

Kliiniline küsimus nr 17

Kas kõikidele kroonilise neeruhaigusega patsientidele on ravitulemuste parandamiseks näidustatud D-vitamiini kasutamine vs mitte?

Kriitilised tulemusnäitajad: kroonilise neeruhaiguse ravi tulemuslikkus, kroonilise neeruhaiguse progresseerumine, luumurrud, südame-veresoonkonna tüsistused, neeruasendusravi, ravikulu, patsiendi elukvaliteet

Kliinilise küsimuse vastamiseks leiti materjali eelnevalt sekretariaadi poolt Agree II meetodil hinnatud ravijuhenditest

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease** (Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150; http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
 - National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. **Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care.** Clinical Guideline 182. 2014 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/cg182-chronic-kidney-disease-update-full-guideline3>)
 - KHA-CARI Guideline: **Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management.** 2013 (http://www.cari.org.au/CKD/CKD%20early/ckd_early_ckd.html)
- Lisaks leiti materjali KDIGO 2009. a avaldatud kroonilise neeruhaigusega seotud mineraalide ainevahetushäireid käsitlevast ravijuhendist:
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. **KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD).** Kidney International 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.

Täiendava materjali leidmiseks teostati 29.10.2015. otsing PubMed andmebaasis: ((((((vitamin d[MeSH Terms]) OR cholecalciferol[MeSH Terms]) OR ergocalciferol[MeSH Terms]) OR vitamin d 3[MeSH Terms]) OR vitamin d 2[MeSH Terms])) AND (((chronic kidney disease[Text Word]) OR chronic renal insufficiency[MeSH Terms]) OR chronic kidney insufficiency[MeSH Terms]) OR chronic kidney failure[MeSH Terms]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat])

Leiti 29 vastet, millest kliinilise küsimuse tõendusmaterjaliks sobis 6 artiklit.

Ravijuhendid

Sissejuhatuseks teemasse on alljärgnevalt toodud lühike kokkuvõte D-vitamiini metabolismi ja vormide, seerumkontsentratsiooni jaotuse ja kasutatavate preparaatide kohta.

Table 14 | Vitamin D₂ and D₃ and their derivatives

	D ₂ and derivatives	D ₃ and derivatives	Collective terminology
Parent compound			
Abbreviation	D ₂	D ₃	D
Full term	Vitamin D ₂	Vitamin D ₃	Vitamin D
Synonym	Ergocalciferol	Cholecalciferol	
Product of first hydroxylation			
Abbreviation	25(OH)D ₂	25(OH)D ₃	25(OH)D
Full term	25-Hydroxyvitamin D ₂	25-Hydroxyvitamin D ₃	25-Hydroxyvitamin D
Synonym	Ergocaldion	Calcidiol	
Product of second hydroxylation			
Abbreviation	1,25(OH) ₂ D ₂	1,25(OH) ₂ D ₃	1,25(OH) ₂ D
Full term	1,25-Dihydroxyvitamin D ₂	1,25-Dihydroxyvitamin D ₃	1,25 Dihydroxyvitamin D
Synonym	Ergocaltriol	Calcitriol	

KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD), 2009.

Vitamiin D₃ süntees toimub nahas, D₂ on taimset päritolu. Nende molekulide esimene hüdroksüleerimine toimub maksas - vaheproduktidena tekivad 25-hüdroksüvitamiin-D₃ ja 25-hüdroksüvitamiin-D₂. Edasi toimub 1 α -hüdroksüleerimine peamiselt neerudes, vähesel määral ka ekstrarenaalselt. Selle tulemusena saadakse aktiivsed metaboliidid: 1,25-dihüdroksüvitamiin-D₃ (kaltsitriool) ja 1,25-dihüdroksüvitamiin-D₂. Lihtsustatult kutsutakse viimaseid 1,25-dihüdroksüvitamiin-D, kuid kaltsitriool (tihti nimetatakse ka aktiivseks vitamiin D-ks) on neist kõige potentssem ja Ca-P ainevahetuses suurimat rolli omav D-vitamiini derivaat.

Süntetiliste D₂ analoogidena on kasutusel parikaltsitool ja dokserkaltsiferool, sünteetiliste D₃ analoogide hulka kuuluvad alfakaltsidool, falekaltsitriool, kaltsitriool ja 22-oksakaltsitriool. Doksekaltsiferool alfakaltsidool, 1 α -vitamiin D derivaadid, on oma olemuselt proravimid, mille aktiveerimiseks on vajalik hüdroksüleerimine maksas. (NICE 2014, KDIGO 2009)

Tabel 1. 25(OH)D hüpovitaminoosi kriteeriumid erinevates ravijuhendites.

25(OH)D	NICE		KDIGO		KHA-CARI	
	nmol/l	µg/l	nmol/l	µg/l	nmol/l	µg/l
Norm	> 75	>30	>80	>32	>75	>30
Puudus, hüpovitaminoos (<i>insufficiency</i>)	25 (50) - 75	20 - 30	50 - 80	10 (20) - 32	37,5 - 75	15 - 30
Vaegus, raske hüpovitaminoos /avitaminoos (<i>deficiency</i>)	<25 (50)	<20	<50	<20	<37,5	<15

D-vitamiini päevane toiduga saadav soovituslik kogus on 15-20µg (600 – 800 IU). D-vitamiini defitsiidi puhul teostatakse asendusravi ergo- või kolekaltsiferooliga, mida saab välja kirjutada toidulisanditena. Samuti on asendusravis võimalik kasutada aktiivseid D-vitamiini derivaate, mille eeliseks KNH haigetele on sõltumatus neerudes teostatavast hüdroksüleerimisest. (NICE 2014)

D-vitamiini kasutamise kohta KNH patsientidel on soovitusi antud neljas ravijuhendis (NICE, 2014; KDIGO, 2012; KDIGO, 2009; KHA-CARI, 2013). Ravijuhendites toodud tõenduse kvaliteet on madal. Ükski ravijuhenditest ei soovi D vitamiini lisamist rutiinselt raviskeemi, kuna uuringutes ei ole selline tegevus näidanud patsiendikesksete tulemusnäitajate (suremus, kardiovaskulaarsed sündmused, KNH

progresseerumine, luumurrud) paranemist. Leitud ravjuhendites soovitatakse 25(OH)D taset määrata alates KNH 3. staadiumist (KDIGO 2009, KHA-CARI) või veel hiljem (NICE), ning ordineerida asendusravi vaid diagnoositud D-hüpvitaminoosi korral. Hüpvitaminoosi ravi KNH patsientidel peaks toimuma nagu tavapopulatsioonis. (NICE, KDIGO 2009, KDIGO 2012, KHA-CARI)

25(OH)D taset tuleks kontrollida ka hüperparatüreooosi korral ja vajadusel lisada D-vitamiini või mõni selle aktiivne vorm raviskeemi. (NICE, KDIGO 2009, KDIGO 2012, KHA-CARI)

D-vitamiini, eriti selle aktiivsete vormide kasutamisel, tuleb arvestada hüperkaltseemia riskiga.

National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. (2014)

lk. 366 – 372; 379 – 390 + lisamaterjal (Appendix C, H, I)

- Do not routinely measure calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH) and vitamin D levels in people with a GFR of 30 ml/min/1.73 m² or more (GFR category G1, G2 or G3).

Soovitus põhineb viiel läbilõikeuuringul ja ühel jälgimisuuringul (Level 3).

Töögrupp tõdeb, et KNH patsientidel esineb D-vitamiini vaegust sagedamini, kui tavapopulatsioonis. Tulenevalt puudulikust hüdroksüleerimisest neerus, on D-vitamiini aktiivse vormi, 1,25-dihüdroksüvitamiin-D taseme langust näidatud juba varastes kroonilise neeruhaiguse staadiumites – patsientidel võib esineda suhteline 1,25(OH)₂D vaegus, kuigi metabolismi esimese etapi produkti, 25(OH)D tase on normis. 1,25(OH)₂D taset enamik laboreid ei määra.

Tavapäraselt laborites analüüsitava D-vitamiini säilitusvormi – 25(OH)D - taseme kiiremat langust on kirjeldatud alates KNH G3b staadiumist. Siiski ei ole G3b staadiumis D-vitamiini taseme rutiinne määramine vajalik, näidustatud on analüüs hüpokaltseemia või kliiniliselt D-vitamiini puudusele viitavate sümptomite korral. GFR-i langusel alla 30 ml/min on D-vitamiini vaeguse levimus 2 korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga inimestel ja seega on alates KNH G4 staadiumist otstarbekas D-vitamiini taset määrata, samas konkreetset soovitus D-vitamiini määramise vajalikkuse või monitoorimise sageduse kohta töögrupp ei anna.^{66,219}

- Do not routinely offer vitamin D supplementation to manage or prevent CKD-mineral and bone disorders.

- Offer colecalciferol or ergocalciferol to treat vitamin D deficiency in people with CKD and vitamin D deficiency.

- If vitamin D deficiency has been corrected and symptoms of CKD-mineral and bone disorders persist, offer alfacalcidol (1-alpha-hydroxycholecalciferol) or calcitriol (1-25-dihydroxycholecalciferol) to people with a GFR of less than 30 ml/min/1.73 m² (GFR category G4 or G5).

- Monitor serum calcium and phosphate concentrations in people receiving alfacalcidol or calcitriol supplements.

Antud ravijuhendi raames on koostatud **süstemaatiline ülevaade hindamaks D-vitamiini sisaldavate toidulisandite/preparaatide (supplement) kliinilist efekti ja kulutõhusust neerupuudulikkusest tingitud luuhaiguse ravis patsientidel GFR väärtustega 15-60 ml/min/1.73m².**

- 8 RCT, 582 uuritavat, jälgimisaeg 6 kuud - 2 aastat. Uuringute kvaliteeti on hinnatud mõõdukaks kuni väga madalaks, puuduseks väike valim uuringutes, mitu kaasatud uuringut on üle 20 aasta vanad.

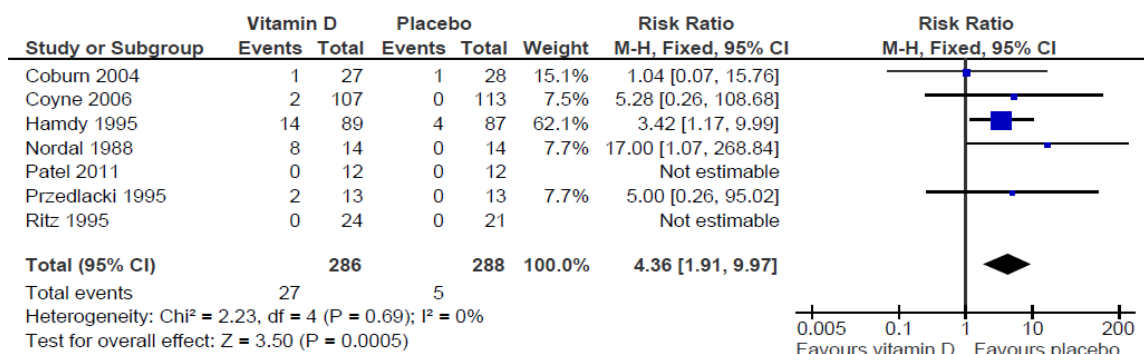
- Tõendus põhjal materjali leiti järgmiste preparaatide kohta: kaltsitriool (1,25 hüdroksüleeritud), doekserkaltsiferool (1,25 hüdroksüleeritud), alfakaltsidool (1 α hüdroksüleeritud) ja kaltsitriool (1,25 hüdroksüleeritud). **Ergo- ja kolekaltsiferooli kohta uuringuid ei leitud.**

Tulemused:

- Antud uuringu alusel ei saa väita, et esineks statistiliselt olulisi seoseid D-vitamiini sisaldavate preparaatide/toidulisandite kasutamise ja suremuse, KNH progresseerumise (kreatiniini ja eGFR-i muutuste), kardiovaskulaarsete sündmuste või luumurdude vahel. Kardiovaskulaarsete sündmuste ja luumurdude vähendamisel võib D-vitamiin omada efekti, kuid kaasatud uuringud olid liiga väikese valimi ja sündmuste arvuga (tulemused vastavalt 21 ja 13 patsiendi andmete põhjal), et teha selgeid järeldusi kliinilise kasu kohta.

- **Võrreldes platseeboga esines D-vitamiini kasutajatel sagedamini hüperkaltsseemiat (mõõdukas tõenduse kvaliteet).**

Figure 260: Hypercalcaemia



Kokkuvõtteks võib öelda, et uuringusse kaasatud D-vitamiini preparaadid ei oma D-vitamiini vaeguse ravis eelist kolekaltsiferooli või ergokaltsiferooli ees. Tõendus toidulisandite või aktiivse D-vitamiini kasutamise kohta neerupuudulikkusest tingitud luuhaiguse (CKD-MBD) ravis KNH patsientidel (GFR 15-60 ml/min/1.73 m²) on puudulik. Aktiivsete vitamiin D preparaatide kasutamisel esineb hüperkaltsseemia risk.

Töögrupp leidis, et hüperkaltsseemia puudumisel võib D-vitamiini lisamine raviskeemi olla teatud olukordades otstarbekas. Nendeks olukordadeks on D-vitamiini vaegus, CKD-MBD sümptomid (luuvalu, liigesvalu, proksimaalne lihaskõrvalus) ja mõõdukas kuni raske sekundaarne hüperparatüreos (PTH >60pmol/l ja tõusutendentsiga) pärast hüperkaltsseemia korrigeerimist.

Leitud uuringutes ei olnud piisavalt infot **terviseökonoomika analüüsi** tegemiseks. Küll aga on varasemalt tehtud üks kulukasulikkuse analüüs, kus leiti, et KNH ja sekundaarse hüperparatüreosiga patsientidel on parikaltsitool võrreldes alfakaltsidooliga kulutõhus (*ICER: £6933 per QALY gained*). Nimetatud analüüsi on teatud piirangutega võimalik kohandada, kuid tulemused on siiski ebapiisavad käesolevas juhendis soovitude andmiseks.

[Type text]

Tuleb arvestada, et sagedamini D-vitamiini asenduseks kasutatavad preparaadid on võrdlemisi odavad (vt. tabel 127).

Table 127: Unit costs for drug treatment/prevention of vitamin D deficiency

			Dose per day	Cost per day	Cost per Year	Source of unit cost
Alfacalcidol	Capsule	Non-proprietary	1µg	£0.42	£ 151.84	Drug Tariff December 2013
Calcitriol	Capsule	Rocaltrol	0.5µg	£ 0.32	£ 117.71	BNF66
Colecalciferol	Capsule	Fultium-d3	20ng	£0.12	£ 43.80	Drug Tariff December 2013
Ergocalciferol	Tablet	Non-proprietary	20ng	£0.17	£ 61.32	BNF66
Paracalcitrol	Capsule	Zemplar	2µg	£4.96	£1811.64	BNF66

Note: The costs per day reported here were correct at the time recommendations were drafted; prices may have changed slightly by the time of publication.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

lk. 87 - 88

3.3.5: We suggest not to routinely prescribe vitamin D supplements or vitamin D analogs, in the absence of suspected or documented deficiency, to suppress elevated PTH concentrations in people with CKD not on dialysis. (2B)

Puudub piisav tõendus, et soovitada D-vitamiini taseme mõõtmist või D-vitamiini vaeguse ravi veel neeruasendusravi mitte saavatel KNH patsientidel. Oluline on individuaalne lähenemine ja igal konkreetsel juhul eraldi asendusravi vajaduse kaalumine.

Madal 25(OH)D tase on KNH patsientidel sage nähtus: 12-15%-l KNH-ga patsientidest on kontsentratsioon <15 ng/ml (<37 nmol/l). Vitamiini vaeguse levimus on võrdelises seoses neerufunktsiooni langusega, varaseks muutuseks on aktiivse 1,25(OH)2D defitsiit (joonis 20). 25(OH)D taseme mõõtmine ei kajasta kuigi hästi 1,25(OH)2D taset, kuid esineb tugev seos 1,25(OH)2D vaeguse ja PTH kontsentratsiooni vahel. Lisaks on neerupuudulikkusega patsientidel leitud seos suurema proteiinuuria ja 1,25(OH)2D vaeguse vahel.

Süsteematilistes ülevaadetes on D-vitamiini lisamine veel mitte neeruasendusravil olevate patsientide raviskeemi näidanud paranemist vaid biokeemilistes tulemusnäitajates. D-vitamiini kasutamine vähendas küll oluliselt PTH taset, kuid mõju suremusele või

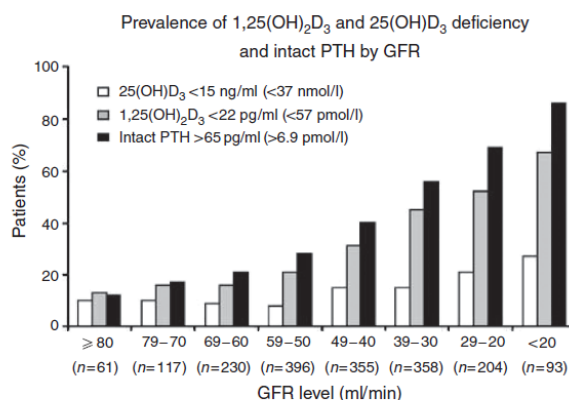


Figure 20 | Prevalence of deficiency of 1,25(OH)₂D₃, 25(OH)D₃, and secondary hyperparathyroidism by GFR intervals. GFR, glomerular filtration rate; PTH, parathyroid hormone. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al.³⁶⁷ Prevalence 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: 31-38; accessed <http://www.nature.com/ki/journal/v71/n1/pdf/5002009a.pdf>

terminaalse neerupuudulikkuse kujunemisele ei ole leitud. Samuti puuduvad tõendid luu- ja kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate osas.^{395,396}

Töögrupp leidis, et D-vitamiini (D2, D3) kasutamine parandab biokeemilisi tulemusnäitajaid sarnaselt aktiivsetele D-vitamiini analoogidele, aga nii ravikulu kui kõrvaltoimeid esineb vähem. 25(OH)D taseme mõõtmine on kallis ning tavapraktikas ei ole see vajalik. D-vitamiini vaegusega KNH patsientidel on hetkel (uue tõendus põhise materjali avaldamiseni) näidustatud vaid tavapärane D-vitamiini varude täiendamine.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). (2009)

lk. 26 - 27; 29 - 31

3.1.3. In patients with CKD stages 3–5D, we suggest that 25(OH)D (calcidiol) levels might be measured, and repeated testing determined by baseline values and therapeutic interventions (2C). We suggest that vitamin D deficiency and insufficiency be corrected using treatment strategies recommended for the general population (2C).

Arvestades, et organismi D-vitamiini varude täiendamisega seonduvad riskid on minimaalsed, siis hoolimata ebaselgest kasust, annab töögrupp nõrga soovitusena 25(OH)D taseme määramiseks KNH patsientidel. Töögrupp ei soovita määrata 1,25(OH)2D taset, sest antud D-vitamiini aktiivse vormi määramismeetodid ei ole standardiseeritud, molekulil on lühike poolväärtusaeg, selle seerumi taset mõjutab oluliselt eksogeenselt manustatud kaltsitriool ja D-vitamiini analoogid ning puuduvad uuringud, mis näitaksid 1,25(OH)2D kasu ravi juhtimisele või tulemusnäitajatele.

25(OH)D vaegust on seostatud suurema suremusega nii tavapopulatsioonis^{43,44} kui KNH patsientidel⁴⁵, kuid puuduvad andmed, mis näitaksid, et D-vitamiini asendusraviga teatud 25(OH)D seerumkontsentratsiooni saavutamine vähendaks suremust. Samuti ei ole KNH patsientidel sõltuvalt Ca, P ja PTH ainevahetuse keerukast regulatsioonist võimalik täpselt määrata, missugune peaks neil patsientidel olema 25(OH)D eesmärkväärtus. Praegusi laialt tunnustatud eesmärkvahemikke jälgides on vähemalt 50%-l KNH patsientidest 25(OH)D tase suboptimaalne ja KNH progresseerudes levimus tõuseb.^{28,47,48} Siiski ei leitud ühes varase KNH uuringus seost KNH staadiumi ja 25(OH)D taseme vahel, küll aga oli musta rassi esindajatel seerumkontsentratsioon oluliselt madalam.⁴⁹

Kas, millal ja kui sageli 25(OH)D taset mõõta ja millist eesmärkväärtust jälgida, soovitab töögrupp otsustada juhupõhiselt. Tuleb arvestada, et KNH 3. ja 4. staadiumis võib D-vitamiini vaegus olla sekundaarse hüperparatüreooosi põhjuseks. Sellest tulenevalt on neil haigetel D-vitamiini taseme määramine ja asendusravi põhjendatud, kuigi prospektiivdes randomiseeritud kontrollitud uuringud sellise ravitaktika kasutamise osas puuduvad.

4.2.1. In patients with CKD stages 3–5 not on dialysis, the optimal PTH level is not known. However, we suggest that patients with levels of intact PTH (iPTH) above the upper normal limit of the assay are first evaluated for hyperphosphatemia, hypocalcemia, and vitamin D deficiency (2C). It is reasonable to correct these abnormalities with any or all of the following: reducing dietary phosphate intake and administering phosphate binders, calcium supplements, and/or native vitamin D (not graded).

Soovitus põhineb kahel uuringul (1 RCT, 1 vaatlusuuring), eGFR alla 60 ml/min/1,73m², 25(OH)D tase alla 30 ng/ml (75 nmol/l). Uuritavatel, kes said D-vitamiini asendust (kolekstsiferool+Ca-karbonaat või ergokaltsiferool) täheldati 25(OH)D taseme normaliseerumise järgselt platseebogrupidga võrreldes olulist PTH taseme langust.

KHA-CARI Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management (2013) - Vitamin D therapy (supplementation) in early chronic kidney disease

lk.1 - 12

- We suggest vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D <37.5 nmol/L) and insufficiency (25-hydroxyvitamin D 37.5-75 nmol/L), if present, be corrected using treatment strategies recommended for the general population (2C) as outlined below:

Vitamin D found in foods:

- We suggest a daily oral intake (total) of vitamin D for patients with early chronic kidney disease who are not exposed to direct sunlight for at least 1-2 hours per week, as per NHMRC recommendations (2D).

19-50 years – 5 µg (200 IU)

51-70 years – 10 µg (400 IU)

>70 years – 15 µg (600 IU) (where 1µg = 40 IU)

Note: Few foods contain significant amounts of vitamin D, the major sources being fatty fish (salmon, sardine, herring and mackerel), liver, eggs and fortified foods, such as margarine and some varieties of low-fat milk. There are limited data on vitamin D content of local foods. It is exceedingly difficult to obtain sufficient vitamin D from the diet alone.

Sun exposure for Vitamin D:

- To strike a balance between achieving adequate vitamin D from sun exposure and avoiding the risk of skin cancer, we suggest that the recommendations made in the joint positions statements of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Osteoporosis Australia, the Australasian College of Dermatologists and the Cancer Council of Australia be applied to patients with early chronic kidney disease (2D): Fair-skinned people can get enough vitamin D in summer from a few minutes of sunlight on their face, arms and hands before 10am or after 3pm on most days of the week. In winter in southern regions of Australia, when UV radiation levels are below 3, people need about two to three hours of sunlight to their face, arms and hands over a week.

Note: Endogenous synthesis (activation) of vitamin D is reduced in chronic kidney disease, but it is not sure if extended sunlight exposure could overcome such insufficiency.

Vitamin D supplementation:

- We recommend a prescription of vitamin D therapy for early chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism, as it has been shown to be effective in suppressing elevated levels of parathyroid hormone (PTH) (1A).

Note: However, there is insufficient evidence to determine whether this intervention improves patient-level outcomes (e.g. bone pain, fracture, a need for parathyroidectomy, progression to renal replacement therapy, cardiovascular events or all-cause mortality). These potential benefits of vitamin D therapy must be weighed against its potential deleterious effects, including hypercalcaemia, hyperphosphataemia, vascular calcification, adynamic bone disease and accelerated progression of CKD.

- We recommend that early chronic kidney disease patients on vitamin D therapy have their calcium, phosphate, PTH, alkaline phosphatase and 25-hydroxy-vitamin D levels monitored regularly (1C).

KNH patsientide hulgas on sage nii D-hüpo- kui ka avitaminoos. Olulised nihked Ca-P ainevahetuse näitajates hakkavad tekkima KNH 3. staadiumist alates, kuid muutuste tekke kiirus ja raskusaste on individuaalsed. On leitud, et nii 25(OH)D kui ka 1,25(OH)2D defitsiit korreleerub neerufunktsiooni langusega: kui KNH teises staadiumis esineb D-hüpovitaminoos 62%-l ja vaegus 25%-l haigetest, siis KNH 5. staadiumis on vastavad numbrid 88% ja 56%.³ Samuti on leitud tugev negatiivne korrelatsioon ka albuminuria ja seerumi 25(OH)D vahel.⁴

Ca-P ainevahetuse näitajaid, s.h. 25(OH)D taset tuleks antud ravijuhendi soovitusi jälgides määrata, kui eGFR langeb alla 60 ml/min/1,73m².

Viimastel aastatel on avaldatud mitmeid suuremahulisi vaatlusuuringuid ja üks süstemaatiline ülevaade (6853 uuritavat) lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientide kohta, kus on tõestatud et D-vitamiini asendus (kasutati aktiivseid D-vitamiini preparaate ja D-vitamiini analooge) ja kõrgemad 25(OH)D seerumväärtused seostuvad parema elulemusega.⁹⁻¹⁴

Sarnane süstemaatiline ülevaade on teostatud dialüüsravi mitte vajavate KNH patsiente kohta (Palmer *et al*, 2009):

- 16 uuringut, 894 patsienti, uuringud väikese valimi ja lühikese vaatlusperioodiga, esines suur heterogeensus uuringute vahel.
- Raviskeemis 1,25(OH)2D või sünteetilised D-vitamiini analoogid.
- Ükski uuritud preparaatidest, doosidest ja raviskeemidest ei vähendanud suremust ega lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kujunemist.
- D-vitamiini preparaadid vähendasid oluliselt PTH taset (MD -49.34 pg/mL, 95% CI: -85.70 to -12.97 (-5.6 pmol/L, 95% CI: -9.77 to -1.48)), kuid suurendasid samas Ca ja P taset, mistõttu D-vitamiini preparaatide suhteline kliiniline kasu on veel ebaselge.

Tõendus D-vitamiini ja selle derivaatide mõju kohta suremusele ja kardiovaskulaarsetele sündmustele KNH 1-3 staadiumi patsientidel on ebapiisav. Profülaktilise ravi kulutõhusust ja efekti patsiendikesksetele tulemusnäitajatele tuleb veel uurida. Ühes KNH 1-3 staadiumi patsientidel tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringus leiti, et kaltsiumi (1200mg) ja D3-vitamiini (800 IU (20µg)) lisamine raviskeemi tõstis oluliselt 25(OH)D taset ja vähendas iPTH taset (*level I evidence*). Siiski ei ole veel välja selgitatud, missugune peaks olema optimaalne seerumi 25(OH)D tase ja kui suured optimaalsed asendusdoosid. Samuti on ühes randomiseeritud kontrollitud uuringus selgunud, et D-vitamiini preparaatide kasutamine KNH varastes staadiumites võib omada negatiivset toimet nagu hüperkaltseemia, troponiini tõus ja kiirem KNH progresseerumine.

Töögrupp soovib D-vitamiini asenduse otsustamisel lähtuda igast patsiendist individuaalselt ja otsustada asendusravi vajadus juhupõhiselt.

Süstemaatilised ülevaated

Kokku leiti 6 artiklit – 5 süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi²⁻⁶ ja 1 seni avaldatud süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside tulemusnäitajate olulisust analüüsiv uuring¹.

Süstemaatilised ülevaated ja metaanalüüsid olid koostatud randomiseeritud kontrollitud uuringute^{3,4,6} ja vaatlusuuringute^{2,5,6} põhjal, kohati esines suur heterogeensus. Kolme uuringusse olid kaasatud neeruasendusravi saavad patsiendid^{2,5,6}. Neljas uuringus kasutati raviks D-vitamiini aktiivseid või sünteetilisi vorme^{2,3,4,5}.

Leiti, et D-vitamiini asendus vähendab kroonilistel neeruhaigetel üld- ja kardiovaskulaarset suremust^{2,5}. Lisaks esines soodsaid tulemusi biokeemilistes tulemusnäitajates nagu proteiinuuria vähenemine^{3,4}, 25(OH)D taseme tõus⁶ ja PTH taseme langus⁶. Siiski jääb selgusetuks kui olulised on need tulemused patsiendi edasises prognoosis. Ühes uuringus kirjeldatakse D-vitamiini ravi foonil hüperkalteemia riski suurenemist⁴, kuid üks uuring näitab, et kaesiumi tase ei sõltu D-vitamiini asendusest⁶. Erinevus võib olla seletatav erinevate D-vitamiini preparaatide kasutamisega eri uuringutes aktiivsed D vormid vs kole- ja ergokaltsiferool). D-vitamiini asendus ei näi omavat efekti GFR-le.⁴

Leitussüstemaatiliste ülevaadete analüüs seab aga mitmed varasemalt KNH patsientidel leitud seosed D-vitamiini ja erinevate tulemusnäitajate vahel kahtluse alla.

Viited

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
Süstemaatiline ülevaade, mis hindab seni koostatud D-vitamiiniga seonduvate süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside tõenduspõhisust ja selgitab nende tulemuste alusel välja olulised muutused tulemusnäitajates. - Umbrella review of the evidence across systematic reviews and meta-analyses of observational studies of plasma 25-hydroxyvitamin D or 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and randomised controlled trials of vitamin D supplementation. - 107 systematic literature reviews and 74 meta-analyses of observational studies of plasma vitamin D concentrations and 87 meta-analyses of randomised controlled trials of vitamin D supplementation were identified. - The relation between vitamin D and 137 outcomes has been explored, covering a wide range of skeletal, malignant, cardiovascular, autoimmune, infectious, metabolic, and other diseases. - KNH patsientide tulemusnäitajatest hinnati suremuse; ALP, PTH, kreatiniini kliirensi muutuste; paratüreoidektoomia teostamise; hüperkalteemia ja hüperfosfateemia riski; dialüüsravi alustamise vajaduse; subperiostaalsete lesioonide; vaskulaarse kaltsifitseerumise; luuvalu ja luumurdude seoseid D-vitamiini taseme või D-vitamiini asendusraviga erinevates KNH patsientidel (s.h. eraldi analüüsid dialüüsravi saavatel ja mittesaavatel patsientidel). Üldiselt ei selgunud uuringust veenvat tõendust D-vitamiini kindla	1. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. BMJ. 2014 Apr 1;348:g2035

mõju kohta ühelegi tulemusnäitajale (ka mitte-KNH populatsioonis). KNH patsientide tulemusnäitajatest esineb võimalik seos D-vitamiini seerumkontsentratsiooni ja PTH seerumkontsentratsiooni vahel dialüüsihaigetel.

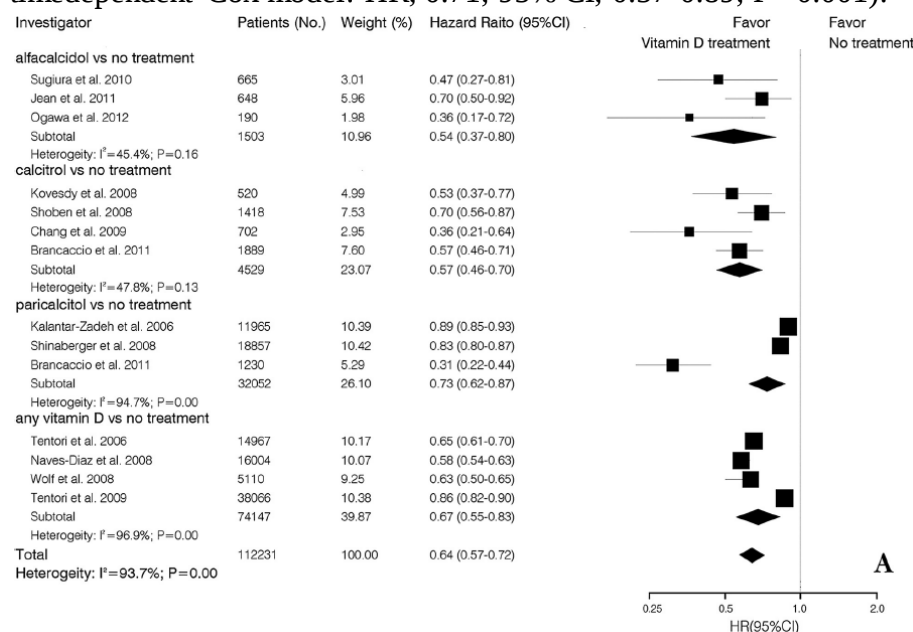
Metaanalüüs uurimaks KNH patsientidel aktiivse D-vitamiini mõju suremusele.

- 20 kohortuuringut (11 prospektiivset, 6 ajaloolist ja 3 retrospektiivset); 491857 uuritavat (17 uuringus kaasatud dialüüsipatsiendid), jälgimisperiood minimaalselt 1 aasta

- ravi aktiivsete D-vitamiini derivaatidega (alfacalcidol, doxercalciferol, calcitriol, maxacalcitol, falecalcitriol, paricalcitol)

- esines uuringute suur heterogeensus, tuvastati publikatsiooninihe
Tulemused:

- **Participants receiving vitamin D had lower mortality compared to those with no treatment** (adjusted case mixed baseline model: HR, 0.74; 95% confidence interval [95% CI], 0.67-0.82; $P < 0.001$; time-dependent Cox model: HR, 0.71; 95% CI, 0.57-0.89; $P < 0.001$).



Pooled crude hazard ratio of all-cause mortality for vitamin D treatment vs. no treatment in CKD patients

- **Participants that received calcitriol** (HR, 0.63; 95% CI, 0.50-0.79; $P < 0.001$) **and paricalcitol** (HR, 0.43 95% CI, 0.29-0.63; $P < 0.001$) **had a lower cardiovascular mortality.**

- **Patients receiving paricalcitol had a survival advantage over those that received calcitriol** (HR, 0.95; 95% CI, 0.91-0.99; $P < 0.001$).

Ravi aktiivsete D-vitamiini preparaatidega seostus nii üld- kui ka kardiovaskulaarse surma riski vähenemisega nii dialüüsipatsientidel kui ka dialüüsi veel mitte vajavatel kroonilistel neeruhaigetel. Esines väike erinevus elulemuse osas sõltuvalt kasutatavast D-vitamiini analoogist.

Süsteemaatiline ülevaade ja metaanalüüs hindamaks, kas aktiivse D-vitamiini ravi vähendab KNH patsientidel residuaalset proteiinuuriat.

2.
Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies.

Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. BMC Nephrol. 2013 Sep 25;14:199.

3.
Active vitamin D

-6 RCT (4 parikaltsitooli ja 2 kaltsitriooli kohta), 688 uuritavat, 84% uuritavatest kasutas uuringu ajal AKEI-d/ARB-i. Kaasatud uuringutest keskmiselt 104 patsienti uuringus, keskmine vanus 61 aastat, uuringute jälgimisaja mediaan 24 nädalat. <u>Tulemused:</u> - Active vitamin D analogs reduced proteinuria (weighted mean difference from baseline to last measurement was -16% [95% CI, -13% to -18%]) compared with controls (+6% [95% CI, 0% to +12%]; P,0.001). - Proteinuria reduction was achieved more commonly in patients treated with an active vitamin D analog (204/390 patients) than control patients (86/298 patients; OR, 2.72 [95%CI, 1.82 to 4.07]; P,0.001). - Paricalcitol and calcitriol reduced proteinuria to a similar extent, although statistical power was limited, because only two trials with calcitriol (141 participants) were available to be included in the analysis. Aktiivsed D-vitamiini analoogid võivad lisaks praegu kasutatavale tavapärasele ravile (RAAS blokaatorid) veelgi vähendada KNH patsientidel proteinuuriat.	treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. J Am Soc Nephrol. 2013 Nov;24(11):1863-71.
Metaanalüüs eesmärgiga uurida D vitamiini mõjusust ja ohutust KNH patsientidel ja võrrelda omavahel uuemaid ja varasemalt kasutuses olevaid D-vitamiini preparaate. - 18 RCT, 1836 patsienti (KNH 3 – 5 st, ei kaasatud dialüüsipatsiente), enamikus uuringutes kasutati aktiivseid D-vitamiini vorme või sünteetilisi analooge, jälgimisaeg 1-24 kuud (keskmine 6 kuud). <u>Tulemused:</u> - Vitamin D sterols reduced proteinuria compared to the placebo or no interference (RR, 2.00; 95% CI, 1.42 to 2.81). The subgroup analysis showed no difference between the newer vitamin D sterol and the established one (P= 0.14). - No decrease in GFR was observed (SMD, -0.10; 95%CI, -0.24 to 0.03), - The risk for dialysis initiation was 1.48 (95% CI, 0.54 to 4.03) with vitamin D treatment. - There was an increased risk of hypercalcemia for patients treated with either newer or established vitamin D compounds as compared with the controls (RR, 4.78; 95% CI, 2.20 to 10.37). - The head-to-head studies showed no differences in the effects of either newer or established compounds on proteinuria or the risk of hypercalcemia. - No serious adverse events were associated with the administration of vitamin D. Vitamiin D ravi vähendab KNH patsientidel proteinuuriat ja ei oma negatiivset mõju neerufunktsioonile. D-vitamiini kasutades tuleks neil patsientidel jälgida kaltsiumi taset, kuna esineb võimalus hüperkaltseemia tekkels. Ei leitud uuemate D-vitamiini analoogide eeliseid varasemalt kasutuses olnute ees.	4. Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Xu L, Wan X, Huang Z, Zeng F, Wei G, Fang D, Deng W, Li Y. PLoS One. 2013 Apr 23;8(4):e61387
Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs hindamaks D-vitamiini ravi	5.

mõju suremusele. - 14 vaatlusuuringut (7 prospektiivset, 7 retrospektiivset - neist 11 uuringut ainult hemodialüüsipatsientidel), 194932 patsienti, raviskeemis kaltsitriool või D-vitamiini sünteetilised analoogid, keskmine vaatlusperiood $4,5 \pm 3,6$ aastat. - Kõrge heterogeensus uuringute vahel. <u>Tulemused:</u> - In a random effects meta-analysis, receiving any vitamin D therapy significantly reduced the risk of all-cause mortality (27% relative risk reduction, relative risk 0.73, 95% CI 0.65–0.82). - The relative risk of death was 0.72 (95% CI 0.65–0.80) after 3 years of therapy and 0.67 (95% CI 0.45–0.98) after 5 years. - In meta-regression, the risk reduction was shown to be greater in patients with higher parathyroid hormone serum levels ($p = 0.01$). - The risk of cardiovascular mortality was also significantly reduced in patients receiving any vitamin D derivative (relative risk 0.63, 95% CI 0.44–0.92). Ravi kaltsitriooli või D-vitamiini analoogidega seostub KNH patsientidel suremuse vähenemisega, seda eriti sekundaarse hüperparatüreooosi korral. Oma uuringutulemuste toetudes soovivad autorid määrata KNH patsientidele ravi D-vitamiini derivaatidega, pidades samas silmas ka rahvusvaheliste ravijuhendite soovitusi ja monitoorides neil patsientidel regulaarselt Ca ja P taset.	Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daurès JP, Argilès A. Am J Nephrol. 2013;37(3):239-48
Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs hindamaks D-vitamiini asenduse (ergokaltsiferool, kolekaltsiferool) kasu ja kahju KNH patsientidel. - 22 uuringut (17 vaatlusuuringut, 1329 patsienti, keskmine jälgimisaeg 6.4 ± 4.7 kuud; 5 RCT-d, 264 patsienti, keskmine jälgimisaeg 6.2 ± 5.4 kuud). KNH 2 – 5, kaasatud ka dialüüsipatsiendid ja siirdatud neeruga patsiendid. - Kaasati uuringud kus kasutati kolekaltsiferooli või ergokaltsiferooli raviannuses; uuringuid, kus kasutati profülaktilisi annuseid (400 – 800 IU/päevas) töösse ei kaasatud. Samuti ei kaasatud uuringuid, kus oli kasutatud aktiivset D-vitamiini (kolekaltsiferool või analoogid). - Analüüsiti eraldi vaatlusuuringuid ja RCT-sid. Uuringute kvaliteeti autorite poolt hinnatud mõõdukaks kuni madalaks. <u>Tulemused:</u> <u>1. Vaatlusuuringud:</u> - There was a significant improvement in 25-hydroxyvitamin D (MD 24.1 ng/ml, 95% CI 19.6 to 28.6) and an associated decline in parathyroid hormone (PTH) levels (MD -41.7 pg/ml, 95% CI -55.8 to -27.7). PTH reduction was higher in dialysis patients. <u>2. RCT-d:</u> - There was a significant improvement in 25-hydroxyvitamin D (MD 14 ng/ml, 95% CI 5.6 to 22.4) and an associated decline in PTH levels (MD -31.5 pg/ml, 95% CI -57 to -6.1). - No significant changes in serum calcium and phosphor levels with vitamin D supplementation.	6. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jan;6(1):50-62

[Type text]

- Cardiovascular and skeletal effects of vitamin D supplementation have not been studied.

D-vitamiini asendus parandab biokeemilisi tulemusnäitajaid (25(OH)D, 1,25(OH)₂D ja PTH tase) ning ei suurenda hüperkaltseemia ja hüperfosfateemia riski. Kas aga need muutused mõjutavad ka kliiniliselt olulisi tulemusnäitajaid jääb ebaselgeks.