

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19985> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Appeldoorn- de Jager, Dina Jezina (Dinanda) van

Title: Progression of CKD form pre-dialysis : natural course, risk factors, and outcomes

Issue Date: 2012-10-17

Nederlandse samenvatting

Introductie

Chronische nierziekte (CNZ) is een progressieve ziekte, die geassocieerd is met een verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit. Momenteel is er geen algemeen aanvaarde test (screening) of strategie om patiënten op te sporen in de vroegste stadia van CNZ. Daarom worden patiënten meestal pas ontdekt wanneer zij symptomatisch worden, doorgaans is dat als hun nierfunctie al is gedaald onder de 30 mL/min/1,73m². Indien de nierfunctie verder afneemt, kan zich eindstadium nierfalen ontwikkelen en nierfunctievervangende therapie is dan van levensbelang. Er is aangetoond dat diverse therapeutische interventies in de loop van CNZ effectief zijn in het vertragen of voorkomen van progressie van de ziekte naar eindstadium nierfalen.

Dit proefschrift richtte zich op de progressie van CNZ van pre-dialyse tot dialyse. Het natuurlijk beloop van CNZ (d.w.z. het patroon van achteruitgang in nierfunctie), risicofactoren voor CNZ progressie en verschillende uitkomsten werden bestudeerd. Dit is gedetailleerd beschreven in **hoofdstuk 1**.

Een aantal hoofdstukken van dit proefschrift presenteerden analyses over het effect van een determinant, of risicofactor, op een bepaalde uitkomst. Het is ook erg interessant om te onderzoeken of de associatie tussen een bepaalde risicofactor en de te bestuderen uitkomst verschilt tussen patiënten met specifieke kenmerken. **Hoofdstuk 2** introduceerde het concept 'interactie' en hoe de beoordeling van interactie-effecten op een transparante manier gepresenteerd dient te worden. Het wordt aanbevolen om zowel de afzonderlijke als de gezamenlijke blootstellingen effecten in vergelijking met de niet-blootgestelde groep (de gezamenlijke referentiecategorie) te presenteren. Dit maakt evaluatie van interactie op zowel additieve als multiplicatieve schaal mogelijk. De beoordeling van additieve interactie lijkt het meest relevant te zijn vanuit het oogpunt van de volksgezondheid. **Hoofdstuk 3** introduceerde een aantal alternatieve methoden, zoals 'relative excess risk due to interaction' (RERI), de 'attributable proportion due to interaction' (AP) en de 'synergie index' (SI) om de aanwezigheid van additieve interactie te evalueren wanneer gewerkt wordt met multiplicatieve regressie modellen.

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

Deel 1: Pre-dialyse zorg

Het verband tussen een positieve eerstegraads familie-anamnese van diabetes mellitus, cardiovasculaire ziekte, of nierziekte en de snelheid van achteruitgang van de nierfunctie en het risico op sterfte in pre-dialyse patiënten werd onderzocht in **hoofdstuk 4**. De analyse is uitgevoerd in 439 incidente pre-dialyse patiënten met beschikbare familieanamnese, die waren opgenomen in het retrospectieve (PREdialysis PATients REcords) PREPARE-1 cohort. De studie toonde aan dat er een vergelijkbare prevalentie is van een positieve eerstegraads familie-anamnese van diabetes mellitus bij incidente pre-dialyse patiënten (CNZ stadia 3-5) en de algemene bevolking (18% versus 16%). Een positieve eerstegraads familie voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten komt echter vaker voor in pre-dialyse patiënten dan in de (leeftijd en geslacht gestandaardiseerde) algemene bevolking (29% versus 16%). Ook eerstegraads

familieleden van pre-dialyse patiënten hebben vaker een chronische nierziekte ten opzichte van de algemene bevolking (29% versus 3%). Pre-dialyse patiënten met een positieve familiegeschiedenis van diabetes mellitus hadden een verhoogd sterfterisico in het eerste jaar van de pre-dialyse zorg in vergelijking met de pre-dialyse patiënten zonder eerstegraads familieleden met diabetes mellitus (gecorrigeerde hazard ratio, HR_{adj} 2,9; 95% betrouwbaarheids interval, BI CI 1,3 tot 6,7), eveneens een verband werd gevonden voor een positieve familiegeschiedenis van hart- en vaatziekten en sterfte (HR_{adj} 2,4; 95% BI 1,1 tot 5,4). Het sterfterisico in patiënten met een positieve familiegeschiedenis van nierziekte was HR_{adj} 0,2 95% BI 0,1 tot 1,0. Daarnaast zijn er geen associaties tussen een positieve familiegeschiedenis van diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, en / of nierziekte en de snelheid van achteruitgang van de nierfunctie gevonden. Deze resultaten suggereren dat het verwerven van familie-anamnese kan helpen om CKD patiënten te identificeren met een verhoogd risico op sterfte in het eerste jaar van de pre-dialyse zorg.

Hoofdstuk 5 presenteerde een onderzoek naar het effect van het serum fosfaat en serum calcium niveaus op de progressie van CNZ in pre-dialyse patiënten. De onderzoekspopulatie voor deze analyse bestond uit 500 incidente pre-dialyse patiënten die deel uitmaakten van het PREPARE-2 cohort. Ten eerste werd beschreven of de pre-dialyse patiënten bij de start van pre-dialyse zorg daadwerkelijk voldeden aan de NKF-KDOQI (National Kidney Foundation - Disease Outcomes Quality Initiative) en KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) richtlijnen voor serum fosfaat en serum calcium. Ten tweede werd onderzocht of het bereiken van de richtlijnen voor fosfaat en calcium is geassocieerd met een langere dialysevrije overleving. Gebleken is dat ten minste 56% van de patiënten voldoet aan de richtlijnen fosfaat en calcium. Fosfaattiveaus boven de KDOQI en KDIGO doelen werden geassocieerd met een kortere dialysevrije overleving (HR 1,9 [95% BI 1,4 tot 2,6] en HR 2,6 [95% BI 1,9 tot 3,5]). Elke afzonderlijke 0,1 mmol/L stijging van het fosfaattiveau werd geassocieerd met een kortere dialysevrije overleving (HR 1,2 [95% BI 1,2 tot 1,3]). Verder veranderde met elke 0,1 mmol/L stijging van het fosfaattiveau het gemiddelde tempo van de daling van de nierfunctie met -0,94 mL/min/1,73m²/jaar (95% BI -1,12 tot -0,76). Geen verband tussen calcium en de dialysevrije overleving, noch achteruitgang van de nierfunctie werd gevonden. Deze resultaten kunnen erop wijzen dat een goede handhaving van het mineraal metabolisme in pre-dialyse patiënten gunstig kan zijn voor het uitstellen van de start van dialysebehandeling en het verminderen van de snelheid van achteruitgang van de nierfunctie.

Deel 2: Van pre-dialyse tot dialyse

Naast de pre-dialyse risicofactoren die CNZ progressie beïnvloeden tijdens de pre-dialyse zorg zelf, zijn er mogelijk andere pre-dialyse risicofactoren die CNZ progressie beïnvloeden, zelfs na de start van de dialyse behandeling. **Hoofdstuk 6** bestudeerde een van deze mogelijke risicofactoren. We hebben onderzocht of de overleving tijdens dialyse van patiënten die al heel vroeg voor pre-dialyse zorg verwezen waren beter was dan de overleving van patiënten die laat verwezen waren. De 1438 patiënten die in dit onderzoek zijn opgenomen namen deel aan de

NECOSAD (NEderlandse COöperatieve Studie naar de Adequaatheid van Dialyse) studie. NEOSAD is een cohort studie van incidente dialyse patiënten. Van de geïncludeerde patiënten, was 32% te laat verwezen (dat wil zeggen minder dan drie maanden voor het starten met dialyseren), 12% vroeg (tussen drie en twaalf maanden voor het starten met dialyseren) en 56% zeer vroeg (meer dan een jaar vóór het starten met dialyseren). Vroege (HR 1,5 [95% BI 1,0 tot 2,4]) en late (HR 1,8 [95% CI 1,3 tot 2,5]) verwijzingen werden in verband gebracht met een verhoogde mortaliteit vergeleken met zeer vroege verwijzing. Daarnaast werd onderzocht of hoogrisico populaties van diabetici en ouderen (70 jaar en ouder) extra voordeel van vroege verwijzing hadden. Hoewel we een vergelijkbaar patroon binnen die hoog risico populaties ten opzichte van de totale onderzoekspopulatie vonden, vonden we geen extra voordeel van zeer vroege verwijzing voor diabetici en ouderen. Dus, zeer vroege verwijzing is gunstig voor alle CNZ patiënten, ongeacht hun diabetische status of leeftijd.

Naast het moment van verwijzing, kan afname van de nierfunctie in de periode vóór het starten met dialyseren een rol spelen in de progressie van CNZ na de start van dialyse. In **hoofdstuk 7** werden de resultaten gepresenteerd van een analyse van de achteruitgang van de (rest) nierfunctie rond de start van de dialyse behandeling. Het werd onderzocht of de daling van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) veranderde in het jaar voor tot een jaar na de start van de dialyse behandeling. Deze studie, waarin 1861 incidente dialyse patiënten uit het NECOSAD cohort werden onderzocht, toonde aan dat de blijkbaar aanwezige daling van de GFR vertraagd van $-0,53 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{maand}$ (95% BI $-0,58$ tot $0,48$) tot $-0,12 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{maand}$; (95% BI $-0,20$ tot $-0,04$) na twee tot vier maanden dialyseren. De daling in hemodialyse patiënten neemt af van $-0,51 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{maand}$ (95% BI $-0,57$ tot $-0,44$) tot $-0,14 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{maand}$ (95% BI $-0,26$ tot $-0,02$), terwijl de daling in de peritoneale dialysepatiënten afnam van $-0,55 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{maand}$ (95% BI $-0,62$ tot $-0,48$) tot $-0,11 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{maand}$ (95% BI $-0,23$ tot $0,01$). Voor hemodialyse en peritoneale dialyse werd een vergelijkbaar patroon in afname van de eGFR waargenomen, dat wil zeggen: het tempo van de daling vertraagde na twee tot vier maanden van dialyseren, maar dit was wel op een ander niveau van de eGFR.

Deel 3: Dialyse behandeling

De voorgaande hoofdstukken hebben duidelijk gemaakt dat CNZ een ernstige, progressieve aandoening is, die zelfs met een adequate behandeling in verband wordt gebracht met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. De heersende theorie is dat het verhoogde sterfte risico grotendeels kan worden verklaard vanuit een verhoogd cardiovasculair sterfte risico. **Hoofdstuk 8** presenteerde een analyse van de sterfte in incidente dialyse patiënten en de algemene bevolking. De cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire sterfte van 123.407 incidente dialyse patiënten, afkomstig uit de Europese nierregistratie (ERA-EDTA) werden vergeleken met de sterfte in de Europese algemene bevolking. De ongecorrigeerde cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire sterfte bij patiënten waren respectievelijk $38,1/1000$ persoonsjaren (95% BI $37,2$ tot $39,0$) en $50,1/1000$ persoonsjaren (95% BI $48,9$ tot $51,2$) hoger dan in de algemene

bevolking. De leeftijd gestandaardiseerde cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire sterfte waren respectievelijk 8,8 (95% BI 8,6 tot 9,0) en 8,1 (95% BI 7,9 tot 8,3) keer hoger dan in de algemene bevolking. Dus, incidente dialyse patiënten hebben een algemeen verhoogd risico op overlijden, dat niet specifiek wordt veroorzaakt door een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit.

Conclusies

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn:

- Een positieve eerstegraads familie-anamnese van diabetes mellitus en cardiovasculaire ziekte is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit in het eerste jaar van de pre-dialyse zorg, maar niet met de achteruitgang van de nierfunctie.
- Verhoogde fosfaatniveaus, maar niet serum calcium niveaus, zijn geassocieerd met een verhoogd risico om binnen twee jaar van pre-dialyse zorg te moeten starten met dialyseren. Bovendien is een verhoging van het fosfaatniveau in verband gebracht met de snelheid van achteruitgang van nierfunctie.
- Late verwijzing naar pre-dialyse zorg is geassocieerd met een verhoogd sterfterisico in het eerste jaar van de dialyse behandeling. Dit effect is ook aanwezig in diabetici en ouderen (70 jaar en ouder).
- De daling van de nierfunctie is constant in de periode van een jaar vóór de start van de dialyse tot twee tot vier maanden van dialyse behandeling. Na die periode neemt het tempo van de achteruitgang van nierfunctie af. Dit patroon is vergelijkbaar in HD en PD patiënten.
- In dialysepatiënten zijn cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire sterfte risico's even sterk toegenomen.

Verder onderzoek

Toekomstig onderzoek moet gericht zijn op het onderzoeken of de associaties die in dit proefschrift zijn onderzocht causaal zijn of niet. Daartoe kunnen gerandomiseerde studies worden uitgevoerd. Bijvoorbeeld, om het effect van fosfaatniveaus op de snelheid van achteruitgang van de nierfunctie te bestuderen, kunnen patiënten worden gerandomiseerd om fosfaat verlagende middelen te krijgen of bijvoorbeeld voedingsadviezen. Het effect van de duur van predialyse zorg op mortaliteit kan worden bestudeerd door patiënten te randomiseren voor een kortere of langere duur van predialyse zorg. Echter, in de praktijk zal de toegevoegde waarde van het uitvoeren van deze studie beperkt zijn, omdat dit onderzoek niet blind kan worden uitgevoerd. Bovendien kunnen veel blootstellingen niet worden gerandomiseerd (bijvoorbeeld medische familiegeschiedenis) en cohort onderzoeken kunnen worden gebruikt om dergelijke blootstellingen te onderzoeken. Bovendien kunnen ongewenste effecten (bijwerkingen) van blootstellingen op een valide manier worden bestudeerd als gebruik wordt gemaakt van observationele cohort studies.

Om de progressie van CNZ te onderzoeken, zou idealiter een (cohort) onderzoek worden uitgevoerd waarin patiënten zijn geïncludeerd vanaf het begin van hun ziekte en daarna. In de praktijk is een dergelijke studie niet uitvoerbaar, omdat CNZ een ziekte is met een lange preklinische fase. Tenzij een geschikte screeningsmethode beschikbaar komt, zullen CNZ patiënten over het algemeen alleen worden opgespoord als ze symptomatisch zijn geworden. Daarom zou een praktische oplossing zijn om patiënten te volgen vanaf de diagnose van hun nierziekten, bijvoorbeeld door het verzamelen van patiënten bij huisartsen. Maar nog steeds kan dan selectie bias aanwezig zijn, omdat CNZ onopgemerkt zal blijven in de subgroep van patiënten die nooit naar hun huisarts gaat. Bovendien zullen patiënten die worden geïdentificeerd met CNZ bij de huisarts waarschijnlijk allen in een verschillend stadium van de ziekte zijn. Een mooi uitgangspunt voor het starten van follow-up is dan ook de start van de pre-dialyse zorg. Alle patiënten bevinden zich dan in min of meer hetzelfde ziektestadium.

In dit proefschrift werden verschillende cohorten gebruikt om CNZ progressie te bestuderen na de start van de pre-dialyse zorg. Idealiter zouden alle analyses zijn uitgevoerd in een enkel cohort, waarin incidente pre-dialyse patiënten zouden zijn gevolgd tot aan hun overlijden (d.w.z. geen censurering op het moment van starten van nierfunctie vervangende therapie). Binnen deze studie zal de gegevensverzameling zorgvuldig moeten worden gedaan om de kans op ontbrekende gegevens te beperken. Deze prospectieve cohort studie zal kunnen worden gebruikt om de determinanten en de uitkomsten die in dit proefschrift zijn gepresenteerd te onderzoeken, maar kan ook worden gebruikt om de invloed van pre-dialytische risicofactoren verder te onderzoeken op uitkomsten tijdens dialyse, zonder last te hebben van selectie bias. Daarnaast moeten, als deze studie gebruikt zou worden om sterfte tijdens de pre-dialyse behandeling te onderzoeken, ook verschillende oorzaken van sterfte afzonderlijk bestudeerd worden. In feite is een dergelijke studie inmiddels al ontworpen en zal deze binnenkort worden gestart, de 'European Quality Study on when to start dialysis' (EQUAL Study).