



Stoornissen botmineraalhuishouding bij chronische nierschade

Samenvatting

Huijbers PMJF, Dijkmans J, De Grauw WJC, Wetzels JFM, Konings CJAM. Stoornissen botmineraalhuishouding bij chronische nierschade. *Huisarts Wet* 2015;58(12):630-3.

ACHTERGROND De prevalentie van chronische nierschade in de Nederlandse huisartsenpraktijk is hoog, met name bij diabetespatiënten en bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Chronische nierschade verhoogt de kans op hart- en vaatziekten, onder andere doordat er stoornissen optreden in het calcium-fosfaatmetabolisme. Een verhoogde concentratie parathormoon (PTH) is een vroeg signaal van zo'n stoornis en vitamine-D-suppletie is een mogelijk effectieve behandeling. Wij onderzochten hoe vaak stoornissen in de botmineraalhuishouding voorkomen bij patiënten met een verlaagde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) in de huisartsenpraktijk.

METHODE Observationeel onderzoek in een ketenzorgprogramma van 46 samenwerkende huisartsenpraktijken in Zuidoost-Brabant. In het kader van dit programma wordt de nierfunctie van diabetespatiënten en patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico jaarlijks gecontroleerd. Met ingang van 2012 wordt, conform de landelijke transmurale afspraak, aan patiënten met een verlaagde eGFR (minder dan 60 ml/min/1,73 m² bij patiënten van 65 jaar en jonger; minder dan 45 ml/min/1,73 m² bij 65-plussers) een screening van de botmineraalhuishouding aangeboden. Daarbij wordt gekeken naar afwijkingen in PTH, calcium, fosfaat, albumine en vitamine D. Wij analyseerden de testresultaten voor de kalenderjaren 2012 en 2013.

RESULTATEN In 2012 en 2013 werden 370 patiënten met een verlaagde eGFR gescreend en bij 73% werden afwijkingen in de botmineraalhuishouding vastgesteld: een verhoogd PTH bij 60,3%, een verlaagd vitamine D bij 38%, een verhoogd calcium bij 8% en een verhoogd fosfaat bij 0,8%.

CONCLUSIE Patiënten met een bekend risicoprofiel en een niet-fysiologisch verlaagde eGFR hebben vaker dan verwacht stoornissen in de botmineraalhuishouding. Een verhoogd PTH komt daarbij het vaakst voor. Mogelijk kan vitamine-D-suppletie, zo nodig in overleg met de nefroloog, het cardiovasculair risico voor deze patiënten verminderen. In de huisartsenpraktijk zal het screenen van patiënten met chronische nierschade leiden tot een groot aantal nieuwe behandelingen.

INLEIDING

Chronische nierschade (CNS) wordt gekenmerkt door een verminderde nierfunctie en/of het optreden van (micro)albuminurie. Patiënten met CNS hebben een verhoogd risico op

hart- en vaatziekten en op nierfalen.¹ Een tijdige aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren kan dit risico verkleinen,² daarom is het belangrijk patiënten met CNS al in een vroeg stadium te controleren en te behandelen.

Het aantal patiënten met CNS is omvangrijk en neemt toe. De Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade schat de prevalentie van CNS in Nederland rond de 10%.³ In de huisartsenpraktijk is CNS vastgesteld bij 21% van de patiënten met hypertensie en 28% van de patiënten met diabetes mellitus.^{4,5} Bij zulke aantallen zal de zorg voor mensen met CNS voor een belangrijk deel op de eerste lijn aankomen, een gevolgtrekking die ook gemaakt wordt in de transmurale afspraak en in de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.^{3,6}

Het verhoogde risico op hart- en vaatziekten van patiënten met CNS wordt niet alleen bepaald door de traditionele cardiovasculaire risicofactoren, maar ook door stoornissen in de botmineraalhuishouding. Deze kunnen al optreden bij een relatief geringe afname van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) tot onder de 60 ml/min/1,73 m² (nierschade stadium III). Bij patiënten met CNS zijn zowel een verhoogde concentratie parathormoon (PTH) als afwijkende concentraties fosfaat, calcium en vitamine D in het bloed geassocieerd met het optreden van hart- en vaatziekten. Onderzoek liet zien dat een verhoogd PTH, zelfs binnen het normale bereik, het risico op cardiovasculaire mortaliteit met 38% verhoogde.⁵

Vitamine D speelt een belangrijke rol bij de regulatie van PTH. In de nieren wordt het inactieve vitamine D₃ (25-hydroxy-colecalciferol) door hydroxylering omgezet naar het actieve hormoon 1,25-dihydroxycolecalciferol. Dit actieve vitamine D₃ zorgt onder andere voor de calciumopname in de darm en regelt hierdoor mede de hoogte van de PTH-spiegel. Een tekort

Wat is bekend?

- De prevalentie van chronische nierschade is hoog, met name onder diabetespatiënten en patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.
- Patiënten met chronische nierschade hebben vaak een verstoorde botmineraalhuishouding en daardoor een (extra) verhoogd risico op hart- en vaatziekten.
- De parathormoonspiegel is een goede indicator voor dit risico.
- Vitamine D kan het cardiovasculair risico wellicht beperken doordat het de botmineraalhuishouding verbetert.

Wat is nieuw?

- Patiënten met een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) hebben vaker dan verwacht een stoornis in de botmineraalhuishouding en daarmee een verhoogd cardiovasculair risico.
- In de huisartsenpraktijk zal het screenen van risicopatiënten op PTH, calcium, fosfaat en vitamine D zeer veel nieuwe kandidaten opleveren voor vitamine-D-suppletie.

Zorggroep De Ondernemende Huisarts, Postbus 704, 5600 AS Eindhoven: P.M.J.F. Huijbers, kaderhuisarts hart- en vaatziekten; J. Dijkmans, huisarts, Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen; dr. W.J.C. de Grauw, huisarts, Radboudumc, afdeling Nierziekten; prof.dr. J.F.M. Wetzels, internist-nefroloog, hoogleraar Nefrologie, Catharina Ziekenhuis, afdeling Nierziekten, Eindhoven; dr. C.J.A.M. Konings, internist-nefroloog • Correspondentie: e.huijbers@doh-huisarts.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Parathormoon

Een verhoogde concentratie parathormoon (PTH) in het bloed is vermoedelijk geassocieerd met verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Patiënten met een verlaagde eGFR hebben vaak verhoogde PTH-waarden, maar in de eerste lijn is daar weinig onderzoek naar gedaan. Men mag verwachten dat de huisarts die patiënten met een verlaagde eGFR gaat screenen, veel patiënten met een verhoogd PTH zal vinden. Of het zin heeft die patiënten te behandelen voor een verhoogd cardiovasculair risico, staat nog ter discussie: de correlatie tussen de hoogte van het PTH en het cardiovasculaire risico is aangetoond, het nut van behandeling nog niet.

aan actief vitamine D3 kan het gevolg zijn van een tekort aan de inactieve vorm of van een stoornis in de hydroxylering. De kans op dat laatste stijgt bij een verminderde nierfunctie.

Hoewel er nog steeds discussie is over de noodzaak van vroegtijdige behandeling van deze metabole stoornissen, en met name over vitamine-D-suppletie bij secundaire hyperparathyreoïdie, lijkt daarmee wel het ontstaan van hart- en vaatziekten, en ook het overlijden hieraan, te kunnen worden voorkomen.⁷⁻⁹ Vitamine-D-suppletie wordt aanbevolen in de transmurale afspraak.³ De prevalentie van metabole stoornissen bij patiënten met een verlaagde eGFR in de eerste lijn is echter slechts sporadisch onderzocht.

Wij onderzochten de prevalentie van metabole stoornissen bij deze patiënten in de huisartsenpraktijk, bepaald aan de hand van PTH, calcium, fosfaat, albumine en vitamine D. Het onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met een niet-fysiologisch verlaagde eGFR die bij de huisarts bekend waren met diabetes mellitus type 2, een hart- en vaatziekte of een verhoogd vasculair risicoprofiel.

METHODE

Deelnemers

Wij verzamelden gegevens in 46 huisartsenpraktijken die samenwerken in zorggroep De Ondernemende Huisarts (DOH) in Zuidoost-Brabant, met een gezamenlijke patiëntenpopulatie van 104.683 in 2012. De zorggroep coördineert voor de deelnemende praktijken de zorg voor diabetespatiënten en voor patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico of een bekende hart- en vaatziekte (doorgemaakt hartinfarct, angina pectoris, TIA, CVA, perifeer vaatlijden, hartfalen, aneurysma abdominalis of cardiomyopathie). Conform de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement verricht de DOH bij deze patiënten jaarlijks bloedonderzoek naar lipidspectrum, serumcreatinine, glucose, kalium en nierfunctie (met de MDRD-formule), en urineonderzoek op (micro) albuminurie. Vanaf 1 januari 2012 werden patiënten die bij minimaal twee bepalingen een niet-fysiologisch verlaagde e-GFR hadden in verhouding tot hun leeftijd, bovendien jaarlijks gescreend op stoornissen in de botmineraalhuishouding. Zoals bekend daalt de e-GFR met de leeftijd; de transmurale afspraak hanteert daarom leeftijdsafhankelijke grenswaarden. De screening volgde deze verdeling: patiënten ≤ 65 jaar werden gescreend bij een eGFR < 60 ml/min/1,73 m²; patiënten > 65 jaar bij een eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Screening

De screening bestond aanvankelijk uit bloedonderzoek op calcium, fosfaat, PTH en albumine. Vanaf medio 2012 werd daaraan 25-hydroxycalciferol toegevoegd conform de toen uitgekomen regionale transmurale afspraak. Twee laboratoria die identieke referentiewaarden hanteerden, voerden de bepalingen uit. Als bovengrens voor de PTH-bepaling (intact-PTH-test van Abbott) hielden zij 7,0 pmol/l aan, waar de transmurale afspraak een bovenwaarde van 7,7 pmol/l aanhoudt.

Alle aanvangsbepalingen in dit onderzoek werden gedaan tussen 1 januari 2012 en 31 december 2013.

Analyse

De statistische analyse werd uitgevoerd door Meetpunt Kwaliteit te Eindhoven. In de onderzoekspopulatie werd de frequentie van screening op stoornissen in de botmineraalhuishouding en de proportie van waarden buiten het referentiegebied van de betreffende meting nagegaan. Getoetst werd of er verschillen waren tussen wel of niet gescreende patiënten en tussen patiënten met een wel of niet verhoogd PTH.

De analyses werden uitgevoerd met behulp van frequentieverdelingen, kruistabellen en het vergelijken van gemiddelden. Om na te gaan of de gevonden verschillen statistisch significant waren ($p < 0,05$), gebruikten we voor dichotome variabelen de chikwadraattoets en voor continue variabelen

Abstract

Huijbers PMJF, Dijkmans J, De Grauw WJC, Wetzels JFM, Konings CJAM. Disorders of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Huisarts Wet* 2015;58(12):630-3.

BACKGROUND The prevalence of chronic kidney disease in general practice is high, and especially among patients with diabetes and patients with a raised cardiovascular risk. Chronic kidney disease increases the risk of cardiovascular diseases, in part because of disorders of calcium and phosphate metabolism. A raised concentration of parathyroid hormone (PTH) is an early sign of such disorders, and vitamin D supplementation is a potentially effective treatment. We investigated whether it is useful to screen patients with a low estimated glomerular filtration rate (eGFR) for disorders of calcium and phosphate homeostasis.

METHOD Observational study within the framework of a care programme involving 45 general practices in South-East Brabant (the Netherlands). In this programme, the renal function of patients with diabetes or an increased cardiovascular risk is monitored annually. In 2012, in accordance with national agreements, patients with a low eGFR (< 60 ml/min/1.73 m² in patients aged ≤ 65 years and < 45 ml/min/1.73 m² in patients aged ≥ 65 years) are eligible for screening of calcium and phosphate homeostasis, with a view to detecting abnormalities in PTH, calcium, phosphate, albumin, and vitamin D levels. We analysed the data for 2012.

RESULTS In 2012, 370 patients were screened and calcium and phosphate homeostasis was abnormal in 73% of these individuals: levels of PTH were raised in 60.3% of the patients, levels of vitamin D were low in 38%, levels of calcium were raised in 8%, and levels of phosphate were raised in 0.8%.

CONCLUSION Patients with a high-risk profile and a non-physiological decrease in eGFR have disorders of calcium and phosphate homeostasis more often than expected. A raised level of PTH is the most common abnormality. There is consensus that vitamin D supplementation, if necessary in consultation with a nephrologist, can diminish the cardiovascular risk of these patients. Screening patients with chronic kidney disease in general practice will substantially increase the number of treatments.

Tabel 1 Kenmerken van patiënten met risico op een stoornis in de botmineraalhuishouding en een verlaagde eGFR

	DM	Vasculair risico*	Hart- en vaatziekte†
Aantal patiënten	299	390	323
Gemiddelde leeftijd, jaren	77	68	79
Geslacht man, n (%)	110 (37%)	145 (37%)	135 (42%)
Gemiddelde eGFR, ml/min/1,73 m ²	39	47	39
Rokers, n (%)	29 (10%)	49 (13%)	39 (12%)
Gemiddelde BMI (kg/m ²)	28	28	27

* Risicoscore $\geq 10\%$ en hypertensie of hypercholesterolemie, of een absolute indicatie tot medicamenteuze behandeling: systolische bloeddruk > 180 mmHg of TC/HDL-ratio > 8 .

† Angina pectoris, hartinfarct, TIA, CVA, aneurysma abdominalis, perifere vaatlijden of hartfalen.

eenwegvariantieanalyse. Voor de verdere analyse van de gegevens werden de drie groepen patiënten (diabetes, hart- en vaatziekte, vasculair risico) samengenomen.

RESULTATEN

Binnen de populatie van de zorggroep voldeden 16.162 patiënten aan de inclusiecriteria: 4036 patiënten met diabetes mellitus type 2, 5604 patiënten met een hart- en vaatziekte en 6522 patiënten met een verhoogd vasculair risico. In deze groep hadden 1012 patiënten (6,3%) een eGFR die te laag was voor hun leeftijd (< 60 ml/min/1,73 m² indien 65 jaar of jonger; < 45 ml/min/1,73 m² indien ouder dan 65 jaar). [Tabel 1] geeft de kenmerken van deze laatste subgroep.

[Tabel 2] toont de verdeling van risicopatiënten naar eGFR en leeftijdsgroep, en het aantal dat gescreeend werd. Van de 1012 patiënten die in aanmerking kwamen, werden er in de onderzoeksperiode 370 (36,6%) gescreeend op een stoornis in de botmineraalhuishouding. Dit was geen geselecteerde groep. In vergelijking met de niet-gescreeende groep was de gemiddelde leeftijd iets hoger, waren er minder mannen en lag het percentage rokers iets lager. Verder werden er geen verschillen gevonden.

Bij 270 (73%) van de 370 onderzochte patiënten werd een stoornis in de botmineraalhuishouding vastgesteld. De meestvoorkomende afwijking was een verhoogd PTH. Dit betrof in totaal 60,3% van de gescreeenden: 38,7% van de patiënten met een eGFR 45-60 ml/min/1,73 m², 66,8% van de patiënten met een eGFR van 30-45 ml/min/1,73 m² en 63,3% van de patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Een verhoogd calcium ($> 2,55$ mmol/l) werd gevonden bij 8,1% van de gescreeenden en een verlaagd vitamine D (< 50 nmol/l) werd gevonden bij 37,8% van de patiënten bij wie die bepaling werd verricht.

[Tabel 3] toont de kenmerken van de gescreeende patiënten

met of zonder verhoogd PTH, en de significante verschillen. De tabel laat zien dat een verhoogd PTH geassocieerd is met hogere leeftijd, lagere eGFR en vitamine-D-deficiëntie.

BESCHOUWING

Niet alle patiënten die in aanmerking kwamen, konden worden gescreeend in het jaar dat ons onderzoek duurde, want de aanpassingen aan het oproepsysteem en de uitvoering zelf zijn tijdrovend. Wel is de gescreeende groep representatief voor de nog niet gescreeende patiënten en de grote lijn komt duidelijk naar voren.

Ons onderzoek toont aan dat de prevalentie van stoornissen in de bot- en mineraalhuishouding bij patiënten in de eerste lijn met een niet fysiologisch verlaagde eGFR hoog is. Een PTH $> 7,0$ pmol/l werd bij ruim 60% van de patiënten gevonden, een verlaagd vitamine D bij 38% (daarbij merken we overigens op dat we niet iedereen hebben kunnen screenen). Het PTH is vooral vaak verhoogd bij een niet-fysiologisch verlaagde eGFR. Zou men in een normpraktijk alle patiënten met een niet-fysiologisch verlaagde eGFR screenen, dan zou men ongeveer 22 patiënten met een verhoogd PTH vinden.

Vergelijking met ander onderzoek

In eerder Nederlands onderzoek naar de prevalentie van stoornissen in de botmineraalhuishouding bij 174 patiënten met CNS in de eerste lijn werd bij 40% een verhoogd PTH gevonden; wij vonden dat bij 60%.^{10,11} Het betreffende onderzoek omvatte ook patiënten met een fysiologisch verlaagde eGFR (74% had een eGFR van 45-60 ml/min/1,73 m²); de gemiddelde eGFR was dan ook hoger dan in ons onderzoek (50 versus 40 ml/min/1,73 m²). Bovendien waren dit patiënten die aan een onderzoek deelnamen, terwijl ons onderzoek een retrospectieve analyse was.

Buiten Nederland vonden we geen onderzoek dat de eerste lijn betrof. Het best vergelijkbaar was een Noord-Amerikaans cross-sectioneel onderzoek naar metabole afwijkingen onder 1814 poliklinische patiënten met CNS stadium III-V, van wie 71% afkomstig uit eerstelijnspraktijken. In dit onderzoek werd bij 50% van de patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² een verhoogd PTH gevonden, iets minder dan de 60% in ons onderzoek. De gemiddelde eGFR in dit onderzoek was 40 ml/min/1,73 m², vergelijkbaar met onze bevindingen.¹²

In Amerikaans onderzoek buiten de eerste lijn, op basis van een screeningsprogramma in de algemene bevolking (Kidney Early Evaluation Program) en van epidemiologische gegevens (National Health and Nutrition Examination Survey), is aan-

Tabel 2 Verdeling van risicopatiënten naar eGFR en leeftijd, en aantal gescreeenden, n (%)

	Leeftijd ≤ 65 jaar	Gescreeend	Leeftijd > 65 jaar	Gescreeend
Totaal	6423		9739	
eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²	342 (5,3%)		2496 (25,6%)	
45-60 ml/min/1,73 m ² (nierschade stadium IIIa)	303	80 (26%)	1826	—*
30-45 ml/min/1,73 m ² (nierschade stadium IIIb)	32	15 (47%)	544	226 (42%)
< 30 ml/min/1,73 m ² (nierschade stadium IV-V)	7	0	126	49 (39%)

* Volgens de Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade komt deze groep niet in aanmerking voor een screening op metabole stoornissen.³

getoond dat bij een eGFR van 30 ml/min/1,73 m² het serumcalcium lager is en de concentraties fosfaat en PTH hoger zijn dan bij een eGFR van 60 ml/min/1,73 m².³³ Ander Amerikaans onderzoek heeft laten zien dat zowel dialysepatiënten als niet-dialysepatiënten met nierschade meer risico hebben op het ontstaan van of overlijden aan hart- en vaatziekten wanneer hun PTH-spiegel verhoogd is.^{8,9}

Als de verhoogde PTH-spiegel het gevolg is van een tekort aan inactief vitamine D₃ is de standaardbehandeling suppletie van inactief vitamine D (colecalciferol 1 ml à 50.000 IE, drie maanden lang eenmaal per week, daarna eenmaal per maand). De hyperparathyreoïdie kan echter ook het gevolg zijn van een stoornis in de hydroxylering, de PTH-spiegel blijft dan te hoog. In dat geval wordt de behandeling uitgebreid met suppletie van actief vitamine D₃ (alfacalcidol of calcitriol 0,25 µg driemaal per week, maximale dosering 0,50 µg per dag). Beide behandelingen kunnen worden uitgevoerd in de eerste lijn, eventueel na consultatie van de specialist.¹⁴ We moeten ons daarbij realiseren dat de vitamine-D-suppletie weliswaar wordt aanbevolen in de transmurale afspraak, maar dat er nog geen overtuigend bewijs is dat vroegtijdige behandeling door de huisarts de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit vermindert. Anderzijds heeft vitamine D een positief effect op veel aandoeningen:³⁵ het remt inflammatie, proliferatie, auto-immunreacties en het renine-angiotensinesysteem, en het stimuleert differentiatie, afgifte van insuline en afweer tegen infecties. Onduidelijk is echter of suppletie van extra vitamine D ook deze effecten heeft. Omgekeerd lijkt er geen enkele reden te zijn om suppletie op indicatie te ontraden.

CONCLUSIE

Als huisartsen de aanbeveling in de transmurale afspraak opvolgen en patiënten met een verlaagde eGFR jaarlijks gaan screenen op metabole stoornissen, zullen zij bij zeer veel patiënten afwijkingen vinden. De testresultaten zullen vaak de vraag oproepen in hoeverre ze klinisch relevant zijn en hoe nu te handelen. Overleg met de nefroloog, eventueel via telenefrologie, kan daarbij behulpzaam zijn.

Er is op dit moment geen wetenschappelijk bewijs dat de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie in de huisartsenpraktijk het risico op hart- en vaatziekten reduceert, maar de gedachte lijkt wel logisch in het licht van de gevonden associaties.

Wij pleiten er dan ook voor, in navolging van de Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade, om patiënten met CNS en een verhoogd PTH in de eerste lijn te behandelen met colecalciferol en als dit onvoldoende effect heeft, met calcitriol. Daarbij is onderzoek nodig naar de langetermijneffecten van deze behandeling in relatie tot het optreden van hart- en vaatziekten. ■

Tabel 3 Kenmerken van de geselecteerde patiënten met een verlaagde eGFR (n = 370)

	PTH > 7 pmol/l	PTH normaal	Significant verschil
Aantal (% totaal)	223 (60%)	147 (40%)	
Diabetes mellitus type 2, n (%)	63 (28%)	38 (26%)	
Cardiovasculair risico, n (%)	160 (72%)	109 (74%)	
Leeftijd, jaren (SD)	78 (11)	72 (12)	p < 0,01
Gemiddelde eGFR, ml/min/1,73 m ² (SD)	38 (8)	44 (9)	p < 0,01
eGFR, n (%)			
■ 45-60 ml/min/1,73 m ²	31 (38%)	51 (62%)	p < 0,01
■ 30-45 ml/min/1,73 m ²	161 (64%)	90 (36%)	p < 0,01
■ < 30 ml/min/1,73 m ²	31 (84%)	6 (16%)	p < 0,01
Geslacht man, n (%)	82 (37%)	50 (34%)	p < 0,01
Rokers, n (%)	20 (9%)	16 (11%)	
Gemiddelde BMI, kg/m ² (SD)	29 (5) (SD)	29 (5)	
Vitamine D verlaagd, n (%) ^a	104 (49%)	36 (26%)	p < 0,01
Calcium verhoogd, n (%)	15 (7%)	15 (10%)	
Fosfaat verhoogd, n (%)	1 (1%)	2 (1%)	
Serumalbumine verlaagd, n (%)	5 (2%)	4 (3%)	

^a De vitamine-D-bepaling is uitgevoerd bij 211, respectievelijk 137 patiënten.

LITERATUUR

- 1 Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, De Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
- 2 Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-51.
- 3 De Grauw WJC, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S, Gaillard CAJM, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade. *Huisarts Wet* 2009;52:586-97.
- 4 Van der Meer V, Wienders HP, Grootendorst DC, De Kanter JS, Sijpkens YW, Assendelft WJ, et al. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus type 2 or hypertension in general practice. *Br J Gen Pract* 2011;60:884-90.
- 5 Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundstrom J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765-71.
- 6 NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:14-28.
- 7 Melamed ML, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundstrom J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006;70:351-7.
- 8 Shoben AB, Rudser KD, De Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1613-9.
- 9 Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168:397-403.
- 10 Scherpier-de Haan ND. Optimising chronic kidney disease management in primary care [proefschrift]. Nijmegen: Radboud Universiteit, 2013.
- 11 Scherpier-de Haan ND, Vervoort GMM, Van Weel C, Mulder J, Wetzels JFM, De Grauw WJC. Abnormal serum parathyroid hormone, calcium or phosphate in patients with chronic kidney disease in primary care. *Austin J Nephrol Hypertens* 2014;1:1027.
- 12 Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
- 13 Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, Li S, Wang C, Collins AJ, et al.; Kidney Early Evaluation Program Investigators. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51:S56-68.
- 14 Scherpier-de Haan ND, Van Gelder VA, Van Weel C, Vervoort GMM, Wetzels JFM, De Grauw WJC. Initial implementation of a web-based consultation process for patients with chronic kidney disease. *Ann Fam Med* 2013;11:151-6.
- 15 Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/15.