

Postępowanie w chorobie Fabry'ego – stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

The management of Fabry's disease – the statement of the Polish Society of Nephrology

Michał Nowicki¹, Marcin Adamczak², Kazimierz Ciechanowski³, Alicja Dębska-Ślizień⁴,
Magdalena Durlik⁵, Ryszard Gellert⁶, Magdalena Krajewska⁷, Jolanta Małyszko⁸, Anna
Masajtis-Zagajewska¹, Andrzej Oko⁹, Bolesław Rutkowski⁴, Władysław Sułowicz,¹⁰
Małgorzata Wajdlich¹

¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny Łódź.

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. ³Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób

Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. ⁴Katedra i Klinika
Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

⁵Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu
Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. ⁶Klinika Nefrologii i Chorób

Wewnętrznych CMKP w Warszawie. ⁷Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny
Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. ⁸Katedra i Klinika Nefrologii,

Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. ⁹Oddział
kliniczny Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego im.

Heliodora Świącickiego w Poznaniu. ¹⁰Oddział Kliniczny Nefrologii Szpitala
Uniwersyteckiego w Krakowie.

Adres do korespondencji

Prof. n. med. Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w
Łodzi. Centralny Szpital Kliniczny 92-213 Łódź, ul. Pomorska 251,

faks: +48 42 201 44 00, tel. +48 42 201 44 01, e-mail: nefro@wp.pl

Streszczenie

Choroba Fabry'ego jest zaburzeniem spichrzeniowym związanym z chromosomem X wywołanym przez mutacje w genie GLA prowadzącym do niedoboru aktywności galaktozydazy A, akumulacji glikosfingolipidów i dalszych powikłań zagrażających życiu.

Objawy kliniczne mogą układać się w dwa charakterystyczne obrazy tj. klasyczny, związany z całkowitym brakiem lub aktywnością α -galaktozydazy A lub o późnym początku związany z mniejszego stopnia niedoborem aktywności α -galaktozydazy A. Oprócz powikłań kardiologicznych i neurologicznych występują powikłania nerkowe, które w istotnym stopniu zmniejszają jakość życia chorych i stanowią kluczowy czynniki śmiertelności związanej z chorobą Fabry'ego. Opublikowany w 2018 roku europejski konsensus ekspertów w chorobie Fabry'ego definiuje cele postępowania w zakresie parametrów nefrologicznych. Międzynarodowe standardy i wytyczne terapii jednoznacznie uznają zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) za optymalne postępowanie w chorobie Fabry'ego. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego przedstawia zasady diagnostyki i leczenia powikłań nefrologicznych w chorobie Fabry'ego uwzględniające uwarunkowania systemu ochrony zdrowia w naszym kraju.

Słowa kluczowe

Choroba Fabry'ego, enzymatyczna terapia zastępcza, α -galaktozydaza A, agalzydaza

Abstract

Fabry's disease is a chromosome X-related storage disorder caused by the mutations in the GLA gene leading to a deficiency of galactosidase A activity, accumulation of glycosphingolipids and thereby to life-threatening complications.

Clinical symptoms may present as two characteristic images, i.e. classic associated with a complete absence of activity of α -galactosidase A or late onset, associated with a partial deficiency of α -galactosidase A activity. In addition to cardiac and neurological complications, renal complications occur in most patients leading to reduces quality of life of patients and are the key factors of mortality associated with Fabry's disease. The European consensus of experts in Fabry disease, published in 2018, defined the goals of the management of kidney disease. The international guidelines for the therapy have recognized the use of the enzyme replacement therapy (ETZ) as an optimal management of Fabry's disease. The statement of the Polish Society of Nephrology provides the recommendation for the diagnosis and management of kidney complication in Fabry's disease adjusted to the local healthcare system.

Keywords

Fabry disease, enzyme replacement therapy, α -galactosidase A, agalsidase

Wprowadzenie

Choroba Fabry'ego – patogeneza, objawy, epidemiologia

Choroba Fabry'ego to dziedziczona w sposób związany z chromosomem X lizosomalna choroba spichrzeniowa spowodowana mutacjami genu GLA prowadzącymi do znaczącego niedoboru lub całkowitego braku aktywności enzymu α -galaktozydazy A. Efektem deficytu enzymatycznego jest postępujące gromadzenie się glikolipidów, globotriaosylloceramidu (GL-3) oraz jego deacylowanej postaci, globotriaosylsfingozyny (lyso-GL-3) w osoczu oraz w wielu komórkach organizmu, prowadzące do ich uszkodzenia i zaburzenia czynności. Zmiany te dotyczą głównie podocytów, kardiomiocytów, komórek śródbłonna i mięśniówki naczyń a także włókien nerwowych a ich skutkiem jest zaburzenie czynności nerek (albuminuria, białkomocz, obniżenie funkcji nerek aż do schyłkowej niewydolności nerek (SNN)), serca (kardiomiopatia przerostowa prowadząca do niewydolności serca, złośliwe zaburzenia rytmu i przewodzenia, niewydolność zastawek), układu nerwowego (udary mózgu w młodym wieku, ból – od przewlekłego o mniejszym nasileniu do bardzo silnych przełomów bólowych) [1, 2].

Objawy choroby układają się w dwa charakterystyczne obrazy [1-3]:

- klasyczny (związany z całkowitym brakiem lub aktywnością α - galaktozydazy A zredukowaną <1%, znaczącą akumulacją GL-3 w komórkach i narządach, zazwyczaj dotycząca mężczyzn, z początkiem objawów w okresie dzieciństwa lub młodzieńczym i prowadzącym do wielonarządowych, zagrażających życiu zmian)
- o późnym początku (związany z mniejszym niedoborem aktywności α - galaktozydazy A, z objawami rozpoczynającymi się u dorosłych, z różnym stopniem zajęcia narządów i nasilenia zmian).

Pomimo, że choroba dziedziczona jest z chromosomem X, objawy występują również o heterozygotycznych kobiet, ich nasilenie i początek występowania są bardzo zróżnicowane i zależne od losowej inaktywacji chromosomu X [4, 5].

Objawy choroby Fabry'ego w istotny sposób zaburzają codzienne funkcjonowanie chorych zmniejszając istotnie jakość życia. Powikłania te stają się przyczyną znaczącego skrócenia czasu przeżycia chorych. Badania wskazują, że czas życia mężczyzn z chorobą Fabry'ego jest krótszy od 15 do nawet 20 lat zaś kobiet od 6 do 10 lat w stosunku do przeciętnej długości życia w populacji [6-8].

Szacowana częstość występowania choroby Fabry'ego w populacji ogólnej wynosi 1:100 000 [9]. Rozpowszechnienie choroby Fabry'ego podawane w polskich opracowaniach wynosi 2,5/100 tys. (1/40 tys.) u mężczyzn oraz 0,85/100 tys. (1/117 tys.) w całej populacji. Według danych Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego w Polsce zidentyfikowanych zostało około 70 chorych [10, 11].

Choroba Fabry'ego potwierdzana jest u mężczyzn poprzez ocenę aktywności α -galaktozydazy A w osoczu (metodą suchej kropli krwi), w leukocytach lub fibroblastach lub w przypadku stwierdzenia deficytu enzymatycznego w badaniu genetycznym. U kobiet, potwierdzenie rozpoznania opiera się na ocenie genetycznej mutacji w genie GLA, gdyż aktywność enzymu może pozostawać w zakresie wartości prawidłowych) [12].

Zajęcie nerek w chorobie Fabry'ego

Jak wykazują badania, akumulacja glikosfingolipidów u pacjentów z chorobą Fabry'ego obejmuje wiele różnych rodzajów komórek nerek. Obecność patologicznych złogów GL-3 wykazana została przede wszystkim w komórkach śródbłonna naczyń nerkowych, komórkach mezangialnych, podocytach oraz komórkach nabłonka cewek nerkowych [13-14]. Depozyty glikosfingolipidów w nerkach stwierdzone zostały już w okresie płodowym [15, 16]. Następstwem akumulacji GL-3 jest wynikające z procesów włóknienia, sklerotyzacji kłębuszków i atrofii cewek postępujące zaburzenie czynności nerek, objawiające się narastającą albuminurią, białkomoczem, obniżeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej w dalszym etapie prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii i przeszczepienia nerki [17-19]. U większości chorych białkomocz i mikroalbuminuria pojawiają się w drugiej dekadzie życia, jednakże zmiany morfologiczne kłębuszków nerkowych, kanalików i naczyń śródmiąższu nerki są obserwowane w preparatach histologicznych biopsji nerek dzieci jeszcze przed wystąpieniem białkomoczu. Przewlekła choroba nerek w 3 i 4 dekadzie życia w przebiegu choroby Fabry'ego charakteryzuje się szybkim przebiegiem i zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego [20]. Znaczne upośledzenie czynności nerek występuje zazwyczaj około 40. roku życia, a przewlekła choroba nerek w stadium 5. średnio w 47. roku życia [20]. Powikłania nerkowe w istotnym stopniu zmniejszają jakość życia chorych i stanowią kluczowy czynniki śmiertelności związanej z chorobą Fabry'ego [20].

Nerkowe cele terapii

Ocena zaawansowania przewlekłej choroby nerek u pacjentów z chorobą Fabry'ego opiera się na aktualnym algorytmie zaproponowanym przez KDIGO [12, 19]. Określenie wielkości eGFR oraz albuminurii powinny zostać przeprowadzone na jak najwcześniejszym etapie choroby. Ponieważ zmiany histopatologiczne w nerkach obserwowane są u wszystkich mężczyzn z klasyczną postacią choroby Fabry'ego, dlatego też ta grupa chorych powinna traktowana być, zgodnie z definicją, jako grupa z przewlekłą chorobą nerek nawet w przypadkach prawidłowych wartości kreatyniny i albuminurii [12].

Opublikowany w 2018 roku europejski konsensus ekspertów w chorobie Fabry'ego definiuje cele postępowania w zakresie parametrów nefrologicznych (tabela 1). Ogólnym celem prowadzonego postępowania w kontekście eGFR jest stabilizacja lub spowolnienie spadku filtracji kłębuszkowej, zmniejszenie albuminurii i białkomoczu, oraz zapobieganiu i zahamowanie postępu przewlekłej choroby nerek (PChN) do stadium schyłkowego wymagającego terapii nerkozastępczej lub przeszczepienia nerki. W celu zmniejszenia postępu niewydolności nerek, zastosowanie w chorobie Fabry'ego znajduje postępowanie nerkoochronne m.in. leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora dla angiotensyny II [12, 21].

Enzymatyczna terapia zastępcza

Międzynarodowe standardy i wytyczne terapii jednoznacznie uznają zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) za optymalny sposób leczenia choroby Fabry'ego [12, 19, 21]. Obserwacyjne badania kliniczne wykazały, że zastosowanie rekombinowanej agalazydazy prowadzi do skutecznego zmniejszenia depozytów GL-3 a komórkach i narządach, poprawy parametrów biochemicznej oceny nasilenia choroby (lyso-GL-3) a przede wszystkim umożliwia stabilizację lub zahamowanie pogorszenia czynności nerek oraz zmniejszenie częstości występowania poważnych zdarzeń nerkowych i zgonów [22-25]. Badania obserwacyjne wskazują na korzystny wpływ z wczesnego zastosowania ETZ, chroniący chorych przed rozwinięciem nieodwracalnych zmian w nerkach. EZT powinna być rozpoczęta tak wcześnie, jak to jest możliwe u chorych ze stwierdzonymi zmianami w nerkach, objawami klinicznymi uszkodzenia nerek (albuminuria >30 mg/dobę lub >30 mg/g kreatyniny wydalanej z moczem) lub zaburzeniami czynności nerek (zmniejszenie GFR poniżej 60 ml/min) [14, 26, 27]. Powyższe zalecenia zostały opracowane na podstawie wyników badań obserwacyjnych wykazujących skuteczność ETZ w chorobie Fabry'ego. Nie przeprowadzono jednak wśród tych chorych dużego badania z randomizacją porównującego

EZT i placebo. Biorąc pod uwagę jednoznaczne korzyści ze stosowania EZT w chorobie Fabry'ego stwierdzone w badaniach obserwacyjnych przeprowadzenie badania z zastosowaniem placebo może jednak budzić wątpliwości etyczne. Zalecenia wskazują także na korzyści kliniczne rozpoczynania ETZ u chorych z zaawansowaną lub schyłkową niewydolnością nerek w celu zapobiegania postępowi zmian w innych narządach. Wydaje się również, że zastosowanie ETZ u chorych dializowanych i po przeszczepieniu nerki może przyczynić się do zmniejszenia występowania powikłań ze strony układu krążenia i układu nerwowego [12].

Obecnie w leczeniu choroby Fabry'ego w Unii Europejskiej dostępne są dwie postaci ETZ – agalzydaza β oraz agalzydaza α [28, 29]. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanego badania porównującego bezpośrednio agalzydazę β z agalzydazą α . Dostępne obserwacje wskazują jednak na zależność pomiędzy obserwowanym efektem terapeutycznym a przyjmowaną dawką enzymu. Zależność tą potwierdzają zarówno wyniki badań porównawczych, jak również wyniki badań, w których dokonywana była zmiana leczenia z agalzydazy α na agalzydazę β lub też, wymuszona ograniczoną dostępnością, zmiana z agalzydazy β na agalzydazę α [30-36].

Stanowisko

Mając na uwadze powyższe dane kliniczne oraz prowadzone aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w Polsce procesy oceny zasadności refundacji enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Fabry'ego chcielibyśmy w pełni potwierdzić potrzebę kliniczną uzyskania dostępności do tego leczenia dla chorych w naszym kraju. Aktualnie stanowi ona bez wątpienia optymalną i jedyną opcję terapeutyczną o udokumentowanej badaniami klinicznymi oraz kilkunastoletnim okresem stosowania we wszystkich innych krajach Unii Europejskiej skutecznością w eliminacji patologicznych złogów z komórek i narządów. Leczenie to skutecznie zapobiega postępowi zagrażających życiu pacjentów powikłań ze strony nerek i innych kluczowych narządów.

Piśmiennictwo

1. Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE. et al: The online metabolic and molecular bases of inherited disease (OMMBID).
2. Germain DP: Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30.
3. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D. et al: Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 1631–1641.
4. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA. et al: X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016; 89: 44–54.
5. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M. et al: Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008; 93: 112–128.
6. Schiffmann R: Fabry disease. *Handb Clin Neurol.* 2015; 132: 231-248.
7. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001; 38: 750-760.
8. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH: J Med Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Genet.* 2001; 38: 769-775.
9. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G: Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 5974-5596.
10. Bodzioch M, Bodzioch K: Choroba Fabry’ego. *Med Prakt Neurol.* 2014; 5: 55-61.
11. Zysk R, Nowak S: Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry’ego. Sytuacja chorych na chorobę Fabry’ego w Polsce. Health Economics Consulting PEX Pharma Sequence. Warszawa 2018
12. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M. et al: Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metabol.* 2018; 123: 416-427.
13. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E: Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 767–776.

14. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE. et al: Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 137–148.
15. Vedder AC, Strijland A, van den Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JMFG. et al: Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 106–111.
16. Tsutsumi O, Sato M, Sato K, Sato K, Mizuno M, Sakamoto S: Early prenatal diagnosis of inborn error of metabolism: a case report of a fetus affected with Fabry's disease. *Asia Ocean J Obstet Gynaecol.* 1985; 11: 39–45.
17. Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM. et al: *Nephron.* 2015; 129: 16–21.
18. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, et al: Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011; 79: 663–670.
19. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 337–405.
20. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM. et al: Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002; 81: 122-138.
21. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM. et al. European Expert Consensus Statement on Therapeutic Goals in Fabry Disease. *Mol Genet Metab.* 2018; 124: 189-203.
22. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB. et al: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 77-86.
23. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J. et al: Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1547-1557.
24. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M. et al: Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2010; 12: 703-712.
25. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M. et al: Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2013; 15: 958-965.

26. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G. et al: Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 1470–1479.
27. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J. et al: Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015; 52: 353–358.
28. Fabrazyme – Charakterystyka Produktu Leczniczego
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171220139752/anx_139752_pl.pdf (dostęp 18.01.2019)
29. Replagal – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx_136213_pl.pdf (dostęp 18.01.2019)
30. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A. et al: Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet.* 2018; 55: 351-358.
31. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J. et al: Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015; 52 :353-358.
32. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G. et al: Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 1470-1479.
33. Kramer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, Nordbeck P, Üçeyler N. et al: Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33 : 1362-1372.
34. Weideman F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S. et al: Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 837-849.
35. Landers M, Canaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S. et al: Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 952-962.
36. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F: Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One.* 2017; 12: e0173358.

Tabela 1. Nerkowe cele terapeutyczne wyznaczone dla pacjentów z chorobą Fabry’ego [21].

Table 1. Renal therapeutic goals in the patients with Fabry’s disease

Podgrupa pacjentów	Cele terapeutyczne
eGFR (ml/min./1,73m²)	
Bez zajęcia nerek	<ul style="list-style-type: none"> eGFR powinien być utrzymywany w prawidłowym zakresie, odpowiednim do wieku chorego, unikaj obniżenia eGFR
Łagodne zajęcie nerek, eGFR w zakresie normy lub zwiększone (eGFR >90 ml/min./1,73m ²)	<ul style="list-style-type: none"> eGFR powinien być utrzymywany w prawidłowym zakresie, odpowiednim do wieku chorego, unikaj obniżenia eGFR
Łagodne do umiarkowanego zaburzenie czynności nerek, łagodne obniżenie eGFR (60-90 ml/min./1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Zapobiegaj progresji obniżenia eGFR i stabilizuj wartość eGFR
Umiarkowanie ciężkie zaburzenie czynności nerek (eGFR 45-59 ml/min./1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Zapobiegaj progresji obniżenia eGFR i opóźniaj/unikaj/SNN
Znaczne obniżenie eGFR (30-44 ml/min./1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Zapobiegaj progresji obniżenia eGFR i opóźniaj/unikaj SNN
Ciężkie obniżenie eGFR (eGFR 15-29 ml/min./1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszaj spadek eGFR tak bardzo jak to jest możliwe, opóźniaj wystąpienie SNN
Schyłkowa niewydolność nerek	<ul style="list-style-type: none"> Zapewnij optymalne leczenie nerkozastępcze (dializoterapia lub przeszczepienie nerki), utrzymaj ETZ, aby uniknąć powikłań ze strony serca i układu nerwowego Sugeruj i doradzaj przeszczepienie nerki przed dializoterapią (od żyjących dawców, jeśli to możliwe) aby zapobiec zmianom w innych narządach
Albuminuria (mg/g)	
Ogólnie: wszyscy pacjenci	<ul style="list-style-type: none"> Utrzymuj albuminurię w jak najmniejszym zakresie

Łagodne –umiarkowane zaburzenie czynności nerek, albuminuria < 30mg/g (<3 mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none"> • Normalizuj/stabilizuj albuminurię
Albuminuria: 30-300 mg/g (3-30 mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none"> • Normalizuj/stabilizuj albuminurię
Albuminuria: >300 mg/g (>30 mmol)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszaj do <300 mg/g (<30 g/mmol)
Umiarkowanie ciężkie zaburzenie czynności nerek	<ul style="list-style-type: none"> • Zwolnij postęp albuminurii

eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, SNN – schyłkowa niewydolność nerek