

Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitus

TÖÖRÜHMA JA SEKRETARIAADI KOOSOLEKU PROTOKOLL nr. 8

Kuupäev	11.november 2015
Koht	Põllu 1a, Tartu
Algus	kl 10.30
Lõpp	kl 16.30
Osalejad	Töörühma liikmed: Merike Luman, Mai Rosenberg, Ruth Kalda, Galina Zemtsovskaja, Ly Anton, Varje Mantsik, Jaanika Alak, Kersti Ivanova, Madis Ilmoja, Mart Roosimaa Sekretariaadi liikmed: Kadri Telling, Kadri Lilienthal, Annika Adoberg, Liisi Leis, Jana Uhlinova, Tiina Mark Täiendavalt osalesid: Reet Vinkel, Anna Vesper
Puuduvad töörühma liikmed	Kersti Esnar
Juhatas	Merike Luman
Protokollis	Anna Vesper
Päevakord	1. Töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide kokkuvõte ja kvoorum koosoleku otsustusvõimelisuseks. 2. Kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtete arutelu ja soovitude sõnastamine. 3. Muud küsimused.
Ülevaade toimunud aruteludest	1. Töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide kokkuvõte ja kvoorum koosoleku otsustusvõimelisuseks Konkureerivaid huvisid ravijuhendi koostamisel ei ole deklareeritud. Koosolekul osaleb kümme töörühma liiget, kvoorum soovitude kinnitamiseks on koos. 2. Ravijuhendi kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtete arutelu, soovitude sõnastamine. Kliinilise küsimuse 14 lisatud tõendusmaterjali arutelu AKEIde/ARBde renoprotektiivne toime, AKEI/ARBi kombinatsioonravi. Neljas kaasatud ravijuhendis on toodud soovitused AKEIde/ARBde kasutamise kohta kroonilise neeruhaiguse korral. AKEId või ARBi soovitatakse kasutada kõikidel kroonilise neeruhaigusega patsientidel (ka kaasuva diabeedi korral) neeruhaiguse progressiooni aeglustamiseks. Analüüsitud süstemaatiliste ülevaadete tulemustel on AKEIdel/ARBdel renoprotektiivne toime kasutamisel kroonilise neeruhaigusega patsientidele ja diabeetikutele. Puudub tõendusmaterjali kombinatsioonravi efektiivsuse kohta.

	Töörühm otsustas sõnastada soovitused eraldi AKEIde või ARBde kasutamise kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel ning diabeetikutel, kasutamine oleneb albumiini ja kreatiniini suhte väärtustest. Kuivõrd puudub tõendusmaterjal kombinatsioonravi kasutamise efektiivsuse kohta, kuid Eestis on kroonilise neeruhaigusega patsiente, kes hetkel saavad kombinatsioonravi, tuleb sõnastada sellekohane soovitus. <i>Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitused:</i> 32. Soovitame kõigil kroonilise neeruhaigusega ja albuminuuriaga (albumiini ja kreatiniini suhe >30 mg/mmol) patsientidel kasutada AKEid või ARBi kroonilise neeruhaiguse progressiooni aeglustamiseks. → tugev soovitus teha 33. Soovitame kõigil kroonilise neeruhaigusega ja diabeediga patsientidel albuminuuriaga (albumiini ja kreatiniini suhe >3 mg/mmol) kasutada AKEid või ARBi kroonilise neeruhaiguse progressiooni aeglustamiseks sõltumata hüpertensioonist → tugev soovitus teha 34. AKEi ja ARBi kombinatsioonravi kroonilise neeruhaigusega patsiendil pigem mitte kasutada → hea tava suunis <i>Lisaks:</i> - ravijuhendis soovitus selgituses rõhutada, et pole tõendusmaterjali AKEi ja ARBi kombinatsioonravi kasutamine kohta kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel Eelmisel koosolekul sõnastati soovitus aspiriini kasutamise kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel. Lisaks vaadatud üle infarkti primaarse preventsiooni ravijuhend (A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association), kus soovitatakse kroonilise neeruhaigusega patsientidele (eGFR <45 mL/min/1,73 m²) kaaluda aspiriini kasutamist kaaluda infarkti ennetamiseks (soovituse tugevus C). Kaasatud KDIGO ravijuhendis on soovitus kroonilise neeruhaiguse täiskasvanutele, kellel on risk südame- ja veresoonehaigusteks, kasutada antiagregantravi, kui ei ole tõusnud veritsuse risk. Töörühm parandas eelmisel koosolekul sõnastatud soovitus sõnastust, soovitus tugevus jäi samaks. <i>Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitus:</i> 29. Antiagregantravi kasutamisel südame- ja veresoonehaiguste primaarseks preventsiooniks kroonilise neeruhaigusega patsientidel kaaluda kardiovaskulaarse võimaliku kasu ja veritsuse riski. → hea tava suunis
--	---

Statiinid

Kroonilise neeruhaigusega patsiendid kuuluvad juba oma põhihaiguse tõttu kõrge südame- ja veresoonkonnaaiguste riski kategooriasse. Kaasatud ravijuhendites on toodud soovitused lipiidide taset langetava ravi kohta eeskätt kardiovaskulaarsete sündmuste preventtsiooni eesmärgil. Kvaliteetsed uuringud on näidanud statiinravi head efekti kroonilise neeruhaigusega patsientidel nii primaarses kui sekundaarses kardiovaskulaarsete sündmuste preventtsioonis. Üle 50-aastaste kroonilise neeruhaigusega patsientidel (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) on kardiovaskulaarne risk oluliselt tõusnud, seega tuleks kindlasti kaaluda statiinravi kasutamist. Samas viidatakse suurte satiini annuste kasutamisega kaasnevatele suuremale kõrvaltoimete riskile raske neerufunktsiooni langusega patsientidel. Statiinide annuseid peab korrigeerima sõltuvalt neerufunktsioonist.

Statiinide doseerimise kohta vastavalt neerufunktsioonile viimase viie aasta jooksul avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ega randomiseeritud kontrolluuringuid ei leitud. Statiinravi mõju ja kõrvaltoimete kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel leiti 11 süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi – uuringute kvaliteet on kõrge, kõik kokkuvõtted põhinevad randomiseeritud kontrolluuringutel. Lisaks leiti üks kulutõhususe analüüs statiinravi kasutamise kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel (vt tõendusmaterjali kokkuvõte).

Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitused:

35. Statiinravi tuleb kaaluda kõikidele kroonilise neeruhaigusega patsientidele kardiovaskulaarseks primaarseks ja sekundaarseks preventtsiooniks → **tugev soovitus teha**

36. Statiinid on näidustatud kroonilise neeruhaigusega patsientidele:

- ≥ 50 aastastele kroonilise neeruhaigusega patsientidele eGFR ≤ 60 ml/min/1.73m²
- ≤ 50 aastastele kroonilise neeruhaigusega patsientidele lähtuvalt kaasuvatest riskidest (diabeet, kardiovaskulaarsed sündmused, fataalse südame- ja veresoonkonnaaiguste tekke risk) → **tugev soovitus teha**

Lisaks:

- ravijuhendis soovitusel selgituses rõhutada, et statiinravi ei ole vajalik määrata kõigile üle 50-aastastele kroonilise neeruhaigusega patsientidele, jälgida neerufunktsiooni
- ravijuhendis soovitusel lisada kardiovaskulaarse riski suurus kroonilise neeruhaiguse korral (vt *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*)

Kliinilise küsimuse 9 tõendusmaterjali arutelu

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientide jälgimisel teostada ravitulemuste parandamiseks olenemata põhidiagnoosist samad uuringud ja samasuguse sagedusega vs mitte?

Süsteematisi ülevaateid ega metaanalüüse selle teema kohta ei leidunud. Teemakohased soovitused on toodud mitmes kaasatud ravijuhendis, need põhinevad enamasti ekspertide konsensusele ning on madala tõenduspõhisusega. Kroonilise neeruhaigusega patsientide jälgimine peaks olema individuaalne ning iga kliinilist probleemi käsitleda juhupõhiselt. Kroonilise neeruhaiguse käsitlemisel on kesksel kohal eGFR vähenemise ning albuminuuria süvenemise jälgimine - nende näitajate alusel toimub ka kroonilise neerupuudulikkuse hindamine dünaamikas ning progresseerumise hindamine.

Riskigruppideks on käsitletud eelkõige patsiendid, kel on diagnoositud krooniline neeruhaigus, kel on kroonilise neeruhaiguseni tüsistuv haigus. Riski hindamisel peaks olema käsitletud ka vanus, rass, sugu, aneemia, kõrgvererõhktõve või diabeedi olemasolu.

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

Töörühm arutas, et kuigi puudub kvaliteetne tõendusmaterjal, on arvestades ravijuhendi sihtrühma kindlasti vajalik sõnastada soovitused kroonilise neeruhaiguse jälgimise kohta. Ravijuhendisse tuleb lisada ka vastavad algoritmid.

Töörühma poolt sõnastatud ja kinnitatud soovitused:

37. Kroonilise neeruhaiguse progresseerumise hindamiseks määrata nii eGFR kui albuminuuria, hindamise sagedus sõltub neerupuudulikkuse astmest, progresseerumise kiirusest ja patsiendi kliinilisest seisundist (vt tabel). → **hea tava suunis**

38. Kroonilisele neeruhaigusega patsiendile ägeda haigestumise (nt infektsioon, müokardiinfarkt jt) lisandumisel või neeruhaiguse ägenemisel tuleb hinnata neerufunktsiooni (kreatiniin, eGFR) dünaamikas. → **hea tava suunis**

39. Kiire ja ebaselge neerufunktsiooni vähenemise korral (eGFR langus üle 15 ml/min/1,73 m² aastas või võrreldes eelneva määramisega) on soovitatav korrata eGFR uuesti kahe nädala jooksul, lisaks teostada ultraheliuuring põhjuse täpsustamiseks. → **hea tava suunis**

Lisaks:

- ravijuhendis lisada soovituse selgitusse tabel KDIGO ravijuhendist, kroonilise neeruhaiguse patsientide jälgimise algoritmi koostamisel kasutada kohandada tõendusmaterjali kokkuvõttes (lk 9) toodud joonist.

- ravijuhendis soovitus selgitusse lisada, et ultraheliuuring on patsiendi jälgimisel lisaks eGFR teostamisele patsiendile mitte kahju tegev, lihtsalt teostatav uuring

Kliinilise küsimuse 10 tõendusmaterjali arutelu

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientidel tuleb ravitulemuste parandamiseks hoida kõrgvererõhktõve raviga vererõhuväärtused teatud optimaalsel tasemel vs mitte?

Kaasatud ravijuhendites on toodud soovitude sõnastamisel on aluseks üks metaanalüüs, kolme randomiseeritud kontrolluuringu ning madalama kvaliteediga uuringutele, mis võrdlevad ranget ja mõõdukat vererõhuravi. Üldiselt ollakse arvamusel, et tõendusmaterjal pole piisav, et kõigil kroonilise neeruhaiguse ja diabeediga patsientidel valida madalama vererõhu sihtmärkväärtuse kasuks. Liiga ranget vererõhuravi ei peeta vanemal eagrupil ohutuks. Samas on sõnastatud soovitusel optimaalse vererõhuväärtuste kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel kõigis kaasatud ravijuhendites (keskmise tugevusega soovitusel)

Kokkuvõtte ravijuhenditest: optimaalne vererõhuväärtus kroonilise neeruhaigusega patsiendil

Krooniline neeru-haigus	Normaalne suhkruaine-vahetus, albuminuuriata	Normaalne suhkruaine-vahetus, albuminuuria	Diabeet + mikroalbu-minuuriata	Diabeet + albuminuuria
KDIGO	kuni 140/90 mmHg	kuni 130/80 mmHg	kuni 140/90 mmHg	kuni 130/80mmHg
NICE	alla 140/90 mmHg	alla 130/80 mmHg	alla 130/80 mmHg	alla 130/80 mmHg
SIGN		alla 130/... mmHg		alla 130/... mmHg
MALAYSIA	alla 140/90 mmHg	alla 130/80 mmHg	alla 130/80 mmHg	alla 130/80 mmHg

Töörühm arutas, et soovitus optimaalsete vererõhuväärtuste kohta on vajalik, kuigi seda teemat käsitletakse ka teistes ravijuhendites (nt Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitus esmatasandil, Euroopa kardioloogide ravijuhendid). Hetkel on uuendamisel vastav Euroopa ravijuhend, seetõttu sõnastatakse esialgne soovitus ja tõendusmaterjali lisandumisel vaadatakse soovitude sõnastus ning tugevus üle ja kinnitatakse. Hetkel sõnastatud soovitusel on toodud vererõhuväärtused vahemikena selgitamaks, et ka madalama süstoolse vererõhu korral (alla 120 mmHg) on tüsistuste oht. Veel tuleb kaaluda,

kas on vajalik märkida soovitusel, et eakatel patsientidel ei tohiks süstoolne vererõhk olla alla 120 mmHg.

Töörühma poolt esialgselt sõnastatud soovitus (kinnitamata):

40. Kroonilise neeruhaigusega patsientidel tuleb ravitulemuste parandamiseks hoida raviga vererõhuväärtused optimaalsel tasemel:

- optimaalne vererõhu sihtväärtus 120-139/60-79 mmHg
- albuminuuria, diabeedi ja/või kardiovaskulaarse riskiteguri esinemisel optimaalne vererõhu sihtväärtus 120-129/60-79 mmHg → **tugev soovitus teha**

Kliinilise küsimuse 17 tõendusmaterjali arutelu

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

Leidus üks ülevaade (*umbrella review*), kus hinnati seni koostatud D-vitamiiniga seonduvate süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside tõenduspõhisust ja selgitati nende tulemuste alusel välja olulised muutused tulemusnäitajates. Üldiselt ei selgunud uuringust veenvat tõendust D-vitamiini kindla mõju kohta ühelegi tulemusnäitajale. D-vitamiini kasutamise kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel on soovitusel toodud neljas kaasatud ravijuhendis. Ravijuhendites toodud tõenduse kvaliteet on madal. Ükski ravijuhenditest ei soovita D-vitamiini lisamist rutiinselt raviskeemi, kuna uuringutes ei ole selline tegevus näidanud patsiendikesksete tulemusnäitajate (suremus, kardiovaskulaarsed sündmused, kroonilise neeruhaiguse progresseerumine, luumurrud) paranemist. Leitud ravijuhendites soovitatakse 25(OH)D taset määrata alates kroonilise neeruhaiguse 3. staadiumist ning ordineerida asendusravi vaid diagnoositud D-hüpvitaminoosi korral. Hüpvitaminoosi ravi kroonilise neeruhaigusega patsientidel peaks toimuma nagu tavapopulatsioonis. 25(OH)D taset tuleks kontrollida ka hüperparatüreooosi korral ja vajadusel lisada D-vitamiin või mõni selle aktiivne vorm raviskeemi. D-vitamiini, eriti selle aktiivsete vormide kasutamisel, tuleb arvestada hüperkaltseemia riskiga.

Töörühm arutas, et puudub tugev tõendusmaterjal soovitusel sõnastamiseks. Hetkel on uuendamisel mineraalide ja luuainevahetuse (KDIGO) ravijuhend, kas seal on lisandumas tõendusmaterjali hüperkaltseemia kohta. Mineraalide ainevahetuse uuringut perearstid ei tee, see saab toimuda eriarsti vastuvõtul, seetõttu tuleb vastavat soovitusel käsitleda kliinilise küsimuse arutelul, mis puudutab kroonilise neeruhaigusega patsiendi suunamist nefroloogi vastuvõttule (küsimus 21). Sõnastatud kaks soovitusel, mis jäävad kinnitamata, oodatakse tõendusmaterjali lisandumist.

	Töörühma poolt esialgselt sõnastatud soovitused (kinnitamata) 41. Rutiinne D-vitamiini manustamine ei ole vajalik → hea tava suunis 42. D-vitamiini manustamisel hüpovitaminoosi korral on soovitatav lähtuda laboratoorselt määratud D-vitamiini tasemest veres (sarnaselt üldrahvastikule) → hea tava suunis Lisaks: - patsiendijuhendis tuleb kirjeldada D-vitamiini õige manustamine Kliinilise küsimuse 15 tõendusmaterjali arutelu Kas kõikidel kroonilise neeruhaigusega patsientidel on kontrastainega teostatavate uuringute planeerimisel/teostamisel kaasnevate riskide vähendamiseks vajalik arvestada neerufunktsiooni (kreatiniin, eGFR) väärtusi vs mitte? Antud teema kohta leidsid kaheksa süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi. Peamisteks tulemuste põhjal võib soovitada, et enne uuringut tuleb välja selgitada kõrge riskiga patsiendid, eriti need, kellel on eGFR <60 ml/min/1,73m², diabeet, nefrotoksiliste ravimitega kokkupuude ja varasem nefropaatia anamneesis. Suurem risk kontrastaine põhjustatud ägeda neerupuudulikkus tekkeks on raskemas seisundis (südamepuudulikkus, infarkt, madal südame väljutusfraktsioon ja kõrgem vanus) patsientidel. Risk tõuseb patsientidel, kelle eGFR on <30 ml/min/1,73 m², ka siis kui on ennetusstrateegiat kasutatud. Kõrge riskiga patsientidel kaaluda alternatiivina kontrastainevaba uuringumeetodi kasutamist. Oluline on neerufunktsiooni jälgimine enne ja peale kontrastainega uuringut, nefrotoksiliste ravimite ärajätmine enne kontrastainega uuringut, kasutada madalamat kontrastaine annust või valida vähem nefrotoksiline kontrastaine (madalama osmolaarsusega või isoosmolaarne). Kontrastaine kasutamise kohta uuringul kroonilise neeruhaigusega patsientidel on toodud soovitused kahes kaasatud ravijuhendis. Soovitused põhinevad hea või keskmise kvaliteediga tõendusmaterjalil ning on sarnased süstemaatiliste ülevaadete järeldustega. Töörühm sõnastab ja kinnitab vastavad soovitused järgmisel koosolekul. 3. Järgmise koosoleku aeg Järgmine ravijuhendi koosolek toimub 15.detsember kl 12-16 Tallinnas.
Vastuvõetud	1. Konkureerivaid huvisid ravijuhendi koostamisel ei ole

otsused	deklareeritud. 2. Koosolekul osaleb kümme töörühma liiget, kvoorum soovitude kinnitamiseks on koos. 3. Sõnastatud ja kinnitatud kaheksa ravijuhendi soovitus, esialgselt sõnastatud (kinnitamata) kolm ravijuhendi soovitus, muudetud ühe soovituse sõnastust (soovituse tugevus jäi samaks). 4. Järgmine ravijuhendi koosolek toimub 15.detsember kl 12-16 Tallinnas.
---------	--