

JULKAISTU NUMEROSSA 1/2018
TEEMAT

Tunne munuaisten toiminnan arvioinnin työkalut aikuisilla

Mika Kastarinen / Kirjoitettu 25.1.2018 / Julkaistu 9.4.2018



Lääkehoidon suunnittelussa munuaistoiminnan arviointi on avainasemassa. Arviointimenetelmän vahvuudet ja heikkoudet tulee kuitenkin tuntea. CKD-EPI-laskentakaava on kliinisessä käytössä toimivin.

Munuaisten toiminnalla on keskeinen merkitys lääkeaineiden farmakodynamiikassa ja -kinetiikassa. Siksi lääkkeiden oikean annossuunnittelun kannalta munuaisten toiminnan arviointi on erittäin tärkeää. Tämä korostuu erityisesti monilääkittyjen potilaiden kohdalla, sillä mahdolliset lääkeaineinteraktiot vaikuttavat potilaan lääkeainealtistukseen alentuneen munuaistoiminnan lisäksi.

Siksi lääkkeiden oikean annossuunnittelun kannalta munuaisten toiminnan arviointi on erittäin tärkeää.

Euroopan lääkevirasto EMA julkaisi hiljattain päivitetyn suosituksen, kuinka lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaa pitäisi arvioida munuaispotilailla lääketutkimuksissa. Suosituksen keskeisenä viestinä on, että tutkittavien GFR tulisi määrittää mahdollisimman tarkasti antamalla munuaisten kautta poistuvaa eksogeenistä

merkkiainetta laskimoon ja mitata tämän aineen poistuma ajan funktiona.

Eksogeenisistä merkkiaineista inuliinin käyttöön liittyy vähiten virhelähteitä ja sitä pidetään niin sanottuna kultainen standardi -menetelmänä. Suosituksen mukaan menetelmän käyttö on erityisen tärkeää tutkittaessa niiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaa, joilla on kapea terapeuttinen leveys. GFR:n mittaamisen sijasta voidaan käyttää GFR:n estimointia (eGFR) esimerkiksi plasman kreatiinipitoisuuden mittaamiseen perustuvan laskentakaavan avulla. Tällöin kaavan antama pinta-alaan suhteutettu arvo (ml/min/1.73 m²), tulee muuttaa absoluuttiseksi GFR-arvoksi (ml/min) laskemalla erikseen kunkin tutkimushenkilön pinta-ala.

Tieteelliseltä kannalta EMAn suosituksen kannanotto on perusteltu, mutta on toisaalta ristiriidassa kliinisten käytäntöjen kanssa. Suosituksessa esitetään myös GFR:ään perustuva munuaistoiminnan luokittelu, joka on yhdenmukaisempi viimeisimpien kliinisten hoitosuosistusten kanssa (**taulukko 1**).

Taulukko 1. Munuaistoiminnan luokittelu

Ryhmä	Munuaistoiminnan kuvaus	GFR (ml/min)
1	Normaali	≥ 90
2	Lievästi alentunut	60–89
3	Kohtalaisesti alentunut	30–59
4	Vaikeasti alentunut	15–29
5	Loppuvaiheen vajaatoiminta	< 15

Munuaisten toiminnan arviointi käytännössä

Munuaistoiminnan mittaaminen eksogeenisiä merkkiaineita käyttäen on aikaa vievää ja kallista. Tämän vuoksi kliinisessä työssä käytetään munuaistoiminnan arviointiin pääosin endogeenisiä merkkiaineita ja niihin liittyviä laskentakaavoja. Näiden laskentakaavojen käyttö on yleistynyt merkittävästi viimeisten 20 vuoden aikana. Ne ovat käytännössä korvanneet aikaisemmin käytössä olleen kreatiniinin poistuma -tutkimuksen, jota varten potilaat joutuivat keräämään virtsaa talteen vuorokauden ajan.

Yleisesti käytössä olevissa laskentakaavoissa käytetään endogeenisinä merkkiaineina kreatiniinia ja myös kystatiini C:tä. Kreatiniini on ollut käytössä jo lähes sata vuotta ja on edelleen ylivoimaisesti yleisin munuaisfunktion arviointiin käytettävä endogeeninen merkkiaine. Sen käyttöön liittyy kuitenkin epävarmuustekijöitä. Kreatiniinia syntyy lihasten energia-aineenvaihdunnassa ja plasman kreatiniinipitoisuus korreloi siten vahvasti lihassmassan määrään. Kreatiniinipitoisuutta nostaa myös lihapainotteinen ruokavalio ja kreatiinipitoisten ravintolisien nauttiminen.

Kreatiniini suodattuu vapaasti munuaiskerästen kautta, mutta sitä poistuu virtsaan myös aktiivisen tubuluserityksen kautta. Siksi kreatiniinin tubuluseritystä estävät lääkkeet (trimetopriimi, simetidiini) saattavat nostaa merkittävästi plasman kreatiniinipitoisuutta vaikuttamatta GFR:ään.

Cockroft-Gaultin kaavan syrjäytymisen taustalla on vanhentunut määritysmenetelmä

Aikaisemmin vallitsevana käytössä ollut Cockroft-Gaultin (C-G) laskentakaava kehitettiin vuonna 1976. Sen avulla voidaan arvioida kreatiniinin poistuma (ml/min) syöttämällä tiedot potilaan iästä, sukupuolesta, painosta ja seerumin kreatiniinipitoisuudesta. Laskentakaavan syrjäytymisen syynä ovat olleet sen perustuminen vanhentuneeseen kreatiniinin määritysmenetelmään (kaava yliarvioi GFR:ää nyky menetelmillä), sekä pieneen ja munuaispotilaita huonosti edustavaan tutkimusaineistoon. Kaava kehitettiin tutkimalla 249 miestä, joiden keskimääräinen kreatiniinin poistuma oli 73 ml/min. Kaava ei myöskään sisällä uudempiin laskentakaavoihin sisältyvää kehon pinta-alaan perustuvaa korjausta, jonka vuoksi se systemaattisesti aliarvioi kreatiniinin poistuman erityisesti ylipainoisilla tai iäkkäillä potilailla.

MDRD-kaava aliarvioi toisinaan GFR:n

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) -tutkimuksessa vuonna 1999 oli mukana 1 628 miestä ja naista, joiden keskimääräinen mitattu GFR oli 40 ml/min. Tutkimuksessa kehitetty MDRD-laskentakaava sisältää tutkittavan iän, sukupuolen ja plasman kreatiniinipitoisuuden. Kaava on osoitettu toimivan C-G-kaavaa paremmin tavallisimpien lääkkeiden annostelun suunnittelussa. MDRD-kaavan suurimpana heikkoutena on kuitenkin GFR:n systemaattinen aliarviointi niillä potilailla, joiden todellinen GFR on yli 60 ml/min.

CKD-EPI-kaava perustuu edustavaan aineistoon

Vuonna 2009 julkaistu Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration (CKD-EPI) -laskentakaava perustui yhdistettyyn tutkimusaineistoon, johon kuului yhteensä 12 150 tutkimushenkilöä Euroopasta ja Pohjois-Amerikasta. Tutkittavat edustivat laajasti eri munuaispotilasryhmiä sekä myös terveitä henkilöitä ja heidän keskimääräinen mitattu GFR oli 68

ml/min.

CKD-EPI-laskentakaava sisältää samat muuttujat kuin MDRD, mutta kaavoissa käytetyt kertoimet eroavat toisistaan. Laskentakaava korreloi MDRD-kaavaa hieman paremmin mitatun GFR:n kanssa. Ero korostuu silloin, kun todellinen GFR on yli 60 ml/min, mutta tätä alemmilla GFR-tasoilla kaavojen välillä ei ole oleellista eroa. Molemmat laskentakaavat korreloivat yhtä hyvin lääkeannosten suunnittelussa (vastaavuus 78–80 % mitattuun GFR:ään verrattuna).

Kystatiini C:n käyttö on hyvä rajata erityistilanteisiin

Kystatiini C on kaikkien tumallisten solujen tuottama proteiini, josta noin 80 % suodattuu munuaiskerästen kautta ja tästä 99 % imeytyy takaisin munuaistiehyistä hajotettavaksi. Kystatiini C:n pitäisi korreloida paremmin mitatun GFR:n kanssa, sillä sen plasmapitoisuus ei riipu kreatiniinin tavoin potilaan lihassmassasta tai ruokavaliosta. Toisaalta on osoitettu, että tupakointi, lihavuus, kilpirauhassairaudet, glukokortikoidien käyttö ja inflammaatio voivat nostaa kystatiinipitoisuutta.

Kystatiini C:tä on käytetty yksin ja yhdessä kreatiniinin kanssa useissa tällä vuosikymmenellä kehitetyissä GFR:n laskentakaavoissa. Esimerkiksi sekä kreatiniinia ja kystatiini C:tä hyödyntävä CKD-EPI-laskentakaava ei kuitenkaan korreloi yleisväestössä mitatun GFR:n kanssa oleellisesti paremmin kuin pelkkää kreatiniinipitoisuutta käyttävä CKD-EPI-kaava.

Koska kystatiini C:n mittaaminen on vielä kallista ja sen mittaamismenetelmiin liittyy suurta kansainvälistä vaihtelua, on sen käyttö tässä vaiheessa hyvä rajata erityistilanteisiin. Tällaisia ovat muun muassa potilaat, joilla on hyvin suuri tai pieni lihassmassa, jokin lihassairaus tai hyvin poikkeava ruokavalio.

CKD-EPI-laskentakaava on kliinisessä käytössä toimivin

Munuaistoiminnan arvioinnissa ja sen mukaisessa lääkeshoidon suunnittelussa tulee tuntea käytetyn arviointimenetelmän vahvuudet ja heikkoudet.

Käytännön kliinisessä työssä plasman kreatiniinipitoisuuksiin perustuvista GFR:n laskentakaavoista sekä MDRD- että CKD-EPI-tutkimuksiin perustuvat kaavat toimivat useimpien potilaiden kohdalla riittävän tarkasti. CKD-EPI-laskentakaava toimii kuitenkin MDRD-kaavaa paremmin potilailla, joiden munuaisfunktio on lievästi alentunut. Siksi sen käyttöä voi pitää ensisijaisena ja Suomessa sen ovat ottaneet käyttöön useimmat terveydenhuollon yksiköt. Samaa laskentakaavaa on käytetty myös Terveystieteen renbase-tietokannassa, joka tarjoaa arvokasta tietoa lääkkeiden turvallisesta annostelusta munuaisten vajaatoiminnan eri vaikeusasteissa.

On tärkeää muistaa, että plasman kreatiniinipitoisuus muuttuu hyvin hitaasti, jonka vuoksi se soveltuu huonosti akuutin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä tapahtuvaan diagnostiikkaan ja lääkeannosten suunnitteluun. Tätä tarkoitusta varten on kehitetty useita biomarkkereita, joista osan myös lääkeviranomainen on hyväksynyt tutkimuskäyttöön. Tieto niiden ennustemerkityksestä on vielä hyvin hajanaista, joten lisää tietoa kaivataan jatkossa.



Mika Kastarinen

LT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Diabeteslääkkeet ja munuaisten vajaatoiminta

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/1_2018/munuaiset-ja-laake/diabeteslaakkeet-ja-munuaisten-vajaatoiminta)

Suodatusta, sekreetiota ja takaisinimeytymistä

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/1_2018/munuaiset-ja-laake/suodatusta-sekreetiota-ja-takaisinimeytymista)

Munuaisten vajaatoiminnan paras hoito on tehokas ennaltaehkäisy

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/1_2018/munuaiset-ja-laake/munuaisten-vajaatoiminnan-paras-hoito-on-tehokas-ennaltaehkaisy)

KIRJALLISUUTTA

European Medicines Agency. **Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function**. London: EMA 2016. (www.ema.europa.eu)

Levey AS, Inker LA. **Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of art review**. Clin Pharm Ther 2017;102 (3): 405–19.

Renbase. **Lääkkeiden käyttö kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa**. (www.terveysportti.fi)