

3^ο Περιφερικό Συμπόσιο Γεν. Ιατρικής Κ. Μακεδονίας
Θεσ/νίκη 2010

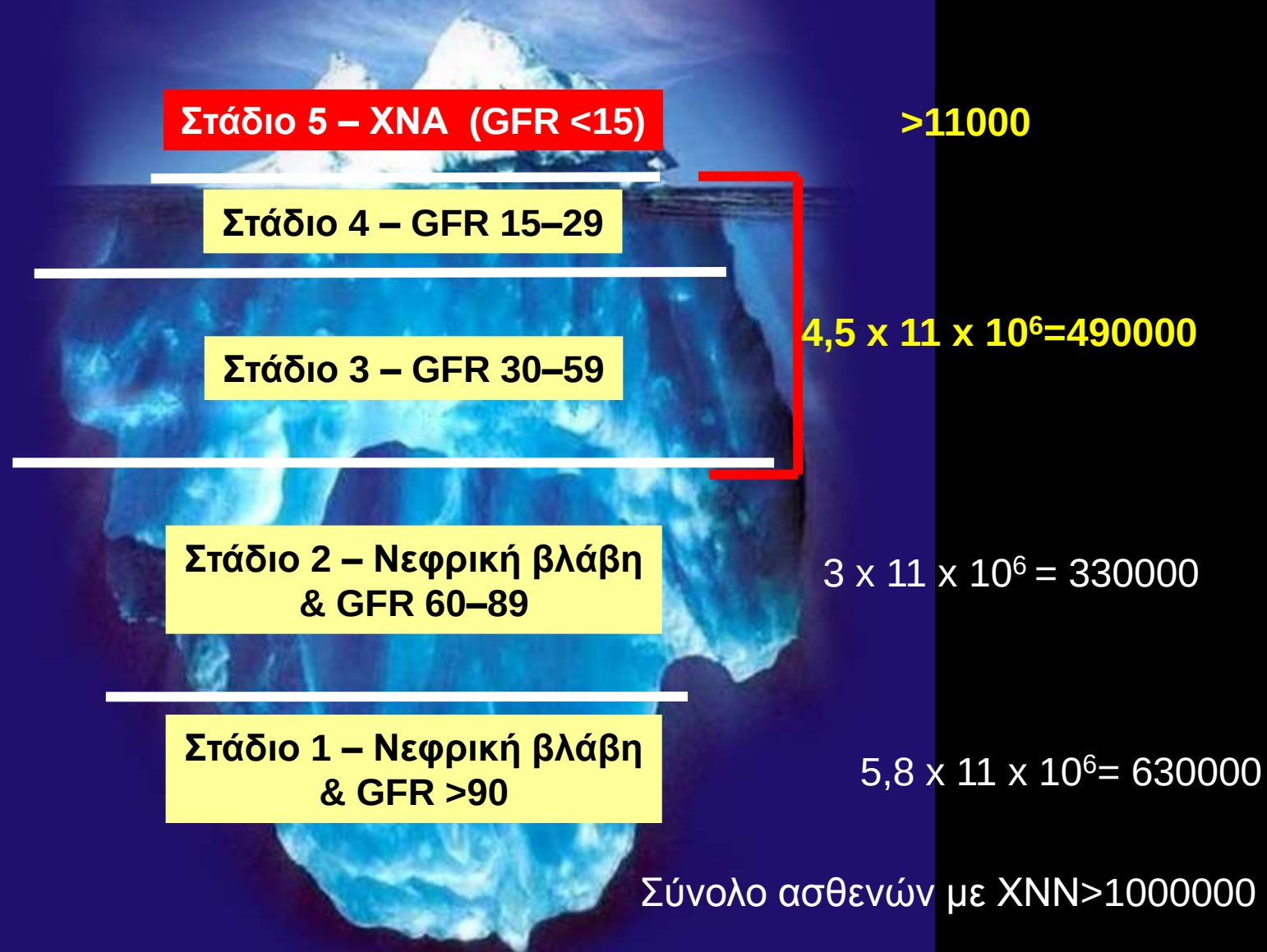


ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Επιβράδυνση εξέλιξης και αντιμετώπιση επιπλοκών ΧΝΝ

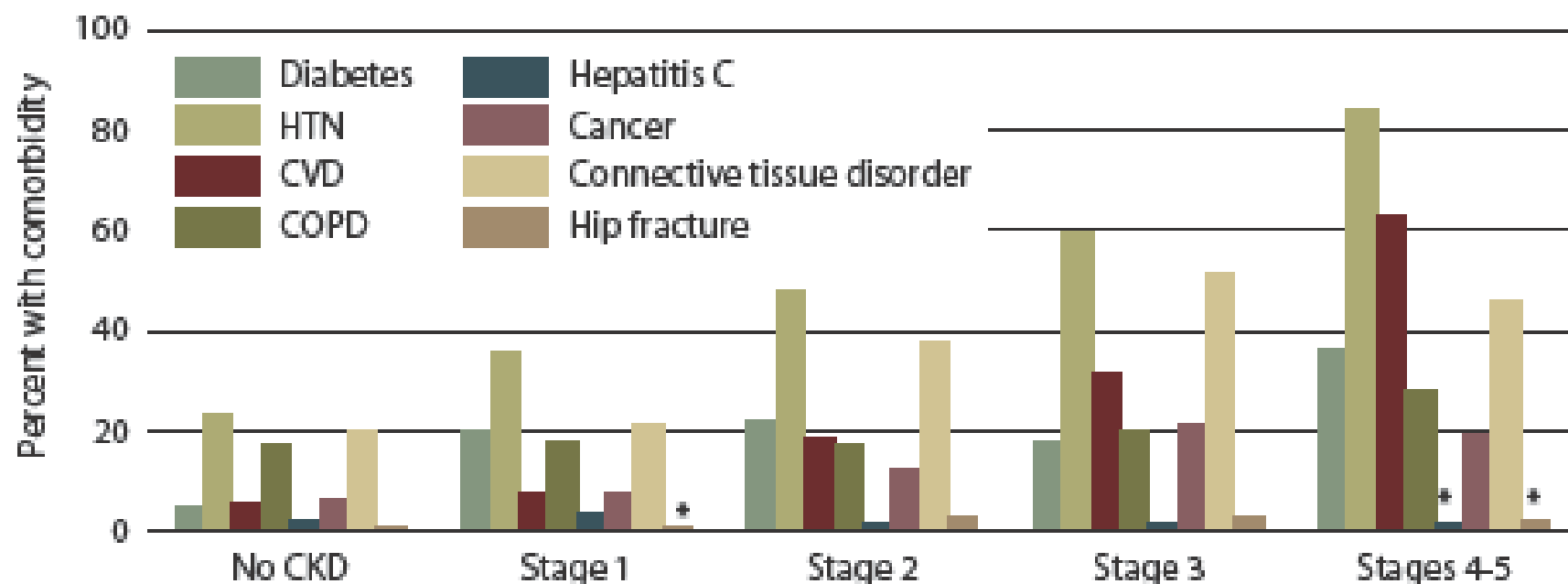
Βασίλης Κ. Λιακόπουλος
Λέκτορας Νεφρολογίας
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Επιπολασμός των ασθενών με ΧΝΝ στην Ελλάδα



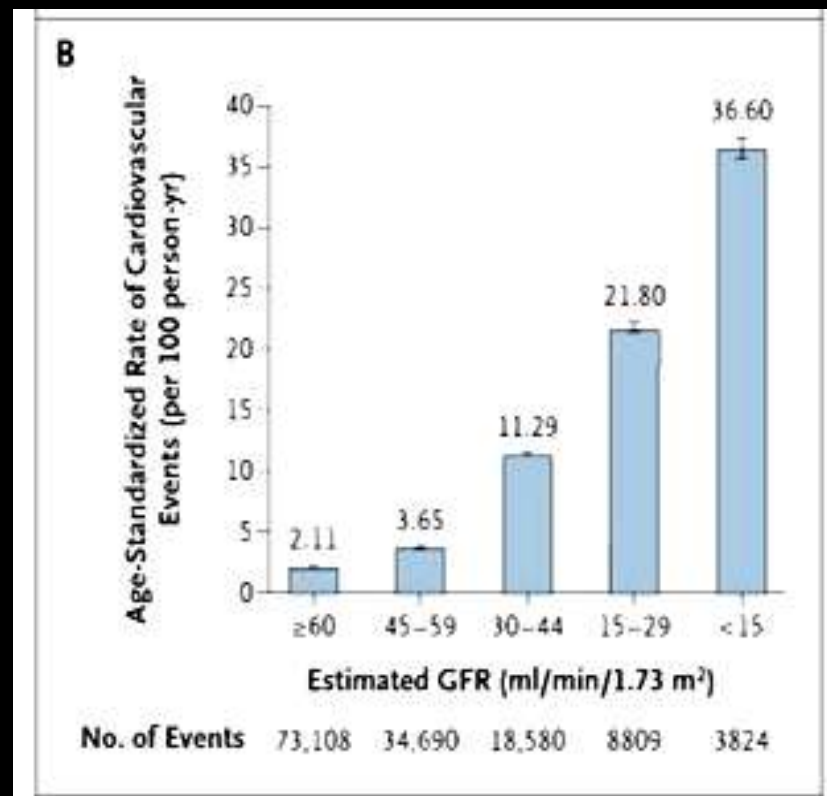
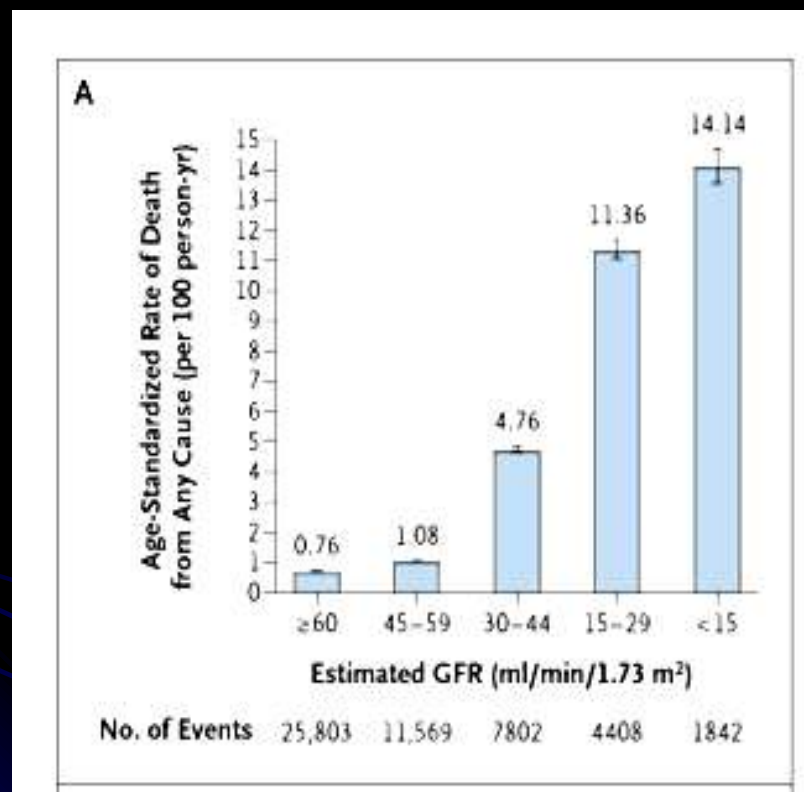
Συνοδά προβλήματα στη ΧΝΝ

¹⁴_i Prevalence of comorbidities in the NHANES 1999–2006 population, by CKD stage identified with creatinine formula



1f Awareness, treatment, & control of hypertension, hypercholesterolemia, & diabetes, by CKD stage identified with creatinine formula (percent of participants)			
	Non-CKD	Stages 1-2	Stages 3-4
Hypertension			
Current hypertensive status (1)			
Non-hypertensive	74.4	36.2	19.6
Hypertensive (measured/treated)	25.7	63.9	80.5
Control of hypertension			
Among hypertensive patients (2)			
Unaware	30.9	36.1	25.5
Aware, not treated	11.3	14.2	6.1
Aware, treated, uncontrolled	23.8	33.1	18.3
Aware, treated, controlled	34.0	10.6	20.0
Hypercholesterolemia (LDL cholesterol)			
LDL cholesterol (3)			
Within ATP-III target LDL range	66.3	52.1	20.2
Hypercholesterolemic (measured or treated)	33.7	47.9	79.8
Control of hypercholesterolemia (LDL cholesterol)			
Among patients with hypercholesterolemia (LDL cholesterol) (4)			
Unaware	34.3	32.3	44.1
Aware, not treated	9.1	7.7	8.4
Aware, treated, uncontrolled	21.6	29.2	23.6
Aware, treated, controlled	35.0	30.9	17.9
HDL in ATP III target range			
HDL cholesterol (5)			
HDL <40 mg/dl (ATP III target)	19.2	22.7	18.5
HDL 40 mg/dl or higher (at/above ATP III target)	80.8	77.3	81.5
Total cholesterol profile			
Total cholesterol (6)			
<200 mg/dl (desirable)	52.1	47.7	47.6
200-239 mg/dl (borderline high)	31.7	31.3	31.8
≥240+ mg/dl (high)	16.1	21.1	20.6
Control of diabetes			
Among diabetic patients (7)			
Glycohemoglobin <7% (controlled)	51.3	36.1	52.5
Glycohemoglobin ≥7% or higher (uncontrolled)	48.7	63.9	46.5

Νεφρική λειτουργία και επιβίωση



Θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία και ΚΑ συμβάματα, με βάση τον GFR σε 1.120.295 περιπατητικούς ενήλικες

Go AS et al, N Engl J Med 2004

Κόστος ΧΝΝ

Table 1. Kidney Failure in the United States

2005 Estimates			2020 Projections
Mortality	85,000	Death rate was 7 times greater in persons ≥ 65 y treated by dialysis than in those in the general Medicare population	125,000*
Incidence	105,000	Most cases caused by diabetes (44%) or hypertension (27%)	151,000†
Prevalence	478,000	Including > 335,000 living on dialysis therapy and > 141,000 with a kidney transplant	785,000
Costs	\$20 billion	Total Medicare expenditures for ESRD represented > 6% of total Medicare budget	\$54 billion

Levey AS et al, Am J Kidney Dis 2009

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΧΝΝ

(AJKD 2002, 39: suppl1)

ΣΤΑΔΙΟ ΧΝΝ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	GFR (ml/min/1.73 m ²)	ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογική ή ↑ GFR	≥90	Διάγνωση και θεραπεία, επιβράδυνση εξέλιξης, μείωση ΚΑ κινδύνου
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ GFR	60-89	Εκτίμηση και επιβράδυνση εξέλιξης
3	Μέτρια ↓ GFR	30-59	Εκτίμηση και θεραπεία επιπλοκών
4	Σοβαρή ↓ GFR	15-29	Προετοιμασία για υποκατάσταση
5	Νεφρική Ανεπάρκεια	<15	Έναρξη υποκατάστασης

Δευτερογενής και τριτογενής πρόληψη

- **Η δευτερογενής πρόληψη** περιλαμβάνει την καθυστέρηση της εξέλιξης και τους κατάλληλους χειρισμούς για την αποφυγή και την αντιμετώπιση των επιπλοκών της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ), αλλά και την κατάλληλη προετοιμασία για ένταξη σε κάποια μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας
- **Η τριτογενής πρόληψη** αφορά στην καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με τελικό στάδιο ΧΝΝ

Δευτερογενής και τριτογενής πρόληψη

- Δευτερογενής πρόληψη: ιατροί α'βάθμιας περίθαλψης και σε μετέπειτα στάδιο νεφρολόγοι και οργανωμένη ομάδα ΧΝΝ
- Τριτογενής πρόληψη: νεφρολόγοι και άλλοι επαγγελματίες υγείας στα νεφρολογικά κέντρα

Δευτερογενής πρόληψη Πληθυσμοί - στόχος

- Το κλειδί για μια επιτυχημένη δευτερογενή πρόληψη είναι η έγκαιρη διάγνωση και η αντιμετώπιση της ΧΝΝ στα άτομα υψηλού κινδύνου
- 4 κύριοι παράγοντες κινδύνου
 - Υπέρταση
 - Διαβήτης
 - Καρδιαγγειακή νόσος
 - Οικογενειακό ιστορικό

Υπέρταση και ΧΝΝ

- Στη μελέτη NHANES το 70% των ασθενών με αυξημένη κρεατινίνη ορού είχαν υπέρταση
- Λιγότερο από το 27% αυτών είχε ΑΠ<140/90

Υπέρταση και πρόοδος ΧΝΝ

- Η ΑΥ σχετίζεται με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας
- Η κατά 10 mmHg ελάττωση της ΑΠ σχετίζεται με 65% καθυστέρηση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας
- Για παράδειγμα σε μια γυναίκα 35 ετών με eGFR 60 ml/min η ελάττωση της ΑΠ από 150/100 σε 140/90 μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της ΧΝΝ σε τελικό στάδιο κατά 8-9 έτη

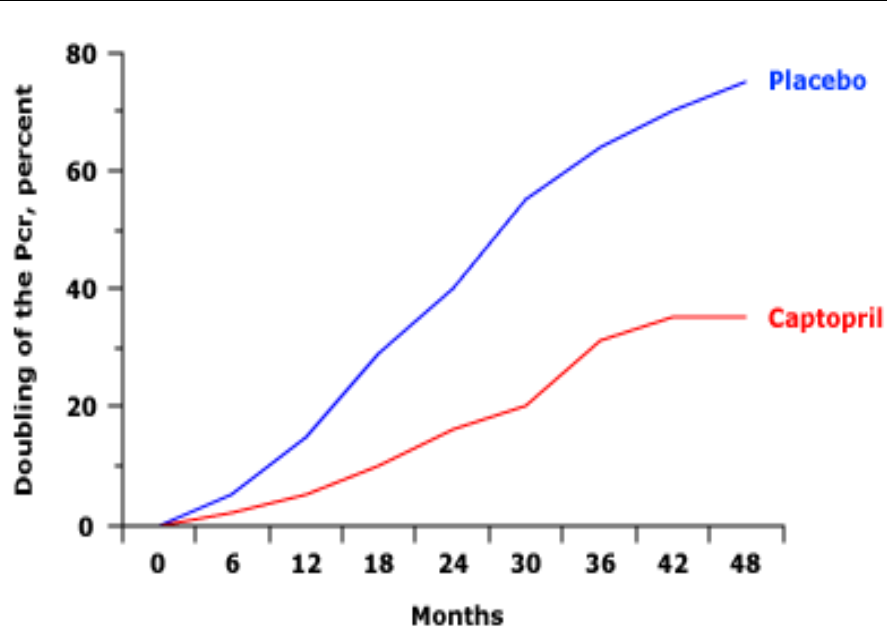
Bakris GL et al, AJKD 2000

Υπέρταση και ΧΝΝ

- 11 RCTs, 1860 μη διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΝ
- Μέση διάρκεια παρακολούθησης 2,2 έτη
- ΣΑΠ 110-129, πρωτεϊνουρία < 2 g/24ωρο, χρήση αΜΕΑ σχετίζονταν με μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης ΧΝΝ (διπλασιασμός κρεατινίνης ή ΤΣΧΝΝ)
- Ειδικά για αΜΕΑ RR=0.67 [95% CI, 0.53 - 0.84]

Διαβήτης και ΧΝΝ

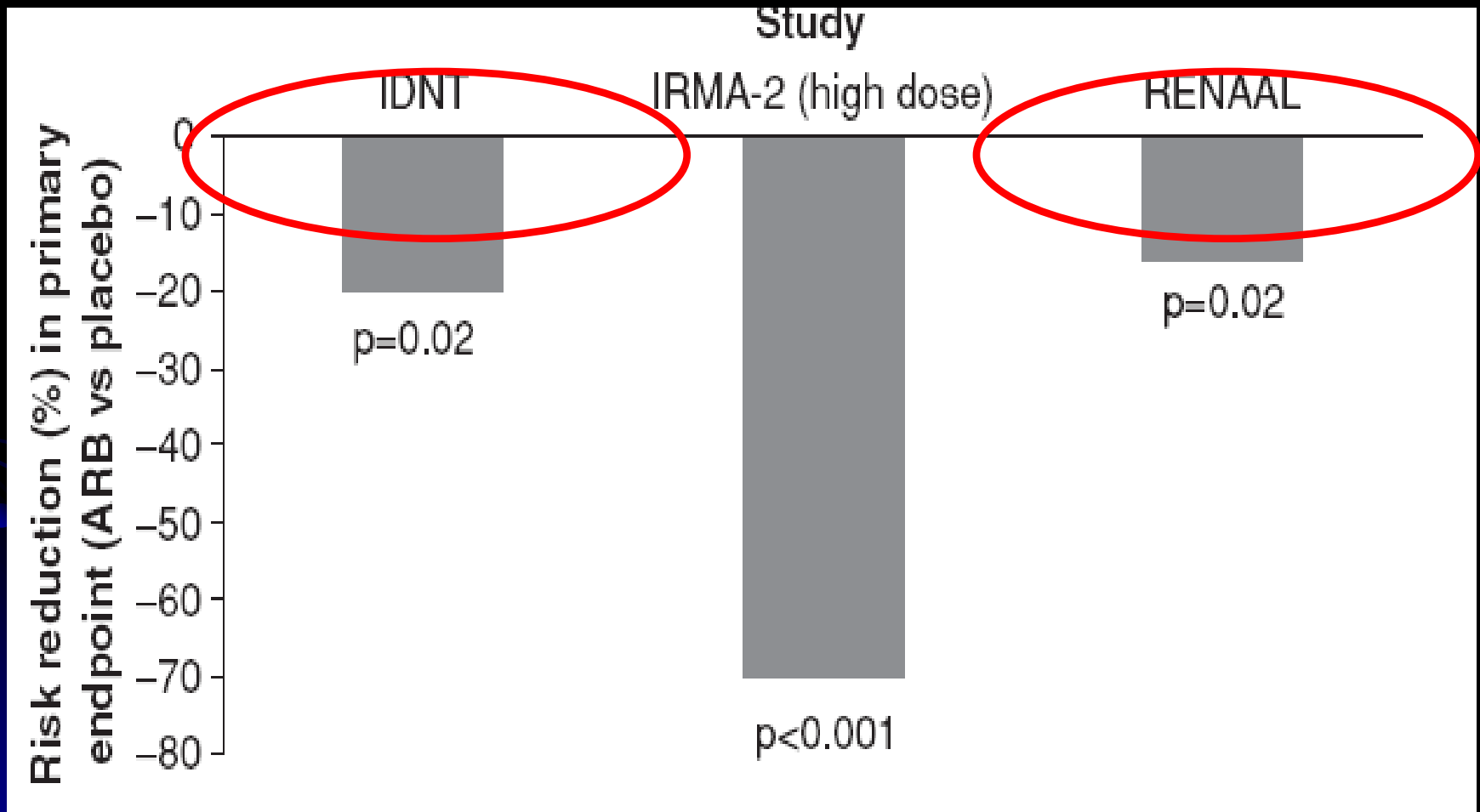
Αναστολή ΣΡΑΑ – ΣΔ τύπου Ι



- Ασθενείς με ΔΝ
- Ελάττωση της πιθανότητας διπλασιασμού της κρεατινίνης (43%), της πιθανότητας θανάτου και ΤΣΧΝΝ (46%)

Διαβήτης και ΧΝΝ

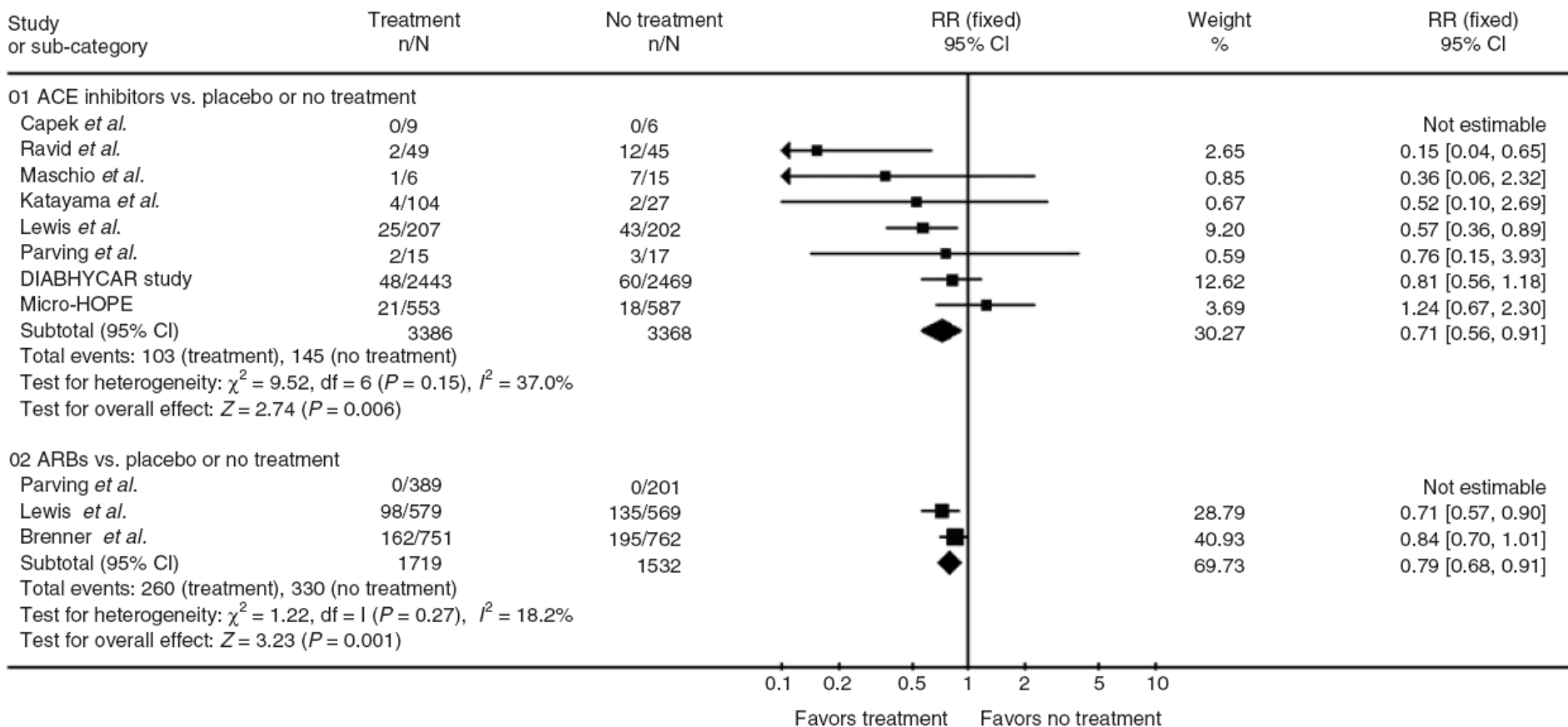
Αναστολή ΣΡΑΑ – ΣΔ τύπου II



Lewis EJ et al, N Engl J Med 2001
Brenner BM et al, N Engl J Med 2001

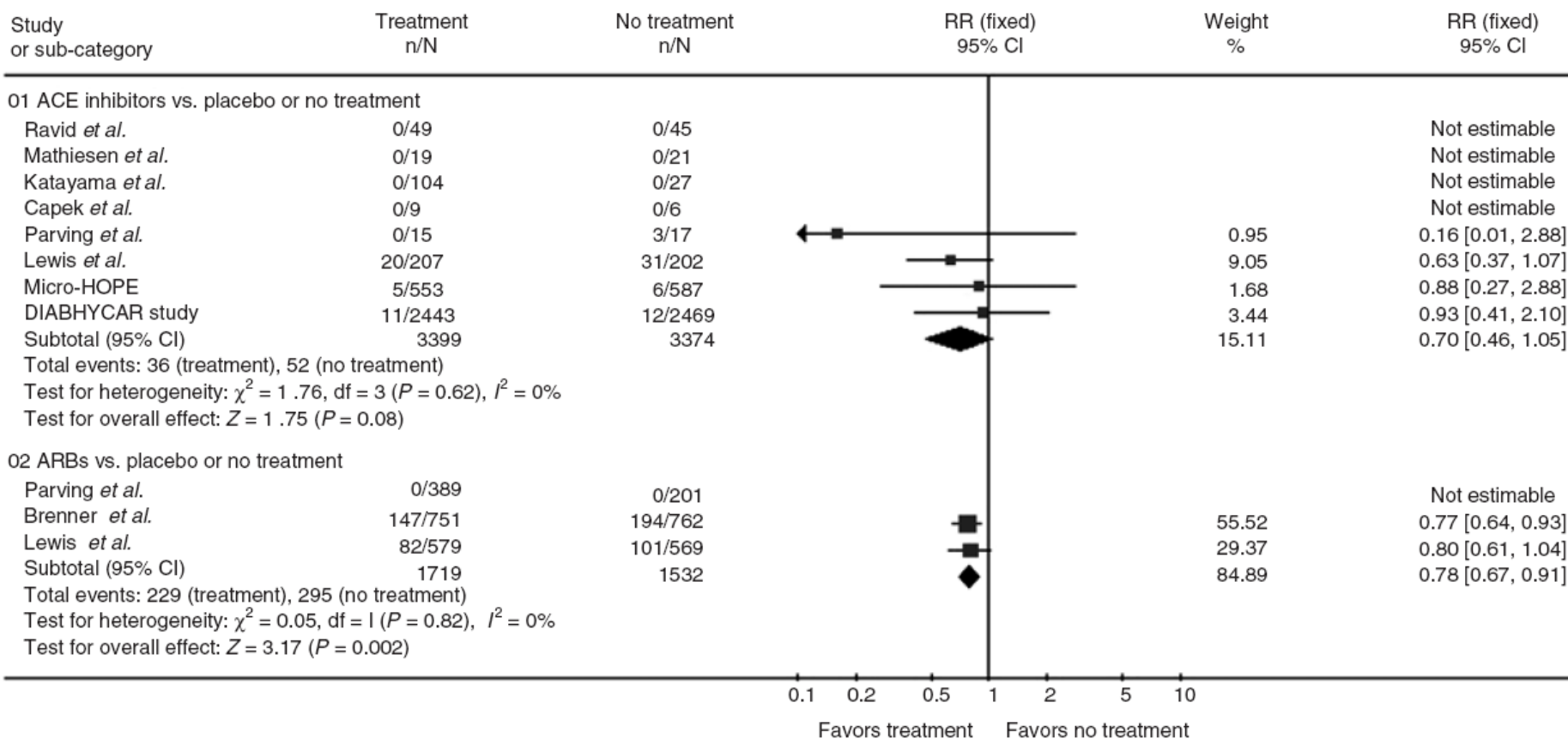
Επίδραση των α-ΜΕΑ και των ΑΥΑ συγκριτικά με αγωγή που δεν συμπεριελάμβανε αποκλειστή του ΣΡΑΑ στο διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού

Review: Diabetic nephropathy
 Comparison: 01 ACE inhibitors or ARBs vs. placebo or no treatment
 Outcome: 03 Doubling of serum creatinine concentration



Επίδραση των α-ΜΕΑ και των ΑΥΑ συγκριτικά με αγωγή που δεν συμπεριελάμβανε αποκλειστή του ΣΡΑΑ στην **επίπτωση ΤΣΧΝΝ**

Review: Diabetic nephropathy
Comparison: 01 ACE inhibitors or ARBs vs. placebo or no treatment
Outcome: 01 ESRD



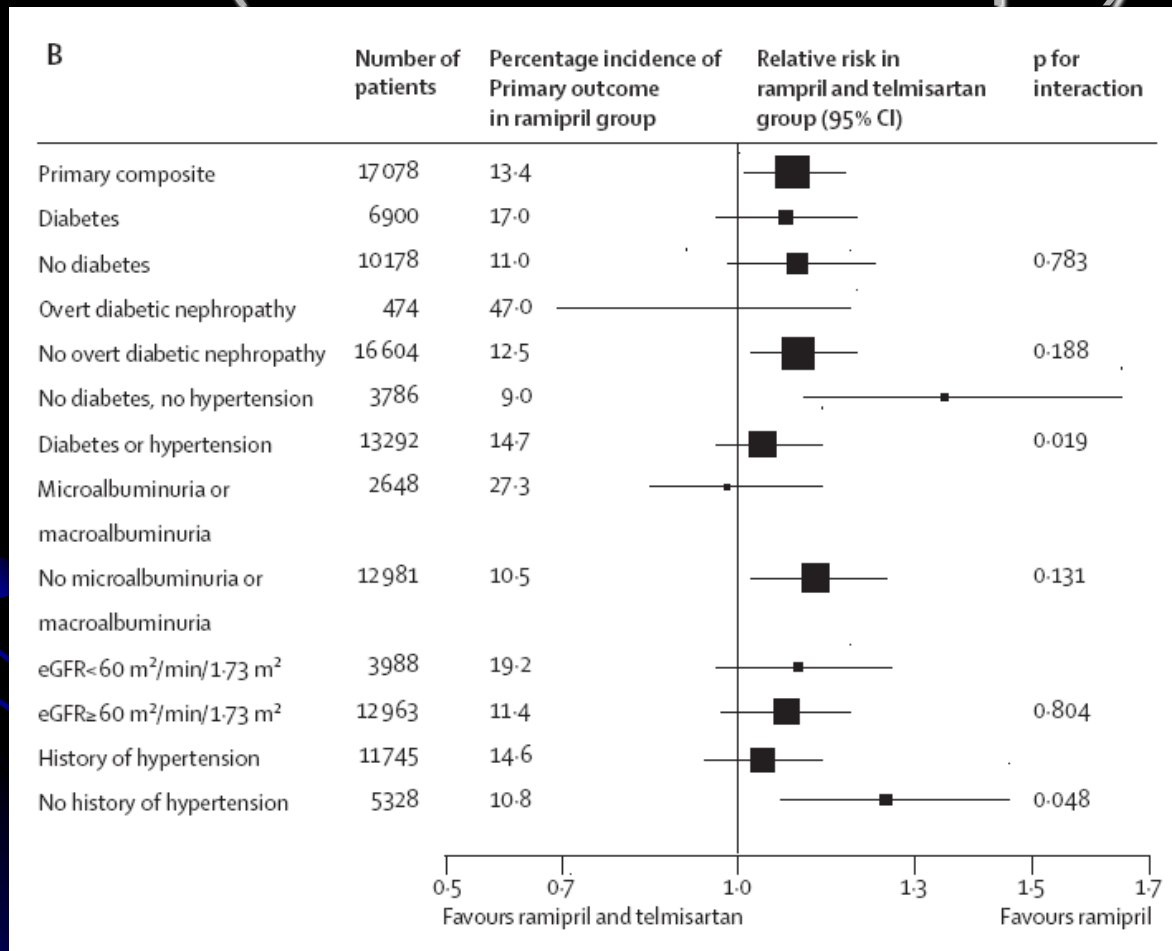
Συνδυασμένος αποκλεισμός ΣΡΑΑ ONTARGET (Telmisartan + Ramipril)

	Ramipril gMean (95% CI)	Telmisartan gMean (95% CI)	Ramipril+telmisartan gMean (95% CI)	Telmisartan vs ramipril p	Telmisartan+ramipril vs ramipril p
UACR, Baseline	0.81 (0.78–0.84)	0.83 (0.80–0.86)	0.81 (0.78–0.84)	0.246	0.023
2-year ratio to baseline	1.17 (1.13–1.20)	1.08 (1.05–1.12)	1.05 (1.02–1.08)	0.0013	<0.0001
Final ratio to baseline	1.32 (1.27–1.37)	1.25 (1.20–1.29)	1.22 (1.17–1.26)	0.033	0.0028
LO ratio to baseline	1.31 (1.26–1.35)	1.24 (1.20–1.28)	1.21 (1.17–1.25)	0.027	0.0009

UACR=urine albumin to creatinine ratio (mg/mmol); Final=study end. gMean=geometric mean. LO=last observation value; for patients with at least one follow-up value, changes from baseline to last observation were compared between groups. All UACR values were log-transformed before analyses; gMean-values are back-transformed. Differences were calculated using an ANOVA model adjusted for baseline values. Number of participants with measurements=21 076 at baseline, 19 397 at 2 years, 16 098 at study end.

Table 3: Changes in log urine albumin to creatinine ratio

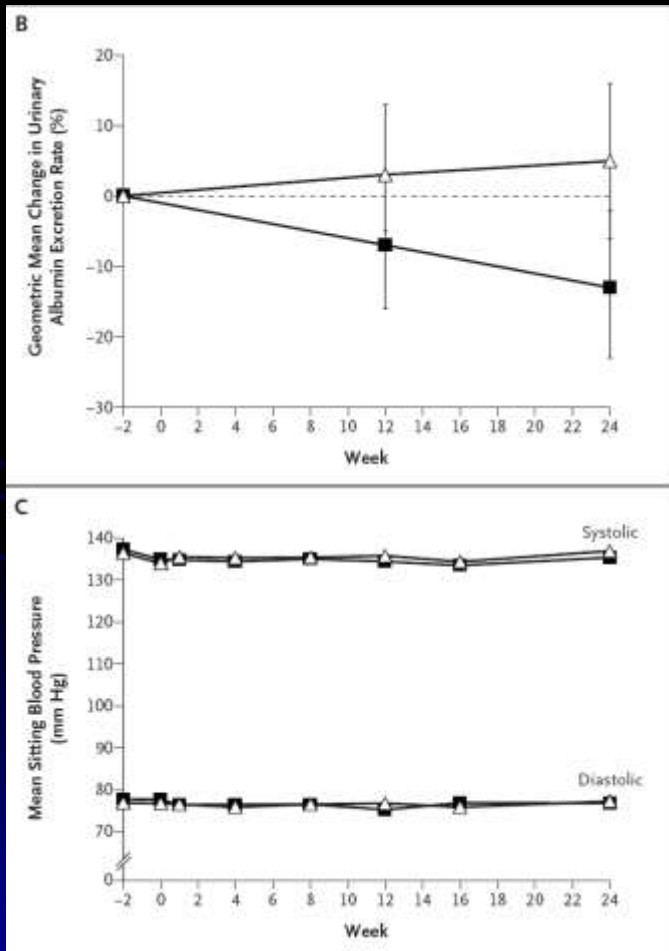
Συνδυασμένος αποκλεισμός ΣΡΑΑ ONTARGET (Telmisartan + Ramipril)



Dialysis
Doubling of Cr
Death

Συνδυασμένος αποκλεισμός ΣΡΑΑ AVOID (Losartan + Aliskiren)

- 599 ασθενείς
- ΣΔ τύπου 2
- Έκδηλη νεφροπάθεια



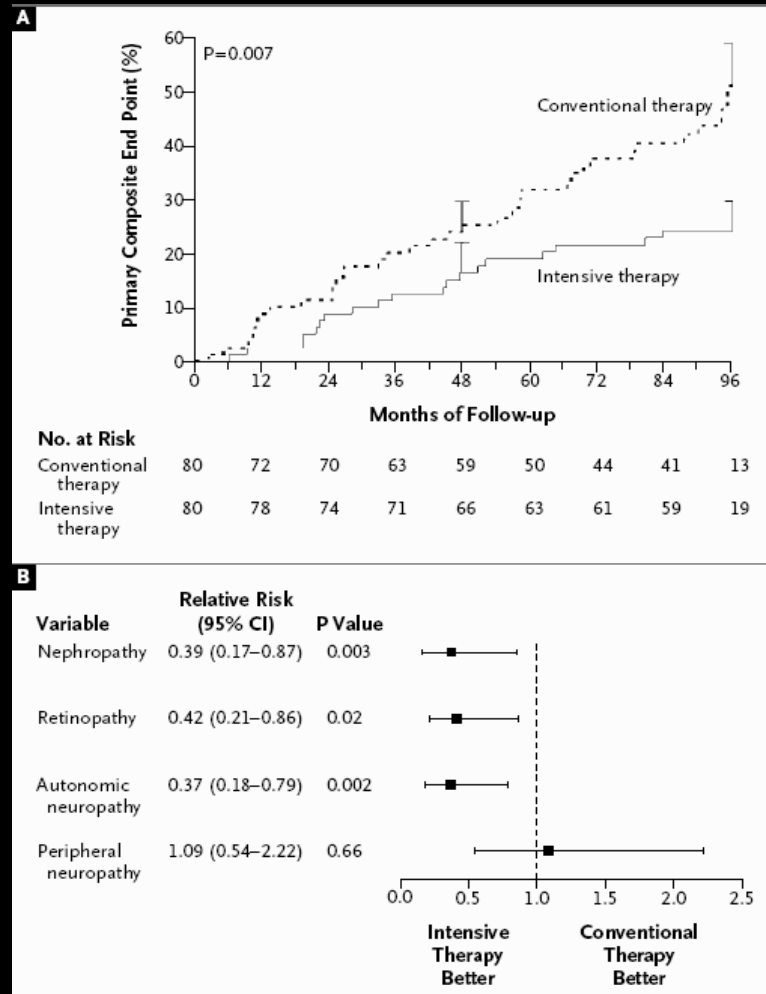
Parving HH et al, N Engl J Med 2008

the Steno type 2 randomised study

Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria

- Εφαρμογή

- Δίαιτα, άσκηση
- HbA1c<6,5
- ΑΠ (αΜΕΑ)
- Στατίνη/φιμπράτη
- Ασπιρίνη
- αντιοξειδωτικά



DIABETES

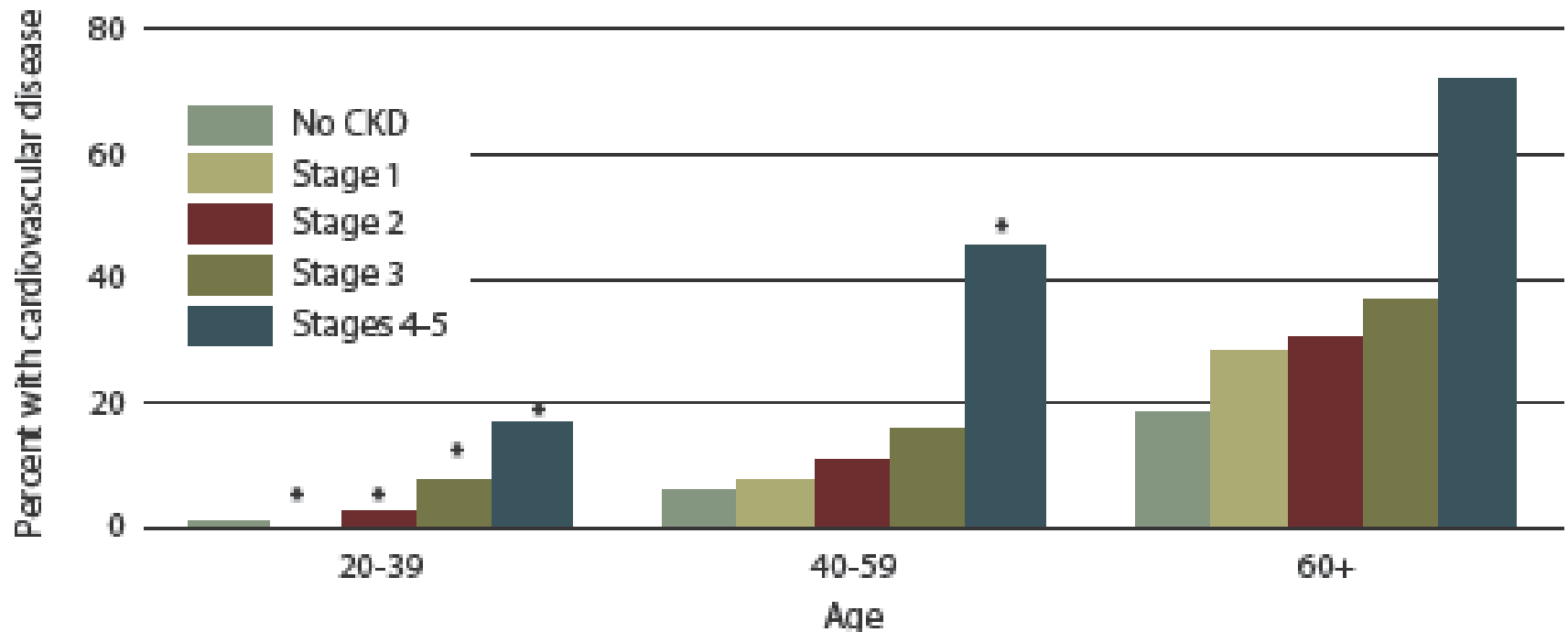
Diabetic kidney disease: act now or pay later

Robert C. Atkins and Paul Zimmet on behalf of the ISN-IFKF World Kidney Day 2010 Steering Committee



ΧΝΝ και καρδιαγγειακή νόσος

¹⁵_i Prevalence of cardiovascular disease in the NHANES 1999–2006 population, by age & CKD stage identified with creatinine formula



ΧΝΝ και καρδιαγγειακή νόσος

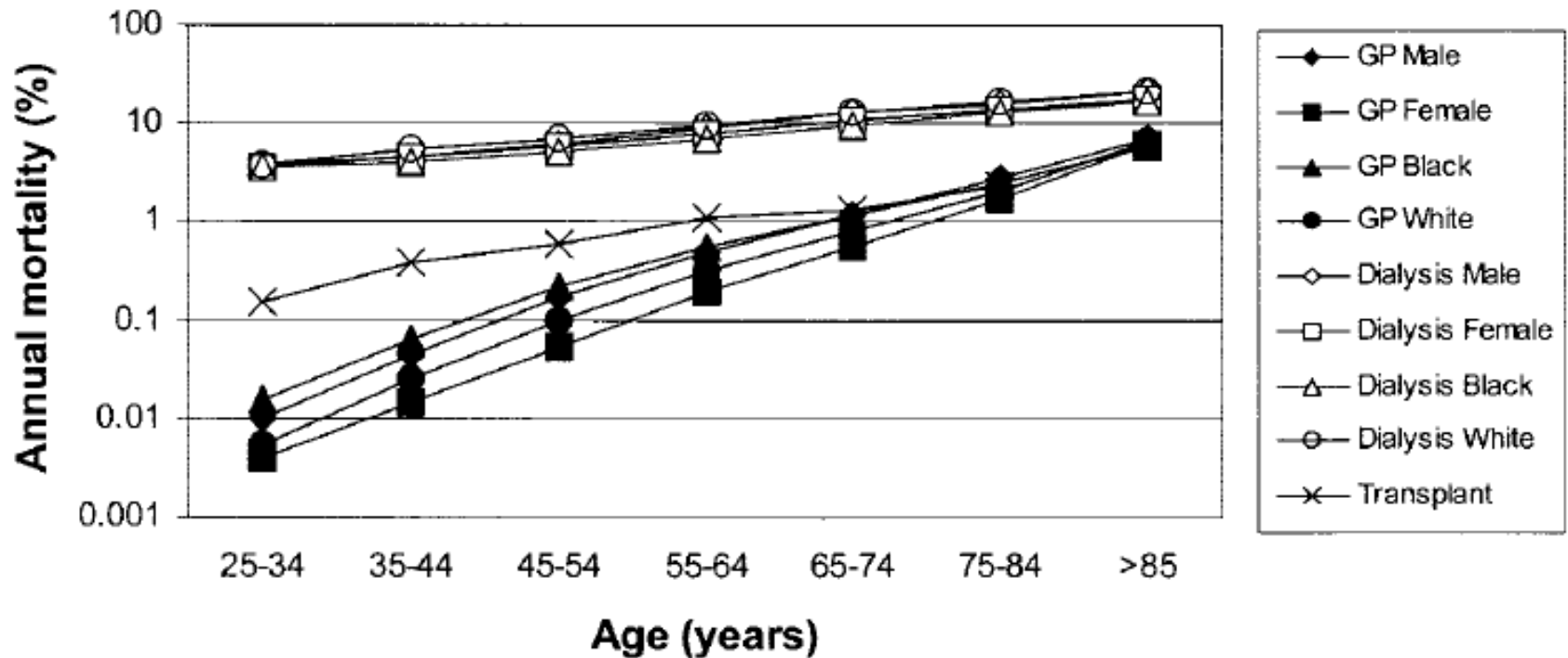
TABLE 2. CV Risk According to Stages of CKD

Stage	CV Risk (Odds Ratio, Univariate)
1	Depending on degree of proteinuria
2	1.5
3	2 to 4
4	4 to 10
5	10 to 50
ESRD	20 to 1000

The increase in risk in comparison with people free of CKD depends on the age of the population studied: The younger the person, the higher the relative risk. Microalbuminuria increases the CV risk 2- to 4-fold.

ΧΝΝ και καρδιαγγειακή νόσος

Cardiovascular mortality in the general population (NCHS) and in kidney failure treated by dialysis or transplant (USRDS)



ΧΝΝ: πολλαπλασιαστής καρδιαγγειακού κινδύνου

TABLE 6. Traditional and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in CKD

Traditional Risk Factors	Nontraditional Factors
Older age	Albuminuria
Male sex	Homocysteine
Hypertension	Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms
Higher LDL cholesterol	Lipoprotein remnants
Lower HDL cholesterol	Anemia
Diabetes	Abnormal calcium/phosphate metabolism
Smoking	Extracellular fluid volume overload
Physical inactivity	Electrolyte imbalance
Menopause	Oxidative stress
Family history of CVD	Inflammation (C-reactive protein)
LVH	Malnutrition
	Thrombogenic factors
	Sleep disturbances
	Altered nitric oxide/endothelin balance

- Στοιχεία από την AURORA και τη 4D δείχνουν ότι η χρήση στατινών δεν μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Fellstrom BC et al, N Engl J Med 2009
Wanner C et al, N Engl J Med 2005

ΧΝΝ και καρδιαγγειακή νόσος

- Μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου (HOPE, PEACE, CARE) έδειξαν ευεργετική επίδραση στατινών και αΜΕΑ στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Tonelli M et al, Ann Intern Med 2003

Mann JF et al, Ann Intern Med 2006

Solomon SD et al, Circulation 2006

- Μια μετα-ανάλυση 26 μελετών (25017 ασθενείς) έδειξε ότι η θεραπεία με στατίνες σε αυτήν την ομάδα ασθενών ελάττωσε τη συνολική και καρδιαγγειακή θνητότητα

Navaneethan SD et al, Cochrane Database Syst Rev 2009

Late referral: loss of chance for the patient, loss of money for society

- Μέχρι 40% των ασθενών με ΧΝΝ παραπέμπονται σε νεφρολογικό κέντρο <6 μήνες πριν την έναρξη της υποκατάστασης
- Με συνέπεια να μην έχουν τη δυνατότητα για
 - Αποφυγή-επιβράδυνση της ΧΝΝ τελικού σταδίου
 - Βέλτιστη νεφροπροστασία
 - Επαρκή καρδιοπροστασία
 - Επαρκή και έγκαιρη προετοιμασία για κάθαρση
 - Διατήρηση της ποιότητας ζωής

Late referral: loss of chance for the patient,
loss of money for society

- **Οικονομικές επιπτώσεις**
- Άμεσο κόστος (αύξηση της νοσηλείας από 8 σε 30 μέρες → αύξηση του κόστους κατά 30.000 ευρώ ανά ασθενή)
- Έμμεσο κόστος - Το συνολικό κόστος της καθυστερημένης παραπομπής υπολογίζεται στο 10% του συνολικού προϋπολογισμού της εξωνεφρικής κάθαρσης (~1 δισ \$ στις ΗΠΑ)

The deadly risk of late referral

- Η έγκαιρη παραπομπή σε Νεφρολόγο (>1 χρόνο πριν την έναρξη της κάθαρσης) **αυξάνει την επιβίωση των ασθενών**
- Οι περισσότερες καθυστερημένες παραπομπές μπορούν να αποφευχθούν, αφού **η ΧΝΝ είναι συνήθως γνωστή από καιρό**
- Η πληροφόρηση και εκπαίδευση των μη νεφρολόγων θα πρέπει να εντατικοποιηθεί

Θνητότητα σχετιζόμενη με καθυστερημένη παραπομπή (διορθωμένη ως προς ηλικία και συνοδό νοσηρότητα)

Συγγραφείς	Χώρα	Αρ. ασθενών	Σχετικός Κίνδυνος θανάτου
Kessler et al, 2003	Γαλλία	502	2,7-5
Winkelmayer et al, 2003	ΗΠΑ	3014	1,8
Stack 2003	ΗΠΑ	2264	1,2-1,7
Cass et al, 2002	Αυστραλία	4243	1,2
Kinchen et al, 2002	ΗΠΑ	828	1,2-1,6
Roderick et al, 2002	Μ. Βρετανία	124	1,5
Jungers et al, 2001	Γαλλία	1057	2,3-7,7
Stoves et al, 2001	Μ. Βρετανία	1260	1,4
Sesso et al, 1996	Βραζιλία	184	2

Στάδιο ΧΝΝ και παραπομπή σε νεφρολόγο

- Σε επίπεδα $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$
- Παρουσία λευκωματουρίας $> 1 \text{ g}$ για > 3 μήνες
- Γρήγορη επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας
- Αρρύθμιστη ΑΥ
- Εμφάνιση επιπλοκών ΧΝΝ
- **ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΣΕ**
 $30 \text{ ml/min} < \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$

Ειδικό Ιατρείο ΧΝΝ

Summary and conclusions A significant percentage of CKD stage 4 patients attending a renal management clinic (RMC) showed non-progression or improvement in their kidney function. Although only few stage 5 CKD patients had improvement in their eGFR, 32% of them maintained their eGFR on conservative treatment for over 2 years delaying the initiation of dialysis.

- 462 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4
 - 35% βελτίωση της eGFR σε περίπου 2 χρόνια παρακολούθησης και 28% σταθεροποίηση
-
- 478 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5
 - 32% σταθεροποίηση eGFR

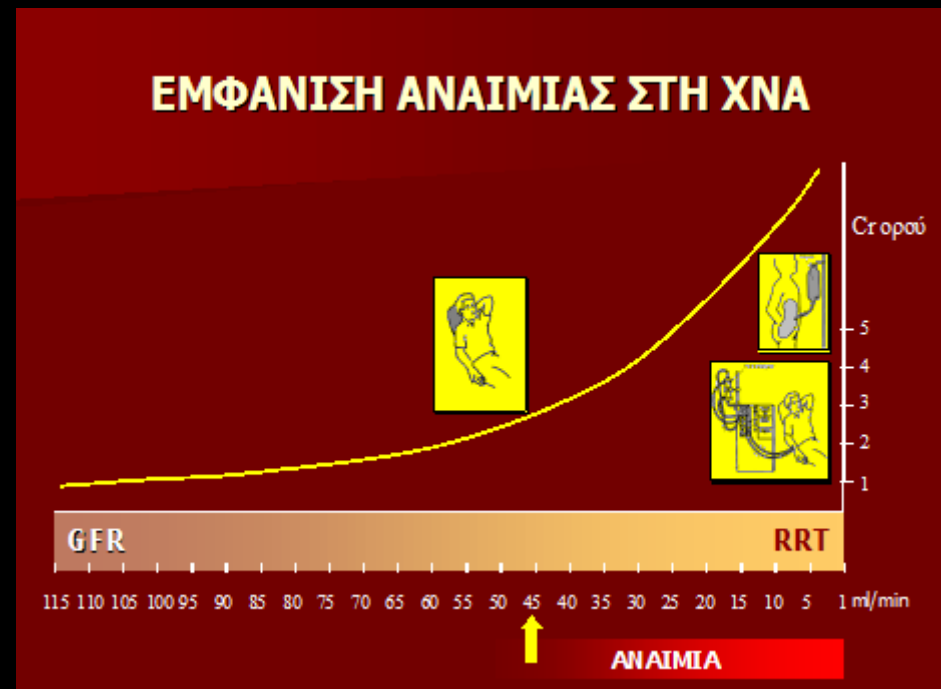
Κατευθυντήριες Οδηγίες για αντιμετώπιση ΧΝΝ

- K/DOQI
- EBPG
- K/DIGO
- ISPD

.....

Αναιμία της ΧΝΝ

- Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική
- Η ΧΝΑ δεν αποκλείει άλλα αίτια αναιμίας
- Εμφανίζεται σε $GFR < 45 \text{ ml/min}$

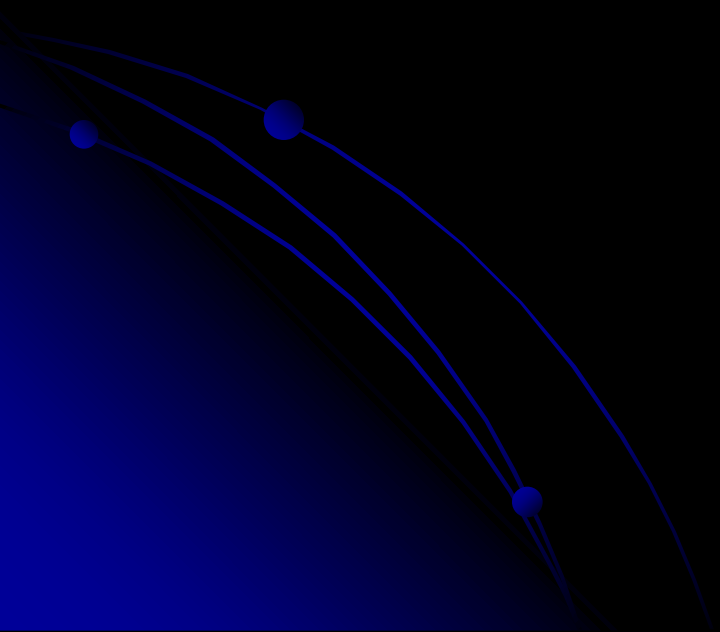


Αίτια αναιμίας της ΧΝΝ

- Ανεπαρκής παραγωγή ερυθροποιητίνης
- Έλλειψη σιδήρου
- Έλλειψη φολικού οξέος, Βιτ. Β12, καρνιτίνης
- Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Χρόνια φλεγμονή

Αιμοσφαιρίνη - στόχος

- $11 \text{ g/dl} < \text{Hb} < 12 \text{ g/dl}$
- Επαρκείς αποθήκες σιδήρου
(φερριτίνη > 100 ή 200 mg/dl)



Διαταραχές Ca – P

Αντιμετώπιση

- Διαιτητικός περιορισμός P (?)
- Φωσφοροδεσμευτικά
- Αντιμετώπιση υπασβεσταιμίας
- Αναπλήρωση έλλειψης 25OH βιτ. D
- Ενεργός βιτ. D
- Ασβεστομιμητικά

Επιβράδυνση εξέλιξης ΧΝΝ

- Αντιμετώπιση υποκείμενης νόσου
- Έλεγχος ΑΠ (<130/80 ή 125/75)
- Αναστολή συστήματος ΡΑΑ
- Γλυκαιμικός έλεγχος
- Αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμίας (LDL<100)
- Περιορισμός πρωτεϊνών - φωσφόρου
- Αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων
- Ενημέρωση ασθενών

Αντιμετώπιση επιπλοκών

- Διόρθωση αναιμίας
- Αντιμετώπιση υπερφωσφοραιμίας
- Διόρθωση υπασβεστιαιμίας
- Αντιμετώπιση β'παθούς υπερπαραθυρεοειδισμού
- Διόρθωση οξέωσης
- Αντιμετώπιση καρδιαγγειακών επιπλοκών
- Σχεδιασμός έγκαιρης υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας – πολυπαραγοντική αντιμετώπιση

ΑΧΕΠΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ ΑΧΕΠΑ