

Stadieinndeling og måling av nyrefunksjon ved kronisk nyresykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Begrepet kronisk nyresvikt har vært dårlig definert, og graderingen har vært upresis. Måling av nyrefunksjonen i klinisk praksis har også vært gjort på ulike måter.

Materiale og metode. Det er de siste årene blitt foreslått en mer konkret stadieinndeling av kronisk nyresykdom og dessuten en standardisering av nyrefunksjonsmåling. Etter langvarig internasjonal høring er disse retningslinjene publisert og implementert i USA og Europa.

Resultater og fortolkning. Kronisk nyresykdom inndeles i fem stadier basert på beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) per 1,73m² kroppsoverflate. Stadium 1 er normal nyrefunksjon (GFR > 90 ml/min) og påvist nyreskade, stadium 2 er definert som GFR 60–89 ml/min og påvist nyreskade, stadium 3 er GFR 30–59 ml/min, stadium 4 er GFR 15–29 ml/min og stadium 5 er GFR < 15 ml/min. Ved sviktende nyrefunksjon, bør denne beregnes ut fra kreatininbaserte algoritmer fremfor måling av kreatininclearance i oppsamlet urin. I stadium 1 og 2 er beregnet GFR ut fra slike formler upålitelig. Skal man måle nyrefunksjon nøyaktig hos friske eller ved nyresykdom stadium 1 og 2 må man måle inulin-, isotop- eller joheksolclearance. Disse metodene utføres i mange sykehuslaboratorier. Forekomst av nyresvikt er økende. Dette vil medføre økt behov for dialyse og transplantasjon og vil også være assosiert med økt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Anders Hartmann

anders.hartmann@rikshospitalet.no

Hallvard Holdaas

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Ingrid Os

Nyremedisinsk avdeling
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus

Odd Helge Hunderi

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Sykehuset Østfold, Fredrikstad

Stein Hallan

Tor Erik Widerøe

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Einar Svarstad

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Kristian Selvig

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Sykehuset Buskerud

Helge Skjønsberg

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Akershus universitetssykehus

Ingrid Toft

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Vi vil i denne artikkelen gå gjennom den nye klassifiseringen av kronisk nyresykdom som baserer seg på målt eller beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (GFR). Vi omtaler hvordan denne kan måles i praksis eller på laboratoriet.

Det har vært mange grunner til å revurdere nyresviktbegrepet. Sviktende nyrefunksjon har vært vurdert på svært ulike måter, og mangel på definisjoner har vært påfallende. Klinikere har snakket om lett, moderat eller betydelig nedsatt nyrefunksjon, om forhøyet kreatininnivå eller om uremi. Behovet for en konsistent definisjon har vært den viktigste drivkraften for de nye definisjonene fra National Kidney Foundation i USA, som nå generelt er tatt i bruk over hele verden (1).

Kronisk nyresykdom inndeles nå i 5 stadier (eller grader) basert på i hvilken grad nyrefunksjonen (glomerulær filtrasjonshas-

tighet) er svekket, og om det foreligger tegn til nyreskade slik som for eksempel proteinuri. Stadium 1 har normal nyrefunksjon (GFR > 90 ml/min) og påvist skade, stadium 2 er definert som GFR 60–89 ml/min og påvist skade, stadium 3 er GFR 30–59 ml/min, stadium 4 er GFR 15–29 ml/min og stadium 5 er GFR < 15 ml/min. Man har også oppnådd enighet om hvordan nyrefunksjonen bør måles i klinisk praksis, og vi vil omtale disse metodene.

De senere år har man funnet at forekomsten av kronisk nyresykdom basert på denne nye klassifiseringen er høy, 10–11 % i den generelle befolkning både i Norge og USA (2, 3). Man har videre funnet at selv lettere grader av svekket nyrefunksjon er en meget sterk og selvstendig risikofaktor for hjerte- og karsykdommer og død (4, 5). Disse forhold vil vi også bli kort omtalt.

Graderingen av kronisk nyresykdom slik man har blitt enig om internasjonalt er vist i tabell 1 (1). For stadium 1 kreves også påvisning av en eller annen type skade i nyrene fordi GFR > 90 ml/min vil være helt normalt for store deler av befolkningen. Man regner at glomerulær filtrasjonshastighet synker med omkring 1 ml/min årlig fra 40-årsalderen (6). Skaden som påvises kan være et urinfunn med proteinuri eller hematuri, eller det kan være røntgenologiske eller ultrasonografiske forandringer i nyrene. Det er imidlertid verdt å merke seg at GFR < 60 ml/min i seg selv definisjonsmessig er ensbetydende med kronisk nyresykdom.

Hvordan skal vi måle nyrefunksjonen?

Nyrene har mange funksjoner, men når vi snakker om nedsatt nyrefunksjon i klinisk praksis er dette ensbetydende med nedsatt glomerulær filtrasjonshastighet. Siden hastigheten er svært vanskelig å måle nøyaktig, er vi som klinikere blitt vant med å se på plasma-kreatinin som en markør for glomerulær filtrasjonshastighet. Selv om kreatininverdien er en svært nyttig parameter i daglig klinisk virksomhet, og velegnet til å følge endringer hos den individuelle pasient, er det velkjent at den er et dårlig absolutt mål for nyrefunksjonen. Ved behov for et nøyaktig mål har det vært vanlig å samle døgnurin og beregne renal kreatininclearance i ml/min ut fra dette. Metoden er imidlertid tungvint, lite reproducerbar og beheftet med mange feilkilder. I den internasjonale konsensus om inndeling av kronisk nyresykdom har man

! Hovedbudskap

- Det er internasjonal konsensus om å klassifisere og gradere nyresykdom i fem stadier avhengig av nedsettelse av glomerulær filtrasjonshastighet
- Glomerulær filtrasjonshastighet ved nyresvikt måles enklest og best klinisk ved hjelp av formler basert på kreatinin
- Måling av glomerulær filtrasjonshastighet i normalområdet hos friske krever mer nøyaktig metode (nukleærmedisinsk, joheksol eller inulin)
- Nedsettelse av glomerulær filtrasjonshastighet er assosiert med en økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner og død
- Nedsettelse av glomerulær filtrasjonshastighet er en risikofaktor med henblikk på å utvikle terminal nyresvikt, behov for dialyse eller nyretransplantasjon

derfor blitt enige om at metoden ikke bør brukes. I stedet anbefales beregning av glomerulær filtrasjonshastighet ut fra formler som er basert på plasma-kreatinin (1). Den mest kjente er Cockcroft og Gaults formel (tab 2). Denne algoritmen baserer seg på plasma-kreatinin og inkluderer dessuten kjønn, alder og vekt og gir et absolutt mål for kreatininclearance i ml/min (7).

De siste årene har det vært mye interesse for en ny formel for beregning av glomerulær filtrasjonshastighet som er basert på Modification of Diet in Renal Disease-studien (MDRD-formelen (tab 2). Denne er basert på studier av over 1 000 forsøkspersoner av begge kjønn og bruker en anerkjent referansemetode som «gullstandard» (8). En forenklet formel er mest brukt (9, 10) og i tabellen har vi anvendt den siste versjonen av denne (11). Formelen er validert i andre populasjoner som diabetikere, eldre, friske nyredonorer, og andre (12–15). Nøyaktigheten har vært varierende, hvilket skyldes at det kan være til dels store forskjeller i målemetoden for plasma-kreatinin mellom det lokale laboratorium og laboratoriet som utviklet MDRD-formelen (16). Når man har korrigert for disse ulikhetene, synes MDRD-formelen å ha bedre nøyaktighet enn alle andre formler. I Norden er vi så heldige at alle laboratorier nå har justert sine analysemetoder for plasma-kreatinin slik at de ligger i samme nivå som MDRD-laboratoriets. Dette betyr at vi kan bruke formelen direkte og oppnår optimal nøyaktighet.

MDRD-formelen har den fordel at den kan beregnes ut fra data som alltid følger med prøven, nemlig alder og kjønn. Algoritmen gir glomerulusfiltrasjonen i ml/min korrigert til 1,73 m² kroppsoverflate. Denne verdien kan brukes til å vurdere stadiet av

nyresykdom (tab 1). Skal man imidlertid bruke verdien for beregning av medikamentdosering, må man bruke den absolutte verdien ukorrigert for kroppsoverflate (tab 2). I praksis har dette liten betydning dersom kroppsstørrelsen er noenlunde normal. Laboratoriet kan regne ut glomerulær filtrasjonshastighet ved hjelp av denne formelen uten å motta tilleggsopplysninger. Flere laboratorier i Norge utgir nå beregnet glomerulær filtrasjonshastighet i tillegg til plasma-kreatinin, men verdier over 60 ml/min/1,73 m² er usikre og bør ikke benyttes. Dette gjør det enklere for klinikerne å få et absolutt mål for nyrefunksjonen. Verdiene er avendelige i vanlig klinisk praksis og gjør at man kan gradere pasientens nyresykdom i henhold til de nye retningslinjene. Man vil da også se at det finnes mange pasienter, særlig eldre personer med lav muskelmasse, som kan ha betydelig redusert glomerulær filtrasjonshastighet selv med plasma-kreatininverdier innen «normalområdet».

Formelbasert måling av glomerulær filtrasjonshastighet er særlig nyttig for å bedømme pasienter med kronisk nyresykdom, men formlene gir et svært usikkert mål for nyrefunksjonen hos friske personer eller personer med nyrefunksjon innen normalområdet. Når det er ønskelig med et nøyaktig mål for nyrefunksjonen, må man måle glomerulær filtrasjonshastighet som clearance av isotop (DT-PA, EDTA), joheksol eller inulin. Dette gjelder for eksempel når man vurderer å bruke en frisk person som nyredonor.

Bruk av plasma-urinstoff (karbamid) er nyttig for å vurdere alvorlige grader av nyresvikt, men kan være vanskelig å tolke siden urinstoffverdiene vil være avhengig av pro-

teinomsetning og leverfunksjon i tillegg til glomerulær filtrasjonshastighet. Cystatin C som kan måles ved en enkel blodprøve, kan også brukes som et mål for filtrasjonshastighet. Denne metoden er tilgjengelig ved enkelte sykehus i Norge, men dens plass i klinisk praksis er foreløpig uavklart (17).

Konsekvenser av nyresvikt

Det er en klar sammenheng mellom nedsatt nyrefunksjon og sannsynlighet for kardiovaskulære hendelser og død. Dette gjelder både for pasienter med diagnostisert nyresykdom og hos dem med nedsatt nyrefunksjon uten kjent nyresykdom (4, 5). Det er en økende risiko for kardiovaskulær sykdom og død med økende grad av sviktende nyrefunksjon. I en populasjonsstudie av over en million innbyggere i USA ble det funnet en dobling av risiko for hjerte- og karsykdom ved nyresykdom stadium 3, og denne ble mer en firedoblet ved stadium 4 (4). Pasienter i dialysebehandling har en enda høyere risiko. Av pasienter med nyresvikt er det langt flere som dør av hjertesykdom enn som utvikler terminal nyresvikt.

Denne sammenhengen mellom nyrefunksjon og hjerte- og karsykdom kan være kausal og være forårsaket av nyresviktens effekt på ulike metabolske prosesser (5). Det er også mulig at den økte risikoen skyldes en generell disposisjon både for nyrefunksjonsnedsettelse og aterosklerose.

Nedsatt nyrefunksjon er i seg selv en risikofaktor for utvikling av terminal nyresvikt. Uten erstatningsbehandling med dialyse eller nyretransplantasjon er dette en dødelig tilstand. Ut fra epidemiologiske studier er forekomsten av kronisk nyresykdom i be-

Tabell 1 Gradering av nyresykdom

Stadium	Glomerulær filtrasjonshastighet (ml/min/1,73 m ²)
1 Nyreskade	> 90 + skade
2 Lett redusert nyrefunksjon	60–90 + skade
3 Moderat nedsatt nyrefunksjon	30–60 ± skade
4 Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	15–30 ± skade
5 Terminal nyresvikt	< 15 ± skade

Tabell 2 Formler for beregning av nyrefunksjon, kreatininclearance og glomerulær filtrasjonshastighet (GFR)

Formel	Algoritme (kreatinin i plasma i mikromol/l)	Korreksjoner
MDRD Beregner: Glomerulær filtrasjonshastighet ml/min/1,73 m ²	$175 \times (\text{kreatinin}/88,4)^{-1,154} \times \text{alder} (\text{år})^{-0,203}$	$\times 0,742$ hvis kvinne $\times 1,21$ hvis svart Absolutt GFR = $\frac{\text{Beregnet GFR} \times \text{kroppsoverflate}}{1,73}$
Cockcroft Gault Beregner: Kreatininclearance ml/min	$140 - \text{alder}/\text{kreatinin} \times \text{vekt (kg)} \times 1,23$	$\times 0,85$ hvis kvinne Kreatininclearance per 1,73 m ² kroppsoverflate = $\frac{\text{Kreatininclearance} \times 1,73}{\text{kroppsoverflate}}$

¹ Kroppsoverflate = $0,20247 \times \text{høyde (m)}^{0,725} \times \text{vekt}^{0,425}$, se også tekst for tilgang på Internett-basert kalkulator

folkningen høyere enn tidligere antatt. Dette har man også sett i Nord-Trøndelag-undersøkelsen (HUNT II) hvor 11 % av befolkningen har kronisk nyresykdom bedømt ut fra de nye internasjonale retningslinjene (2). Eldrebølgen vil medføre en betydelig økning av antall pasienter med svekket nyrefunksjon og dermed økt risiko for hjerte- og nyrekomplikasjoner. Andre veletablerte risikofaktorer for utvikling av terminal nyresvikt er hypertensjon, diabetes og proteinuri. Slike pasienter skal alltid bruke medikamenter som hemmer renin-angiotensin-systemet så sant slike tolereres. Denne behandlingen må suppleres med andre forebyggende tiltak mot hjerte- og karsykdommer.

Konklusjon

Kronisk nyresykdom og nyresvikt har vært dårlig definerte begreper, men det foreligger nå internasjonal konsensus om nye definisjoner. Nyrefunksjonen bør kalkuleres fra formler basert på kreatinin eller måles med bruk av isotop- eller joheksolclearance i plasma og ikke ved kreatininclearance i oppsamlet urin. Nyresvikt er en risikofaktor for utvikling av både hjerte- og karkomplikasjoner, prematur død og behov for dialyse og nyretransplantasjon. Eldrebølgen vil medføre en betydelig økning av pasienter i denne gruppen.

Manuskriptet ble godkjent 1.2. 2006.

Oppgitte interessekonflikter: Einar Svarstad har deltatt på flere møter arrangert av Novartis og holdt foredrag for allmennleger vedrørende ny inndeling av nyrefunksjon og behandling av pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon med angiotensin II-blokkere og ACE-hemmere. Helge Skjøsberg har mottatt reisetilskudd til ASN San Diego 2003 fra Amgen og til ERA/EDTA Istanbul 2005 fra Gambro. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–100.
2. Hallan S, Holmen J, Åsberg A et al. Screening for chronic kidney disease: results from the Second Nord-Trøndelag Health Study (HUNT II) regarding methods, prevalence, and strategies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 11 (suppl): F-PO358.
3. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1–12.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
5. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. For the European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048–56.
6. Rodríguez-Pyñol D. The ageing kidney. *Kidney Int* 1998; 54: 2247–65.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–70.
9. Levey AS, Greene T, Kusek J et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11: A0828, 2000.
10. www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm (30.12.2005).
11. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Expressing the MDRD study equation GFR with IDMS traceable (Gold Standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005; 11: (suppl): F-FC142.
12. Hallan S, Åsberg A, Lindberg M et al. Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84–93.
13. Lin J, Knight EL, Hogan ML et al. A comparison of equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2573–80.
14. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of diet in renal disease study equation? *Diabetes Care* 2005; 28: 838–43.
15. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE et al. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1012–7.
16. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2005; 89: 457–73.
17. Grubb A, Nyman U, Björk J et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation in adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equation in children. *Clin Chem* 2005; 8: 1420–31.