

## Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitus

### TÖÖRÜHMA JA SEKRETARIAADI KOOSOLEKU PROTOKOLL nr. 7

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kuupäev                       | 24.september 2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Koht                          | Sämmi Grill, Mäo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Algus                         | kl 12.00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Lõpp                          | kl 16.00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Osalejad                      | Töörühma liikmed: Merike Luman, Mai Rosenberg, Ruth Kalda, Galina Zemtsovskaja, Ly Anton, Varje Mantsik, Kersti Ivanova, Mart Roosimaa<br>Sekretariaadi liikmed: Kadri Telling, Kadri Lilienthal, Annika Adoberg, Liisi Leis, Jana Uhlinova, Tiina Mark, Keili Kõlves<br>Täiendavalt osalesid: Anna Vesper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Puuduvad töörühma liikmed     | Jaanika Alak, Kersti Esnar, Madis Ilmoja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Juhatas                       | Merike Luman                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Protokollis                   | Anna Vesper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Päevakord                     | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide kokkuvõte ja kvoorum koosoleku otsustusvõimelisuseks.</li><li>2. Sõnastatud ja kinnitatud soovitude üle vaatamine</li><li>3. Kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtete arutelu ja soovitude sõnastamine.</li><li>4. Muud küsimused.</li></ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ülevaade toimunud aruteludest | <p><b>1. Töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide kokkuvõte ja kvoorum koosoleku otsustusvõimelisuseks</b></p> <p>Konkureerivaid huvisid ravijuhendi koostamisel ei ole deklareeritud. Kõik ravijuhendi töörühma ning sekretariaadi liikmed on huvide deklaratsioonid esitanud. Koosolekul osaleb kaheksa töörühma liiget, kvoorum soovitude kinnitamiseks on koos.</p> <p><b>2. Sõnastatud ja kinnitatud soovitude üle vaatamine</b></p> <p>Vaadati üle kõik seni sõnastatud ning kinnitatud ravijuhendi soovitud. Terminoloogia osas parandati kahe soovitude sõnastust:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- soovitus 4 asendatud <i>albumiini/kreatiniini suhet</i> → <i>albumiini ja kreatiniini suhet</i>;</li><li>- soovitus 6 asendatud <i>kõrgema proteiinuuria taseme</i> → <i>kõrgema albuminuuria taseme</i> ning <i>proteiini/kreatiniini suhet</i> → <i>valgu ja kreatiniini suhet</i>.</li></ul> <p>Vaadata veel üle soovitus 20 riskitegurite mõjutamisest südame- ja veresoonkonna haigestumise riski vähendamiseks, kas soovitus on antud ravijuhendi kontekstis vajalik?</p> |

### 3. Ravijuhendi kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtete arutelu, soovitude sõnastamine.

#### **Kliinilise küsimuse 14 tõendusmaterjali arutelu**

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientidel järgmiste ravimite kasutamise ja annustamise otsustamisel tuleb arvestada neerufunktsiooni (kreatiniin, eGFR) väärtusi vs mitte (metformiin, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, aspiriin, AKEId, ARBd, spironolaktoon, digoksiin, aminoglükosiidid, satiinid)?

Neljas analüüsitud ravijuhendis (KDIGO, NICE, Malaisia, SIGN) leidub infot ravimite kasutamise ja annuse korrigeerimise kohta sõltuvalt neerufunktsioonist. **Metformiini** kasutamise on lisaks info diabeedi ravijuhendis. Leitud 4 ülevaadet. Kokkuvõtlikult kõigis artiklites tehtud järeldus, et kerge kroonilise neeruhaiguse puhul ( $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) ei ole metformiini kasutamine seotud kõrgema laktoatsidoosi tekkeriski ja hüpoglükeemiaga, keskmise raskusega kroonilise neeruhaiguse puhul ( $\text{eGFR}$ ga 45-30  $\text{ml/min/1,73m}^2$ ) soovitatakse vähendada metformiini annust ning raske kroonilise neeruhaiguse korral ( $\text{eGFR}$ ga  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) lõpetada ravi (vt tõendusmaterjali kokkuvõtte).

Tõendusmaterjal ei ole väga hea kvaliteediga, ravijuhendites toodud soovitused tugevusega 1C, samas erisuunalisi uuringutulemusi ei leidunud.

Töörühm arutas, kas lisada ravijuhendisse täpsemalt, milliseid metformiini annuseid kasutada, ravijuhendi kasutajatel oleks hea teada. Lisaks peab selgitama, mida teha ägeda haigestumise korral ning, mida arvestada metformiini annuse vähendamisel

#### **Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitus**

23. Kroonilise neeruhaiguse korral tuleb metformiini kasutamisel ja annustamisel arvestada neerufunktsiooni:

- $\text{eGFR}$  30-45  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  (G3b) vähendada annust
- alla 30  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  (G4-G5) lõpetada kasutamine → **soovitus pigem teha**

#### **Lisaks:**

- ravijuhendis soovitusse selgitusse lisada märged, et ajutise neerufunktsiooni languse korral ( $\text{eGFR}$  alla 60  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ ) jätta metformiin ära, laktoatsidoosi oht suur. Samuti lisada, mida veel arvestada metformiini annuse vähendamisel (vanus, üldseisund)
- metformiini annuste vähendamise kohta on materjal Malaisia ravijuhendis lk 47-49. Lisada ka viide diabeedi ravijuhendile.

**Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite** kasutamise kohta leitud

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>üks süstemaatiline ülevaade, mis käsitleb nende mõju kroonilise neeruhaiguse progresseerumisele. Uuringul oli mitmeid piiranguid, nt ei olnud esitatud, milliseid mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite annuseid oli üksikuuringutes kasutatud. Mida tähendab kõrge/madal annus?</p> <p>Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamise kohta soovitud kolmes analüüsitud ravijuhendis.</p> <p>Töörühm arutas, et kuigi puudub hea kvaliteediga tõendusmaterjal, tuleb mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kohta soovitud sõnastada, kuivõrd need on Eestis laialt kasutusel ning kroonilise neeruhaigusega patsientidel võib pikaajaline mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamine olla seotud neerufunktsiooni langusega.</p> <p><b>Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitud:</b></p> <p>24. Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite pikaajalisel kasutamisel kontrollida neerufunktsiooni, sagedus sõltub neeruhaiguse progresseerumise kiirusest → <b>hea tava suunis</b></p> <p>25. Kroonilise neeruhaiguse korral vältida mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamist, kui on eGFR alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> → <b>hea tava suunis</b></p> <p><b>Lisaks:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- täpsustada, milliseid mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite annuseid kasutati süstemaatilisse ülevaatesse kaasatud üksikuuringutes</li> </ul> <p><b>AKEId, ARBd, spironolaktoon.</b></p> <p>AKEI/ARBi kasutamise kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel leitud üks süstemaatiline ülevaade (kaasatud üksikuuringutesse vähe patsiente ning uuringud viidud läbi lühiajaliselt) ja kaks metaanalüüsi. Ravijuhendites toodud B tugevusega soovitud, soovitatakse enne ravi alustamist AKEIde/ARBdega kontrollida kaaliumi taset GFRi, mitte kasutada kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kui enne ravi alustamist on kaaliumi tase kõrgem kui 5,0 mmol/l (vt tõendusmaterjali kokkuvõte).</p> <p>Spironolaktooni kohta ei ole analüüsitud ravijuhendites sõnastatud soovitusi, leitud kolm süstemaatilist ülevaadet. Spironolaktooniga uuringutest tuli välja, et kombinatsioon MRA+AKEI ja/või ARB vähendab proteinuuriat, süstoolset ja diastoolset rõhku, positiivset mõju neerufunktsioonile pole leitud. Kõrvaltoimetest tõusi märkimisväärselt hüperkaleemia risk peale spironolaktooni lisamist raviskeemi AKEI ja ARBi kõrvale (kolmikravi).</p> <p>Leitud tõendusmaterjal keskmise kvaliteediga.</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

***Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitused:***

26. Kroonilise neeruhaiguse korral tuleb ravi alustamisel AKEi ja/või ARBi ja mineralokortikoidide retseptoriantagonistidega arvestada eGFRi ja kaaliumi tasemega

- mitte alustada ravi reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (RAAS) antagonistidega kui enne ravi alustamist on kaaliumi tase kõrgem kui 5,5 mmol/l;

- peale ravi alustamist või doosi tõstmist tuleb 2 nädala jooksul hinnata kaaliumi taset veres ja eGFR. → **soovitus pigem teha**

27. Kui eGFR vähenemine on üle 25% algväärtusest, tuleb välistada teised neerufunktsiooni languse põhjused (hüpovoleemia, südamepuudulikkus, nefrotoksilised ravimid jt põhjused), AKEide või ARBide doosi vähendada ja 2 nädala jooksul uuesti kontrollida.

→ **soovitus pigem teha**

28. Hüperkaleemia tekkel (kaalium üle 6 mmol/l) lõpetada ajutiselt ravi AKEide, ARBide, mineralokortikoidide retseptoriantagonistidega, välistada teised hüperkaleemia põhjused ja konsulteerida nefroloogiga. → **soovitus pigem teha**

***Aspiriini*** kasutamise ja kõrvalmõjude kohta kroonilise

neeruhaigusega patsientidel ei leitud süstemaatilisi ülevaateid ega metaanalüüse. Kolmes analüüsitud ravijuhendis soovitus kasutada aspiriini kroonilise neeruhaigusega patsientidel südame-ja veresoonkonna haiguste sekundaarseks preventsiiooniks.

Töörühma arutas, et sekundaarse preventsiiooni soovitus ei ole antud ravijuhendi kontekstis vajalik, see on käsitletud teistes ravijuhendites. Samas peab rõhutama verejooksu riski suurenemist antiagregantravi foonil.

***Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitus:***

29. Antiagregantravi korral kroonilise neeruhaigusega patsientidele peab arvestama verejooksu riski suurenemisega → **hea tava suunis**

***Digoksiin***

KDIGO ravijuhendis toodud soovitus digoksiini manustamise kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidele, teised analüüsitud ravijuhendid digoksiini manustamise kohta soovitusi ei anna.

Digoksiini doseerimist vastavalt neerufunktsioonile on laiemalt käsitletud kuues leitud artiklis. Tõenduspõhisus on võrdlemisi madal – leitud artiklitest ühe puhul on tegemist süstemaatilise kirjanduse ülevaatega, enamik ülejäänutest on väikese valimiga kohortuuringud digoksiini doseerimist hõlbustavate valemite kohta. Uuringute puuduseks on raske neerupuudulikkusega patsientide väljajätmine uuringugrupist. Suuri randomiseeritud uuringuid hindamaks

digoksiini annustamist vastavalt neerufunktsioonile ei ole viimase viie aasta jooksul läbi viidud.

Leitud artiklitest selgub, et digoksiini kasutamist piiravad kitsas terapeutiline indeks ja keerukas farmakokineetika, sealjuures suur individuaalne varieeruvus. Eelkõige on digoksiini toksiliste toimete risk suurem vanemaealistel, neerufunktsiooni langusega ja polüfarmakoteraapiat saavatel patsientidel. Toksiliste toimete vältimiseks on oluline regulaarne ravimi kontsentratsiooni määramine verest, samas ei ole artiklites antud juhiseid digoksiini kontsentratsiooni monitoorimise sageduse kohta. Digoksiini eesmärkväärtused soovitatakse hoida pigem madalad, erinevates uuringutes 0,4 – 1 ng/ml. Digoksiini annustamise hõlbustamiseks tavapopulatsioonil välja töötatud valemid ei sobi kohandamiseks neerupuudulikkusega patsientidele.

Töörühm arutas, et digoksiin on Eestis laialdaselt kasutatav ravim ning kindlasti on vaatamata tõendusmaterjali puudumisele vajalik sõnastada vastav soovitus. Ravijuhendis lisada täpsem selgitus digoksiini manustamise ja ohtude kohta.

***Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitus:***

30. Kroonilise neeruhaigusega patsientidele digoksiini doseerimisel on vajalik arvestada neerufunktsiooni, suurt individuaalset varieeruvust seerumi terapeutilise kontsentratsiooni saavutamisel ja kõrvaltoimete tekkimisel. Ravimi manustamist alustada madalamates doosides ja seerumi terapeutiline kontsentratsioon hoida pigem madalamal tasemel. → **hea tava suunis**

***Lisaks:***

- soovitusel selgitusse lisada, et ravimi maksimaalne kontsentratsioon saabub hiljem (3-4 nädala jooksul), täpsustada, mis tasemel kontsentratsioon hoida, eesmärkväärtused tuleb hoida madalal, ravimi doseerimine täpsustada

***Aminoglükosiidid***

KDIGO ravijuhendis on toodud soovitused aminoglükosiidide annustamise kohta, teised ravijuhendid aminoglükosiidide kasutamist ei käsitle.

Aminoglükosiidide annustamise kohta leiti üks randomiseeritud kontrolluuring ja kolm ülevaateartiklit, milles on põgusalt käsitletud ka ravi neerufunktsiooni langusega haigetel. Uuringuid aminoglükosiidide manustamise kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel viimase 5 aasta jooksul avaldatud ei ole. Üldiselt on leitud uuringute kvaliteet madal.

Aminoglükosiidid on kitsa terapeutilise vahemiku ja potentsiaalselt

nefrotoksilise toimega antibiootikumid. Aminoglükosiidide eliminatsioon toimub peaaegu täielikult neerude kaudu. Nende ravimite farmakokineetiline ja farmakodünaamiline varieeruvus inimeste vahel on suur. Ravimi annustamisel tuleks arvesse võtta patsiendi neerufunktsiooni, ravi paremaks juhtimiseks soovitatakse korrigeerida doose ravimi seerumkontsentratsiooni alusel. Spetsiaalsete ravimi monitoorimiseks mõeldud nomogrammide või algoritmide kasutamine on kroonilise neeruhaigusega patsientidel piiratud, kuna enamik neist ei ole valideeritud neerufunktsiooni langusega patsientidel.

Töörühm arutas, et vaatamata tõendusmaterjali puudumisele on oluline sõnastada soovitus aminoglükosiidide annustamise kohta, pidades silmas potentsiaalset kahju patsiendile.

***Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitus:***

31. Aminoglükosiidide kasutamisel kroonilise neeruhaigusega patsientidel doseerida ravimit vastavalt seerumi kontsentratsiooni tasemele → **soovitus pigem teha**

***Lisaks:***

- soovitusel selgitusse lisada märge, et kui ei saa jälgida patsienti, siis mitte kasutada aminoglükosiide
- vaadata üle infektsionistide ravijuhendid, kas vastav teema seal käsitletud?

***Allopurinooli*** kasutamise kohta ravijuhendites soovitusi toodud ei ole. Allopurinooli annustamist sõltuvalt neerufunktsioonist on käsitletud pikemalt kahes süstemaatilises kirjanduse ülevaates ja ühes kohortuuringus. Leitud uuringud soovitavad allopurinooli doseerimisel arvestada neerufunktsiooni. Siiski ei ole kliinilised uuringud seoseid allopurinooli raskete kõrvaltoimete ja neerufunktsiooni languse vahel üheselt kinnitanud.

Leitud artiklites tuuakse välja, et varasemalt laialdaselt kasutusel olnud neerufunktsioonile kohandatud allopurinooli doosid olid tegelikkuses tihti subterapeutilised ja ei andnud seega piisavat raviefekti. Käesolevates artiklites toodud soovitude alusel tuleks olenemata GFR-st allopurinooli doosi üles tiitrida, kuni saavutatakse kusihappe eesmärkväärtus (<60 μmol/l). Küll aga tuleb ravi alustada madalate annustega, eriti oluline on see kroonilise neeruhaigusega patsientidel.

Töörühm arutas, et allopurinooli kasutamise kohta on ravijuhendi soovitus sõnastatud, uue soovitusel asemel muudetud soovitusel 22 sõnastust (soovitus jääb hea tava suuniseks):

***Soovitus 22. Kroonilise neeruhaigusega patsiendi hüperurikeemia käsitletluses on vajalik puriinivaene dieet, eluviisi korrigeerimine,***

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <p><i>vajadusel diureetilise ravi redutseerimine. Allopurinooli manustamisel alustada madalamas doosis ja üles tiitrida, doosi korrigeerimine vastavalt kusihaape väärtusele → <b>hea tava suunis</b></i></p> <p>Kliinilise küsimuse 14 tõendusmaterjali arutelu jätkub järgmisel koosolekul. Lisada tõendusmaterjali kokkuvõttesse statiinide, AKEIde, ARBde näidustused, risk, sihtväärtused.</p> <p><b>4. Järgmiste koosolekuaegade kokku leppimine</b></p> <p>Arutati, et novembrikuu koosolekut võiks alustada varem ja läbi viia pikemalt.</p> <p>Järgmised koosolekud toimuvad:</p> <p>11.november kl 10.30-16 Tartus</p> <p>15.detsember kl 12-16 Tallinnas</p>                        |
| Vastuvõetud otsused | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Konkureerivaid huvisid ravijuhendi koostamisel ei ole deklareeritud.</li> <li>2. Koosolekul osaleb kaheksa töörühma liiget, kvoorum soovitude kinnitamiseks on koos.</li> <li>3. Sõnastatud ning kinnitatud üheksa ravijuhendi soovitus, muudetud ühe soovituse sõnastust ning kahe soovituse sõnastuses parandatud terminoloogiat.</li> <li>4. Järgmiseks koosolekuks sekretariaadil lisada kliinilise küsimuse 14 tõendusmaterjali kokkuvõttesse statiinide, AKEIde, ARBde näidustused, risk, sihtväärtused.</li> <li>5. Järgmise töökoosolekud toimuvad: <p>11.november kl 10.30-16 Tartus</p> <p>15.detsember kl 12-16 Tallinnas</p> </li> </ol> |