



Nederlandse Coöperatieve
Studie naar de Adequaatheid
van de Dialysebehandeling

Eindverslag

Voorwoord

Voor U ligt het inhoudelijke eindverslag van Necosad -2, de NEDerlandse COöperatieve Studie naar de Adequaathed van Dialyse. Deze studie werd geïnitieerd door de Dialyse Groep Nederland en grotendeels door de Nierstichting gefinancierd.

Dit eindverslag biedt U een overzicht van de activiteiten die in het kader van de studie werden uitgevoerd. Het Necosad - project heeft echter niet alleen wetenschappelijke resultaten opgeleverd, het project heeft ook de belangstelling voor de kwaliteit van de dialysebehandeling in belangrijke mate bevorderd. "Necosad een stap vooruit" was de slogan waarmee het project begon. Deze stap kon alleen genomen worden door de inzet van een groot aantal enthousiaste betrokkenen.

Het onderzoek zou niet mogelijk zijn geweest zonder de bijna 2000 patiënten die hun medewerking verleenden en toestemming gaven hun medische gegevens te gebruiken. Zij waren het die urine verzamelden en extra bloed lieten afnemen. Zij bleken steeds weer bereid vragenlijsten in te vullen en mee te werken aan het meten van de voedingstoestand.

De metingen werden in de deelnemende dialysecentra grotendeels uitgevoerd door de dialyseverpleegkundigen. Hun enthousiaste betrokkenheid was de motor van het onderzoek dat door de nefrologen in de centra werd aangestuurd.

De jaarlijkse Necosad symposia werden druk bezocht. Gemiddeld drie keer per jaar werd de Necosad nieuwsbrief uitgegeven waarin informatie over de voortgang van het onderzoek werd verstrekt. Op deze wijze heeft Necosad ook ten aanzien van het "kwaliteitsdenken" een bijdrage kunnen leveren.

Necosad is niet beperkt gebleven tot Nederland. Tijdens internationale congressen werden en worden presentaties over het onderzoek gegeven. De Necosad publicaties worden regelmatig aangehaald. Onderzoekers uit het buitenland zoeken samenwerking ten aanzien van het ontwikkelen van richtlijnen en vaststellen van factoren die voor de uitkomst van de dialysebehandeling van belang zouden kunnen zijn. De Necosad database en het ingevroren spijtmateriaal blijken ook voor toekomstig onderzoek van grote waarde te zijn. Onderzoeksgroepen die van de database gebruik willen maken kunnen zich wenden tot het Hans Mak Instituut waar de gegevens van Necosad zijn ondergebracht. De database is, evenals de database van Renine, niet vrij toegankelijk, maar op verzoek kunnen geaggregeerde gegevens geanonimiseerd ter beschikking worden gesteld.

Geconcludeerd kan dan ook worden dat Necosad wel is gestopt, maar niet helemaal is afgelopen. De komende jaren zal Necosad nog vaak in publicaties en voordrachten worden genoemd.

Naarden, 14 oktober 2003

Dr E.W. Boeschoten
Hans Mak Instituut
Koningin Wilhelminalaan 29 B
1411 EL Naarden

Tel 035-6783000
e-mail: info@hansmakinstituut.nl

INHOUDSOPGAVE

Inleiding	3
Patiënten en methoden	3
- Patiënten	
- Gerandomiseerde trial	
- Gegevensverzameling	
- Validatie van parameters	
- Uitvoering van het onderzoek	
Resultaten	6
- Belangrijkste factoren die de uitkomst van de dialysebehandeling bepalen	
- Toetsen en ontwikkelen van richtlijnen voor een optimale dialysebehandeling	
- Bijdragen aan de kwaliteit van de behandeling onder meer door het terugkoppelen van centrumgebonden resultaten en het ontwikkelen van benchmarks voor klinische en behandelingskenmerken	
- Overig onderzoek	
Toekomstige mogelijkheden	15
Publicaties NECOSAD	17

Inleiding

Niervervangende behandeling met behulp van dialyse is mogelijk sinds eind jaren '60 van de vorige eeuw. Door het geringe aantal dialyseplaatsen werd voor deze levensreddende behandeling aanvankelijk een strenge selectie toegepast. Mensen ouder dan 40 jaar kwamen voor dialyse niet in aanmerking.

Een adequate planning van deze schaarse en kostbare voorziening was dan ook één van de belangrijkste redenen waarom dialyse in 1971 werd ondergebracht bij de regelgeving van Art.18 WZV. Om enigszins richting aan de planning te kunnen geven kwam in 1983 de jaarlijkse DGN enquête tot stand, waarbij de patiënten die in alle Nederlandse centra met dialyse en transplantatie werden behandeld werden geregistreerd. Deze registratie van demografische gegevens en gegevens over het soort nierfunctievervangende behandeling ging in 1986 op in Renine (REgistratie NIervervangende behandeling NEderland). De afgelopen jaren worden de gegevens van Renine niet alleen gebruikt voor het ontwikkelen van planningsscenario's in het kader van planning van voldoende dialysecapaciteit, maar ook als benchmark bij het beoordelen van dialysecentra tijdens de visitaties door nefrologen en dialyseverpleegkundigen die in het kader van certificering en accreditatie worden uitgevoerd.

De eerste ideeën voor een Nederlandse Coöperatieve Studie naar de Adequaatheid van Dialyse (Necosad) ontstonden in 1991, toen men zich realiseerde dat ondanks alle inspanningen (zoals verbeteringen van dialyseapparatuur, dialysevloeistoffen, uitbreiding van de mogelijkheden voor aanvullende medicamenteuze behandeling) de mortaliteit van de dialysepatiënten het voorafgaande decennium niet was gedaald. Kwam dat omdat steeds oudere en ziekere patiënten in behandeling werden genomen of was de adequaatheid van de behandeling onvoldoende? Kon de uitkomst van dialyse worden verbeterd door het ontwikkelen van evidence-based richtlijnen voor deze behandeling?

Om dit te onderzoeken zou het nodig zijn om van een groot aantal Nederlandse dialysecentra gegevens te verzamelen. Niet alleen klinische en biochemische patiëntgebonden gegevens, maar ook gegevens over de dialysemodaliteit en - dosis. Het werd een groot prospectief onderzoek, waarvan de data niet alleen gebruikt zouden kunnen worden voor klinisch epidemiologische analyses en het ontwikkelen van richtlijnen voor een optimale behandeling, maar ook voor uitbreiding van de benchmark met klinische en behandelgegevens.

Necosad ging van start in 1993, als een haalbaarheidsstudie voor een periode van twee jaar bij 250 patiënten uit 13 centra, en werd gefinancierd door de Nierstichting. Op basis van deze pilot, Necosad-1, ging in 1997 een uitgebreider onderzoek bij 1500 patiënten van start, Necosad-2. Aan deze studie namen 38 van de 50 Nederlandse dialysecentra deel. Necosad was een initiatief van de Dialyse Groep Nederland, die eind 2002 is opgegaan in de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN).

Doelstellingen Necosad.

1. Analyseren van de factoren die de uitkomst van de dialysebehandeling bepalen. Werden de tegenvallende resultaten vooral veroorzaakt door patiëntenkenmerken (zoals leeftijd en co-morbiditeit) of was het vooral de dialysebehandeling zelf die hier debet aan was?
2. Toetsen en ontwikkelen van richtlijnen voor een optimale dialysebehandeling.
3. Bijdragen aan de kwaliteit van de behandeling onder meer door het terugkoppelen van centrumgebonden resultaten en het ontwikkelen van benchmarks voor klinische en behandelingskenmerken.

Patiënten en methoden

Patiënten

Voor deelname aan Necosad kwamen alleen volwassenen (ouder dan 18 jaar) incidente dialysepatiënten in aanmerking die nog niet eerder met enige vorm van niervervangende therapie waren behandeld. Schriftelijke toestemming was een vereiste. In de deelnemende centra werd de behandeling uitgevoerd op een voor dat centrum gebruikelijke wijze. De instroom van de opeenvolgende patiënten in een centrum was twee jaar, maar inclusie van nieuwe patiënten daarna bleef mogelijk. Aanvankelijk zou de follow-up tijd na het sluiten van de inclusie 2 jaar zijn. Om de mogelijkheid van het analyseren van effecten van langdurige behandeling niet verloren te laten gaan werd de follow-up twee jaar verlengd. Om trendverschuivingen in de behandelingen te kunnen analyseren werd ook de instroom in een aantal centra gecontinueerd.

Gerandomiseerde trial

Om de werkelijke verschillen tussen hemodialyse en peritoneale dialyse te kunnen analyseren werd binnen het Necosad-cohort een gerandomiseerde trial hemo- versus peritoneale dialyse uitgevoerd. Deze trial werd door de Ziekenfondsraad gefinancierd. Bij patiënten zonder duidelijke contra-indicatie voor één van beide dialysemodaliteiten werd in de predialyse fase gevraagd om aan de trial mee te doen. Patiënten die via randomisatie waren ingestroomd werden vervolgens op dezelfde wijze behandeld als patiënten in het cohort. Ook de gegevensverzameling verschilde niet. Op verzoek van de Nierpatiëntenvereniging LVD werd, om onterechte dwang op patiënten uit te sluiten, een ombudsman aangesteld.

Gegevensverzameling

Bij de patiënten werden 4 tot 0 weken voor de start van de dialyse de volgende gegevens geregistreerd: demografische gegevens (geboortedatum, geslacht, etnische afkomst), starttherapie en de reden waarom daarvoor werd gekozen, poliklinische voorbereiding voor dialyse, primaire nierziekte (EDTA-code), bijkomende ziekten (zowel het vóórkomen als de ernst daarvan), rookgewoonten, lengte, lichaamsgewicht, bloeddruk, medicijngebruik, laboratoriumonderzoek (albumine, ureum, creatinine), nierfunctie (gemiddelde creatinine- en ureumklaring), kwaliteit van leven.

Vervolgens werden op 3, 6, 12, 18 etc maanden na het begin van de dialyse geregistreerd: dialysemodaliteit, therapiewisselingen (ook eventuele niertransplantatie) en redenen hiervan, registratie op wachtlijst voor niertransplantatie, streefgewicht, werkelijk gewicht (bij hemodialyse vóór en na dialyse), bloeddruk (bij hemodialyse vóór en na de dialyse), dieet, voedingstoestand, gemeten als SGA en BMI (tot 2002 ook anthropometrie), medicijngebruik, ziekenhuisopnames, de duur en redenen daarvan, laboratoriumonderzoek (Hb, Ht, ferritine, Na, K, bicarbonaat, Ca, PO₄, AF, PTH, cholesterol), ureum- en creatininekinetiek, restnierfunctie, Karnofsky index, kwaliteit van leven.

Op alle tijdstippen van meting werden monsters van serum, dialysaat en (indien nog urineproductie aanwezig) urine afgenomen en ingevroren. Van het grootste deel van de patiënten kon DNA-materiaal worden verzameld.

De vragenlijsten met betrekking tot de kwaliteit van leven werden door de patiënten zelf ingevuld. De dialyseverpleegkundigen in de centra verrichtten de meting van de voedingstoestand.

Omdat bij patiënten die deelnamen aan de pilot, Necosad -1, de eerste metingen pas drie maanden na de start van de behandeling werden verricht, zijn van hen over restnierfunctie en kwaliteit van leven geen gegevens over het startmoment van de dialyse beschikbaar.

Validatie van parameters

Voor de uitvoering van het onderzoek moest een aantal te hanteren parameters worden onderzocht op hun bruikbaarheid en voor de dialysepopulatie worden gevalideerd.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd binnen de Necosad studie gehanteerd als één van de uitkomstmaten van het onderzoek. Het meten van de kwaliteit van leven is niet zonder methodologische problemen. De kwaliteit van leven wordt immers in belangrijke mate bepaald door de “case-mix”, de samenstelling van de onderzochte patiëntenpopulatie, waarbij de co-morbiditeit een belangrijke factor is. Op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek [1] werd geconcludeerd dat een combinatie van een generiek en ziekte-specifiek meetinstrument het meest bruikbaar zou zijn. Gekozen werd voor de KDQOL-SF, een combinatie van een generiek (SF-36) en een ziekte-specifiek instrument voor het meten van de kwaliteit van leven bij nierpatiënten die bovendien relatief eenvoudig door patiënten in te vullen is. De geschiktheid van deze maat voor de dialysepopulatie werd in een aparte studie onderzocht [2]. In deze studie werd aangetoond dat de KDQOL-SF ook voor dialysepatiënten uitstekende psychometrische kenmerken heeft. De dialyse-specifieke dimensies bleken informatief met een grote mate van betrouwbaarheid en validiteit en de verschillende patiëntengroepen konden goed worden onderscheiden.

De toegevoegde waarde van nierziekte – en dialyse specifieke vragenlijsten werd in HD en PD patiënten drie maanden na de start van de behandeling onderzocht [3]. Vermoeidheid (HD 82% en PD 87%) en jeuk (HD 73%, PD 68%) waren de meest voorkomende klachten. Bij HD patiënten bleek alleen een matige tot ernstige co-morbiditeit met de ernst van de klachten geassocieerd te zijn, bij PD patiënten bleek dit tevens gerelateerd te zijn aan een lager percentage vetvrije massa, een mindere restnierfunctie en episodes van ondervulling. De totale variantie van klachtenscores die door deze variabelen wordt verklaard bedroeg bij HD 12% en bij PD 21%. Het toevoegen van een klachtenanalyse

aan demografische en klinische gegevens maakt het mogelijk ruim een derde deel van de scorevariantie van de ervaren kwaliteit van leven te verklaren.

Co-morbiditeit

Patiëntenselectie is bij epidemiologisch onderzoek een wezenlijk probleem. Alleen voor factoren die bekend zijn kan men corrigeren. Dit is dan ook de reden dat gerandomiseerde studies als de “gouden standaard” worden beschouwd. Een bekend probleem is de co-morbiditeit. Verschillende meetinstrumenten (Kahn, Davies, Charlston) meten het aan- of afwezig zijn van ziekte. Het ligt voor de hand dat ook de ernst van de aandoening van belang kan zijn. De verschillende methoden om co-morbiditeit in de dialysepopulatie te meten werden onderzocht. Aangezien binnen Necosad ook de ernst van de aandoeningen was nagevraagd was het mogelijk voor dialysepatiënten een nieuwe index te ontwikkelen waarin de ernst van de bijkomende ziekte kon worden meegewogen. Aangezien de voorspellende waarde van deze nieuwe index nauwelijks beter bleek dan de bestaande meetmethoden, werd op basis van deze studie geconcludeerd dat met de reeds bestaande methodes kan worden volstaan [4, 5]. De voorspellende waarden van de Kahn, Davies en Charlston score zijn vergelijkbaar.

Voedingstoestand

Welke methode voor het meten van de voedingstoestand kan in een groot multicenter-onderzoek bij dialysepatiënten het beste worden toegepast? Het is bekend dat antropometrische meetmethoden beperkt bruikbaar zijn. In een Canadees-Amerikaans onderzoek bij peritoneaaldialyse-patiënten (de CANUSA-studie), werd “subjective global assessment” (SGA) als maat toegepast. Daarbij was van de oorspronkelijke 3-puntsschaal afgeweken en werd een fijnmaziger 7-puntsschaal gehanteerd. Deze methode was echter niet bij dialysepatiënten gevalideerd. De validiteit van de 7-punts SGA werd in het NECOSAD cohort bestudeerd en aangetoond [6].

Nierfunctie

Voor het berekenen van de (rest)nierfunctie, uitgedrukt als (r)GFR of als Kt/V ureum, zijn gegevens over de ureumconcentratie in de urine noodzakelijk. In de klinische praktijk, maar ook in het cohort-onderzoek ontbreekt deze bepaling wel eens, terwijl de creatinineklaring wel bekend is. Om deze reden werd een formule ontwikkeld met behulp waarvan de (r)GFR nauwkeurig kon worden berekend uit de creatinineklaring en het 24-uurs volume van de urine. De bepaling van de Kt/V-ureum uit de creatinineklaring leverde minder betrouwbare waarden op [7].

Uitvoering van het onderzoek

Bij het van start gaan van Necosad werd Stichting Necosad opgericht. De projectleiders vormden het bestuur, de Raad van Toezicht bestond uit twee leden namens de Nierstichting en twee leden namens de DGN. De uitvoering van het onderzoek vond plaats vanuit het Necosad-bureau dat in Amsterdam-Buitenveldert werd gehuisvest. De onderzoekers werden begeleid door stafleden van de afdelingen nefrologie en klinische epidemiologie en biostatistiek van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam en het Leids Universitair Medisch Centrum.

In de centra werden de onderzoeksformulieren ingevuld door de dialyseverpleegkundigen uit de centra die voor het uitvoeren van het Necosad onderzoek waren “geormerkt”. Zij deden ook de metingen van de voedingstoestand bij de patiënten. Deze “Necosad-verpleegkundigen” werkten nauw samen met de onderzoeksverpleegkundigen van Necosad. De onderzoeksverpleegkundigen gaven voorlichting en instructie in de centra, haalden het spijtmateriaal op, waren verantwoordelijk voor het correct invoeren van de gegevens in de database en waren altijd bereikbaar voor vragen en suggesties.

De projectleiders vormden samen met de onderzoekers en de onderzoeksverpleegkundigen de projectgroep. De begeleidingscommissie, bestaande uit de nefrologen van de deelnemende centra, werd minstens 1 keer per jaar, maar doorgaans vaker, voor advies bijeen geroepen.

Controle op de compleetheid van het patiëntenbestand vond plaats door de ingestroomde populatie te vergelijken met de patiënten die in dezelfde periode bij Renine waren aangemeld. Controle op de juistheid van de door Necosad verzamelde gegevens werd verricht door het monitoren van deze gegevens in de centra door de onderzoeksverpleegkundigen van Necosad.

Een keer per jaar, op verzoek vaker, werden de gegevens op patiënten-niveau naar de centra gestuurd. Centra die 20 patiënten of meer hadden geïnccludeerd kregen bovendien jaarlijks uitkomsten op centrumniveau, met andere (anonieme) centra als benchmark.

Resultaten

Tabel 1 laat de patiënten zien die vanaf 1997 tot maart 2003 in de Necosad studie zijn geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd van deze incidentie dialysepatiënten is ten opzichte van het Necosad-1 cohort (1993 – 1995) 2.4 jaar toegenomen. Deze tendens wordt ook in de Renine registraties waargenomen. Patiënten die met hemodialyse (HD) beginnen zijn gemiddeld ruim 10 jaar ouder dan patiënten bij wie met peritoneale dialyse (PD) werd gestart. Ook hebben HD patiënten een grotere co-morbiditeit en is de fysieke toestand, gemeten aan de Karnofsky-score, slechter. Bij patiënten die met HD beginnen is de onderliggende nierziekte vaker gerelateerd aan vaatlijden dan bij PD patiënten. In deze laatste groep komt glomerulonefritis relatief vaker voor. De verdeling van diabetes mellitus als oorzaak van de nierinsufficiëntie is in beide groepen gelijk. De GFR bij de start van de dialyse is bij PD patiënten gemiddeld iets hoger.

Tabel 1 Patiëntenkarakteristieken Necosad-2 (1997 – 2003) bij de start van de behandeling

		Alle Patiënten	HD	PD
Aantal patiënten		1708	1094	614
Leeftijd (gem (sd))		59,4 (15,1)	63,3 (13,9)	52,9 (14,9)
Geslacht (% man)		61	59	66
Davies's co-morbiditeit score	Laag	45	38	57
	Middel	45	50	35
	Hoog	10	12	8
Karnofsky (fysiek functioneren) (gem (sd))		79,1 (15,5)	76,0 (16,1)	84,5 (13,0)
Primaire Nierziekte (%)	Diabetes	16	15	16
	Glomerulonephritis	13	10	20
	Renaal Vasculaire Aand.	19	22	13
	Overig	52	53	51
Restnierfunctie GFR (ml/min/1,73 m ²) (gem (sd))		5,12 (3,10)	4,75 (3,26)	5,57 (2,87)
Renale Kt/Vurea (/wk) (gem (sd))		0,8 (0,6)	0,7 (0,6)	0,8 (0,6)

De instroom van patiënten kwam, onder meer door vertraging in het krijgen van toestemming voor het onderzoek van de medisch ethische commissies van de deelnemende centra, niet in alle centra even snel op gang. Opvallend is dat medio 2003 nog 36 centra aan Necosad deelnamen, meestal door het continueren van metingen bij patiënten die in de voorafgaande jaren werden geïnccludeerd (figuur 1). De in- en uitstroom van patiënten per jaar is te zien in figuur 2. De uitstroom, door overlijden en niertransplantatie, overtreft vanaf 2000 de instroom.

Het resultaat van een uitstroom die de instroom overschrijdt is een afnemend patiëntenaantal (figuur 3). Op 1 juli 2003 namen nog 596 patiënten aan Necosad deel. Van deze patiënten waren 167 langer dan vijf jaar met dialyse behandeld.

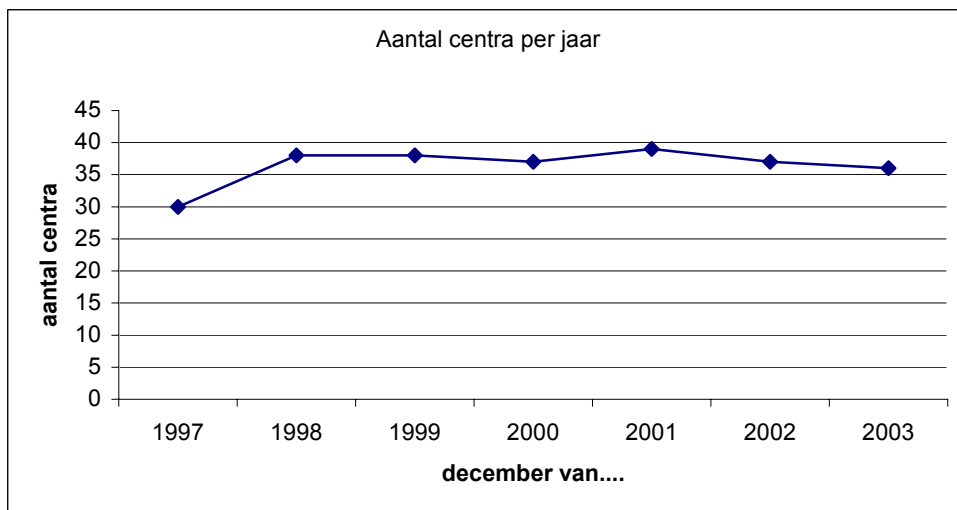


Fig 1. Aantal deelnemende centra

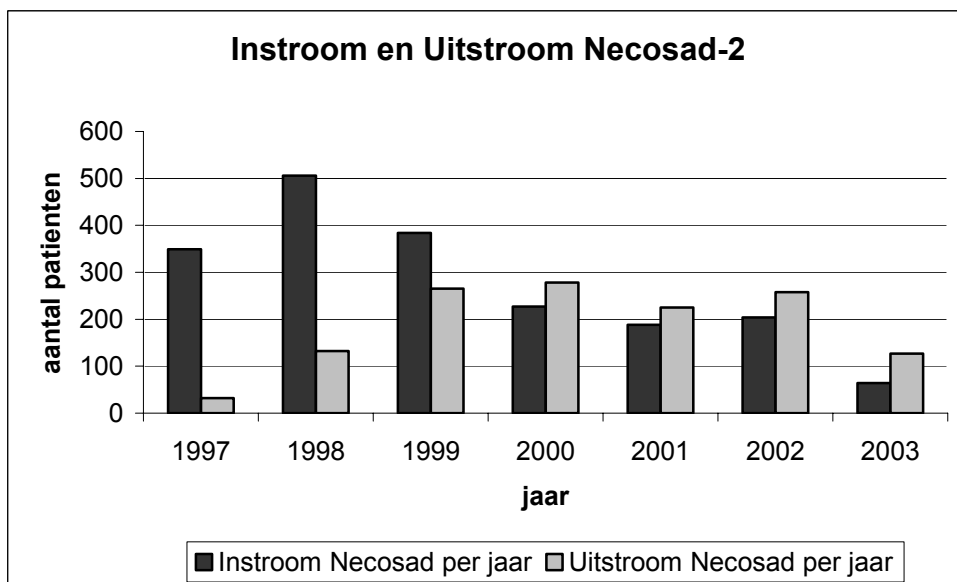


Fig 2. In- en uitstroom van patiënten op jaarbasis (2003 t/m juni)

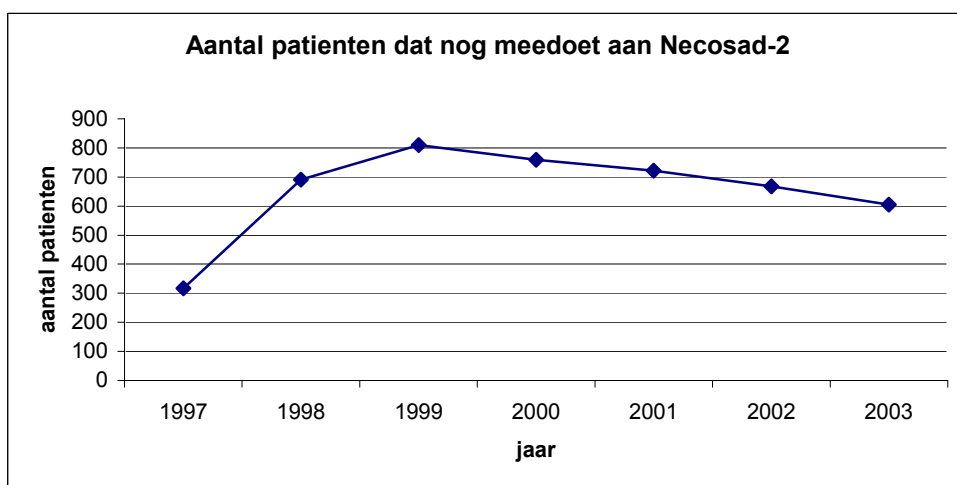


Fig 3. Aantal dialysepatiënten in Necosad-2, in leven (2003 t/m juni)

Doelstelling 1. Belangrijkste factoren die de uitkomst van de dialysebehandeling bepalen

Bij het onderzoek naar de factoren die de uitkomst van de behandeling bepalen werden mortaliteit, morbiditeit (aantal ziekenhuisopnames en opnamedagen) en kwaliteit van leven als uitkomstparameters gehanteerd. Begonnen werd met het beschrijven van de patiëntenpopulatie. In hoeverre verschilt deze van dialysepopulaties in andere Europese landen? Het bleek dat vergelijking met andere Europese studies wordt bemoeilijkt door het gebruik van verschillende definities van bijkomende ziektes en doordat verschillende patiëntenpopulaties worden bestudeerd [8]. Om de vergelijking van de uitkomsten van de behandeling van dialysepopulaties mogelijk te maken zijn gemeenschappelijke definities, o.a. van bijkomende ziekten, noodzakelijk.

In een andere analyse van het Necosad-cohort werd de kwaliteit van leven van de dialysepatiënten vergeleken met die van de Nederlandse bevolking. Ook werd de relatie tussen kwaliteit van leven en demografische, klinische (o.a. restnierfunctie) en dialysekenmerken bestudeerd [9]. Het wekt geen verbazing dat de kwaliteit van leven van patiënten al bij het begin van de dialyse ten opzichte van de gemiddelde bevolking aanzienlijk verminderd was. Dat gold vooral wat betreft de dimensies fysiek functioneren, rolbeperkingen ten gevolge van emotionele problemen, mentaal welbevinden en pijn. Bijkomende ziekten, hemoglobine en restnierfunctie konden de lagere kwaliteit van leven slechts in beperkte mate verklaren.

Het belang van corrigeren voor verschillen tussen patiëntengroepen die al bij het begin van de behandeling ten aanzien van kwaliteit van leven bestaan werd aangetoond in een groep patiënten bij wie demografische data, klinische gegevens, GFR en HRQOL al 0 tot 4 weken vóór de start van de dialyse was vastgelegd. Na correctie voor leeftijd, geslacht, bijkomende ziekten, albumine, nPNA en restnierfunctie hadden patiënten die op het punt stonden met HD te beginnen een slechtere kwaliteit van leven vergeleken met patiënten die gingen starten met PD [10]. Dit betekent dat het, wanneer men iets over verschillen in uitkomst tussen beide behandelingen wil zeggen, essentieel is dat voor deze "baseline" verschillen wordt gecorrigeerd.

Hoe belangrijk baseline correcties voor kwaliteit van leven zijn werd aangetoond in een analyse van het beloop van de kwaliteit van leven gedurende de eerste 18 maanden van de dialysebehandeling. In deze studie bleek dat de kwaliteit van leven van patiënten die tijdens de observatieperiode overleden al bij het begin van de dialyse significant slechter was dan die van patiënten die langer in leven bleven. Een tegengesteld patroon werd bij patiënten gezien die werden getransplanteerd. Bij hen was de kwaliteit van leven bij de start van de dialyse juist beter dan bij de overige dialysepatiënten [11]. Na correctie voor verschillen in kwaliteit van leven en co-morbiditeit bij "baseline" werd, ten opzichte van PD, een consistent gunstig effect van HD op de fysieke kwaliteit van leven geobserveerd, terwijl de mentale kwaliteit van leven gelijk bleef. De dialysedosis, gemeten als Kt/V ureum, bleek niet geassocieerd te zijn met het beloop van de kwaliteit van leven in de tijd.

Een interessante vraag is of een ongunstige uitkomst van dialyse op één of andere wijze te voorspellen zou zijn. Hiervoor werd een samengestelde maat ontwikkeld, een maat voor "poor outcome", die zowel informatie over overleving, morbiditeit en kwaliteit van leven omvat [12]. Met behulp van multivariate logistische regressie werden de "baseline" patiëntenkarakteristieken en de behandelingskenmerken geïdentificeerd die deze ongunstige gezondheidsuitkomst één jaar na de start van de chronische dialyse voorspelden. Een matige tot ernstige co-morbiditeit, een serum albumine ≤ 30 g/l, een lage fysieke en mentale kwaliteit van leven (≥ 2 SD onder de normwaarde) en een rGFR $\leq 2,5$ ml/min bij het begin van de behandeling bleken met een kans op een slechte gezondheidsuitkomst geassocieerd te zijn.

Wat is de betekenis van de restnierfunctie bij dialysepatiënten? Heeft een bepaalde klaring van kleinmoleculaire stoffen door de nier een vergelijkbaar effect als dezelfde klaring door middel van dialyse? In een aantal publicaties, waaronder de DOQI-richtlijnen voor een adequate dialysedosis, wordt uitgegaan van equivalentie tussen dialyse en renale klaring. Dat dit concept onjuist is kon met de Necosad studie worden aangetoond [13]. De klaring van kleinmoleculaire stoffen werd gemeten bij predialyse patiënten zonder dialyse en bij PD patiënten zonder restnierfunctie. Predialyse patiënten met alleen renale klaring bleken ten opzichte van anurische PD patiënten in een betere voedingstoestand te verkeren. Er waren bij deze patiënten minder tekenen van uremische anorexie. Wat al werd vermoed bleek waar te zijn; de nier doet meer dan een dialysemembraan kan vervangen.

Behoud van nierfunctie zou bij dialysepatiënten van belang kunnen zijn voor het realiseren van een goede uitkomst. Onderzocht werd waardoor de teruggang van de nierfunctie bij dialysepatiënten vooral

wordt bepaald [14]. Evenals reeds uit eerdere studies bekend was werd gevonden dat de nierfunctie bij patiënten die met PD worden behandeld beter behouden blijft dan bij HD patiënten. Een hoge diastolische bloeddruk, proteïnurie, hypotensie tijdens de dialyse en dehydratie waren de factoren die het meest aan een achteruitgang van de restnierfunctie bleken te zijn gerelateerd. Allemaal factoren die met een goede behandeling te voorkomen of te behandelen zijn.

Een slechte (rest)nierfunctie is gerelateerd aan een slechte voedingstoestand. Het gegeven dat bij een verslechterende nierfunctie bij predialysepatiënten de eetlust afneemt was de reden dat bij de Amerikaanse DOQI richtlijnen behalve een slechte klaring van kleine stoffen (gemeten als Kt/V ureum), een verminderde eiwitname ($< 0,8$ g eiwit/kg/dag, gemeten als nPNA) een reden was om met dialyse te beginnen. De relatie tussen Kt/V en nPNA werd bij Necosad patiënten onderzocht vlak voordat zij met de dialyse startten [15]. Opmerkelijk was dat de relatie tussen nierfunctie en voedingstoestand bij Necosad patiënten anders was dan in de Verenigde Staten wordt gevonden. Bij een zelfde Kt/V bleken Nederlandse patiënten een hogere nPNA te hebben dan patiënten uit de U.S.A. [15]. Dit wijst er op dat evidence-based richtlijnen alleen geldig zijn voor de populatie waarin zij werden ontwikkeld.

Wat is het beloop van de voedingstoestand in de Necosad populatie? Zijn de dialysemodaliteit en de dialysedosis hierop van invloed? Het beloop van de voedingstoestand werd over een periode van 24 maanden bij de eerste 250 Necosad patiënten onderzocht [16]. Bij HD patiënten daalde het serum albumine terwijl dat bij PD patiënten steeg. Het percentage lichaamsvet steeg, terwijl de 'lean body mass' niet veranderde. Het lichaamsvet steeg vooral bij vrouwen die met PD werden behandeld en bij patiënten met diabetes mellitus. De Kt/V ureum had geen effect op het beloop van de voedingstoestand. Deze studie suggereerde dat Kt ureum een betere maat voor de dialysedosis zou kunnen zijn dan de Kt/V ureum. Bij Kt/V ureum is via de V (verdelingsvolume van ureum) het lichaamsgewicht in de formule verwerkt, hetgeen er toe kan leiden dat ondervoede patiënten met een laag lichaamsgewicht een hogere Kt/V hebben dan goed gevoede patiënten. Niet Kt/V ureum maar Kt ureum bleek geassocieerd te zijn met een hoger serum albumine op 24 maanden na de start van de dialyse.

Tussen de patiëntenpopulaties van de Nederlandse dialysecentra bleken aanzienlijke verschillen te bestaan ten aanzien van leeftijd, bijkomende ziekten en restnierfunctie bij het begin van de behandeling [17]. Twee jaar na de start van de dialyse was de patiëntoverleving 76%. Aangetoond werd dat een hogere leeftijd, de aanwezigheid van co-morbiditeit, een hogere systolische bloeddruk en een lager serum albumine risicofactoren waren voor mortaliteit. Er bestond geen verschil in overleving tussen beide dialysemodaliteiten. Techniekoverleving was hoger bij HD. Het aantal ziekenhuisopnamedagen daalde van 25 dagen tussen 3 en 12 maanden naar 19 dagen per patiënt per jaar in het derde jaar. Uit deze studie kon worden geconcludeerd dat de uitkomst van dialyse op de korte termijn (drie jaar) vooral afhankelijk is van de patiëntenkenmerken bij het begin van de dialyse.

De determinanten van mortaliteit en techniekfalen werden nader onderzocht in patiënten die startten met PD [18]. Een hogere leeftijd, een hogere systolische bloeddruk en een lagere absolute hoeveelheid verwijderde afvalstoffen bij baseline waren onafhankelijke risicofactoren voor mortaliteit. Ook in deze studie bleek de totale klaring van ureum (Kt ureum) een betere voorspeller te zijn dan de Kt/V ureum. Risicofactoren voor techniekfalen waren een laag urine volume, een lage peritoneale ultrafiltratie en een hoge systolische bloeddruk.

Enkele jaren later kon in een groter patiëntencohort het effect van dialysedosis en restnierfunctie op de uitkomst van de behandeling van PD patiënten worden geanalyseerd [19]. In deze studie kon noch voor overleving, noch voor kwaliteit van leven een effect van peritoneale klaring worden aangetoond. Restnierfunctie had echter een positief effect in de zin van een betere overleving en een betere kwaliteit van leven.

Een vergelijkbare studie werd uitgevoerd bij HD patiënten [20]. Ook bij deze patiëntengroep werd een positief effect van het behoud van restnierfunctie geconstateerd. In tegenstelling tot hetgeen bij PD patiënten het geval was, kon bij HD patiënten wel een effect van het verwijderen van kleinmoleculaire stoffen met dialyse worden aangetoond. Vooral bij HD patiënten zonder restnierfunctie kon een positief effect op overleving en kwaliteit van leven worden aangetoond. Bovendien bleek het voorkomen van overvulling en ondervulling voor de overleving van belang.

Effecten van dialysedosis zijn niet aantoonbaar als gekeken wordt naar behoud van werk bij dialysepatiënten [21]. Bij de start van de dialysebehandeling blijkt slechts 35% van de dialysepopulatie

jonger dan 65 jaar te werken. Dat is aanzienlijk minder dan bij de normale Nederlandse bevolking het geval is (61%). PD patiënten hadden bij het begin van de behandeling vaker werk dan HD patiënten (48% versus 31%), maar in beide groepen daalde het aantal werkenden met een vergelijkbaar percentage. Belangrijk voor het behoud van werk was de ervaren kwaliteit van leven. De dialysemodaliteit en –dosis bleken hier geen invloed op te hebben.

Wel verschillen ten aanzien van het effect van dialyseudosis tussen HD en PD. Geen verschil in uitkomst tussen beide modaliteiten? Diverse studies hebben verschillende uitkomsten laten zien. Bij een aantal was de uitkomst bij PD beter, in andere studies werd een betere uitkomst bij HD gevonden en een aantal studies liet geen verschil in uitkomst zien. Een probleem bij de meeste studies is dat naar verschillende patiëntenpopulaties werd gekeken en dat verschillende statistische analyses werden gebruikt. Daarnaast wordt censoring voor patiënten die van modaliteit veranderden op verschillende manieren toegepast. Het voordeel van de Necosad-studie is dat zowel HD als PD patiënten vanaf het begin van de behandeling worden gevolgd en dat voor een groot aantal patiëntenkenmerken kan worden gecorrigeerd. Bij analyse van de Necosad-patiënten kon de eerste twee jaar geen verschil in overleving tussen HD en PD worden aangetoond [22]. Daarna begon de mortaliteit bij PD patiënten toe te nemen, hetgeen resulteerde in een daling van het relatieve risico bij HD patiënten. De grotere mortaliteit van PD ten opzichte van HD werd vooral gevonden bij patiënten die ouder waren dan 60 jaar en die langer dan twee jaar werden behandeld.

Hoewel in de Necosad-studie voor een groot aantal patiëntenkenmerken kan worden gecorrigeerd, blijft het probleem dat voor onbekende factoren niet gecorrigeerd kan worden bestaan. Dat was de reden een gerandomiseerd onderzoek HD versus PD uit te voeren. Vooral doordat een dialysemodaliteit het leven van patiënten ingrijpend beïnvloedt, bleek het niet mogelijk het gestelde doel, inclusie van 100 gerandomiseerde patiënten, te halen. Desalniettemin konden uit de analyse van de gerandomiseerde patiënten (18 HD en 20 PD) interessante conclusies worden getrokken [23]. Als uitkomstmaat werd de Qaly (quality adjusted life years) gehanteerd, waarbij niet alleen rekening wordt gehouden met mortaliteit, maar ook met de kwaliteit van het leven tijdens de behandeling. Ten aanzien van de Qaly werd geen verschil tussen beide modaliteiten aangetoond. Bij patiënten die met PD begonnen bleek de 5-jaars overleving beter te zijn dan bij HD patiënten het geval was. Het aantal patiënten dat van modaliteit veranderde was bij PD groter (7) dan bij HD (2). Wanneer voor therapiewisseling werd gecensureerd verdween het verschil in overleving.

Samenvatting: Wat zijn de belangrijkste factoren die de uitkomst van de dialyse bepalen?

Uit de resultaten van de Necosad-studie kan geconcludeerd worden dat de overleving, vooral op de korte termijn (tot 2 jaar) voornamelijk wordt bepaald door patiëntenkenmerken: leeftijd, bijkomende ziekten, (rest)nierfunctie, en bloeddruk. Op de korte termijn (tot twee jaar) heeft de dialysemodaliteit geen invloed op de overleving. Ten aanzien van kwaliteit van leven blijkt HD een gunstiger effect op het fysieke functioneren te hebben dan PD. Er kunnen geen verschillen in mentale kwaliteit van leven worden vastgesteld. Op de langere termijn (met name na 3 jaar) lijken de verschillen tussen de dialysemodaliteiten duidelijker te worden. HD geeft vooral bij de oudere patiënten een betere overleving. Starten met PD en daarna overgaan op HD heeft een gunstig effect op de overleving. Dit heeft mogelijk te maken met het langer behouden van restnierfunctie bij PD patiënten. Behoud van restnierfunctie is hoe dan ook voor een optimale uitkomst van belang. Dit betekent een optimale bloeddrukbehandeling, vermijden van ondervulling, tegengaan van proteïnurie en vermijden van nefrotoxische medicamenten. Een toename van mortaliteit bij een lage dialyseudosis kan alleen bij HD worden aangetoond en is vooral duidelijk bij anurische patiënten. In de Necosad populatie kon vooralsnog niet worden vastgesteld of het verhogen van de dialyseudosis tot waarden ver boven hetgeen in de klinische praktijk gebruikelijk is de overleving van dialysepatiënten verbetert. Behalve dialyse dosis, gemeten als de klaring van klein moleculaire stoffen, is ook het vermijden van over- en ondervulling voor een goede uitkomst van belang. Een goede bloeddrukregulatie door het realiseren van een optimale vochtbalans, eventueel ondersteund met medicamenteuze therapie, is een essentieel onderdeel van een optimale dialysebehandeling.

Doelstelling 2: Toetsen en ontwikkelen van richtlijnen voor een optimale dialysebehandeling

Het ontwikkelen van evidence-based richtlijnen voor een optimale dialysebehandeling is een terrein dat ook internationaal steeds meer aandacht krijgt. Goed onderbouwde richtlijnen zijn een essentieel onderdeel van een kwaliteitssysteem. Deze richtlijnen zullen, op basis van nieuwe inzichten en technieken, steeds moeten worden bijgesteld.

Een probleem bij het ontwikkelen van richtlijnen uit observationele studies is dat de behandeling op basis van klinische bevindingen steeds wordt bijgesteld. Dat bemoeilijkt een juiste interpretatie van gevonden relaties. Uitkomsten uit observationele studies kunnen als uitgangspunt dienen voor het genereren van hypothesen bij het opzetten van gerandomiseerde trials. Op gebieden waar gerandomiseerd onderzoek niet mogelijk of uitvoerbaar is (zie de gerandomiseerde trial HD versus PD) zal de nauwkeurige statistische analyse van observationeel materiaal de evidence voor klinische richtlijnen moeten leveren.

Voor het verkrijgen van voldoende evidence bij het ontwikkelen van nieuwe richtlijnen en voor het toetsen van bestaande richtlijnen op hun bruikbaarheid is een lange follow-up noodzakelijk. Het duurt immers een aantal jaren voordat er voldoende "events" zoals sterfgevallen en ziekenhuisopnames hebben plaats gevonden om het effect van richtlijnen op de uitkomst van de behandeling te kunnen meten.

Niet lang nadat in 1997 de eerste patiënt in Necosad-2 was geïncubeerd verscheen de eerste versie van de Amerikaanse DOQI-richtlijnen voor een adequate dialysebehandeling. Deze richtlijnen waren voornamelijk "opinion-based", vertolkten, bij gebrek aan goed onderbouwde studies, de mening van experts. Het materiaal dat in de Necosad studie werd verzameld gaf de gelegenheid de richtlijnen aan de (Nederlandse) werkelijkheid te toetsen.

Starten van de dialysebehandeling

Eén van de richtlijnen die in 1997 werd gepubliceerd betrof het moment van starten van de dialysebehandeling. De DOQI-werkgroep adviseerde te beginnen bij een Kt/V ureum lager dan 2,0 per week (~ creatinine klaring 14 ml/min). Starten bij een lagere Kt/V was eventueel acceptabel wanneer de nPNA hoger was dan 0,8 g/kg per dag.

Bij Necosad- patiënten die in de predialysefase door een nefroloog waren behandeld en bij wie de nierfunctie vóór de start van de dialyse was vastgelegd werd de waarde van deze richtlijn onderzocht [24 - 26]. Het bleek dat 37% van de patiënten later was gestart dan volgens de richtlijn het geval had moeten zijn. Drie jaar na het begin van de dialyse was de overleving in de groep die tijdig met dialyse was gestart 2,5 maanden langer dan in de groep van de late starters. Echter, dit gunstige effect verdween wanneer rekening werd gehouden met de tijd die de patiënten eerder met dialyse waren begonnen (gemiddeld 6 maanden). Een tijdige start van de dialyse resulteerde wel in een betere kwaliteit van leven gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. Dit effect was evenwel een jaar later al weer verdwenen. Een conclusie die uit dit onderzoek kon worden getrokken is dan ook dat het tijdstip waarop de dialysebehandeling in Nederland gewoonlijk wordt gestart – op geleide van een combinatie van laboratoriumgegevens, klachten en symptomen van de predialysepatiënt, adequaat lijkt. De resultaten van de behandeling worden niet verbeterd wanneer de Amerikaanse richtlijn van een vroege start van de dialysebehandeling wordt gevolgd.

Richtlijnen voor een adequate dialysedosis

Ook al waren de DOQI-richtlijnen voor het tijdstip van starten en voor de dialysedosis niet evidence-based, en gebaseerd op de situatie in de Verenigde Staten, toch hebben zij ook in Nederland de klinische praktijk beïnvloed. Dit kon worden onderzocht door analyse van de nierfunctie drie maanden na de start van de dialyse en van de dialysedosis die in opeenvolgende jaren, vanaf de introductie van Necosad in 1993, tot 2000, werd voorgeschreven [27]. De gemiddelde renale Kt/V ureum op drie maanden steeg van 0,5 tot 0,8, waaruit geconcludeerd kon worden dat de patiënten eerder met de dialyse moesten zijn gestart. In dezelfde periode nam, zowel bij HD als bij PD, de dialysedosis toe. Bij HD van gemiddeld 3,3 tot gemiddeld 3,7 per week, bij PD van gemiddeld 2,0 tot gemiddeld 2,3 per week.

Het effect van de DOQI richtlijn voor peritoneale dialyse (totale Kt/V \geq 2,0 per week; totale creatinineklaring $>$ 60 l per week) op mortaliteit en kwaliteit van leven werd onderzocht. Een follow-up van 4,5 jaar maakte het inmiddels mogelijk ook effecten van dialysedosis op de middellangetermijnuitkomst te analyseren [19, 28]. Bij het vaststellen van de DOQI richtlijn waren de opstellers ervan uitgegaan dat voor het bepalen van de totale klaring de renale en peritoneale klaring bij elkaar konden worden opgeteld. Positieve effecten van de totale klaring zijn vooral toe te schrijven aan de renale component. Toekomstige richtlijnen voor peritoneale dialyse zullen met deze verschillende componenten rekening moeten houden. Bovendien zal aandacht moeten worden besteed aan richtlijnen voor een optimale vochtbalans. De noodzakelijke dialysedosis en de effecten van ultrafiltratie werden verder onderzocht bij anurische patiënten die met peritoneale dialyse werden behandeld [29]. Bij deze patiënten blijkt dat de mortaliteit bij een wekelijkse Kt/V ureum onder de 1,5 toeneemt. De noodzakelijke

dagelijkse ultrafiltratie blijkt 1,0 L te zijn. Bij patiënten die per dag minder vocht kwijtraken neemt de mortaliteit toe.

De restnierfunctie en vochtbalans zijn ook voor de uitkomst van de hemodialysebehandeling van belang [20]. In tegenstelling tot hetgeen bij PD werd gezien kan bij HD wel een effect van de dialyseudosis worden vastgesteld, maar ook hier is deze relatie vooral duidelijk bij anurische patiënten. Onder de geadviseerde Kt/V van 3,3 per week neemt de mortaliteit bij deze patiëntengroep snel toe. Door het ontbreken van voldoende patiënten met een zeer hoge Kt/V (> 4,0 per week) kon het additionele effect van langdurige dagelijkse dialyse, zoals bij Nocturne wordt toegepast, niet worden onderzocht.

Richtlijn voor de behandeling van anemie bij dialysepatiënten

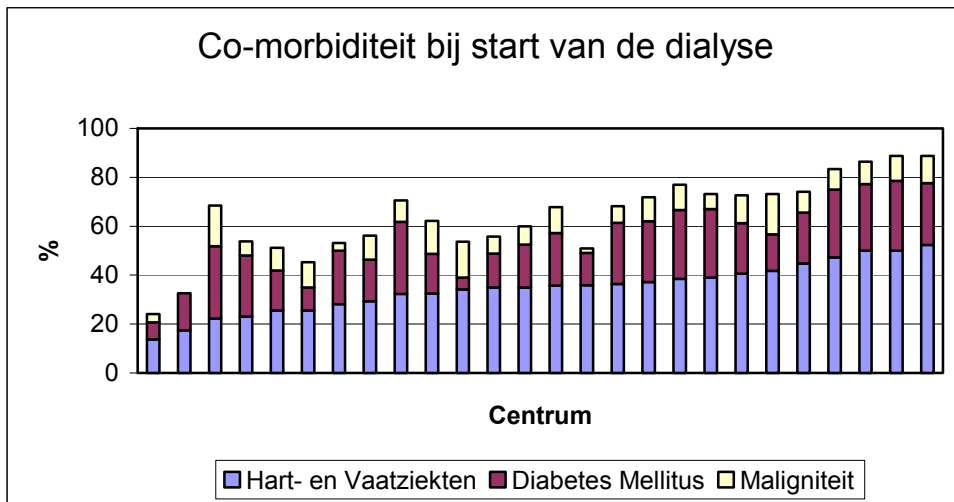
De afgelopen jaren zijn door de DOQI-werkgroep en door de ERA-EDTA onder andere ook richtlijnen voor een adequate dialysebehandeling gepubliceerd. Door het ontbreken van een duidelijke evidence ligt ook aan deze richtlijnen de mening van experts ten grondslag. Geadviseerd wordt een Hemoglobine concentratie in het bloed (Hb) van 11 g/l (6,8 mmol/l) of hoger. Uit Necosad gegevens kon worden aangetoond dat deze streefwaarde goed gekozen is [30]. Patiënten met een Hb < 9 g/l hebben ten opzichte van de referentiegroep (13 g/l) een duidelijk verhoogd mortaliteitsrisico. Hb-waarden hoger dan 10,5 g/l zijn geassocieerd met een overlijdensrisico dat vergelijkbaar is met dat van de referentiegroep. Boven 11 g/l wordt ook geen winst in kwaliteit van leven meer gevonden. Onder een Hb van 9 g/l is de kwaliteit van leven van de patiënten duidelijk verlaagd.

Samenvatting: toetsen en ontwikkelen van richtlijnen voor een optimale dialysebehandeling

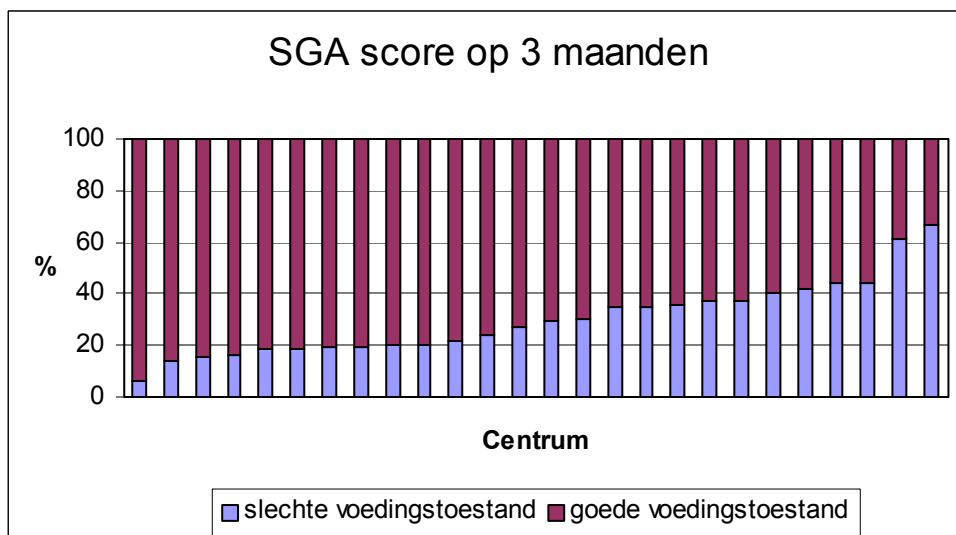
Met behulp van gegevens uit Necosad kon totnogtoe worden vastgesteld dat: (1) een eerdere start van de behandeling dan in de dagelijkse praktijk gebruikelijk is niet zal leiden tot een verbeterde uitkomst, (2) bij het ontwikkelen van richtlijnen voor een optimale dialyseudosis afzonderlijke richtlijnen moeten worden ontwikkeld voor patiënten met – en zonder restnierfunctie. (3) bij anurische PD patiënten de peritoneale klaring respectievelijk Kt/V ureum $\geq 1,5$ of creatinineklaring ≥ 40 L per week moet zijn, (4) bij PD patiënten gestreefd moet worden naar een minimale peritoneale ultrafiltratie van 1,0 L per dag, (5) bij anurische HD patiënten een dialyse Kt/V ureum van minimaal 3,3 per week een adequate richtlijn lijkt, (6) bij dialyse patiënten gestreefd moet worden naar een Hb ≥ 11 g/l (6,8 mmol/l).

Doelstelling 3. Bijdragen aan de kwaliteit van de behandeling onder meer door het terugkoppelen van centrumgebonden resultaten en het ontwikkelen van benchmarks voor klinische en behandelingskenmerken

Het vaststellen van richtlijnen heeft alleen zin als zij worden nageleefd. Daarvoor is bij de betrokken partijen niet alleen consensus over de inhoud nodig, maar is ook een regelmatige terugkoppeling naar de centra essentieel. Door middel van een landelijke benchmark kunnen de centra hun resultaten met die in andere centra vergelijken. Totnogtoe werden bij visitatie en later certificering en accreditatie alleen benchmarks van demografische gegevens gebruikt, zoals die door Renine waren geregistreerd. Gegevens uit Necosad maken het mogelijk deze demografische kenmerken aan te vullen met de klinische kenmerken van de dialysepopulatie in een centrum. In figuur 4 is te zien dat er ten aanzien van het percentage patiënten met bijkomende aandoeningen tussen de centra aanzienlijke verschillen bestaan. Zo kan het percentage patiënten met hart- en vaatziekten tussen de centra variëren van 13 tot 50%. Ook ten aanzien van de voedingstoestand van de patiënten worden tussen de centra grote verschillen geconstateerd.

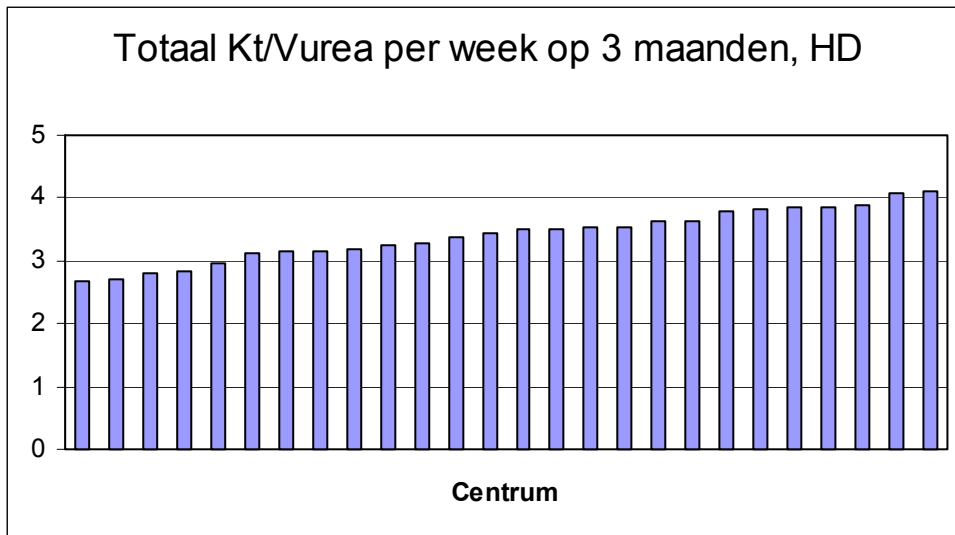


Figuur 4. Co-morbiditeit bij de start van de dialysebehandeling



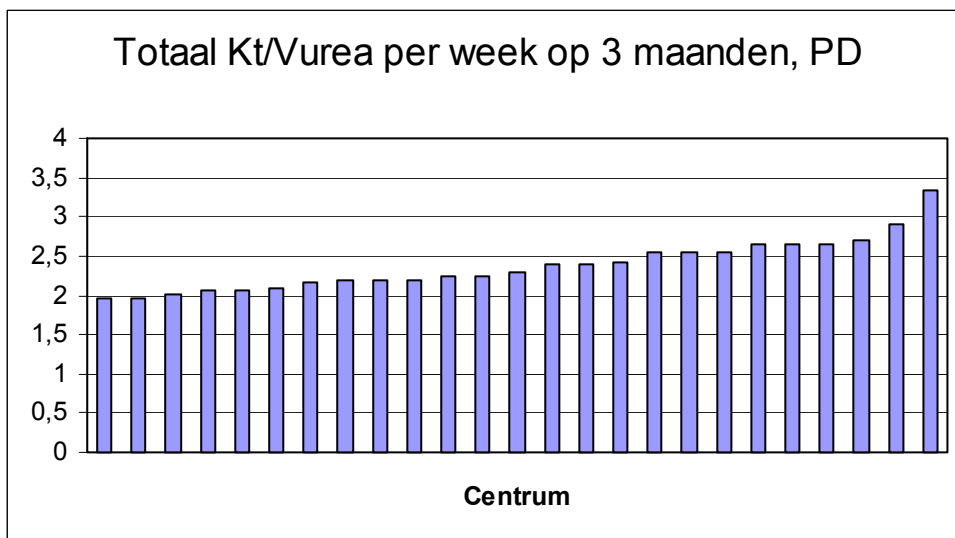
Figuur 5. SGA- score drie maanden na de start van de dialyse.

Voor het toetsen van het gebruik van richtlijnen zijn benchmarks noodzakelijk die op de richtlijnen betrekking hebben. Met behulp van de gegevens van Necosad konden een aantal klinische benchmarks worden ontwikkeld. Figuur 6 laat de verschillen tussen de centra zien ten aanzien van de wekelijkse totale Kt/V drie maanden na de start van de dialyse. Bij bijna 50% van de centra is de dialyse dosis, gemeten als Kt/Vureum, lager dan de DOQI-richtlijn.



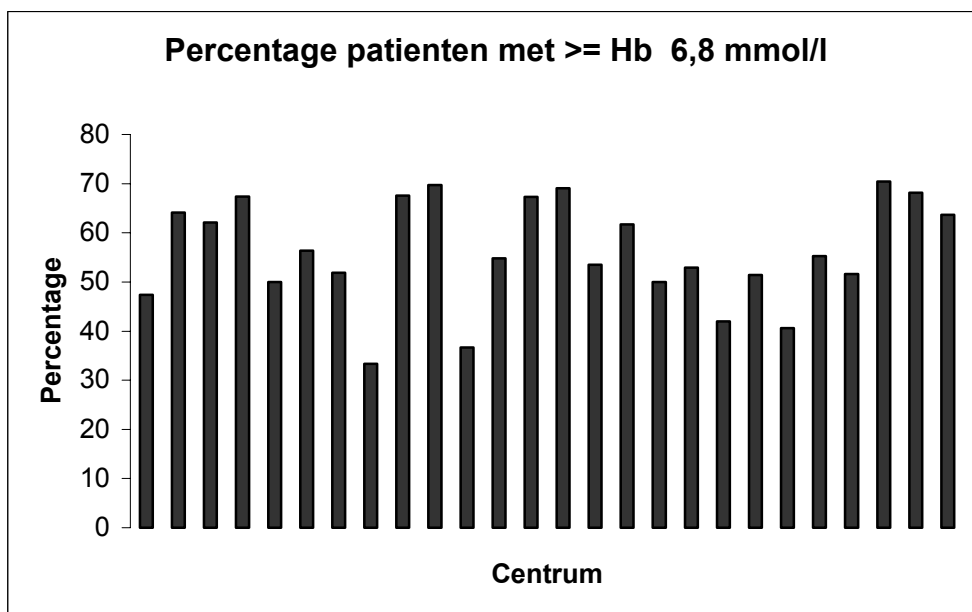
Figuur 6. Totale Kt/V ureum 3 maanden na de start van de hemodialyse

De totale Kt/V ureum bij peritoneale patiënten laat eveneens grote verschillen tussen de centra zien (figuur 7). Geconstateerd kan worden dat, in tegenstelling tot hemodialyse, bij peritoneale dialyse de gemiddelde dosis drie maanden na de start van de therapie op of boven de DOQI-richtlijn ligt.



Figuur 7. Totale Kt/V ureum drie maanden na de start van de peritoneale dialyse

Een andere manier om de benchmark weer te geven is als percentage van de patiënten dat aan de in de richtlijn geadviseerde waarden voldoet. Als een voorbeeld hiervan wordt in figuur 8 de richtlijn voor de anemiebehandeling getoond. In de Europese richtlijn voor een adequate behandeling van de anemie wordt gesteld dat in de centra minstens 85% van de patiënten de target moet halen. In figuur 8 is te zien dat het percentage patiënten dat aan de richtlijn voldoet tussen de centra enorm verschilt. Geen van de Nederlandse centra bleek te voldoen aan de Europese richtlijn die inmiddels door de NfN is overgenomen.



Figuur 8. Percentage patiënten dat in de verschillende centra voldoet aan de geadviseerde Hb richtlijn ($\geq 11\text{g/l}$ resp $\geq 6,8\text{ mmol/l}$)

Deze vorm van benchmarking met klinische en behandelingsgegevens als aanvulling op Renine, is echter tijdrovend en op den duur op grote schaal niet haalbaar. Daarvoor zullen de registraties moeten worden geautomatiseerd. Verder is het van belang dat alle registraties voor visitatie, certificering en accreditatie worden verricht door één registratie. Om dit alles mogelijk te maken zal de dataverzameling van Renine worden geautomatiseerd en worden uitgebreid met patiëntgebonden en behandelgegevens: Renine-plus. Hieraan wordt, met steun van de Nierstichting, gewerkt. Het systeem moet eind 2003 operationeel zijn. Om gegevens over de lange termijn effecten van dialyse niet verloren te laten gaan zullen de Necosad-gegevens worden gekoppeld aan Renine-plus. Getracht zal worden de dataverzameling binnen Necosad te continueren totdat dit het geval kan zijn.

Overigen

Gegevens uit Necosad zijn niet alleen waardevol voor het beantwoorden van de oorspronkelijke vragen. De database kan en wordt ook voor andere studies bij dialysepatiënten gebruikt. Zo werden, in het kader van een promotieonderzoek aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam, gegevens van Necosad-patiënten gebruikt voor het berekenen van de maatschappelijke kosten in Nederland [31] en voor een vergelijkende studie naar de kwaliteit van leven bij patiënten die met CAPD of automatische PD werden behandeld [32]. Ook werd de Necosad-populatie gebruikt als referentie bij onderzoek naar de kwaliteit van leven bij volwassen patiënten die op de kinderleeftijd met niervervangende behandeling waren gestart [33, promotieonderzoek Emma Kinderziekenhuis – AMC]. Bij een aantal studies werd gebruik gemaakt van het ingevroren materiaal. Zo kon het vóórkomen van de ziekte van Fabry binnen de Nederlandse dialysepopulatie worden onderzocht [34, afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC]. Ook werd onderzoek gedaan naar het beloop van het CRP-gehalte, een maat voor inflammatie, tijdens een HD sessie en effecten van een stijging op de uitkomst van de behandeling [35]. Met behulp van ingevroren materiaal kon ook onderzoek worden verricht naar het vóórkomen van door erythropoetine geïnduceerde aplastische anemie bij Nederlandse dialysepatiënten [36, samenwerkingsverband met M. Daha, LUMC]. Ook de betekenis van ANP (“atrial natriuretic peptide”) en BNP (“brain natriuretic peptide”) werd onderzocht [37, samenwerkingsverband met F. Boomsma, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam]. Gegevens uit Necosad worden gebruikt bij het ontwikkelen van een Europese co-morbiditeitsindex.

Toekomstige mogelijkheden

Per 1 januari 2003 werd de financiering van Necosad beëindigd. Dat betekent echter niet het einde van het onderzoek dat met behulp van de Necosad-database en van het ingevroren materiaal kan worden verricht. Dit onderzoek zal niet beperkt blijven tot de oorspronkelijke Necosad-studiegroep. Het zal plaatsvinden in verschillende Nederlandse, maar ook buitenlandse onderzoekscentra. Voor vervolgstudies met het Necosad-materiaal zal bij verschillende instanties subsidie worden aangevraagd. Gedacht wordt bijvoorbeeld aan ZonMW en de farmaceutische industrie. Daarbij zal ook in de toekomst

voor sommige projecten ondersteuning door de Nierstichting worden gevraagd. Zo past een samenwerkingsverband met het NIVEL ten aanzien van onderzoek naar de sociale aspecten en kwaliteit van leven bij de behandeling van patiënten met dialyse, goed in de plannen van de Nierstichting ten aanzien van het opzetten en aansturen van een effectief en samenhangend onderzoeksprogramma naar sociale en psychosociale aspecten van nierziekten.

Ten aanzien van het analyseren van **factoren die de uitkomst van de dialysebehandeling bepalen** is nog veel mogelijk. Het genotype en fenotype van de Necosad-patiënten wordt geanalyseerd, met name ten aanzien van profielen die samenhangen met de cardiovasculaire mortaliteit [38, samenwerkingsverband met G. J. Navis, Academisch Ziekenhuis Groningen]. In het kader hiervan wordt tevens onderzoek verricht naar de effecten van een verstoord lipidenprofiel. De invloed van de bloeddruk op de uitkomst van de behandeling is het onderwerp van een ander onderzoek [39, samenwerkingsverband met W. J. Bos, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein]. In samenwerking met het Karolinska Instituut in Zweden wordt de invloed van inflammatie op cardiovasculaire ziekten en de voedingstoestand onderzocht. Analyses van de invloed van het calcium – fosfaat metabolisme op uitkomsten van de dialysebehandeling en analyses van het beloop van de voedingstoestand staan op het programma. Zoals eerder werd gemeld zal ten aanzien van de analyse van sociale factoren en kwaliteit van leven samenwerking met het NIVEL worden gezocht.

Het **ontwikkelen van evidence-based richtlijnen**, als essentieel onderdeel van de kwaliteitscyclus waarop bij certificering en accreditatie wordt getoetst, zal worden gecontinueerd. Ten aanzien van richtlijnen voor een optimale dialysebehandeling zullen verdere analyses worden verricht waarbij niet alleen rekening zal worden gehouden met de klaring van kleinmoleculaire stoffen maar ook met de ultrafiltratie. Onderzocht zal worden of voor subgroepen patiënten, zoals ouderen en patiënten met diabetes mellitus, aparte richtlijnen noodzakelijk zijn. Als uitkomstmaat voor deze richtlijnen zal niet alleen mortaliteit maar ook morbiditeit en kwaliteit van leven worden verdisconteerd. Op korte termijn zal onderzoek worden verricht naar effecten van bestaande richtlijnen voor de calciumfosfaat huishouding bij dialysepatiënten. Op het gebied van het evalueren en ontwikkelen van richtlijnen is de samenwerking met de sectie kwaliteit van de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN) van belang. Deze samenwerking wordt vormgegeven binnen het Hans Mak Instituut dat begin dit jaar door de Nierstichting, de Nierpatiënten Vereniging Nederland en de NfN werd opgericht.

Samenwerking met de sectie kwaliteit, met name met de visitatiecommissie, is essentieel bij het vaststellen van **benchmarks** voor een behandeling die aan de kwaliteitseisen voldoet.

De Necosad-database werd ondergebracht bij het Hans Mak Instituut. De NfN is, als opvolger van de DGN, die het beheer had overgedragen aan de voormalige projectleiding van het Necosad-onderzoek, formeel eigenaar van de gegevens. De database is, evenals de database van Renine, niet vrij toegankelijk, maar kan wel gebruikt worden voor divers onderzoek op het gebied van nierziekten. Op verzoek kunnen geaggregeerde gegevens geanonimiseerd ter beschikking worden gesteld. Centra kunnen wel over hun eigen uitkomsten beschikken. Samenwerking met anderen wordt gezocht om de Necosad-databank optimaal te kunnen gebruiken.

Publicaties NECOSAD

1. Merkus MP, Krediet RT. Quality of life and functional status in chronic hemo- and peritoneal dialysis. In: *Complications of dialysis – Recognition and Management*. Lameire NH, Mehta RL (eds). New York, Marcel Dekker Inc., 2000: 497-515.
2. Korevaar JC, Merkus MP, Jansen MAM, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Validation of the KDQOL-SF™ : a dialysis targeted health measure. *Qual Life Res* 2002; 11: 437-447.
3. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT for the NECOSAD Study Group. Physical symptoms and quality of life in patients on chronic dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD). *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1163-1170.
4. Manen van JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, PMM Bossuyt, Krediet RT for the NECOSAD-study group. How to adjust for comorbidity in survival studies in End-stage Renal Disease patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002;40: 82-89.
5. Manen van JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PMM, Krediet RT, for The NECOSAD Study Group. Adjustment for Comorbidity in Studies on Health Status in ESRD Patients: Which Comorbidity Index to Use? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 478-485.
6. Visser R, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Reliability of the 7-point subjective global assessment scale in assessing nutritional status of dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1999; 15:222-225.
7. Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT for the NECOSAD Study Group. Estimation of residual GFR and renal Kt/V-urea from creatinine clearance in End-stage renal disease patients. *Adv Perit Dial* 1999; 15:132-137.
8. Jager KJ, Merkus MP, Boeschoten EW, Dekker FW, Stevens P, Krediet RT, for the NECOSAD Study Group. Dialysis in the Netherlands: the clinical condition of new patients put into a European perspective. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2438-2444.
9. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after start of treatment. *Am J Kidney Dis* 1997;29:584-592.
10. Korevaar JC, Jansen MAM, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Quality of life in predialysis ESRD patients at the initiation of dialysis therapy. *Perit Dial Int* 2000; 20:69-75.
11. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT for the NECOSAD Study Group. Quality of life over time in dialysis: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Kidney Int* 1999;56:720-728.
12. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT for the NECOSAD Study Group. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD). *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 69-79.
13. Jansen MAM, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT and the NECOSAD Study Group. Relationship between Kt/Vurea and nPNA in predialysis patients and in chronic PD patients without residual renal function. *Perit Dial Int*, 2001;21:509-515.
14. Jansen MAM, Hart AAM, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Predictors of the decline rate of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int*, 2002; 62: 1046-1053.
15. Jansen MAM, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT and the NECOSAD Study Group. Renal function and nutritional status at the start of chronic dialysis treatment. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 157-163.
16. Jager KJ, Merkus MP, Huisman RM, Boeschoten EW, Dekker FW, Korevaar JC, Tijssen JGP, Krediet RT. Nutritional status over time in hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1272-1279.
17. Jager KJ, Merkus MP, Boeschoten EW, Dekker FW, Tijssen JGP, Krediet RT. What happens to patients starting dialysis in the Netherlands? *Neth J Med*, 2001;58:163-173.
18. Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Tijssen JGP, Stevens P, Bos WJW, Krediet RT, for the NECOSAD Study group. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 1476-1485.
19. Temorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, for the NECOSAD Study group. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life. An analysis of the Netherlands

- Cooperative Study on the adequacy of Dialysis (NECOSAD-2). *Am J Kidney Dis* 2003;41:1295-1302.
20. Temorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT, for the NECOSAD study group. The relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: An analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1061-1070.
 21. Manen van JG, Korevaar JC, Dekker FW, Reuselaars MC, Boeschoten EW, Krediet RT. Changes in Employment status in end-stage renal disease patients during the first year of dialysis. *Perit Dial Int*, 2001;21:595-601.
 22. Temorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT. Hemodialysis and peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates by the duration of dialysis. An analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (Necosad-2). *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 2851-2860, 2003.
 23. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PMM, Krediet RT for the NECOSAD Study group. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients on dialysis treatment: a RCT. *Kidney Int* 2003;64:2222-2228.
 24. Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, Bossuyt PMM. When to initiate dialysis - effect of proposed US guideline on survival. *The Lancet* 2001;358:1046-1051.
 25. Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PMM, Krediet RT. Early start of dialysis treatment is not associated with better health-related quality of life – Evaluation of a DOQI guideline. *Am J Kidney Dis*, 2002;39:108-115.
 26. Korevaar JC, Dekker FW, Krediet RT. Initiation of dialysis – Is the problem solved by NECOSAD? *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18:1228-1236.
 27. Temorshuizen F, Korevaar J.C, Dekker F.W, Jager K.J, van Manen J.G, Boeschoten E.W, Krediet R.T, for The NECOSAD Study Group. Time trends in initiation and dose of dialysis in end-stage renal disease patients in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:552-558.
 28. Korevaar JC, van Manen J.G, Boeschoten E.W, Dekker F.W, Krediet R.T, for The NECOSAD Study Group. Evaluation of Guidelines for Peritoneal Dialysis Patients: A Review from the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) *Peritoneal Dial Today*. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2003, vol 140, pp 142-150.
 29. Jansen MAM, Temorshuizen F, Korevaar JC, Dekker JW, Boeschoten EW, Krediet RT. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. Submitted
 30. Sman-de Beer F, Korevaar JC, Kharagitsingh AV, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Adequacy of anemia management in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (suppl 4):687.
 31. De Wit GA, Polder JJ, Jager KJ, de Charro FTh. De maatschappelijke kosten van nierziekten in Nederland. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2001;79:49-54.
 32. De Wit GA, Merkus MP, Krediet RT, de Charro F Th. A comparison of quality of life of patients on automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2001; 21:306-31.
 33. Groothoff JW, Grootenhuis MA, Ofringa M, Gruppen MP, Korevaar JC, Heymans HSA. Quality of life in adults with end-stage renal disease since childhood is only partially impaired. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:310-317.
 34. Lindhorst GE, Hollak CEM, Korevaar JC, van Manan JG, Aerts JMFG, Boeschoten EW Alpha-galactosidase deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18:1581-1584.
 35. Korevaar JC, van Manen JG, Dekker JW, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increased CRP level during a hemodialysis session on mortality. Submitted
 36. Kharagitsingh AV, Korevaar JC, Daha M, Vandenbroucke JP, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker JW. Risk of rHuEPO-induced PCRA. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 4).
 37. Korevaar JC, Boomsma F, van den Meiraker AH, van Manen JG, Dekker JW, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of natriuretic peptides on mortality. *Abstract Ann Soc Dialysis* 2004.
 38. Verhagen C, Boorsma P, Manen van JG, Boogaard van den R, Dekker F, Boeschoten EW, Navis G, Krediet RT. ACE (I/D) polymorphism is a predictor for mortality in a dialysis population with kidney failure due to renal vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 suppl 1:146.
 39. Bos WJ, van Manen J, Boeschoten E, Krediet RT, Dekker FW. Higher systolic pressure is related to better survival of incident hemodialysis patients in the Necosad study. *Abstract ASN* 2003.

Aan het welslagen van het project heeft in de loop der jaren een groot aantal mensen bijgedragen. Op het moment dat Necosad werd afgesloten waren de volgende personen en instellingen nog bij het project betrokken:

Projectgroep

Projectleiding: dr. E. W. Boeschoten, dr. F. W. Dekker, prof. Dr. R.T. Krediet

Postdocs: dr. J. C. Korevaar, dr. J. G. van Manen, dr. F. van der Sman – de Beer

Onderzoekers: drs. M. A. M. Jansen, drs. A. V. Kharagjitsing, dr. F. Termorshuizen, dr. C. Verhagen

Onderzoeksverpleegkundigen: Lucia ten Brinke, Lyda Engelsman, Yvonne Graafsma
Katja Meijs, Barbara Nijman, Helga Schrijver,

Medisch Informatiekundige: Ylva Bakker–de Bruin

Administratieve ondersteuning: Jillian Aurisch

Nefrologen deelnemende instellingen en leden begeleidingscommissie

Dr. A. J. Apperloo, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg. Dr. J. N. M. Barendrecht, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn. Dr. R. J. Birnie, St. Lucas Andreas, Amsterdam. Dr. M. Boekhout, Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp. Dr. W. H. Boer, UMC, Utrecht. Dr. E. F. H. van Bommel, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht. Prof. Dr. H. R. Büller, AMC, Amsterdam. Dr. F. Th. de Charro, Stichting Renine, Rotterdam. Dr. C. J. Doorenbos, Deventer Ziekenhuis, Deventer. Dr. W. T. van Dorp, Kennemer Gasthuis, Haarlem. Dr. A. van Es, Dialysecentrum 'Gooi, Hilversum. Drs. W. J. Fagel, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden. Dr. G. W. Feith, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede. Dr. C. F. M. Franssen, AZG, Groningen. Dr. L. A. M. Frenken, Atrium Medisch Centrum, Heerlen. Dr. J. A. C. A. van Geelen, Medisch Centrum Alkmaar. Dr. P. G. G. Gerlag, Maxima Medisch Centrum, Veldhoven. Drs. J. P. M. C. Gorgels, Kennemer Gasthuis, Haarlem. Dr. W. Grave, Laurentius Ziekenhuis, Roermond. Dr. R. M. Huisman, Dialyse Centrum Groningen. Dr. K. J. Jager, AMC, Amsterdam. Dr. K. Jie, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda. Drs. W. A.. H. Koning-Mulder, Medisch Spectrum Twente, Enschede. Dr. M. I. Koolen, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch. Dr. T. K. Kremer Hovinga, Martini Ziekenhuis, Groningen. Drs. A. T. J. Lavrijssen, Oosterschelde Ziekenhuis, Goes. Dr. A. W. Mulder, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven. Dr. K. J. Parlevliet, Zorggroep Alysis, Arnhem. Dr. J. L. C. M. van Saase, St Clara Ziekenhuis, Rotterdam. Drs. M. J. M. Schonk, Westfries Gasthuis, Hoorn. Dr. M. M. J. Schuurmans, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen. Prof. Dr. J. G. P. Tijssen, AMC, Amsterdam. Dr. R. M. Valentijn, Rode Kruis Ziekenhuis, Den Haag. Dr GH Vastenburger, Scheper Ziekenhuis, Emmen. Dr CA Verburgh, Kennemer Gasthuis, Haarlem. Dr VMC Verstappen, Vie Curi Medisch Centrum, Venlo. Dr HH Vincent, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Dr. P. Vos, Dianet Utrecht.

NECOSAD verpleegkundigen in de centra

Financiële afwikkeling en - administratie: A. A. M. van den Bremer, O. van Blokland

Samenwerkende onderzoekers en instellingen

Dr. F. Boomsma, Erasmus Medisch Centrum (natriuretische peptiden)

Dr. W. J. Bos, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein (analyse bloeddruk, analyse calcium – fosfaat metabolisme)

Prof. Dr. M. R. Daha, Leids Universitair Medisch Centrum (EPO – geïnduceerde PRCA)

Prof. Dr. B. Lindholm, Karolinska Instituut, Zweden (inflammatie)

Prof. Dr. G. J. Navis, Academisch Ziekenhuis Groningen (genetische polymorfismen)

Dr. A. H. M. Smelt, Leids Universitair Medisch Centrum (lipiden – apoE fenotypering)

Raad van Toezicht Stichting NECOSAD: Prof dr GK van der Hem (voorzitter), Prof dr HA Koomans, prof dr KML Leunissen, dr R van Leusen