



CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

OKTOBER 2015

Onafhankelijke artsenbezoekers

Lic. Baitar Abdelbari
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Apr. Noyens Becky
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Apr. Wouters Sofie
Apr. De Milt Hanne
Apr. Verellen Eline

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse

Systematisch literatuuronderzoek
Consensusvergadering RIZIV

WZC-formularium Geneesmiddelenbrief

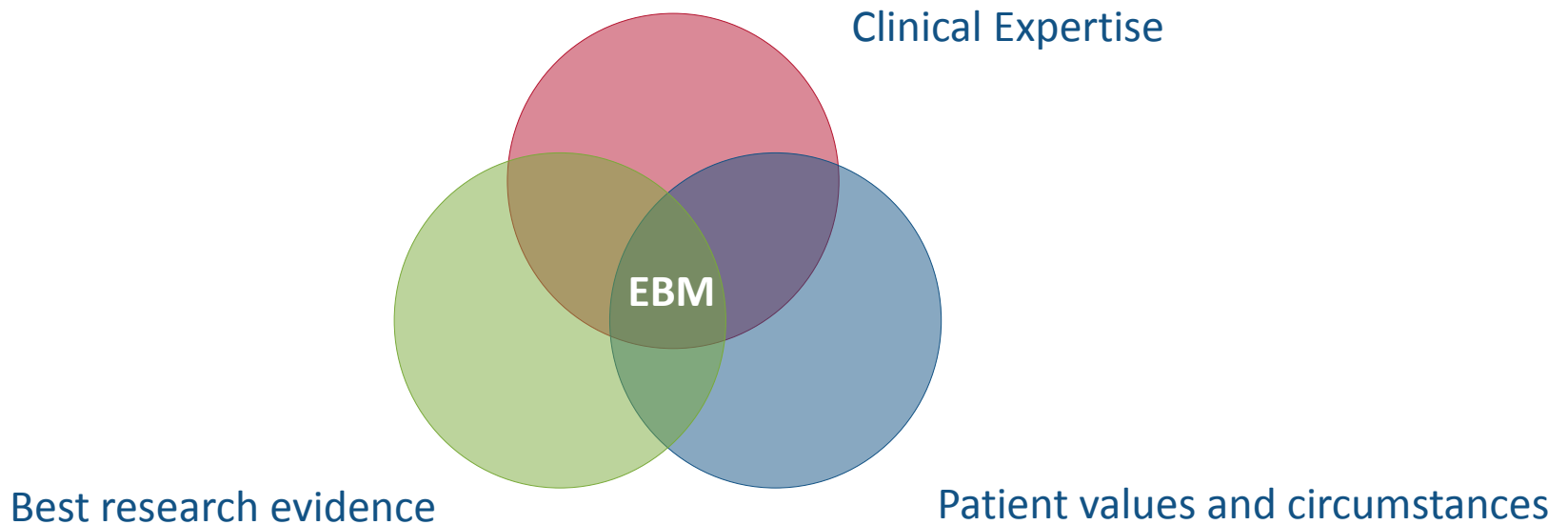


Transparantiefiches BCFI



EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Inhoud

- Chronische nierinsufficiëntie (NI) (geen acute nierinsufficiëntie)
- Screening
- Preventie progressie chronische NI
 - Inhibitie van het renine-angiotensine-aldosterone systeem (RAAS)
 - Bloeddrukcontrole
 - Glycemiecontrole
- Cardiovasculaire preventie
- Voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van geneesmiddelen

Methodologie

- Literatuurstudie voor de Consensusvergadering 'Rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie'
 - AHRQ rapport Chronic kidney disease stages 1-3 : screening, monitoring and treatment 01/2012
 - NICE richtlijn Chronic kidney disease 2014 en KDIGO richtlijn Chronic kidney disease 2012
 - Aanvullende search voor studies gepubliceerd na de zoekdatum van het AHRQ rapport en voor patiënten met CKD stadium 4.
 - Domus Medica richtlijn Chronische nierinsufficiëntie 2012

Inhoudstafel



Screening

Preventie progressie CNI

Inhibitie van het RAAS

ACE-I/sartanen – Veiligheid

Hypertensie

Diabetes type 2

Cardiovasculaire preventie

Geneesmiddelen - Voorzorgsmaatregelen

Samenvatting

Bijlagen

Screening

Indien er een risicofactor is, via eGFR +/- proteïnurie

- **Risicofactoren**

| Epidemiologische basis | Expert consensus |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Diabetes• Hypertensie• Cardiovasculaire ziekte• Familiale voorgeschiedenis van CNI stadium 5 of familiale nierziekten | <ul style="list-style-type: none">• Nefrotoxische geneesmiddelen• Structurele nieraandoeningen, herhaaldelijke nefrolithiasis of prostaathyperplasie• Opportunistische detectie van hematurie• Systeemziekte met mogelijke weerslag op de nieren• Voorgeschiedenis acute nierinsufficiëntie |

- **Glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR)**

- 1x/jaar
- MDRD of CKD-EPI

- **Proteïnurie** (ochtendurine)

- Met diabetes: albuminurie/creatininurie ratio (ACR) 1x/jaar
- Zonder diabetes: geen consensus

(indicatie, test (ACR of proteïnurie/creatininurie ratio (PCR)), frequentie)

| | |
|-----------|-------------|
| FORMULES | DEFINITIE |
| OPVOLGING | CATEGORIEËN |

Preventie van progressie CNI – RAAS inhibitie

Bij proteïnurie (+/- hypertensie): ACE-I/sartaan, zeker bij diabetes

| Proteïnurie* | AHT | Indicatie ACE-I/sartaan - Richtlijnen | Studies |
|--------------|-----|---------------------------------------|-----------------------------|
| Ja | Ja | Ja | Ja |
| Ja | Nee | Ja bij diabetici | Meeste studies bij diabetes |
| | | Geen consensus bij niet-diabetici | |
| Nee | Ja | Geen consensus bij diabetici | Weinig gegevens |
| | | Nee bij niet-diabetici | |
| Nee | Nee | Nee | Weinig gegevens |

*Behandelingsdrempel van proteïnurie variabel volgens richtlijnen en volgens populatie

- **Studies:** meeste patiënten: proteïnurie + hypertensie + diabetes
ESRD (dialyse of niertransplantatie): √ statistisch significant
- **ACE-I vs sartaan:** geen verschil op harde eindpunten
- **Dubbele inhibitie niet aanbevolen**

ACE-I vs PLACEBO

SARTAAN vs PLACEBO

ACE-I VOLGENS GRAAD VAN PROTEÏNURIE

SARTAAN VOLGENS GRAAD VAN PROTEÏNURIE

DREMPELWAARDE N PROTEÏNURIE

ACE-I VS SARTAAN

DUBBELE INHIBITIE

ACE-I/sartanen - Veiligheid

| | |
|----------------------------|--|
| Vóór de start | <ul style="list-style-type: none">• Kaliëmie + eGFR• Contra-indicaties<ul style="list-style-type: none">• Hyperkaliëmie• Bilaterale stenose van nierarteriën of stenose bij unieke nier• Zwangerschap |
| Start | <ul style="list-style-type: none">• Risico op acute nierinsufficiëntie<ul style="list-style-type: none">→ Starten met (zeer) lage dosis bij volumedepletie, oudere patiënten, hartfalen, nierinsufficiëntie, perifere vaatlijden of algemene atherosclerose |
| Tijdens behandeling | <ul style="list-style-type: none">• Kaliëmie + eGFR 2 weken na start en na elke dosisaanpassing• Farmacodynamische interacties:<ul style="list-style-type: none">• Nierinsufficiëntie, hyperkaliëmie, hyponatriëmie, hypoglycemie, arteriële hypotensie,...• Vermindering van de renale klaring van digoxine, lithium, ... |

STROOMDIAGRAM

VEILIGHEID

INTERACTIES

Preventie progressie CNI – Hypertensie

Streefwaarde BD \leq 140/90

- **Streven naar striktere bloeddrukstreefwaarden?**
 - Geen diabetes noch proteïnurie: alle richtlijnen: \leq 140/90
 - Andere populaties
 - Studies: niet-significante effecten op morbi/mortaliteit
 - Verschillen tussen richtlijnen
- **Keuze tussen de klassen?**
 - Bij proteïnurie: ACE-I of sartaan
 - Zonder proteïnurie:
 - Zonder diabetes: geen voorkeur tussen klassen
 - Met diabetes: geen consensus
 - Sommige RL: ACE-I of sartaan
 - Andere RL: geen voorkeur tussen klassen

STRIKTER?
STUDIES

ANDERE KLASSEN

Preventie progressie CNI – Diabetes type 2

Streefwaarde HbA1c ~ 7% bij de meeste CNI patiënten

- **Geen RCT specifiek over patiënten met CNI en over harde eindpunten**
- **Studies bij patiënten met diabetes van lange duur en hoog CV risico**
 - **Streven naar striktere waarden?**
 - Nefropathie: mogelijk ↘
 - Mortaliteit: NS resultaten of ↗
 - Risico op hypoglycemie: ↗
- **Individualiseer glycemische streefwaarden**
- **Gebruik van metformine bij CNI**
 - Stadium 3 (GFR <60 ml/min): dosisaanpassing
 - Stadium 4 (GFR <30ml/min) of acute nierinsufficiëntie: contra-indicatie

STRIKTER?
STUDIES

INDIVIDUALISEER

METFORMINE

ANDERE
ANTIDIABETICA

Cardiovasculaire preventie

Patiënt met chronische NI: meestal een verhoogd cardiovasculair risico

- **Evalueer het CV risico**
 - Hypertensie, diabetes, lipidenstoornissen, ...
 - Chronische NI: onafhankelijke CV risicofactor?
- **Aanpak**
 - Levensstijl: gewicht, lichaamsbeweging, rookstop
 - Antihypertensivum zo nodig
 - Hypoglycemiërend geneesmiddel bij diabetes
 - Acetylsalicylzuur in secundaire preventie
 - Statine?
 - Studies: onderbouwing van lage kwaliteit (vnl. post-hoc analyses)
 - Meeste richtlijnen: globaal CV risico evalueren

ASA

STATINE - STUDIES

WELK STATINE?

Geneesmiddelen – Voorzorgsmaatregelen

Weinig studies – Uiteenlopende adviezen

≥ 65 jaar en ≥ 5 (chronische) geneesmiddelen

Systematische en kritische evaluatie van het geneesmiddelengebruik, min. 1x/j

Algemeen indien renaal geklaard:

↘ dosis per inname en/of ↗ interval en/of alternatieve keuze en/of monitoring

ANTIDIABETICA

Diuretica: voor hetzelfde effect ↗ dosis (thiazide of lis)

Associëren met of overschakelen naar lisdiureticum indien thiazide

NOACs

NSAIDs ! Idealiter, geen NSAIDs (risico ↘ GFR, ↗ CV risico)

Farmacodynamische interactie met ACE-I, sartanen, diuretica (risico ↘ GFR)

Nauwe therapeutisch-toxische marge: digoxine, lithium, colchicine, ...

Hulpmiddelen: SKP, Richtlijn Domus Medica,...

Samenvatting

- **Screening chronische NI**
 - Bij een risicofactor
 - via eGFR +/- proteïnurie
- **Preventie van progressie van chronische NI**
 - Bij proteïnurie (+/- AHT): ACE-I/sartaan, zeker bij diabetes
 - Streefwaarde BD $\leq 14/9$
 - Streefwaarde HbA1c $\sim 7\%$ bij meeste patiënten
- **Patiënt met chronische NI heeft over het algemeen een verhoogd cardiovasculair risico**
- **Let op de voorzorgsmaatregelen bij het voorschrijven van bepaalde geneesmiddelen**

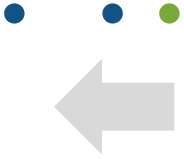


Bijlagen

Bijlagen - Inhoudstafel

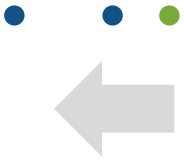
| Algemeen | Preventie van progressie van NI | | Veiligheid |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------|------------------------|
| CNI - Definitie | Inhibitie van het RAAS | Bloeddrukcontrole | ACE-I/sartanen |
| Schatting van de GFR | ACE-I vs placebo | Bloeddrukstreefwaarde | Stroomdiagram |
| CNI - Categorieën | ACE-I vlgs proteïnurie | Andere antiHT | Ongewenste effecten CI |
| Levensstijl | ARBs vs placebo | Diabetes | Interacties |
| Onderzoek & verwijzing | ARBs vlgs proteïnurie | Streefwaarde HbA1c | Dosisaanpassing |
| Zorgtraject | ACE-I vs sartanen | ACCORD | Metformine |
| Acute NI | Dubbele inhibitie RAAS | ADVANCE | Antidiabetica |
| Opvolging | Drempel proteïnurie (RL) | VADT | NOACs |
| | | Individualiseer | |
| CV preventie | | | |
| | Statines - studies | ASA – prim. preventie | |
| | Voorkeur statine? | ASA - diabetes | |

Definitie chronische nierinsufficiëntie



- Een vermindering van de GFR <60 ml/min/1,73m² (G3a-G5)
- of
- Tekens van nierschade
 - Proteïnurie of albuminurie (AER ≥ 30 mg/24u; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol])
 - Urinesedimentafwijkingen
 - Elektrolyetstoornissen en stoornissen van andere opgeloste stoffen (glucose, aminozuren...) door tubulaire afwijkingen
 - Afwijkingen in histologie
 - Structurele afwijkingen gedetecteerd door beeldvorming
 - Voorgeschiedenis van niertransplantatie
- Gedurende 3 maanden
- Met implicaties voor de gezondheid

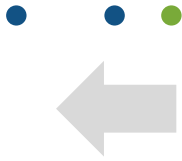
Schatting van de GFR



- Een formule op basis van creatinine blijft de standaard voor de huisartsenpraktijk
 - ! Inname van vlees 12u voor de bloedname
 - ! Extreem lichaamsgewicht/spiermassa
 - ! Acute nierinsufficiëntie
 - ! Trimethoprim, cimetidine, fenofibraat, bepaalde antibiotica

| MDRD (ml/min/1,73m ²) | CKD-EPI (ml/min/1,73m ²) |
|---|---|
| <p>Preciezer dan CKD-EPI als</p> <ul style="list-style-type: none">• GFR <60ml/min <p>Minder exact als</p> <ul style="list-style-type: none">• GFR dicht bij normale waarden (onderschatting GFR, dus, overschatting van prevalentie van CNI in een gezonde populatie) | <p>Preciezer dan MDRD als</p> <ul style="list-style-type: none">• GFR >60ml/min <p>Betere voorspeller dan de MDRD voor mortaliteit en evolutie naar ESRD (end stage renal disease)</p> |
| Onvoldoende gevalideerd bij oudere populatie | |

- 24u urinecollectie: niet aangeraden (veel fouten mogelijk)
- Cockcroft-Gault : minder goede schatting ten opzichte van nieuwe formules



GFR categories in CKD

| GFR category | GFR (ml/min/1.73 m ²) | Terms |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| G1 | ≥ 90 | Normal or high |
| G2 | 60–89 | Mildly decreased* |
| G3a | 45–59 | Mildly to moderately decreased |
| G3b | 30–44 | Moderately to severely decreased |
| G4 | 15–29 | Severely decreased |
| G5 | < 15 | Kidney failure |

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Albuminuria categories in CKD

| Category | AER (mg/24 hours) | ACR (approximate equivalent) | | Terms |
|----------|----------------------|------------------------------|--------|----------------------------|
| | | (mg/mmol) | (mg/g) | |
| A1 | < 30 | < 3 | < 30 | Normal to mildly increased |
| A2 | 30-300 | 3-30 | 30-300 | Moderately increased* |
| A3 | > 300 | > 30 | > 300 | Severely increased** |

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

*Relative to young adult level.

**Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

Acute nierinsufficiëntie

- **Indien plotse \searrow nierfunctie: overweeg ANI (eerder dan achteruitgang van CNI)**
- **Definitie**
 - \nearrow serumcreatinine met minimum 0,3mg/dl binnen 48 u
 - \nearrow serumcreatinine hoger dan 1,5 keer de basiswaarde binnen 7 dagen
 - Urinevolume < 0,5ml/kg/u gedurende 6 uren
- **eGFR via formules onbetrouwbaar**
- **STOP** alle nefrotoxische of renaal geklaarde geneesmiddelen bij patiënten met een eGFR <60ml/min/1,73m² bij acute blootstelling aan een risicofactor voor een ANI
- **Risicofactoren**

Oorzaken van ANI: blootstelling en predispositie voor niet-specifieke ANI

| <u>Blootstelling</u> | <u>Predispositie</u> |
|--------------------------------|---|
| Sepsis | Dehydratatie of volumedepletie |
| Kritische aandoening | Gevorderde leeftijd |
| Circulatoire shock | Vrouwelijk geslacht |
| Brandwonden | Zwart ras |
| Trauma | CNI (Chronische nierinsufficiëntie) |
| Hartchirurgie (vooral met CPB) | Chronische aandoeningen (hart, longen, lever) |
| Grote niet-cardiale ingreep | Diabetes mellitus |
| Nefrotoxische geneesmiddelen | Kanker |
| Radiocontrastmiddelen | Anemie |
| Giftige planten en dieren | |

CPB: cardiopulmonale bypass

Indicatie ACE-I/sartaan – Drempelwaarden proteïnurie



| Proteïnurie | AHT | Indicatie ACE-I/sartaan* | Graad van aanbeveling |
|--------------------------------|-----|--|-----------------------|
| AER 30-300mg/24h | Ja | Ja | KDIGO 2D |
| AER >300mg/24h | | | KDIGO 1B |
| ACR ≥300mg/g | | | NICE |
| PCR >270mg/g | | | Domus Medica 2B |
| AER 30-300mg/24h | Nee | Ja zo diabetes | KDIGO 2D |
| AER >300mg/24h | | | KDIGO 1B |
| ACR >30mg/g | | | KDOQI 2C |
| ACR ≥30mg/g | | | NICE |
| ACR >20mg/g ♂ ACR >30mg/g ♀ | | | Domus Medica 2B |
| ACR ≥700mg/g | | Ja, onafhankelijk van andere CV risicofactoren | NICE |
| PCR >900mg/g | | | Domus Medica 1B |

*KDIGO, KDOQI, NICE : ACE-I of sartaan
Domus Medica : voorkeur voor ACE-I

ACE-I vs placebo



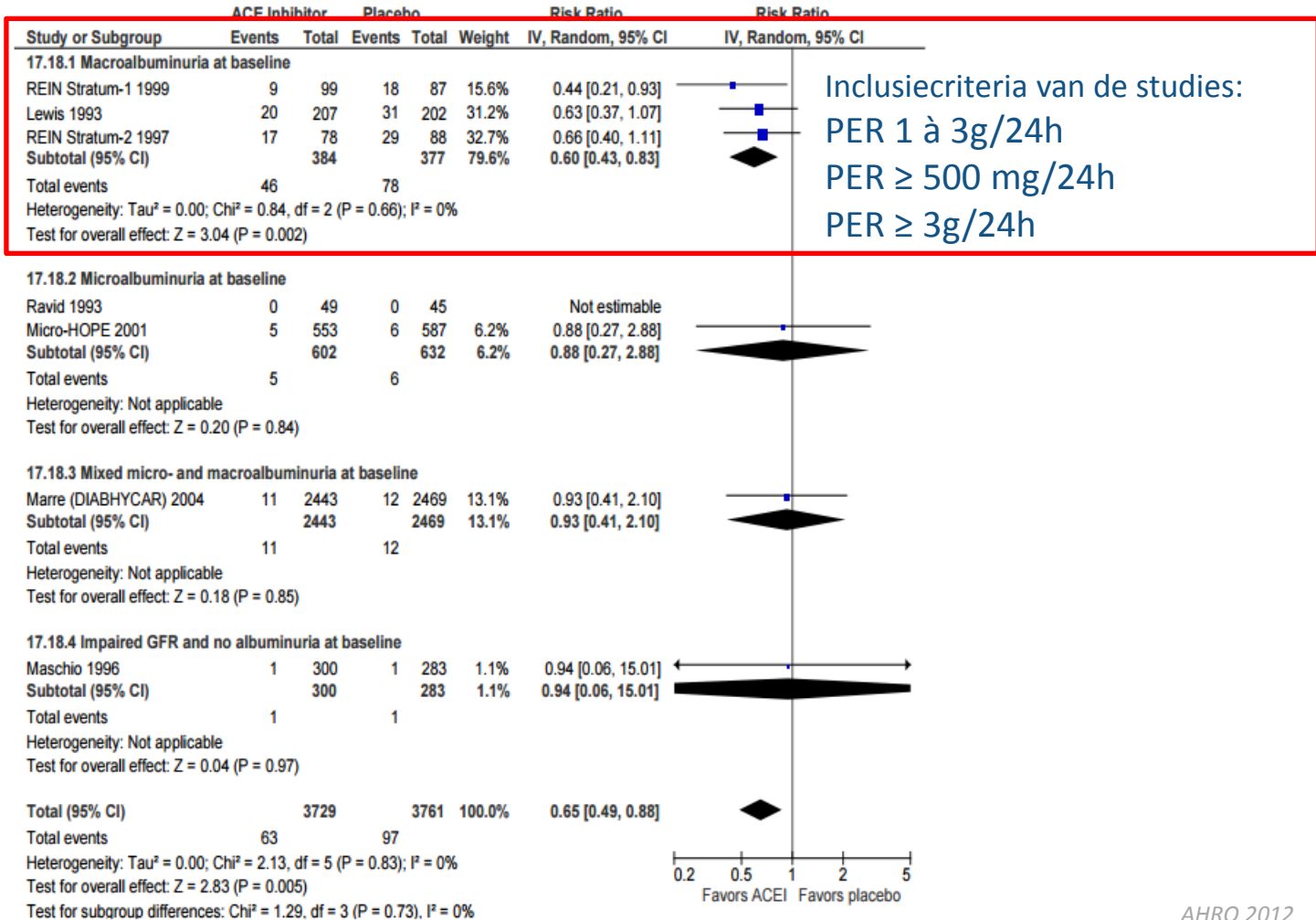
Populatie: voornamelijk diabetespatiënten met albuminurie, met of zonder hypertensie

| Outcomes | N° of participants (studies) Follow up | Results | Quality (GRADE) |
|---|--|---|-----------------|
| All-cause mortality | 11536 (16 studies) 6m - 5y | RR= 0.94 (0.80-1.12) Diabetic (N=11) RR= 0.91 (0.70-1.18) Non diabetic RR= 1.01 (0.72-1.43) | HIGH |
| Cardiovascular mortality | 7533 (3 studies) | RR=1.03 (0.86-1.23) Diabetic (N=1) RR= 1.07 (0.85-1.35) Non diabetic RR= 0.97 (0.74-1.29) | MODERATE |
| Myocardial infarction (any) | 5100 (3 studies) | Diabetic (N=3) RR=0.79 (0.57-1.09) Non diabetic : not reported | HIGH |
| Stroke (any) | 7719 (4 studies) | RR= 0.80 (0.52-1.23) Diabetic (N=1) RR= 1.03 (0.80-1.32) Non diabetic (N=3) RR= 0.51 (0.13-2.09) | LOW |
| Doubling of serum creatinine | 7392 (7 studies) | RR= 0.60 (0.40-0.89) Diabetic RR= 0.69 (0.44-1.09) Non diabetic RR= 0.31 (0.07-1.35) | MODERATE |
| End Stage Renal Disease | 7490 (7 studies) | RR=0.65 (0.49-0.88) Diabetic (N=4) RR= 0.73 (0.48-1.10) Non diabetic or mixed nephropathy(N=3) RR= 0.59 (0.39-0.89) | HIGH |
| Progression from micro- to macroalbuminuria | 1682 (7 studies) | RR=0.48 (0.27-0.85) | MODERATE |
| Any or serious adverse events leading to study withdrawal | 7336 (14 studies) | RR=1.12 (1.02-1.23) | MODERATE |
| Cough | 7361 (10 studies) | RR=2.33 (1.49-3.63) | HIGH |
| Hyperkalemia | 2758 (8 studies) | RR=1.08 (0.53-2.23) | HIGH |

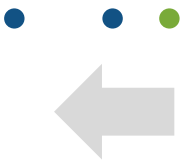
ACE-I vs placebo volgens graad van proteinurie

Statistisch significante resultaten in geval van macro-albuminurie

Figure 6. ACEI versus placebo: End-stage renal disease by albuminuria subgroups



Sartanen vs placebo



Populatie: diabetespatiënten met albuminurie, meestal met hypertensie

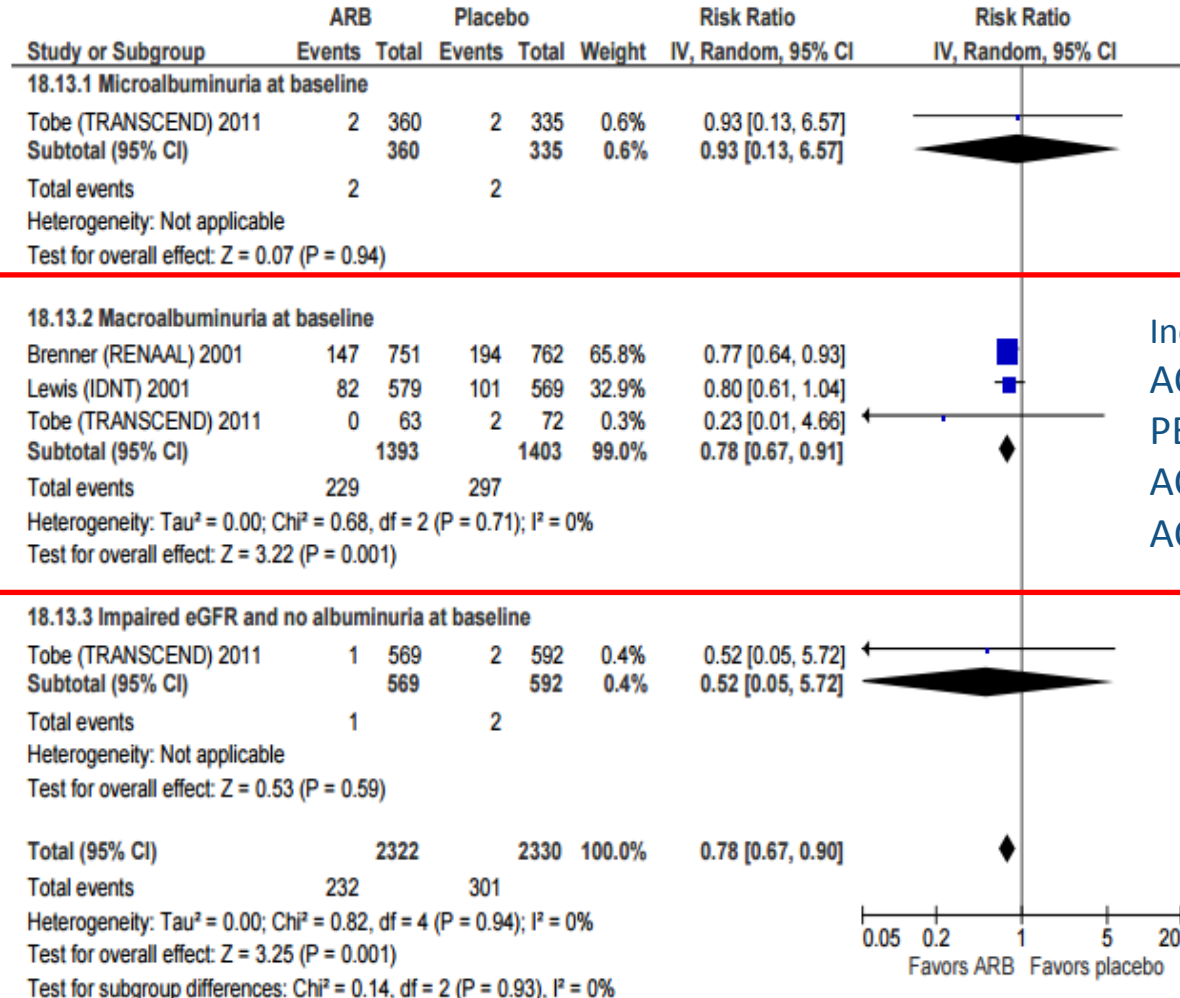
| Outcomes | N° of participants (studies) Follow up | Results | Quality (GRADE) |
|--|--|----------------------------|-----------------|
| Mortality | 5242+577 (4+1 studies) 1-4.5 y | RR= 1.04 (0.92-1.18) | HIGH |
| Cardiovascular mortality | 1991 (1 study) | RR=1.03 (0.80-1.31) | LOW |
| Myocardial infarction (any) | 1513 (1 study) | RR= 0.75 (0.53-1.06) | MODERATE |
| Doubling of serum creatinine | 4652+577 (3+1 studies) | RR=0.78 (0.68-0.90) | HIGH |
| End Stage Renal Disease | 4652 (3 studies) | RR=0.77 (0.66-0.90) | HIGH |
| Progression from micro-to macroalbuminuria | 1104 (2 studies) | RR=0.42 (0.33-0.52) | HIGH |
| Hyperkalemia necessitating discontinuation of study medication | 4652 (3 studies) | RR=2.38 (1.57-3.61) | HIGH |

Sartanen vs placebo volgens graad van proteïnurie



Statistisch significante resultaten in geval van macro-albuminurie

Figure 7. ARB versus placebo: End-stage renal disease by albuminuria subgroups



Inclusiecriteria van de studies:

ACR ≥ 300mg/g

PER ≥ 900mg/24u

ACR > 178mg/g ♂

ACR > 248mg/g ♀

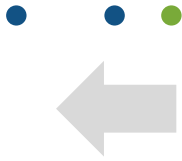
ACE-I vs sartanen



Populatie: voornamelijk diabetespatiënten met albuminurie en hypertensie

| Outcomes | N° of participants (studies) Follow up | Results | Quality (GRADE) |
|--|--|---|-----------------|
| Mortality | 534 (4 studies) 1-5 years (mean 2.5 y) | RR=1.04 (0.37-2.95) | LOW |
| Cardiovascular mortality | 534 (4 studies) | RR= 0.88 (0.19-4.13) | LOW |
| Stroke (any) | 103 (1 study) | 0 in both groups | LOW |
| Myocardial infarction (non fatal) | 353 (2 studies) | RR= 0.62 (0.23-1.68) | LOW |
| Progression from micro-to macroalbuminuria | 219 (1 study) | 0 in both groups | LOW |
| Any study withdrawal | 753 (5 studies) | RR=1.07 (0.80-1.42) | LOW |
| Study withdrawal due to AE | 534 (4 studies) | RR= 1.35 (0.86-2.13) | LOW |
| Cough | 284 (3 studies) | RR= 4.10 (1.47-11.48) SS more frequent with ACE-I | LOW |

Dubbele inhibitie van het RAAS



Gegevens uit studies

- De meeste studies : weinig patiënten, korte duur
- Twee belangrijkste RCT's
 - 1 RCT : ACE-I of sartaan + aliskiren vs ACE-I of sartaan
 - 1 RCT : losartan + lisinopril vs losartan
 - Voortijdige stop van beide studies omwille van veiligheidsredenen

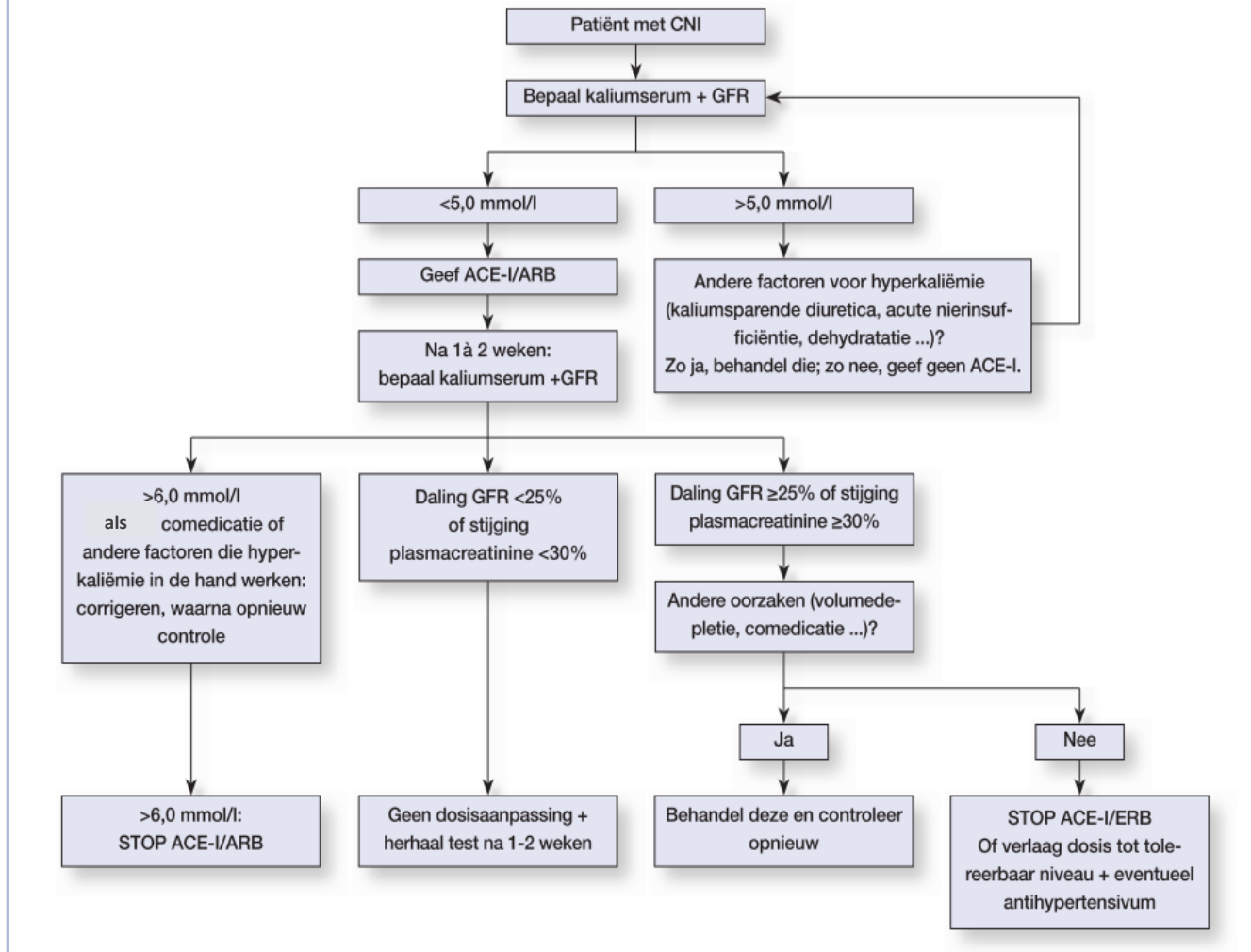
| Outcomes | N° of participants (studies) Follow up | Results | Quality (GRADE) |
|---------------------|--|---|-----------------|
| Mortality | 10.009 (2 studies) 2-3 y | NS | HIGH |
| ESRD | 10.009 (2 studies) 2-3 y | NS | HIGH |
| Hyperkalemia | 10.009 (2 studies) 2-3 y | SS more frequent with dual therapy | HIGH |
| Acute kidney injury | 1448 (1 study) | HR= 1.7 (1.3-2.2) SS more frequent with dual therapy | MODERATE |

Beperking van het gebruik (EMA 2014)

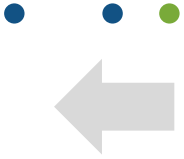
- Associatie niet aangeraden
- Associatie ACE-I + sartaan gecontra-indiceerd bij diabetische nefropathie
- Associatie aliskiren + ACE-I of sartaan gecontra-indiceerd bij GFR < 60 ml/min/1,73m² of diabetes

Opstarten van ACE-I/sartaan

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

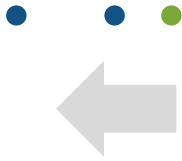


ACE-I/Sartanen - Veiligheid



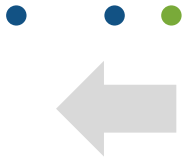
| | |
|-----------------------------|---|
| Ongewenste effecten | <ul style="list-style-type: none">• Hypotensie• Duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, paresthesieën• GI nevenwerkingen; chronische enteropathie met diarree onder olmesartaan• Hyperkaliëmie, hyponatriëmie• Nierinsufficiëntie• Huidaandoeningen, fotosensibiliteit• Angio-oedeem• Hoest (vooral ACE-Inhibitoren)• Hypoglycemie• Jicht• Krampen• Zeldzaam neutropenie, agranulocytose, trombopenie, anemie• Zeldzaam stomatitis, pancreatitis, leveraandoeningen• Cardiovasculaire mortaliteit bij diabetes type 2 onder olmesartaan• Foetale afwijkingen |
| Voorzorgsmaatregelen | <ul style="list-style-type: none">• Hypotensie vanaf de eerste toediening bij volumedepletie → beginnen met zeer lage dosis (bv ¼) en progressief verhogen• Met lage dosis beginnen en progressief verhogen, vnl. bij hoge leeftijd, NI of hartfalen• De nierfunctie controleren voor de start van een behandeling en ongeveer twee weken later• Voorzichtig beginnen in geval van perifeer vaatlijden of algemene atherosclerose omwille van een verhoogd risico op nierarteriestenose bij deze patiënten |
| CI | <ul style="list-style-type: none">• Zwangerschap• Bilaterale nierarteriestenose of stenose bij unieke nier• Hyperkaliëmie |

ACE-I/Sartanen - Veiligheid



| | | | | | | |
|--------------------|---|--|---|--|---|--|
| Interacties | ↗ risico op ongewenste effecten | Functionele NI | <ul style="list-style-type: none"> • NSAID bij hypovolemie, deshydratatie, NI, nierarteriestenose • Diuretica (via hypovolemie) • ACE-I, sartanen, aliskiren | | | |
| | | Hyponatriëmie | <ul style="list-style-type: none"> • Thiazidediuretica en aanverwanten, acetazolamide • Desmopressine • SSRI, SNRI, agomelatine • Anti-epileptica • Hypoglycemiërende sulfamiden | | | |
| | | Hyperkaliëmie | <ul style="list-style-type: none"> • Kaliumzouten • Kaliumsparende diuretica • ACE-I, sartanen, aliskiren • Digoxine, vnl bij overdosis | <ul style="list-style-type: none"> • Heparines • Epoëtines • NSAIDs | <ul style="list-style-type: none"> • Drospirenone • Trimethoprim • Pentamidine | |
| | | Hypoglycemie | <ul style="list-style-type: none"> • Diabetesmedicatie • Anti-aritmica: cibenzoline, disopyramide | | | |
| | | Verergering angio-oedeem tgv bepaalde geneesmiddelen, desensibilisaties (wespengif) | | | | |
| | | Spiërkrampen | <ul style="list-style-type: none"> • Via elektrolytenstoornissen: diuretica, laxativa, corticoïden • Geneesmiddelen die krampen uitlokken | | | |
| | | Anemie en agranulocytose : azathioprine | | | | |
| | | Toename (antihypertensiva) of antagonisme (pseudo-efedrine, ...) van effect op de bloeddruk | | | | |
| | Antagonisme | Epoëtine | | | | |
| | ↘ renale klaring | Lithium, digoxine, metformine, anti-aritmica, fibraten | | | | |
| Andere | <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitoren van 2C9 : accumulatie van irbesartan, mogelijke ↘ van effect van losartan • Goudzouten | | | | | |

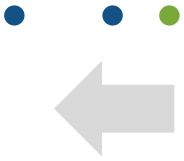
Bloeddrukstreefwaarde



- Variatie tussen de studies voor wat betreft de absolute streefwaarde qua bloeddruk
- Over het algemeen:
streefwaarde van 'strikte controle' = 10-15mmHg lager dan groep 'standaard controle'

| Outcomes | N° of participants (studies) Follow up | Results | Quality (GRADE) |
|-------------------------------|--|----------------------|-----------------|
| Mortality | 1806 (4 studies) 2-5 y | RR=0.86 (0.68-1.09) | MODERATE |
| Cardiovascular mortality | 332 (2 studies) | RR=0.83 (0.54-1.26) | MODERATE |
| Myocardial infarction (fatal) | 335 (1 study) | RR=1.01 (0.06-15.95) | MODERATE |
| Stroke (fatal) | 632 (2 studies) | RR=1.09 (0.34-3.47) | LOW |
| ESRD | 1506 (3 studies) | RR=1.03 (0.77-1.38) | LOW |

Andere antihypertensiva (dan ACE-I/sartanen)



Bij nierinsufficiëntie: (zeer) zwakke onderbouwing en (zeer) zwakke kwaliteit

Monotherapie vs placebo

- β -blokkers
 - Enkel gegevens bij hartfalen: \searrow mortaliteit, \searrow hospitalisaties
- Calciumantagonisten
 - Enkel gegevens bij diabetespatiënten: \searrow myocardinfarct

Geen significante effecten op alle andere cardiovasculaire of renale eindpunten

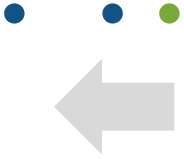
- Diuretica
 - Geen gegevens

Monotherapie onderling, bitherapie vs monotherapie of placebo

- Zeer zwakke onderbouwing; voornamelijk niet significante resultaten

→ Geen enkele klinische conclusie over de keuze is hieruit mogelijk

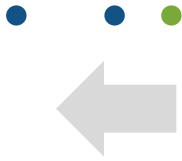
Streefwaarde HbA1c



- Geen enkele studie specifiek over patiënten met chronische nierinsufficiëntie
- ADVANCE – ACCORD – VADT
 - Diabetes van lange duur en hoog CV risico
 - Streefwaarde <6-6,5%
 - Resultaten op het einde van de studies:

| |
|------------------------|
| 6,5% vs 7,3% (ADVANCE) |
| 6,4% vs 7,5% (ACCORD) |
| 6,9% vs 8,4% (VADT) |
 - ↘ mogelijk van nefropathie
 - Macrovasculaire complicaties: NS resultaten
 - Mortaliteit : NS resultaten of ↗ (ACCORD)
 - ↗ ernstige hypoglycemie (x2), ↗ ernstige ongewenste effecten

Streefwaarde HbA1c – ACCORD



Gerstein 2008 (ACCORD study group)

| Design | Population | n | Duration | Intervention | Outcome | Result |
|--------|--|-------|--|--|---|---|
| RCT | -Mean Age 62.2y -Type 2 diabetes -High CV risk (35% Previous CV event) -Median HbA1c 8.1% -♀38%♂ 62% -USA-Canada | 10251 | Mean 3,4y (before discontinuation of the intensive regimen) | Intensive therapy (targeting HbA1c<6%) vs standard therapy (targeting HbA1c from 7,0 to 7,9%) | Median level of HbA1C at 1y and throughout the FU period | 6.4% vs 7.5% stable |
| | | | | | Composite non fatal MI, non fatal stroke or death from CV cause (I) | HR=0.90 (95%CI 0.78 to 1.04) p=0.16 |
| | | | | | Death from any cause (II) | HR=1.22 (95%CI 1.01 to 1.46)* p=0.04 |
| | | | | | Hypoglycemia (requiring any assistance) | 16.2% vs 5.1% (p<0.001) |
| | | | | | Weight gain>10kg | 27.8 % vs 14.1 % (p<0.001) |
| | | | | | Fluid retention | 70.1 % vs 66.8 % (p<0.001) |

* On January 2008, an independent data and safety monitoring committee concluded that the harm associated with the increased rate of death from any cause in the intensive therapy group, as compared with the rate in the standard therapy group outweighed any potential benefits and recommended that the intensive regime be discontinued for safety reasons.

Streefwaarde HbA1c – ADVANCE



Patel 2008 (ADVANCE collaborative group)

| Design | Population | n | Duration | Intervention | Outcome | Result |
|---|--|-------|------------------------------|--|--|--------------|
| RCT | - Mean Age 66y - Type 2 diabetes with a history of a major macrovascular or microvascular event or at least one other risk factor for vascular disease - Mean duration of diabetes 8y - Mean baseline HbA1c 7.5% - ♀42%♂ 58% - From 20 countries in several continent including asia, europe, australia and north america | 11140 | Medium 5y of follow-up | Intensive glucose control (targeting HbA1c ≤6.5% by mean of use of gliclazide (modified release) plus other drugs as required) vs standard glucose control (according local guidelines) | HbA1C (end follow-up) | 6.5% vs 7.3% |
| Major macro and microvascular events *+** (I) | | | | | HR=0.90 (95%CI 0.82 to 0.98) p=0.01 | |
| Major macrovascular events* (I) | | | | | HR=0.94 (95%CI 0.84 to 1.06) p=0.32 | |
| Major microvascular event** (I) | | | | | HR=0.86 (95%CI 0.77 to 0.97) p=0.01*** | |
| Death from any causes (II) | | | | | HR=0.93 (95%CI 0.83 to 1.06) p=0.28 | |
| Death from CV cause (II) | | | | | HR=0.88 (95%CI 0.74 to 1.04) p=0,12 | |
| Hospitalisation for any cause (II) | | | | | HR=1.07 (95%CI 1.01 to 1.13) p=0.03 | |
| New onset of microalbuminuria (II) | | | | | HR=0.91 (95%CI 0.85 to 0.98) p=0.02 | |
| New or worsening nephropathy (II) | | | | | HR=0.79 (95%CI 0.66 to 0.93) p=0.006 | |
| Severe hypoglycemia | | | | | HR=1.86 (95%CI 1.42 to 2.40) p<0.001 | |

* Composite of non fatal MI, non fatal Stroke or death from CV cause.

** composite of new or worsening of nephropathy (i.e., development of macroalbuminuria, doubling of the creatinin level, need for renal-replacement therapy or death due to ranal disease) or retinopathy (i.e., development of proliferative retinopathy, macular edema or diabetes related blindness or the use of retinal photocoagulation therapy).

***primarily because of a reduction in the incidence of nephropathy (HR 0.79 (95%CI 0.66 to 0.93); p=0.006) with no significant effect on retinopathy (p=0.50)

Streefwaarde HbA1c – VADT

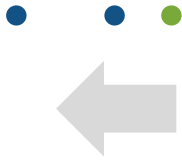


Duckworth 2009 (VADT)

| Design | Population | n | Duration | Intervention | Outcome | Result |
|--------|--|------|-----------------------------|--|---|--|
| RCT | -Mean Age 60.4y -Type 2 diabetes with suboptimal control (mean HbA1c 9.4%) and cardiovascular event for 40% -Mean duration of diabetes 11.5y -military veterans (♂) -USA | 1791 | Medium 5.6y of follow-up | Intensive glucose control vs Standard glucose control (goal of an absolute reduction of 1,5% of HbA1c in the intensive group as compared with standard therapy) | Mean HbA1C level at the end of the FU Composite of CV events* (I) Death from renal cause (II) Microvascular complications** (II) All cause mortality (II) Hypoglycemia | 6.9% vs 8.4% HR=0.88 (95%CI 0.74 to 1.05) p=0.14 NS NS NS 24.1% vs 17,6% ; p<0.001 |

- * Composite of non fatal MI, non fatal Stroke, death from CV cause, new or worsening congestive heart failure, surgical intervention for cardiac, cerebrovascular or peripheral vascular disease, inoperable coronary artery disease and amputation for ischemic gangrene.
- **retinopathy, nephropathy and neuropathy

Glycemische streefwaarden op maat van de patiënt



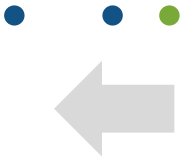
- Bij nierinsufficiënte patiënten

| ~ 7% HbA1c | Minder strikte targets > 7% HbA1c |
|---------------------|--|
| De meeste patiënten | <ul style="list-style-type: none">• Beperkte levensverwachting• Comorbiditeiten• Risico hypoglycemie |

- Bij de algemene populatie

| Striktere targets | <7% HbA1c | Minder strikte targets |
|--|---------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Goede levensverwachting• Recent gediagnosticeerde diabetes• Geen belangrijk cardiovasculair lijden | De meeste patiënten | <ul style="list-style-type: none">• Beperkte levensverwachting• Lange diabetesduur• Voorgeschiedenis van hypoglycemie• Micro- of macrovasculaire complicaties• Moeilijk te regelen glycemie |

Metformine – Dosisaanpassingen



| Domus Medica / SSMG | Juryrapport CC Nier |
|-----------------------------------|--|
| eGFR 50-30: startdosis 500mg 2x/d | CNI G3a (eGFR 60-45): 850mg 2x/d CNI G3b (eGFR 45-30): 850mg 1x/d |
| eGFR < 30: contra-indicatie | CNI 4 (GFR <30): te vermijden |

Bij acute ziekte, IV contraststoffen of chirurgische interventie
STOP 24u voor tot 48u na

Antidiabetica – Dosisaanpassingen

DIABETES

VOORZORG

| | CNI 1 | CNI 2 | CNI 3a | CNI 3b | CNI 4 | CNI 5 |
|---------------|------------------------------|-------|---|------------|---------------------------|--------------|
| Metformine | Geen aanpassingen | | 2 x 850 mg | 1 x 850 mg | Te vermijden | |
| Glipizide | Geen aanpassingen | | | | | |
| Gliclazide | Geen aanpassingen | | | | | |
| Glibenclamide | Te vermijden | | | | | |
| Glimepiride | Verminder dosis tot 1 mg/dag | | | | | Te vermijden |
| Gliquidon | Geen aanpassingen | | | | | |
| Repaglinide | Geen aanpassingen | | | | | |
| Acarbose | Geen aanpassingen | | Te vermijden | | | |
| Pioglitazon | Geen aanpassingen | | | | | |
| Sitagliptine | Geen aanpassingen | | Verminder tot 50 mg/dag | | Verminder tot 25 mg/dag | |
| Vildagliptine | Geen aanpassingen | | Verminder tot 50 mg eenmaal per dag | | | |
| Saxagliptine | Geen aanpassingen | | Verminder tot 2,5 mg/dag | | | |
| Linagliptine | Geen aanpassingen | | | | | |
| Alogliptine | Geen aanpassingen | | Verminder tot 12,5 mg/dag | | Verminder tot 6,25 mg/dag | |
| Exenatide | Geen aanpassingen | | Verminder tot 5 µg een- of tweemaal per dag | | Te vermijden | |
| Liraglutide | beperkte ervaring | | | | | |
| Lixisenatide | Geen aanpassingen | | beperkte ervaring | | | |

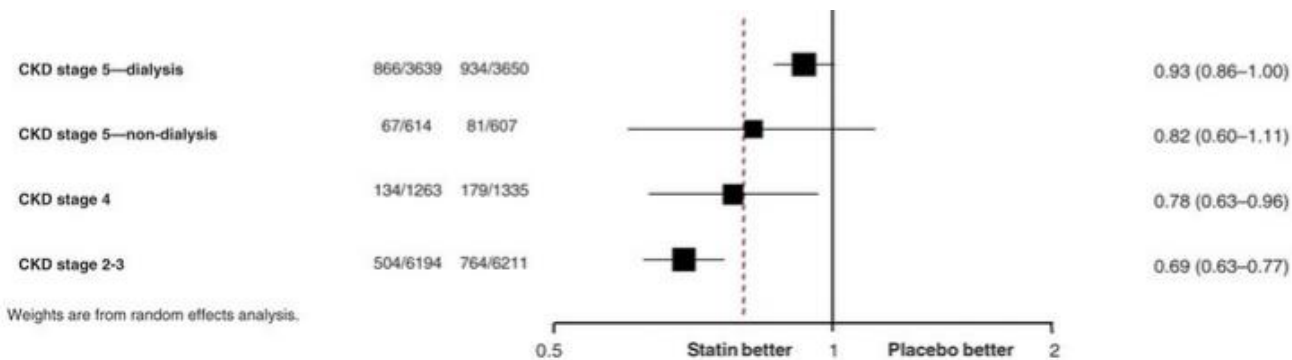
Statines - Studies



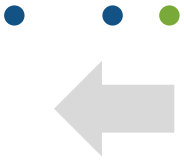
- Statine vs placebo
 - Initieel heterogeen CV risico (~50% hypertensie, ~50% coronairlijden), stadia 1-3

| Outcomes | N° of participants (n° studies) Follow up | Results | Quality (GRADE) |
|--------------------------|---|-----------------------------|-----------------|
| Mortality | 13.694 (8 studies) 2-5y | RR= 0.80 (0.68-0.95) | MODERATE |
| Cardiovascular mortality | 2057 (4 studies) | RR= 0.71 (0.43-1.17) | LOW |
| Myocardial infarction | 2015 (2 studies) | RR= 0.72 (0.54-0.98) | LOW |
| Stroke | 10.639 (6 studies) | RR= 0.62 (0.41-0.95) | LOW |
| ESRD | 1557 (1 study) | RR= 1.03 (0.64-1.67) | LOW |

- Majeure CV events in functie van CNI stadium
 - ↗ NI : ↘ effect van statines op majeure CV events



Voorkeur voor een statine?



- **Werkzaamheid**

Algemene populatie:

- Geen argumenten op basis van harde eindpunten
- Intermediaire eindpunten (LDL): verschil klinisch niet relevant

- **Veiligheid**

- Studies (algemene populatie): geen argumenten op basis van harde eindpunten
- ↗ diabetes type 2: klasse-effect? Effect enkel gelinkt aan de krachtigste statines?
- Meer ervaring met simvastatine
- Minder risico op interactie met prava- en rosuvastatine
- Dosisaanpassingen?
 - Atorvastatine: geen dosisaanpassing
 - Fluvastatine: voorzichtigheid met dosis >40 mg/d als ClCr <30 ml/min
 - Pravastatine: systemische blootstelling x2 bij matig tot ernstige NI, start met 10 mg
 - Rosuvastatine: ClCr <60 ml/min: startdosis = 5mg; 40mg contra-indicatie
ClCr <30ml/min: contra-indicatie
 - Simvastatine: voorzichtigheid met dosis > 10 mg/ dag zo ClCr < 30 ml/min

ASA – Algemene populatie – Primaire preventie



Ongunstige risico - batenverhouding

| Chevalier 2012 (Sheshasai 2012) | | | | | | |
|--|---|--------------|----------|----------|-------------------------|---|
| Design | Population | Intervention | N/n | Duration | Endpoints | Results |
| MA of RCTs | <i>Mean age 57 Without previous coronary ischemia or stroke</i> | ASA vs pla | 9/102621 | Mean 6 y | Coronary events (prim) | NS |
| | | | | | Serious bleeding (prim) | OR=1.31 (95%CI 1.14-1.50) NNH=73/6y |
| | | | | | Non-fatal MI (sec) | OR=0.80 (95%CI 0.67-0.96) NNT= 162/6y NS in studies after 2000* |
| | | | | | Global mortality (sec) | OR=0.94 (95%IC 0,88-1,00) NS |
| | | | | | Fatal MI (sec) | NS |
| | | | | | Stroke (sec) | NS |
| | | | | | CV events (sec) | NS |
| | | | | | All bleedings (sec) | OR=1.7 (95%CI 1.17-2.46) |
| *Betere controle van andere CV risicofactoren (hypolipidemiërende middelen, antihypertensiva, rookstop, hygiëne en dieetmaatregelen) OR=0,98 (IC à 95% de 0,84 à 1,14). | | | | | | |

ASA – Algemene populatie – Diabetes



Antithrombotics Trialists collaboration 2002

| Design | Population | Intervention | n | Duration | Endpoints | Results |
|------------|--------------------------------------|----------------|------|----------|-----------------|---------|
| MA of RCTs | <i>High risk, including diabetes</i> | ASA vs control | 4961 | | Vascular events | NS |

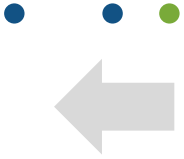
De Berardis 2009

| Design | Population | Intervention | n | Duration | Endpoints | Results |
|------------|---|--------------------------------|------|----------|--------------------------|-------------------------------|
| MA of RCTs | <i>Diabetes, No pre-existing cardiovascular disease</i> | ASA vs placebo or no treatment | 9584 | | Major cv events | RR=0.90 (95%CI 0.81-1.00) NS |
| | | | | | Cardiovascular mortality | RR=0.94 (95%CI 0.72-1.23) NS |
| | | | | | All cause mortality | RR= 0.93 (95%CI 0.82-1.05) NS |

Dosisaanpassingen - NOAC



| | Dabigatran Dabigatran etexilaat= prodrug, substraat P-gp Dabigatran : voornamelijk renale eliminatie, in ongewijzigde vorm | Rivaroxaban Metabolisatie via CYP3A4, CYP2J2 en mechanismen onafhankelijk van CYP. Substraat van P-gp | Apixaban Metabolisatie vooral via CYP3A4/5 Substraat van P-gp |
|---------------------------------------|---|---|--|
| Dosis-aanpassing | 2x 110mg/d indien <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 80 j • Verapamil (tegelijk in te nemen) Individuele afweging (2x150mg of 2x110mg) <ul style="list-style-type: none"> • 75-80 j, matige NI, gastritis, oesofagitis, GE-reflux, ander verhoogd bloedingsrisico | 15mg 1x/d als CrCl < 49 | 2,5mg 2x/d als <ul style="list-style-type: none"> • Minstens 2 van: ≥ 80 j, ≤ 60 kg, of serumcreat ≥ 1,5 mg/dl • CrCl 15-29 |
| Nierfunctie | CrCl < 30 : CI | Voorzichtigheid als CrCl 15-29 CrCl < 15: niet aanbevolen | CrCl < 15 : niet aanbevolen |
| Farmacokinestische interacties | Amiodarone, verapamil, clarithromycine : Klinische opvolging Rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, Sint-Janskruid, protease-inhibitoren: te vermijden Itra-, ketoconazole, ciclosporine : CI | Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-Janskruid: voorzichtigheid Itra-, keto-, posa-, voriconazole, protease-inhibitoren: niet aanbevolen | Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-Janskruid: voorzichtigheid Itra-, keto-, posa-, voriconazole, protease-inhibitoren : niet aanbevolen |



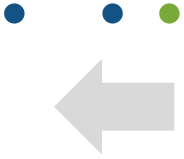
- Zeer lage kwaliteit van onderbouwing
- Mortaliteit vooral gevolg van cardiovasculaire aandoeningen → risicofactoren aanpakken
 - Rookstop
 - Regelmatige lichaamsbeweging
 - Gezond gewicht
 - Voeding met weinig verzadigde vetzuren in het kader van hypercholesterolemie
- Gespecialiseerd dieetadvies
 - Kalium, fosfaat
 - Eiwit
 - Calorieën
 - Zout

www.zorgtraject.be

2, 3 of 4 consultaties van min. 30 minuten per jaar, afhankelijk van het stadium

Terugbetaald als GFR \leq 45 ml/min

Aanvullende onderzoeken en verwijzing



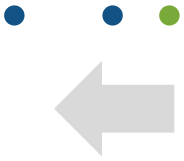
- Echo van de nieren en urinewegen is aangewezen bij
 - Progressieve nierinsufficiëntie (\searrow eGFR > 5 ml/ min/1,73 m²/jaar of >10 ml/5 jaar)
 - Macroscopische hematurie
 - Obstructie van de urinaire tractus
 - Familiale voorgeschiedenis van polycystische nierziekten (bij patiënten > 20 j)
 - CNI stadium 4 of 5 (GFR <30 ml/min)
- Verwijzing naar een nefroloog is aangewezen bij
 - GFR < 30 ml/min/1,73m²
 - Uitgesproken albuminurie
 - Progressie van nierziekte

Geen consensus tussen de richtlijnen over andere verwijscriteria

- Gespecialiseerd dieetadvies

DIEETADVIES

Opvolging



- Frequentie van opvolging: 1-4 x/ jaar, afhankelijk van stadium van NI
- Gebaseerd op consensus en expert-opinie
- Verschillende schema's volgens eGFR of volgens eGFR én albuminurie
- Voorbeeld Domus Medica:

| Stadium | eGFR | Frequentie van eGFR bepaling |
|---------|-------|------------------------------|
| 1 en 2 | > 60 | jaarlijks |
| 3A | 45-59 | zesmaandelijks |
| 3B | 30-44 | zesmaandelijks |
| 4 | 15-29 | driemaandelijks |

- **Inclusiecriteria**

- een berekende GFR $<45\text{ml/min/1,73m}^2$ volgens de vereenvoudigde MDRD-formule een tweede maal bevestigd na ten minste 3 maanden

en/of

- een proteïnurie $> 1\text{g}$ per dag een tweede maal bevestigd na ten minste 3 maanden

+

- ouder zijn dan 18 jaar
- niet in dialyse zijn en geen niertransplantatie ondergaan hebben
- in staat zijn tot ambulante follow-up

- **REMgeld:** volledige terugbetaling van alle raadplegingen bij huisarts en nierspecialist

- **Ondersteunende maatregelen** → vermelden van « ZTN » op voorschrift

- Tegemoetkoming voor gevalideerde bloeddrukmeter
- Terugbetaling consultatie diëtiëk
- Voorschrijven van specifieke geneesmiddelen



Referenties

- (ACCORD 2008) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
- (ACP 2013) Qaseem A, Hopkins RH, Jr., Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 2013;159:835-47.
- (ADA/EASD DM 2012) : Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- (ADVANCE 2008) : ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- (AHRQ 2012) Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment AHRQ Comparative Effectiveness Review No 37 [Internet]. 2012 [cited j; AHRQ Publication No. 11 (12)-EHC075EF. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- (Antithrombotic Trialists 2002) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke, in high risk patients. *BMJ*2002;324:71-86
- (BCFI 2010) Nierfunctie en geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* [Internet]. 37(augustus 2010):[64 p.]. Available from: www.bcfi.be
- (BCFI GCR 2015) Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. Available from: www.bcfi.be

- Chevalier 2012) Chevalier P. Heeft aspirine nut in primaire preventie? *Minerva* 2012;11(3): 28-29. <http://www.minerva-ebm.be/nl/article.asp?id=2167>
- (CBO 2011) Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomangement. Herziening 2011
- (CC RIZIV DM 2012) RIZIV Consensuvergadering – 29 november 2012. Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg.
- (Cohen-Solal 2009) Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, Babalis D, Bohm M, Coats AJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *European journal of heart failure* 2009;11:872-80.
- (De Berardis 2009) De Berardis G1, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009 Nov 6;339:b4531. doi: 10.1136/bmj.b4531.
- (Domus Medica 2012) Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, Goossens M, Maes S, Van Heden L, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - Insuffisance rénale chronique: recommandation de bonnes pratiques. Domus Medica vzw - SSMG 2012;oktober 2012
- (Domus Medica DM 2015) Domus Medica. Diabetes mellitus type 2 - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. 2015. voorlopige versie, validatie door CEBAM lopende. Voorgaande versie: Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Van Crombrugge P, Bastiaens H, Van Royen P. Recommandations de Bonne Pratique. Diabète sucré de type 2. 2007.

- (ESC 2012) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
- (Fried 2013) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. The New England journal of medicine 2013;369:1892-903.
- (Ghali 2009) Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, Fagerberg B, Goldstein S, Hjalmarson A, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). Journal of cardiac failure 2009;15:310-8.
- (HAS DM 2013) Haute autorité de santé. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
- (HOU 2013) Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. European heart journal 2013;34:1807-17.
- (KDIGO AKI 2012) Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute kidney injury work group. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. kidney Int Suppl 2012;2:1-138.
- (KDIGO BP 2012) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2012;2:337-414.

- (KDIGO CKD 2012) 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;3:1-150
- (KDIGO Lipid 2013) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.
- (KDOQI 2012) National kidney foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
- (Minerva 2012) Wat is de meest precieze formule om de GFR te schatten? *Minerva* 2012;11:108-9.
- (Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized controlled trials.
- (NHG 2012) Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen
- (NICE 2014) National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care (update). Clinical guideline 182. 2014;July 2014.
- (Parving 2012) Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012;367:2204-13.
- (Prescrire Guide 2015) Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- (RIZIV 2014) Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Juryrapport. Volledige (lange) tekst 2014. Available from:
http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20141127.pdf.



- (Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- (VADT 2009) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39
- (Weng 2009) Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.