

# Moet men rekening houden met de leeftijd bij de definitie van chronische nierinsufficiëntie?

## Referentie

Liu P, Quinn R, Lam N, et al. Accounting for age in the definition of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2021;181:1359-66. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4813

## Duiding

André Crismer, MG, maison médicale  
Bautista Van Schowen, DUMG ULiège  
Geen belangenconflict met het onderwerp

## Klinische vraag

Moet men in de diagnostiek van chronische nierinsufficiëntie een vaste leeftijdsonafhankelijke drempel of eerder een variabele leeftijdsafhankelijke drempel kiezen?

## Achtergrond

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) wordt gediagnosticeerd op basis van ofwel een anatomische afwijking, ofwel een functionele afwijking die meer dan 3 maanden aanhoudt en tot uiting komt in een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of in albuminurie (1). Chronische nierinsufficiëntie (met inbegrip van geïsoleerde proteïnurie) verhoogt, los van de andere conventionele cardiovasculaire risicofactoren, het cardiovasculair risico van de patiënt (2). Dit stelt zorgverleners voor een grote uitdaging want veel patiënten voldoen aan deze arbitrair vastgestelde criteria, maar slechts een klein aantal zal evolueren naar het eindstadium nierfalen (3,4). Aangezien de GFR met de leeftijd afneemt, kan een definitie op basis van een vaste GFR-drempel leiden tot onderdiagnose bij jongeren en tot overdiagnose bij ouderen, met mogelijke financiële gevolgen voor de gezondheidszorgsector (5).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) die in Alberta (Canada) aan de hand van hun administratieve en laboratoriumgegevens werden gevolgd over een periode van 8 jaar
- exclusiecriteria: patiënten met niertransplantatie of dialyse of met GFR  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij registratie.

### Methodologie

- cohortstudie met opvolging tussen 1/4/2009 tot 31/3/2017 van patiënten die chronische nierinsufficiëntie ontwikkelden aan de hand van een vaste GFR-drempel van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of aan de hand van een leeftijdsafhankelijke GFR-drempel: 75, 60, 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectievelijk voor patiënten jonger dan 40 jaar, 40-64 jaar en 65 jaar en ouder
- 90 393 patiënten van 65 jaar en ouder zonder chronische nierinsufficiëntie met een GFR die gedurende meer dan 3 maanden tussen 60 en 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bleef en met normale of lichte albuminurie, gebruikte men als controlegroep zonder chronische nierinsufficiëntie.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: risico van nierfalen (dialyse, transplantatie of GFR  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gedurende meer dan 90 dagen) en overlijden zonder renale oorzaak.

### Resultaten

- het cohort met vaste drempel omvatte 127 132 patiënten (537 nieuwe gevallen per 100 000 persoonjaren); het cohort met leeftijdsafhankelijke (variabele) drempel omvatte 81 209 patiënten (343 nieuwe gevallen per 100 000 persoonjaren)

- patiënten in het cohort met een vaste drempel hadden een 5-jaarsrisico van nierfalen van 1,7% en van overlijden van 21,9%; patiënten in het cohort met een variabele drempel hadden een 5-jaarsrisico van nierfalen van 3,0% en van overlijden van 25,4%
- 53 906 patiënten werden in beide cohorten geïncludeerd; van hen werden er 16 157 (30%) vroeger gedetecteerd op basis van de definitie met vaste drempel versus de definitie met variabele drempel: mediaan 1,9 jaar (IQR 0,9-3,4 jaar) en werden er 731 (1%) vroeger gedetecteerd op basis van de definitie met leeftijdsafhankelijke drempel versus de definitie met vaste drempel: mediaan 1,4 jaar (IQR 0,5-2,8 jaar)
- van de 72 703 patiënten die alleen in het cohort met vaste drempel voor chronische nierinsufficiëntie werden geïncludeerd, maar niet in het cohort met variabele drempel, waren er 54 342 (75%) 65 jaar of ouder, met een basis-GFR van 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en normale of milde albuminurie
- bij personen met een GFR van 15-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was een lagere GFR geassocieerd met een hoger absoluut risico van ongewenste gebeurtenissen, ongeacht de leeftijd
- bij personen >65 jaar met een GFR van 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> op basis van een vaste drempel was het 5-jaarsrisico van nierfalen (0,12% of minder) en van overlijden vergelijkbaar met de controlegroep zonder chronische nierinsufficiëntie (8,3% versus 6,1% en 37,4% versus 40,8% voor respectievelijk 65-69 jaar en ≥80 jaar); hun risico van overlijden was bovendien veel hoger dan het risico van het ontwikkelen van chronische nierinsufficiëntie: 69 keer hoger voor de leeftijd 65-69 jaar, 122 keer hoger voor de leeftijd 70-74 jaar, 279 keer hoger voor de leeftijd 75-79 jaar en 935 keer hoger voor de leeftijd 80 jaar en ouder.

### **Besluit van de auteurs**

Deze cohortstudie met volwassenen met chronische nierinsufficiëntie suggereert dat het criterium voor chronische nierinsufficiëntie waarbij dezelfde GFR-drempel voor alle leeftijden gehanteerd wordt, kan leiden tot overdiagnose van chronische nierinsufficiëntie en onnodige interventies bij veel oudere patiënten met een leeftijdsgebonden afname van de GFR.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze studie is relevant en beantwoordt belangrijke en sinds lang gestelde vragen op het vlak van volksgezondheid (1). De auteurs gebruikten alleen GFR-waarden buiten de hospitalisaties om de inclusie van patiënten met acute nierinsufficiëntie te beperken. Ze definieerden vier categorieën van albuminurie op basis van verschillende criteria van wisselende kwaliteit: albuminurie en creatinurie in mg/g; proteïnurie/creatinurieverhouding; detectie van proteïnurie via urinedipstick; sommige van deze criteria worden nochtans niet aanbevolen door de huidige richtlijnen (2). Ze lijken geen rekening te hebben gehouden met anatomische afwijkingen van de nier, hetgeen een bias kan inhouden. Volgens de auteurs behoorden 53 906 van de 127 132 patiënten in het eerste cohort ook tot het tweede cohort en 72 703 alleen tot het eerste cohort, wat het totaal op 126 609 brengt. Waar zijn de overige 523 patiënten naartoe? Het was duidelijk dat men met de toepassing van nieuwe, leeftijdsafhankelijke criteria voor chronische nierinsufficiëntie - met lagere criteria voor jongere patiënten en hogere criteria voor oudere patiënten - meer jongere patiënten en minder oudere patiënten zou kunnen insluiten. Dat is een open deur. Maar deze studie laat wel toe om deze verschillen te kwantificeren.

### **Beoordeling van de studieresultaten**

De auteurs erkennen zelf dat hun studie, uitgevoerd in Alberta met een overwegend blanke bevolking, niet kan worden veralgemeend naar andere genetisch verschillende bevolkingsgroepen. Met de voorgestelde criteria om chronische nierinsufficiëntie te bepalen, zou men kunnen voorkomen dat oudere patiënten met een zeer laag risico worden gediagnosticeerd en meer jonge risicopatiënten worden gedetecteerd, maar dit wel ten koste van een iets complexere methode. De gevolgen op het vlak van kosten en vermeden complicaties moeten nog worden onderzocht. Dat patiënten ouder dan 65 jaar met een GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en een lage albuminurie veel meer kans hebben om te

sterven dan om nierinsufficiëntie te krijgen, is niet noodzakelijk in tegenspraak met het belang van de screening. Het is bekend dat patiënten met chronische nierinsufficiëntie een hoger risico hebben van cardiovasculaire sterfte dan van een eindstadium nierfalen. Dat wordt trouwens in rekening gebracht bij de berekening van de QRISK (6). Screening op chronische nierinsufficiëntie is niet alleen gericht op het vertragen van de progressie naar terminaal nierfalen, maar ook op het verminderen van andere complicaties (cardiovasculaire morbiditeit, anemie, stoornissen van het fosforcalciummetabolisme). Screening naar chronische nierinsufficiëntie kan nog steeds zinvol zijn als we deze complicaties kunnen verminderen.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Sinds 2002 zijn er welomschreven criteria voor chronische nierinsufficiëntie (7). Die werden in 2012 gewijzigd (8) en zijn gebaseerd op de aanwezigheid van een anatomische afwijking, GFR en albuminurie. Chronische nierinsufficiëntie werd onderverdeeld in 5 stadia (het derde verder opgesplitst in A en B). In 2012 werd elk stadium verder onderverdeeld in 3 categorieën volgens de ernst van de albuminurie. Daardoor is het aantal patiënten met chronische nierinsufficiëntie sterk toegenomen. Reeds in 2013 werden in een artikel in de BMJ (1) vraagtekens geplaatst bij deze nieuwe criteria en met name bij de arbitraire leeftijdsonafhankelijke drempel van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, die aanleiding gaf tot een groot aantal overdiagnoses, behandelingen en onnodige interventies. De auteurs deden toen reeds de aanbeveling om rekening te houden met de leeftijd van de patiënt en met name: "Gebruik niet routinematig het label chronische nierinsufficiëntie voor patiënten ouder dan 65 jaar in stadium 3A (GFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zonder albuminurie". Men zou hieraan kunnen toevoegen dat de gangbare term "nierinsufficiëntie" met nog meer voorzichtigheid gehanteerd moet worden. De auteurs van het artikel wezen overigens op de banden van de makers van deze aanbevelingen met farmaceutische bedrijven.

Sinds 2005 verschenen verschillende klinische praktijkrichtlijnen voor de detectie en de aanpak van chronische nierinsufficiëntie, waarvan er meerdere zijn geüpdatet (8-11). De richtlijn van NICE, die in november 2021 werd bijgewerkt (2), herhaalt dat voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van formules gebaseerd op creatinine om de GFR te schatten, met name bij patiënten van Afrikaanse en Aziatische afkomst. NICE hanteert volgende definitie van chronische nierinsufficiëntie: "Afwijkingen van de nierfunctie of de nierstructuur langer dan 3 maanden aanwezig met gevolgen voor de gezondheid. Dit omvat alle mensen met merkers van nierschade en mensen met een GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ter gelegenheid van ten minste twee bepalingen met een interval van 90 dagen." De nieuwe updates van de KDIGO-richtlijnen liggen voor deze punten in dezelfde lijn (12).

## **Besluit van Minerva**

Deze cohortstudie suggereert dat een leeftijdsafhankelijk criterium om chronische nierinsufficiëntie te bepalen de overdiagnose kan verminderen, maar dat het effect van deze nieuwe criteria op het vlak van vermeden morbiditeit en mortaliteit niet bepaald kan worden. In afwachting van verder onderzoek moet men bewaken dat patiënten ouder dan 65 jaar met chronische nierinsufficiëntie in stadium 3A zonder albuminurie niet overgemedicaliseerd worden.

### **Referenties**

1. Moynihan R, Glassock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ* 2013;347:f4298.
2. National Institute of Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline [NG 203] Published 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173>
3. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO 2012

- clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:112-9.
4. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28. DOI: 10.1038/ki.2010.483
  5. Liu P, Quinn R, Lam N, et al. Accounting for age in the definition of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2021;181:1359-66. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4813
  6. ClinRisk Ltd. Welcome to the QRISK®3-2018 risk calculator, 2017-18. Url: <https://qrisk.org/three/index.php>
  7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S17-31.
  8. KDIGO. KDIGO clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150. DOI: 10.1038/ki.2009.188
  9. Burden R, Tomson C; Guideline Development Committee. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med (Lond.)* 2005;y5:635-42. DOI: 10.7861/clinmedicine.5-6-635
  10. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. SIGN Guideline 103, 2008.
  11. National Institute of Health and Care Excellence. Chronic kidney disease. National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. NICE [CG73]. Published 2008 / Updated 2014.
  12. KDIGO. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International* 2021;99 Supplement:S1-S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003