

Kroonisen munuaistaudin luokittelu glomerulussuodosnopeuden perusteella tarkentuu

Munuaisten toiminnan arviointi CKD-EPI-yhtälöllä

Plasman suodattuminen glomerulusten kautta on munuaisten kliinisesti tärkein funktio. Glomerulussuodosnopeuden (glomerular filtration rate, GFR) määrittäminen heijastaa siten munuaissairauden vaikeusastetta. GFR-määrityksen kultainen standardi perustuu inuliiniin, joka suodattuu glomeruluksista vapaasti, ei reabsorboidu, ei metaboloidu eikä erity virtsaan tubulusten kautta (1). Käytännössä GFR-tulos saadaan lähes yhtä hyvin isotooppimenetelmillä (merkkiaineena ⁵¹Cr-EDTA tai ^{99m}Tc-DTPA). Nekin ovat kalliita, hitaita ja henkilö- sekä laiteaikaan runsaasti sitovia. Pyritäessä suuriin tutkimusmääriin (HUS-piirissä yli miljoona tutkimusta vuodessa) käytetään laskennallista (arvioitua) GFR-arvoa (eGFR tai GFR_e), joka perustuu elimistössä muodostuvan ja munuaisten kautta erittyvän kreatiniinin plasmapitoisuuden määrittämiseen.

GFR_e-arvo lasketaan joko Cockcroft-Gaultin kaavalla (2) tai uudemmalla MDRD (modification of diet in renal disease) -yhtälöllä (3). Edellinen on jäämässä pois käytöstä, koska se perustuu pieneen potilasaineistoon, vanhentuneeseen kreatiniinin määritysmenetelmään (Jaffe), on melko epätarkka eikä sisällä kehon pinta-alaan perustuvaa korjausta (1). MDRD-yhtälössä useimmat mainitut puutteet on korjattu ja se on laajassa käytössä. Koska arvo lasketaan plasman kreatiniinipitoisuuden, iän ja sukupuolen perusteella eikä potilaan painoa tarvita, MDRD-laskenta voidaan tehdä kreatiniinimäärityksen yhteydessä 18 vuotta täyttäneille automaattisesti, kuten HUS-piirissä on menetelty syksystä 2012 alkaen.

MDRD-laskennalla on joitakin haittapuolia. Yhtälöä määritettäessä kaikilla potilailla (n = 1 628) oli munuaisten krooninen vajaatoiminta, minkä vuoksi GFR_e-arvoilla yli 60 ml/min/1,73 m² saadaan epätarkkoja ja todellista GFR-arvoa systemaattisesti alhaisempia tuloksia (4). Siksi mainitun rajan ylittäviä arvoja ei

vastauksessa anneta tarkasti. Levey ym. julkaisivat vuonna 2009 uuden, CKD-EPI (Chronic kidney disease – Epidemiology collaboration) -laskentayhtälön (4). Se sisältää samat muuttujat kuin MDRD-yhtälö: plasman kreatiniinin, iän ja sukupuolen (sekä rodun, jos kyseessä on afrikkalaisperäinen amerikkalainen). CKD-EPI-yhtälö perustuu suurempaan potilasaineistoon (8 254) kuin MDRD, ja sitä määritettäessä mukana oli munuaistautia sairastavien ohella terveitäkin henkilöitä. CKD-EPI-yhtälöön sisältyy korjausfunktio, joka vähentää plasman kreatiniinipitoisuuden suhteesta GFR_e-arvoon aiheutuvaa virhettä etenkin, jos arvo ylittää 60 ml/min/1,73 m². CKD-EPI-yhtälöä käytettäessä voidaankin raportoida kaikki, myös 60:n ylittävät tulokset, toisin kuin MDRD:illä. CKD-EPI-laskentatulokset on helpointa ilmoittaa kreatiniinitasosta riippuen kahdella erillisellä yhtälöllä (TAULUKKO).

CKD-EPI-yhtälöllä saadut laskentatulokset sisältävät myös vähemmän systemaattista virhettä ja ovat tarkempia kuin MDRD-yhtälöä käytettäessä (4). Vuosina 2010 ja 2011 julkaistiin kymmenen näitä kahta laskentayhtälöä vertailevaa tutkimusta, joista kahdeksassa CKD-EPI oli merkittävästi tarkempi kuin MDRD (5). Matsushitan ym. merkittävään meta-analysiin sisältyi 1,1 miljoonaa potilasta 40 eri maasta (5). Tekijät jakoivat yhtälöitä verrattaessa GFR_e-tulokset kuuteen kategoriaan: ≥ 90,

TAULUKKO. Glomerulussuodosnopeuden laskenta CKD-EPI-yhtälöllä. Plasman kreatiniinin (P-Krea) yksikkö on μmol/l ja GFR_e:n ml/min/1,73 m². Ikä lasketaan täysinä vuosina, sen tulee olla vähintään 18.

Sukupuoli, P-Krea	Laskentayhtälö
Nainen ≤ 62	$GFR_e = 144 \times (P\text{-Krea}/61,9)^{-0,329} \times 0,993^{\text{ikä}}$
Nainen > 62	$GFR_e = 144 \times (P\text{-Krea}/61,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{ikä}}$
Mies ≤ 80	$GFR_e = 141 \times (P\text{-Krea}/79,6)^{-0,411} \times 0,993^{\text{ikä}}$
Mies > 80	$GFR_e = 141 \times (P\text{-Krea}/79,6)^{-1,209} \times 0,993^{\text{ikä}}$

60–89, 45–59, 30–44, 15–29 ja alle 15 ml/min/1,73 m² (vastaavasti 1, 2, 3a, 3b, 4 ja 5). CKD-EPI-laskenta luokitteli potilasaineistosta 24,4 % vajaatoiminnan lievempään ja 0,6 % vaikeampaan kategoriaan kuin MDRD. Potilaista, jotka MDRD-yhtälö luokitteli kategoriaan 3a, CKD-EPI luokitteli jopa 35 % lievempään kategoriaan 2. Lievempään kategoriaan luokitelluilla potilailla oli pienempi kuoleman ja loppuvaiheen munuaistaudin riski verrattuna potilaisiin, joiden luokitus ei muuttunut, ja vaikeampaan kategoriaan luokitelluilla potilailla riski oli suurempi kuin vertailupotilailla. CKD-EPI-yhtälö näyttää siis luokittelevan potilaat luotettavammin. Kroonisen munuaistaudin vaikeimpiin luokkiin 3–5 joutui kaikista potilaista MDRD-yhtälöä käytettäessä 8,7 % ja CKD-EPI:llä 6,3 %, suuren riskin kohortissa vastaavasti 17,7 % (MDRD) ja 14,6 % (CKD-EPI) (5). MDRD-laskentayhtälön on todettu yliarvioivan munuaisten vajaatoimintaa osalla potilaista, erityisesti kategorian 3 osuus on liian suuri. Selvimmin tämä koskee naisia, vanhuksia ja lihassmassaltaan poikkeavia henkilöitä. CKD-EPI:llä saatiin parempia tuloksia naisilla ja vanhuksilla (6).

CKD-EPI-laskennassakin säilyvät ne epätarkkuudet, jotka liittyvät ylipäätään kreatiniinipitoisuuden käyttöön yhtälön pohjana. Poikkeuksellisen runsas- tai vähälihaksisilla henkilöillä plasman kreatiniinin vaihtelu johtuu myös munuaisista riippumattomista syistä, joten virheelliset tulokset ovat odotettuja. Sama koskee erikoisdieettien käyttäjiä (runsaasti lihaa tai kreatiinia nauttivat, kasvissyöjät). CKD-EPI-yhtälö ei sovellu munuaisten äkillisen vajaatoiminnan diagnostiikkaan, kuten eivät sovellu muutkaan kreatiniinipitoisuuden määrittämiseen perustuvat laskennat (kreatiniinipitoisuuden muutos liian hidas).

GFR:ä voidaan vaihtoehtoisesti laskea useilla kystatiini C:n pitoisuuteen perustuvilla yhtälöillä (7). Valitettavasti kystatiini C:n tasot vaihtelevat käytetyn menetelmän mukaan. On esitelty yhdistetty yhtälö, joka sisältää sekä plasman kreatiniinin että kystatiini C:n pitoisuudet (8). Tämä on kuvattu muita yhtälöitä tarkemmaksi, mutta yhdistettyä yhtälöä on suositeltu vain erikoistapauksiin. Kystatiini

C:hen perustuva yhtälö voisi olla käyttökelpoinen lihassmassaltaan tai dieetiltään poikkeavilla henkilöillä ja lapsilla. Kystatiini C:n käytöstä on julkaistu HALO-arvio (9).

CKD-EPI-yhtälöllä laskettu GFR näyttää siis muita arviointimenetelmiä luotettavammalta tavalta todeta munuaisten lievä vajaatoiminta ja luokitella krooninen munuaistauti. Sitä suositellaan myös tuoreissa kansainvälisissä nefrologisissa ohjeissa (10). CKD-EPI:n käyttöä tulisi lisätä nopeasti myös Suomessa. ■



LASSE UOTILA, dosentti, osastonylilääkäri
HUSLAB, Meilahden sairaalan laboratorio

TIMO KOURI, dosentti, osastonylilääkäri
HUSLAB, Meilahden sairaalan laboratorio

EERO HONKANEN, dosentti, ylilääkäri
HYKS, Medisiininen toksykologian
Nefrologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Lasse Uotila: Ei sidonnaisuuksia

Timo Kouri: Asiantuntijapalkkio (IDEXX Laboratories, Roche Diagnostics), Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (BD Preanalytical Solutions)

Eero Honkanen: Asiantuntijapalkkio (Alexion, Abbvie, Baxter), luentopalkkio (Fresenius, Baxter)

KIRJALLISUUTTA

- Lamb E, Price CP. Kidney function tests. Kirjassa: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, toim. Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5. painos. St. Louis: Elsevier-Saunders 2012, s. 669–707.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31–41.
- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. (Abstrakti). J Am Soc Nephrol 2000;11:155A.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, ym. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604–12.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, ym. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012;307:1941–51.
- Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. JAMA 2012;307:1976–7.
- Grubb A, Nyman U, Björk J, ym. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. Clin Chem 2005;51:1420–31.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, ym. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012;367:20–9.
- Kystatiini C munuaistoiminnan mittarina: HALO-katsaus [verk-kodokumentti]. THL 2012. http://www.thl.fi/fi_FI/web/fi/tutkimus/ohjelmat/halo/suositukses/kystatiini_c_munuaistoiminta
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1–148.