

GEZONDHEIDSZORG: ACTUELE STANDPUNTEN

Betere criteria voor inclusie in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie: een kritische noot

G. VAN POTTELBERGH^{1, 2, 5}, K. CLAES³, N. DEMOULIN⁴, M. JADOUL⁴, J. DEGRYSE^{1, 2}

Samenvatting

Chronische nierinsufficiëntie is een chronische pathologie die mede door de vergrijzing erg vaak voorkomt. Het door het RIZIV ingevoerde zorgtraject chronische nierinsufficiëntie heeft als doel een kader te bieden voor de complexe zorg voor deze patiënten.

Hoewel het invoeren van dit zorgtraject heel wat voordelen biedt, stellen wij ons in dit artikel vragen bij de huidige inclusiecriteria voor dit zorgtraject. Deze criteria zijn immers maar beperkt wetenschappelijk onderbouwd en zeer veel ouderen komen in aanmerking.

We stellen alternatieve criteria voor gebaseerd op longitudinale studies. De parameters gebruikt in deze criteria zijn: de geschatte glomerulairefiltratiesnelheid (eGFR), de leeftijd van de patiënt, de aan- of afwezigheid van proteïnurie, de aanwezigheid van verwikkelingen van nierlijden en de evolutie van al deze parameters in de tijd.

Inleiding

Op 1 juni 2009 ging het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie (CNI) van start. De doelstelling van dit en andere zorgtrajecten is de aanpak, de behandeling en de opvolging van patiënten met een chronische aandoening, in casu chronisch nierlijden, te organiseren en te coördineren. Om in dit zorgtraject opgenomen te kunnen worden, moet de patiënt aan enkele algemene (een globaal medisch dossier hebben, jaarlijks op controle gaan bij de nefroloog en om de zes maanden bij de huisarts) en ziektespecifieke voorwaarden voldoen. Deze laatste voorwaarden omvatten een berekende geschatte glomerulairefiltratiesnelheid (eGFR) < 45 ml/min (gemeten met de „Modification of diet in renal disease”-formule (MDRD-formule)), een tweede keer bevestigd na ten minste drie maanden en/of een proteïnurie van meer dan 1 g per dag, eveneens bevestigd door een tweede meting.

Gezien de grote impact van nierfunctieervangende therapie op het leven van de patiënt, de hoge maatschappelijke kosten (meer dan 350 miljoen van het RIZIV-budget in 2009 werd gespendeerd aan de kosten van dialyse) en de sterk verhoogde cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met een chronisch gedaalde nierfunctie is deze ziekte terecht een aandachtspunt van

het gezondheidszorgbeleid (1). In die zin heeft het invoeren van het zorgtraject CNI gezorgd voor heel wat extra aandacht voor deze patiëntengroep. Bovendien biedt het zorgtraject een kader voor „shared care” voor niet-dialysepatiënten.

Ondanks deze positieve punten stellen wij ons in dit commentaarstuk vragen bij zowel de wetenschappelijke onderbouw als de haalbaarheid van de huidige inclusiecriteria voor dit zorgtraject.

Problemen met de huidige criteria

Het grote probleem van de huidige criteria is enerzijds dat ze weinig onderbouwd zijn en anderzijds dat bij een strikte toepassing ervan zeer veel patiënten opgenomen kunnen worden die niet allemaal baat hebben bij het zorgtraject. Gebaseerd op epidemiologische studies, eigen lopend onderzoek en de gegevens van de *Intego*-databank kan besloten worden dat ongeveer 10% van de patiënten tussen 70 en 80 jaar en ongeveer 20% van de 80-plussers een eGFR heeft van 45 ml/min of minder (2-4). Uitbreidend naar de Belgische bevolking zou dit betekenen dat ongeveer 185.000 Belgische 70-plussers in aanmerking komen voor inclusie in dit zorgtraject (<http://statbel.fgov.be>). Zelfs als we ervan uit zouden gaan dat slechts de helft van deze groep wil/kan deelnemen aan een ambulante zorgprogramma, dan nog blijft de groep erg groot en zal dit in de huidige Belgische context zowel qua opvolging als budgettair onhaalbaar zijn.

Naast het bovenvermelde probleem wordt de groep van postniertransplantatiepatiënten met een eGFR < 45 ml/min uitgesloten van dit zorgtraject. Aangezien

¹ Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde, KU Leuven.

² Institut de Recherche Santé et Société, UC Louvain.

³ Dienst IG nefrologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁴ Dienst IG nefrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussel.

⁵ Correspondentieadres: dr. G. Van Pottelbergh, Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde, Kapucijnenvoer 33, blok J, PB 7001, 3000 Leuven; e-mail: gijs.vanpottelbergh@med.kuleuven.be

deze groep van patiënten met CNI zeker nood heeft aan een goede opvolging en behandeling, is ook deze keuze te betwisten, maar die discussie valt buiten de focus van dit artikel.

Gekende risicofactoren voor de evolutie naar terminaal nierfalen

Studiegegevens maken het mogelijk om patiëntengroepen te identificeren die een sterk verhoogde kans lopen op het ontwikkelen van terminaal nierfalen (5). De gekende risicofactoren voor het ontwikkelen van progressief nierlijden worden hierna besproken.

Leeftijd

Onderzoek toont aan dat een hogere leeftijd gepaard gaat met een lager risico op het ontwikkelen van terminaal nierfalen wanneer dezelfde andere risicofactoren aanwezig zijn (6). Oudere patiënten vertonen een groter risico op overlijden dan op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen (zie tabel 1 voor de resultaten van deze cohortstudie bij 209.622 Amerikaanse veteranen). Een recente studie die de gegevens van de Vlaamse *Intego*-databank gebruikt, toont gelijkaardige resultaten (5). Na correctie voor andere pathologieën en demografische verschillen is in deze studie de kans dat een patiënt met een eGFR van 30-45 ml/min evolueert naar terminaal nierfalen per jaar 54% voor de leeftijdscategorie van 65 tot 79 jaar en 74% lager voor de 80-plussers. Voor patiënten met een eGFR van 15-30 ml/min is deze kans 59% lager voor patiënten tussen 65 en 79 jaar en 68% lager voor de 80-plussers.

Proteïnurie en de glomerulairefiltratiesnelheid (GFR)

De belangrijkste andere risicofactoren voor een grotere kans op evolutie naar terminaal nierfalen zijn de aan- of afwezigheid van proteïnurie, de baseline-GFR en de evolutie van de GFR in de tijd. Proteïnurie wordt het best opgespoord via bepaling op een willekeurig urinestaal van de proteïne-creatinine- of de albumine-creatinineratio. Indien men de albumine-creatinineratio gebruikt, spreekt men van microalbuminurie vanaf 20 mg/g bij mannen en 30 mg/g bij vrouwen en van macroalbuminurie vanaf 300 mg/g. Gebruikmakend van de eGFR-waarde en van de eventuele proteïnurie is het mogelijk om een goede schatting te maken van de relatieve kans op het ontwikkelen van terminaal nierfalen. Dit relatieve risico is gebaseerd op een recente meta-analyse en longitudinaal groot-schalig cohortonderzoek van Hallan et al. (tabel 2) (7, 8).

Tot nu toe werden patiënten met CNI ingedeeld in stadia enkel gebaseerd op de eGFR-waarde. In recente publicaties bestaat er echter sterke evidentie voor een classificatie gebaseerd op de eGFR én de albuminurie of de proteïnurie aangezien deze factoren samen de kans op terminaal nierfalen goed voorspellen. Een recente

TABEL 1

Incidentie van terminaal nierfalen volgens leeftijd en glomerulairefiltratiesnelheid in een cohortstudie bij Amerikaanse veteranen (4).

Geschatte glomerulairefiltratiesnelheid (ml/min/1,73 m ²)	Leeftijd	Gecorrigeerde hazardratio's (95%-betrouwbaarheidsinterval) voor de incidentie van terminaal nierfalen
> 60	18-44	1,00
	45-54	1,58 (1,27-1,05)
	55-64	1,25 (1,00-1,56)
	65-74	0,95 (0,76-1,19)
	75-84	0,90 (0,71-1,14)
	85-100	0,48 (0,26-0,90)
45-59	18-44	1,00
	45-54	1,63 (0,83-3,11)
	55-64	0,77 (0,40-1,46)
	65-74	0,43 (0,23-0,81)
	75-84	0,26 (0,14-0,50)
	85-100	0,22 (0,09-0,49)
30-44	18-44	1,00
	45-54	0,59 (0,45-3,77)
	55-64	0,32 (0,25-1,42)
	65-74	0,19 (0,15-0,24)
	75-84	0,10 (0,08-0,13)
	85-100	0,04 (0,03-0,07)
15-29	18-44	1,00
	45-54	0,75 (0,61-0,93)
	55-64	0,60 (0,49-0,73)
	65-74	0,36 (0,30-0,45)
	75-84	0,26 (0,21-0,32)
	85-100	0,12 (0,09-0,17)
< 15	18-44	1,00
	45-54	0,93 (0,73-1,19)
	55-64	0,81 (0,63-1,03)
	65-74	0,55 (0,43-0,70)
	75-84	0,47 (0,37-0,60)
	85-100	0,22 (0,15-0,34)

meta-analyse bestudeerde de eGFR en de albuminurie (gemeten in een laboratorium of via een dipstick) samen als voorspeller van terminaal nierfalen bij 845.125 patiënten (negen cohortstudies) uit de algemene bevolking en 173.892 patiënten (acht cohortstudies) met een hoog risico (7). De incidentie van terminaal nierfalen van patiënten in functie van de GFR, de albuminurie en de leeftijd uit dezelfde meta-analyse is weergegeven in tabel 2. Het aantal patiënten per 10.000 in elk van de subgroepen (verdeeld op basis van de GFR, de leeftijd en de albuminurie) is weergegeven in tabel 3. Uit deze tabellen blijkt dat de incidentie van terminaal nierfalen omgekeerd gecorreleerd

TABEL 2

Incidentie van terminaal nierfalen (per 1.000 patiëntjaren) in de algemene bevolking in functie van de leeftijd, de glomerulairefiltratiesnelheid en de albuminurie (5).

Alle patiënten						Onderverdeeld volgens leeftijd									
						< 65 jaar					> 65 jaar				
Geschatte glomerulairefiltratiesnelheid	Albuminurie					Albuminurie					Albuminurie				
	1	2	3	4	Alle	1	2	3	4	Alle	1	2	3	4	Alle
> 105	0,04		0,13	0,75	0,06	0,03		0,14	0,78	0,05	0,09		0,00	0,00	0,11
90-104			0,05	0,57				0,06	2,75				0,00	2,38	
75-89			0,11	2,35				0,39	0,18				0,12	0,00	
60-74			0,27	2,66				0,11	3,15				0,45	1,81	
45-59	0,12	0,77	1,44	5,13	0,34	0,02	1,11	1,87	8,42	0,34	0,21	0,57	1,19	2,52	0,33
30-44	1,03	1,55	9,15	27,10	4,02	2,71	5,06	18,60	40,30	10,30	0,70	0,79	7,19	20,60	2,59
15-29	9,05	19,50	37,70	128	43,00	25,60	87,90	86,30	195	113	6,40	6,19	24,50	85,90	23,20
Alle	0,09		1,61	14,90	0,31	0,06		1,14	14,30	0,23	0,25		2,72	16,70	0,73

Albuminurie-creatinine groep 1: < 10 mg/g (of negatieve dipstick); groep 2: 10-29 mg/g (of sporen bij dipstick); groep 3: 30-299 mg/g (of 1+ voor albuminurie bij dipstick) en groep 4: > 300 mg/g (of 2+ voor albuminurie bij dipstick).

TABEL 3

Incidentie per 1.000 patiënten in functie van de leeftijd, de glomerulairefiltratiesnelheid en de albumine-creatinineratio (5).

Alle patiënten						Onderverdeeld volgens leeftijd									
						< 65 jaar					> 65 jaar				
Geschatte glomerulairefiltratiesnelheid	Albuminurie					Albuminurie					Albuminurie				
	1	2	3	4	Alle	1	2	3	4	Alle	1	2	3	4	Alle
> 105	863		3	1	896	917		3	1	946	613		1	0	651
90-104			5	2				5	3				3	1	
75-89			8	3				2	6				8	3	
60-74			8	3				9	2				15	6	
45-59	74	5	4	2	85	42	2	2	1	47	22	18	14	7	262
30-44	11	1	2	2	16	2	0	0	1	3	54	6	8	6	73
15-29	1	0	1	1	3	0		0	0	1	8	1	2	3	13
< 15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			0	1	1
Alle	956		31	14	1.000	96,3		26	11	1.000	921		52	26	1.000

Albuminurie-creatinine groep 1: < 10 mg/g (of negatieve dipstick); groep 2: 10-29 mg/g (of sporen bij dipstick); groep 3: 30-299 mg/g (of 1+ voor albuminurie bij dipstick) en groep 4: > 300 mg/g (of 2+ voor albuminurie bij dipstick).

is met de waarde van de GFR en gecorreleerd is met de albumine-creatinineratio. Het absolute risico om terminaal nierfalen te ontwikkelen bij ouderen (> 65 jaar) ligt hoger (0,73/1.000 tegenover 0,33/1.000 patiëntjaren voor jongeren (< 65 jaar)), hoewel het relatieve risico lager ligt bij ouderen. Dit kan verklaard worden door de hogere prevalentie van een lage GFR en albuminurie bij ouderen.

In tabel 4 worden de relatieve risico's weergegeven om terminaal nierfalen te ontwikkelen gestratificeerd voor de GFR en proteïnurie. Deze cijfers zijn gebaseerd op de resultaten van een Noorse cohortstudie van patiënten van 70 jaar en ouder met een gemiddelde opvolging van 10,3 jaar (9). Deze resultaten van een studie bij de algemene bevolking van Noorwegen kunnen vrij goed

TABEL 4

Relatief risico op terminaal nierfalen in functie van de geschatte glomerulairefiltratiesnelheid en de albuminurie (resultaten van de „Nord-Trøndelag Health Study” (HUNT 2-studie) met een gemiddelde opvolging van 10,3 jaar en enkel patiënten ouder dan 70 jaar).

Geschatte glomerulairefiltratiesnelheid	Albuminurie	Relatief risico op terminaal nierfalen
> 60 ml/min	geen	1 (referentie)
	micro	18
	macro	110
45-60 ml/min	geen	12
	micro	61
	macro	302
30-45 ml/min	geen	25
	micro	183
	macro	934
15-30 ml/min	geen	120
	micro	765
	macro	982

uitgebreid worden naar België gezien de vergelijkbare genetische en omgevingsfactoren. Hierbij moet opgemerkt worden dat het absolute risico op terminaal nierfalen voor de referentiegroep van patiënten met een GFR > 60 en geen albuminurie ongeveer 4/100.000 patiëntjaren bedraagt. Dit wil zeggen dat voor de groep met een zeer hoog relatief risico (bv. een GFR van 15 à 30 ml/min en macroalbuminurie) de kans om terminaal nierfalen te ontwikkelen ongeveer 4% per jaar bedraagt. Dit lage absolute risico verklaart ook waarom we stellen dat patiënten met een GFR tussen 30 en 45 zonder albuminurie een laag absoluut risico vertonen om terminaal nierfalen te ontwikkelen (ongeveer 1/1.000 patiëntjaren), terwijl hun relatieve risico wel duidelijk sterk verhoogd is.

Andere risicofactoren

Naast de eGFR en de proteïnurie is het eveneens belangrijk om een idee te hebben van de evolutie van de GFR in de tijd. Twee grote studies tonen immers duidelijk aan dat een negatieve evolutie van de eGFR (daling van de eGFR ≥ 3 ml/min/jaar) niet alleen de kans verhoogt op evolutie naar terminaal nierfalen (10, 11).

Ook verwickelingen van nierfalen (anemie van renale oorsprong, stijging van het parathormoon (PTH), hyperfosfatasemie, acidose en andere stoornissen in het mineraalmetabolisme) en andere risicofactoren voor progressief nierlijden (o.a. diabetes mellitus, hypertensie, obesitas, roken, dyslipidemie, enz.) zouden belangrijk kunnen zijn voor het inschatten van de kans op een negatieve evolutie van de nierfunctie. Hoe deze verwickelingen in een risicoscore opgenomen moeten worden, is echter (voorlopig nog) onduidelijk.

Voorstel tot andere inclusiecriteria

In tabel 5 wordt een nieuw voorstel weergegeven voor inclusiecriteria gebaseerd op de voorgaande literatuurstudie. Bij dit voorstel worden de patiënten opgedeeld in drie groepen: een hoogrisicogroep met nood aan multidisciplinaire opvolging, een groep met een intermediair risico met nood aan oppuntstelling en ten slotte een groep met een laag risico (de rest).

Voor de patiëntengroep met een intermediair risico is ons inziens een correcte oppuntstelling nodig alvorens een geïnformeerde patiënt samen met zijn huisarts, in overleg met een nefroloog, beslist of multidisciplinaire opvolging (en dus inclusie in het zorgtraject) wenselijk is. Bij de diagnostische oppuntstelling is de eerste stap die door de huisarts gezet kan worden een bloedname met de volgende parameters: de eGFR, de evolutie van de eGFR in de tijd, de proteïnurie (albumine-creatinineratio), hemoglobine, hydrochloorthiazide (+ Fe, vitamine B12 en foliumzuur bij anemie), ureum, urinezuur, natrium, kalium, chloor, calcium, fosfor, waterstofcarbonaat, 25-hydroxyvitamine D, PTH, het lipidenprofiel en glucose. Bij patiënten met diabetes mellitus wordt bijkomend de HbA1c-waarde bepaald. Aan de hand van deze bloedname en de bijbehorende anamnese kunnen het cardiovasculaire risicoprofiel en de eventuele verwickelingen van een gedaalde nierfunctie bij deze patiënten in kaart gebracht worden. De volgende stap is dan om op basis van deze bloedname en in overleg met de nefroloog een verder beleid te plannen.

Voor- en nadelen van de alternatieve inclusiecriteria

De nieuwe criteria zijn gebaseerd op risico-inschattingen afkomstig van langlopend cohortonderzoek. In plaats van een zeer grote groep ouderen op te nemen in een multidisciplinaire follow-up worden er met deze criteria vooral patiënten opgenomen die een sterk verhoogde relatieve kans hebben op evolutie naar terminaal nierfalen. Er is echter nood aan een grote gerandomiseerde studie om het effect van multidisciplinaire follow-up op verschillende uitkomstmaten (mortaliteit, de nood aan dialyse, de tijd tot nood aan dialyse, enz.) te onderzoeken. Zolang dit soort van studie samen met een kosten-batenanalyse niet gebeurd is, zijn we ervan overtuigd dat met de door ons voorgestelde criteria die groep patiënten bereikt wordt die het meeste baat heeft bij een zorgtraject.

Besluit

De bestaande inclusiecriteria voor het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie (CNI) zorgen ervoor dat niet enkel patiënten met CNI en een hoog risico op nierfalen enerzijds en sterfte anderzijds geïnccludeerd kunnen worden, maar ook veel patiënten van 75 jaar en ouder met een relatief stabiele nierfunctie. In dit commentaarstuk worden nieuwe inclusiecriteria voorgesteld voor het zorgtraject CNI. Deze nieuwe criteria houden

TABEL 5

Voorgestelde inclusiecriteria voor het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie.

Wel inclusie (hoog risico)

- Alle patiënten met een geschatte glomerulairefiltratiesnelheid chronisch < 30 ml/min/1,73 m²
- Patiënten met een geschatte glomerulairefiltratiesnelheid tussen 30 en 45 ml/min en een macroalbuminurie > 300 mg/d*

Diagnostische oppuntstelling (intermediair risico)

- Alle patiënten < 75 jaar met een geschatte glomerulairefiltratiesnelheid tussen 30 en 45 ml/min en een microalbuminurie van 30-300 mg/d**
- Patiënten met een geschatte glomerulairefiltratiesnelheid tussen 30 en 45 ml/min en een achteruitgang van deze geschatte glomerulairefiltratiesnelheid > 10 ml/min in 5 jaar tijd of > 5 ml/min in 2 jaar tijd
- Patiënten met een geschatte glomerulairefiltratiesnelheid > 45 ml/min/1,73 m² en een macroalbuminurie > 300 mg/d*

* Of een albumine-creatinineratio > 200 mg/g voor een man of 300 mg/g voor een vrouw (en/of een proteïnurie > 1.000 mg/24 uur of een proteïne-creatinineratio > 1.000 mg/g).

** Of een albumine-creatinineratio 20-200 mg/g voor een man en 30-300 mg/g voor een vrouw.

rekening met de eGFR, de aanwezigheid en de ernst van proteïnurie, de leeftijd van de patiënt, de evolutie van de eGFR in de tijd en de eventuele aanwezigheid van complicaties van het nierfalen.

Mededeling

G. Van Pottelbergh is houder van een predoctoraal mandaat van het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO – Vlaanderen).

Abstract

The inclusion criteria of the Belgian care-trajectory of chronic kidney disease: a critical look

Chronic kidney disease (CKD) is an important pathology. Its prevalence is rising in western countries due to the „grey epidemic“. In Belgium, care trajectories were designed for multidisciplinary follow-up of CKD patients. This had led to an increased attention for this pathology. On the other hand, the current inclusion criteria for this care trajectory (estimated glomerular filtration rate (eGFR) chronically below 45 ml/min and/or proteinuria > 1 g/24 h) may be questioned as they will include many elderly patients who will probably never reach end-stage renal disease.

Thus, we propose alternative criteria based on longitudinal cohort studies. The parameters applied in these alternative criteria are: eGFR and its evolution over time, the age of the patient, the existence of albuminuria and of metabolic complications of renal failure.

Literatuur

1. GO AS, CHERTOW GM, FAN D, McCULLOCH CE, HSU CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
2. FOLEY RN, WANG C, ISHANI A, IBRAHIM HN, COLLINS AJ. Creatinine-based glomerular filtration rates and microalbuminuria for detecting metabolic abnormalities in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am J Nephrol* 2008; 28: 431-437.
3. VAES B, PASQUET A, WALLEMACQ P, et al. The BELFRIL (BFC80 +) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium. *BMC Geriatr* 2010; 10: 39.
4. VAN POTTELBERGH G, BARTHOLOMEEUSEN S, BUNTINX F, DEGRYSE J. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemish primary care morbidity register. *Age Ageing* 2012; 41: 231-233.
5. 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* 2011 Nov 18.
6. O'HARE AM, CHOI AI, BERTENTHAL D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2758-2765.
7. 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: 1331-1340.
8. 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.
9. 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-c316.
10. AL-ALY Z, ZERINGUE A, FU J, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1961-1969.
11. RIFKIN DE, SHLIPAK MG, KATZ R, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2212-2218.