

KÜSIMUS

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientidele tuleb ravitulemuste parandamiseks teostada sekundaarse hüperurikeemia ravi vs mitte?	
SIHTRÜHM:	kroonilise neeruhaigusega patsient
SEKKUMINE:	teostada sekundaarse hüperurikeemia ravi
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	suured kardiovaskulaarsed sündmused (hüperurikeemia ravi vs placebo või mitte uuritav ravi); üldsuremus (hüperurikeemia ravi vs placebo või standartravi); kroonilise neeruhaiguse progresseerumine: neerupuudulikkuse süvenemise/tekke juhtumid (hüperurikeemia ravi vs placebo või standartravi); kroonilise neeruhaiguse progresseerumine: proteiinuuria vähenemine (hüperurikeemia ravi vs placebo või standartravi); kroonilise neeruhaiguse progresseerumine: decline in the slope of GFR; Composite renal events (included deterioration of renal function, end-stage renal disease, and initiation of renal replacement therapy, but excluded the development of isolated albuminuria): hüperurikeemia ravi vs placebo; kroonilise neeruhaiguse progresseerumine: eGFR (hüperurikeemia ravi vs placebo); suured kardiovaskulaarsed sündmused (hüperurikeemia ravi vs placebo); kroonilise neeruhaiguse progresseerumine: eGFR paranemine (hüperurikeemia ravi vs placebo); kroonilise neeruhaiguse progresseerumine: neerupuudulikkuse süvenemise sündmused hüperurikeemia ravi korral vs placebo/standartravi; üldsuremus (hüperurikeemia ravi vs placebo või standartravi); kroonilise neeruhaiguse progresseerumine: eGFR tase febüksostaat vs placebo (ainult KNH-ga patsiendid, subgroup analysis) ;

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Ei<input type="radio"/> Pigem ei<input type="radio"/> Pigem jah<input checked="" type="radio"/> jah<input type="radio"/> Varieerub<input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Koostatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga koos 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>Hüperurikeemiat käsitles neist üks: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Selle juhendi alusel hüperurikeemia on iseseisev kardiovaskulaarne riskifaktor ja hüpertensiooniga patsientide skriinimisel soovitatakse määrata seerumi kusihape taset.</p> <p>KNH ravijuhendi 2017 versioonis on juttu hüperurikeemia ravist soovitus nr. 26: asümptomaatilise hüperurikeemia ravi kusihape alandavate ravimitega ei ole kroonilise neeruhaiguse progresseerumise vähendamiseks piisavalt tõendatud.</p> <p>Üldjoontes sama soovitus on olnud ka KDIGO 2012 aasta ravijuhendis "Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease": ei ole piisavalt tõendatud, et seerumi kusihape alandavate ravimite kasutamine KNH-ga patsientidel (nii sümptomaatilistel kui ka asümptomaatilistel) aeglustab KNH progressiooni.</p>	

	<p>Kroonilise neeruhaiguse ja lõpp-staadiumi neerupuudulikkusega tavaliselt kaasneb hüperurikeemia. Kusihaape on iseseisev riskifaktor neeruhaiguse progresseerumiseks ja epidemioloogilised uuringud näitavad, et hüperurikeemia iseseisvalt ennustab KNH väljakujunemist nii üldpopulatsioonis kui ka diabeediga patsientidel. Seega olemasolevad andmed toetavad arvamust, et hüperurikeemial on neerufunktsiooni kahjustav toime.</p>	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tühine ● Väike ○ keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Kõik uuringud (RCT) tõestavad, et uraatide taset alandav ravi (<i>ingl.k.</i> ULT) efektiivselt langetab kusihaape taset nii tavapopulatsiooni haigetel kui ka kroonilise neerakahjustusega patsientidel. Kas kusihaape alandamisel on ka positiivsed kaugtulemused on hinnatud mitmetes metaanalüüsides.</p> <p><u>Neeruhaiguse progresseerumise pidurdamine ja dialüüsravi:</u></p> <p>Metaanalüüsile (1) tuginedes (28 uuringut, 6458 patsienti) ei mõjuta uraate alandav ravi võrreldes platseebo või standardraviga neerupuudulikkuse tekket (8 uuringut, 3087 patsienti; RR = 0,97; 95% CI 0,61 - 1,54; madal tõendatuse aste). Samuti pole selles metaanalüüsis leitud proteiinuuria vähenemist. Uuringu autorid järeldavad, et ULT aeglustab <i>decline in the slope of GFR</i> (11 uuringut; WMD (kaalutud keskmine erinevus) = 1,18 ml/min per 1,73 m² per year; 95% CI 0,44 - 1,91 (ei ole statistiliselt oluline tulemus); madal tõenduse aste).</p> <p>Uuemas metaanalüüsis (2) (23 uuringut, 3209 patsienti) leiti kusihaape ravil positiivne efekt kombineeritud neerusündmuste osas (<i>Composite renal events included deterioration of renal function, end-stage renal disease, and initiation of renal replacement therapy, but excluded the development of isolated albuminuria</i>). Allopurinoolil ja febüksostaadil on oluliselt madalam kombineeritud neerusündmuste arv võrreldes platseeboga (9 uuringut, 1991 patsienti; allopurinooli kasutamisel RR 0,39; 95% CI 0,23 - 0,66, ja febüksostaadi kasutamisel RR 0,68, 95% CI 0,46 - 0,99; keskmine tõendatuse aste). Mõlemad ravimid näitasid uuritavatel ka oluliselt kõrgemaid eGFR väärtusi võrreldes platseeboga (11 uuringut, 2532 patsienti; allopurinooli kasutamisel MD = 3,69 ml/min/1,73 m²; 95% CI 1,31 - 6,08 ja febüksostaadi kasutamisel MD = 2,89 ml/min/1,73 m²; 95% CI 0,69 - 5,09 (ei ole statistiliselt oluline tulemus); madal tõendatuse aste).</p> <p>Febüksostaadi positiivset mõju eGFR-ile KNH patsientide grupis näitas metaanalüüs (3) (9 uuringut, 2141 patsienti): 8 uuringut, eGFR WMD = 2,69 mL/min/1,73 m²; 95% CI 1,07 - 4,31; P = 0,001.</p>	

	<p>eGFR paranemistrendi febuksostaadi kasutamisel näidatud ka metaanalüüsis (4) (10 uuringut, 1480 patsienti), kuid efekt ei olnud statistiliselt oluline: 3 uuringut; MD = 1,10; 95% CI -0,07 – 2,27; P=0,067; madal tõendatuse aste. Allopurinooli kasutamisel polnud olulist efekti eGFR-le (MD = 0,32; 95% CI -0,99 - 1,63; madal tõendatuse aste).</p> <p>Metaanalüüsi (5) (11 uuringut, 3095 patsienti) alusel aga ei põhjustanud ULT neerusündmuste vähenemist võrreldes platseeboga (6 uuringut, 2484 patsienti; RR 1,26; 95% CI 0,80 - 2,00; madal tõendatuse aste).</p> <p><u>Üldsuremus ja suured kardiovaskulaarsed sündmused:</u></p> <p>Metaanalüüsile (1) tuginedes ei mõjuta uraatide taset alandav ravi võrreldes platseebo või standardraviga suurte kardiovaskulaarsete sündmuste teket (15 uuringut, 5327 patsienti; RR = 0.93; 95% CI 0,74 - 1,18; madal tõendatuse aste) ega üldsuremust (RR = 1,04; 95% CI 0,78 - 1,39; madal tõendatuse aste).</p> <p>Samad tulemused leiti ka teises metaanalüüsis, kus uuriti eraldi allupurinooli ja febuksostaati toimet kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemisele: allopurinooli puhul RR = 0,75; 95% CI 0,47 - 1,21; ja febuksostaadi puhul RR 0,62; 95% CI 0,35 - 1,11; madal tõendatuse aste. (2)</p> <p>Samuti ka metaanalüüsis (5) ei põhjustanud ULT võrreldes platseeboga üldsuremuse vähenemist (RR = 1,00; 95% CI 0,65 - 1,55; madal tõendatuse aste).</p> <p>Mitmetes uuringutes leitud ULT positiivne mõju vererõhule (VR). (1) metaanalüüsis toodi välja, et ULT võrreldes platseeboga alandab keskmist vererõhku (süstoolne VR: WMD = -3,45 mmHg; 95% CI -6.10 ... -0.80; diastoolne VR WMD = -2,02 mmHg; 95% CI -3.25 ... -0.78). Sarnased tulemused on esitatud metaanalüüsis (3) febuksostaadi kasutamisel võrreldes platseeboga: süstoolne VR WMD = -1,18 mmHg, P < 0,001; diastoolne VR WMD = -1,14 mmHg, P = 0,04). Ka uuemas metaanalüüsis (5) ULT mõju VR alanemisele kirjeldatud: süstoolne VR WMD = -3,88 mmHg; 95% CI -4,85 ... -2,91; diastoolne VR WMD = -2,41 mmHg; 95% CI -3,31, ... -1,52.</p>	
<p>Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?</p>		
<p>OTSUS</p>	<p>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</p>	<p>TÄIENDAVID KAAIUTLUSED</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Suur ○ keskmine ○ Väike ● Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Soovitamatu mõju antud metaanalüüside alusel pole välja tulnud.	
---	---	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ● madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Tõendus põhineb viiel metaanalüüsil, mis põhinevad juhuslikustatud (pimendatud) kontrolluuringutel.</p> <p>Eri metaanalüüsidesse kaasatud uuringud kattusid, saadud tulemused süstemaatilistes ülevaadetes olid ühetaolised. Tõenduse taset vähendab metaanalüüsidesse kaasatud uuringute suur heterogeensus ja uuringute tulemuste ebähtlus. Üldiselt olnud kaasatud uuringutes valimid väikesed ja uuringud suhteliselt lühiajalised.</p> <p>Vajalikud suuremad ja pikaajalisemad randomiseeritud uuringud.</p>	

Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	<p>Tulemusnäitajad on hinnatud. Antud küsimuse tulemusnäitajad on hinnatud oluliseks või kriitilise tähtsusega.</p> <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>	

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 		<p>Arvestades praktilist tööd, kaldub mõjude tasakaal sekkumise ehk ravi poole. Seos leiti mõne tulemusnäitaja osas.</p>
---	--	--

Vajaminevad ressursid
 Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ suur kulu ○ keskmine kulu ● mittearvestatav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 		<p>Ravimid on kättesaadavad, aga on olnud tarneraskuseid. Ravimid on odavad, olemas geneerilised ravimid.</p> <p>Allopurinool on esmavalik.</p> <p>Febuksostaati saab määrata, kui allapurinol ei sobi, aga selle kriteeriumi peaks ära muutma. Teha ettepanek rakenduskavas.</p> <p>2021 kirjutati välja kusihapet vähendavaid ravimeid M10.3 (podagra, neerutalitluse kahjustus) diagnoosiga 1150 inimesele. Lisandub hüperurikeemia diagnoosikoodiga väljakirjutamised</p> <p>N18 (krooniline neeruhaigus) lisada soodusravimite nimekirja - rakenduskavasse. Selle muudatusega saaks näidata korrektset statistikat.</p> <p>Tõenäoliselt ei lisandu palju patsiente, kellele ravi määratakse.</p>

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus
 Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.</p>	
--	--	--

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.</p>	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust <input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust <input type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.</p>	<p>Ei ole kallis ravim ja on kättesaadav.</p>

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.	Kuna ei ole kallis ravim ja ei lisandu palju patsiente, kellele ravi määratakse, siis pigem ka Tervisekassale vastuvõetav.
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutest teemat ei käsitletud.	Vaja muuta febüksostaadi väljakirjutamise tingimusi.

OTSUSTE KOKKUVÕTE

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

OTSUS							
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input checked="" type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	---	---	--

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Chen Q, Wang Z,Zhou J,et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol; 2020.
2. Sapankaew T, Thadanipon K,Ruenroengbun N,et al. Efficacy and safety of urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. BCM Nephrol; 2022.
3. Chewcharat A, Chen Y,Thongprayoon C,et al. Febuxostat as a renoprotective agent for treatment of hyperuricaemia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Intern Med J; 2021.
4. Tsukamoto S, Okami N,Yamada T,et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. Clin Rheumatol; 2022.
5. Zhang L, An K,Mou X,et al. Effect of UrateLowering Therapy on the Progression of Kidney Function in Patients With Asymptomatic Hyperuricemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol; 2022.