

Des critères d'inclusion plus adéquats pour le trajet de soins insuffisance rénale chronique*

Une note critique concernant le trajet de soins

Dans ce commentaire, nous remettons en question les critères d'inclusion actuels pour le trajet de soins consacré à l'insuffisance rénale chronique et proposons d'autres critères d'inclusion mieux étayés.

L'insuffisance rénale chronique est, en partie à cause du vieillissement de la population, une pathologie chronique très fréquente. L'introduction du trajet de soins pour l'insuffisance rénale chronique par l'INAMI avait pour but d'offrir un cadre de travail pour la délivrance de soins complexes à ces patients. Bien que l'introduction de ce trajet de soins ait de nombreux avantages, nous remettons en question les critères d'inclusion dans ce trajet de soins. En effet, les critères actuels (un débit de filtration glomérulaire estimé ou DFGe chroniquement inférieur à 45 ml/min/1.73m² et/ou une protéinurie > 1g /24h) impliquent qu'un nombre considérable de personnes âgées entrent en ligne de compte pour le trajet de soins alors que le risque d'un bon nombre d'entre elles d'atteindre l'insuffisance rénale terminale est assez limité. Nous proposons d'autres critères d'inclusion basés sur des études de longue durée. Ces critères sont fondés sur les paramètres suivants: le DFGe et son évolution, l'âge du patient, l'albuminurie et les complications métaboliques éventuelles de l'insuffisance rénale.

G. Van Pottelbergh ^{1,2}, N. Demoulin ³, M. Jadoul ³, K. Claes ⁴, J. Degryse ^{1,2}

INTRODUCTION

Le trajet de soins pour l'insuffisance rénale chronique (IRC) a été lancé le 1^{er} juin 2009. L'objectif des trajets de soins est d'organiser et de coordonner la prise en charge, le traitement et le suivi des patients atteints d'une maladie chronique, et dans le cas du trajet de soins IRC, des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Pour être inclus dans ce trajet de soins, le patient doit remplir certaines conditions générales (avoir un dossier médical global et une consultation bi-annuelle chez le médecin généraliste et annuelle chez le néphrologue) et quelques conditions spécifiques à la maladie. Les critères spécifiques pour l'insuffisance rénale chronique sont un débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD (DFGe) inférieur à 45 ml/min/1.73m² à deux reprises avec un intervalle d'au moins 3 mois et/ou une protéinurie supérieure à 1 g par jour, également confirmée par une seconde mesure.

Vu l'impact énorme des thérapeutiques de suppléance rénale sur la qualité de vie du patient, leur coût élevé (en 2009, plus de 350 millions d'euros du budget de l'INAMI ont été dépensés pour la dialyse) et la mortalité cardiovasculaire significativement accrue des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique (1), c'est à juste titre que la politique des soins de santé se préoccupe de cette maladie. En ce sens, une attention particulière a été consacrée à ce groupe de patients grâce à l'introduction du trajet de soins IRC. Ce trajet de soins offre également un cadre pour le partage des soins de santé ("shared care") délivrés aux patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés. Malgré ces avantages, nous remettons en question dans ce commentaire à la fois la base scientifique et la faisabilité des critères d'inclusion actuels pour ce trajet de soins.

PROBLÈMES AVEC LES CRITÈRES D'INCLUSION ACTUELS

Le grand problème des critères actuels est que leur application stricte permet l'inclusion d'un 'trop' grand nombre de patients. Sur la base d'études épidémiologiques (2) et de notre recherche en cours (3) et des informations provenant de la base de données Intego (un registre basé sur des dossiers électroniques des médecins généralistes en Flandre), nous pouvons estimer qu'environ 10% des sujets entre 70 et 80 ans et environ 20% des plus de 80 ans ont un DFGe inférieur ou égal à 45 ml/min/1.73m². En extrapolant ces chiffres à la population belge (<http://statbel.fgov.be>), cela signifierait qu'à peu près 185,000 belges de plus de 70 ans entrent en ligne de compte pour l'inclusion dans ce trajet de soins. Même en admettant que seulement la moitié de ce groupe veuille/puisse participer à un trajet de soins ambulatoire, ce groupe reste très nombreux, ce qui dans le contexte actuel n'est pas réaliste, tant au niveau du suivi que sur le plan budgétaire.

MOTS-CLEFS

Trajet de soins, insuffisance rénale chronique, critères d'inclusion, protéinurie

CONFLITS D'INTÉRÊTS POSSIBLES

Gijs Pottelbergh est titulaire d'un mandat de chercheur prédoctoral du FWO, le pendant flamand du FNRS.

* publié également en néerlandais dans le Tijdschrift voor geneeskunde

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LE RISQUE D'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE

Les études permettent d'identifier les patients à risque accru de développer une insuffisance rénale terminale (IRT) (4-7). Ce sont précisément ces patients qui devraient



prioritairement être inclus dans un programme de soins multidisciplinaires. Les facteurs prédictifs de l'arrivée en IRT sont :

1. L'âge du patient

Il est démontré que si les autres facteurs de risque sont équivalents, un âge plus élevé est associé avec un risque significativement plus faible de développer une IRT (4). Les patients âgés sont plus à risque de mourir que d'arriver en IRT que les patients plus jeunes. Ceci est bien démontré dans la population générale comme chez les patients référés aux néphrologues (5). Le tableau I montre l'incidence d'IRT en fonction du DFGe et de l'âge chez 209,622 vétérans américains. Dans chaque catégorie de DFGe, l'incidence d'IRT diminue avec l'âge (les patients décédant avant d'arriver en IRT) (4).

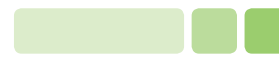
2. Le DFGe et l'albuminurie/la protéinurie

Il est préférable (car validé et plus facile) de détecter et monitorer la protéinurie au moyen d'une mesure du rapport protéinurie/

créatininurie ou du rapport albuminurie /créatininurie chez les patients porteurs d'une IRC. En utilisant le rapport albuminurie/créatininurie, on parle de microalbuminurie à partir de 20 mg/g chez les hommes et 30 mg/g chez les femmes, et de macroalbuminurie à partir de 200 mg/g chez les hommes et 300 mg/g chez les femmes (en raison d'une créatininurie plus faible chez la femme).

Auparavant, les stades de l'insuffisance rénale chronique étaient basés sur le DFGe uniquement. Actuellement une littérature croissante plaide en faveur d'une classification basée sur le DFGe et l'albuminurie/ la protéinurie en raison de son pouvoir prédictif d'IRT. Une méta-analyse récente (6) a analysé le pouvoir prédictif du DFGe et de l'albuminurie (sur tigelette ou quantifiée) quant au devenir rénal chez 845,125 patients de la population générale (9 cohortes) et 173,892 patients à haut risque rénal (8 cohortes, diabétiques, antécédents cardio-vasculaires et insuffisants rénaux chroniques). Les auteurs ont trouvé que le risque relatif de la population générale d'arriver en IRT (comparé à des patients avec une fonction rénale normale) était de 3.69 pour un DFGe de 60 ml/min, 29.3 pour un DFGe de 45 ml/min et 454.9 pour un DFG de 15 ml/min. De même ce risque relatif (comparé aux patients normoalbuminuriques) était de 4.87 pour un rapport

Tableau I – Incidence d'insuffisance rénale terminale (IRT) selon l'âge et le DFGe à l'inclusion chez des vétérans américains (Référence 4)			
DFGe (ml/min/1.73m²)	Age	Incidence d'IRT par 100 personne-années (intervalle de confiance de 95%)	Risque relatif de développer une IRT (intervalle de confiance de 95%)
≥ 60	18 - 44	0.02 (0.01-0.02)	1.00 (référence)
	45 - 54	0.03 (0.02-0.03)	1.58 (1.27-1.95)
	55 - 64	0.03 (0.02-0.03)	1.25 (1.00-1.56)
	65 - 74	0.03 (0.02-0.04)	0.95 (0.76-1.19)
	75 - 84	0.03 (0.02-0.04)	0.90 (0.71-1.14)
	85 - 100	0.01 (0.00-0.01)	0.48 (0.26-0.90)
45-59	18 - 44	0.29 (-0.03-0.61)	1.00 (référence)
	45 - 54	0.58 (0.42-0.73)	1.63 (0.83-3.11)
	55 - 64	0.32 (0.24-0.40)	0.77 (0.40-1.46)
	65 - 74	0.19 (0.15-0.23)	0.43 (0.23-0.81)
	75 - 84	0.11 (0.08-0.15)	0.26 (0.14-0.50)
	85 - 100	0.09 (0.03-0.15)	0.22 (0.09-0.49)
30-44	18 - 44	6.19 (3.98-8.39)	1.00 (référence)
	45 - 54	3.59 (2.94-4.23)	0.59 (0.45-0.77)
	55 - 64	2.15 (1.82-2.47)	0.32 (0.25-0.42)
	65 - 74	1.27 (1.12-1.43)	0.19 (0.15-0.24)
	75 - 84	0.61 (0.52-0.71)	0.10 (0.08-0.13)
	85 - 100	0.23 (0.10-0.35)	0.04 (0.03-0.07)
15-29	18 - 44	20.29 (13.35-27.22)	1.00 (référence)
	45 - 54	17.19 (14.82-19.56)	0.75 (0.61-0.93)
	55 - 64	15.01 (13.30-16.61)	0.60 (0.49-0.73)
	65 - 74	9.31 (8.41-10.21)	0.36 (0.30-0.45)
	75 - 84	6.31 (5.65-6.96)	0.26 (0.21-0.32)
	85 - 100	2.65 (1.64-3.67)	0.12 (0.09-0.17)
<15	18 - 44	67.49 (39.39-95.58)	1.00 (référence)
	45 - 54	80.83 (65.64-96.00)	0.93 (0.73-1.19)
	55 - 64	78.51 (66.93-90.09)	0.81 (0.63-1.03)
	65 - 74	51.10 (44.20-58.00)	0.55 (0.43-0.70)
	75 - 84	44.78 (38.26-51.30)	0.47 (0.37-0.60)
	85 - 100	29.23 (0.03-58.43)	0.22 (0.15-0.34)



albuminurie/créatininurie (RAC) de 30 mg/g, 13.4 pour un RAC de 300 mg/g et 28.4 pour un RAC de 1000 mg/g. L'incidence d'IRT (par 1000 patients-années) dans la population générale selon le DFGe, l'albuminurie et l'âge < ou > 65 ans est reprise dans le tableau II et la répartition des patients selon le DFGe et l'albuminurie dans les 2 catégories d'âge dans le tableau III. On constate que l'incidence d'IRT est inversement corrélée au DFGe et directement corrélée à l'albuminurie chez les patients âgés de < et > 65 ans. L'incidence absolue d'IRT est plus élevée chez les patients âgés > 65 ans (0.73/1000 vs 0.23 années-patients) alors que le risque relatif de développer une IRT par rapport aux patients avec un DFGe > 60 ml/min et normoalbuminurique est plus important chez les patients < 65 ans que ceux de > 65 ans pour un même groupe de DFGe et d'albuminurie. Ceci s'explique par un pourcentage plus important de patients avec un DFGe bas et/ou une albuminurie élevée chez les patients âgés de > 65 ans. On remarque par ailleurs que 8.8% des patients âgés de > 65 ans ont un DFGe < 45 ml/min/1.73m² (7.32+1.36+0.11) vs 0.44% des patients de < 65 ans. A partir de cette méta-analyse, les auteurs ont proposé une stratification du risque de développer une IRT selon le DFGe et l'albuminurie (tableau IV) (7). C'est en nous aidant de ces données, que nous proposons

des nouveaux critères pour l'inclusion dans les trajets de soins (prochaine section).

Le tableau V montre le risque relatif de développer une IRT à 10.3 ans selon le DFGe et la protéinurie chez 11241 patients âgés de plus de 70 ans d'une étude longitudinale de la cohorte de Hallan *et al.* (8-9). Il s'agit d'une étude d'un échantillon représentatif de la population générale en Norvège, un pays dont la population a bien des similitudes environnementales et de background génétique avec le nôtre. Faute de données belges similaires, il est licite d'extrapoler à partir de ces données. Il convient de noter que le risque absolu de développer une insuffisance rénale terminale pour le groupe de référence de patients avec un DFGe de plus de 60 ml/min/1.73m² sans albuminurie, est d'environ 4 par 100.000 années-patients. Pour le groupe avec un risque relatif très élevé (par exemple un débit de filtration glomérulaire de 15 à 29 ml/min avec macroalbuminurie), le risque de développer une insuffisance rénale terminale est d'environ 4% par an. Ce risque absolu assez faible explique en outre pourquoi nous affirmons que les patients avec un DFGe entre 30 et 44 ml/min/1.73m² sans microalbuminurie, présentent un faible risque absolu de développer une insuffisance

Tableau II – Incidence d'IRT (par 1000 patients années) de la population générale selon le DFGe et l'albuminurie (Référence 6)

Tous les patients						Patients classés selon l'âge									
						< 65 ans					> 65 ans				
DFGe	Albuminurie					Albuminurie					Albuminurie				
	1	2	3	4	Tous	1	2	3	4	Tous	1	2	3	4	Tous
>105	0.04		0.13	0.75	0.06	0.03		0.14	0.78	0.05	0.09		0.00	0.00	0.11
90-104			0.05	0.57				0.06	0.39				0.00	2.38	
75-89			0.11	2.35				0.11	2.75				0.12	0.00	
60-74			0.27	2.66				0.18	3.15				0.45	1.81	
45-59	0.12	0.77	1.44	5.13	0.34	0.02	1.11	1.87	8.42	0.34	0.21	0.57	1.19	2.52	0.33
30-44	1.03	1.55	9.15	27.1	4.02	2.71	5.06	18.6	40.3	10.3	0.70	0.79	7.19	20.6	2.59
15-29	9.05	19.5	37.7	128	43.0	25.6	87.9	86.3	195	113	6.40	6.19	24.5	85.9	23.2
Tous	0.09		1.61	14.9	0.31	0.06		1.14	14.3	0.23	0.25		2.72	16.7	0.73

Groupes d'albuminurie/créatininurie: 1 = < 10 mg/g (ou tige négative); 2 = 10-29 mg/g (ou traces d'albuminurie à la tige); 3 = 30-299 mg/g (ou 1+ d'albuminurie à la tige); 4 = > 300 mg/g (ou > 2 croix d'albuminurie à la tige)

Tableau III – Distribution des patients en fonction du DFGe et de l'albuminurie/créatininurie (Référence 6)

Tous les patients						Patients classés selon l'âge									
						< 65 ans					> 65 ans				
DFGe	Albuminurie					Albuminurie					Albuminurie				
	1	2	3	4	Tous	1	2	3	4	Tous	1	2	3	4	Tous
>105	86.3		0.30	0.11	89.6	91.7		0.33	0.12	94.6	61.3		0.14	0.04	65.1
90-104			0.50	0.17				0.54	0.18				0.30	0.10	
75-89			0.84	0.29				0.85	0.28				0.84	0.29	
60-74			0.79	0.30				0.64	0.24				1.45	0.59	
45-59	7.36	0.52	0.40	0.23	8.51	4.18	0.24	0.18	0.12	4.72	22.2	1.82	1.44	0.74	26.2
30-44	1.13	0.13	0.16	0.15	1.56	0.22	0.03	0.04	0.06	0.34	5.38	0.64	0.75	0.56	7.32
15-29	0.14	0.03	0.05	0.08	0.31	0.02	0.01	0.01	0.04	0.08	0.70	0.14	0.24	0.28	1.36
<15	0.01	0.00	0.01	0.02	0.04	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.06	0.11
Tous	95.6		3.05	1.35	100	96.3		2.59	1.07	100	92.1		5.17	2.64	100

Groupes d'albuminurie/créatininurie: 1 = < 10 mg/g (ou tige négative); 2 = 10-29mg/g (ou traces d'albuminurie à la tige); 3 = 30-299 mg/g (ou 1+ d'albuminurie à la tige); 4 = > 300 mg/g (ou > 2 croix d'albuminurie à la tige)



Tableau IV – Risque relatif dans la population générale de développer une insuffisance rénale terminale par rapport aux personnes normoalbuminuriques et avec un DFGe ≥ 60 ml/min/1.73m² (référence 7)

DFGe (ml/min/1.73m ²)	ACR<10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥ 300
>105	1 (Ref)	1 (Ref)	7.8	18
90-104			11	20
75-89			3.8	48
60-74			7.4	67
45-59	5.2	22	40	147
30-44	56	74	294	763
15-29	433	1044	1056	2286

ACR : rapport albuminurie/créatininurie en mg/g

Tableau V – Risque relatif de développer une insuffisance rénale terminale en fonction du DFGe et de l'albuminurie (suivi médian de 10.3 années) des patients âgés de > 70 ans de l'étude HUNT2 (Références 8-9)

DFGe (ml/min.1.73m ²)	Albuminurie	Risque relatif de développer une insuffisance rénale terminale
≥ 60	Sans	1 (référence)
	Micro	18
	Macro	110
45-59	Sans	12
	Micro	61
	Macro	302
30-44	Sans	25
	Micro	183
	Macro	934
15-29	Sans	120
	Micro	765
	Macro	982

rénale terminale (environ 1/1000 patients-années), alors que leur risque relatif est nettement élevé.

3. Autre facteurs

- **L'évolution du DFGe dans le temps** : Une diminution du DFGe de 10 ml ou plus par 5 ans (ou de > 2.5 ml/min/an) est considérée comme une évolution rapide et augmente le risque de progression vers une insuffisance rénale terminale (10).
- **Le diabète et l'hypertension** (+ tabagisme, dyslipidémie, obésité..).
- **les complications de l'insuffisance rénale que sont l'anémie, l'hyperparathyroïdie, l'hyperphosphorémie et l'acidose**: ces complications sont aussi des reflets autres de l'insuffisance rénale, le rein ayant d'autres fonctions que la filtration glomérulaire.

CRITÈRES D'INCLUSION ALTERNATIFS

Sur base des données de la littérature et notre expérience, nous proposons d'autres critères d'inclusion pour les trajets de soins dans l'IRC (tableau VI).

Nous avons défini deux groupes de patients selon leur risque de développer une IRT. Nous proposons que les patients à risque élevé soient inclus dans le trajet de soins. Pour les patients à risque intermédiaire, nous proposons une mise au point avant que le patient informé et son médecin généraliste décident ensemble, après avis du néphrologue, si un suivi multidisciplinaire (et donc inclusion dans le trajet de soins) est souhaitable. La première démarche du médecin généraliste dans une telle mise au point diagnostique sera un examen sanguin complet: c'est-à-dire DFGe (+ l'évolution du DFGe dans le temps) et albuminurie, mais aussi hémoglobine, (+ bilan martial, vitamine B12 et acide folique en cas d'anémie), urée, acide urique, Na, K, Cl, HCO₃, Ca, P, 25 OH- vitamine D, parathormone profil lipidique, glucose et hémoglobine A1C chez les patients diabétiques. En fonction des complications éventuelles liées à l'IRC, de la néphropathie, de l'importance de l'albuminurie et de l'évolutivité de l'IRC, le patient sera ou non inclus dans le trajet de soins.

Nous avons inclus des valeurs d'albuminurie dans les nouveaux critères. Il n'y a à ce jour pas de méthode validée pour convertir le rapport albuminurie/créatininurie en protéinurie/créatininurie ou vice versa. Dans une étude comparant le pouvoir prédictif de la protéinurie et de l'albuminurie quant au devenir rénal et à la mortalité, le rapport protéinurie/albuminurie était de 2.6-2.9 sur les récoltes urinaires de 24h (11). Les K/DOQI recommandent d'utiliser le rapport albuminurie/créatininurie pour l'évaluation et le suivi des patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique. Ils rajoutent que le rapport protéinurie/créatininurie

Tableau VI – Critères proposés (revus) pour l'inclusion dans les trajets de soins insuffisance rénale chronique	
Inclusion (risque élevé)	
	Tous les patients avec un DFGe chroniquement (> 3 mois) inférieur à 30 ml/min/1.73 m2
	Les patients avec un DFGe entre 30 et 45 ml/min/1.73m2 et une macroalbuminurie > 300 mg/jour *
Mise au point diagnostique (risque intermédiaire)	
	– Les patients de moins de 75 ans avec un DFGe entre 30 et 45 ml/min/1.73m2 et une microalbuminurie (30- 300 mg/24 h **) – Les patients avec un DFGe entre 30 et 45 ml/min/1.73m2 et une IRC progressive (diminution du DFGe >10 ml/min en 5 ans de temps ou de > 5 ml/min en 2 ans) – Les patients avec un DFGe > 45 ml/min/1.73m2 et une macroalbuminurie (> 300 mg/24h *)
* ou albuminurie/créatininurie > 200 mg/g chez l'homme et 300 mg/g chez la femme (et/ou protéinurie > 1000 mg/24h ou protéinurie/créatininurie > 1000 mg/g de créatininurie)	
** ou albuminurie/créatininurie 20-200 mg/g chez l'homme et 30-300 mg/g chez la femme	

peut être utilisé si le rapport albuminurie/créatininurie est élevé (> 500-1000 mg/g). En Belgique le dosage de la microalbuminurie n'est pas remboursé hormis chez les patients diabétiques. Nous proposons de doser la protéinurie quand l'albuminurie est > à 300 mg/g de créatininurie. Dans les critères alternatifs proposés pour l'inclusion dans le trajet de soins, nous avons inclus l'équivalent de l'albuminurie en protéinurie (albuminurie de 300 mg correspondant à +/- 900 mg de protéinurie, que nous avons arrondi à 1000 mg par souci de simplicité).

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES CRITÈRES D'INCLUSION ALTERNATIFS

L'avantage des critères proposés est qu'ils sont basés sur des estimations du risque issues d'études de cohorte de longue durée. Ces critères permettent d'inclure principalement les patients avec un risque relatif élevé de développer une insuffisance rénale terminale. Ces critères sont fondés sur les données scientifiques actuellement disponibles et sur l'argument fondamental qu'un suivi multidisciplinaire profite le plus aux patients à risque élevé de développer une insuffisance rénale terminale.

Toutefois, une étude randomisée de grande envergure s'imposerait idéalement pour étudier les effets d'un suivi multidisciplinaire sur différents critères de jugement (mortalité, recours à la dialyse, le temps jusqu'à la nécessité de dialyse, ...). Tant que ce genre d'études avec analyse coût-efficacité n'a pas été mené, nous sommes convaincus qu'avec les critères que nous proposons, nous ciblons le groupe de patients qui bénéficierait le plus du trajet de soins.

CORRESPONDANCE :

Pr M. Jadoul

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint Luc
Département de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10 - B-1200 Bruxelles

¹ Centre Académique de Médecine Générale, KULeuven
² Institut de Recherche Santé et Société, UCLouvain
³ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint Luc, Département de Néphrologie, Bruxelles
⁴ Cliniques universitaires Gasthuisberg, Département de Néphrologie, Leuven

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is an important chronic pathology. The prevalence is rising in western countries due to the “grey epidemic”. In Belgium, care trajectories were designed for multidisciplinary follow up of CKD patients. This had lead to an increased attention for this pathology. On the other hand we question the current inclusion criteria for this care trajectory (estimated glomerular filtration rate (eGFR) chronically below 45 ml/min and/or proteinuria >1g/24h). Using these criteria many elderly patients can be included although a substantial number of them will probably never reach end stage renal disease. We suggest alternative criteria based on longitudinal cohort studies. The parameters used in these alternative criteria are eGFR and its evolution over time, age, albuminuria and metabolic complications of renal failure.

KEY WORDS:

Chronic kidney disease, prognosis, progression, care trajectory albuminuria

Références

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-305.
2. Foley RN, Wang C, Ishani A, Ibrahim HN, Collins AJ. Creatinine-based glomerular filtration rates and microalbuminuria for detecting metabolic abnormalities in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am J Nephrol* 2008; 28 (3): 431-7.
3. Vaes B, Pasquet A, Wallemacq P, Rezzoug N, Mekouar H, Olivier PA, et al. The BELFRAIL (BFC80+) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium. *BMC Geriatr* 2010; 10: 39.
4. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (10): 2758-65.
5. Demoulin N, Beguin C, Labriola L, Jadoul M. Preparing renal replacement therapy in stage 4 CKD patients referred to nephrologists: a difficult balance between futility and insufficiency. A cohort study of 386 patients followed in Brussels. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 220-226.
6. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93-104.
7. Levey AS, de Jong PE, Coresh J. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney int* 2011; 80: 17-28.
8. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1069-1077.
9. Hallan SI, Orth SR. The Conundrum of Chronic Kidney Disease Classification and End-Stage Renal Risk Prediction in the Elderly - What Is the Right Approach? *Nephron Clin Pract* 2010; 116 (4): c307-c316.
10. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/cg73>. 2010
11. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, Hair M, O'Reilly DSJ, Deighan CJ. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 22-28.