

Kliiniline küsimus nr 9

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientide jälgimisel teostada ravitulemuste parandamiseks olenemata põhidiagnoosist (suhkurtõbi, kõrgvererõhktõbi, glomerulonefriit, krooniline interstitsiaalne nefriit (püelonefriit), polütsüstos) samad uuringud (albuminuuria määramine, kreatiniini, eGFR määramine, UHD teostamine) ja samasuguse sagedusega vs mitte?

Tulemusnäitajad: patsiendi elukvaliteet, põhihaiguse ravi tulemuslikkus, kroonilise neeruhaiguse ravi tulemuslikkus, kroonilise neeruhaiguse progresseerumine, neeruasendusravi, hospitaliseerimine, südame-veresoonkonna tüsistused, ravikulu, elulemus, üldsuse vähenemine

Küsimuse vastamisel soovisime leida tõenduspõhiseid andmeid, kas erinevad kroonilist neeruhaigust (sh terminaalset neerupuudulikkust) põhjustavad neeruhaigused vajavad erinevat käsitlust kroonilise neeruhaiguse hindamise suhtes. Juba diagnoositud kroonilise neeruhaiguse jälgimise soovitusel on nn ekspertide arvamusel põhinevad soovitusel, mis on avaldatud KDIGO kroonilise neeruhaiguse ravijuhendis. NICE kroonilise neeruhaiguse ravijuhend tugineb soovitusel KDIGO ravijuhendile. SIGN_2008 keskendub juba diagnoositud kroonilise neeruhaiguse käsitluses ravivõimalustele (vererõhu, düslipideemia, diabeedi jne ohjamine) ning kroonilise neeruhaigusega patsientide jälgimiseks juhiseid ei anna; Malaysia ravijuhend käsitles monitoorimise kuluefektiivsust ja andis soovitusel ultraheliuuringu teostamiseks (kriteeriumid), KHA-CARI juhendis on kroonilise neeruhaiguse jälgimine/hindamine sedavõrd kasin, et see on seekord kliinilise küsimuse vastamisel kõrvale jäetud.

Süsteematisel otsingul teostasime PubMed keskkonnas, kitsendasime otisnguid kättesaadavate täistekstide, metaanalüüside, süsteematisel ülevaadete, mitme keskuse uuringute ja praktiliste ravijuhenditega, randomiseeritud kontrollitud uuringutega:

"hypertension, chronic kidney failure, monitoring",

„glomerulonephritis, chronic kidney disease, screening“

("glomerulonephritis"[MeSH Terms]) AND "chronic kidney disease"[MeSH Terms]"

"glomerulonephritis"[MeSH Terms]) OR "chronic kidney disease"[MeSH Terms]

"glomerulonephritis"[MeSH Terms]) AND screening

„monitoring diabetic nephropathy“

((diabetes[MeSH Terms]) AND chronic renal failure[MeSH Terms]) AND screening

„polycystic kidney disease“[MeSH Terms], monitor

„polycystic kidney disease“[MeSH Terms], assess

„polycystic kidney disease“[MeSH Terms], evaluation

„polycystic kidney disease“[MeSH Terms], screening

("pyelonephritis"[MeSH Terms]) AND screening

„chronic pyelonephritis“

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

<http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>

suures osas on teemakohaselt tegemist on nn ekspertrühma soovitustega, mis tuginevad kliinilisele praktikale ning on madala tõendus põhise väärtusega – soovitud!

2.1.3: Väljenda kroonilise neeruhaiguse progressioon/kulg (Not Graded):

* eGFR alusel neerupuudulikkuse aste (G): >90 [G1], 60–89 [G2], 45–59 [G3a], 30–44 [G3b], 15–29 [G4], alla 15 [G5] ml/min/ 1.73 m²). eGFR langus peaks olema väljendatud kui eGFR astme langus või eGFR langus baasväärtusest

* kiire progressioon tähendab eGFR langust > 5 ml/min/1.73 m² /aastas.

* kroonilise neerupuudulikkuse progressiooni võib kinnitada, väljendades kreatiniini muutust jälgimisperioodil

Ehk korrektne oleks vormistada nt „krooniline neeruhaigus G3b, eGFR 66 → 42 ml/min/1,73 m²

2.1.3: Vaata üle raviskeem (raviskeemi hinnangu vajalike ravimite ning annuste korrigeerimise osas), hinda võimalike taaspöörduvate põhjuste olemasolu (mis võiksid neerufunktsiooni parandada), kaalu konsulteerimist erialaspetsialistiga. (Not Graded)

Ravijuhendiväline küsimus: kas eesmärk on hinnata üksnes neerufunktsiooni või tuleb soovitada ka neerufunktsiooni riskitegurite arvestamist ja sellepõhiseid analüüse/uuringuid?

2.2.1: Leia riskitegurid, mis seostuvad kroonilise neeruhaiguse süvenemisega, arvesta riskitegureid kroonilise neeruhaiguse kulu prognoosimisel. Mis on kroonilise neeruhaiguse põhjus, eGFR?, albuminuuria? Vanus? Sugu? Rass/päritolu? Kõrgvererõhuhaigus? Hüperglükeemia? Düslipideemia? Suitsetamine? Ülekaalulisus? Kardiovaskulaarne haigus anamneesis? Neerutoksilised ained? Muu? (Not Graded)

RATIONALE The rationale for estimating the risk of kidney failure is that it may inform referral, care plans, and other therapeutic strategies, including frequency of monitoring and follow-up. Previous guidelines have not been able to suggest risk equations or relative and absolute risks of specific outcomes but with the data currently available, this is now possible. There are several factors that influence the likelihood and rate of CKD progression including GFR and albuminuria category, the degree of albuminuria, the cause of kidney disease, ongoing exposure to nephrotoxic agents, obesity, hypertension, age, race/ethnicity and laboratory parameters such as Hb (hemoglobin), albumin, calcium, phosphate, and bicarbonate. As some of these risk factors are modifiable they should be actively identified and, if present, be treated as they may impact long-term outcomes including cardiovascular conditions, QOL, and progression of CKD. It is not yet clear what the relative weight of each of these factors is in predicting in an individual whether he/she will have progressive CKD

Hypertension Research (2008) 31, 433–441; doi:10.1291/hypres.31.433

Slower Decline of Glomerular Filtration Rate in the Japanese General Population: A Longitudinal 10-Year Follow-Up Study

Enyu Imai¹, Masaru Horio², Kunihiro Yamagata³, Kunitoshi Iseki⁴, Shigeko Hara⁵, Nobuyuki Ura⁶, Yutaka Kiyohara⁷, Hirofumi Makino⁸, Akira Hishida⁹ and Seiichi Matsuo¹⁰

[Type text]

<http://www.nature.com/hr/journal/v31/n3/pdf/hr200858a.pdf>

A decline in renal function over 10 years was examined in 120,727 individuals aged 40 years or older who participated in the annual health examination program of the two periods over 10 years, 1988–1993 and 1998–2003. Renal function was assessed with estimated glomerular filtration rate (GFR) using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation modified by a Japanese coefficient. The rate of GFR decline in the participants was 0.36 mL/min/1.73 m²/year on average. In the male population aged 50–79, the mean rate of GFR decline was significantly higher in the presence of hypertension than in its absence. The rate of GFR decline was more than two times higher in participants with proteinuria than in those without proteinuria in both sexes. The rate was significantly higher in participants with an initial GFR <50 mL/min/1.73 m² among the groups younger than age 70 and in participants with an initial GFR <40 mL/min/1.73 m² in the group with age 70–79.

Kidney Int. 2006 Jun;69(12):2155-61. Epub 2006 Mar 8.

Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly.

Hemmelgarn BR¹, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, Southern DA, McLaughlin K, Mortis G, Culleton BF.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16531986>

Progression of kidney dysfunction among a community-based cohort of elderly subjects. The cohort included 10 184 subjects 66 years of age or older, who had one or more outpatient serum creatinine measurements during each of two time periods: 1 July to 31 December 2001 and 1 July to 31 December 2003. A mixed effects model, including covariates for age, gender, diabetes mellitus, and comorbidity, was used to determine the rate of decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR, in mL/min/1.73 m²) per year over a median follow-up of 2.0 years. Subjects with diabetes mellitus had the greatest decline in eGFR of 2.1 (95% CI 1.8-2.5) and 2.7 (95% CI 2.3-3.1) mL/min/1.73 m² per year in women and men, respectively. The rate of decline for women and men without diabetes mellitus was 0.8 (95% CI 0.6-1.0) and 1.4 (95% CI 1.2-1.6) mL/min/1.73 m² per year. Subjects with a study mean eGFR <30 mL/min/1.73 m², both those with and without diabetes mellitus, experienced the greatest decline in eGFR. In conclusion, we found that the majority of elderly subjects have no or minimal progression of kidney disease over 2 years. Strategies aimed at slowing progression of kidney disease should consider underlying risk factors for progression and the negligible loss of kidney function that occurs in the majority of older adults.

Käesolevalt olemas olevate uuringute/andmetega, pole võimalik anda tõenduspõhiseid juhiseid, kuidas diagnoositud kroonilist neeruhaigust jälgida, mistõttu tuleb patsiente ja kliinilise probleeme käsitleda juhupõhiselt.

Julgustatakse edasistele uuringutele, mille alusel eGFR ja albuminuuria määramise sagedus oleks optimaalne, et hoida ära tüsistusi (neerupuudulikkuse progresseerumine, surm).

- 1) Määrata nii eGFR kui albuminuuria neeruhaiguse progressiooni hindamiseks
- 2) Neeruhaiguse hindamine dünaamikas peaks olema seda sagedasem mida väljendunum on neerupuudulikkus või mida kiirem progressioon
- 3) Mitte kõik kroonilise neerupuudulikkusega patsiendid ei vaja pingsat jälgimist/monitoorimist – oluline on kliiniline kontekst
- 4) Kuigi neerupuudulikkuse põhjus on oluline progressiooni ennustaja, on kroonilise neeruhaiguse hindamise markeriteks siiski eGFR ning albuminuuria.

[Type text]

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

GFR and albuminuria grid to reflect the risk of progression by intensity of coloring (green, yellow, orange, red, deep red). The numbers in the boxes are a guide to the frequency of monitoring (number of times per year).

Kroonilise neeruhaiguse käsitluses on kesksel kohal eGFR vähenemise ning albuminuuria süvenemise jälgimine - nende näitajate alusel toimub ka kroonilise neerupuudulikkuse hindamine dünaamikas ning progresseerumise hindamine. Ehkki puuduvad ammendavad tõendus põhised teadmised – mida hiljem neerupuudulikkus on avastatud, mida hilisemas staadiumis – seda kiirem on progressioon. Samas tingib arusaamine põhihaigusest oodatava haiguse kulu – nt membranoosne glomerulonefriit progresseerub üldjuhul kiiresti, ent polütsüstilise neeruhaiguse patsientide puhul on jälgimisperiood terminaalse neerupuudulikkuseni üldiselt pikem.

Oleks mõistlik nn riskiskoori arvutamise meetod, ent see käesolevalt puudub.

Riskigrupidena on käsitletud eelkõige patsiendid, kel on diagnoositud krooniline neeruhaigus, kel on kroonilise neeruhaiguseni tüsistuv haigus (nt IgA nefropaatia, diabeetiline nefropaatia, neeruarteri stenoos. Riski hindamisel peaks olema käsitletud ka vanus, rass, sugu, aneemia, kõrgvererõhuhaiguse, kardiovaskulaarhaiguse või diabeedi olemasolu. Analüüsides tuleks arvestada lisaks eGFR, kreatiniinile, albuminuuriale, ka nt proBNP, CRP.

Lisaks õigeaegsele kroonilise neerupuudulikkuse diagnoosimisele ning riski hindamisele, jälgimisele, oleks oluline ka haiguse progresseerumise pidurdamine.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf ja **KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update** <https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/diabetes-ckd-update-2012.pdf> . 262):

[Type text]

oluline on riskitegurite vähendamine, riskitegurite (aneemia, hüpertensioon, atsidoos, hüperfosfateemia, hüpoalbumineemia, hüperparatüreoidism jne) hindamine ja vajadusel sekkumine. Nt vererõhu mõõtmine, vajadusel ravi korraldamine. Samas

3.1.1. alusel vererõhu eesmärkväärtused peaksid olema patsiendipõhised (Not Graded) ning

3.1.20 ei julgusta ega ka keela kusihaape ainevahetust mõjutavate ravimite kasutamist kroonilise neeruhaigusega patsiendil (Not Graded) .

3.3.1: täiskasvanutel, kel GFR alla 45 ml/min/1,73m² ehk G3b-G5 soovivad eksperdid määrata seerumist kaltsium, fosfaat, PTH, ALP vähemasti korra (1C)

4.1.5: patsientidel, kel on krooniline neeruhaigus ning südamepuudulikkus – iga raviskeemi tõhustamise või üldseisundi halvenemisele peaks järgnema eGFR ja seerumi kaaliumi hindamine (Not Graded)

KDIGO ravijuhendi tabel 32 loetleb üles ravimid, mille kasutamist ning annust kroonilise neeruhaigusega patsiendil juhupõhiselt hindama.

(nt AKEI, ARB, digoksiin, beetablokaatorid, analgeetikumid, opioidid, makroliidid, tetratsükliinid, sulfonüüluuread, metotreksaat jne)

4.6.9: Kroonilise neeruhaiguse kulgu sekkumine, vähendamaks haiglaravi vajadust ning suremust peab alati arvestadama kaasuvaid haiguseid, eriti kardiovaskulaarseid haiguseid! (Not Graded)

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_BP_GL.pdf

2.1: Vererõhu eesmärkväärtused peaksid olema patsiendipõhised, arvestada tuleks patsiendi vanust ning kaasuvaid haiguseid, kaasnevaid kardiovaskulaarseid haiguseid, neeruhaiguse süvenemise riski, nefropaatia olemasolu (diabeedipatsiendid!), *tolerance of treatment*. (Not Graded)

2.2: Küsi patsientidelt peeringluse kohta, ole valvas asendsõltuva hüpotensiooni osas, kui raviskeemis on vererõhuravimid. (Not Graded)

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf

Hindamine ja käsitlemine rajaneb neerufuktsiooni hindamisele – eelkõige tuleb hinnata proteinuuriat ning glomerulaarfiltratsiooni. 24h-proteinuuria on valguerituse kvantitatiivsel määramisel endisel „kuldstandard“. Oluline on preanalüütika!

Valk/kreatiniin või albumiin/kreatiniin juhuslikus uriinist või esmases hommikusest uriinist on siiski praktiline alternatiiv 24h- uriinianalüüsile.

Nefrootilise sündroomi definitsiooniks on proteinuuria (>3.5 g per 24 hours (in children, 40 mg/m² /hr or PCR 2000 mg/g [200 mg/ mmol] or 300 mg/dl or 3 p on urine dipstick) + hüpoalbumineemia + tursed. Asümptomaatiline proteinuuria on valgukaotus 0,3...1,5g/24h ning nefrootilise sündroomi kliiniliste sümptomite puudumine. Sellegipoolest on kvantitatiivsel määramisel väga oluline roll haiguse monitoorimises. Käesolevalt pole piisavalt tõendus põhjust informatsiooni, et soovitada glomerulonefriidi hindamiseks IgG, beeta-2-mikroglobuliini, retinool-seostuva valku või alfa-1makroglobuliini.

Soovitatakse Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 4 valemist eelistamist.

Diagnoosiks on vajalik neerubiopsia!

MALAYSIA Management of Chronic Kidney Disease in Adults rõhutab, et kroonilise neeruhaiguse varasem avastamine ja õigeaegne sekkumine parandab tulemusi. Üldpopulatsiooni skriinimine ei ole kulutõhus, seetõttu tuleks skriinida siiski riskigrupp patsiente.

[Type text]

Ravijuhend käsitleb ka ultraheliuuringu teostamise vajadust kroonilise neeruhaigusega patsientide kuseteede hindamiseks, obstruktiivse neeruhaiguse avastamiseks, neerude suuruse ja kuju (sümmeetrilisuse), armistumise visualiseerimiseks ning polütsüstilise neeruhaiguse hindamiseks, **Juhised ultraheliuuringu teostamiseks:**

- Kiire neerufunktsiooni alanemine (eGFR üle 5 ml/min/1,73 m² aastas või üle 10 ml/min/1,73 m² viie aasta vältel)
- Makrohematuria või püsiv mikrohematuria
- Urotrakti obstruktsiooni sümptomid või anamnees
- Perekonnaanamneesis polütsüstiline neeruhaigus (>20 aasta vanustel)
- Krooniline neerupuudulikkus G4 ja G5
- Neerubiopsia vajadusel

NICE: Chronic Kidney Disease Progression of chronic kidney disease

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/cg182-chronic-kidney-disease-update-full-guideline3>

eGFR hindamine korduvalt aastate vältel on vahend hindamaks tulemit, ent see, kui sageli neerufunktsiooni hindama on senini üksnes kokkulepe/arvamus. (Table 46).

Table 46: Table on frequency of monitoring from CG73

Measurement of eGFR: how often? ^a		
Annually in all at-risk groups.		
During intercurrent illness and peri-operatively in all patients with CKD.		
Exact frequency should depend on the clinical situation. The frequency of testing may be reduced where eGFR levels remain very stable but will need to be increased if there is rapid progression.		
Stage	eGFR range (ml/min/1.73 m ²)	Typical testing frequency
1 and 2	≥60 + other evidence of kidney disease	12 monthly
3a and 3b	30-59	6 monthly
4	15-29	3 monthly
5	<15	6 weekly

(a) The information in this table is based on GDG consensus and not on evidence.

The purpose of this question was to determine how frequently the key measures of CKD, GFR and proteinuria, should be monitored in people with CKD.

Konsensuslik ekspertgrupi arvamus põhineb 11 uuringul (8 retroseptiivset kohortuuringut, ülejäänud jälgimisperioodiga uuringud).

[Type text]

7.1.5

- **patsientide hulgas, kel on aasta jooksul oluline eGFR langus on suremus kahekordne võrrelduna grupiga, kus eGFR jäi stabiilseks** – põhineb hea kavitteediga uuringul (Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CKT et al. *One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk. American Journal of Nephrology.* 2012; 36(1):41-49);
- **mida madalam on eGFR ning mida väljendunum albumiin/kreatiniin suhe, seda suurem on suremusrisk** (Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, Elsayed E, Griffith JL, Salem DN et al. *Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology.* 2007; 18(3):960-966 ;
Hoefield RA, Kalra PA, Baker P, Lane B, New JP, O'donoghue DJ et al. *Factors associated with kidney disease progression and mortality in a referred CKD population. American Journal of Kidney Diseases.* 2010; 56(6):1072-1081
Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. *Variability and Risk Factors for Kidney Disease Progression and Death Following Attainment of Stage 4 CKD in a Referred Cohort. American Journal of Kidney Diseases.* 2008; 52(4):661-67)
- **eGFR langus tähendab 4-5 kordset riski lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekkeks; samas eGFR suurenemine ostus kaitsvaks teguriks terminaalse neerupuudulikkuse tekke osas** (Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CKT et al. *Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. Nephrology Dialysis and Transplantation.* 2012; 27(10):3835-3843)
- **keskmise kuni madala kvaliteediga tõendus on, et suurenev proteiinuuria on seostatav kroonilise neerupuudulikkuse progressiooniga kui eGFR langeb 15... 10ml/min/1.73 m² või 25%** (Marks A, Fluck N, Prescott GJ, Robertson LM, Simpson WG, Smith WC et al. *Definitions of progression in chronic kidney disease – predictors and relationship to renal replacement therapy in a population cohort with 6 years follow-up. Nephrology Dialysis and Transplantation.* 2013; Epub) **sama uuring leidis, et G4 neerupuudulikkus jõuab 5 x suurema tõenäosusega neeruasendusravini kui G3 neerupuudulikkus; sama ACR >30 vs proteiinuuria puudumine**

7.1.6

- **neeruhaiguse monitoorimise (eGFR, kreatiniin, ACR) sagedus tuleks kokku leppida patsiendiga, kel on krooniline neeruhaigus või risk kroonilise neeruhaiguse tekkimiseks; sealjuures tuleb meeles pidada, et krooniline neeruhaigus ei progresseeru kõikidel inimestel [new 2014]**
- Monitoorimise sageduse juhis on KDIGO 2012 tabel, kuid oluline on patsiendipõhine lähenemine , arvestama peaks:**
- o kroonilise neeruhaiguse põhjus
 - o eGFR ja ACR dünaamika (NB! Kroonilise neeruhaiguse süvenemine ei pruugi olla lineaarne)
 - o kaasuvad haigused, sh südamepuudulikkus
 - o tarvitatavad ravimid, raviskeemide muutus (RAAS antagonistid, NSAID, diureetikumid)
 - o käimasolevad (intercurrent) haigused
 - o kas on valitud konservatiivne taktika kroonilise neeruhaiguse edasises ravis [new 2014]

7.2.4

[Type text]

Neerufunktsiooni langust tervetel täiskasvanutel on käsitletud kaks ristlääbilõikelist uuringut, mis näitasid, et vanuse suurenemisel vähenes eGFR; (Wetzels JF, Kiemeney LA, Swinkels DW, Willems HL, den HM. *Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. Kidney International. 2007; 72(5):632-637*) (Level 3)

Neeruhaigusega mehed vs urotraktihaigusega mehed – kreatiniini kliirensi osas puudus oluline erinevus. (Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. *Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney International. 1984; 26(6):861-868*) (Level 3)

PREVEND kohortuuringus eGFR langus oli oluliselt väljendunud patsientidel, kel oli makroalbuminuuria: –7.2 versus –2.3 ml/min/1.73 m², ühtlasi oli eGFR langus väljendunud diabeedipatsientidel vs mittediabeetikutega.

7.2.6

- **Kroonilise neeruhaiguse kiirenenud süvenemine, kui**

- o **12 kuu jooksul on järjepidev eGFR langus 25% või rohkem + muutub neerupuudulikkuse staadium**

- o **eGFR vähenemine 15 ml/min/1.73 m² per year. [new 2014]**

- Kroonilise neeruhaiguse süvenemise õigeaegselt tuvastamiseks:

- **hankige vähemalt 3 eGFR hindamist mitte vähema kui 90 päeva jooksul**

- **esmakordselt avastatud eGFR languse korral määrata eGFR uuesti kahe nädala jooksul, et välistada ägedat eGFR langust (nt äge neerupuudulikkusem RAAS antagonistidest)**

- o Kiirem eGFR langus tähendab ka suuremat riski lõppstaadiumi neerupuudulikkuseks

7.3.2 Kõrgvererõhuhaigus, diabeet, proteiinuuria(albuminuuria) on kindlad tegurid, mis soodustavad kroonilise neeruhaiguse progressiooni. Kirjanduses on riskiteguritena käsitletud ka kardiovaskulaarhaiguseid, ägeda neerupuudulikkust, ülekaalulisust, suitsetamist, obstruktsiooni kuseteedes, pidevad NSAID-ravi. (Uuringud, mis kajastaksid kuseteede obstruktsiooni või ägeda neerupuudulikkuse mõju kroonilise neerupuudulikkuse progresseerumisele).

7.3.4 Diabeetilise nefropaatiaga **suitsetajatel** on kohortuuringu alusel oluliselt suurem risk (tõenäosusega 20%) eGFR langusele vs mitesuitsetajatega ja seda isegi vaatamata diabeediravile, diabeedi tüübile, retinopaatiale, vanusele või proteiinuuriale. (Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. *Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Nephrology Dialysis and Transplantation. 2005; 20(11):2414- 2419*) (Level 2+)

Juhtkontrolluuringus **aspiriini tarvitamine** rohkem kui 500 g/aastas tõstis kroonilise neeruhaiguse riski (adjusted OR 3.3, 95% CI 1.4–8 Regulaarne aspiriini tarvitamine seostus kroonilise neeruhaiguse suurenenud riskiga patsientidel, kel oli diabeetiline nefropaatia, glomerulonefriit, nefroskleroos või pärilik neeruhaigus. võrreldes aspiriini mittetarvitajatega. (Ford CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB et al. *Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. New England Journal of Medicine. 2001; 345(25):1801-1808*) (Level 2+)

Uuringute puudumisele vaatamata leidis ekspertgrupp, et **obstruktsioon** viib kroonilise neeruhaiguse progressioonini, kui obstruktsioon on jäetud lahendamata. Samamoodi nähti olulise riskina ka **ägedat neerupuudulikkust**.

[Type text]

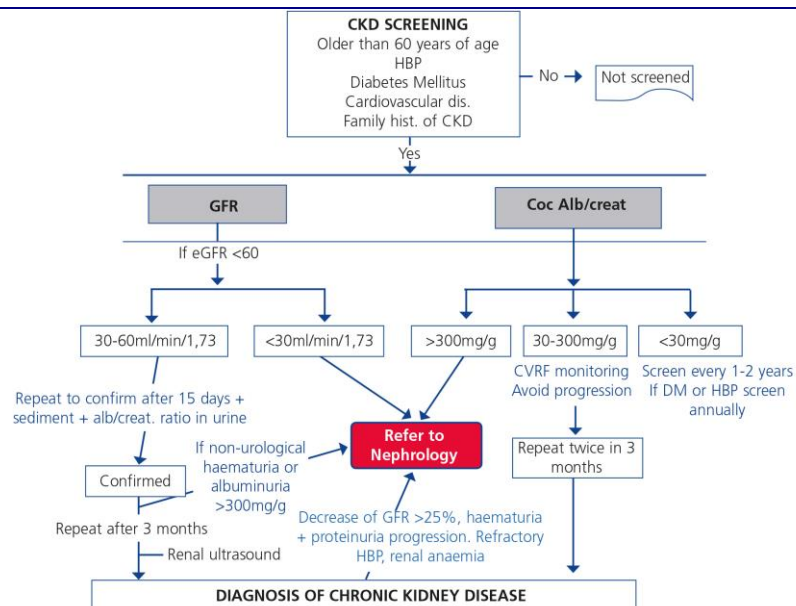
7.3.6 Oluline on teavitada ja harida kroonilise neeruhaiguse osas patsiente, kel on järgmised riskitegurid:

o südameveresoonkonna haigus o proteiinuuria o äge neerupuudulikkus o kõrgvererõhuhaigus o diabeet o suitsetamine o Aafrika, Afro-Kariibi või Aasia päritolu

o krooniline NSAIDide tarvitamine o ravimata urotrakti obstruktsioon [new 2014]

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
Konsensusdokument Hispaania nefroloogide seltsilt – soovitus kindlasti skriinida patsiente, kel kõrgvererõhutõbi, II tüüpi diabeet, kardiovaskulaarhaigus; suurenenud riskiga on ka patsiendid, kes on üle 60 a, KMI >35kg/m², kel I tüüpi diabeet rohkem kui 5 aastat, perekonnaanamneesis krooniline neeruhaigus, varasemalt urotrakti obstruktsioon või kelle raviskeemis on pikemaajaseks nefrotoksilised ravimid (sh NSAIDid) . <i>Pärast 40. eluaastat on eGFR iga-aastane langus 0.7-1ml/min/1.73m² normaalne</i> <i>Kroonilise neeruhaiguse hindamiseks on soovitatav määrata albuminuuria ning eGFR ning teha kindlaks riskitegurid, mis soodustavad haiguse progresseerumist – sellest lähtuvalt otsus monitoorimise sagedusest.</i>	Nefrologia (English Version).2014;34:243-62 doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455 Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica <u>GRUPO DE REDACTORES, GRUPO DE REDACTORES, ALBERTO MARTÍNEZ-CASTELAO^b, JOSÉ L. GÓRRIZ-TERUEL^b, JORDI BOVER-SANJUÁN^b, JULIÁN SEGURA-DE LA MORENA^c, JESÚS CEBOLLADA^d, JAVIER ESCALADA^e, ENRIC ESMATJES^f, LORENZO FÁCILA^g, JAVIER GAMARRA^h, SILVIA GRÀCIAⁱ, JULIO HERNÁNDEZ-MORENO^h, JOSÉ L. LLISTERRI-CARO^j, PILAR MAZÓN^g, ROSARIO MONTAÑÉSⁱ, FRANCISCO MORALES-OLIVA^c, MANUEL MUÑOZ-TORRES^e, PEDRO DE PABLOS-VELASCO^f, ANA DE SANTIAGO^j, MARTA SÁNCHEZ-CELAYA^k, CARMEN SUÁREZ^d, SALVADOR TRANCHE^k</u> http://www.revistanefrologia.com/en-publicacion-nefrologia-articulo-consensus-document-for-detection-management-chronic-kidney-disease-

X2013251414053916



CKD stage	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Albuminuria stage		
		A1 (< 30mg/g)	A2 (30-300mg/g)	A3 (Proteinuria) (> 300mg/g)
1	> 90	No CKD unless there is haematuria, imaging abnormalities or pathological abnormalities		
2	60-89			
3a	45-59		*	
3b	30-44			
4	15-29			
5	< 15			

■ Referral to Nephrology

■ Monitoring by Primary Care

■ *Monitoring by Primary Care, more frequent monitoring (every 3-6 months). Referral to Nephrology if there is progression of albuminuria in two consecutive tests or an albumin/creatinine ratio of around 300mg/g or if the eGFR is 30-45ml/min/1.73m² in <70 years of age.

CKD stage

Primary Care

Nephrology

1-2-3a
(eGFR>45ml/min/1,73m²)

- Identify CKD risk factors
- Detect CKD progression:
 - Deterioration of GF
 - Increase in proteinuria
- Monitor associated CVRF

- Assess subsidiary kidney diseases that require specific treatment:
 - Primary or secondary glomerulonephritis
 - Ischaemic nephropathy
 - Detect CKD progression

3b
(eGFR: 30-45ml/min/1,73m²)

- Detect CKD progression
- Monitor associated CVRF
- Drug adjustment according to the GFR. Revision of nephrotoxic drugs (for example, NSAIDs)
- Hygienic-dietetic advice
- Vaccinations against pneumococcus, influenza and HBV
- Detect CKD complications:
 - Anaemia
 - Electrolyte imbalance

- Assess subsidiary kidney diseases that require specific treatment
- Monitor associated CVRF
- Assess and treat CKD complications:
 - Mineral and bone metabolism disorders
 - Anaemia
 - Electrolyte imbalance

4
(eGFR<30ml/min/1,73m²)

- Drug adjustment according to the GFR. Revision of nephrotoxic drugs (for example, NSAIDs)
- Hygienic-dietetic advice
- Detect CKD complications:
 - Anaemia
 - Electrolyte imbalance

- Prepare for renal replacement therapy, if appropriate
- Organise palliative treatment if renal replacement therapy is not appropriate
- Assess and treat CKD complications:
 - Mineral and bone metabolism disorders
 - Anaemia
 - Electrolyte imbalance
 - Acidosis

<i>~14 000 uuringualusega kohortuuring, mille kokkuvõte on, et riskigruppide hindamine kroonilise neerupuudulikkuse korral on õigustatud ja kulutõhus.</i> <i>Prevalence of Albuminuria and Development of ESRD for Selected KEEP Subgroups</i>	<u>Am J Kidney Dis.</u> 2013 Apr;61(4 Suppl 2):S4-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.016. Risk factors for ESRD in individuals with preserved estimated GFR <u>with and without albuminuria</u>: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). <u>Chang TI¹, Li S, Chen SC, Peralta CA, Shlipak MG, Fried LE, Whaley-Connell AT, McCullough PA, Tamura MK; KEEP Investigators.</u> <u>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23507268</u>
<i>Kohortuuring, millesse kaasati 35 502 patsienti, kel DM I või DM II – tulemusnäitajateks suremus, kardiovaskulaarsed tüsistused, lõppstaadiumi neerupuudulikkus. Proteinuuria ning eGFR vähenemine olid teineteisest sõltumatult seotud tüsistustega: OR 1.58 (95% CI 1.36-1.83).</i>	<u>BMC Nephrol.</u> 2013 Sep 18;14:198. doi: 10.1186/1471-2369-14-198. Association of chronic kidney disease (CKD) and failure to monitor renal function with adverse outcomes in people with diabetes: a primary care cohort study. <u>McGovern AP¹, Rusholme B, Jones S, van Vlymen JN, Liyanage H, Gallagher H, Tomson CR, Khunti K, Harris K, de Lusignan S.</u> <u>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24047312</u>
<i>Kohortuuring (N = 35 502. Krooniline neeruhaigus on kardiovaskulaarsete haiguste riskitegur ning suremuse riskitegur. Uuriti kroonilise neeruhaiguse staadiumi proteinuuria, kõrgvererõhuhaiguse ning tüsistuste omavahelist seost DM I ja DM II patsientidel. Randomiseeritud uuringu jälgimisperiood oli 2,5 aastat. Tulemusnäitajateks olid suremus, kardiovaskulaarsed tüsistused, lõppstaadiumi neerupuudulikkus. Tulemus: proteinuura ja vähenenud eGFR olid teineteisest sõltumatud riskifaktorid tüsistustekkeks diabeedipatsientide seas. eGFR < 60 ml/min, proteinuuria ning kõrgvererõhuhaigus olid kõige suurema mõjuga tüsistustele: OR 1.58 (95% CI 1.36-1.83).</i>	<u>BMC Nephrol.</u> 2013 Sep 18;14:198. doi: 10.1186/1471-2369-14-198. Association of chronic kidney disease (CKD) and failure to monitor renal function with adverse outcomes in people with diabetes: a primary care cohort study. <u>McGovern AP¹, Rusholme B, Jones S, van Vlymen JN, Liyanage H, Gallagher H, Tomson CR, Khunti K, Harris K, de Lusignan S.</u> <u>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24047312</u>

<i>Diabeetiline nefropaatia kujuneb I tüüpi diabeedi korral välja ~10 aasta jooksul, II tüüpi diabeedi korral on tavaliselt olemas juba diagnoosimisel. Sestap peaks albuminuuria osas uurima koheselt (DM II) või viiendal haigusaastal (DM I); eelistatud on albumiin/kreatiniini suhe uriinis. (30...300 mg/g kahes või kolmes analüüsis, mis teostatud kuue kuu vältel, on diagnostiline väärtus.) Hüperglükeemia ja hüpertensioon suurendavad albuminuuriat. Mikroalbuminuuria patsiendid vajavad analüüse dünaamikas minimaalselt aastase intervalliga. Mikro- ja makroalbuminuurial on statistiliselt oluline seos kardiovaskulaarse suremusega. Soovitatakse AKEI ravi ning sealjuures vältida AKEI + ARB skeemi. AKEI ravi lõpetada, kui ravi järel 30% kreatiniini kõrgenemine või hüperkaleemia. Oluline roll hiaguse progressioonis on ka dieedisoovitustel.</i> ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease:	<u>Am Fam Physician.</u> 2012 May 1;85(9):883-9. Diabetic nephropathy--the family physician's role. <u>Roett MA¹, Liegl S, Jabbarpour Y.</u> http://www.aafp.org/afp/2012/0501/p883.html
<i>Diabeediravi kroonilise neerupuudulikkusega on keerulisem kui üldpopulatsioonil – vajalik doosi korrigeerimine. Tegemist ristlääbilõikelise vaatlusuringuga, 3704 T2DM-patsienti, 1/3 patsientidest olid normaalse neerufunktsiooniga. KNP patsiendid olid vanemad ja pikema diabeedianamneesiga, rohkemate tüsistustega, HbA1c 7,5% vs 7,1%. 33% neerupuudulikkusega patsiendil oli metformiin korrigeerimata annuses, samas sulfonüüluureapreparaatide ja DDP4 oli neerupuudulikkusega patsientide raviskeemis vähem, insuliinravi oli sagedasem, Uuringu lõppedes vajas raviskeemi muutmist 34% patsientidest, metformiiravi jäeti ära 40% neerupuudulikkusega patsientidest. Rõhutatakse diabeediravi korrigeerimise vajadust neerupuudulikkusega patsientidel.</i>	<u>Vasc Health Risk Manag.</u> 2014 Jun 13;10:341-52. doi: 10.2147/VHRM.S60312. eCollection 2014. How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study. <u>Penfornis A1, Blicklé JF2, Fiquet B3, Quéré S4, Dejager S3.</u> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24624891
<i>Polütsüstilisele neeruhaigusele on iseloomulik kõrgvererõhuhaigus, raskus/täistunne kõhuõõnes (abdominal fullness), makrohematuuria, neerukivitõbi, tsüstide infektsioonid. Hoolimata neeruparenhüümi süvenevast kahjustusest on neerupuudulikkus hüperfiltratsiooni foonil reeglina kümneid aastaid kompenseeritud. Soovitused:</i> - sümptomite-eelne skriinimine (lapsed) ei ole praktikas soovitatud; täiskasvanutel seevastu on	<u>Kidney Int.</u> 2015 Jul;88(1):17-27. doi: 10.1038/ki.2015.59. Epub 2015 Mar 18. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

õigustatud – valikmeetodiks ultraheliuuring; riskigrupiks on polütsüstiline neeruhaigus esimese astme sugulastel

- *alla 40 aastastel inimestel on tavaline ultraheliuuring haiguse välistamiseks suboptimaalne (nt potentsiaalsed neerudoonorid)*
- ***neerufunktsioon võib jääda aastateks normaalseks, pole informatiivne; total kidney volume (TKV) võib olla võimalus tuvastada haiguse progressioon (sellel seos lisaks neerufunktsiooni langusele ka hematuuria, proteinuuria/albuminuuria, hüpertensiooni ning kõhuvaludega); hindamiseks sobivad UH, KT (kõige parem kaasuvate neerukivide tuvastamiseks), MRT (verevoolumise hindamiseks eelistatud); asümptomaatilised patsiendid korduvhindamist ei vaja (ravitaktika ei muutu)***
- *eGFR määramine on aktsepteeritav*
- ***proteinuuria ei ületa tavaliselt 1g/ööp, on seoses haiguse progresseerumisega; nefrootilise sündroomi korral tuleks mõelda ka teistele neeruhaigustele***
- *kõrgem risk kardiovaskulaarseteks tüsistusteks võrreldes üldpopulatsiooniga; RR eesmärkväärtus ~140/90 mmHg (individuaalne tulenevalt kaasuvatest haigustest)*
- *reproduktiivses eas naised – eksogeenne östrogeen ja progesteroon võivad süvendada polütsüstilise maksahaiguse teket, ka preeklampsiat esineb sagedamini; tähelepanu AKEI teratogeensele toimele!*
- *neerukartsinoomi esinemissagedus 5...7%; pole võrrelduna teiste neeruhaigustega oluliselt kõrgem*
- *intrakraniaalne hemorraagia 9...12 % (võrrelduna 2...3% üldpopulatsioonist), samas ei soovitata rutiinseid uuringuid, sest avastatud aneurüsmid on tavaliselt väga väikesed ning presümptomaatiline ravi kõrge tüsistusteriskiga; vajadusepõhine uuring soovitatavalt MRT (gadolinum) 6...24h intervalliga; perekonnaanamneesi tõttu teostatud negatiivne uuring vajab kordamist 5...10 aastase intervalliga*
- *polütsüstiline maksahaigus*

Controversies Conference.

Chapman AB¹, Devuyst O², Eckardt KU³, Gansevoort RT⁴, Harris T⁵, Horie S⁶, Kasiske BL⁷, Odland D⁸, Pei Y⁹, Perrone RD¹⁰, Pirson Y¹¹, Schrier RW¹², Torra R¹³, Torres VE¹⁴, Watnick T¹⁵, Wheeler DC¹⁶; Conference Participants.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25786098>

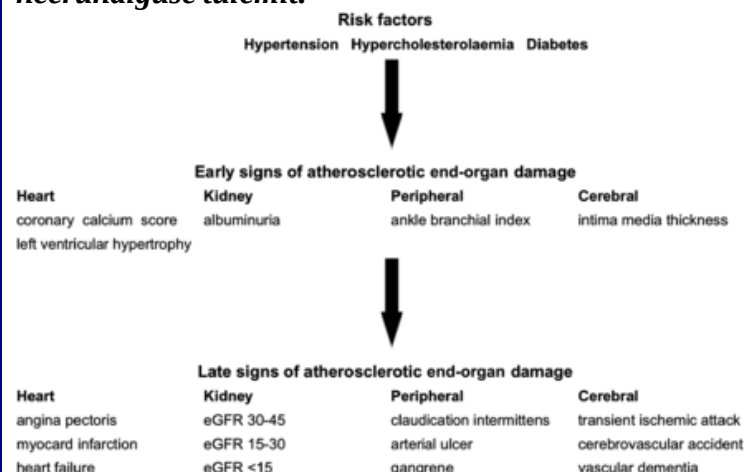
Neerufunktsiooni langus tekib polütsüstilise neeruhaigusega patsiendil 40...60ndates, haiguse progresseerumise hindamiseks oleks vajalikud uued markerid.
 CRISP kohort: normotensiivsetel patsientidel on väiksemad tsüstid, neerumahud võrrelduna patsientidega, kel on hüpertensioon (väiksem neerumaht = parem prognoos?)
Haiguse hindamiseks TKV määramine 6...12 kuulise intervalliga (vajadusel tihedamalt) sõltuvalt kroonilise neeruhaiguse progressioonist (FDA peab siiski surrogaatmarkeriks võrrelduna kreatiniini ja eGFR määramisega).

Glomerulaarse hüpertensiooni kui polütsüstilise neeruhaiguse progresseerumise riskiteguri summutamiseks soovitatakse ravi ARBidega. Kusihape kui oletatav RAAS aktiveerija tuleks hoida optimaalsena.

Loodetakse abi seerumist/uriinist määratavatest biomarkeritest: ristläbilõikeuringus (Meijer E, Boertien WE, Nauta FL, Bakker SJ, van Oeveren W, Rook M, van der Jagt EJ, van Goor H, Peters DJ, Navis G, de Jong PE, Gansevoort RT: Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:883–895.) võiks neerupuudulikkusega seose olla NGAL, H-FABP, albumiin uriinis; TKV-l on seos KIM-1, NGAL ja MCP-1'ga. Ka arginiin vasopressiin ja antidiureetiline hormoon on seoses organismi vedelikutasakaaluga ning võivad osutada lahenduseks.

Am J Nephrol. 2012;36(2):162-7. doi: 10.1159/000341263. Epub 2012 Jul 26.
Emergent early markers of renal progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients: implications for prevention and treatment.
Helal I¹, Reed B, Schrier RW.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846584>

Krooniline neeruhaigus on üks ateroskleroosi tüsistusi. Albuminuuria ennetamine, pidurdamine võiks vähendada kardiovaskulaarseid ja tserebrovaskulaarseid tüsistusi ning samuti kroonilise neeruhaiguse tulemit.



Nephrol Dial Transplant. 2012 Nov;27(11):4046-52. doi: 10.1093/ndt/gfs438.
Screening for chronic kidney disease can be of help to prevent atherosclerotic end-organ damage.
Özvilmez A, de Jong PE, Gansevoort RT.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144071>

[Type text]

Arteriaalse hüpertensiooni käsitusjuhend (Euroopa Kardioloogide Selts), mis annab juhised kõrgvererõhktõve diagnoosimiseks, hindamiseks; ravisoovitused ning vererõhuväärtuste eesmärgväärtused, soovitused elustiilimuutusteks.

Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151. Epub 2013 Jun 14. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771844>