperkaliëmie

Deze aanbeveling is deels gebaseerd op consensus en deels op de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.⁵¹

Metabole acidose

Recente studies tonen aan dat er, naast indirect bewijs uit observationele studies, ook bewijs is uit gerandomiseerde interventiestudies dat correctie van metabole acidose een gunstig effect heeft.⁵² Hoewel deze bewijsvoering nog beperkt is, nemen wij ze toch op in deze richtlijn, omwille van de haalbaarheid van de toediening van natriumbicarbonaat per os.

DEEL 4: OPVOLGING**Wat is de kans op evolutie naar terminaal nierfalen bij patiënten met CNI? Welke factoren voorspellen deze kans?**

De absolute kans dat een hoogrisicopatiënt (GFR 15 tot 30 en macroalbuminurie) terminaal nierfalen ontwikkelt, bedraagt ongeveer 4% per jaar. Een lagere eGFR, een daling van de eGFR in de tijd, de aanwezigheid van proteïnurie (macro > micro >geen) en het optreden van complicaties van nierfalen, zijn factoren die een verhoogde kans op het ontwikkelen van terminaal nierfalen voorspellen.

Toelichting

Met de eGFR-waarde en eventuele proteïnurie is het mogelijk een goede schatting te maken van de relatieve kans om eventueel terminaal nierfalen te ontwikkelen. Dit relatieve risico is gebaseerd op een longitudinaal grootschalig cohortonderzoek van Hallan et al. en een recente meta-analyse.^{53,54} Deze studies tonen dat het absolute risico op terminaal nierfalen voor de referentiegroep van patiënten met een eGFR >60 en geen albuminurie ongeveer 4/100 000 patiëntjaren bedraagt. Bij een

eGFR van 45 ml/min is het risico ongeveer viermaal hoger, bij een GFR van 15 ml/min ongeveer 450 maal groter. Ook de aanwezigheid van proteïnurie verhoogt dit risico. Het risico op terminaal nierfalen is 13 en 18 maal hoger bij een gecorrigeerde albuminurie van respectievelijk 30 mg/g of 1000 mg/g. Deze risico's van proteïnurie en lage eGFR zijn additief, dus voor de groep met een zeer hoog relatief risico (eGFR 15 tot 30 en macroalbuminurie) is de kans op terminaal nierfalen ongeveer 4%. Meerdere onderzoeken tonen aan dat, naast de eGFR en proteïnurie, het ook belangrijk is om een idee te hebben van de complicaties van nierfalen (die een negatieve invloed hebben op de levensduur van de nier) en de evolutie van de eGFR in de tijd. Een negatieve evolutie van de eGFR met 10 of meer ml per 5 jaar is snel en verhoogt de kans op het evolueren naar terminaal nierfalen.⁵⁵

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op verschillende grote longitudinale cohortstudies die de kans op evolutie naar terminaal nierfalen en de voorspellende factoren voor deze verhoogde kans in kaart brachten.⁵⁶

Welke onderliggende risicofactoren versnellen de achteruitgang van de nierfunctie?

Uit de gegevens van verschillende cohortstudies opgenomen in de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease' blijken volgende risicofactoren de achteruitgang van de nierfunctie te bevorderen: cardiovasculaire aandoening, proteïnurie, hypertensie, diabetes, roken, etniciteit (zwart of Aziatisch), chronisch gebruik van NSAID's en postrenaal nierlijden.⁵⁷

Welke labobepalingen (en hoe frequent) aanvragen in de opvolging van patiënten met CNI?**Aanbeveling**

- Het aanbevolen basiscontroleschema van de eGFR is (op basis van consensus):

Stadium	GFR	Test (Grade 1B)	Frequentie (Grade 2C)
1 en 2	≥ 60	eGFR	eGFR jaarlijks
3A	45-59	eGFR	zesmaandelijks
3B	30-44	eGFR	zesmaandelijks
4	15-29	eGFR	min. driemaandelijks

- Pas dit basisschema aan, afhankelijk van de aanwezige en andere risicofactoren op het ontwikkelen van terminaal nierfalen en de evolutie van de eGFR.
- Laat de frequentie van het opsporen van proteïnurie en complicaties afhangen van de eGFR, de evolutie van de eGFR en medicamenteuze therapie.

Toelichting

Bij patiënten met CNI is een regelmatige bepaling van de eGFR noodzakelijk. Het controleschema geeft de aanbevolen frequentie aan, afhankelijk van de klinische situatie. Zo zijn ziekte, heelkundige ingrepen en een snel dalende eGFR redenen om vaker bloedafnames te doen. Een zeer stabiele

nierfunctie over de jaren heen kan een argument zijn om de eGFR minder frequent te bepalen (zie ook blz. 3).

We bevelen voor de monitoring van diabetische nefropathie een bepaling aan van de gecorrigeerde albuminurie en voor de monitoring van nierschade bij niet-diabetici de gecorrigeerde proteïnurie. De frequentie waarmee deze tests moeten worden uitgevoerd, is echter onduidelijk. Wij stellen bij consensus bovenstaand controleschema voor.

Basis voor de aanbeveling

Nierfunctie

Deze aanbeveling is deels gebaseerd op de consensus van de auteurs van de NICE-richtlijn 'Chronic kidney disease'.⁵⁸ Op basis van de conclusies van meerdere cohortstudies voegen de auteurs hieraan toe dat de arts bij een negatieve evolutie van de nierfunctie het beste een herevaluatie van de andere factoren overweegt.^{59,60}

Proteïnurie

De aanbevelingen stroken met de NICE-richtlijnen 'Chronic kidney disease' en de SIGN-richtlijn 'Diagnosis and management of people with chronic kidney disease'.^{61,62}

Welke voorzorgen nemen bij bepaalde technische onderzoeken?

Aanbeveling

- Bepaal de eGFR vóór elk contrastonderzoek, als er geen recente (laatste 12 maanden) waarde gekend is (Grade 1B).
- Geef de nierfunctie door aan wie het onderzoek of de ingreep doet en overleg bij planning van het onderzoek over de te nemen preventieve maatregelen (Grade 1B).
- Spreid de onderzoeken indien mogelijk in de tijd (interval van minimum twee weken) en controleer steeds de eGFR vóór een nieuw onderzoek plaatsvindt (Grade 1B).

Toelichting

Het gebruik van (vooral jodiumhoudende) contrastmiddelen is potentieel nefrotoxisch en deze nevenwerking is niet zeldzaam. Hoe slechter de aanvankelijke nierfunctie en hoe hoger de contrastdosis, hoe vaker deze contrastgeïnduceerde nefrotoxiciteit voorkomt. Een individuele afweging van de mogelijke baten van het onderzoek is dus nodig bij elke patiënt. Een hoger risico op contrastgeïnduceerde nefrotoxiciteit komt vooral voor bij patiënten met een eGFR onder de 45 ml/min of tussen 45-60 ml/min en met twee of meer van volgende risicofactoren: diabetes mellitus, perifere vaatandoeningen, symptomatische hypotensie, hagedosiscontrast, NSAID-gebruik en/of diureticagebruik.

Preventieve maatregelen kunnen de toxiciteit verminderen: het gebruik van laag osmolaire contraststoffen, voldoende hydratatie of tijdelijk stoppen van diuretica of NSAID's en een interval van minstens twee weken tussen twee contrastonderzoeken. Er wordt ook toxiciteit gerapporteerd met gadoliniumhoudende contrastmiddelen, maar dit is erg zeldzaam en komt enkel voor bij patiënten met CNI-stadium 4 en vooral 5.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op enkele studies die de verschillende contrastmedia en preventieve strategieën (N-acetylcysteïne, hydratatie ...) onderzochten.⁶³ Twee ervan zijn grote cohortstudies die de oorzaken nagingen van acuut dalen van de nierfunctie bij ziekenhuisopnames en de oorzaken van acute nierschade in kaart brachten.⁶⁴

Wat betekent CNI voor het beleid van hartfalen?

Aanbeveling

- Gebruik diuretica in de laagst mogelijke dosis en titreer langzaam op, enkel in geval van symptomen van vochtretentie (Grade 1C).
- Volg bij gebruik van een ACE-inhibitor de nierfunctie op (Grade 1C).
- Vermijd het gebruik van spironolactone (Grade 2C).
- Vermijd het gebruik van digoxine wegens het hogere risico op intoxicatie. Bij noodzakelijk gebruik bij patiënten met CNI worden lagere dosissen toegediend (Grade 2C).

Toelichting

Renale disfunctie komt vaak voor bij hartfalen en bij elke patiënt dient de onderliggende oorzaak te worden nagegaan. Mogelijke oorzaken zijn:⁶⁵

- prerenaal op basis van hartfalen;
- dehydratatie, eventueel veroorzaakt door het gebruik van diuretica;
- gebruik van ACE-I/ARB en/of spironolactone;
- andere renale oorzaken, zoals diabetische nefropathie of renovasculaire ziekte die zowel de nier als het hart aantasten.

Men spreekt meestal van het 'cardiorenale syndroom'.⁶⁶

De hieronder gegeven adviezen zijn aandachtspunten bij gebruik van medicatie die gewoonlijk bij hartfalen gegeven wordt. Voor uitgebreide informatie over de behandeling van hartfalen, verwijzen we naar de richtlijn 'Chronisch hartfalen' van Domus Medica.⁶⁷

Diuretica

Het gebruik van diuretica geeft een verbetering van de symptomen (dyspneu) en inspanningstolerantie bij patiënten met hartfalen. Diuretica kunnen door dehydratatie echter de nierfunctie negatief beïnvloeden. Start daarom aan een lage dosis en titreer flexibel op en af, op basis van kliniek en gewicht. Meestal gaat de voorkeur naar lisdiuretica (meer bepaald bumetanide en toresamide) boven thiazidediuretica, omdat ze krachtiger zijn. Een thiazidediureticum geven is op zich geen probleem; pas wanneer hiermee onvoldoende effect wordt bekomen of de nierfunctie sterk achteruitgaat, kan men opteren voor een lisdiureticum.⁶⁸

Verhoog het diureticum tot klinische verbetering van de vochtretentie. Verlaag de dosis als de patiënt voldoende ontwaterd is, waardoor de kans op dehydratatie en nierfunctievermindering klein gehouden wordt. De onderhoudsdosis is zo laag mogelijk en wordt bij voorkeur dagelijks toegediend. Bij optimale instelling op een ACE-inhibitor en bètablokker volstaat vaak een diureticum aan lage dosis (zelfs met

intermitterend gebruik op geleide van de eerste tekenen van vochtretentie).

Dagelijks wegen, voorlichting over tekenen van vochtretentie en flexibele zelfdosering van diuretica kunnen patiënten in staat stellen om hun diureticumdosis zo laag mogelijk te houden, maar ook, zo nodig, snel te verhogen. Patiënten met verminderde nierfunctie hebben omwille van diureticaresistentie vaak een hogere dosis nodig. Controleer regelmatig serumelektrolyten en creatinineklaring.⁶⁹ In geval van resistentie bij gebruik van (zelfs hoge dosissen) lisdiuretica kan de combinatie van een lisdiureticum met een thiazidediureticum doeltreffender zijn. Bij hartfalen blijkt combinatietherapie aan lage dosissen vaak doeltreffender dan monotherapie met lisdiuretica aan hoge dosissen.⁷⁰ Dit moet echter gebeuren onder strikte labocontrole ter preventie van hypokaliëmie; eventueel kan kortdurend een lisdiureticum, bijvoorbeeld furosemide parenteraal, worden toegediend.⁷¹

ACE-inhibitor

ACE-inhibitoren behoren tot de basisbehandeling van alle patiënten met systolisch hartfalen. Enige daling van de creatinineklaring na de start met ACE-inhibitoren kan als normaal worden beschouwd. Raad het gebruik van NSAID's af. Bij een creatinineklaring tussen de 30 en 15 ml/min wordt dosishalvering geadviseerd, behalve voor niet-renaal geklaarde ACE-inhibitoren zoals fosinopril en quinapril.⁷²

Patiënten met een ACE-inhibitor of een angiotensinereceptorblokker en een chronische nierziekte zouden het advies moeten krijgen om de medicatie tijdelijk te stoppen bij hoge, voortdurende koorts en/of ernstige gastro-enteritis.

Spiroonolactone

CNI is een contra-indicatie voor het gebruik van spironolactone. De belangrijkste nevenwerking hiervan is kaliumintoxiciteit. Er bestaat echter geen duidelijkheid over de eGFR-drempelwaarde vanaf wanneer spironolactone tegenaangewezen is. De richtlijn 'Chronisch hartfalen' van Domus Medica vermeldt een serumcreatininewaarde boven 2,3 als een contra-indicatie en de Nederlandse Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade (zie bijlage blz. 19-20) spreekt van een contra-indicatie bij een eGFR <50 ml/min.⁷³

Digoxine

De meeste gevallen van digitalistoxiciteit zijn te wijten aan te hoge dosissen, bijvoorbeeld wanneer geen rekening gehouden wordt met factoren zoals nierinsufficiëntie.⁷⁴ Vermijd daarom het gebruik van digoxine bij patiënten met CNI. Als het echt niet anders kan, dan is een dosisaanpassing absoluut noodzakelijk. Start met een dagdosis van 0,0625 mg en verhoog dit eventueel tot een dagdosis van 0,125 mg op geleide van de laboresultaten. Bepaal de digoxinespiegel bij verdenking op digoxine-intoxicatie.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de NICE-richtlijn 'Management of chronic heart failure in adults in primary

and secondary care', op de SIGN-richtlijn 'Management of chronic heart failure' en op de NHG-Standaard 'Hartfalen'.⁷⁵⁻⁷⁷

Wat betekent CNI voor het beleid van diabetes?

Aanbevelingen

- Gebruik van metformine en sulfonyleurea bij CNI gebeurt met de nodige voorzichtigheid (Grade 1C).
- Wees extra waakzaam voor het risico op hypoglykemie bij het opstarten of opdrijven van de dosis insuline (Grade 1C).
- Start een ACE-I bij diabetespatiënten met een gecorrigeerde albuminurie van >20 mg/g (mannen) en >30 mg/g (vrouwen) (Grade 2B).

Toelichting

Metformine en sulfonyleurea

Pas de dosis metformine aan wanneer de eGFR onder de 45 ml/min/1,73 m² zakt en stop bij een eGFR onder de 30 ml/min/1,73 m².⁷⁸ Wees voorzichtig bij het voorschrijven van metformine aan patiënten met een risico op acute achteruitgang van de nierfunctie en met een eGFR-daling tot onder de 45 ml/min/1,73 m². Informeer elke patiënt, zeker die met gestoorde nierfunctie, over het risico op lactaatacidose met metformine. Metformine wordt meestal gestopt in geval van ernstige ziekten zoals myocardinfarct, pneumonie, infectie of in geval van dehydratatie. Dit product kan immers weefselhypoxie veroorzaken en accumuleren bij beperkte nierfunctie. In deze omstandigheden kan het aangewezen zijn om over te schakelen op andere therapieën, zoals insuline.⁷⁹

Bij voorschrijven van sulfonyleurea is het goed de patiënt te waarschuwen voor het risico op hypoglykemie. Dit risico is groter bij patiënten met een beperkte nierfunctie en/of leverlijden en bij ouderen.⁸⁰ Bij een significant risico op hypoglykemie wordt het beste een andere therapie overwogen.⁸¹

Insuline

Insuline wordt vooral door de nieren verwerkt, waardoor er een verhoogd risico op hypoglykemie is. Het is dus mogelijk dat de dosis insuline van een patiënt met CNI verschilt van die bij een patiënt zonder CNI. Wees dan ook voorzichtig bij het opstarten en opdrijven van insuline. Er wordt aangenomen dat bij een eGFR tussen 10 en 50 ml/min/1,73m² de dosis insuline 25% lager ligt. Bij langwerkende insuline is het raadzaam nog voorzichtiger te zijn en de dosis met 50% te verminderen.

ACE-I

Bij diabetespatiënten met microalbuminurie is het aangewezen om een ACE-I op te starten. Zie blz. 8.

Basis voor de aanbeveling

Metformine en sulfonyleurea

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de NICE-richtlijnen 'Type 2 diabetes' en 'Chronic kidney disease' en ook op de SIGN-richtlijn 'Management of diabetes'.⁸²⁻⁸⁴

Insuline

Deze aanbeveling is louter op consensus gebaseerd en is overgenomen uit een review.⁸⁵

ACE-I

Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijnen 'Type 2 diabetes' en 'Chronic kidney disease'.^{86,87} Deze richtlijnen hanteren verschillende waarden voor mannen en vrouwen, in tegenstelling tot de richtlijn 'Diabetes mellitus type 2' van Domus Medica.⁸⁸

Welk beleid is aangewezen voor ouderen met CNI?

Voor ouderen met CNI is het onmogelijk om eenduidige aanbevelingen te doen. Daarvoor is de groep ouderen te divers. Bij het bepalen van een beleid voor ouderen (patiënten >75 jaar) moet worden rekening gehouden met meerdere factoren:

- eGFR;
- aanwezigheid van proteïnurie;
- evolutie van de eGFR in de voorbije jaren;
- aanwezigheid van complicaties van nierfalen;
- comorbiditeit, levensverwachting en mobiliteit van de patiënt.

Bovendien toont onderzoek aan dat oudere patiënten een twee- tot vijfmaal lagere kans hebben om terminaal nierfalen te ontwikkelen dan patiënten van middelbare leeftijd met eenzelfde eGFR-waarde.⁸⁹

Welke medicatieaanpassingen zijn nodig bij patiënten met CNI?**Aanbeveling**

Voor verschillende soorten medicatie is een dosis- of dosisinterval-aanpassing nodig of zijn er contra-indicaties bij patiënten met een gedaalde nierfunctie. De voornaamste contra-indicaties en aanbevelingen dosis- en of dosisintervalaanpassingen staan op blz. 19-20.

DEEL 5: VERWIJZING**Wanneer en wie verwijzen?****Aanbeveling****Verwijs**

- hoogerisicopatiënten voor inclusie in het zorgtraject (*Grade 2B*):
 - patiënten met een chronisch eGFR <30 ml/min/1,73 m²;
 - patiënten met een eGFR tussen 30-45 ml/min/1,73 m² en gecorrigeerde albuminurie >200 mg/g voor een man of 300 mg/g voor een vrouw en/of een proteïnurie >1000 mg/24 u of een gecorrigeerde proteïnurie >1000 mg/g.
- patiënten met een intermediair risico voor diagnostische oppinstelling (*Grade 2B*):
 - patiënten <75 jaar met een eGFR tussen 30-45 ml/min/1,73 m² en gecorrigeerde albuminurie van 20-200 mg/g voor een man en 30-300 mg/g voor een vrouw;
 - patiënten met een eGFR tussen 30 en 45 ml/min/1,73 m² en een achteruitgang van de eGFR van meer dan 10 ml/min in vijf jaar tijd of van meer dan 5 ml/min in twee jaar tijd.

- patiënten met een eGFR >45 ml/min/1,73 m² en een gecorrigeerde albuminurie >200 mg/g voor een man of 300 mg/g voor een vrouw en/of een gecorrigeerde proteïnurie >1000 mg/g.

Toelichting

Bij patiënten die aan bovenstaande criteria voldoen, kan multidisciplinaire opvolging nuttig zijn. Laattijdige verwijzing van patiënten met sterk gevorderd nierlijden leidt tot verhoogde morbiditeit, mortaliteit, verlengde hospitalisatieduur en hogere kosten. Het grootste probleem is dat er vaak te weinig tijd is om de patiënten voor te bereiden op dialyse.

De NICE-richtlijnen vermelden nog enkele andere verwijscriteria.⁹⁰ Zij bevelen ook verwijzing aan (rekening houdend met de levensverwachting) van patiënten met CNI:

- bij slecht gecontroleerde hypertensie ondanks het gebruik van minstens vier antihypertensiva in therapeutische dosissen;
- voor bevestiging of bij vermoeden van een zeldzame genetische oorzaak van de CNI;
- bij vermoeden van een stenose van de arteria renalis;
- bij vaststelling van complicaties van nierfalen (anemie, vitamine D-tekort of een stoornis in calcium- en fosfaathuishouding of hyperkaliëmie).

De verwijzingen omwille van een stenose van de arteria renalis en de behandeling van complicaties zijn elders in de richtlijn opgenomen (*zie blz. 9*).

Om pragmatische redenen stellen de auteurs een eenvoudiger verwijsschema voor dat overeenstemt met een recente publicatie die nieuwe criteria voorstelt voor het zorgtraject CNI.⁹¹

Basis voor de aanbeveling

Er is geen direct bewijs dat deze manier van patiënten includeren in een zorgtraject tot betere uitkomstmaten leidt. Deze aanbeveling stoelt op een recente meta-analyse die de risicofactoren voor mortaliteit en de evolutie naar terminaal nierfalen duidelijk aantonen bij patiënten met CNI, en op twee studies die aantonen dat de kans op overlijden en evolutie naar terminaal nierfalen bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten met eenzelfde GFR-waarde, duidelijk lager is.^{54,89} Een RCT vergeleek vroegtijdige met laattijdige start van dialyse, maar toonde geen verschil in overleving.⁹² Een momenteel lopende Cochrane review onderzoekt of vroegtijdige verwijzing naar de nefroloog invloed heeft op de progressie van nierlijden.⁹³

Naar wie verwijzen?**Aanbeveling**

Stuur alle te verwijzen patiënten door naar de nefroloog. Verwijs patiënten met CNI en een obstructie van de urine-uitstroom naar de urologische dienst van een ziekenhuis, tenzij een dringende medische ingreep vereist is, bijvoorbeeld voor de behandeling van hyperkaliëmie, ernstige uremie, acidose of vochtoverbelasting (*op basis van consensus*).

Wat is de taak van de huisarts in het zorgtraject?

Aanbeveling

- Opsporen van CNI en de opvolging ervan.
- Opsporen van complicaties van CNI.
- Behandelen van het cardiovasculaire risico.

Toelichting

Binnen de samenwerking in het zorgtraject moet de taakverdeling besproken worden voor volgende items:

- Hoe worden labo's van huisarts en nefroloog zichtbaar voor elkaar om zo onnodige bloednames te vermijden?
- De nefroloog start de EPO-behandeling op, maar wie doet de verdere opvolging?
- Wie vaccineert, zo nodig, de patiënt tegen hepatitis B?
- Wie verwijst de patiënt naar de diëtist(e)?
- Tot wie richt de huisarts zich bij problemen? De zorgtraject-promotor?

KERNBOODSCHAPPEN

SCREENING

- Screen naar nierinsufficiëntie bij patiënten met diabetes (*Grade 1C*), hypertensie (*Grade 1C*), ischemisch hartlijden en/of hart-decompensatie en/of perifere vaatlijden en/of cerebraal vaatlijden (*Grade 1C*), een familiale voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie stadium 5 of familiale nierziekten (*Grade 2C*).
- Bepaal creatinine met eGFR met de MDRD-formule (*Grade 1A*). Bepaal bij niet-diabetici de gecorrigeerde proteïnurie (*Grade 1B*) en bij diabetici de gecorrigeerde albuminurie (*op basis van consensus*).
- Bepaal jaarlijks de eGFR bij alle risicopatiënten (*Grade 2C*), de gecorrigeerde albuminurie bij diabetici (*Grade 2C*) en maximum een keer per jaar de gecorrigeerde proteïnurie bij risicopatiënten zonder diabetes.

DIAGNOSE

- Bepaal de eGFR minstens driemaal in 90 dagen: denk bij plots sterk gedaalde nierfunctie aan de mogelijkheid van een acute nierinsufficiëntie en overleg zo nodig met een nefroloog over de verder te nemen stappen; stel de diagnose CNI bij een eGFR <60 ml/min/1,73 m² gedurende minstens 90 dagen.
- Bepaal het stadium van nierinsufficiëntie aan de hand van de eGFR en proteïnurie:

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

- Stel een echografie van de nieren en urinewegen voor bij patiënten met CNI en een van de volgende symptomen of diagnoses: progressieve nierinsufficiëntie (eGFR-daling van meer dan 5 ml/min/1,73 m² in een jaar of meer dan 10 ml/min/1,73 m² in vijf jaar); macroscopische hematurie; obstructie van de urinaire tractus; familiale voorgeschiedenis van polycystische nierziekten bij patiënten ouder dan 20 jaar; en chronische nierziekte stadium 4 of 5 (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (*Grade 1C*).
- Controleer het hemoglobinegehalte bij patiënten met CNI-stadia 3B, 4 en 5 (GFR <45 ml/min/1,73 m²) om anemie op te sporen.
- Bepaal de serumconcentraties van calcium, fosfaat, bicarbonaat, parathormoon en 25-OH-vitamine D bij patiënten met CNI-stadium 4 of 5 (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

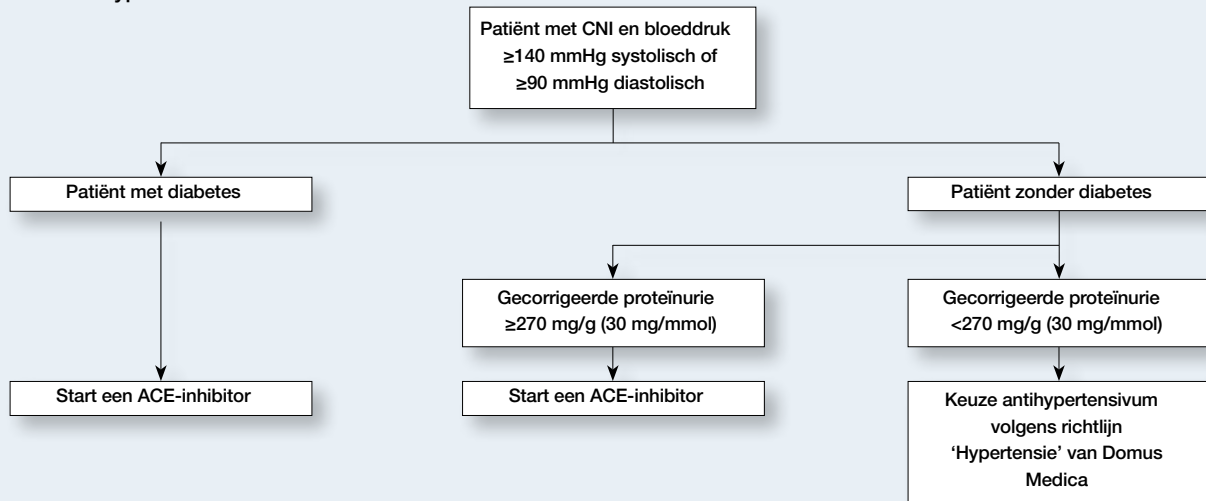
BEHANDELING

Niet-medicamenteus

- Geef de patiënt met CNI informatie (mee) over zijn aandoening en stimuleer hem om aan lichaamsbeweging te doen (*Grade 1B*), een gezond gewicht na te streven (*Grade 1C*) en te stoppen met roken (*Grade 1B*).
- Als dieetadvies rond kalium, fosfaat, proteïne, calorie en zout aangewezen lijkt bij patiënten met gevorderde CNI, overleg dan met de nefroloog en verwijst naar een gespecialiseerde diëtist(e) (*Grade 2C*).

Medicamenteus

- Streef bij alle patiënten met CNI naar een systolische bloeddruk tussen 120 en 139 mmHg en een diastolische bloeddruk tussen 60 en 89 mmHg (*Grade 1B*).
- Keuze antihypertensivum:



- Start een behandeling met een ACE-I bij diabetici met een gecorrigeerde albuminurie van meer dan 2,5 mg/mmol bij mannen en meer dan 3,5 mg/mmol bij vrouwen, ongeacht de aanwezigheid van hypertensie of het CNI-stadium (*Grade 2B*); bij niet-diabetici met CNI en hypertensie en een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 30 mg/mmol (*Grade 2B*); bij niet-diabetici met CNI en een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 100 mg/mmol, ongeacht de aanwezigheid van hypertensie of cardiovasculaire aandoeningen (*Grade 1B*).
- Er zijn geen redenen om bij een patiënt met CNI af te wijken van de aanpak op geleide van het cardiovasculaire algoritme (*Grade 1A*).
- Kijk alle medicatiedosissen na en pas zo nodig aan bij falende nierwerking.

Bij complicaties

- Dien EPO en ijzer toe om anemie van renale oorsprong te behandelen (*Grade 1C*).
- Overweeg toediening van vitamine D bij een tekort aan vitamine D of te hoog parathormoon (*Grade 2B*).
- Monitor serumkalium vóór en na opstart van RAAS-remmers. Controleer bij hyperkaliëmie eerst of er medicamenteuze oorzaken zijn en overweeg daarna om via dieetmaatregelen de kaliuminname te beperken (*Grade 1C*).
- Overweeg bij een metabole acidose de toediening van natriumbicarbonaat per os (*Grade 1B*).

OPVOLGING

- Het aanbevolen basiscontroleschema van de eGFR is:

Stadium	GFR	Test (<i>Grade 1B</i>)	Frequentie (<i>Grade 2C</i>)
1 en 2	≥60	eGFR	eGFR jaarlijks
3A	45-59	eGFR	zesmaandelijks
3B	30-44	eGFR	zesmaandelijks
4	15-29	eGFR	min. driemaandelijks

- Bepaal de eGFR vóór elk contrastonderzoek, geef de nierfunctie door aan wie het onderzoek of de ingreep doet en overleg bij planning van het onderzoek over de te nemen preventieve maatregelen (*Grade 1B*).
- Aandachtspunten bij diabetes: gebruik metformine en sulfonylurea met de nodige voorzichtigheid (*Grade 1C*).

VERWIJZING

- Verwijs de volgende personen naar de nefroloog: hoogrisicopatiënten voor inclusie in het zorgtraject en patiënten met een intermediair risico voor diagnostische oppuntstelling.

RANDVOORWAARDEN

- De aanbevelingen zouden geïntegreerd moeten worden in de beslissingsondersteuning in het Elektronisch Medisch Dossier (eBMeds).
- Er is nood aan meer uniformiteit in het type test dat gebruikt wordt om proteïnurie op te sporen. In de praktijk worden zowel de urinestick, de 24 uursmeting als de urinaire proteïnurie of albuminurie gecorrigeerd voor creatinine in de urine gebruikt. Voor het opsporen van albuminurie worden bovendien twee soorten tests gebruikt: de gewone test en de microalbuminurietest. Het Riziv voorziet enkel terugbetaling ervan bij diabetici. Dit alles maakt het allemaal erg ingewikkeld.
- Alle labo's zouden, zonder uitzondering, de internationaal aanbevolen IDMS-standaardisatie moeten gebruiken voor hun creatininebepalingen.⁹⁴
- De complexe diëten die sommige patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moeten volgen, vragen om deskundige begeleiding door diëtisten die voldoende bekwaam zijn om deze patiënten te begeleiden en dieetfouten en/of ondervoeding te helpen voorkomen. Er is nood aan een register per regio van bekwame diëtisten voor dieetopvolging bij CNI.
- Voor de correcte bepaling van ionen zoals serum K⁺ is het essentieel om de fouten in de preanalytische fase tot een minimum te herleiden. Daarom is er nood aan lokale afspraken over afname, bewaring, transport en verwerking van de bloedstalen. De richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen (deel I)' doet hierover aanbevelingen.⁹⁵

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

Op de website van Domus Medica (www.domusmedica.be) vindt u de patiëntenfolder 'Chronisch nierlijden' die u kunt downloaden en aan uw patiënt meegeven.

RESEARCHAGENDA

Uiteraard is er nog nood aan verder onderzoek. Bij het totstandkomen van deze richtlijn vonden de auteurs dat er vooral nood is aan onderzoek over volgende topics:

- het effect van multidisciplinaire opvolging van patiënten met CNI op mortaliteit, nood aan niervervangende therapie, kostprijs en kwaliteit van leven;
- frequentie van opvolging van de nierfunctie en proteïnurie bij patienten met CNI;
- mogelijke nieuwe behandelingen die de achteruitgang van de nierfunctie afremmen;
- een duidelijk (in het EMD te integreren) register van medicatie die bij CNI tegenaangewezen is of een dosis- en/of dosisintervalaanpassing vereist.

TOTSTANDKOMING

Auteurs

De auteursgroep kent de volgende samenstelling: dr. Gijs Van Pottelbergh, dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Sophie Maes, dr. Lore Van Heden, prof. dr. Paul Van Royen (huisartsen) en mevrouw Martine Goossens (projectmede-

werker). De groep kwam meermaals samen vanaf november 2009 tot en met februari 2012.

Methodologie en literatuuronderzoek

Deze richtlijn kwam tot stand volgens het stramien voor de ontwikkeling van richtlijnen, dat in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) en het Centre of Evidence-Based Medicine (Cebam) werd overeengekomen en schriftelijk vastgelegd.

Adapte-procedure

Deze richtlijn werd opgesteld volgens de Adapte-procedure. Dit is een internationale procedure voor het adapteren van richtlijnen naar de lokale context. Deze procedure werd uitgewerkt door de ADAPTE Working Group.⁹⁶ Adaptatie omvat een aantal specifieke stappen: zoeken naar richtlijnen en de methodologische kwaliteit ervan beoordelen; nagaan of de inhoud (kernboodschappen) overeenstemt met de gestelde klinische vragen; nagaan of er voldoende methodologische en klinische consistentie is tussen de onderbouwende evidentie en de kernboodschappen; nagaan of de kernboodschappen naar de Belgische setting toe aanvaardbaar en toepasbaar zijn en ten slotte selectief adapteren van relevante kernboodschappen. Andere stappen (klinische vragen selecteren, de literatuur updaten, toetsen bij experts, gebruikers en patiënten, implementeren) verlopen overeenkomstig de procedure voor ontwikkeling van de novo richtlijnen.

De auteursgroep formuleerde 22 klinische vragen op basis van eigen ervaring en een analyse van knelpunten in de praktijk. Aangezien de toetsing van aanbevelingen in het veld steeds vroeger gebeurt in het ontwikkelingsproces, werden de klinische vragen mede hierdoor gestuurd.

Met de zoektermen, specifiek voor het onderwerp van de aanbeveling, werd in grote online richtlijnzoekers en -bronnen (GIN, NEHL, National Clearinghouse) naar relevante richtlijnen gezocht. De zoektocht in deze richtlijnzoekers resulteerde in een aantal potentieel relevante bronrichtlijnen. De richtlijnen werden een eerste maal gescreend op basis van relevantie; hieruit volgde een selectie. Deze richtlijnen werden beoordeeld aan de hand van de criteria van het AGREE-instrument. Voor iedere richtlijn werd een beoordeling gemaakt en een besluit geformuleerd. Enkel de volgens AGREE hoogst scorende richtlijnen werden uiteindelijk behouden (*tabel 2*).

Voor de beoordeling van de inhoud van de geselecteerde richtlijnen werd in Microsoft Excel™ een matrix opgesteld met de klinische vragen. Uit alle geselecteerde richtlijnen werden, indien beschikbaar, per klinische vraag sleutelboodschappen geëxtraheerd en in de matrix gezet. Voor elk van de sleutelboodschappen werd nagegaan of:

- de vereiste deskundigheid aanwezig of bereikbaar is om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk uit te voeren;
- de nodige organisatorische randvoorwaarden (o.a. praktijkvoering) aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk toe te passen;

Tabel 2: De volgens AGREE hoogst scorende richtlijnen.

Topic	Zoekdatum	Zoekmachine	Zoekterm	Geselecteerde richtlijn (volgens Agree + relevantie en Adapte)
Chronische nierinsufficiëntie	31/12/08	GIN National Library of Guidelines (UK) National Guideline Clearinghouse	Renal insufficiency, chronic Renal failure, chronic Kidney disease Kidney failure	<ul style="list-style-type: none"> NICE: National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008. SIGN: Scottish intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease; 2008.

- de economische of financiële randvoorwaarden aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk toe te passen;
- de kernboodschap extrapoleerbaar is naar Vlaamse (Belgische) patiëntendoelgroep.

Op basis van deze gegevens beslisten de auteurs welke kernboodschappen (al dan niet aangepast aan de Vlaamse context) ze zouden overnemen.

Aanvullende literatuursearch van bestaande richtlijnen

De auteurs gingen na of meer recente publicaties de oorspronkelijke aanbevelingen wijzigden. Er werd in PubMed gezocht aan de hand van volgende MeSH-terminen: [Renal Insufficiency], [Renal insufficiency, Chronic], [Kidney Failure], [Kidney Failure, chronic], gecombineerd met andere trefwoorden of vrije tekst zoals “GFR estimations” AND “Elderly, contrast induced nephropathy”, “mortality”, “inappropriate drug use”, “End Stage Renal Disease”. Meer gedetailleerde informatie over de gevolgde methodologie van de aanvullende literatuursearches is op vraag verkrijgbaar.

Toekennen van Grade

Opdat de sleutelboodschappen zo uniform mogelijk op hun waarde beoordeeld zouden kunnen worden, werden daarbij, indien mogelijk, ook de toegekende niveaus van bewijskracht/graden van aanbeveling ‘vertaald’ naar het evidentieschema zoals aangeboden door de Grade Working Group en aangepast volgens het Gradingstelsel.⁹⁷ De Grade-werkgroep heeft echter nog geen schema ontwikkeld voor diagnostisch onderzoek, maar er kan van uitgegaan worden dat een goed opgezet diagnostisch onderzoek, met name een onafhankelijke blinde vergelijking van een diagnostische test met een referentietest, ook als hoge kwaliteit van evidentie kan worden beschouwd.

De auteurs pasten Grade als volgt toe: de oorspronkelijke richtlijn hanteert enkel een classificatie van het evidentieniveau. Dit werd vertaald naar een ‘kwaliteit van bewijs’, aangevuld met een ‘graad van aanbeveling’ om zo Grade te bekomen. Een meer gedetailleerde beschrijving van het toekennen van Grade wordt op de website geplaatst.

Experts

Na goedkeuring van de conceptrichtlijn door de Commissie Richtlijnen van Domus Medica legden de auteurs deze richtlijn ‘als geheel’ opnieuw voor aan externe experts uit meerdere

disciplines. Dit waren: prof. dr. Geert Verpooten (nefroloog, Universiteit Antwerpen), dr. Kathleen Claes (nefroloog, UZ Gasthuisberg), dr. Robert Rutsaert (nefroloog, St.-Vincentiusziekenhuis Antwerpen), dr. Koen Bouman (nefroloog, ZNA Antwerpen), prof. dr. Michel Jadoul (nefroloog, UCL), prof. dr. Thierry Christiaens (huisartsgeneeskunde, UGent), dr. Roger Renders (huisarts, Antwerpen), dr. Alain Verstraete (klinisch bioloog), dr. Johan De Meester (stafid nierziekten-dialyse-hypertensie, AZ Nikolaas), dr. Wim Lemahieu (MD, PhD, nefroloog, NBVN), dr. Bart De Moor (nefroloog, Virga Jesse Ziekenhuis Hasselt), dr. Johan Vanwalleghem (nefroloog, Virga Jesse Ziekenhuis Hasselt) en Emmanuel Samyn (huisarts, Aalst). Aan deze experts werd gevraagd door wetenschappelijke literatuur onderbouwde opmerkingen te geven op de ontwerprichtlijn. De auteursgroep besprak alle commentaren systematisch en bij consensus werd een antwoord geformuleerd en werd de richtlijntekst aangepast. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de richtlijn op elk detail onderschrijft.

Veldtoetsing

Omdat toetsing van de concepttekst door de doelgroep heel belangrijk is in de Adapte-procedure, werd hier veel aandacht aan besteed. De richtlijn werd getoetst op praktische haalbaarheid en toepasbaarheid in vier Vlaamse Lok-groepen (Kapelle-op-den-Bos, Oudenaarde, Koekelare, Eernegem) en twee Waalse Glem's (Brussel en Oupeye). De belangrijkste toetsitems waren de haalbaarheid en toepasbaarheid van:

- de screening en opsporing van chronische nierinsufficiëntie (omschrijving van de screeningsgroep en de methode van screening);
- de diagnostische oppuntstelling van chronische nierinsufficiëntie;
- de opvolging van chronische nierinsufficiëntie;
- het medicatiebeleid bij chronische nierinsufficiëntie;
- de niet-medicamenteuze behandeling;
- het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie.

Om de toetsing voldoende te laten aansluiten bij de werkgevoonten in de verschillende Lok-groepen werd op voorhand een toetsingsprocedure afgesproken. De resultaten van de toetsing bij huisartsen werden samengevat en de auteurs bepaalden nadien in consensus waar de ontwerprichtlijn moest worden aangepast.

De tekst werd ook voor commentaar ingediend bij de redactie van *Huisarts Nu*. Deze besprak de ontwerprichtlijn en gaf vooral suggesties om de leesbaarheid van de tekst te verho-

gen. De ontwerp tekst werd herwerkt volgens de opmerkingen van de redactie van *Huisarts Nu* en verder gefinaliseerd voor validatie.

Validatie

De tekst werd op 9 februari 2012 een laatste maal aangeboden aan de Commissie Richtlijnen en na goedkeuring redactioneel afgewerkt.

De ontwerpaanbeveling werd op 27 maart 2012 ingediend bij het Centre of Evidence Based Medicine (Cebam) ter validatie. De aanbeveling werd door Cebam gevalideerd op 8 mei 2012.

Update en financiering

Voor deze richtlijn werd een literatuurzoektocht tot 1 februari 2011 verricht. De tekst zal regelmatig worden geactualiseerd. Dan zal vooral gecontroleerd worden of de sleutelboodschappen gewijzigd moeten worden. Dit gebeurt op basis

van een systematische literatuursearch in de literatuur van het afgelopen jaar.

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie: de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. De auteurs en de geraadpleegde experts hebben geen banden met de farmaceutische industrie of andere belangengroepen. Belangenconflicten zijn niet gekend.

Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Hilde Philips, prof. dr. Paul Van Royen, prof. dr. An De Sutter, dr. Marijke Avonts, prof. dr. Dirk Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicole Dekker, dr. Nicolas Delvaux, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Esther van Leeuwen en Sanne Vandenbosch) en met de steun van Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu.

BIJLAGE

NIET-LIMITATIEVE LIJST VAN MEDICATIE

waarvan het gebruik of de dosis het best aangepast wordt bij patiënten met een gedaalde nierfunctie

Deze lijst is overgenomen uit de Nederlandse Transmurale Afspraak Chronische Nierschade.⁹⁸

Geneesmiddel	eGFR	Effect	Advies of alternatief
Analgetica			
Morfine	<50	Cumulatie van actieve metaboliet morfine-6-glucuronide	Doseer zoals gebruikelijk op geleide van effect en bijwerkingen, lagere dosis kan nodig zijn. Omzetten naar fentanyl kan ook, dan is dosisaanpassing niet nodig.
NSAID's	<30	Acute nierschade	Geef zo mogelijk paracetamol en vermijd NSAID's. Indien toch noodzakelijk, dan alleen kortdurend geven met voorafgaande controle van de nierfunctie. Een week na de start van de medicatie opnieuw de nierfunctie controleren.
Tramadol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen i.v.m. verlenging halfwaardetijd	Verlaag doseerfrequentie bij een gewoon preparaat tot maximaal 2 tot 3 keer per dag, geef maximaal 200 mg per dag tramadol met gereguleerde afgifte.
Middelen bij infectieziekten			
Aciclovir	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Pas alleen de hoge dosis, die wordt gebruikt bij herpes zoster, aan: 800 mg 3 keer per dag.
Amoxicilline (/clavulaanzuur)	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosisinterval verlengen tot 12 uur, dus geef 2 maal daags standaarddosis of kies indien mogelijk ander antibioticum.
Clarithromycine	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer normale dosis en handhaaf normale dosisinterval.
Ciprofloxacine	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening de halve dosis.
Co-trimoxazol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis halveren of dosisinterval verdubbelen of kies voor ander antibioticum.
Famciclovir	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef bij 30 tot 50 ml/min de normale dosis 1 maal daags, halveer bij 10 tot 30 ml/min de normale dosis 1 maal daags.
Fluconazol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige toediening is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening normale startdosis en halveer onderhoudsdosis.
Nitrofurantoin	<50	Door cumulatie kans op toxische neuropathie	Nitrofurantoin is gecontra-indiceerd; alternatief trimethoprim (de eerste 3 dagen normale dosis en daarna halve dosis of dosis op geleide van de bloedspiegel).
Norfloxacin	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Kies ander antibioticum, omdat risico bestaat dat de spiegel niet hoog genoeg wordt.
Ofloxacin	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening bij 30 tot 50 ml/min 50% en bij 10 tot 30 ml/min 25% van de normale dosis.
Tetracycline	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef als onderhoudsdosis 250 mg 1 keer per dag.
Valaciclovir	<80	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis verlagen, afhankelijk van klaring en de indicatie volgens schema fabrikant (zie bijsluiter).

Geneesmiddel	eGFR	Effect	Advies of alternatief
Bloedsuikerverlagende middelen			
Metformine	<50	Door cumulatie kans op lactaat-acidose	Bij 30-50 ml/min: startdosis verlagen tot 2 maal daags 500 mg; bij <30 ml/min: contra-indicatie.
Sulfonylureumderivaten	<50	Door opstapeling toename van kans op ernstige hypoglykemie	Geldt niet voor tobutamide. Bij <50 ml/min startdosis halveren of omzetten naar tolbutamide of insuline.
Tractus circulatorius			
Amiloride	<50	Hyperkaliëmie; bij 10 tot 30 ml/min is amiloride gecontra-indiceerd	Controleer regelmatig de kaliumspiegel.
Atenolol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Zet om naar metoprolol of halveer de normale dosis.
Bisoprolol	<30	De uitscheiding neemt in geringe mate af	Halveer de normale dosis en geef maximaal 10 mg/dag.
Digoxine	<50	Toxiciteit (misselijkheid, braken, visusver storing, delier) en ritmestoornissen	Bij 10 tot 50 ml/min halveer de oplaaddosis. Initiële onderhoudsdosis na opladen: 0,125 mg/dag. Pas de dosis daarna aan op geleide van het klinische beeld.
Furosemide / bumetanide	<30	Bumetanide heeft een betere biologische beschikbaarheid dan furosemide	Start met normale dosis, verhoog zo nodig op geleide van effect; max. 1000 mg furosemide en 10 mg bumetanide per dag.
Nebivolol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis op geleide van de bijwerkingen.
RAAS-remmers	<30/50	Verhoogde kans op bijwerkingen, afhankelijk van de stof	Dosisaanpassing kan nodig zijn afhankelijk van de stof. Tot 10 ml/min geen aanpassing nodig bij fosinopril en angiotensine-II-antagonisten (met uitzondering van olmesartan).
Sotalol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis verlagen en doseerinterval verdubbelen, bij 10 tot 50 ml/min max. 160 mg/dag, bij 10 tot 30 ml/min max. 80 mg/dag.
Spironolacton	<50	Hyperkaliëmie	Controleer 2 keer per jaar de kaliumspiegel.
Thiazidediuretica	<50	Bij < 30 ml/min is monotherapie met thiazide onvoldoende werkzaam, kan dan wel in combinatie met een lisdiureticum	Bij 30 tot 50 ml/min pas dosis aan, start met 12,5 mg hydrochloorthiazide 1 maal daags, zo nodig verhogen op geleide van effect; vaak is een hogere dosis dan normaal nodig.
Triamteren	<30	Hyperkaliëmie; bij 10 tot 30 ml/min is triamteren gecontra-indiceerd	Geef 50% van de normale dosis, controleer regelmatig de kaliumspiegel.
Tractus digestivus			
H2-antagonisten	<30	Verhoogde kans op psychische en psychomotore bijwerkingen	Vanwege het farmacodynamische effect heeft, indien mogelijk, verlagen van de dosisfrequentie naar 1 maal per dag de voorkeur boven halveren van de dosis. Geef de helft van normale dagdosis.
Metoclopramide	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef zo mogelijk domperidon of halveer de normale dosis.
Antihistaminica			
(Levo)cetirizine/fexofenadine/terfenadine	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer de normale dosis of wijzig in (des)loratadine.
Middelen bij jicht			
Allopurinol	<80	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen	Pas de onderhoudsdosis aan: bij 50 tot 80 ml/min 300 mg/dag bij 30 tot 50 ml/min 200 mg/dag bij 10 tot 30 ml/min 100 mg/dag
Benzbromaron	<30	Verhoogde kans op uraatnephrolithiasis of uraatnephropathie en verminderde werking	Geef geen benzbromaron bij <30 ml/min.
Colchicine	<50	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen	Verlaag de dagdosis tot maximaal 0,5 mg per dag.
Psychofarmaca			
Lithiumzouten	<50	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen (kleine therapeutische breedte)	Vervang lithium indien mogelijk door anti-epilepticum (lamatrigine, carbamazepine, valproïnezuur) en/of een atypisch antipsychoticum. Halveer, als dat niet mogelijk is, de normale dosis. Pas volgens vigerende richtlijnen dosis aan op geleide van spiegelbepaling.
Midazolam	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen, wees alert op cumulatie	Midazolam wordt net als anders gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Controleer zo nodig spiegels, ook van metabolieten, bij langdurig gebruik.
Risperidon	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer de normale aanvangsdosis en doseer op geleide van effect en bijwerkingen.

NOTEN

noot 1

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR of 'Glomerular Filtration Ratio') wordt sinds de jaren '50 van de vorige eeuw aanvaard als parameter voor de filtratiecapaciteit van de nier. De exacte GFR is echter zeer moeilijk te meten aangezien slechts weinig stoffen geschikt zijn om deze GFR te bepalen (omdat ze door de nieren deels gemetaboliseerd, gereabsorbeerd of gesecreteerd worden). De beperkt beschikbare stoffen (inuline, iohexol, radioactief Cr-EDTA en radioactief DTPA) met volledige glomerulaire filtratie zonder metabolisatie, tubulaire secretie of reabsorptie worden bovendien geïnjecteerd en vereisen meerdere urine- en of bloedcollectes in de uren na intraveneuze injectie. Daarom worden formules gebruikt om de GFR te benaderen. De meeste van deze formules baseren zich op de meting van creatinine op serum of urine, leeftijd, geslacht en soms gewicht of ras. Op dit moment is de 4-variabele MDRD-formule de best gevalideerde en internationaal aanvaarde formule om deze GFR te schatten. MDRD staat voor 'Modification of Diet in Renal Disease.' De MDRD-formule schat de GFR op basis van leeftijd, geslacht, ras en een gestandariseerde meting van serumcreatinine. Het is van belang om te weten dat de verschillende formules belangrijke verschillen kunnen geven in de schatting van de GFR, zeker bij ouderen of personen met over- of ondergewicht.

- Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
- Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
- Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005;42:321-45.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.

noot 2

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 suppl 1):S1-266.

noot 3

- Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, Degryse J. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemish primary care morbidity register. *Age and Ageing* 2012;41:231-3.

noot 4

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.

noot 5

- www.edta.reg.org (laatst geraadpleegd op 2 maart 2012)

noot 6

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

noot 7

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

noot 8

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 9

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

noot 10

- Foley RN, Changchun W, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles

and kidney function stage in US general population. The NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1270-7.

noot 11

- www.riziv.fgov.be/information/nl/accounting/budgets/press/budget2009/press2008101502.htm (laatst geraadpleegd op 2 maart 2012)

noot 12

- Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, et al. Population based screening for chronic kidney disease: cost effectiveness study. *BMJ* 2010;341:c5869.

noot 13

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 14

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

noot 15

- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

noot 16

- Van Pottelbergh G, Van Heden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 2010;39:542-8.

noot 17

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 18

- Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459-66.
- Hallan S, Asberg A, Lindberg M, et al. Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44:84-93.
- Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
- Ibrahim H, Mondress M, Tello A, et al. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1051-60.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.

noot 19

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 20

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

noot 21

Equivalentietabellen. Urine-eiwitten: gecorrigeerde proteïnurie, 24 uurs-proteïne-excretie.

Gecorrigeerde albuminurie	Gecorrigeerde proteïnurie	Proteïne-excretie (g/dag)
300 mg/g (30 mg/mmol)	Ongeveer 450 mg/g (50 mg/mmol)	Ongeveer 0,5 g/dag
600 mg/g (70 mg/mmol)	Ongeveer 850 mg/g (100 mg/mmol)	Ongeveer 1 g/dag

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 22

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 23

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

noot 24

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2:Suppl 1):S1-266.

noot 25

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 26

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2:Suppl 1):S1-266.

noot 27

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 28

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 29

- Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1419-25.
- Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71:134-9.
- LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-33.
- Craver L, Marco MP, Martinez I, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5 – Achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1171-6.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.

noot 30

- Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, et al. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010;78:303-9.
- de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075-84.

noot 31

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 32

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management

in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 33

- Orth SR, Stockmann A, Conrad C, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998;54:926-31.

noot 34

- Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011;80:516-23.

noot 35

- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61.

noot 36

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 37

- Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.
- ACCORD study group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;154:541-8.

noot 38

- Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336:645-51.

noot 39

- Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

noot 40

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anaemia management in people with chronic kidney disease. NICE clinical guideline 39. London: NICE; 2006.

noot 41

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anaemia management in people with chronic kidney disease. NICE clinical guideline 39. London: NICE; 2006.

noot 42

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anaemia management in people with chronic kidney disease. NICE clinical guideline 39. London: NICE; 2006.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.
- Locatelli F, Aljama P, Canaud B, et al.; Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2846-50.

noot 43

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 44

- Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen (deel I). *Huisarts Nu* 2011;40:S1-56.

noot 45

- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.

noot 46

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anaemia management in people with chronic kidney disease. NICE clinical guideline 39. London: NICE; 2006.

noot 47

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anaemia management in people with chronic kidney disease. NICE clinical guideline 39. London: NICE; 2006.

noot 48

- Strippoli GFM, Craig JC, Manno C, et al. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3154-65.

noot 49

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 50

- Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD008175.

noot 51

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 52

- Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, et al. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010;78:303-9.
- de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075-84.

noot 53

- Hallan SI, Orth SR. The conundrum of chronic kidney disease classification and end-stage renal risk prediction in the elderly - What is the right approach? *Nephron Clin Pract* 2010;116:c307-16.

noot 54

- Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1331-40.

noot 55

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 56

- Hallan SI, Orth SR. The conundrum of chronic kidney disease classification and end-stage renal risk prediction in the elderly - What is the right approach? *Nephron Clin Pract* 2010;116:c307-16.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047.
- Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254-61.
- Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69:375-82.
- Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169:342-50.
- Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int* 1997;51:850-4.
- Kastarinen M, Juutilainen A, Kastarinen H, et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J Intern Med* 2010;267:612-20.

noot 57

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 58

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 59

- Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69:375-82.

noot 60

- Kastarinen M, Juutilainen A, Kastarinen H, et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J Intern Med* 2010;267:612-20.

noot 61

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 62

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.

noot 63

- Laskey W, Aspelin P, Davidson C, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *Am Heart J* 2009;158:822-8.
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
- Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006;98:42K-58.
- Perazella MA. Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:461-9.
- Ten Dam MA, Wetzels JF. Toxicity of contrast media: an update. *Neth J Med* 2008;66:416-22.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.

noot 64

- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.

noot 65

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html (laast geraadpleegd op 2 maart 2012)

noot 66

- Ronco C, McCullough PA, Ponikowski P. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2010;165:54-67.

noot 67

- Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen. *Huisarts Nu* 2011;40:S158-86.

noot 68

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007.

noot 69

- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;53:368-89.

noot 70

- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;53:368-89.

noot 71

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html (laatst geraadpleegd op 2 maart 2012)

noot 72

- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;53:368-89.

noot 73

- Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen. *Huisarts Nu* 2011;40:S158-86.

noot 74

- www.bcfi.be/GGR/MPG/MPG_ACA.cfm (laatst geraadpleegd op 2 maart 2012)

noot 75

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 5. London: NICE; 2003.

noot 76

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html (laatst geraadpleegd op 2 maart 2012)

noot 77

- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;53:368-89.

noot 78

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 79

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.

noot 80

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.

noot 81

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. NICE short clinical guideline 87. London: NICE; 2009. www.nice.org.uk

noot 82

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 83

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 84

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.

noot 85

- Abaterussi C, Lupo A, Ortalda V, et al. Treating elderly people with diabetes and stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1185-94.

noot 86

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 87

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 88

- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV/WWVH; 2005.

noot 89

- O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758-65.
- Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, Degryse J. The evolution of renal function and the incidence of end-stage renal disease in patients aged ≥ 50 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2297-303.

noot 90

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.

noot 91

- Van Pottelbergh G, Claes K, Demoulin N, et al. Betere criteria voor inclusie in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie: een kritische noot. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2012;68:607-11.

noot 92

- Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609-19.

noot 93

- Smart NA, Titus T, Dooley L. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. DOI: 10.1002/14651858.

noot 94

- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.

noot 95

- Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen (deel I). *Huisarts Nu* 2011;40:S1-56.

noot 96

- www.adapte.org
- Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006;18:167-76.
- Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf* 2011; 20:228-36.

noot 97

- www.gradeworkinggroup.org (laatst geraadpleegd op 15 februari 2010)
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006;129:174-81.
- Van Royen P. Grade. Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;38:505-9.

noot 98

- De Grauw WJC, Kaasjager HAH, Bilo HJG, et al. Landelijke transmurale afspraak Chronische Nierschade. *Huisarts Wet* 2009;52:586-92.

Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Hilde Philips, prof. dr. Paul Van Royen, prof. dr. An De Sutter, dr. Marijke Avonts, prof. dr. Dirk Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicole Dekker, dr. Nicolas Delvaux, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Esther van Leeuwen en Sanne Vandenbosch) en met de steun van Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

© **Domus Medica vzw**
Lange Leemstraat 187
2018 Antwerpen

Tel. 03 425 76 76
Fax 03 218 51 84
E-mail: info@domusmedica.be

www.domusmedica.be