

De relatie tussen chronisch nierfalen stadium 4-5 en dialyse en de ontwikkeling van voetulcera en onderbeenamputatie

J. Otte, J.J. van Netten, A.J. Woittiez*

Dialyse is een onafhankelijke risicofactor voor voetulcera en onderbeenamputatie (1-4). Dit is echter alleen onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus en zonder vergelijking met eerdere stadia van chronisch nierfalen. Het is dus niet duidelijk of het risico op het ontwikkelen van voetulcera en onderbeenamputatie ook aanwezig is bij patiënten zonder diabetes mellitus en/of chronisch nierfalen (Chronic Kidney Disease, CKD) 4 en 5 ook een onafhankelijke risicofactor is. Recente studies hebben een relatie gevonden tussen een lagere estimated glomerular filtration rate (eGFR) en prevalentie van voetulcera, waarbij de hoogste hazard ratio gevonden werd bij een eGFR lager dan 30 (5,6). Er is echter geen onderscheid gemaakt tussen wel of niet dialyseren in de groep met een eGFR lager dan 30. In een andere studie is zichtbaar dat in de periode voorafgaand aan dialyse al een toename van voetulcera waarneembaar is (7).

Onze hypothese is dat CKD 4 en 5 zonder dialyse een onafhankelijke risicofactor is voor het ontstaan van voetulcera en onderbeenamputatie. Indien deze hypothese klopt, kunnen preventieve maatregelen voor verdere ontwikkeling van voetulcera ingezet worden en wanneer een patiënt in CKD 4 en 5 terecht komt kunnen deze preventieve maatregelen effectief zijn. Het doel van deze studie is het onderzoeken van de relatie tussen CKD 4-5 en dialyse voor het ontwikkelen van voetulcera en onderbeenamputatie, en CKD 3, rekening houdend met bekende risicofactoren.

Samenvatting

Doel: Het onderzoeken van de associatie tussen chronisch nierfalen stadium (CKD) 4-5 en dialyse met de ontwikkeling van voetulcera en onderbeenamputatie in vergelijking met CKD 3.

Ontwerp: In dit retrospectieve onderzoek zijn alle patiënten geïncludeerd die tussen 2006 en 2012 ons ziekenhuis bezochten vanwege CKD 3 tot en met 5 of dialyse. Per patiënt is er gezocht naar drie verschillende tijdstippen, namelijk: begin van CKD 3, begin van CKD 4-5 en begin van dialyse. Medische dossiers van deze patiënten zijn onderzocht op documentatie van het ontstaan van voetulcera en onderbeenamputatie. De tijd van CKD 3, CKD 4-5 en dialyse tot het ontstaan van voetulcera en onderbeenamputatie zijn berekend en geanalyseerd met Kaplan Meier curves en multivariate Cox regressies, waarbij potentiële risicofactoren zijn meegenomen.

Resultaten: In totaal zijn 1338 tijdstippen geanalyseerd, verdeeld in 539 tijdstippen in de CKD 3 groep, 540 tijdstippen in de CKD 4-5 groep en 259 tijdstippen in de dialyse groep. De hazard ratio voor het ontstaan van voetulcera in de CKD 4-5 groep was 4.0 (95% betrouwbaarheidsinterval 2.6-6.3) en in de dialyse groep 7.6 (95% betrouwbaarheidsinterval 4.8-12.1), in vergelijking met de CKD 3 groep. De hazard ratio voor het ondergaan van een onderbeenamputatie was in de CKD 4-5 groep 9.5 (95% betrouwbaarheidsinterval 2.1-43.0) en in de dialyse groep 15 (95% betrouwbaarheidsinterval 3.3-71.0), in vergelijking met de CKD 3 groep.

Conclusie: CKD 4-5 en dialyse zijn geassocieerd met de ontwikkeling van voetulcera en onderbeenamputatie in vergelijking met CKD 3. Deze relatie is onafhankelijk van andere bekende risicofactoren.

Ontwerp

Deze retrospectieve studie is uitgevoerd in Ziekenhuis Groep Twente, afdeling nefrologie. Alle patiënten die vanwege CKD 3, 4-5 en dialyse ons ziekenhuis tussen september 2006 en september 2012 bezochten zijn geïncludeerd. Van elke geïncludeerde patiënt is een

maximum van drie verschillende tijdstippen verzameld: eerste bezoek met CKD 3, eerste bezoek met CKD 4-5, eerste bezoek met dialyse. Op basis van deze tijdstippen werd de duur tot het ontstaan van een voetulcus of het ondergaan van een onderbeenamputatie berekend. Een voetulcus is gedefinieerd als een niet-traumatische

onderbreking van de epitheellaag, of een traumatische onderbreking van de epitheellaag met vertraagde wondgenezing langer dan vier weken. Alleen wonden lager dan de malleoli werden geïnccludeerd.

Een onderbeenamputatie is gedefinieerd als een amputatie proximaal van het enkelgewricht, ook wel 'major amputation' genoemd. Onderbeenamputatie als gevolg van ulceratie, infectie of ischemie werden geïnccludeerd. Onderbeenamputatie als gevolg van trauma, maligniteiten, complex regionaal pijnsyndroom of congenitale oorzaken werden geëxcludeerd. In de documentatie is gezocht naar de volgende risicofactoren: diabetes mellitus, perifere vaatlijden, perifere neuropathie, voorgeschiedenis van een voetulcus, voorgeschiedenis van een onderbeenamputatie, voetdeformiteiten, myocardinfarct, hypertensie, CVA, roken, totaal cholesterol, leeftijd en sekse.

De karakteristieken van de drie groepen (CKD 3, CKD 4-5 en dialyse) zijn geanalyseerd met de ANOVA test bij continue variabelen en de Pearson's X^2 of Fisher's exact test bij categoriale variabelen. Tijdanalyses voor de incidentie van voetulcera en onderbeenamputaties in de drie groepen zijn geanalyseerd door middel van Kaplan Meier curves en multivariate Cox regressies. Het volgen van de patiënt wordt gestopt bij verandering van nierfunctie in een volgend stadium, staken van dialyse, verhuizing van patiënt naar een ander ziekenhuis, het einde van de studieperiode (september 2012) of bij het overlijden van de patiënt.

Risicofactoren met univariate P waarden lager dan 0.15 werden geïnccludeerd in de multivariate analyse. De

Variabelen

ANOVA staat voor analysis of variance (analyse van de variantie). De ANOVA vergelijkt gemiddelden en wordt gebruikt om hypothesen te toetsen. De ANOVA is in staat om twee of meer groepen met elkaar te vergelijken. Pearson Chi-Square is een toets om na te gaan of twee of meer populaties van elkaar verschillen. De toets gaat na of waargenomen aantallen systematisch afwijken van verwachte (of gemiddelde) aantallen en berekent daartoe het totaal van de gewogen kwadratische afwijkingen tussen deze aantallen. Een chi-kwadraat-toets wordt veel gebruikt om kruistabellen te analyseren. Fisher's exact test kan gebruikt worden om te toetsen of het verschil tussen twee proporties in een klassieke 2x2 tabel significant is. Dergelijke tabellen worden meestal geanalyseerd met een Chi-kwadraat toets. Traditioneel wordt er voor de Fisher's exact test gekozen in plaats van een Chi-kwadraat wanneer er lage aantallen (geobserveerde count \sim <10 of expected count <5) in de 2x2 tabel voorkomen. De Chi-kwadraat test is dan niet meer nauwkeurig.

Stadia CKD

Stadium 1. Nierschade met normale of verhoogde nierfunctie

Stadium 2. Nierschade met milde verminderde nierfunctie

Stadium 3. Middelmatige nierfunctie

Stadium 4. Ernstig verminderde nierfunctie

Stadium 5. Nierfalen

Men spreekt van chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) als $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ is gedurende meer dan 3 maanden.

BRON: National Kidney Foundation: Chronic Kidney Disease

multivariate analyse werd stapsgewijs gevormd in een 'parsimonious model'. Een P waarde lager dan 0.05 werd benoemd als statistisch significant. Alle analyses zijn uitgevoerd met SPSS (versie 20.0; SPSS, Chicago, IL).

Resultaten

Inclusiecriteria en steekproefgrootte

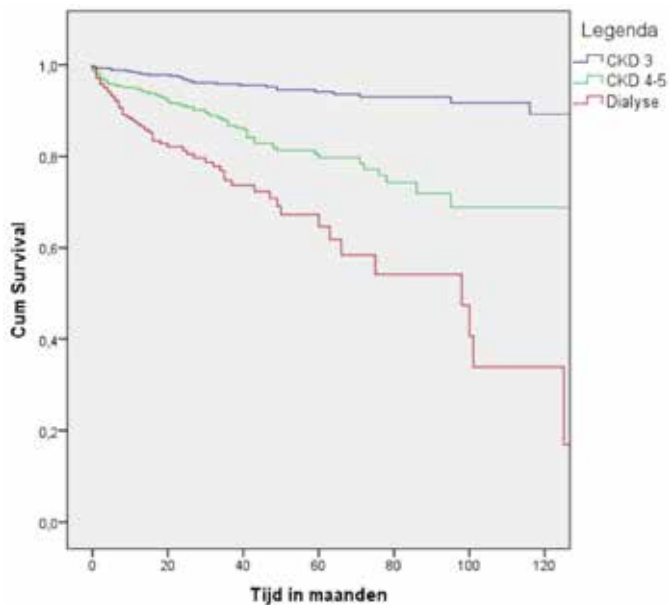
Er zijn in totaal 2688 tijdspunten verzameld bij 2051 patiënten, waaronder 259 tijdspunten voor het ondergaan van dialyse, 540 tijdspunten voor CKD 4-5 en 1889 tijdspunten voor CKD 3. Vanwege het grote aantal tijdspunten voor CKD 3 is er middels SPSS een willekeurige steekproef genomen van in totaal 539 tijdspunten.

Karakteristieken

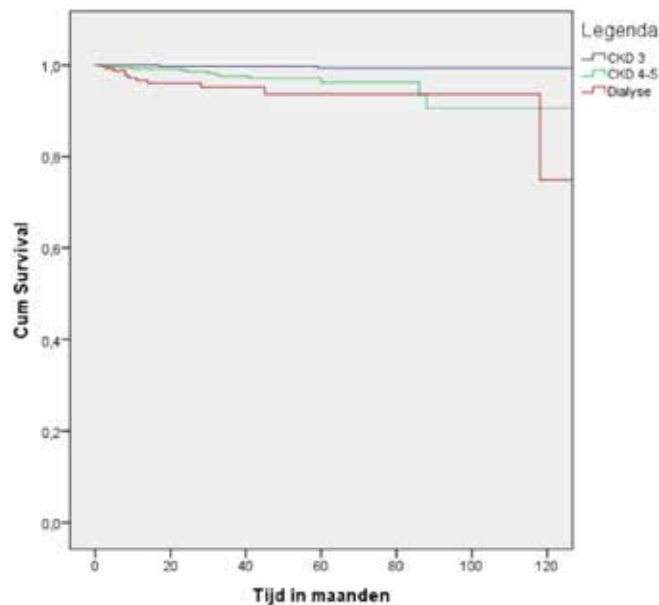
Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen de verschillende groepen (tabel 1) gevonden, behoudens het verschil in voorgeschiedenis van voetulcera, voorgeschiedenis van onderbeenamputatie en cholesterol.

Voetulcera

Twee tijdspunten in de CKD4-5 groep en acht tijdspunten in de dialyse groep zijn geëxcludeerd vanwege het feit dat vanaf de start van het tijdspunt nog een voetulcus bestond dat nog niet geheeld was. Figuur 1 laat de Kaplan Meier curve voor de incidentie van voetulcera zien. De log rank test is significant met een P waarde van lager dan 0.001, wat betekent dat er een significant verschil is tussen de drie groepen. Tabel 2 laat de univariate en multivariate analyses voor de incidentie van voetulcera zien. Met CKD 3 als referentiegroep zijn zowel CKD 4-5 en dialyse geassocieerd met de incidentie van voetulcera, met hazard ratio's van respectievelijk 4.0 (95% betrouwbaarheidsinterval 2.6-6.3) en 7.6 (95% betrouwbaarheidsinterval 4.8-12.1). Met CKD 4-5 als referentiegroep is dialyse geassocieerd met de incidentie van voetulcera met een hazard ratio van



Figuur 1. Kaplan Meier curves voor voetulcus vrije overleving



Figuur 2. Kaplan Meier curves voor onderbeenamputatie vrije overleving

1.9 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.3-2.7).

Onderbeenamputatie

Figuur 2 laat de Kaplan Meier curve voor de incidentie van onderbeenamputatie zien. De log rank test is significant met een P-waarde van lager dan 0.001; dat betekent dat er een significant verschil tussen de drie groepen is.

Tabel 3 laat de univariate en multivariate analyses voor de incidentie van onderbeenamputatie zien. Met CKD 3 als referentiegroep zijn zowel CKD 4-5 en dialyse geassocieerd

met de incidentie van voetulcera, met hazard ratio's van respectievelijk 9.5 (95% betrouwbaarheidsinterval 2.1-43.0) en 15 (95% betrouwbaarheidsinterval 3.3-71.0). Met CKD 4-5 als referentie groep is dialyse niet geassocieerd met de incidentie van voetulcera met een hazard ratio van 1.6 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.7-3.7).

Discussie

Dit retrospectieve onderzoek laat zien dat zowel CKD 4-5 en dialyse geassocieerd zijn met de incidentie van voetulcera en onderbeenamputatie, met CKD3 als referentiegroep. Wat opvalt is dat deze relatie onafhankelijk is van andere bekende risicofactoren, zoals diabetes mellitus. Deze bevindingen zijn overeenkomstig met eerdere studies, waarin een positieve relatie werd gevonden tussen de ernst van chronisch nierfalen en de incidentie van voetulcera en onderbeenamputatie. Hierbij is de relatie het sterkst bij patiënten die dialyse ondergaan (4-7). Dit rechtvaardigt het standpunt dat CKD 4-5 moet worden toegevoegd als risicofactor voor het ontwikkelen van voetulcera, zoals dat ook voor dialyse is betoogd. De resultaten van programma's ter preventie van voetulcera bij patiënten die dialyse ondergaan zijn veelbelovend (8-10). Echter, deze studies hebben enkele tekortkomingen, waarbij één studie de groepen niet randomiseerde (9) en de andere een retrospectief cohort gebruikte als referentiegroep (10). De enige randomized controlled trial inclusie alleen patiënten met diabetes mellitus (8). Verder onderzoek is daarom nodig naar het effect van preventieve programma's tegen voetulcera bij patiënten met CKD 4 en 5 met en zonder diabetes. De mogelijke pathofysiologie van de associatie van voetulcera en CKD en dialyse moet gezocht worden in de veranderingen in de calciumlevels in

eGFR

eGFR betekent estimated glomerular filtrationrate / geschatte glomerulaire filtratiesnelheid. De nierfiltratiesnelheid wordt bepaald op basis van een berekening om de nierfunctie te meten. De meest gebruikte formule is de MDRD-klaring (MDRD= modification of diet in renal diseases), gebaseerd op de hoeveelheid kreatinine in het bloed, de leeftijd, het geslacht en het ras. Ook een bekende formule is de zogeheten Cockcroft Gault-klaring waarbij behalve de kreatinewaarde het gewicht, het geslacht en de leeftijd nodig zijn. De schatting geeft een indruk van de glomerulaire filtratiesnelheid, GFR, die een maat is voor de functie van de nieren. Glomeruli zijn als het ware kleine bloedfilters in de nieren waarbij afvalstoffen worden verwijderd en nuttige stoffen terug gaan naar het bloed. De GFR geeft aan hoeveel bloed er per minuut wordt gefiltreerd.

BRON: www.nvkc.nl Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Tabel 1. Karakteristieken van CKD 3, CKD 4-5 of dialyse

Karakteristieken	CKD 3	CKD 4-5	Dialyse	P-waarde
N	539	540	259	
Mannelijk geslacht	58.1	56.3	60.6	0.51
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	64.4 (11.7)	64.8 (13.3)	64.2 (13.9)	0.75
Diabetes mellitus	38.8	37.6	38.6	0.92
Perifeer vaatlijden	25.5	22.2	26.6	0.32
Perifere neuropathie	24.5	25.7	29.7	0.28
Voorgeschiedenis van voetulcera	5.0	9.3	15.8	<0.001 *†‡
Voorgeschiedenis van onderbeenamputatie	0.4	0.7	2.3	0.02 †
Voetdeformiteiten	13.4	12.4	13.9	0.82
Myocardinfarct	34.7	31.9	28.2	0.18
Hypertensie	68.8	66.7	66.0	0.65
CVA	26.0	25.9	25.5	0.99
Roken	41.2	41.3	38.2	0.67
gemiddelde totaal cholesterol in mmol/l (SD)	5.2 (1.3)	4.9 (1.4)	4.1 (1.2)	<0.001 *†‡

Getallen in % of anders aangegeven; CKD = Chronic Kidney Disease; CVA = cerebrovascular accident; * = CKD 3 vs CKD 4-5 significant verschillend met P-waarde < 0.05; † = CKD 3 vs. dialyse significant verschillend met P-waarde < 0.05; ‡ = CKD 4-5 vs. dialyse significant verschillend met P-waarde < 0.05.

serum, de immuunrespons en katabolisme. Een verhoging van het calcium promoot het ontstaan van atherosclerotische plaques, wat kan leiden tot verminderde weefselperfusie en uiteindelijk perifeer vaatlijden (11). Ten tweede verandert de immuunrespons door verhoogde ureum levels. Deze veranderingen bestaan uit hyporeactieve monocytten, neutrofiële apoptose en disfunctie, hypercytokinemie, en T-lymfocyten en B-cel disfunctie (12,13). Ten derde verandert het spierkatabolisme in CKD en dialyse,

waardoor spieratrofie geïnduceerd wordt en het risico op voetulcera vergroot wordt (14).

Een nadeel van onze studie is dat de opzet retrospectief van aard is. We hebben getracht zo veel mogelijk data te verzamelen door alle documentatie, inclusief operatieverslagen en huisartsenbrieven, uitgebreid te onderzoeken op aanwezigheid of beschrijving van alle variabelen. Desondanks kan er niet de garantie gegeven worden dat er sprake is van een bias op basis van 'missing data'. Daarnaast

Tabel 2. Hazard ratios voor incidentie van voetulcera

Variabele	Univariate analyse		Multivariate analyse	
	HR (95% BI)	P-waarde	HR (95% BI)	P-waarde
CKD groep (CKD 3 als referentie)				
CKD 4-5	3.8 (2.4 – 5.9)	<0.001	4.0 (2.6 – 6.3)	<0.001
Dialyse	8.0 (5.1 – 13)	<0.001	7.6 (4.8 – 12.1)	<0.001
Diabetes mellitus	3.3 (2.4 – 4.6)	<0.001	2.8 (1.9 – 3.9)	<0.001
Perifeer vaatlijden	2.7 (1.9 – 3.6)	<0.001	2.2 (1.6 – 3.1)	<0.001
Perifere neuropathie	2.9 (2.1 – 3.9)	<0.001	1.6 (1.2 – 2.3)	0.005
Voorgeschiedenis van voetulcera	4.3 (2.9 – 6.5)	<0.001	2.3 (1.5 – 3.5)	<0.001
Voorgeschiedenis van onderbeenamputatie	5.2 (2.5 – 11.0)	<0.001		
Voetdeformiteiten	2.2 (1.5 – 3.2)	<0.001		
Myocardinfarct	1.5 (1.1 – 2.0)	0.02		
Hypertensie	0.8 (0.6 – 1.2)	0.29		
CVA	0.8 (0.5 – 1.1)	0.19		
Roken	0.9 (0.7 – 1.3)	0.67		
Totaal cholesterol	0.7 (0.6 – 0.8)	<0.001		
Leeftijd	1.0 (1.0 – 1.0)	0.13		
Sekse (man als referentie)	1.0 (0.8 – 1.4)	0.85		

Variabelen met P-waarde < 0.15 in de univariate analyse zijn geïnccludeerd in de multivariate analyse. Multivariate analyse is stapsgewijs gevormd in een parsimonious model. HR = Hazard Ratio; BI = BetrouwbaarheidsInterval; CKD = Chronic Kidney Disease; CVA = cerebrovascular accident.

Tabel 3. Hazard ratios voor incidentie van onderbeenamputatie

Variabele	Univariate analyse		Multivariate analyse	
	HR (95% BI)	P-waarde	HR (95% BI)	P-waarde
CKD groep (CKD 3 als referentie)				
CKD 4-5	10.0 (2.2 – 45.0)	0.003	9.5 (2.1 – 43.0)	0.004
Dialyse	22.0 (4.8–100.0)	<0.001	15.0 (5.3 – 71.0)	0.001
Diabetes mellitus	2.3 (1.1 – 5.2)	<0.001		
Perifeer vaatlijden	5.0 (2.3 – 11.0)	<0.001	3.8 (1.7 – 8.6)	0.002
Perifere neuropathie	6.1 (2.7 – 14.0)	<0.001	3.2 (1.3 – 7.4)	0.008
Voorgeschiedenis van voetulcera	13.0 (5.9 – 28.0)	<0.001	6.8 (2.9 – 16.0)	<0.001
Voetdeformiteiten	1.3 (0.4 – 3.7)	0.65		
Myocardinfarct	1.8 (0.8 – 3.9)	0.13		
Hypertensie	0.4 (0.2 – 1.0)	0.04	0.3 (0.1 – 0.7)	0.005
CVA	0.8 (0.3 – 2.0)	0.60		
Roken	1.8 (0.8 – 3.8)	0.16		
Totaal cholesterol	0.6 (0.4 – 0.9)	0.02		
Leeftijd	1.0 (1.0 – 1.1)	0.19		
Sekse (man als referentie)	0.4 (0.2 – 1.0)	0.05		

Variabelen met P-waarde <0.15 in de univariate analyse zijn geïnccludeerd in de multivariate analyse. Multivariate analyse is stapsgewijs gevormd in een parsimonious model. HR = Hazard Ratio; BI = BetrouwbaarheidsInterval; CKD = Chronic Kidney Disease; CVA = cerebrovascular accident.

zorgt de lage incidentie van onderbeenamputatie er voor dat er relatief grote 95% betrouwbaarheidsintervallen zijn ontstaan, wat het moeilijk maakt hier een conclusie uit te trekken. Onze hypothese is dat als het cohort groter zou zijn geweest, deze verschillen duidelijker worden.

Literatuur

- Freeman A, May K, Frescos N, Wraight PR. **Frequency of risk factors for foot ulceration in individuals with chronic kidney disease.** Intern Med J 2008;38:314-20.
 - Kaminski M, Frescos N, Tucker S. **Prevalence of risk factors for foot ulceration in patients with end-stage renal disease on haemodialysis.** Intern Med J 2012;42:e120-8.
 - Jones NJ, Chess J, Cawley S, Phillips AO, Riley SG. **Prevalence of risk factors for foot ulceration in a general haemodialysis population.** Int Wound J 2013;10:6:683-88.
 - Ndip A, Rutter MK, Vileikyte L, Vardhan A, Asari A, Jameel M et al. **Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease.** Diabetes Care 2013;33:1811-16.
 - Wolf G, Müller N, Busch M. **Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association.** Nephrol Dial Transplant 2009;24:1896-901.
 - Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. **Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes.** Diabetes Care 2008;31:1331-36.
 - Game FL, Chipchase SY, Hubbard R, Burden RP, Jeffcoate WJ. **Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus.** Nephrol Dial Transplant 2006;21:3207-10.
 - McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. **Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit.** Am J Kidney Dis 2002;40:566-75.
 - Lipscombe J, Jassal SV, Bailey S, Bargman JM, Vas S, Oreopoulos DG. **Chiropody may prevent amputations in diabetic patients on peritoneal dialysis.** PeritDial Int 2003;23:255-59.
 - Reda A, Hurton S, Embil JM, Smallwood S, Thomson L, Zacharias J et al. **Effect of a preventive foot care program on lower extremity complications in diabetic patients with end-stage renal disease.** Foot Ankle Surg 2012;18:283-86.
 - De Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P. **Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: Prevalence and related risk factors.** Kidney IntSuppl 2005;67:S44-S47.
 - Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y et al. **Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease.** Clin J Am SocNephrol 2008;3:1526-33.
 - Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ. **Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia.** J Am SocNephrol 1999;10:93-100.
 - Workeneh BT, Mitch WE. **Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease.** Am J ClinNutr 2010;91:1128S-32S.
- * Jeroen Otte, afdeling nefrologie, Ziekenhuis Groep Twente, Almelo en Hengelo,
Jaap J. van Netten, afdeling chirurgie, Ziekenhuis Groep Twente, Almelo en Hengelo,
Arend-Jan J. Woittiez, afdeling nefrologie, Ziekenhuis Groep Twente, Almelo en Hengelo.

Contact

ottejeroen@gmail.com