



RIZIV

Consensusvergadering RIZIV - 27 november 2014

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie



SAMENVATTING VAN HET
LITERATUURONDERZOEK

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN
INVALIDITEITSVERZEKERING**
DIENST VOOR GENEESKUNDIGE VERZORGING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE
MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN

HET RATIONEEL GEBRUIK VAN MEDICATIE BIJ NIERINSUFFICIËNTIE

Systematisch onderzoek naar
de gegevens in de
wetenschappelijke literatuur:

Syntheserapport

Consensusvergadering
27 november 2014
Auditorium Lippens (Koninklijke bibliotheek)
Brussels

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka asbl en werd opgevolgd door een leescommissie.

Onderzoekers

Dominique Boudry MD, *vzw Farmaka asbl*
Liesbeth Christiaens MD, *vzw Farmaka asbl*
Catherine De Monie Lic, *vzw Farmaka asbl*
Thérèse Leroy Lic, *vzw Farmaka asbl*
Karijn Van den Maagdenberg PhD, *vzw Farmaka asbl*
Sofie Wouters Lic, *vzw Farmaka asbl*

Leescommissie

Dr. André Crismer, *Liège*
Prof. Jean-Michel Dogné, *Université de Namur*
Dr. Christian Thielemans, *Vrije Universiteit Brussel*
Prof. Karl Martin Wissing, *Vrije Universiteit Brussel*

Administratie en informatica

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Vertaling

Translations De Coene - Thysebaert
Miles Medical Translations

Inhoud

INHOUD	3
AFKORTINGEN	7
1 METHODOLOGIE	9
1.1 INLEIDING EN VRAAGSTELLING	9
1.1.1 <i>Juryvragen</i>	9
1.1.2 <i>Opdracht literatuurgroep</i>	10
1.2 ZOEKSTRATEGIE	15
1.2.1 <i>Principes systematische zoekstrategie</i>	15
1.2.2 <i>Details zoekstrategie</i>	16
1.3 SELECTIEPROCEDURE	17
1.4 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENCE	17
1.5 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN	20
2 KRITISCHE BESCHOUWINGEN VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP	21
2.1 POPULATIE	21
2.2 INTERVENTIES	21
2.3 UITKOMSTMAAT	21
2.3.1 <i>Samengestelde uitkomsten</i>	21
2.3.2 <i>Ongewenste effecten</i>	21
2.4 STUDIE DESIGN EN KWALITEIT ^{15, 16}	22
2.5 RICHTLIJNEN	22
2.6 HANDBOEKEN	22
2.7 GEBREK AAN STUDIES	22
3 ALGEMENE INFORMATIE OVER DE RICHTLIJNEN	23
3.1 GESELECTEERDE RICHTLIJNEN	23
3.2 LEVELS OF EVIDENCE – GRADES OF RECOMMENDATION	24
3.3 POPULATIE – INTERVENTIE – EINDPUNTEN – ONTWIKKELINGSGROEP – DOELGROEP	26
3.4 AGREE II SCORE	27
3.5 OPMERKINGEN BIJ HET LEZEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN	27
4 ALGEMENE INFORMATIE OVER DE GESELECTEERDE HANDBOEKEN	28
4.1 INFORMATIE OVER DE BRONNEN VAN DE HANDBOEKEN	28
4.1.1 <i>Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015</i> ²	28
4.1.2 <i>The Renal Drug Handbook 3th ed. 2009</i> ³	28
4.2 INFORMATIE OVER DE INTERPRETATIE VAN CONTRA-INDICATIES IN COMMENTAREN GENEESMIDDELENBEWAKING ²	28
5 RESULTATEN: EVALUATIE VAN DE NIERFUNCTIE (ENKEL RICHTLIJNEN)	29
6 RESULTATEN: GLYKEMIECONTROLE (BEHALVE INSULINE) BIJ CKD	31
6.1 RICHTLIJNEN: GLYKEMIECONTROLE	31
6.2 HANDBOEKEN ^{2, 3} : GLYKEMIECONTROLE	32
6.2.1 <i>Metformine</i>	32
6.2.2 <i>Incretinemimetica</i>	32
6.2.3 <i>DPP4-inhibitoren (gliptines)</i>	32
6.2.4 <i>Gliniden</i>	33
6.2.5 <i>Glitazonen</i>	33

6.2.6	<i>Hypoglykemiërende sulfamiden</i>	33
6.3	CONCLUSIES UIT DE EVIDENCE TABELLEN: GLYKEMIEREGELING.....	34
6.3.1	<i>Intensieve versus standaard glykemiecontrole bij patiënten met CKD</i>	34
6.3.2	<i>Metformine, gliniden, glitazones, incretinemimetica bij patiënten met CKD</i>	35
6.3.3	<i>DPP-4 inhibitoren versus placebo bij patiënten met CKD</i>	36
6.3.4	<i>DPP-4 inhibitoren versus hypoglykemiërende sulfamiden bij patiënten met CKD</i>	37
7	RESULTATEN: ANTICOAGULANTIA BIJ CKD	38
7.1	RICHTLIJNEN: LMWH, VITAMINE K-ANTAGONISTEN EN NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA (NOAC).....	38
7.2	HANDBOEKEN ^{2,3} : LMWH, VITAMINE K-ANTAGONISTEN EN NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA (NOAC)	39
7.2.1	<i>LMWH</i>	39
7.2.2	<i>Vitamine K-antagonisten</i>	39
7.2.3	<i>Nieuwe orale anticoagulantia</i>	39
7.3	CONCLUSIES UIT DE EVIDENCE TABELLEN: NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA (NOAC)	40
8	RESULTATEN: ANTIHYPERTENSIVA BIJ CKD	42
8.1	RICHTLIJNEN: ANTIHYPERTENSIVA	42
8.2	HANDBOEKEN ^{2,3} : ANTIHYPERTENSIVA.....	44
8.2.1	<i>ACE inhibitoren (ACE-I)</i>	44
8.2.2	<i>Angiotensin-II receptor antagonisten (sartanen)</i>	44
8.2.3	<i>Renine-inhibitoren</i>	44
8.2.4	<i>Diuretica</i>	45
8.2.5	<i>β-blokkers</i>	45
8.2.6	<i>Calciumantagonisten</i>	45
8.3	CONCLUSIES UIT DE EVIDENCE TABELLEN: ANTIHYPERTENSIVA	46
8.3.1	<i>Bloeddrukstreefwaarden: strikte versus standaard bloeddrukregeling bij patiënten met CKD</i>	46
8.3.2	<i>ACE-inhibitoren versus placebo bij patiënten met CKD</i>	48
8.3.3	<i>Sartanen versus placebo bij patiënten met CKD</i>	51
8.3.4	<i>Bètablokkers versus placebo bij patiënten met CKD</i>	53
8.3.5	<i>Calciumantagonisten versus placebo bij patiënten met CKD</i>	54
8.3.6	<i>Diuretica versus placebo bij patiënten met CKD</i>	55
8.3.7	<i>ACE-inhibitoren versus sartanen bij patiënten met CKD</i>	56
8.3.8	<i>ACE-inhibitoren versus β-blokkers bij patiënten met CKD</i>	58
8.3.9	<i>ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten bij patiënten met CKD</i>	60
8.3.10	<i>ACE-inhibitoren versus diuretica bij patiënten met CKD</i>	62
8.3.11	<i>Sartanen versus calciumantagonisten</i>	64
8.3.12	<i>Dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem (RAS)</i>	66
9	RESULTATEN: LIPIDENVERLAGENDE MIDDELEN	68
9.1	RICHTLIJNEN: STATINES EN FIBRATEN	68
9.2	HANDBOEKEN ^{2,3} : STATINES EN FIBRATEN	68
9.2.1	<i>Statines</i>	68
9.2.2	<i>Fibraten</i>	68
9.3	CONCLUSIES UIT DE EVIDENCE TABELLEN: STATINES EN FIBRATEN	69
9.3.1	<i>Statines versus placebo bij patiënten met CKD</i>	69
9.3.2	<i>Statine+ezetimibe versus placebo bij patiënten met CKD</i>	71
9.3.3	<i>Fibraten versus placebo bij patiënten met CKD</i>	73
10	RESULTATEN: ANALGETICA BIJ PATIËNTEN MET CKD	74
10.1	RICHTLIJNEN: NSAID'S, PARACETAMOL EN NARCOTISCHE ANALGETICA	74

10.2	HANDBOEKEN ^{2,3} : NSAID'S, PARACETAMOL EN NARCOTISCHE ANALGETICA.....	74
10.2.1	<i>NSAID's</i>	74
10.2.2	<i>Paracetamol</i>	75
10.2.3	<i>Narcotische analgetica</i>	75
10.3	CONCLUSIES UIT DE EVIDENCE TABELLEN: NSAID'S EN PARACETAMOL.....	76
10.3.1	<i>NSAID's versus placebo</i>	76
10.3.2	<i>Paracetamol</i>	76
10.3.3	<i>Narcotische analgetica</i>	76
11	RESULTATEN: MEDICATIE TEGEN JICHT BIJ PATIËNTEN MET CKD	77
11.1	RICHTLIJNEN: MEDICATIE TEGEN JICHT	77
11.2	HANDBOEKEN ^{2,3} : MEDICATIE TEGEN JICHT	77
11.2.1	<i>Colchicine</i>	77
11.2.2	<i>Allopurinol</i>	77
11.2.3	<i>Febuxostat</i>	77
11.3	CONCLUSIES UIT DE EVIDENCE TABELLEN: MEDICATIE TEGEN JICHT.....	78
11.3.1	<i>Allopurinol versus controle bij patiënten met CKD</i>	78
11.3.2	<i>Febuxostat versus placebo bij patiënten met CKD</i>	79
11.3.3	<i>Febuxostat versus allopurinol bij patiënten met CKD</i>	79
11.3.4	<i>Colchicine bij patiënten met CKD</i>	79
12	RESULTATEN: SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN BIJ PATIËNTEN MET CKD	80
12.1	SOTALOL BIJ PATIËNTEN MET CKD	80
12.1.1	<i>Richtlijnen: sotalol</i>	80
12.1.2	<i>Handboeken^{2,3}: sotalol</i>	80
12.2	DIGOXINE BIJ PATIËNTEN MET CKD	80
12.2.1	<i>Richtlijnen: digoxine</i>	80
12.2.2	<i>Handboeken^{2,3}: digoxine</i>	80
12.3	METHOTREXAAT BIJ PATIËNTEN MET CKD	81
12.3.1	<i>Richtlijnen: methotrexaat</i>	81
12.3.2	<i>Handboeken^{2,3}: methotrexaat</i>	81
12.3.3	<i>Conclusies uit de evidence tabellen: methotrexaat</i>	81
12.4	LITHIUM BIJ PATIËNTEN MET CKD	82
12.4.1	<i>Richtlijnen: lithium</i>	82
12.4.2	<i>Handboeken: lithium</i>	82
12.4.3	<i>Conclusies uit de evidence tabellen: lithium</i>	82
12.5	ORALE FOSFAATLAXATIVA BIJ PATIËNTEN MET CKD	83
12.5.1	<i>Richtlijnen: fosfaatlaxativa</i>	83
12.5.2	<i>Handboeken^{2,3}: fosfaatlaxativa</i>	83
12.5.3	<i>Conclusies uit de evidence tabellen: fosfaatlaxativa</i>	83
13	RESULTATEN: ASSOCIATIES BIJ PATIËNTEN MET CKD	84
13.1	ASSOCIATIE VAN FIBRAAT EN STATINE BIJ PATIËNTEN MET CKD	84
13.1.1	<i>Richtlijnen: associatie van fibraten en statines</i>	84
13.1.2	<i>Handboeken^{2,3}: associatie van fibraten en statines</i>	84
13.2	ASSOCIATIE VAN DIURETICA, NSAID EN ACE-INHIBITOR ASSOCIATIE BIJ PATIËNTEN MET CKD	84
13.2.1	<i>Richtlijnen: associatie van diuretica + NSAIDs + ACE-inhibitoren</i>	84
13.2.2	<i>Handboeken: Associatie van diuretica + NSAIDs + ACE-inhibitoren</i>	84
13.2.3	<i>Conclusies uit de evidence tabellen: associatie van diuretica + NSAIDs + ACE-inhibitoren</i>	85
14	VALKUILEN IN GEVAL VAN CKD (ENKEL RICHTLIJNEN)	86

14.1	RISICO OP ACUUT NIERFALEN (AKI) BIJ CKD	86
14.2	CONTRASTGEÏNDUCEERDE NEFROPATHIE	87
14.2.1	<i>Richtlijnen: contrastnefropathie</i>	87
14.2.2	<i>Handboeken^{2,3}: contrastnefropathie</i>	87
15	RESULTATEN: OPVOLGING DOOR DE APOTHEKER (ENKEL RICHTLIJNEN)	88
16	BIJLAGE: SEARCH STRATEGY	89
	SEARCH IN THE COCHRANE LIBRARY	89
	SEARCH IN PUBMED	89
16.1	GLYCEMIC CONTROL	89
16.1.1	<i>RCT's</i>	89
16.1.2	<i>Observational studies</i>	90
16.2	ANTICOAGULANTS	91
16.2.1	<i>RCT's</i>	91
16.2.2	<i>Observational studies</i>	91
16.3	ANTIHYPERTENSIVE DRUGS (ONLY RCT's)	92
16.4	ANALGETICS	93
16.4.1	<i>RCT's</i>	93
16.4.2	<i>Observational studies</i>	93
16.5	DRUGS USED IN GOUT	94
16.5.1	<i>RCT's</i>	94
16.5.2	<i>Observational studies</i>	94
16.6	SPECIFIC MEDICATIONS	95
16.6.1	<i>Methotrexaat</i>	95
16.6.2	<i>Lithium</i>	95
16.6.3	<i>Phosphate containing bowel preparations</i>	96
16.6.4	<i>Association NSAIDs + ACE-I + diuretics</i>	97
17	REFERENCES	99

AFKORTINGEN

ACE-I = Angiotensin converting enzyme inhibitor

ACR= Albumin-to-creatinine ratio

AE = adverse events

AER = Albumin excretion rate

AKI= Acute kidney injury

ARA= American Rheumatology Association

ARB= Angiotensin II receptor blocker

ARR = absolute risk reduction

BB= beta blocker

BMI = Body Mass Index

BP = Blood pressure

CHADS₂ = Congestive heart failure, hypertension, age > 75, diabetes mellitus, and prior stroke or transient ischemic attack score

CI = confidence interval

CKD = Chronic kidney disease

CO = crossover RCT

CV= cardiovascular

DB = double blind

DBP= diastolic blood pressure

DKD= Diabetic kidney disease

DM = Diabetes mellitus

eGFR = Estimated GFR

eGFR_{CG}= eGFR according to the Cockcroft-Gault formula

ESRD = end-stage renal disease

GFR = Glomerular filtration rate

HbA1c = Glycosylated hemoglobin

HDL-C = High density lipoprotein cholesterol

HR = hazard ratio

HTN = hypertension

INR = International normalized ratio

ITT = intention-to-treat analysis

LDL-C = Low density lipoprotein cholesterol

MA = meta-analysis

MI= myocardial infarction

n = number of patients

NA= not applicable

NR = not reported

NS = not statistically significant

NSAID = non-steroidal inflammatory drug

NT= no statistical test

NYHA= New York Heart Association

OL = open label

PCR = protein-to-creatinine ratio

PG = parallel group
PO = primary outcome
RCT = Randomized clinical trial.
RR= relative risk
RRT = Renal replacement therapy
SB = single blind
SCr = serum creatinine
SO = secondary outcome
sUA= serum urate concentration
TC = total cholesterol
TG = triglycerides
UACR= urinary albumin /creatinine ratio

1 Methodologie

1.1 Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd in voorbereiding op de consensusvergadering over 'Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie' die zal plaatsvinden op 27 november 2014.

1.1.1 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

Vraag 1 : Evaluatie van de nierfunctie

- 1.1. Welke zijn de meest performante methodes om de nierfunctie te evalueren?
- 1.2. Zijn er omstandigheden en/of specifieke karakteristieken van een patiënt (bijvoorbeeld de leeftijd) die een andere, meer betrouwbare methode rechtvaardigen?

Vraag 2 : Geneesmiddelen en nierfunctie

- 2.1. Welke zijn de algemene farmacologische begrippen (farmacokinetiek, farmacodynamiek) die in de eerstelijns geneeskunde onontbeerlijk zijn voor het correct voorschrijven van geneesmiddelen in geval van vastgestelde nierinsufficiëntie?
- 2.2. Welke zijn de algemene farmacologische begrippen (farmacokinetiek, farmacodynamiek) die in de eerstelijns geneeskunde onontbeerlijk zijn voor het correct voorschrijven van geneesmiddelen in geval van nierinsufficiëntie die zich voordoet bij een mogelijke valkuil – behalve de geneesmiddelen die als nefrotoxisch worden beschouwd (punt 3.5.)?

Vraag 3 : Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen

Hierbij wordt de nadruk gelegd zowel op efficiëntie als op veiligheid.

3.1. Orale antidiabetica

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een behandeling van een type 2-diabetes in geval van chronische nierinsufficiëntie (volgens de KDIGO¹-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.2. Anticoagulantia

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een (al dan niet orale) behandeling met anticoagulantia in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO¹-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.3. Cardiovasculaire geneesmiddelen (behalve de anticoagulantia)

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een cardiovasculaire behandeling (arteriële hypertensie, angina na infarct, hartinsufficiëntie, perifere arteritis, hyperlipidemieën) in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO¹-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.4. **Analgetica/anti-inflammatoire middelen en die geneesmiddelen die in de praktijk problemen veroorzaken (andere dan vermeld in 3.1. tot 3.3.)**

Welke analgetica/anti-flogistica en andere geneesmiddelen veroorzaken in de praktijk problemen met de nierfunctie?

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een analgetische/anti-inflammatoire behandeling in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO¹-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.5. **Nefrotoxische geneesmiddelen: gerichte opvolging in de eerstelijnsgezondheidszorg**

Welke opvolging moet in de eerstelijnsgezondheidszorg worden gegarandeerd wanneer een geneesmiddel wordt voorgeschreven dat bekend staat om zijn (acute of chronische) nefrotoxiciteit?

Vraag 4 : Rol van de apotheker bij de opvolging van geneesmiddelen die door een patiënt met nierinsufficiëntie worden gebruikt

Welke rol kan de apotheker spelen bij de opvolging van een medicamenteuze behandeling in geval van reeds vastgestelde of veronderstelde nierinsufficiëntie?

1.1.2 Opdracht literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

- Het bespreken van geselecteerde richtlijnen betreffende juryvragen 1.1, 2.2 (voor de literatuurstudie beperkt tot risico op AKI in CKD en contrastnefropathie), 3 en 4.
- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's voor de geselecteerde groepen geneesmiddelen met een **mogelijk gunstig effect op de nierfunctie** bij patiënten met chronisch nierlijden (CKD), zoals gevonden in de handboeken en de belangrijkste richtlijnen. Het betreft hier sommige klassen van antihypertensiva, orale antidiabetica en urinezuur verlagende medicatie (voor meer details: zie 1.1.2.2. Interventies).
- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's vanaf 2009 (zoekdatum van de handboeken) voor de geselecteerde groepen geneesmiddelen met **een mogelijk ongunstig effect op de nierfunctie** bij patiënten met CKD. Het betreft hier: colchicine, nieuwe orale anticoagulantia, NSAID's, paracetamol, methotrexaat, lithium, orale fosfaatlaxativa en lipidenverlagende middelen.
- Voor andere geselecteerde groepen geneesmiddelen die de progressie van het **nierlijden noch schaden noch stimuleren**, worden enkel handboeken en richtlijnen besproken, met specifieke aandacht voor dosering, opvolging en tekenen van toxiciteit. Specifieke aandacht gaat hier naar: vitamine K-antagonisten, LMWH, narcotische analgetica, sotalol en digoxine.
- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses, RCT's voor de associatie van RAS-inhibitoren én NSAIDs én diuretica.
- Het bespreken van richtlijnen en handboeken voor de voorgenoemde medicatieklassen, alsook voor de associatie van statines én fibraten.
- Het zoeken naar belangrijke observationele studies wanneer systematische reviews, meta-analyses en RCT's ontbreken voor bepaalde interventies of eindpunten.

1.1.2.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:

- Volwassenen met chronisch nierlijden (CKD), gedefinieerd als GFR<60 mL/min en/of met tekenen van nierlijden zoals gedefinieerd door KDIGO¹.
- Wat betreft antihypertensiva en antidiabetica, gaat speciaal aandacht naar patiënten met diabetes.
- Er wordt niet speciaal gefocust op de oudere populatie aangezien bij deze personen de therapie meestal aangepast wordt aan de nierfunctie, onafhankelijk van de leeftijd.

Uitgesloten van dit literatuuronderzoek zijn:

- Patiënten met een transplantnier
- Patiënten met ESRD
- Dialysepatiënten
- Kinderen

1.1.2.2 Interventies

Enkel producten met een in België geregistreerde indicatie worden bestudeerd. Op vraag van het organisatiecomité worden de volgende moleculen besproken (zie ook 1.1.2. voor de opdracht per geneesmiddelengroep):

- Antidiabetica (geen insuline): metformine, incretinemimetica, DPP4-inhibitoren, gliniden, glitazonen, sulfamiden, acarbose.
- Antihypertensiva: ACE-Is, sartanen, aliskiren, dual RAAS inhibitie, β -blockers, calcium antagonisten, diuretica.
- Lipiden verlagende middelen: statines, fibraten.
- Geneesmiddelen bij jicht: allopurinol, febuxostat, colchicine.
- Anticoagulantia: LMWH, vitamine K antagonisten, nieuwe orale anticoagulantia (NOACs).
- Analgetica: NSAIDs, paracetamol, narcotische analgetica
- Specifieke geneesmiddelen: sotalol, digoxine, methotrexaat, lithium, fosfaatlaxativa.
- Associaties: fibraten+statines, NSAIDs+diuretica+ACE-Is

Bijkomende interventies die onderzocht worden, zijn:

- Strikte vs. standaard bloeddrukcontrole
- Strikte vs. standaard glykemiecontrole

1.1.2.3 Eindpunten

De volgende eindpunten moeten voor bovenvermelde geneesmiddelen gerapporteerd worden uit RCT's en bij gebrek daaraan, uit observationele studies:

- Totale mortaliteit
- Cardiovasculaire events, CVA inbegrepen
- Verdubbeling van het serum creatinine
- Aantal patiënten evoluerend naar ESRD

Voor bepaalde geneesmiddelenklassen, moeten bijkomende eindpunten bestudeerd worden:

Orale antidiabetica

- Lactatacidose
- Hypoglykemie
- HbA1c
- Incretinemimetica: gastro-intestinale ongewenste effecten

Cardiovasculaire geneesmiddelen

- Bloeddruk, verandering in bloeddruk vergeleken met baseline
- Aantal patiënten dat streefwaarde qua bloeddruk bereikt
- Micro/macro-albuminurie; proteïnurie
- Hyperkaliëmie

Medicatie gebruikt bij jicht

Colchicine

- Gastro-intestinale ongewenste effecten

Allopurinol

- Huiduitslag
- Beenmergdepressie

Nieuwe orale anticoagulantia

- Majeure bloeding
- Mineure bloeding
- Hemorragisch CVA

Analgetica

NSAID's

- Gastro-intestinale bloeding
- Totaal bloedingsrisico

Specifieke geneesmiddelen

Fosfaatlaxativa

- Elektrolyetenstoornissen (hyperfosfatemie, hypocalcemie)

Associaties

ACE inhibitors + NSAID's + diuretica

- Hyperkaliëmie
- Bloeddruk, verandering in bloeddruk vergeleken met baseline
- Aantal patiënten dat streefwaarde qua bloeddruk bereikt

1.1.2.4 Studiecriteriën

- Alle types studies
 - Onderzoeksvraag in de geselecteerde publicatie komt overeen met de onderzoeksvraag van dit literatuuronderzoek.
 - Klinisch relevante uitkomsten worden besproken
 - Sommige publicaties zijn geëxcludeerd omwille van praktische redenen:
 - publicaties die niet in Belgische bibliotheken te verkrijgen waren
 - publicaties in talen andere dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.
- RCT
 - Bij voorkeur dubbelblind
 - Omdat korte termijneffecten ook bestudeerd moesten worden, werd geen studieduur gespecificeerd.
 - Minimum aantal deelnemers: minimum 40 per studie-arm. Bij studies met meerdere studie-armen werd gekeken naar het aantal deelnemers in de vergelijkingen die relevant waren voor dit literatuuronderzoek.
 - Fase III trials (geen fase II trials)
- Observationale studies
 - Zo RCT's ontbreken
 - Enkel cohortstudies
 - Enkel studies met kleine betrouwbaarheidsintervallen
- Andere bronnen in verband met veiligheid en dosering
 - Commentaren Medicatiebewaking Update maart 2014 ²
 - The Renal Drug Handbook 2009 ³

1.1.2.5 Richtlijnen

Enkel richtlijnen die Levels of evidence / Grades of recommendation geven moeten worden weerhouden.

Enkel richtlijnen vanaf 2009 komen in aanmerking.

Richtlijnen worden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité op basis van relevantie voor de Belgische situatie.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

Er dient te worden aangegeven of de richtlijnen mee ontwikkeld en geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

Elke richtlijn zal worden gewaardeerd op basis van het Agree II score systeem, met speciale aandacht voor de evidentie die de Levels of evidence en Grades of recommendation ondersteunen.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein "Rigour of Development" van de Agree II score. Meer informatie hierover kan gevonden worden op <http://www.agreetrust.org/>.⁴

Tabel 1 geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II score voor dit domein.⁴

Item	Rigour of development
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table 1. Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agreellscore.

Domeinscores worden berekend door de score op elk individueel item op te tellen in één domein en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein.

De domeinscore "Rigour of development" kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven.

1.2 Zoekstrategie

1.2.1 Principes systematische zoekstrategie

Met behulp van een getrapte zoekstrategie is gezocht naar relevante literatuur.

- In eerste instantie zijn bronnen geraadpleegd die gebruik maken van gegevens uit systematische reviews, meta-analyses en oorspronkelijke studies en hierbij commentaar geven, zoals Clinical Evidence. Richtlijnen werden geraadpleegd om bijkomende relevante referenties op te zoeken.
- In een tweede stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Voor de onderwerpen waarvoor we geen systematische reviews op deze manier gevonden hebben, werd Pubmed door middel van de zoekstring (bijlage) met als limit 'systematic reviews', doorzocht. Om enkel systematische reviews van goede kwaliteit te weerhouden als basisdocument, werden systematische reviews met een Amstarscore van minder dan 4 geëxcludeerd. Eén of meerdere van de overgebleven systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een derde stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.
- Bij gebrek aan systematische reviews, meta-analyses of RCT's, werd een systematische zoektocht naar cohortstudies uitgevoerd.

De volgende *elektronische databanken* zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties en indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl. Dit zijn vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

Richtlijnen zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) en op de website van CEBAM (www.cebam.be). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

1.2.2 Details zoekstrategie

De volgende systematische reviews of meta-analysen werden geselecteerd als brondocument:

Glykemie controle

- Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald, R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. (search date January 2011)⁵
- National Kidney Foundation. *KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. *Am J Kidney Dis* 49:S1-S180, 2007 (suppl 2)⁶ + National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update*. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886. (search date oktober 2010)⁷

Antihypertensiva

- Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald, R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. (search date January 2011)⁵

Gezien het AHRQ rapport enkel patiënten met CKD stadium 1 -3 includeerde, werd dit document vergeleken met:

- National Clinical Guideline Centre. Chronic kidney disease (partial update). Clinical Guideline 182, July 2014. www.nice.org.uk (search date November 2013)⁸
- KDIGO Management of Blood Pressure in Chronic kidney disease (search date February 2012)⁹

om studies in patiënten met CKD stadium 4 te vinden.

Lipidenverlagende medicatie en anticoagulantia

- National Clinical Guideline Centre. Chronic kidney disease (partial update). Clinical Guideline 182, July 2014. www.nice.org.uk (search date November 25, 2013)⁸

Geneesmiddelen gebruikt bij jicht

- Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Transplant* 2014;29:406-13. (search date December 2012)¹⁰. Gezien deze meta-analyse klinisch heterogene studies includeerde, met zowel CKD als niet-CKD subgroepen, werd de gepoolde analyse niet gebruikt maar de referentielijst werd gecontroleerd om relevante publicaties te vinden.

NSAIDs

- Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013;30:247-55. (search date September 2011).¹¹

Om RCT's en observationele studies terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed. De gebruikte zoekstring bevindt zich in bijlage.

1.3 Selectieprocedure

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitel konden geven over inclusie, werd de publicatie opgezocht en doorgenomen.

In- en exclusiecriteria voor de verschillende studietypes worden gevonden in hoofdstuk 1.1.2 met de relevante populaties, interventies, eindpunten en studiecriteria.

1.4 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidence

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die "levels of evidence" toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidence wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, door de hele studie.

Het GRADE systeem¹²⁻¹⁴ beoordeelt volgende items:

Study design	+ 4	RCT	
	+ 2	Observational	
	+ 1	Expert opinion	
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality	
	- 2	Very serious limitation to study quality	
Consistency	- 1	Important inconsistency	
Directness	- 1	Some uncertainty about directness	
	- 2	Major uncertainty about directness	
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data	
Publication bias	- 1	High probability of publication bias	
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM	4	HIGH quality of evidence	
	3	MODERATE quality of evidence	
	2	LOW quality of evidence	
	1	VERY LOW quality of evidence	

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” niet beoordeeld. Het GRADE systeem werd in dit literatuuroverzicht enkel toegepast op RCT’s.

Deze aangepaste versie van het GRADE systeem beoordeelt dus volgende items:

Study design	+ 4	RCT
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency	- 1	Important inconsistency
Directness	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data
SUM	4	HIGH quality of evidence
	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Study design

In dit literatuuronderzoek werden RCT’s en observationele studies ingesloten maar GRADE werd enkel toegepast op de RCT’s.

Study quality

Om de methodologische kwaliteit van de RCT’s te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computer gegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer, enz.)?
- **Afscherming van de toewijzing:** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing, enz.) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen, enz.)?
- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo, enz.) of niet (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT’s die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

Toepassing in GRADE:

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

Consistency

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable).

Deze "consistency" is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- statistische significantie
- de richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd: als bijvoorbeeld een statistisch significant effect in 3 studies bevestigd wordt in 2 andere studies door een niet statistisch significant resultaat in dezelfde richting, worden deze resultaten "consistent" genoemd.
- klinische relevantie: als bijvoorbeeld 3 studies een niet statistisch significant resultaat vinden, en een 4de studie vindt wel een statistisch significant resultaat, dat echter weinig klinisch relevant is, worden deze resultaten "consistent" genoemd.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit. In het NICE rapport, werd statistische heterogeniteit beoordeeld door het bekijken van de Chi-kwadraat test voor significantie bij $p < 0.1$ of een I^2 inconsistency test van $> 50\%$ om significante heterogeniteit aan te duiden⁸; het AHRQ rapport gebruikte een I^2 statistic (50% wijst op matige heterogeniteit en ≥ 75 een hoge heterogeniteit).⁵

Directness

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

Imprecision

Als opgenomen systematische reviews of meta-analyses studies opnemen met minder dan 40 patiënten per studie-arm (voor een cross-over studie: minder dan 40 patiënten voor de hele studie), wordt er 1 punt afgetrokken voor “imprecision”.

Voor meta-analyses en wanneer er slechts 1 studie is: een punt wordt afgetrokken indien onvoldoende power (weliswaar ook afhankelijk van steekproefgrootte).

Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>¹³

1.5 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen en handboeken
- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem.

Het syntheserapport bevat per onderzoeksvraag

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen en handboeken
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem .

De conclusies zijn besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

2 Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

2.1 Populatie

Het merendeel van de klinische studies werd uitgevoerd bij patiënten met vroege stadia van CKD (1-3). Informatie over patiënten met CKD stadium 4 ontbreekt.

Studies gebruikten heterogene inclusiecriteria voor nierfunctie en schade, die gebaseerd waren op verschillende definities van CKD stadia. De meta-analyses in dit rapport poolden deze uiteenlopende gegevens. Bovendien rapporteerden studies zelden uitkomsten gestratificeerd volgens CKD stadium of andere CKD kenmerken. Dit maakt het moeilijk om te bepalen of klinische voordelen toepasbaar zijn op patiënten in individuele CKD stadia of eGFR of albuminurie categorieën. Slechts beperkte studies bestudeerden of de relatieve effectiviteit van de behandeling verschilde tussen patiënten met en zonder CKD of tussen patiënten met verschillende stadia van CKD. Ook de onvolledige rapportering van patiëntkenmerken in veel studies beperkt onze mogelijkheid om de toepasbaarheid van studieresultaten voor specifieke patiëntenpopulaties te beoordelen.⁵

Behalve deze heterogeniteit van nierfunctie, includeerden voor het hoofdstuk over antihypertensiva, sommige studies normotensieve patiënten, andere hypertensieve en nog andere specificeerden geen bloeddrukparameters. Dit betekent dat studies van hypertensieve en normotensieve patiënten samen gepoold werden in het AHRQ rapport.⁸

2.2 Interventies

Veel studies, uitgezonderd deze in de vergelijking van sartanen versus placebo, vergeleken medicatie aan dosissen die als subtherapeutisch beschouwd worden en waarvan niet verwacht wordt dat ze baat hebben. Dit betekent een beperking van de evidentie voor deze vergelijkingen. In sommige andere studies, werden de uiteindelijk bereikte dosissen niet weergegeven, zodat het onduidelijk is of de vergeleken dosissen equivalent waren.⁸

2.3 Uitkomstmaat

2.3.1 Samengestelde uitkomsten

De samengestelde vasculaire en samengestelde renale uitkomsten die in de studies gerapporteerd worden zijn zeer heterogeen. Hoewel het AHRQ rapport⁵ een gepoolde analyse uitvoerde op deze uitkomsten, hebben we ervoor gekozen om deze niet te rapporteren omdat er geen klinische conclusies uit getrokken kunnen worden.

2.3.2 Ongewenste effecten

Weinig studies rapporteerden ongewenste effecten. Als deze gerapporteerd werden, bleken deze ongewenste effecten vaak niet op voorhand gedefinieerd, niet systematisch verzameld of gerapporteerd, en werden vaak niet apart weergegeven voor de behandelingsgroep. Hoewel deze beperkingen in rapportering een kwantitatieve synthese over uitval en ongewenste effecten uit verschillende studies onmogelijk maakte, waren de gerapporteerde ongewenste effecten in het algemeen consistent met gekende veiligheidsprofielen van deze behandelingen (bv. Hypotensie bij antihypertensiva; hoest bij ACE-Is; oedeem bij calciumantagonisten; hyperkaliëmie bij ACE-Is, sartanen en aldosteron).⁸

2.4 Studie design en kwaliteit^{15, 16}

Voor bepaalde medicatiegroepen, voornamelijk statines en anticoagulantia, waren de beschikbare studies van zeer slechte kwaliteit: merendeels post-hoc subgroep analyses. Deze garanderen niet dat randomisatie bewaard is en groepen groot genoeg zijn om een effect te detecteren.

Enkele vooraf gedefinieerde subgroepanalyses werden gevonden, maar hierbij gebeurde er geen correctie voor het gebruik van meerdere vergelijkingen. Voorzichtigheid is geboden voor de interpretatie van deze analyses, omdat hoe meer subgroepanalyses uitgevoerd worden, hoe groter de kans is dat het gevonden resultaat veroorzaakt wordt door toeval.

2.5 Richtlijnen

De meerderheid van de huidige aanbevelingen in de richtlijnen zijn overwegend gebaseerd op een zwak level van evidentie, wat het gebrek aan hoog kwalitatieve studies in CKD patiënten reflecteert. Soms waren aanbevelingen gebaseerd op studies die uitgevoerd zijn bij een populatie met normale nierfunctie, terwijl benadrukt wordt dat het niet duidelijk is of deze geëxtrapoleerd mogen worden naar een populatie met CKD. Richtlijnen vermelden frequent het gebrek aan gegevens in CKD patiënten, in het bijzonder als GFR < 30ml/min. Daarom is een behoorlijk deel van de aanbevelingen gebaseerd op expert consensus.

2.6 Handboeken

De handboeken die in deze literatuurstudie beschouwd worden zijn niet volledig 'evidence-based' maar gebruiken nieuwe literatuur om hun informatie te updaten. Dosisaanpassingen en advies over het gebruik van medicatie bij CKD zijn in de boeken in eerste plaats gebaseerd op farmacokinetische modellen en expertopinie in plaats van overtuigende evidentie. Maar zoals hierboven gemeld, zijn goede studies over patiënten met CKD schaars. Dit verklaart de frequente contradicties die bestaan tussen de verschillende farmacologische compendia.

2.7 Gebrek aan studies

We wezen reeds op het gebrek aan studies bij CKD stadium 4 en op de zwakke kwaliteit van de bestaande studies bij andere CKD stadia. Bovendien werden voor bepaalde medicatieklassen helemaal geen studies bij patiënten met CKD uitgevoerd.

Als besluit, ervaart de literatuurgroep dat er een belangrijk gebrek aan evidentie is over het gebruik van medicatie bij patiënten met CKD, dat hopelijk kan worden opgelost met toekomstige studies, specifiek uitgevoerd bij deze belangrijke patiëntenpopulatie.

3 Algemene informatie over de richtlijnen

3.1 Geselecteerde richtlijnen

De richtlijnen die geselecteerd werden en de afkortingen zoals deze verder in het rapport gebruikt zullen worden, bevinden zich in tabel 2.

KDIGO CKD 2012 ¹	KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease
KDIGO AKI 2012 ¹⁷	KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury
KDIGO BP in CKD 2012 ⁹	KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease
KDIGO lipid in CKD 2013 ¹⁸	KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease
KDOQI DM and CKD 2012 ⁷	KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. For certain topics, this guideline refers to the previous edition of 2007, which was consulted in that case. ⁶
NICE CKD 2014 ⁸	NICE Chronic kidney disease early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care.
NICE AKI 2013 ¹⁹	Acute kidney injury. Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. Clinical guideline NICE.
ACP CKD 2013 ²⁰	Screening, Monitoring, and Treatment of Stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians
Domus Medica CNI 2012 - SSMG ²¹	Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie. Domus Medica Recommandation de bonnes pratiques: Insuffisance rénale chronique SSMG
ACR gout 2012 ^{22, 23}	American College of Rheumatology guidelines for management of gout
CCS Atrial fibrillation 2012 ²⁴	Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control
SIGN antithrombotics 2013 ²⁵	SIGN Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline. Updated 2013.

Table 2

3.2 Levels of evidence – Grades of recommendation

Onderstaande tabellen geven de *Levels of evidence* (niveau van bewijskracht) en *Grades of recommendation* (graad van aanbeveling) weer, zoals gedefinieerd voor iedere richtlijn.

KDIGO CKD 2012 ¹ KDIGO AKI 2012 ¹⁷ KDIGO BP in CKD 2012 ⁹ KDIGO lipid in CKD 2013 ¹⁸ KDOQI DM and CKD 2012 ⁷			
Grades of recommendation			For Clinicians
	1 ("We recommend")	Most patients should receive the recommended course of action.	
	2 ("We suggest")	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	
	Not graded	Is used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence.	
Level of evidence	Grade	Quality	Meaning
	A	High	The authors are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
	B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
	C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
	D	Very Low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

NICE CKD 2014 ⁸ NICE AKI 2013 ¹⁹		
Grades of recommendation	Interventions that must (or must not) be used	If there is a legal duty to apply the recommendation or occasionally if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
	Interventions that should (or should not) be used (strong recommendation) "offer"; "refer"; "advise"	For the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. Similar forms of words (for example, 'Do not offer...') are used when they are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.
	Interventions that could be used	An intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences.

Level of evidence	High	Future research unlikely to change confidence in estimate of effect.
	Moderate	Further research likely to have an important impact on confidence in estimate of effect and may change the estimate.
	Low	Further research very likely to have a significant impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate.
	Very Low	The estimate of effect is very uncertain.

ACP CKD 2013 ²⁰				
Uses ACP's guideline grading system, adopted from the classification of the GRADE workgroup.				
Level of evidence		High	Moderate	Low
Grade of recommendation	Benefits clearly outweigh risks and burden or risks and burden clearly outweigh benefits.	Strong	Strong	Strong
	Benefits finely balanced with risks and burden.	Weak	Weak	Weak

Domus Medica – SSMG CNI 2012 ²¹		
Grades of recommendation	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
Level of evidence	A	High
	B	Moderate
	C	Low

ACR gout 2012 ^{22, 23}		
Grades of recommendation	No grades of recommendation	
Level of evidence	A	Supported by multiple (i.e. >1) randomized clinical trials or meta-analyses.
	B	Derived from a single randomized trial or nonrandomized studies.
	C	Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care.

CCS atrial fibrillation ²⁴		
Grades of recommendation	Strong	
	Conditional	
	Weak	
Level of evidence	High	Future research is unlikely to change confidence in estimate of effect; e.g., multiple well-designed, well-conducted clinical trials.
	Moderate	Further research is likely to have an important impact on confidence in estimate of effect and may change the estimate; e.g., limited clinical trials, inconsistency of results or study limitations.
	Low	Further research very likely to have a significant impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate; e.g., small number of clinical studies or cohort observations.
	Very low	The estimate of effect is very uncertain; e.g., case studies, consensus opinion.

SIGN antithrombotics 2013 ²⁵		
Grades of recommendation	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
	B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
	C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++.
	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+.
Level of evidence	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
	1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias.
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias.
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; or High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
	2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
	3	Non-analytic studies (e.g., case reports, case series).
4	Expert opinion.	

3.3 Populatie - interventie - eindpunten - ontwikkelingsgroep - doelgroep

Voor een beschrijving van de populaties, interventies en eindpunten die beschouwd worden door de richtlijnen verwijzen we naar het lange rapport. Daar vindt u eveneens informatie over de ontwikkelingsgroep en de doelgroep.

3.4 Agree II score

Informatie over deze score kan gevonden worden in de sectie “methodologie”.

Een samenvatting van de gescoorde items van het domein “Rigour of development” voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel, met de score voor dit domein van iedere richtlijn.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domein score
KDIGO CKD 2012 ¹	5	5	7	1	7	7	7	5	44	75%
KDIGO AKI 2012 ¹⁷	6	7	7	1	7	7	6	7	48	83%
KDIGO BP in CKD 2012 ⁹	6	7	7	1	7	7	6	5	46	79%
KDIGO Lipid in CKD 2013 ¹⁸	6	7	7	1	7	7	6	7	48	83%
KDOQI DM and CKD 2012 ⁷	5	7	7	2	7	7	4	1	40	66%
NICE CKD 2014 ⁸	7	7	7	5	7	7	7	5	52	92%
NICE AKI 2013 ¹⁹	7	7	7	5	7	7	7	5	52	92%
ACP CKD 2013 ²⁰	6	7	7	1	7	7	2	2	39	65%
Domus Medica CNI 2012 ²¹	3	4	5	1	5	7	7	5	37	60%
ACR Gout 2012 ^{22, 23}	3	2	1	7	6	4	1	1	25	35%
CCS Atrial Fibrillation 2012 ²⁴	2	1	2	7	7	7	1	1	28	42%
SIGN Antithrombotics 2013 ²⁵	6	1	4	5	7	7	7	1	38	63%

3.5 Opmerkingen bij het lezen van de samenvatting van de richtlijnen

Over bepaalde medicatiegroepen bij CKD waren er in de richtlijnen geen aanbevelingen te vinden, doch werden er wel in de tekst of tabellen opmerkingen teruggevonden die interessant leken om op te nemen in deze samenvatting, ondanks ontbreken van Levels of evidence en Grades of recommendation. Deze opmerkingen dienen in geen geval als aanbeveling te worden geïnterpreteerd en zijn als bijkomende informatie overgenomen. Voor de duidelijkheid wordt bij deze stukken tekst steeds vermeld dat het niet over een aanbeveling doch louter aanvullende informatie gaat.

4 Algemene informatie over de geselecteerde handboeken

De handboeken die door het organisatiecomité en de literatuurgroep werden geselecteerd, zijn:

- Commentaren Medicatiebewaking Update maart 2014 ²
- Renal Drug Handbook 3 th ed. 2009 ³

4.1 Informatie over de bronnen van de handboeken

4.1.1 Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015 ²

Dit handboek is gebaseerd op andere handboeken, Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's) en publicaties in de primaire literatuur. Het advies van het handboek komt bij voorkeur overeen met internationale richtlijnen. Er is geen systematische review gebruikt om deze samenvatting te schrijven. De informatie wordt jaarlijks herbekeken en geüpdatet.

4.1.2 The Renal Drug Handbook 3th ed. 2009³

De monografieën van *The Renal Drug Handbook* zijn gevormd uit de klinische ervaring van de auteurs en van de UK Renal Pharmacy Group. De informatie was grotendeels gebaseerd op praktijkervaring, maar is langzaam aan het evolueren tot een meer evidence-based bron. Het is niet gebaseerd op een systematische review van de literatuur. Alle geneesmiddelenmonografieën worden periodiek herbekeken, met de datum van de meest recente review genoteerd op elke monografie.

4.2 Informatie over de interpretatie van contra-indicaties in Commentaren Geneesmiddelenbewaking²

Relatieve contra-indicatie:	Adviseer de patiënten om een arts te raadplegen bij symptomen
Belangrijke contra-indicatie:	Negatieve invloed op het syndroom
Absolute contra-indicatie:	Vermijd gebruik van deze medicatie

5 Resultaten: Evaluatie van de nierfunctie (enkel richtlijnen)

Tabel 3 geeft een overzicht van de voornaamste aanbevelingen betreffende de evaluatie van de nierfunctie, samen met de bijbehorende Grades of recommendation. ^{1, 6, 8, 20, 21}

Evaluation of renal function			KDIGO CKD	KDOQI DM CKD	NICE CKD	ACP CKD	Domus Medica CNI	
AGREE Domain score Rigour of development			75%	66%	92%	65%	60%	
Definition of CKD	Kidney damage or eGFR<60ml/min		NG	-	Rec	Txt	CONS	
	No diagnosis if eGFR _{creat} 45-60 and eGFR _{cys} /eGFR _{creat-cys} ≥60 and no kidney damage		2C	-	Rec	-	-	
Test of GFR	Serum creatinine only		-	-	-	-	-	
	eGFR based on serum creatinine		1A	B	Rec	-	1A	
	eGFR base on serum cystatin C or based on both serum creatinine and cystatin	If eGFR _{creat} is less accurate		2B	-	-	-	-
		if eGFR _{creat} 45-59ml/min if no kidney damage		2C	-	Rec	-	-
	GFR based on exogenous filtration marker	If eGFR _{creat} is less accurate		2B	-	Rec	-	-
Need accurate GFR		2B	-	-	-	txt		
Tests for albuminuria	AER	Need for more accurate estimate		NG	-	-	-	-
	ACR	preferential test	diabetic	2B	B	Rec	-	CONS
			non diabetic	2B	-	Rec	-	-
	PCR	preferential test	diabetic	-	-	-	-	-
			non diabetic	-	-	-	-	1B
	As an alternative		2B	-	Rec	-	-	
	early morning urine sample		NG	B	Rec	-	txt	
Reagentstrip urinalysis	Alternative but confirmation needed by quantitative analyses		NG	-	-	-	-	
Definition albuminuria	≥ 30 mg/24h		NG	B	-	Txt	-	
	≥ 3mg/mmol		-	-	Rec	-	-	
Chronicity	3months		NG	-	-	Txt	CONS	

Table 3 Summary of recommendations on evaluation of renal function. Txt= no recommendation but in text or table, is not graded; 1, 2 on a scale of 1 to 2; A= High quality; B = Moderate quality; C= Low quality of evidence; on a scale of A to D; NG= recommendation but not graded; Rec= recommendation of NICE, no GOR found; CONS= recommendation based on consensus

Alle richtlijnen raden aan om als eerste test een eGFR te gebruiken, gebaseerd op het serumcreatinine. ^{1, 6, 8, 21}

Sommige richtlijnen raden het gebruik van eGFR op basis van Cystatin C aan zo eGFR_{creat} 45-59 ml/min/1.73m² is en er geen andere tekens van nierschade zijn, én een bevestiging van de diagnose CKD noodzakelijk is. Enkel als deze eGFR_{cys} of eGFR_{creat-cys} ook <60 ml/min/1.73m² is, wordt de diagnose van CKD bevestigd. ^{1, 8}

Zo een exacte waarde van de GFR noodzakelijk is, raden sommige richtlijnen een meting op basis van een exogene filtratie marker aan.^{1, 8}

De meeste richtlijnen raden bij voorkeur een albumine-tot-creatinine ratio (ACR) aan als eerste test voor proteïnurie, omwille van de hogere sensitiviteit.^{1, 6, 8} Een alternatief is de urine proteïne-tot creatinine-ratio (PCR), die enkel door Domus Medica/SSMG als voorkeurstest bij niet-diabetici wordt aangeraden, mede omwille van de lagere prijs.²¹ Bij voorkeur gebeuren testen voor proteïnurie op een ochtendstaal^{1, 6, 8, 21}

Test via urine test strips is geen eerste keuze en moet steeds bevestigd worden via een ACR⁸. Albumine of proteïne excretie ratio op 24u urine wordt in eerste plaats niet aangeraden.

CKD wordt door de richtlijnen^{1, 8, 20, 21} gedefinieerd als:

- aanwezigheid van tekens van nierschade
- en/of verminderde GFR <60 ml/min/1.73m²

gedurende 3 maanden.

Volgens KDIGO, gevolgd in de meeste andere richtlijnen, wordt CKD ingedeeld in volgende categorieën^{1, 6, 8, 21} zoals weergegeven in onderstaande tabellen (overgenomen uit KDIGO CKD¹):

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]).

6 Resultaten: glykemiecontrole (behalve insuline) bij CKD

6.1 Richtlijnen: glykemiecontrole

Tabel 4 geeft een overzicht van de voornaamste aanbevelingen betreffende glykemiecontrole bij patiënten met CKD, samen met hun Grades of recommendation.^{1, 6, 21}

Glycemic control in CKD		KDIGO CKD	KDOQI DM and CKD	Domus Medica CNI
AGREE domainscore Rigour of development		75%	66%	60%
HbA1c target	~7.0 % (53mmol/mol) in most patients	1A	-	1A
	Not <7.0% in patients at risk of hypoglycemia	1B	-	1B
	> 7.0% if comorbidities or limited life expectancy and risk of hypoglycemia	2C	-	2C
Metformin	Stop if GFR<60 ml/min	-	-	Controversial
	Continued if GFR ≥ 45 ml/min	1C	-	Controversial
	Reviewed if GFR 30-44 ml/min	1C	-	Controversial
	Dose adjustment if GFR 30-50 ml/min	-	txt	-
	Stop if GFR <30ml/min	1C	txt	Controversial

Table 4 Summary of recommendations on glycemic control. Txt= no recommendation but in text or table, is not graded; 1, 2 on a scale of 1 to 2; A= High quality; B = Moderate quality; C= Low quality of evidence; on a scale of A to D; controversial = no recommendation because still controversial

De meeste richtlijnen raden bij CKD patiënten een HbA1c target rond 7.0% aan.^{1, 21}

De grenswaarden vanaf welke GFR metformine bij CKD patiënten gestopt dient te worden, verschillen tussen de richtlijnen.

Over de andere diabetesmedicatie worden in de richtlijnen geen aanbevelingen gegeven, doch enkel wat nota's. Deze informatie komt in grote mate overeen met de informatie uit de handboeken. Gezien hiervoor bovendien geen Grades of Recommendation noch Levels of evidence terug te vinden zijn, worden deze nota's in dit korte rapport niet herhaald. Voor meer informatie verwijzen we naar de lange versie van dit rapport.

6.2 Handboeken^{2,3}: glykemiecontrole

6.2.1 Metformine

Dosering: ernstige dosisverlaging wordt geadviseerd, in functie van de nierfunctie.

Ongewenste effecten: lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige, metabole complicatie die kan optreden ten gevolge accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen traden voornamelijk op bij diabetespatiënten met significante nierinsufficiëntie. Er moet aan de patiënt geadviseerd worden de arts te raadplegen in geval van tussentijdse ziekte met risico van dehydratie: eventueel moet de behandeling met metformine tijdelijk gestopt worden.

Monitoring: aangezien metformine renaal geklaard wordt, moeten eGFR waarden bepaald worden vooraleer de behandeling op te starten en deze moeten daarna regelmatig opgevolgd worden: minstens één maal per jaar bij patiënten met normale nierfunctie, en minstens 2-4 maal per jaar bij patiënten met een eGFR aan de ondergrens van de normale waarden en bij ouderen. Extra voorzichtigheid is nodig bij ouderen in situaties waarbij de nierfunctie kan verslechteren, b.v. opstarten van een behandeling met antihypertensiva, diuretica of NSAID's.

Contra-indicaties: metformine is gecontra-indiceerd als GFR <10 ml/min.

6.2.2 Incretinemimetica

Dosering: bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis exenatide voorzichtig opgedreven worden.

Ongewenste effecten: er is een toename van de gastro-intestinale ongewenste effecten bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en patiënten op dialyse; risico op nierfalen, waaronder proteïnurie.

Contra-indicaties: exenatide is gecontra-indiceerd bij GFR <30ml/min.

6.2.3 DPP4-inhibitoren (gliptines)

Dosering: dosisaanpassing is nodig als GFR <50 ml/min.

Contra-indicaties: er is geen eenduidigheid tussen de handboeken betreffende de vraag of vildagliptine gecontra-indiceerd is in geval van nierinsufficiëntie.

6.2.4 Gliniden

Dosering: repaglinide kan in normale doses gebruikt worden als $GFR > 30 \text{ ml/min}$. Als $GFR < 30 \text{ ml/min}$, moet de startdosis laag zijn en vervolgens aangepast worden in functie van de respons.

Contra-indicaties: gliniden zijn niet gecontra-indiceerd in geval van nierinsufficiëntie.

6.2.5 Glitazonen

Dosering: voor pioglitazon is geen dosisaanpassing vereist.

Contra-indicaties: niet gecontra-indiceerd.

6.2.6 Hypoglykemiërende sulfamiden

Dosering: voor de meeste sulfamiden, start met een lage dosis (25-50% van de normale dosis) en monitor. Volgens *The renal drug handbook*³ kan glimepiride gedoseerd worden zoals bij normale nierfunctie zolang als $GFR > 10 \text{ ml/min}$; volgens *Commentaren medicatiebewaking*², moet de dosis van gliclazide niet aangepast worden.

Ongewenste effecten: in geval van nierinsufficiëntie kunnen de serumspiegels van sulfamiden of hun actieve metabolieten verhoogd zijn, wat kan leiden tot hypoglykemie.

Monitoring: in geval van nierinsufficiëntie wordt strikte monitoring aanbevolen.

Contra-indicaties: de producenten raden het gebruik van sulfamiden af in sommige stadia van nierinsufficiëntie; de grenswaarde hiervoor verschilt van molecule tot molecule.

6.3 Conclusies uit de evidence tabellen: glykemieregeling.

6.3.1 Intensieve versus standaard glykemiecontrole bij patiënten met CKD.

Geen enkele klinische studie werd ooit opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van strikte versus standaard glykemiecontrole te onderzoeken in een populatie met uitsluitend personen met type 2-diabetes en CKD. Studies bij patiënten met type 2-diabetes die uitkomsten rapporteren volgens een vooraf gedefinieerde stratificatie volgens nierfunctie, zijn ook zeldzaam.

De KDOQI richtlijn voor diabetes en CKD^{6, 7} includeerde 3 kleine RCT's met patiënten met CKD en microalbuminurie. In deze studies werd intensieve glykemiecontrole met meerder insuline-injecties per dag vergeleken met standaard controle met minder frequente injecties. Aangezien behandeling met insuline buiten het bestek van dit literatuuronderzoek valt, wordt dit onderwerp hier niet verder besproken.

De enige beschikbare evidentie komt van een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van de VADT-studie (Duckworth 2009)²⁶ die patiënten includeerde met een suboptimale respons op behandeling van type 2-diabetes. Op een totale populatie van 1791 personen, hadden 491 patiënten microalbuminurie bij de start van de studie. Deelnemers die toegewezen werden aan intensieve behandeling werden opgestart met maximale doses orale antidiabetica, waaraan zonodig insuline toegevoegd werd om een streefwaarde HbA1c <6% te bereiken. Deelnemers toegewezen aan standaard behandeling werden opgestart op de helft van maximale doses orale middelen waaraan insuline werd toegevoegd om een streefwaarde HbA1c <9% te bereiken. Na een mediane opvolging van 5.6 jaar waren 7.6% in de intensief behandeld groep en 12.1% in de groep met standaardbehandeling geëvolueerd van micro- naar macroalbuminurie ($p= 0.10$; NS). Andere uitkomsten werden niet gerapporteerd voor deze subgroep met CKD.

Intensive versus standard glycemic control			
Bibliography: Duckworth 2009 (VADT) ²⁶			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Progression from micro- to macroalbuminuria	491 (1 study) 5.6 y	7.6% (intensive) vs 12.1% (standard) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Intensieve glykemische controle (streefwaarde HbA1c <6%) is niet significant beter dan standaard glykemische controle (streefwaarde HbA1c <9%) voor het verhinderen van progressie van micro- naar macroalbuminurie bij patiënten met type 2-diabetes en beginnende CKD.

GRADE: LOW quality of evidence

Voor patiënten met diabetes en CKD vonden we onvoldoende gegevens om te kunnen besluiten of er een verschil is tussen strikte en standaard behandeling (geen insuline) wat betreft het risico van ESRD en mortaliteit.

6.3.2 Metformine, gliniden, glitazones, incretinemimetica bij patiënten met CKD

Geen enkele RCT over de werkzaamheid of veiligheid van deze antidiabetica bij patiënten met CKD beantwoordde aan onze inclusiecriteria.

Hoewel er meerdere studies zijn over het effect van antidiabetische behandeling op het ontwikkelen van nierlijden, zijn studies bij patiënten met reeds bestaand nierlijden schaars. Slechts 1 cohortstudie voldeed aan de inclusiecriteria van dit literatuuronderzoek.

Een observationele cohortstudie uitgevoerd in Zweden, met een follow-up van 4 jaar, vergeleek het gebruik van metformine met het gebruik van andere orale antidiabetica of insuline bij patiënten met type 2-diabetes en CKD. Met metformine werd een verlaagde totale mortaliteit vastgesteld (HR 0.87, 95% CI 0.77 tot 0.99) bij patiënten met eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1.73 m², en werd geen verhoogd risico van totale mortaliteit, acidose/ernstige infectie of cardiovasculaire events vastgesteld bij patiënten met eGFR tussen 30 en 45 ml/min/1.73 m², vergeleken met andere antidiabetische behandelingen (Ekström 2012²⁷)

GRADE: not applied

6.3.3 DPP-4 inhibitoren versus placebo bij patiënten met CKD

DPP 4-inhibitoren versus placebo			
Bibliography: McGill 2013 ²⁸ , Nowicki 2011 ²⁹ , Chan 2008 ³⁰ , Lukashevich 2011 ³¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean change in HbA1c	909 (4 studies) 12w-1y	Between treatment difference 0.4-0.6% according to study SS in favour of DPP4-inhibitors	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for unclear blinding and alloc concealment Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Adverse events	909 (4 studies) 12w-1y	“similar” No major safety concerns	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for unclear blinding and alloc concealment, -1 for no statistical test Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Vier RCT's vergeleken DPP4-inhibitoren (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) met placebo, toegevoegd aan reeds bestaande behandeling bij patiënten met type 2-diabetes en CKD. De grootste studie werd uitgevoerd met vildagliptine.

Toevoegen van een DPP4-inhibitor aan reeds bestaande antidiabetische behandeling leidt tot een extra daling van het HbA1c van ongeveer 0.5%, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Hoewel behandeling met een DPP4-inhibitor veilig lijkt bij patiënten met CKD, is de informatie qua veiligheid zeer beperkt.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.3.4 DPP-4 inhibitoren versus hyoglykemiërende sulfamiden bij patiënten met CKD

Sitagliptine versus glipizide			
Bibliography: Arjona Ferreira 2013 ³²			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean change in HbA1c	426 (1 study) 54 w	Between treatment difference= 0.2% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: -1 for >50% Asian Imprecision: -1 for sparse data
Symptomatic hypoglycemia	426 (1 study) 54 w	6.2 vs 17.0% SS less frequent with sitagliptin	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: -1 for >50% Asian Imprecision: -1 for sparse data

Eén RCT onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van het toevoegen van sitagliptine of glipizide aan reeds bestaande behandeling bij patiënten met type 2-diabetes en matige tot ernstige CKD.

Er is geen significant verschil tussen sitagliptine en glipizide wat betreft de graad van glykemische controle.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Vergeleken met glipizide, leidt sitagliptine minder vaak tot symptomatische hypoglykemie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

7 Resultaten: Anticoagulantia bij CKD

7.1 Richtlijnen: LMWH, vitamine K-antagonisten en nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)

NICE raadt aan om apixaban te verkiezen boven warfarine bij patiënten met een bevestigde eGFR van 30-50 ml/min/1.73 m² en een niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met 1 of meer risicofactoren⁸:

- voorgeschiedenis van CVA of TIA
- 75 jaar of ouder
- hypertensie
- diabetes mellitus
- symptomatisch hartfalen.

CCS adviseert bij patiënten met voorkamerfibrillatie die orale anticoagulantia ontvangen²⁴:

- de nierfunctie minstens jaarlijks te meten (*Strong, Moderate-Quality*).
- regelmatig de nood aan medicatie- of dosisaanpassing te overwegen op basis van de eGFR (*Strong, Moderate-Quality*).

Voor wat betreft antitrombotische behandeling van CKD patiënten

- met eGFR >30 ml/min, beveelt CCS aan dat patiënten antitrombotische behandeling ontvangen volgens hun CHADS₂ score zoals bij patiënten met normale nierfunctie. (*Strong, High-Quality*). Merk op dat CCS voor patiënten met een normale nierfunctie de voorkeur geeft aan dabigatran, apixaban en rivaroxaban boven warfarine.
- met eGFR 15-30 ml/min en niet onder dialyse, suggereert CCS dat deze patiënten antitrombotische behandeling krijgen volgens hun CHADS₂ score zoals bij patiënten met normale nierfunctie. Het voorkeursmiddel voor deze patiënten is warfarine. (*Conditional, Low-Quality*).²⁴

SIGN stelt dat LMWH voorzichtig gebruikt moeten worden bij patiënten met acute nierinsufficiëntie of een chronische nierinsufficiëntie stadium 4-5. SIGN stelt dat, in een normale populatie, nieuwe orale anticoagulantia als een alternatief voor warfarine gebruikt kunnen worden in de behandeling van patiënten met voorkamerfibrillatie en risicofactoren voor CVA (*Grade A*), waarbij voor apixaban nierinsufficiëntie niet vermeld wordt als een bijzonder aandachtspunt. Dit in tegenstelling tot rivaroxaban en dabigatran, waar wel speciale aandacht wordt gevraagd voor het gebrek aan gegevens bij CKD patiënten.²⁵

Alle richtlijnen vermelden dat er te weinig gegevens ter beschikking zijn over de nieuwe anticoagulantia in eGFR <30 ml/min.^{8, 24, 25}

7.2 Handboeken^{2,3}: LMWH, vitamine K-antagonisten en nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)

7.2.1 LMWH

Heparines met laag moleculair gewicht worden renaal geklaard en accumuleren dus bij ernstige nierinsufficiëntie. Het gebruik van niet-gefractioneerde heparine zou verkiesbaar kunnen zijn in een therapeutische setting.

Dosering: voor profylactische doeleinden, is geen dosisaanpassing nodig of wordt enoxaparine 20 mg gebruikt. Therapeutische dosissen moeten worden aangepast. Een tweemaal daags in plaats van een eenmaal daags doseringsschema kan gebruikt worden om een hoog anti-Xa peil te vermijden

Ongewenste effecten: heparine kan de bijniersecretie van aldosteron onderdrukken, leidend tot hypercalcemie, voornamelijk bij patiënten met CKD en diabetes mellitus. Terwijl profylactische dosissen goed getolereerd worden bij patiënten met ESRD, werden therapeutische dosissen geassocieerd met ernstige, soms fatale bloedingsepisodes.

Monitoring: monitoring van de anti-Xa activiteit wordt door sommigen geadviseerd bij gebruik van therapeutische dosissen, wat de graad van nierinsufficiëntie ook is.

7.2.2 Vitamine K-antagonisten

Verminderde proteïnebinding in nierinsufficiëntie, bij uremie. Inactieve metabolieten van warfarine worden renaal geklaard en kunnen accumuleren bij nierinsufficiëntie.

Dosering: geen consistentie tussen de handboeken: dosering zoals bij normale nierfunctie of starten aan lagere dosis.

Ongewenste effecten: bij nierinsufficiëntie is het risico op INR buiten het streefdoelgebied verhoogd.

7.2.3 Nieuwe orale anticoagulantia

Dosering: afhankelijk van de indicatie, de gebruikte molecule en het stadium van nierinsufficiëntie, kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

Ongewenste effecten: er zijn bloedingscomplicaties beschreven met dabigatran. De ervaring met rivaroxaban bij CKD is beperkt.

Monitoring: bij dabigatran wordt een jaarlijkse controle van de nierfunctie geadviseerd.

Contra-indicatie: dabigatran is gecontra-indiceerd als GFR < 30ml/min en rivaroxaban als GFR <15 ml/min is. Over apixaban is er geen informatie betreffende GFR <10 ml/min.

Opmerking: Er was geen informatie beschikbaar in *The Renal Drug handbook*³.

7.3 Conclusies uit de evidence tabellen: nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)

Er bestaan geen studies die opgezet werden om de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) te onderzoeken in een populatie die uitsluitend bestaat uit patiënten met CKD. De beschikbare gegevens zijn gebaseerd op subgroepanalyses uitgevoerd bij deelgroepen van personen met CKD uit grotere studiepopulaties die oorspronkelijk veel breder waren dan enkel personen met CKD.

Aangezien deze literatuurgroep volledig akkoord gaat met de conclusies zoals geformuleerd door de NICE werkgroep⁸ en met de *levels of quality of evidence* die door deze organisatie toegekend werden, hebben we besloten hun conclusies over te nemen.

Apixaban versus placebo (Agnelli 2013³³ AMPLIFY-EXT, Alexander 2011³⁴)

- *Moderate quality evidence* toont aan dat apixaban 2.5-5 mg/d werkzamer is dan placebo voor het verlagen van de totale mortaliteit en het risico van veneuze trombo-embolie of overlijden t.g.v. veneuze trombo-embolie bij personen met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie die ook een symptomatische diepe veneuze trombose of longembolie hadden. Echter, bij personen met recent acuut coronair syndroom en minstens 2 risicofactoren voor een nieuw ischemisch event, geeft *low and very low quality evidence* aan dat er geen verschil is tussen placebo en apixaban bij personen met CKD.
- *Low quality evidence* geeft aan dat er met beide doses apixaban een groter risico is van majeure bloeding of klinisch relevante niet-majeure bloeding vergeleken met placebo bij personen met symptomatische diepe veneuze trombose of longembolie. Tevens was er een verhoogd risico van majeure bloeding bij personen met acuut coronair syndroom en matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

Apixaban versus acetylsalicylzuur (Eikelboom 2012³⁵ AVERROES)

Very low quality evidence geeft aan dat er geen verschil is tussen apixaban tweemaal daags en acetylsalicylzuur (in variërende dosering) bij personen met stadium 3 CKD en permanente of paroxysmale voorkamerfibrillatie (VKF) en minstens één extra risicofactor voor CVA, in het verlagen van het risico van totale mortaliteit of majeure bloeding; *low quality evidence* toont echter aan dat apixaban werkzamer was dan acetylsalicylzuur voor het verlagen van het risico van CVA of systemisch embolus in deze populatie.

Apixaban versus warfarine (Hohnloser 2012³⁶ ARISTOTLE)

Apixaban 2.5 of 5 mg tweemaal daags lijkt werkzamer dan warfarine voor het verlagen van het risico van totale mortaliteit, CVA en systemisch embolus en majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding bij personen met eGFR 15-50 ml/min/1.73 m² en VKF of flutter. Dit wordt aangegeven door *low and very low quality evidence*.

Dabigatran versus warfarine (Hijazi 2014³⁷ RE-LY)

- Bij personen met VKF en minstens één extra risicofactor voor CVA, toont *low and very low quality evidence* geen verschil tussen dabigatran 100 of 150 mg tweemaal daags en warfarine wat betreft verlaging van de mortaliteit bij eGFR 30-80 ml/min/1.73 m² of optreden van majeure bloeding bij een dosis van 110 mg en eGFR 30-50 ml/min/1.73 m² of bij een dosis van 150 mg en eGFR 50-80 ml/min/1.73 m².
- De evidentie geeft aan dat dabigatran 150 mg tweemaal daags werkzamer is dan warfarine voor het verlagen van de mortaliteit bij personen zonder CKD (eGFR >80 ml/min/1.73 m²), maar in geval van 110 mg tweemaal daags is er meer onzekerheid over het effect. *Low and very low quality evidence* geeft aan dat dabigatran 110 of 150 mg tweemaal daags beter is dan warfarine wat betreft het risico van majeure bloeding, en geeft ook aan dat dat 150 mg tweemaal daags werkzamer is dan warfarine voor het verlagen van het risico van CVA en systemisch embolus bij alle graden van CKD. Er is echter onzekerheid over de grootte van deze effecten. *Very low quality evidence* geeft aan dat dabigatran 150 mg tweemaal daags minder werkzaam is dan warfarine bij personen met eGFR 30-50 ml/min/1.73 m².

Rivaroxaban versus placebo (MEGA 2012³⁸ ATLAS ACS 2–TIMI 51)

Very low quality evidence toont geen verschil in werkzaamheid tussen rivaroxaban 2.5 mg/d en placebo wat betreft verlagen van de cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of CVA bij personen met acuut coronair syndroom en eGFR < 50ml/min/1.73 m².

Rivaroxaban versus warfarine (Fox 2011³⁹ ROCKET-AF)

Bij personen met op EKG gedocumenteerde niet-valvulaire VKF, met matig tot ernstig risico van CVA en met eGFR 30-49 ml/min/1.73 m², geeft *very low and low quality evidence* aan dat er geen klinisch relevant verschil is tussen rivaroxaban 15 mg/d en warfarine voor wat betreft het risico van CVA, daling van het hemoglobinegehalte, nood aan transfusie, klinische of fatale bloeding. De evidentie geeft aan dat rivaroxaban mogelijk beter is dan warfarine wat betreft het risico van hemorragisch CVA, CVA met onbekende oorzaak en intracraniale bloeding, maar er is onzekerheid over de grootte en de richting van dit effect.

8 Resultaten: antihypertensiva bij CKD

8.1 Richtlijnen: antihypertensiva

De richtlijnen raden een bloeddrukstreefwaarde van $</\leq 140/90$ mmHg of $</\leq 130/80$ mmHg aan, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van diabetes en de aan- of afwezigheid van een bepaalde graad van proteïnurie. Tabel 5 vergelijkt de verschillende richtlijnen met vermelding van hun respectievelijke Grades of Recommendation.^{7-9, 21}

Blood pressure target in CKD patients			KDIGO BP in CKD	KDOQI DM and CKD	NICE CKD	Domus medica CNI
AGREE domainscore Rigour of development			79%	66%	92%	60%
	Proteinuria	Target BP (mmHg)				
Non diabetic	UAE <30 mg/24h	$\leq 140/90$	1B	-	Rec	1B
		$\leq 130/80$	-	-	-	-
	UAE 30-300 mg/24h	$\leq 140/90$	-	-	Rec	1B
		$\leq 130/80$	2D	-	-	-
	UAE >300 mg/24h	$\leq 140/90$	-	-	-	1B
		$\leq 130/80$	2C	-	-	-
ACR >70 mg/mmol	$\leq 140/90$	-	-	-	1B	
	$\leq 130/80$	-	-	Rec	-	
Diabetic	UAE <30 mg/24h	$\leq 140/90$	1B	-	-	1B
		$\leq 130/80$	-	B	Rec	-
	UAE 30-300 mg/24h	$\leq 140/90$	-	-	-	1B
		$\leq 130/80$	2D	B	Rec	-
	UAE >300 mg/24h	$\leq 140/90$	-	-	-	1B
		$\leq 130/80$	2D	B	-	-
	ACR >70 mg/mmol	$\leq 140/90$	-	-	-	1B
		$\leq 130/80$	-	B	Rec	-

Table 5 Recommendations on blood pressure targets in CKD patients. 1, 2 on a scale of 1 to 2; A= High quality; B = Moderate quality; C= Low quality of evidence; on a scale of A to D; Rec= recommendation of NICE, no GOR found
For convenience, $\leq 140/90$ and $\leq 130/80$ is used for the targets. Beware that NICE sets targets $< 140/90$ or $< 130/80$

Alle richtlijnen stellen dat bij hypertensieve CKD patiënten met een bepaalde graad van proteïnurie, een ACE-I of sartan de eerste keuze bloeddrukverlagende behandeling is. De meeste richtlijnen raden bovendien aan een ACE-I of sartan te starten bij diabetespatiënten met een zekere proteïnurie, onafhankelijk van de bloeddruk.

Vanaf welke drempel van proteïnurie dit geldt, verschilt tussen de richtlijnen, ook al omdat er door de richtlijnen verschillende testen voor proteïnurie gebruikt worden (zoals AER, ACR, PCR...). Enkele teruggevonden drempelwaarden: >30 mg/g - 3,5 mg/mmol; >20 mg/g - 2,5mg/mmol; >3 mg/mmol; 30mg/mmol; 70 mg/mmol; >30 mg/24u ...^{7-9, 20, 21} We verwijzen naar het lange rapport voor een bespreking van deze aparte drempelwaarden per richtlijn.

Er is geen consensus tussen de richtlijnen over het al dan niet starten van een ACE-I of sartaan in hypertensiepatiënten zonder proteïnurie.

Monitoring van kalium en GFR voor en 1 tot 2 weken na de start van een ACE-I of sartaan wordt aangeraden ^{8, 21}

Tabel 6 geeft een overzicht van de richtlijnen met hun Grades of recommendation. ^{7-9, 20, 21}

Indications for ACE-I or ARB			KDIGO BP in CKD	KDOQI DM and CKD	NICE CKD	ACP CKD	Domus Medica CNI
AGREE domainscore			79%	66%	92%	65%	60%
Non diabetic	If antihypertensive is needed	without albuminuria*	-	-	-	Strong	-
		With albuminuria* above a threshold**	1B/2D	Rec	2B	Strong	-
	Regardless of the blood pressure	without albuminuria*	-	-	-	-	-
		With albuminuria* above a threshold**	-	Rec	1B	-	-
Diabetic	If antihypertensive is needed	without albuminuria*	-	-	2B	Strong	A
		With albuminuria* above a threshold**	2D/1B	Rec	2B	Strong	A
	Regardless of the blood pressure	without albuminuria*	-	-	-	-	-
		With albuminuria* above a threshold**	2D/1B	Rec	1B/2B	-	2C

Table 6 Indications for ACE-inhibitors and ARBs in patients with CKD. *or proteinuria for guideline of Domus Medica **exact threshold value varies depending on guideline; 1, 2 on a scale of 1 to 2; A= High quality; B = Moderate quality; C= Low quality of evidence; D= very low quality of evidence; on a scale of A to D; Rec= recommendation of NICE, no GOR found, Strong = strong recommendation on a scale of Strong or Weak

Behalve de keuze voor ACE-I en sartanen zoals hierboven besproken, zijn er geen aanbevelingen over de keuze tussen andere antihypertensiva bij CKD patiënten en is een individuele afweging van ongewenste effecten, co-morbiditeit... noodzakelijk.

8.2 Handboeken^{2,3}: antihypertensiva

8.2.1 ACE inhibitoren (ACE-I)

Nefroprotectie: de nefroprotectieve eigenschappen van ACE-I zijn te wijten aan hun antihypertensief effect en aan de verlaging van de intra-glomerulaire druk in de nier door postglomerulaire vasodilatatie, wat proteïnurie verlaagt. ACE-I hebben antiproliferatieve en antifibrotische nefroprotectieve eigenschappen.

Dosering: start met een lage dosis en pas aan naargelang de respons. Perindopril en ramipril werden gebruikt in normale doses bij patiënten met CKD stadium 5.

Ongewenste effecten: hyperkaliëmie ten gevolge van ACE-I komt vaker voor bij personen met nierinsufficiëntie.

Monitoring: strikte monitoring van de nierfunctie is nodig omwille van een verlaging van de glomerulaire filtratie en een toename van het serum creatinine. Controleer de nierfunctie voor de start van de behandeling en twee weken later.

Contra-indicaties: bilaterale stenose van de a. renalis of stenose van de a. renalis in een solitaire nier, zijn absolute contra-indicaties.

8.2.2 Angiotensin-II receptor antagonisten (sartanen)

Nefroprotectie: bij personen met diabetische nefropathie werd een nefroprotectief effect aangetoond met irbesartan en losartan.

Dosering: naargelang de molecule en naargelang het handboek, word een normale of lagere startdosis aanbevolen, die dan moet verhoogd worden naargelang de respons.

Ongewenste effecten: bij nierinsufficiëntie is het risico van hyperkaliëmie door sartanen hoger.

Monitoring: strikte monitoring van de nierfunctie is noodzakelijk.

Contra-indicaties: stenose van de a. renalis.

8.2.3 Renine-inhibitoren

Dosering: renine-inhibitoren kunnen gedoseerd worden zoals bij normale nierfunctie.

Monitoring: bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de kaliëmie opgevolgd worden.

8.2.4 Diuretica

Dosering: hogere doses lisdiuretica kunnen nodig zijn. Wat betreft kaliumsparende diuretica, moeten naargelang het handboek, de molecule en het stadium van nierinsufficiëntie, doses al dan niet aangepast worden.

Ongewenste effecten: kaliumsparende diuretica kunnen hyperkaliëmie veroorzaken.

Monitoring: volg regelmatig de kaliumspiegels op.

Contra-indicaties: volgens *Commentaren medicatiebewaking*², zijn thiazidediuretica gecontra-indiceerd omdat ze enkel effectief zijn in zeer hoge dosissen. Kaliumsparende diuretica kunnen alleen voorzichtig gebruikt worden.

8.2.5 β -blokkers

Lipofiele β -blockers (betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetolol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol) zijn te verkiezen boven hydrofiele molecules (acebutolol, atenolol, celiprolol, esmolol).

Dosering: voor betaxolol, carvedilol, labetolol en pindolol, vermelden geen van beide handboeken een nood van dosisaanpassing. Andere molecules binnen deze groep vergen eventueel een dosisaanpassing.

Ongewenste effecten: in geval van chronisch gebruik, hebben enkel niet-cardioselectieve β -blokkers, en niet de cardioselectieve molecules, een effect op het vertragen van de renale bloeddorstrooming en verminderen van de glomerulaire filtratie.

Monitoring: in geval van chronisch nierlijden moeten β -blokkers met voorzichtigheid gebruikt worden.

8.2.6 Calciumantagonisten

Nefoprotectie: niet-dihydropiridine calciumantagonisten (diltiazem, verapamil, die een positief effect hebben op proteïnurie), hebben de voorkeur. Dihydropyridines hebben geen effect op proteïnurie.

Dosering: Voor diltiazem en verapamil is geen dosisaanpassing nodig. Voor de dihydropyridines moet, afhankelijk van de molecule, eventueel geen dosisaanpassing nodig zijn of moet laaggedoseerd gestart worden met aanpassing naargelang de respons.

Ongewenste effecten: met nifedipine werd acuut nierfalen gerapporteerd.

Monitoring: in geval van verapamil, monitor zorgvuldig: monitor bloeddruk en ECG; actieve metabolieten kunnen opstapelen in geval van nierinsufficiëntie.

Contra-indicaties: barnidipine is gecontra-indiceerd.

8.3 Conclusies uit de evidence tabellen: antihypertensiva

8.3.1 Bloeddrukstreefwaarden: strikte versus standaard bloeddrukregeling bij patiënten met CKD

Strict blood pressure target versus standard blood pressure target			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1806 (4 studies) 2-5 y	RR=0.86 (0.68-1.09) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (>50% of participants are African Americans) Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	332 (2 studies)	RR=0.83 (0.54-1.26) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (fatal)	335 (1 study)	RR=1.01 (0.06-15.95) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (fatal)	632 (2 studies)	RR=1.09 (0.34-3.47) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1506 (3 studies)	RR=1.03 (0.77-1.38) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: -1 Directness: -1 (>70% of participants are African Americans) Imprecision: OK

In deze meta-analyse werd een strikte bloeddrukregeling vergeleken met standaard bloeddrukregeling. Over het algemeen was de streefwaarde in studies van strikte regeling 10-15 mm Hg lager dan voor de controlegroepen met standaard behandeling, maar er was variatie tussen de studies voor de absolute streefwaarde qua bloeddruk. De specifieke antihypertensiva die gebruikt werden voor het bereiken van deze streefwaarden verschilden naargelang de studie. Weinig patiënten in de studies hadden diabetes.

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van de totale of cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van fataal myocardinfarct, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van fataal CVA, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van ESRD, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Omwille van een gebrek aan gegevens is het onduidelijk of de graad van bloeddrukcontrole een invloed heeft op de progressie van micro- naar macroalbuminurie.

8.3.2 ACE-inhibitoren versus placebo bij patiënten met CKD

ACE (ACEI) inhibitors versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	11536 (16 studies) 6m - 5y	RR= 0.94 (0.80-1.12) NS Diabetic (N=11) RR= 0.91 (0.70-1.18) NS Non diabetic RR= 1.01 (0.72-1.43)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	7533 (3 studies)	RR=1.03 (0.86-1.23) NS Diabetic (N=1) RR= 1.07 (0.85-1.35) NS Non diabetic RR= 0.97 (0.74-1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	5100 (3 studies)	Diabetic (N=3) RR=0.79 (0.57-1.09) NS Non diabetic NR	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Stroke (any)	7719 (4 studies)	RR= 0.80 (0.52-1.23) NS Diabetic (N=1) RR= 1.03 (0.80-1.32) NS Non diabetic (N=3) RR= 0.51 (0.13-2.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
Doubling of serum creatinine	7392 (7 studies)	RR= 0.60 (0.40-0.89) SS in favour of ACEI Diabetic RR= 0.69 (0.44-1.09) Non diabetic RR= 0.31 (0.07-1.35)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	7490 (7 studies)	RR=0.65 (0.49-0.88) SS in favour of ACEI Diabetic (N=4)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

		RR= 0.73 (0.48-1.10)	
		Non diabetic (N=3) RR= 0.59 (0.39-0.89)	
Progression from micro- to macroalbuminuria	1682 (7 studies)	RR=0.48 (0.27-0.85) SS in favour of ACEI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	7336 (14 studies)	RR=1.12 (1.02-1.23) SS more frequent with ACEI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
Cough	7361 (10 studies)	RR=2.33 (1.49-3.63) SS more frequent with ACEI	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia	2758 (8 studies)	RR=1.08 (0.53-2.23)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren (ACE-I) vergeleken met placebo bij patiënten met CKD (meestal in een vroeg stadium). Het grootste deel van de studies gebeurde bij diabetici met albuminurie. De geïncludeerde patiënten waren normo- of hypertensief.

Behandeling met ACE-I verlaagt niet significant de incidentie van totale mortaliteit, vergeleken met placebo bij patiënten met of zonder diabetes.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met ACE-I verlaagt niet significant de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo bij patiënten met of zonder diabetes.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten met diabetische nefropathie behandeld met ACE-I vertoonden geen lager risico van myocardinfarct, vergeleken met wie placebo kreeg. Er zijn geen gegevens over patiënten met niet-diabetische nefropathie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Patiënten met CKD, al dan niet met diabetes, die behandeld werden met ACE-I hadden geen lager risico van CVA, vergeleken met wie placebo kreeg.

GRADE: LOW quality of evidence

In de totale populatie met CKD verlaagt behandeling met ACE-I significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine, vergeleken met placebo. Bij subgroepanalyse op basis van diabetische status was dit effect niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In de totale populatie met CKD verlaagt behandeling met ACE-I significant het risico van ESRD, vergeleken met placebo. Dit effect was significant in de subgroep zonder diabetes, maar niet in de subgroep met diabetische nefropathie.

GRADE: HIGH quality of evidence

In de totale populatie met CKD was het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie lager bij patiënten behandeld met ACE-I dan met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten behandeld met een ACE-I verlieten vaker de studie omwille van ongewenste effecten, waaronder ernstige, dan patiënten die placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Hoest trad vaker op in geval van behandeling met ACE-I vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Hyperkaliëmie trad niet significant vaker op met ACE-I dan met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

8.3.3 Sartanen versus placebo bij patiënten met CKD

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵ , Imai 2011 ⁴⁰			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5242+577 (4+1 studies) 1-4.5 y	RR= 1.04 (0.92-1.18) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	1991 (1 study)	RR=1.03 (0.80-1.31) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for post hoc analysis only available study Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	1513 (1 study)	RR= 0.75 (0.53-1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1
Doubling of sCr	4652+577 (3+1 studies)	RR=0.78 (0.68-0.90) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	4652 (3 studies)	RR=0.77 (0.66-0.90) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Progression from micro-to macroalbuminuria	1104 (2 studies)	RR=0.42 (0.33-0.52) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia necessitating discontinuation of study medication	4652 (3 studies)	RR=2.38 (1.57-3.61) SS more frequent with ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

In deze meta-analyse plus in een bijkomende RCT werden angiotensine-II-receptor antagonisten (sartanen) vergeleken met placebo bij patiënten met diabetische nefropathie en albuminurie. De meeste patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant de totale mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant het risico van myocardinfarct vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine en de kans op progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt significant het risico van ESRD vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

De behandeling moest vaker onderbroken worden omwille van hyperkaliëmie bij patiënten behandeld met sartanen, vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende eindpunten: CVA, andere ongewenste effecten dan hyperkaliëmie.

8.3.4 Bètablokkers versus placebo bij patiënten met CKD

Beta blockers versus placebo			
Bibliography: AHRQ Fink CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2173 (2 studies) 1-2 years	RR=0.69 (0.53-0.91) SS in favour of BB	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: OK Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	704 (1 study)	RR=0.75 (0.53-1.05) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: NA Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK
Heart failure hospitalization	1469 (1 study)	RR= 0.61 (0.48-0.78) SS in favour of BB	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: NA Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK

Deze meta-analyse includeerde twee post hoc analyses van patiënten met CKD, geselecteerd uit grotere studies met patiënten met hartfalen. Patiënten met optimale medicamenteuze behandeling voor hartfalen werden gerandomiseerd naar bètablokker of naar placebo.

De totale mortaliteit was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De cardiovasculaire mortaliteit was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, CVA, uitkomsten op de nier, bloeddruk, ongewenste effecten.

8.3.5 Calciumantagonisten versus placebo bij patiënten met CKD

Calcium channel blockers (CCB) versus placebo			
Bibliography: AHRQ Fink CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	1226 (2 studies) 2.5-3 years	RR=0.90 (0.69-1.19) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	1226 (2 studies)	RR=0.83 (0.55-1.25) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (any)	1226 (2 studies)	RR=0.58 (0.37-0.92) SS in favour of CCB	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	1136 (1 study)	RR=0.58 (0.31-1.08) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Doubling of sCr	1136 (1 study)	RR=1.07 (0.87-1.31) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
End-stage renal disease	1136 (1 study)	RR=1.03 (0.81-1.32) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	60 (1 study)	RR=0.37 (0.08-1.65) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Deze meta-analyse includeerde 2 studies met patiënten met diabetes en CKD. De patiënten in de grootste studie (n=1136) hadden type 2-diabetes en hypertensie; patiënten in de kleine studie (n=60) hadden type 1-diabetes en waren normotensief.

Behandeling met calciumantagonisten verlaagt niet significant de totale en de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten behandeld met een calciumantagonist hadden een lager risico van myocardinfarct dan patiënten die placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van CVA, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine of het risico van ESRD, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie, vergeleken met placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: bloeddruk, totale, ernstige of renale ongewenste effecten.

8.3.6 Diuretica versus placebo bij patiënten met CKD

Geen enkele studie beantwoordde aan de studiecriteriën van dit literatuuroverzicht.

8.3.7 ACE-inhibitoren versus sartanen bij patiënten met CKD

ACE inhibitors (ACEI) versus angiotensin receptor II antagonists (ARB)			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	534 (4 studies) 1-5 years (mean 2.5 y)	RR=1.04 (0.37-2.95)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	534 (4 studies)	RR= 0.88 (0.19-4.13)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	103 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (non fatal)	353 (2 studies)	RR= 0.62 (0.23-1.68)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	219 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Any study withdrawal	753 (5 studies)	RR=1.07 (0.80-1.42)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Study withdrawal due to AE	534 (4 studies)	RR= 1.35 (0.86-2.13)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cough	284 (3 studies)	RR= 4.10 (1.47-11.48) SS more frequent with ACE-I	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

In deze meta-analyse werden ACE-I vergeleken met sartanen bij patiënten met vroege stadia van CKD. De meerderheid van de geïnccludeerde patiënten had diabetes en albuminurie. Bijna alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting. De studies zijn in het algemeen klein en van lage methodologische kwaliteit.

Er zijn geen significant verschillen tussen ACE-I en sartanen wat betreft het risico van totale en cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen significant verschil tussen ACE-I en sartanen voor het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en sartanen wat betreft totale studie-uitval of uitval omwille van ongewenste effecten.

GRADE: LOW quality of evidence

Hoest trad vaker op met ACE-I dan met sartanen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van het serum creatinine en ESRD.

8.3.8 ACE-inhibitoren versus β -blokkers bij patiënten met CKD

ACE inhibitors versus beta blockers			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1080 (3 studies) 3-4 y	RR= 0.71 (0.48-1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	980 (2 studies)	RR= 1.08 (0.51-2.28) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Stroke	877 (1 study)	RR= 1.01 (0.58-1.78) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1080 (3 studies)	RR= 0.81 (0.50-1.33) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	1080 (3 studies)	2.2 vs 1.5% P= 0.39 (NS)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data

In deze meta-analyse werden ACE-I vergeleken met bètablokkers bij patiënten zonder diabetes met CKD. De grootste studie werd uitgevoerd bij Afro-Amerikanen met matig CKD (stadium 3). De meerderheid van de geïncludeerde patiënten had hypertensie bij de basismeting.

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en bètablokkers wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en bètablokkers voor het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en bètablokkers voor het risico van ESRD.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en bètablokkers voor het totale risico van ongewenste effecten, noch voor het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, verdubbeling van het serumcreatinine, progressie van micro- naar macroalbuminurie, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

8.3.9 ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten bij patiënten met CKD

ACE inhibitors versus calcium channel blockers			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1307 (5 studies) 3-5 y	RR= 0.75 (0.48-1.16)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: -1 for mostly African Americans Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	1011 (3 studies)	RR= 0.75 (0.36-1.57)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: -1 for mostly African Americans Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	58 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	3943 (3 studies)	RR= 1.00 (0.78-1.28)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: -1 for post hoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	3823 (3 studies)	RR= 0.82 (0.57-1.19)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: -1 for post hoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	1307 (5 studies)	3.2 vs 4.7% (NS)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

In deze meta-analyse werden ACE-I vergeleken met calciumantagonisten bij patiënten met CKD, meestal niet-diabetisch. De grootste opgenomen studie is een post hoc analyse in een subgroep van 3.049 personen met GFR <60 ml/min/1.73m² uit de grote ALLHAT-trial. Een andere grote studie in deze meta-analyse includeerde enkel Afro-Amerikanen. Alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het optreden van totale en cardiovasculaire mortaliteit en wat betreft het risico van myocardinfarct.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het risico van CVA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het risico van ESRD.

GRADE: MODERATE quality of evidence

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het totale risico van ongewenste effecten en het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van het serum creatinine, progressie van micro- naar macroalbuminurie, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

8.3.10 ACE-inhibitoren versus diuretica bij patiënten met CKD

ACE inhibitors versus diuretics			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular mortality= all-cause mortality	570 (1 study) 1 y	RR= 0.50 (0.05-5.44)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data, -1 for wide CI
Myocardial infarction (fatal)	570 (1 study)	NT (0 vs 0.3%)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data, -1 for wide CI
Stroke (any)	4146 (1 study) 5 y	RR= 1.07 (0.84-1.37)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -2 for posthoc analysis of only available trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	4146 (1 study)	RR= 0.96 (0.72-1.28)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -2 for posthoc analysis of only available trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Progression from micro- to macroalbuminuria	570 (1 study)	RR= 0.69 (0.38-1.22)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 allocation concealment unclear, -1 for wide CI Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for limited data
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	570 (1 study)	NT (5.2% vs 4.9%)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 allocation concealment unclear, -1 for wide CI Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for limited data

In deze meta-analyse werden ACE-I vergeleken met diuretica bij patiënten met CKD. De grootste opgenomen studie is een post hoc analyse van de ALLHAT-trial; diabetische en niet-diabetische patiënten werden opgenomen. De andere studie in de meta-analyse includeerde patiënten met diabetische nefropathie. Alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het optreden van totale en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van myocardinfarct.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van ESRD.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het totale risico van ongewenste effecten en het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, verdubbeling van het serum creatinine, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

8.3.11 Sartanen versus calciumantagonisten

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus calcium channel blockers (CCB)			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1204 (2 studies) 1.8 to 3.2 y	RR= 1.03 (0.79-1.35) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke	2720 (1 study)	RR= 1.07 (0.70-1.64) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 only subgroup Consistency: NA Directness: -1 only Japanese Imprecision:
Doubling of sCr	1146 (1 study)	RR= 0.67 (0.53-0.84) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1146 (1 study)	RR= 0.77 (0.59-1.01) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	58 (1 study)	RR= 0.36 (0.11-1.18) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: -1 only Japanese Imprecision: -1 for sparse date
Hyperkalemia	1146 (1 study)	1.9 vs 0.5% SS more frequent with ARB (p<0.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

In deze meta-analyse, werden angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) vergeleken met calciumantagonisten bij patiënten met diabetische CKD, albuminurie en hypertensie.

Er zijn geen significante verschillen tussen sartanen en calciumantagonisten wat betreft het optreden van totale mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen sartanen en calciumantagonisten wat betreft het risico op CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Patiënten behandeld met sartanen hadden een significant lager risico om een verdubbeling van hun serumcreatinine te ontwikkelen in vergelijking met patiënten behandeld met een calciumantagonist.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico om hyperkaliëmie te ontwikkelen is significant hoger met sartanen, in vergelijking met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, bloeddruk, totale incidentie van ongewenste effecten.

8.3.12 Dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem (RAS)

Dubbele ACEI-sartaan behandeling ontstond rond 2000 vanuit het concept dat monotherapie resulteerde in een onvolledige blokkering van het renine-angiotensine systeem. Verschillende studies toonden aan dat patiënten met de grootste reductie in proteïnurie ook de laagste snelheden van progressie naar ESDR hadden en ondersteunden het idee dat daling van de proteïnurie het streefdoel van de behandeling zou moeten zijn. Ondanks verbetering van proteïnurie, toont overweldigende evidentie nu significant nadeel met dubbele therapie zonder enig voordeel in mortaliteit of nierfunctie⁴¹.

De meeste studies die de werkzaamheid en veiligheid van dubbele RAS inhibitie onderzoeken zijn zeer klein en van korte duur. Hier bespreken we enkel de 2 grootste RCT's.

Dual versus single inhibition of the RAS			
Bibliography: Parving 2012 ⁴² , Fried 2013 ⁴³			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia	10.009 (2 studies) 2-3 y	SS more frequent with dual therapy	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Acute kidney injury	1448 (1 study)	HR= 1.7 (1.3-2.2) SS more frequent with dual therapy	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1

Twee grote studies onderzochten de werkzaamheid en veiligheid van dubbele RAS inhibitie in vergelijkingen met het gebruik van één enkel RAS-inhiberend middel. De grootste studie vergeleek aliskiren versus placebo, bij patiënten die reeds behandeld werden met een ACEI of een sartaan. De tweede studie vergeleek de associatie van losartan en lisinopril met enkel losartan. Beide studies werden voortijdig gestopt omwille van veiligheidsredenen.

Dubbele inhibitie van het RAS is niet significant beter dan het gebruik van één enkel middel voor de preventie van mortaliteit of progressie naar ESRD.

GRADE: HIGH quality of evidence

Dubbele inhibitie van het RAS is geassocieerd met een significant hoger risico op hyperkaliëmie in vergelijking met het gebruik van een enkel middel.

GRADE: HIGH quality of evidence

Dubbele inhibitie van het RAS is geassocieerd met een significant hoger risico op acuut nierfalen in vergelijking met het gebruik van een enkel middel.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In mei 2014 adviseerde het European Medicines Agency (EMA) tegen het gebruik van dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem bij patiënten met CKD.

- Indien combinatie van deze geneesmiddelen (dubbele blokkade) absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit worden uitgevoerd onder supervisie van een specialist met nauwe opvolging van de nierfunctie, vocht- en zoutbalans en bloeddruk. Dit betreft ook de geregistreerde indicatie van candesartan of valsartan als aanvullende behandeling bij een ACE-I bij patiënten met hartfalen die een dergelijke associatie nodig hebben.
- De combinatie van aliskiren met een sartan of een ACE-I is strikt gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes.

9 Resultaten: Lipidenverlagende middelen

9.1 Richtlijnen: Statines en fibraten

De richtlijnen geven verschillende indicaties voor statinetherapie bij CKD patiënten. Volgens KDIGO komen CKD patiënten

- boven 50 jaar,
- in secundaire preventie,
- met diabetes of
- met een hoog cardiovasculair risico

in aanmerking¹⁸.

ACP raadt statines aan voor CKD patiënten met een gestegen LDL-C.²⁰

Domus Medica/SSMG beveelt aan het normale cardiovasculaire algoritme te volgen.²¹

9.2 Handboeken^{2,3}: Statines en fibraten

9.2.1 Statines

Dosering: de meeste statines kunnen gedoseerd worden zoals bij normale nierfunctie. Rosuvastatine (en simvastatine in the *Renal Drug Handbook*³) mogen enkel in lage dosissen gebruikt worden.

Ongewenste effecten: rhabdomyolyse geassocieerd met lipidenverlagende middelen, zoals fibraten en statines, lijkt zeldzaam te zijn (ongeveer 1 casus per 100 000 behandelingsjaren), maar kan vaker voorkomen bij patiënten met CKD.

Contra-indicaties: producentinformatie geeft aan dat fluvastatine gecontra-indiceerd is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

9.2.2 Fibraten

Dosering: afhankelijk van de molecule en van het stadium van nierinsufficiëntie, zijn dosisaanpassingen nodig.

Ongewenste effecten: verhoogd risico op rhabdomyolyse, bij hoge dosissen of bij ernstige nierinsufficiëntie.

Contra-indicatie: er is geen consistentie tussen de handboeken over contra-indicatie voor fibraten bij nierinsufficiëntie met GFR > 10 ml/min. Als GFR <10 ml/min is, moeten fibraten vermeden worden.

9.3 Conclusies uit de evidence tabellen: statines en fibraten

9.3.1 Statines versus placebo bij patiënten met CKD

Statins versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	13.694 (8 studies) 2-5y	RR= 0.80 (0.68-0.95) SS in favour of statin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -2 for mostly post hoc Consistency: OK Directness: OK Imprecision: +1 for large dataset
Cardiovascular mortality	2057 (4 studies)	RR= 0.71 (0.43-1.17) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for mostly post hoc Consistency: 0 Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction	2015 (2 studies)	RR= 0.72 (0.54-0.98) SS in favour of statin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for mostly post hoc Consistency: 0 Directness: OK Imprecision: OK
Stroke	10.639 (6 studies)	RR= 0.62 (0.41-0.95) SS in favour of statin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for mostly post hoc Consistency: 0 Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	1557 (1 study)	RR= 1.03 (0.64-1.67) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for only post hoc Consistency: 0 Directness: OK Imprecision: -1

Deze meta-analyse vergelijkt statines met placebo bij patiënten met CKD. Slechts één RCT was ontworpen om prospectief de werkzaamheid en veiligheid van statines bij patiënten met microalbuminurie te onderzoeken (Asselbergs 2004⁴⁴). De overige gegevens zijn gebaseerd op post-hoc analyses van grotere studiepopulaties die oorspronkelijk niet beperkt waren tot patiënten met CKD. Studiepopulaties waren heterogeen voor het oorspronkelijke cardiovasculaire risico: ongeveer de helft van de patiënten was hypertensief en ongeveer 50 % had coronairlijden.

Statines verlagen significant het optreden van totale mortaliteit, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Statines hebben geen significant effect op het optreden van cardiovasculaire mortaliteit, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Statines verlagen significant het risico op myocardinfact of CVA, in vergelijking met placebo.

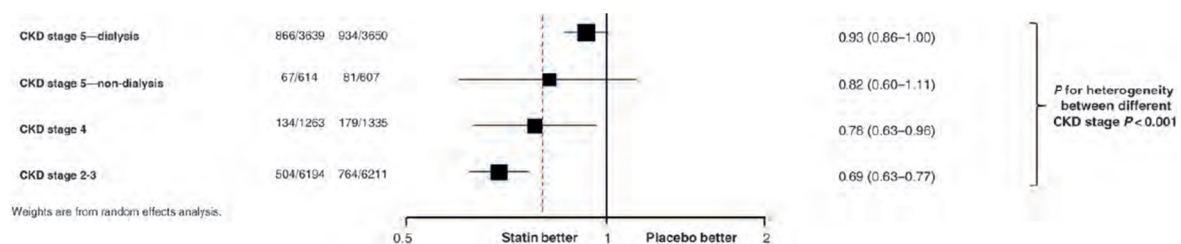
GRADE: LOW quality of evidence

Statins hebben geen significant effect op het risico van ESRD, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van sCr, progressie van micro- naar macroalbuminurie en ongewenste effecten.

Een recente meta-analyse (Hou 2013⁴⁵) poolde veelal dezelfde beschikbare studies. Subgroep analyse toonde dat de relatieve effecten van statines bij CKD significant kleiner waren naarmate de nierfunctie verslechterde ($p < 0.001$).



9.3.2 Statine+ezetimibe versus placebo bij patiënten met CKD.

Simvastatine + ezetimibe versus placebo			
Bibliography: Baigent (SHARP) 2011 ⁴⁶			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Major atherosclerotic event*	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 0.83 (0.74-0.94) SS in favor of active treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
All-cause mortality	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 1.02 (0.94-1.11) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Cardiac death	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 1.01 (0.75-1.35) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Non-haemorrhagic stroke	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 0.75 (0.60-0.94) SS in favor of active treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Revascularization procedures	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 0.79 (0.68-0.93) SS in favor of active treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Any hepatitis	9270 (1 study) 4.9 y	0.5 vs. 0.4% NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Discontinuation due to muscle pain	9270 (1 study) 4.9 y	1.1 vs 0.6% P= 0.02, SS more frequent with active treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK

*major atherovascular event= primary outcome= non-fatal AMI, cardiac death, stroke, arterial revascularisation excluding dialysis access procedures

In deze grote studie, werden patiënten zonder voorgeschiedenis van AMI of revascularisatie en CKD (voornamelijk stadium 3 en 4) gerandomiseerd naar simvastatine 20 mg/d + ezetimibe 10 mg/d of naar placebo. Opvolging duurde bijna 5 jaar. Ongeveer 1/3 van de patiënten werd gedialyseerd. Gezien deze studie geen simvastatine-only arm had, kon een eventuele meerwaarde van de associatie in vergelijking met een statine alleen niet worden vastgesteld.

Behandeling met simvastatine + ezetimibe was geassocieerd met een significant lager risico op belangrijke atherosclerotische events, niet-hemorragisch CVA en nood aan revascularisatie-procedures, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

De associatie van simvastatine + ezetimibe was niet significant beter dan placebo wat betreft het risico op totale en cardiale mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

De associatie van simvastatine + ezetimibe leek veilig te zijn naar het algemeen risico op hepatitis, maar onderbreking van de behandeling omwille van spierpijn was frequenter ten opzichte van placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

De uitkomst ESRD was vermeld in het protocol, maar werd niet gerapporteerd in de uiteindelijke publicatie.

9.3.3 Fibraten versus placebo bij patiënten met CKD

Een meta-analyse gepubliceerd in 2012 (Jun 2012)⁴⁷ poolde de beschikbare evidentie voor de werkzaamheid en veiligheid van fibraten bij patiënten met CKD. Geïnccludeerde studies waren van korte duur, beperkte kwaliteit of handelden over fibraten die niet beschikbaar zijn in België.

Omwille van de lage kwaliteit van evidentie, worden de resultaten van de studies met fenofibraat enkel zeer kort besproken hier. De enige beschikbare evidentie is gebaseerd op post-hoc analyse van grotere studies.

Fenofibraat is significant beter dan placebo voor het verminderen van het aantal CV events en CV sterfte, maar niet van de totale mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Fenofibraat is significant beter dan placebo om een regressie in microalbumiurie te bekomen bij patiënten met CKD.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Fenofibraat is niet significant beter dan placebo om de progressie naar ESRD te stoppen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

10 Resultaten: analgetica bij patiënten met CKD

10.1 Richtlijnen: NSAID's, paracetamol en narcotische analgetica

KDIGO adviseert een tijdelijke stop van nefrotoxische medicatie zoals NSAID's bij patiënten met GFR < 60ml/min/1.73m² in geval van interfererende ziekten die het risico op acuut nierfalen verhogen (1C).¹

NICE raadt aan om de GFR minimum jaarlijks te controleren bij patiënten die nefrotoxische medicatie nemen zoals NSAID's. Bij patiënten met CKD kan het chronisch gebruik van NSAID's geassocieerd zijn met progressie, en acuut gebruik met een reversibele daling van GFR. Wees voorzichtig met de langdurige behandeling met NSAID's bij patiënten met CKD. Monitor het effect op de GFR.⁸ In geval van acute ziekte bij gebruik van nefrotoxische medicatie zoals NSAID's de week voordien, test voor acute nierinsufficiëntie.¹⁹

KDIGO en Domus Medica/SSMG bevelen aan om NSAID's te vermijden bij GFR <30ml/min. (*geen aanbeveling*)^{1,21}

Er worden geen aanbevelingen gegeven betreffende narcotische analgetica of paracetamol; wel wordt er vermeld dat een lagere dosis van narcotische analgetica noodzakelijk kan zijn bij CKD. (*geen aanbeveling*)^{1,21}

10.2 Handboeken^{2,3}: NSAID's, paracetamol en narcotische analgetica

10.2.1 NSAID's

Dosering: volgens *The Renal drug book*³, kunnen de meeste NSAID's (behalve ketorolac en nabumeton) in normale dosissen met voorzichtigheid gebruikt worden.

Ongewenste effecten: NSAID's, in het bijzonder in hoge dosissen en wanneer ze in combinaties gebruikt worden, kunnen papilnecrose veroorzaakt, gevolgd door een interstitiële nefritis. Ze zijn nefrotoxisch en kunnen zowel acute als chronische nierschade veroorzaken. *Ketoprofen* is geassocieerd met nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, hyperkalemia en natriumretentie.

Monitoring: controleer het serumcreatinine 48-72u na start van NSAID behandeling – zo deze gestegen is, onderbreek de NSAID behandeling

Contra-indicaties: volgens *Commentaren medicatiebewaking*² zijn NSAID's gecontra-indiceerd als GFR <50 ml/min. De selectieve COX2-inhibitoren hebben hetzelfde effect op de bloeddorstroming in de nier, en nierinsufficiëntie is voor deze middelen bijgevolg eveneens een belangrijke contra-indicatie. *The Renal drug handbook*³ adviseert om alle NSAID's zo mogelijk te vermijden bij GFR < 20ml/min.

10.2.2 Paracetamol

Dosering: enkel als GFR < 10ml/min is, moet het interval tussen twee dosissen verlengd worden.

Ongewenste effecten: paracetamol is nefrotoxisch, in het bijzonder bij hoge dosissen en zo gebruikt in combinatie met NSAID's.

10.2.3 Narcotische analgetica

Dosering: afhankelijk van het product, kan gestart worden met een normale of een lagere dosis. De dosis wordt aangepast aan de respons. Een lagere dosis kan noodzakelijk zijn.

Ongewenste effecten: een verminderde nierfunctie kan de effecten van narcotische analgetica versterken, zowel door accumulatie van de moedermolecule als door het effect van toxische metabolieten. Er is een verhoogde kans op sterke sedatie, ademhalingsdepressie en hypotensie. *Pethidine* is geassocieerd met een risico op depressie van het centraal zenuwstelsel en ademhalingsdepressie of convulsies.

Monitoring: monitor voor toxiciteitssymptomen.

Contra-indicaties: pethidine moet zo mogelijk vermeden worden bij GFR < 10ml/min.

10.3 Conclusies uit de evidence tabellen: NSAID's en paracetamol

10.3.1 NSAID's versus placebo

Er zijn geen RCT's van goede kwaliteit die de werkzaamheid en veiligheid van NSAID's bij patiënten met CKD beoordelen. Een zeer kleine studie (n=29) (Murray 1995)⁴⁸ is de enige RCT uitgevoerd bij patiënten met CKD.

De enige beschikbare evidentie komt van observationele studies.

- De meta-analyse van Nderitu 2013¹¹ voerde een pooling uit van 3 cohortstudies met een totaal van > 50.000 patiënten met CKD stadium 3-5. Er was geen significante invloed van gebruikelijke doses NSAID op het risico van versnelde CKD progressie, maar hoge doses NSAID verhoogden significant het risico op versnelde CKD progressie. De publicatie rapporteerde geen standaard definitie voor 'hoge dosis'.

GRADE: not applied

- Een ander cohort (Moller 2013⁴⁹) volgde >4000 patiënten met reumatoïde artritis gedurende meer dan 10 jaar en vergeleek NSAID-gebruikers met niet-gebruikers (NSAID-naïef). Er was geen significant effect van NSAID gebruik op daling van eGFR bij patiënten met CKD 1-3, maar wel een significante versnelling van de daling van eGFR bij patiënten met CKD 4-5.

GRADE: not applied

10.3.2 Paracetamol

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van paracetamol bij patiënten met CKD, die voldeden aan onze inclusiecriteria, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

10.3.3 Narcotische analgetica

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van narcotische analgetica bij patiënten met CKD, die voldeden aan onze inclusiecriteria, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

11 Resultaten: Medicatie tegen jicht bij patiënten met CKD

11.1 Richtlijnen: Medicatie tegen jicht

De onderzochte richtlijnen doen geen uitspraak over behandeling van asymptomatische hyperuricemie in CKD patiënten, bij gebrek aan bewijs.^{1,8}

In CKD patiënten met jicht adviseert ACR een xanthine oxidase-inhiberende behandeling te starten met allopurinol of febuxostat. Bij gebruik van allopurinol, wordt aangeraden een lage dosis te starten en gradueel op te titreren.²²

11.2 Handboeken^{2,3}: Medicatie tegen jicht

11.2.1 Colchicine

Dosering: doseer zoals bij normale nierfunctie als GFR >10 ml/min is. Bij GFR <10ml/min is dosisaanpassing nodig. Bij CKD stadium 5 kan colchicine toegediend worden in combinatie met allopurinol, maar specialistisch advies is aangeraden. Over de behandelfrequentie bij CKD is de informatie niet eenduidig: max 1x/week of max 1 kuur per 3 dagen zo GFR <10ml/min.

Ongewenste effecten: colchicine is nefrotoxisch; bij nausea, braken of diarree, stop de behandeling.

11.2.2 Allopurinol

Dosering: dosisaanpassingen zijn noodzakelijk afhankelijk van de GFR, de meest actieve metabooliet oxipurinol wordt renaal geklaard. Bij alle graden van nierinsufficiëntie, start met 100 mg/dag en verhoog de dosis als serum- en/of urine urinezuur-respons ontoereikend is. Dosissen van minder dan 100 mg/dag kunnen nodig zijn bij sommige patiënten.

Ongewenste effecten: er is een verhoogde incidentie van huiduitslag bij patiënten met nierinsufficiëntie.

11.2.3 Febuxostat

Geen informatie beschikbaar in de handboeken.

11.3 Conclusies uit de evidence tabellen: Medicatie tegen jicht

Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van urinezuurverlagende geneesmiddelen zijn beperkt. De meeste RCT's hebben een kleine steekproefgrootte, korte studieduur en zijn van lage methodologische kwaliteit. Slechts 2 RCT's voldeden aan de selectiecriteria van deze literatuurstudie. Geen enkele observationele studie voldeed aan de selectiecriteria van dit literatuuronderzoek.

11.3.1 Allopurinol versus controle bij patiënten met CKD

Een recent *Health Technology Assessment* (Fleeman 2014⁵⁰) evalueerde de mogelijke werkzaamheid van allopurinol voor de behandeling van CKD. De auteurs concludeerden: "Er is beperkte evidentie dat allopurinol de CKD progressie of het aantal cardiovasculaire events vermindert. Ongewenste effecten, en in het bijzonder ernstige ongewenste effecten toegeschreven aan allopurinol, lijken zeldzaam te zijn. De exacte incidentie van ongewenste effecten bij patiënten met CKD is echter ongekend." Deze conclusie is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van Goicoechea 2010⁵¹.

Allopurinol vs control			
Bibliography: Goicoechea 2010 ⁵¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Hospitalization	113 (1 study) 24 m	P= 0.032 SS in favour of allopurinol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 for lack of blinding, -1 for alloc concealment Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
CV events	113 (1 study) 24 m	P= 0.039 SS in favour of allopurinol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 for lack of blinding, -1 for alloc concealment Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Change in eGFR	113 (1 study) 24 m	P= 0.018 SS in favour of allopurinol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 for lack of blinding, -1 for alloc concealment Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

In deze kleine studie werd behandeling met allopurinol 100 mg/d vergeleken met de gebruikelijke behandeling bij patiënten met CKD (gemiddelde eGFR 40 ml/min).

Toevoeging van allopurinol aan de gebruikelijke behandeling kan het risico op hospitalisatie en het risico op cardiovasculaire events doen dalen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Toevoeging van allopurinol aan de gebruikelijke behandeling kan de achteruitgang van eGFR doen dalen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen betrouwbare gegevens beschikbaar over mortaliteit, ESRD of ongewenste effecten.

11.3.2 Febuxostat versus placebo bij patiënten met CKD

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van febuxostat versus placebo bij patiënten met CKD, die voldeden aan onze inclusiecriteria, werden geïdentificeerd.

11.3.3 Febuxostat versus allopurinol bij patiënten met CKD

Febuxostat 80 mg/d versus allopurinol			
Bibliography: Becker 2010 ⁵²			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Serum urate < 6.0 mg/dL at 6 m	2269 (1 study) 6m	49.7 vs 42.3% SS in favour of febuxostat	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Adverse events	2269 (1 study) 6m	- NS between febuxostat and allopurinol in total treatment group - adverse events in patients with CKD 'similar' to rates in total population (NT)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for NT Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

Deze studie includeerde includeerde 2269 patiënten met jicht, 66% van hen had mild tot matig CKD. We rapporteren hier enkel de resultaten van de vooraf gedefinieerde subgroep met CKD.

De urinezuurverlagende werkzaamheid van febuxostat overtreft die van allopurinol.

GRADE: HIGH quality of evidence

Febuxostat lijkt even veilig als allopurinol bij patiënten met jicht en CKD.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Merk op dat er geen informatie beschikbaar is over klinische eindpunten als jichtopstoten.

Er is geen betrouwbare informatie beschikbaar over mortaliteit en renale eindpunten.

11.3.4 Colchicine bij patiënten met CKD

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van colchicine bij patiënten met CKD, die voldeden aan onze inclusiecriteria, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

12 Resultaten: specifieke geneesmiddelen bij patiënten met CKD

12.1 Sotalol bij patiënten met CKD

12.1.1 Richtlijnen: sotalol

Enkel Domus Medica/SSMG vermeldt sotalol; waarbij er wordt gewezen op de grotere kans op ongewenste effecten bij eGFR <50 ml/min en dus de noodzaak van een aanpassing van de dosis en het dosisinterval (*geen aanbeveling*).²¹

12.1.2 Handboeken^{2,3}: sotalol

Dosering: dosisreductie afhankelijk van GFR; gebruik met voorzichtigheid bij GFR<10ml/min.

Ongewenste effecten: sotalol verlengt het QT interval, wat voorbeschikt om *torsades de pointes* te ontwikkelen.

12.2 Digoxine bij patiënten met CKD

12.2.1 Richtlijnen: digoxine

KDIGO raadt aan om digoxine bij patiënten met GFR <60ml/min tijdelijk te stoppen in geval van ernstige interfererende ziekten die het risico op acuut nierfalen doen stijgen (1C).¹

Domus Medica/SSMG raadt aan om digoxine te vermijden bij CKD omwille van het hoger risico op intoxicatie. Zo digoxine noodzakelijk is, worden lagere dosissen gebruikt (2C).²¹

Beide richtlijnen vermelden het aanpassen van de dosis op basis van de plasma concentraties (*geen aanbeveling*).^{1,21}

12.2.2 Handboeken^{2,3}: digoxine

Dosering: dosisverlaging in functie van GFR. Verdere aanpassing gebeurt op basis van serumspiegels, volgens *Commentaren medicatiebewaking*².

Ongewenste effecten: hypokaliëmie, hypomagnesemie, hypercalcemie and hypothyroïdie verhogen toxiciteit.

Monitoring: steady-state plasma monitoring wordt geadviseerd. Het distributievolume en de totale lichaamsklaring zijn verminderd bij CKD. Monitor digoxinespiegels bij GFR <20ml/min (*Renal drug Handbook*³) of reeds bij GFR < 50ml/min (*Commentaren medicatiebewaking*²).

Contra-indicaties: formeel gecontra-indiceerd bij nierinsufficiëntie volgens *Commentaren medicatiebewaking*².

12.3 Methotrexaat bij patiënten met CKD

12.3.1 Richtlijnen: methotrexaat

Enkel KDIGO vermeldt methotrexaat; waarbij dosisverlaging wordt gesuggereerd vanaf GFR <60ml/min/1.73m² en het vermijden van methotrexaat vanaf GFR < 15 ml/min/1.73m² (*geen aanbeveling*).¹

12.3.2 Handboeken^{2,3}: methotrexaat

Methotrexaat wordt in hoofdzaak uitgescheiden door de nieren (>90%).

Dosering: dosisverlaging in functie van of GFR; corrigeer in functie van creatinineklaring.

Ongewenste effecten: methotrexaat is nefrotoxisch: een hoge dosis methotrexaat kan neerslag van methotrexaat of zijn metabolieten in de niertubuli veroorzaken. Een hoge urineproductie en alkalinisatie van de urine, door middel van natriumbicarbonaat zo nodig, wordt aangeraden.

Monitoring: nierfunctie moet nauw opgevolgd worden tijdens behandeling. De dosis moet ook aangepast worden volgens bloedsuikerslagen en leverfunctie.

Contra-indicaties: als GFR<10ml/min is, is methotrexaat is gecontra-indiceerd.

12.3.3 Conclusies uit de evidence tabellen: methotrexaat

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van methotrexaat bij patiënten met CKD, die voldeden aan onze inclusiecriteria, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

12.4 Lithium bij patiënten met CKD

12.4.1 Richtlijnen: lithium

Lithium is nefrotoxisch. Bij gebruik van lithium moet de GFR regelmatig (minstens jaarlijks) worden gemeten (1A).^{1,8}

Tijdelijke stop bij patiënten met $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ is aangewezen in geval van ernstige interfererende ziekten die de kans op acuut nierfalen verhogen (1C).¹

Domus Medica/SSMG vermeldt eveneens een hoger risico op toxische ongewenste effecten door het smal therapeutisch spectrum. (*geen aanbeveling*)²¹

12.4.2 Handboeken: lithium

Dosering: verlaag de dosis en pas deze aan volgens de serumspiegels van lithium, of verminder de dosis. De minimum klinisch effectieve dosis van lithium zou altijd gebruikt moeten worden.

Ongewenste effecten: lange termijn behandeling kan resulteren in permanente veranderingen in nierhistologie en nierinsufficiëntie. Hoge serumconcentraties van lithium, inclusief episodes van acute lithium toxiciteit, kan deze veranderingen verergeren.

Monitoring: monitor plasma concentratie voorzichtig. De dosis wordt aangepast om lithium plasma concentraties van 0.4–1.0 mmol/l te bereiken.

Contra-indicaties: vermijd lithium bij nierinsufficiëntie zo mogelijk. Lithium zou in het algemeen niet gebruikt moeten worden bij patiënten met ernstige nierziekten gezien het verhoogde risico op toxiciteit (belangrijke contra-indicatie).

12.4.3 Conclusies uit de evidence tabellen: lithium

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van lithium bij patiënten met CKD, die voldeden aan onze inclusiecriteria, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

12.5 Orale fosfaatlaxativa bij patiënten met CKD

12.5.1 Richtlijnen: fosfaatlaxativa

KDIGO raadt het gebruik van orale fosfaatlaxativa af bij patiënten met een GFR < 60ml/min/1.73m² of bij patiënten met een risico op fosfaatnefropathie. (1A)¹

12.5.2 Handboeken^{2,3}: fosfaatlaxativa

Ongewenste effecten: orale toediening van natriumfosfaatlaxativa kan acute nierschade veroorzaken door intrarenale en tubulaire calciumfosfaatdeposities, veroorzaakt door de hoge fosfaat serum concentraties. Risicofactoren zijn oudere leeftijd, dehydratatie en korte dosisintervallen.

Opmerking: geen informatie beschikbaar in *The Renal Drug handbook*.³

12.5.3 Conclusies uit de evidence tabellen: fosfaatlaxativa

Geen enkele RCT van voldoende kwaliteit over het gebruik van fosfaatlaxativa bij patiënten met CKD, die voldeed aan onze inclusiecriteria, werd geïdentificeerd (vanaf 2009).

Een observationele studie met 1105 Koreaanse patiënten evalueerde een eventuele relatie tussen het gebruik van orale natriumfosfaat laxativa en acuut nierfalen. 13.3% van de studiepopulatie had CKD (stadium niet beschreven). De auteurs vonden een verhoogd risico op acuut nierfalen 0-12 weken na de toediening van orale natriumfosfaat laxativa bij patiënten met en zonder CKD. Een vergelijking tussen patiënten met CKD en patiënten zonder CKD werd niet gerapporteerd (Choi 2014)⁵³.

GRADE: not applied

13 Resultaten: Associaties bij patiënten met CKD

13.1 Associatie van fibraat en statine bij patiënten met CKD

13.1.1 Richtlijnen: associatie van fibraten en statines

KDIGO raadt het gebruik van fibraten met statines af bij patiënten met CKD (*geen aanbeveling*). ¹

13.1.2 Handboeken^{2,3}: associatie van fibraten en statines

Dosering: Overschrijd geen 10 mg simvastatine bij deze associatie, tenzij in combinatie met fenofibraat.

Ongewenste effecten: associatie geeft verhoogd risico op myopathie; kan ernstige rhabdomyolyse veroorzaken.

13.2 Associatie van diuretica, NSAID en ACE-inhibitor associatie bij patiënten met CKD

13.2.1 Richtlijnen: associatie van diuretica + NSAIDs + ACE-inhibitoren

NSAID's worden afgeraden bij patiënten die ACE-I nemen (*geen aanbeveling*) ²¹

13.2.2 Handboeken: Associatie van diuretica + NSAIDs + ACE-inhibitoren

Associatie van ACE-inhibitoren met analgetica

Ongewenste effecten: antagonisme van hypotensief effect en toegenomen risico van nierlijden met NSAID's; hyperkaliëmie met ketorolac en andere NSAIDs's.

Associatie van ACE-inhibitoren met diuretica

Ongewenste effecten: toegenomen hypotensief effect; hyperkaliëmie met kaliusparende diuretica.

13.2.3 Conclusies uit de evidence tabellen: associatie van diuretica + NSAIDs + ACE-inhibitoren

Er zijn geen RCT's noch observationele studies over het gelijktijdig gebruik van diuretica, RAS-inhiberende middelen en NSAID's bij CKD.

De enige beschikbare evidentie komt van een grote cohortstudie bij ongeveer een half miljoen gebruikers van antihypertensiva (Lapi 2013⁵⁴). Deze studie is niet uitgevoerd bij patiënten met CKD en beantwoordde dus niet aan onze inclusiecriteria, voor de volledigheid vermelden wij deze kort.

Gegevens werden verzameld van huisartsenpraktijken in het UK en opvolging duurde 6 jaren.

*Dubbele therapie met

- associatie van diuretica + NSAID in vergelijking met diureticum alleen
- associatie van ACEI/ARB + NSAID in vergelijking met ACEI/ARB alleen

leidde niet voor een significante verhoging van het risico op acuut nierfalen (AKI).

*Triple therapie met diureticum + ACEI/ARB + NSAID verhoogde significant het risico op AKI.

GRADE: not applied

14 Valkuilen in geval van CKD (enkel richtlijnen)

14.1 Risico op acuut nierfalen (AKI) bij CKD

Volgens de richtlijnen hebben patiënten met CKD een verhoogd risico op acuut nierfalen. ^{1, 17, 19}

KDIGO raadt aan om mogelijk nefrotoxische of renaal geklaarde medicatie te stoppen bij patiënten met een GFR <60ml/min/1.73m² in geval van ernstige interfererende ziekten die het risico op acuut nierfalen verhogen (1C). ¹

De richtlijnen wijzen er op bij een plots gedaalde nierfunctie te denken aan acuut nierfalen, eerder dan aan verergering van hun chronische ziekte. ^{19, 21}

Patiënten moeten (ook voor bv. een operatie) beoordeeld worden op hun risico op acuut nierfalen (AKI) en in geval van acute ziekte onderzocht worden op acuut nierfalen ^{1, 19}, bij risicofactoren zoals deze weergegeven in onderstaande tabel (overgenomen uit KDIGO AKI ¹⁷).

Table 6 | Causes of AKI: exposures and susceptibilities for non-specific AKI

Exposures	Susceptibilities
Sepsis	Dehydration or volume depletion
Critical illness	Advanced age
Circulatory shock	Female gender
Burns	Black race
Trauma	CKD
Cardiac surgery (especially with CPB)	Chronic diseases (heart, lung, liver)
Major noncardiac surgery	Diabetes mellitus
Nephrotoxic drugs	Cancer
Radiocontrast agents	Anemia
Poisonous plants and animals	

CKD, chronic kidney disease; CPB, cardiopulmonary bypass.

Patiënt die een AKI hebben doorgemaakt, moeten gedurende 2-3 jaren opgevolgd worden gezien zij een hoger risico op het ontwikkelen van CKD hebben. ⁸

14.2 Contrastgeïnduceerde nefropathie

14.2.1 Richtlijnen: contrastnefropathie

De richtlijnen raden aan om in de risicobatenanalyse van beeldvorming met contraststoffen, het risico op contrastgeïnduceerde nefropathie in overweging te nemen.^{1,19}

Indien geen recente eGFR-bepaling ter beschikking is, moet deze worden bepaald vóór het uitvoeren van een contrastonderzoek en doorgegeven aan de radioloog.^{17,19,21}

NICE beschrijft bovendien de risicofactoren op contrastgeïnduceerde nefropathie die beoordeeld moeten worden¹⁹:

- CKD (vnl. zo eGFR < 40ml/min/1.73 m²)
- Diabetes maar enkel zo met CKD (vnl. zo eGFR < 40ml/min/1.73 m²)
- Hartfalen
- Niertransplantatie
- >75 jaar
- Hypovolemie
- Groter volume contrastmiddel
- Intra-arteriële toediening van het contrast

Bij patiënten met eGFR <60ml/min/1.73 m² die een electief onderzoek met intravasculaire toediening van jodiumhoudend contrast moeten ondergaan, worden volgende maatregelen aangeraden:

- Vermijden van hoog osmolaire stoffen (1B).^{1,17}
- Gebruik van de laagst mogelijke contrastdosis (*not graded*).^{1,17}
- Tijdelijk stoppen van de mogelijk nefrotoxische medicatie alsook ACE-Is of sartanen (1C).^{1,19}
- Adequate hydratatie met i.v. fysiologische oplossing (1A).^{1,17,19}
- Meting van GFR met stadiëring van AKI na de procedure (1C/*not graded*).^{1,17}

Gadolinium houdend contrast wordt volgens KDIGO best vermeden bij eGFR <15 ml/min/1.73m² (1B); in geval van eGFR <30ml/min/1.73m² krijgen macrocyclische chelaatpreparaten de voorkeur (2B).¹

14.2.2 Handboeken^{2,3}: contrastnefropathie

Ongewenste effecten: jodiumhoudende middelen kunnen nefropathie veroorzaken. Bij nierinsufficiëntie is het risico verhoogd. Als intravasculaire en intrathecale toediening van jodiumhoudende contraststoffen noodzakelijk is, moeten voorzorgen genomen worden.

Opmerking: geen informatie in *The Renal Drug Handbook*³

15 Resultaten: opvolging door de apotheker (enkel richtlijnen)

Over de opvolging van CKD patiënten door de apotheker is in de richtlijnen niet veel informatie te vinden. KDIGO raadt aan dat patiënten met CKD advies van dokter of apotheker vragen voor het gebruik van over the counter medicatie of voedingssupplementen. Fytotherapie wordt afgeraden. (1B).¹

NICE raadt advies van een apotheker aan over de op puntstelling van medicatie en medicatiedosis in patiënten met risico op AKI.¹⁹

16 Bijlage: Search strategy

Search in the Cochrane library

Kidney disease, renal impairment, renal insufficiency

Search in Pubmed

16.1 Glycemic control

16.1.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh] OR kidney failure [tiab] OR renal failure [tiab]) AND (Metformin*[tiab] OR biguanid*[tiab] OR Glibenclamid*[tiab] OR glyburid*[tiab] OR Gliclazid*[tiab] OR Glimepirid*[tiab] OR Glipizid*[tiab] OR Gliquidon*[tiab] OR sulfonylure*[tiab] OR sulphonylure*[tiab] OR repaglinid*[tiab] OR glinid*[tiab] OR meglitinid*[tiab] OR Pioglitazon*[tiab] OR Thiazolidinedion*[tiab] OR glitazon*[tiab] OR Sitagliptin*[tiab] OR Saxagliptin*[tiab] OR Vildagliptin*[tiab] OR linagliptin*[tiab] OR dpp-4*[tiab] OR dpp4*[tiab] OR dpp-iv*[tiab] OR dppiv*[tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibit* [tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibit* [tiab] OR dipeptidylpeptidase 4 inhibit*[tiab] OR dipeptidylpeptidase iv inhibit* [tiab] OR gliptin*[tiab] OR "Acarbose"[Mesh] OR acarbose [tiab] OR ((hypoglycemic agent*[tiab] OR hypoglycemic drug*[tiab] OR antihyperglycemic* [tiab] OR antidiabetic*[tiab]) NOT "Insulin"[Mesh]) OR oral glucose-lowering drug*[tiab] OR oral glucose lowering agent*[tiab] OR glucagon-like peptide 1 [tiab] OR Exenatid* [tiab] OR Liraglutid*[tiab] OR GLP-1[tiab] OR glp1[tiab] OR incretin mimetic*[tiab] OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazolidinediones"[Mesh] OR "Glipizide"[Mesh] OR "Gliclazide"[Mesh] OR "Metformin"[Mesh] OR "Glyburide"[Mesh] OR "Sulfonylurea Compounds"[Mesh] OR ("Hypoglycemic Agents"[Mesh] NOT "Insulin"[Mesh]) OR ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND (glycemic control [tiab] OR glycaemic control [tiab] OR glucose control [tiab] OR target* [tiab]) AND ("2011/10/25"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[SB] OR medline[TIAB])

16.1.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh] OR kidney failure [tiab] OR renal failure [tiab]) AND (Metformin*[tiab] OR biguanid*[tiab] OR Glibenclamid*[tiab] OR glyburid*[tiab] OR Gliclazid*[tiab] OR Glimepirid*[tiab] OR Glipizid*[tiab] OR Gliquidon*[tiab] OR sulfonylure*[tiab] OR sulphonylure*[tiab] OR repaglinid*[tiab] OR glinid*[tiab] OR meglitinid*[tiab] OR Pioglitazon*[tiab] OR Thiazolidinedion*[tiab] OR glitazon*[tiab] OR Sitagliptin*[tiab] OR Saxagliptin*[tiab] OR Vildagliptin*[tiab] OR linagliptin*[tiab] OR dpp-4*[tiab] OR dpp4*[tiab] OR dpp-iv*[tiab] OR dppiv*[tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibit* [tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibit* [tiab] OR dipeptidylpeptidase 4 inhibit*[tiab] OR dipeptidylpeptidase iv inhibit* [tiab] OR gliptin*[tiab] OR "Acarbose"[Mesh] OR acarbose [tiab] OR ((hypoglycemic agent*[tiab] OR hypoglycemic drug*[tiab] OR antihyperglycemic* [tiab] OR antidiabetic*[tiab]) NOT "Insulin"[Mesh]) OR oral glucose-lowering drug*[tiab] OR oral glucose lowering agent*[tiab] OR glucagon-like peptide 1 [tiab] OR Exenatid* [tiab] OR Liraglutid*[tiab] OR GLP-1[tiab] OR glp1[tiab] OR incretin mimetic*[tiab] OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazolidinediones"[Mesh] OR "Glipizide"[Mesh] OR "Gliclazide"[Mesh] OR "Metformin"[Mesh] OR "Glyburide"[Mesh] OR "Sulfonylurea Compounds"[Mesh] OR ("Hypoglycemic Agents"[Mesh] NOT "Insulin"[Mesh])) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type])

16.2 Anticoagulants

16.2.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Antithrombins"[Mesh] OR oral anticoagul*[tiab] OR factor Xa inhibit*[tiab] OR thrombin inhibit*[tiab] OR anti thrombin*[tiab] OR antithrombin*[tiab] OR dabigatran*[tiab] OR apixaban*[tiab] OR rivaroxaban*[tiab] OR NOAC*[tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[SB] OR medline[TIAB]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.2.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Antithrombins"[Mesh] OR oral anticoagul*[tiab] OR factor Xa inhibit*[tiab] OR thrombin inhibit*[tiab] OR anti thrombin*[tiab] OR antithrombin*[tiab] OR dabigatran*[tiab] OR apixaban*[tiab] OR rivaroxaban*[tiab] OR NOAC*[tiab]) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.3 Antihypertensive drugs (only RCT's)

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Diuretics"[Mesh] OR "Sodium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazides"[Mesh] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Diuretics, Potassium Sparing"[Mesh] OR "Carbonic Anhydrase Inhibitors"[Mesh] OR "Chlorthalidone"[Mesh] OR "Indapamide"[Mesh] OR "Bumetanide"[Mesh] OR "Furosemide"[Mesh] OR "Canrenoic Acid"[Mesh] OR "Spironolactone"[Mesh] OR "Triamterene"[Mesh] OR "Acetazolamide"[Mesh] OR "Amiloride"[Mesh] OR Mineralocorticoid Receptor Antagon*[tiab] OR Mineralocorticoid Receptor inhib*[tiab] OR Diuretic*[tiab] OR Sodium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Thiazid*[tiab] OR Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Carbonic Anhydrase Inhibit* [tiab] OR Chlorthalidon* [tiab] OR Indapamid* [tiab] OR Bumetanid*[tiab] OR Furosemid*[tiab] OR torsemid*[tiab] OR torasemid*[tiab] OR Canrenoic Acid*[tiab] OR canreonate* [tiab] OR eplerenon* [tiab] OR spironolacton*[tiab] OR Triamteren*[tiab] OR Acetazolamid*[tiab] OR althiazid*[tiab] OR Amilorid*[tiab] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Captopril"[Mesh] OR "Cilazapril"[Mesh] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Fosinopril"[Mesh] OR "Lisinopril"[Mesh] OR "Perindopril"[Mesh] OR "Ramipril"[Mesh] OR "Losartan"[Mesh] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibit*[tiab] OR Angiotensin converting Enzyme antagonist*[tiab] OR ACE inhibit* [tiab] OR sartan*[tiab] OR (Angiotensin[tiab] AND receptor [tiab] AND (block*[tiab] OR antagonist*[tiab] OR inhibit*[tiab])) OR benazepril [tiab] OR Captopril[tiab] OR Cilazapril[tiab] OR Enalapril[tiab] OR Fosinopril[tiab] OR Lisinopril[tiab] OR Perindopril[tiab] OR quinapril[tiab] OR Ramipril[tiab] OR zofenopril[tiab] OR candesartan*[tiab] OR eprosartan[tiab] OR irbesartan[tiab] OR Losartan[tiab] OR olmesartan [tiab] OR telmisartan[tiab] OR valsartan[tiab] OR aliskiren [tiab] OR renin inhibit* [tiab] OR "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "Acebutolol"[Mesh] OR "Atenolol"[Mesh] OR "Betaxolol"[Mesh] OR "Bisoprolol"[Mesh] OR "Labetalol"[Mesh] OR "Metoprolol"[Mesh] OR "Pindolol"[Mesh] OR "Propranolol"[Mesh] OR beta antagonist* [tiab] OR beta block* [tiab] OR betablock*[tiab] OR b-block* [tiab] OR b-antagonist* [tiab] OR Acebutolol [tiab] OR Atenolol[tiab] OR Betaxolol[tiab] OR Bisoprolol[tiab] OR carvedilol[tiab] OR Celiprolol[tiab] OR celiprolol[tiab] OR esmolol[tiab] OR Labetalol[tiab] OR Metoprolol[tiab] OR nebivolol[tiab] OR Pindolol[tiab] OR Propranolol[tiab] OR "Calcium Channel Blockers"[Mesh] OR Calcium channel block* [tiab] OR "Dihydropyridines"[Mesh] OR "Amlodipine"[Mesh] OR "Felodipine"[Mesh] OR "Isradipine"[Mesh] OR "Nicardipine"[Mesh] OR "Nifedipine"[Mesh] OR "Nimodipine"[Mesh] OR "Nisoldipine"[Mesh] OR "Nitrendipine"[Mesh] OR "Verapamil"[Mesh] OR "Diltiazem"[Mesh] OR Dihydropyridin*[tiab] OR Amlodipin*[tiab] OR mepirodipin*[tiab] OR barnidipin*[tiab] OR Felodipin*[tiab] OR Isradipin*[tiab] OR lacidipin*[tiab] OR lercanidipin*[tiab] OR Nicardipin*[tiab] OR Nifedipin*[tiab] OR Nimodipin*[tiab] OR Nisoldipin*[tiab] OR Nitrendipin*[tiab] OR Verapamil*[tiab] OR Diltiazem*[tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2010/12/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.4 Analgetics

16.4.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (((("Acetaminophen"[Mesh] OR Acetaminophen*[tiab] OR paracetamol [tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) OR (("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Ketorolac"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh] OR "Piroxicam"[Mesh] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Niflumic Acid"[Mesh] OR ((nonsteroidal [tiab] OR non steroidal [tiab]) AND (antiinflammatory[tiab] OR anti inflammatory[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab]))) OR nsai* [tiab] OR aryl acetic acid* [tiab] OR arylacetic acid*[tiab] OR aceclofenac [tiab] OR Diclofenac[tiab] OR Ketorolac[tiab] OR aryl propionic acid* [tiab] OR arylpropionic acid*[tiab] OR dexketoprofen [tiab] OR Ibuprofen[tiab] OR Ketoprofen[tiab] OR Naproxen[tiab] OR oxaprozin* [tiab] OR Indomethacin*[tiab] OR indometacin*[tiab] OR proglumetacin* [tiab] OR oxicam*[tiab] OR meloxicam [tiab] OR Piroxicam[tiab] OR tenoxicam [tiab] OR Cyclo-oxygenase 2 Inhibit*[tiab] OR cyclooxygenase 2 inhibit* [tiab]OR coxib* [tiab] OR celecoxib [tiab] OR etoricoxib [tiab] OR parecoxib [tiab] OR nabumeton*[tiab] OR biphenylacetic acid [tiab] OR etofenamate [tiab] OR Niflumic Acid[tiab]) AND ("2011/08/30"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[*sb*] OR medline[TIAB])

16.4.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (((("Acetaminophen"[Mesh] OR Acetaminophen*[tiab] OR paracetamol [tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) OR (("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Ketorolac"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh] OR "Piroxicam"[Mesh] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Niflumic Acid"[Mesh] OR ((nonsteroidal [tiab] OR non steroidal [tiab]) AND (antiinflammatory[tiab] OR anti inflammatory[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab]))) OR nsai* [tiab] OR aryl acetic acid* [tiab] OR arylacetic acid*[tiab] OR aceclofenac [tiab] OR Diclofenac[tiab] OR Ketorolac[tiab] OR aryl propionic acid* [tiab] OR arylpropionic acid*[tiab] OR dexketoprofen [tiab] OR Ibuprofen[tiab] OR Ketoprofen[tiab] OR Naproxen[tiab] OR oxaprozin* [tiab] OR Indomethacin*[tiab] OR indometacin*[tiab] OR proglumetacin* [tiab] OR oxicam*[tiab] OR meloxicam [tiab] OR Piroxicam[tiab] OR tenoxicam [tiab] OR Cyclo-oxygenase 2 Inhibit*[tiab] OR cyclooxygenase 2 inhibit* [tiab]OR coxib* [tiab] OR celecoxib [tiab] OR etoricoxib [tiab] OR parecoxib [tiab] OR nabumeton*[tiab] OR biphenylacetic acid [tiab] OR etofenamate [tiab] OR Niflumic Acid[tiab]) AND ("2011/08/30"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type])

16.5 Drugs used in gout

16.5.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (((("Gout Suppressants"[Mesh] OR Gout Suppress*[tiab] OR anti gout agent* [tiab] OR antigout agent* [tiab] OR anti gout drug* [tiab] OR antigout drug* [tiab] OR "Colchicine"[Mesh] OR Colchicin*[tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])) OR (("Allopurinol"[Mesh] OR xanthine oxidase inhib* [tiab] OR Allopurinol[tiab] OR febuxostat [tiab]) AND ("2012/11/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB])

16.5.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (((("Gout Suppressants"[Mesh] OR Gout Suppress*[tiab] OR anti gout agent* [tiab] OR antigout agent* [tiab] OR anti gout drug* [tiab] OR antigout drug* [tiab] OR "Colchicine"[Mesh] OR Colchicin*[tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])) OR (("Allopurinol"[Mesh] OR xanthine oxidase inhib* [tiab] OR Allopurinol[tiab] OR febuxostat [tiab]) AND ("2012/11/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type])

16.6 Specific medications

16.6.1 Methotrexat

16.6.1.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Methotrexate"[Mesh] OR Methotrexate [tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.1.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Methotrexate"[Mesh] OR Methotrexate [tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.2 Lithium

16.6.2.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Lithium"[Mesh] OR Lithium [tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.2.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Lithium"[Mesh] OR Lithium [tiab]) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.3 Phosphate containing bowel preparations

16.6.3.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ((Phosphate [tiab] AND laxativ* [tiab]) OR (phosphate [tiab] AND "Laxatives"[Mesh]) OR (phosphate [tiab] AND bowel preparation [tiab])) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.3.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney injur*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR ESRD[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ((Phosphate [tiab] AND laxative* [tiab]) OR (phosphate [tiab] AND "Laxatives"[Mesh]) OR (phosphate [tiab] AND bowel preparation [tiab])) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.4 Association NSAIDs + ACE-I + diuretics

16.6.4.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney injur*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR ESRD[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (("Diuretics"[Mesh] OR "Sodium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazides"[Mesh] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Diuretics, Potassium Sparing"[Mesh] OR "Carbonic Anhydrase Inhibitors"[Mesh]OR "Chlorthalidone"[Mesh] OR "Indapamide"[Mesh] OR "Bumetanide"[Mesh] OR "Furosemide"[Mesh] OR "Canrenoic Acid"[Mesh] OR "Spironolactone"[Mesh] OR "Triamterene"[Mesh] OR "Acetazolamide"[Mesh] OR "Amiloride"[Mesh]OR Mineralocorticoid Receptor Antagon*[tiab] OR Mineralocorticoid Receptor inhib*[tiab] OR Diuretic*[tiab] OR Sodium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Thiazid*[tiab] OR Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Carbonic Anhydrase Inhibit* [tiab] OR Chlorthalidon* [tiab] OR Indapamid* [tiab] OR Bumetanid*[tiab] OR Furosemid*[tiab] OR torsemid*[tiab] OR torasemid*[tiab] OR Canrenoic Acid*[tiab] OR canreonate* [tiab] OR eplerenon* [tiab] OR spironolacton*[tiab] OR Triamteren*[tiab] OR Acetazolamid*[tiab] OR althiazid*[tiab] OR Amilorid*[tiab]) AND ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Captopril"[Mesh] OR "Cilazapril"[Mesh] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Fosinopril"[Mesh] OR "Lisinopril"[Mesh] OR "Perindopril"[Mesh] OR "Ramipril"[Mesh] OR "Losartan"[Mesh] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibit*[tiab] OR Angiotensin-Converting Enzyme antagonist*[tiab] OR ACE inhibit* [tiab] OR sartan*[tiab] OR (Angiotensin[tiab] AND receptor [tiab] AND (block*[tiab] OR antagonist*[tiab] OR inhibit*[tiab])) OR benazepril [tiab] OR Captopril[tiab] OR Cilazapril[tiab] OR Enalapril[tiab] OR Fosinopril[tiab] OR Lisinopril[tiab] OR Perindopril[tiab] OR quinapril[tiab] OR Ramipril[tiab] OR zofenopril[tiab] OR candesartan*[tiab] OR eprosartan[tiab] OR irbesartan[tiab] OR Losartan[tiab] OR olmesartan [tiab] OR telmisartan[tiab] OR valsartan[tiab]) AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Ketorolac"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh] OR "Piroxicam"[Mesh] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Niflumic Acid"[Mesh] OR ((nonsteroidal [tiab] OR non steroidal [tiab]) AND (antiinflammatory[tiab] OR anti inflammatory[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab])) OR nsai* [tiab] OR aryl acetic acid* [tiab] OR arylacetic acid*[tiab] OR aceclofenac [tiab] OR Diclofenac[tiab] OR Ketorolac[tiab] OR aryl propionic acid* [tiab] OR arylpropionic acid*[tiab] OR dexketoprofen [tiab] OR Ibuprofen[tiab] OR Ketoprofen[tiab] OR Naproxen[tiab] OR oxaprozin* [tiab] OR Indomethacin*[tiab] OR indometacin*[tiab] OR proglumetacin* [tiab] OR oxicam*[tiab] OR meloxicam [tiab] OR Piroxicam[tiab] OR tenoxicam [tiab] OR Cyclo-oxygenase 2 Inhibit*[tiab] OR cyclooxygenase 2 inhibit* [tiab]OR coxib* [tiab] OR celecoxib [tiab] OR etoricoxib [tiab] OR parecoxib [tiab] OR nabumeton*[tiab] OR biphenylacetic acid [tiab] OR etofenamate [tiab] OR Niflumic Acid[tiab])) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[*sb*] OR medline[TIAB])

16.6.4.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney injur*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR ESRD[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (("Diuretics"[Mesh] OR "Sodium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazides"[Mesh] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Diuretics, Potassium Sparing"[Mesh] OR "Carbonic Anhydrase Inhibitors"[Mesh]OR "Chlorthalidone"[Mesh] OR "Indapamide"[Mesh] OR "Bumetanide"[Mesh] OR "Furosemide"[Mesh] OR "Canrenoic Acid"[Mesh] OR "Spironolactone"[Mesh] OR "Triamterene"[Mesh] OR "Acetazolamide"[Mesh] OR "Amiloride"[Mesh]OR Mineralocorticoid Receptor Antagon*[tiab] OR Mineralocorticoid Receptor inhib*[tiab] OR Diuretic*[tiab] OR Sodium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Thiazid*[tiab] OR Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Carbonic Anhydrase Inhibit* [tiab] OR Chlorthalidon* [tiab] OR Indapamid* [tiab] OR Bumetanid*[tiab] OR Furosemid*[tiab] OR torsemid*[tiab] OR torasemid*[tiab] OR Canrenoic Acid*[tiab] OR canreonate* [tiab] OR eplerenon* [tiab] OR spironolacton*[tiab] OR Triamteren*[tiab] OR Acetazolamid*[tiab] OR althiazid*[tiab] OR Amilorid*[tiab]) AND ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Captopril"[Mesh] OR "Cilazapril"[Mesh] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Fosinopril"[Mesh] OR "Lisinopril"[Mesh] OR "Perindopril"[Mesh] OR "Ramipril"[Mesh] OR "Losartan"[Mesh] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibit*[tiab] OR Angiotensin-Converting Enzyme antagonist*[tiab] OR ACE inhibit* [tiab] OR sartan*[tiab] OR (Angiotensin[tiab] AND receptor [tiab] AND (block*[tiab] OR antagonist*[tiab] OR inhibit*[tiab])) OR benazepril [tiab] OR Captopril[tiab] OR Cilazapril[tiab] OR Enalapril[tiab] OR Fosinopril[tiab] OR Lisinopril[tiab] OR Perindopril[tiab] OR quinapril[tiab] OR Ramipril[tiab] OR zofenopril[tiab] OR candesartan*[tiab] OR eprosartan[tiab] OR irbesartan[tiab] OR Losartan[tiab] OR olmesartan [tiab] OR telmisartan[tiab] OR valsartan[tiab]) AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Ketorolac"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh] OR "Piroxicam"[Mesh] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Niflumic Acid"[Mesh] OR ((nonsteroidal [tiab] OR non steroidal [tiab]) AND (antiinflammatory[tiab] OR anti inflammatory[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab])) OR nsai* [tiab] OR aryl acetic acid* [tiab] OR arylacetic acid*[tiab] OR aceclofenac [tiab] OR Diclofenac[tiab] OR Ketorolac[tiab] OR aryl propionic acid* [tiab] OR arylpropionic acid*[tiab] OR dexketoprofen [tiab] OR Ibuprofen[tiab] OR Ketoprofen[tiab] OR Naproxen[tiab] OR oxaprozin* [tiab] OR Indomethacin*[tiab] OR indometacin*[tiab] OR proglumetacin* [tiab] OR oxicam*[tiab] OR meloxicam [tiab] OR Piroxicam[tiab] OR tenoxicam [tiab] OR Cyclo-oxygenase 2 Inhibit*[tiab] OR cyclooxygenase 2 inhibit* [tiab]OR coxib* [tiab] OR celecoxib [tiab] OR etoricoxib [tiab] OR parecoxib [tiab] OR nabumeton*[tiab] OR biphenylacetic acid [tiab] OR etofenamate [tiab] OR Niflumic Acid[tiab])) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type])

17 References

1. 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.
2. Health Base. Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015. 29e editie ed. Houten: Health Base; 2014.
3. Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*. Third edition ed. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd; 2009.
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj* 2010;182:E839-42, Dec 14. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
5. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, 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.
6. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S1-S180.
7. National kidney foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86, Nov. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
8. 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.
9. 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.
10. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:406-13, Feb. DOI: 10.1093/ndt/gft378.
11. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013;30:247-55, Jun. DOI: 10.1093/fampra/cms086.
12. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328:1490, Jun 19. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
13. GRADE working group. Available from: www.gradeworkinggroup.org.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336:924-6, Apr 26. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
15. Chevalier P. subgroupanalyses (update). *Minerva* 2010;9:108.
16. Chevalier P, Van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. *Minerva* 2006;5:154.
17. 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.
18. 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.
19. National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute kidney injury: Prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. Clinical guideline CG 169. 2013;August 2013.
20. Qaseem A, Hopkins RH, Jr., Sweet DE, et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of

- Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159:835-47, Dec 17. DOI: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
21. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - Insuffisance rénale chronique: recommandation de bonnes pratiques. *Domus Medica vzw - SSMG* 2012;oktober 2012.
 22. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-46, Oct. DOI: 10.1002/acr.21772.
 23. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1447-61, Oct. DOI: 10.1002/acr.21773.
 24. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36, Mar-Apr. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.01.021.
 25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antithrombotics: indications and management. SIGN publication no 129 2012;august 2012.
 26. 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, Jan 8. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
 27. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001076.
 28. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med* 1995;99:497-504, Nov.
 29. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:523-32, Jun. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x.
 30. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55, Jul. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x.
 31. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54, Oct. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x.
 32. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:579-87, Apr. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.043.
 33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368:699-708. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1207541.
 34. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2011;365:699-708. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1105819.
 35. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429-35, Aug. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007.
 36. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30, Nov. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274.

37. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-70, Mar 4. DOI: 10.1161/circulationaha.113.003628.
38. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2012;366:9-19. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1112277.
39. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94, Oct. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342.
40. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86, Dec. DOI: 10.1007/s00125-011-2325-z.
41. Hung KW, Blaine J, Faubel S. Dual therapy difficulties in Angiotensin blockade for proteinuria: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2014;174:1429-30, Sep 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.3460.
42. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13, Dec 6. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799.
43. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903, Nov 14. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
44. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-16, Nov 2. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A.
45. Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17, Jun. DOI: 10.1093/eurheartj/eht065.
46. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92, Jun 25. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60739-3.
47. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061-71, Nov 13. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.049.
48. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995;310:188-97, Nov.
49. Moller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013, Dec 19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
50. Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y, et al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18:1-77, v-vi, Jun. DOI: 10.3310/hta18400.
51. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93, Aug. DOI: 10.2215/cjn.01580210.
52. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63. DOI: 10.1186/ar2978.
53. Choi NK, Lee J, Chang Y, et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation: a nationwide case-crossover study. *Endoscopy* 2014;46:465-70, Jun. DOI: 10.1055/s-0034-1365419.

54. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346, 2013-01-08 23:22:27. DOI: 10.1136/bmj.e8525.

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV