

## KÜSIMUS

Kas kasutada ainult kreatiniinil põhinevat arvutusliku glomerulaarfiltratsiooni kiirust (eGFR) või kreatiniinil põhinev eGFR + tsüstatiin C-l põhinev eGFR kõigil kroonilise neeruhaiguse riskirühma või kroonilise neeruhaigusega patsientidel glomerulaarfiltratsiooni täpsemaks määramiseks?

SIHTRÜHM:	kroonilise neeruhaiguse riskirühma või kroonilise neeruhaigusega patsient
SEKKUMINE:	kreatiniinil põhinev eGFR
VÕRDLUS:	kreatiniinil põhinev eGFR + tsüstatiin C-l põhinev eGFR
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	eGFR võrrandite diagnostiline täpsus erinevate BMI puhul; eGFR diagnostiline täpsus, vanem generatsioon; eGFR võrrandite diagnostiline täpsus (metaanalüüs); eGFR võrrandite diagnostiline täpsus;

## HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ei</li> <li>○ Pigem ei</li> <li>○ Pigem jah</li> <li>● jah</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Koostatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga kuus rahvusvahelist ravijuhendit, et leida teaduslik tõendusmaterjal tööühma poolt püstitatud kliinilistele küsimustele vastamiseks ja soovitude andmiseks. AGREE II alusel olid kõik hinnatud juhendid kaasamiseks piisavalt hea kvaliteediga.</p> <p>Neerufunktsiooni hindamist glomerulaarfiltratsiooni määramisega käsitles neist üks: Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline (N203) 2021. Antud ravijuhend soovib seerumi kreatiniini kontsentratsiooni määramiseks arvutada selle põhjal ka eGFR. Kreatiniinil põhineva glomerulaarfiltratsiooni tõlgendamisel tuleb meeles pidada, et see võib teatud olukordades olla vähem usaldusväärne (näiteks ägeda neerupuudulikkuse, raseduse, tursete, vähenenud lihasmassiga seotud seisundite puhul ning alatoitumusega, kõrge lihasmassiga, valgupreparaate kasutatavatel või amputatsiooniga täiskasvanutel) ja ei ole hästi valideeritud teatud etniliste gruppide seas. Tulemuste Interpreteerimisel tuleb olla ettevaatlik ka siis, kui eGFR on suurem kui 60 ml/min/1.73, kuna kõrgema GFR-i puhul on eGFR ebatäpne. Kui on vaja väga täpset GFR-i mõõtmist tuleb kasutada standardseid meetodeid (inuliini, radioaktiivsete isotoopide kliirensi määramine).</p> <p>Võrreldes varasemate versioonidega on NICE soovitudest eemaldatud tööühma ettepanekul soovitud, mis hõlmasid eGFR-i kohandamist vastavalt etnilisele kuuluvusele. Soovitused, mis hõlmasid tsüstatiin-c võrrandeid eemaldati ravijuhendist samuti hea tõendusmaterjali puudumise tõttu. Märkigi, et tsüstatiin-c võrrandite kasutamine võib vähendada valepositiivseid tulemusi ning samas võib see ka suurendada valenegatiivsete tulemuste hulka. Soovitude eemaldamine ravijuhendist aitab ära hoida väärtusteni viivate analüüside teostamist ning nendega seotud kulusid.</p>	<p>Standard on kreatiniinil põhinev eGFR. Küsimusega tahetakse teada, millistel patsientidel peaks tegema lisaks ka tsüstatiin C ja sellel põhinev eGFR. Kogu tõendus on tsüstatiin C-l põhineva eGFRi vaatenurgast.</p>
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tühine</li> <li>● Väike</li> <li>○ keskmine</li> <li>○ Suur</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Kirjanduse otsingu tulemusena leiti kolm kohortuuringut ja üks metanalüüs, kus oli võrreldud mGFR-i kreatiniinil põhineva GFR-i ja tsüstatiin-c-l ning kreatiniinil ja/või tsüstatiin c-l põhineva eGFR-iga. Kokkuvõttes oli tõendatuse aste madal.</p> <p>Tulemusnäitaja: <b>diagnostiline täpsus:</b> Leitud allikates oli diagnostilist täpsuse hindamisel kasutatud näitajat <b>P30</b> (täpsusjuhtumite protsent, kus eGFR on +/- 30% mGFR-ist). Uuringute tulemused oli omavahel kooskõlas <u>hinnates tüstatiin c-d</u> kaasavaid eGFR võrrandeid täpsemaks kreatiniinil põhinevast eGFR võrrandist. Samas ei olnud tulemuste erinevused suured ning diagnostiline täpsus oli mõjutatud mõnevõrra uuritavate karakteristikast (kehakaal, mGFR väärtus).</p>	<p>Tööühm hindas soovitud mõju tsüstatiin C-l põhineva eGFRi vaatenurgast.</p>

	<p>Metaanalüüsis (1) (22 uuringut, n=17408) oli valimis nii kroonilise neeruhaigusega kui ka teiste haigustega/terveid uuritavaid. Uuringumeetodi keskmine täpsus (P30) oli parim eGFRcr, cys-c-1 (73%), see oli 7.50% kõrgem võrreldes võrrandiga eGFRcr (61%) ja 3.21% kõrgem võrreldes võrrandiga eGFRcys-c (73%). Võrreldes tulemusi madalama ning kõrgema mGFR-iga alagrupidest, oli täpsem eGFR hindamise meetod mGFR&lt;60ml/min/1.73m2 puhul eGFRcys-c (67%) (eGFRcr 61%, eGFRcr, cys-c 65%) ning mGFR&gt;60ml/min/1.73m2 puhul eGFRcr, cys-c (80%) (eGFRcr- 67%, eGFRcys-c-78%). Li et al 2021 (2) uuringus võrreldi eGFR võrrandite täpsust mGFR-ga (P30) erinevate BMI väärtuste puhul patsientide seas (N=837), kaasuvate haigustena on nimetatud diabeeti, hüpertensiooni, ateroskleroosi. Pt-d jagati alagrupidest lähtudes BMI väärtustest. Kogu valimi puhul oli täpsem meetod eGFRcr, cys-c (74.1%) (eGFRcys-c 70.0%, eGFRcr 70.1%). Alagruppe võrreldes selgus, et madalama BMI puhul on täpsem eGFRcr (71.8%) ning kõrgema BMI puhul tsüstatiin-c-d kaasavad analüüsimetodid.</p> <p>Björk jt 2018 (3) kohortuuringusse kaasati 805 uuritavat vanuses 74-93 aastat. Kaasuvate haigustena toodi ära diabeet (11%), hüperlipideemia (63%), CVD (30%), hüpertensioon (90%), rasvumine (22%). Nii koguvalimi kui ka alagrupidena (lähtudes mGFR väärtusest) vaadeldes oli mõnevõrra täpsem eGFRcr, cys-c, mille täpsus oli kogu valimi puhul P30- 96.1%, absoluutne tõenäosus- 8.1%, (eGFRcr oli siinjuures 91.7%, 10.2%). eGFRcr, cys-c P30 ning absoluutne täpsus olid mGFR&lt;60ml/min/1.73m2 puhul 93%, 9.4% (eGFRcr: 84.4%, 11.4%) ning mGFR&gt;60ml/min/1.73m2 puhul 98%, 7.5% (eGFRcr- 96.3%, 9.7%).</p> <p>Fabian jt (2022) (4) uurimusse kaasati 2578 uuritavat Aafrika riikidest vanuses 38-60. mGFR-i võrreldi erinevate eGFR võrranditega ning täpsemaks osutus eGFRcys-c2012 ja eGFRcr, cys-c2021 kus P30 oli 70%. Võrdluseks eGFRcr 2009 oli 60% ning eGFRcr 2021 65%. Jagades valimi mGFR-i järgi alagrupidest selgus, et kui mGFR&gt;90ml/min/1.73m2, oli nii eGFRcr2009, eGFRcr, cys-c2021, eGFRcr2021 puhul P30 88% ehk võrdselt täpsemad. Madalama glomerulaarfiltratsioonikiiruse (mGFR&lt;90ml/min/1.73m2) puhul oli täpsem eGFRcys-c 2012 võrrand.</p>	
--	---	--

**Soovimatu mõju**  
Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Suur</li> <li><input checked="" type="radio"/> keskmine</li> <li><input type="radio"/> Väike</li> <li><input type="radio"/> Tühine</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Soovimatut mõju käsitlevaid tulemusi tõendusmaterjalis ei täheldatud.</p> <p>NICE (2021) ravijuhendis märgiti, et tsüstatiin-c võrrandite kasutamine võib vähendada valepositiivseid tulemusi ning samas võib see ka suurendada valenegatiivsete tulemuste hulka. Tsüstatiin-c-d käsitlevad soovitusel eemaldati ravijuhendist. Soovituste eemaldamine ravijuhendist aitab ära hoida väärtulemusteni viivate analüüside teostamist ning nendega seotud kulusid.</p>	<p>Diagnostiline täpsus GFR-i määramisel on oluline neerufunktsiooni täpseks hindamiseks ning KNH staadiumi määramiseks ja võib mõjutada kliinilises praktikas sobiva raviannuse määramist ning ravimeetodi valikut.</p> <p>Töörühm hindas soovimatut mõju tsüstatiin C-1 põhineva eGFRi vaatenurgast.</p>

**Tõendatuse kindlus**  
Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Väga madal</li> <li>● madal</li> <li>○ keskmine</li> <li>○ väga</li> <li>○ kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Tõendusmaterjal põhineb ühel metaanalüüsil (22 uuringut) ja kolmel kohortuuringul. Metaanalüüsi tõendatuse aste on madal. Tõendusmaterjali usaldusväärsust tõstab tõik, et kõrge heterogeensuse puhul teostati täiendavad statistilised analüüsid, mis kinnitasid tulemuste paikapidavust ja stabiilsust. Samas oli metaanalüüsis kajastatud allikates mGFR määratud erinevate meetoditega, valimid olid oma karakteristika poolest erinevad (vanus, kaasuvad haigused), valimi suurused väga kõikuvad. Kohortuuringute tõendatuse aste on samuti madal, kuna valimid pole KNH riskirühmadele ning KNH-ga inimestele üldistatavad (väikesed valimid, valimid ei ole esinduslikud). Kohortuuringutes oli mGFR määratud erinevate meetoditega, lisaks erinesid GFR määramiseks vereanalüüside tegemise tingimused. Tõendusmaterjalis on P30 väärtuste vahemik lai, mis kahandab tulemuste usaldusväärsust. 2021 aastast on kasutusel uued eGFR määramise võrrandid (ei arvesta rassi), mille täpsusnäitajad ei pruugi olla samad, mis antud tõendusmaterjalis (kus on kasutatud ka vanemaid võrrandeid) kajastatud. Kokkuvõttes on tõendusmaterjali tõendatuse aste madal.</p> <p>Töörühma poolt esitatud tulemusnäitajatest ei leitud infot diagnostikameetodi spetsiifilisuse ning ravikulu kohta.</p>	<p>Töörühm hindas tõendatuse kindlust tsüstatiin C-1 põhineva eGFRi vaatenurgast.</p>
---	---	---

#### Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</li> <li>● oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</li> </ul>	<p>Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute leidmiseks, mis käsitlevad kuivõrd inimesed peamiseid tulemeid/tulemusnäitajaid väärtustavad ei tehtud. Süstemaatilise otsingu käigus väärtushinnanguid käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	<p>Patsiendi jaoks protseduuris midagi ei muutu.</p>

#### Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõtt viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ soosib võrdlust</li> <li>○ pigem soosib võrdlust</li> <li>● ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li>○ pigem soosib sekkumist</li> <li>○ soosib sekkumist</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Tsüstatiin-C määramine lisaks kreatiniinile on tõendusmaterjalile tuginedes diagnostiliselt mõnevõrra täpsem.</p>	<p>Kreatiniinil põhineva eGFR-i tulemused võivad teatud olukordades olla vähem usaldusväärsed (näiteks ägeda neerupuudulikkuse, raseduse, tursete, vähenenud lihasmassiga seotud seisundite puhul ning alatoitumusega, kõrge lihasmassiga, valgupreparaate kasutataval või amputatsiooniga täiskasvanutel).</p> <p>Eri rühmadele erinevad soovitusel tekitavad segadust. Haiguse dünaamika jälgimisel peaks ühel patsiendil mõõtma üle meetodiga. Tõendust alarühmade kohta ei ole piisav.</p>

#### Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> suur kulu</li> <li><input type="radio"/> keskmine kulu</li> <li><input type="radio"/> mitteamustatav kulu ja sääst</li> <li><input type="radio"/> keskmine sääst</li> <li><input type="radio"/> suur sääst</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus on ära toodud kliinilise keemia uuringute piirhinnad, kus kreatiniini piirhind on 1,93 eurot ja tsüstatiin-C piirhind on 8,13 eurot.</p>	<p>Tsüstatiin C oluliselt kallim. Analüüsi tehakse tihti, tooks kaasa olulise kulu.</p>
--	--	---

#### Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Väga madal</li> <li><input type="radio"/> madal</li> <li><input type="radio"/> keskmine</li> <li><input type="radio"/> väga</li> <li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Kuluefektiivsust käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	

#### Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Kuluefektiivsust käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	

#### Võrdsed võimalused

Kui võrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> vähendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust</li> <li><input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</li> <li><input type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> suurendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Eraldi uuringuid antud teema kohta ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	Tsüstatiin C-I põhinev eGFR on kättesaadav.

#### Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input checked="" type="radio"/> jah</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Eraldi uuringuid antud teema kohta ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	<p>Tsüstatiin C kohta ei ole tugevat tõendust ja on ka kallim, mistõttu pigem ei ole vastuvõetav. Kreatiniinil põhinev eGFR on tavapraktika ja on vastuvõetav.</p> <p>Töörühm hindas vastuvõetavust tavapraktika ehk kreatiniinil põhinev eGFRi kohta.</p>

#### Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input checked="" type="radio"/> jah</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Tsüstatiin-c määramine lisaks kreatiniinile on teostatav, kuid pole praktikas laialt kasutatav. Kreatiniinil põhinev eGFR on tavapraktika ja teostatav.	

#### OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	<b>Väike</b>	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	<b>keskmine</b>	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	<b>madal</b>	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	<b>oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</b>			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	<b>ei soosi sekkumist ega võrdlust</b>	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda

OTSUS							
			sääst				
<b>VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS</b>	Väga madal	madal	keskmine	väga			<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
<b>KULUTÕHUSUS</b>	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
<b>VÕRDSIED VÕIMALUSED</b>	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	<b>tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</b>	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
<b>VASTUVÕETAVUS</b>	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda
<b>TEOSTATAVUS</b>	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda

#### SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha ○	Nõrk soovitus sekkumise vastu ○	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ○	Nõrk soovitus sekkumise poolt ○	<b>Tugev soovitus teha ●</b>
--------------------------------	------------------------------------	--	------------------------------------	----------------------------------

## **VIIDETE KOKKUVÕTE**

1. Zou LX, Sun L, Nicholas SB, Lu Y, K SS, Hua R. Comparison of bias and accuracy using cystatin C and creatinine in CKD-EPI equations for GFR estimation. *European Journal of Internal Medicine*; 2020.
2. Li J, Xu X, Luo J, Chen W, Yang M, Wang L, Zhu N, Yuan W, Gu L. Choosing an appropriate glomerular filtration rate estimating equation: role of body mass index. *BMI Nephrology*; 2021.
3. Björk J, Grubb A, Gudnason V, Indridason OI, Levey AS, Palsson R, Nyman U. Comparison of glomerular filtration rate estimating equations derived from creatinine and cystatin C: validation in the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik elderly cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 2018.
4. Fabian J, Kalyesubula R, Mkandawire J, Hansen CH, Nitsch D, Musenge E, Nakanga WP, Prynne JE, Dreyer G, Snyman T, Ssebunnya B, Ramsay M, Smeeth L, Tollman S, Naicker S, Crampin A, Newton R, George JA, Tomlinson L. Measurement of kidney function in Malawi, South Africa, and Uganda: a multicentre cohort study. *The Lancet Global health*; 2022.