

Nya rekommendationer om diagnostik av nedsatt njurfunktion – stor praktisk betydelse för primärvården

För att söka uppnå konsensus om optimal diagnostik av nedsatt njurfunktion initierade Svensk Förening för Klinisk Kemi en arbetsgrupp med uppdrag att ge kliniska rekommendationer inom njurdiagnostiken. Denna grupp, med representanter för klinisk kemi, njurmedicin och allmänmedicin, har nu lagt fram sitt konsensusdokument. Det finns tillgängligt på SFKKs hemsida [1].

Dokumentet vänder sig till icke-specialiserad njursjukvård. Målgruppen är främst primärvården, men eftersom njurdiagnostik bedrivs inom alla specialiteter är råden riktade till hela sjukvården. Några huvuddrag presenteras i denna artikel.

- Njurfunktionen bör alltid värderas via beräknat GFR (Glomerulär filtrationshastighet) och inte via markörer som kreatinin eller cystatin C.
- Cystatin C rekommenderas vid utredning av njurfunktionen.
- Cystatin C ger resultat som är oberoende av muskelmassa och rekommenderas därför för att följa njurfunktion hos barn och hos äldre.
- Cystatin C rekommenderas för att bedöma njurfunktionen inför läkemedelsbehandling där njurfunktionsnedsättning kan misstänkas.
- Kreatinin kan användas för att följa upp vuxna patienter med känd njurskada.

Bakgrund

Hög ålder är den vanligaste orsaken till nedsatt njurfunktion. Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR), som är det bästa måttet på njurfunktion [2], börjar sjunka hos människan vid 20 års ålder. Vid 75 års ålder finns ca 50 procent av GFR kvar. Den metod som länge använts

Faktaruta 1

När den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) sjunker under 30 mL/min sker så stora förändringar i farmakokinetik och farmakodynamik att man bör överväga att:

- Sätta ut kaliumsparande diuretika.
- Sätta ut kaliumsubstitution.
- Byta tiaziddiuretika till loopdiuretika.
- Dosreducera/sätt ut ACE-hämmare.
- Reducera dosen av digoxin (och liknande läkemedel).
- Byta peroral antidiabetika till insulin.
- Undvika NSAID-preparat.

Kinoloner och Trimetoprim bör doseras en gång/dygn (medför halv dygnsdos) efter 70 års ålder [6].

Trombyl och ASA kräver oftast inte dosjustering vid nedsatt njurfunktion (rekommenderas i FASS).

i primärvården för att mäta och åskådliggöra nedsatt njurfunktion är S-kreatinin och att eventuellt härifrån uppskatta GFR med hjälp av Cockcroft-Gaults ekvation. S-kreatinin har felkällor särskilt hos äldre. Med en minskad muskelmassa, normalt åldrande och malnutrition följer en sänkt kreatininbildning. Värdena på S-kreatinin kan därför hålla sig inom det normala ganska länge hos äldre, trots att GFR kan vara kraftigt sänkt [2,3].

Nedsatt njurfunktion påverkar farmakokinetiken främst hos de läkemedel som utsöndras oförändrade via njurarna. Om dessa ges i normal dos erhålls en högre plasmakoncentration och risken för biverkningar och överdoseringar ökar. Detta är idag ett vanligt problem hos många äldre [4,5]. Generellt är läkemedel som utsöndras oförändrade till mer än 70 procent via njurarna aktuella för dosjustering vid nedsatt njurfunktion (faktaruta 1). Till denna grupp hör många vattenlösliga läkemedel, till exempel penicilliner, cefalosporiner, aminoglykosider och digoxin. Dosreduktion

av läkemedel kan ske genom att förlänga intervallet mellan doserna, genom att minska varje enskild dos eller både och. I vissa fall kan även en dosökning krävas vid nedsatt njurfunktion till exempel vid behandling med furosemid.

I syfte att förbättra och förenkla diagnostiken av nedsatt njurfunktion har en ny mätmetod introducerats under de senaste åren, cystatin C [7]. Det är ett lågmolekylärt protein som produceras i alla kärnförande celler i kroppen med en jämn hastighet. Cystatin C påverkas inte av födointag, kön, vikt eller muskelmassa, vilket är positivt när det gäller mätningar på barn och äldre [8]. Serumhalten påverkas inte heller av andra sjukdomar än nedsatt njurfunktion, men mycket stora doser av glukokortikoider och påverkad thyroideafunktion kan påverka produktionen av cystatin C [9] och därigenom serumhalten. I en normalt fungerande njure elimineras cystatin C via glomerulär filtration, reabsorberas och bryts sedan ner i det närmaste fullständigt i proximala tubuli. Koncentrationen av ►►

| Stadium | | GFR (mL/min/1,73kvm) |
|---------|---|----------------------|
| 1 | Normal njurfunktion | ≥ 90 |
| 2 | Lätt nedsättning av njurfunktionen | 60–89 |
| 3 | Måttlig njurinsufficiens – asymptomatisk | 30–59 |
| 4 | Avancerad njurinsufficiens – symptomgivande uremi | 15–29 |
| 5 | Njursvikt – terminal njurinsufficiens | < 15 |

Faktaruta 2

Klassificering av njurfunktionsnedsättning

Njurfunktionen definieras utifrån den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) och delas in i fem stadier.

Det är särskilt viktigt är att kunna skilja stadium 2 från stadium 3–5 eftersom njurfunktionen då är så nedsatt att aktiva åtgärder är indicerade, till exempel för att dosjustera läkemedel.

cystatin C i serum stiger vid nedsatt glomerulär filtrationshastighet.

Ett flertal studier om diagnostisk tillförlitlighet visar att cystatin C har högre sensitivitet och specificitet än kreatinin att upptäcka lätt till måttligt reducerad njurfunktion mätt med clearancemetodik [10]. Detta innebär att metoden är mer lämplig att använda vid screening. Ett flertal studier har visat god korrelation mellan GFR och cystatin C [2]. I en svensk studie var korrelationen mellan cystatin C och Iohexol god ($p < 0,0001$), vilket också talar för att cystatin C skulle kunna vara en bra markör för GFR [11].

Tillkomsten av cystatin C har gjort att det finns ett behov av nya riktlinjer inom området. Svensk Förening för Klinisk Kemi tog 2006 initiativ till en arbetsgrupp med uppdrag att ge kliniska rekommendationer inom njurdiagnostiken. Denna grupp, med representanter för klinisk kemi, njurmedicin och allmänmedicin, har nu lagt fram sitt konsensusdokument.

Nytt konsensusdokument om njurfunktionsmätning

Lär känna din patients GFR!

En grundbult i rekommendationen är att framhäva begreppet GFR (Glomerulär filtrationshastighet). Det är denna hastighet som är avgörande i bedömningen av patients njurfunktion, inte plasmakoncentrationen av biokemiska markörer som kreatinin eller cystatin C. Vi vill nu starkt uppmana till att ange

och diskutera patients njurfunktion i GFR. Denna trend har redan fått sitt fotfäste i USA där National Kidney Disease Education Program under de senaste åren bedrivit ett aktivt arbete med att förbättra diagnostiken och öka medvetenheten bland läkare och allmänhet om GFRs betydelse [12]. I Sverige har utvecklingen accentuerats av att mer än 20 laboratorier nu utför analys av cystatin C, och då automatiskt gör en beräkning av relativt GFR. Denna beräkning medföljer analysresultatet.

Vi vill i våra rekommendationer betona betydelsen av att man kliniskt resonerar om patientens GFR, snarare än om koncentrationen av markörer som till exempel kreatinin och cystatin C.

Vi vill därför rekommendera att GFR bestäms vid all diagnostik och uppföljning av njursjukdom och nedsatt njurfunktion, samt inför dosering av läkemedel som utsöndras via njurarna. På sikt bör endast GFR anges men säkert behövs en längre övergångsperiod då också plasmakoncentrationen av den biokemiska markören lämnas ut.

Dagens metoder för att bestämma GFR

De finns idag tre dominerande metoder för att bestämma GFR; eliminationsundersökningar, cystatin C och kreatinin. Samtliga metoder har styrkor och svagheter och kan komplettera varandra. De behöver dock förbättras på flera punkter.

1. *Eliminationsundersökning med iohexol eller krom-EDTA.*

Elimination (clearance) från plasma via glomerulär filtration av exogent tillförd substans utgör referensmetod.

2. Cystatin C

Beräkning av GFR utifrån analys av cystatin C i plasma kan vid nedsatt njurfunktion ge resultat som motsvarar de värden som erhålls med eliminationsundersökningar. Detta gör att cystatin C med fördel kan användas i diagnostiken vid misstänkt njurfunktionsnedsättning speciellt om endast lätt njurpåverkan misstänkts. Cystatin C kan användas vid diagnostiktillfället medan kreatininbaserad beräkning av GFR sedan, framförallt hos vuxna, kan användas för att följa njursjukdomens förlopp.

Cystatin C bör användas när det kan förväntas att olika faktorer påverkar nivån av kreatinin vilket medför risk att få ett felaktigt estimerat GFR. Detta är fallet hos barn och hos patienter med hög ålder och reducerad muskelmassa. Metoden bör också användas för GFR-estimering inför läkemedelsbehandling som skall anpassas utifrån njurfunktionen.

3. Kreatinin

I Sverige har vi genom gemensamma ansträngningar, koordinerade av Equalis (www.equalis.se), uppnått en god standardisering av kreatinin med liten analytisk spridning mellan olika laboratorier. Flera olika biologiska tillkortakommanden kvarstår dock, speciellt vid liten muskelmassa och lätt njurskada,

som gör att njurskada kan undgå upptäckt om endast kreatinin ordineras. Estimerat GFR bör beräknas upp till 60 mL/min/1,73 kvm. Över denna nivå bör resultat anges som > 60 mL/min/1,73 kvm.

Beräkningen av GFR bygger på att kreatininvärdet värderas i relation till muskelmassan hos en individ. Detta kräver i moderna algoritmer att ålder och kön (men inte längd och vikt) är kända parametrar. Muskelmassan kan variera även utan koppling till ålder och kön, något som ökar metodens osäkerhet.

Hälsoekonomiska effekter

Kostnaderna för njursjukvård, dialys, läkemedelsbiverkningar orsakade av njurfunktionsrubning är mycket höga. En tidig intervention har en njurskyddande effekt. Korrekt GFR-bestämning inför läkemedelsbehandling av bland annat äldre kan reducera kostnaderna för biverkningar.

Ett byte från kreatinin till cystatin C har diskuterats. Motståndet har främst handlat om kostnader, eftersom cystatin C kostar tre gånger mer än kreatinin (39 respektive 12 kronor år 2008 i Jönköpings län). Iohexolbelastning är cirka tio gånger dyrare (519 kr) än bestämning av cystatin C. Beaktat att cirka 10 miljoner kreatininanalyser årligen utförs i Sverige skulle en generell övergång från kreatinin till cystatin C med dagens priser innebära en avsevärd kostnadsökning. En ökad analysvolym kan i framtiden sannolikt reducera kostnaden per analys.

Datoriserad estimering av GFR innebär i sig inga ökade kostnader. Däremot minskas personalkostnader och felkällor inom värden om beräkningen av GFR görs automatiskt.

Vi har inte försökt göra någon ekonomisk analys men sannolikt bör en kostnadsökning inom diagnostiken leda till minst lika stor reduktion av kostnader för läkemedel och sjukvård.

Referenser:

1. Svensk Förening för Klinisk Kemi. Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken 2008. www.kliniskkemi.org/Files/Dokument/31/Konsensus%20om%20GFR%20final%20080318.pdf
2. Aurell M, Frennby B, Sterner G, Sixt R, Christensson A. Glomerulär filtration – främsta måttet på njurfunktion. *Läkartidningen* 2002;99(38):3686-94.
3. Lindström K, Kindgren L, Zafirova T, Frisenette-Fich C. Läkemedelsbiverkningar bland äldre kan minskas. *Läkartidningen* 2007;104:242-4.
4. Fryckstedt J. Läkemedelsrelaterade problem vanliga på medicinakuten. *Läkartidningen* 2008;105:894-7.
5. Odar-Cederlöf I, Oskarsson P, Öhlén G, Tesfa Y, Bergendahl A, Helldén A, Bergman U. Läkemedelsbiverkan som orsak till inläggning på sjukhus. *Läkartidningen* 2008;105:890-3.
6. Norrby R, Cars O. Antibiotika- och kemoterapi. *Behandling av infektioner i öppen vård*. Liber AB, 2003.
7. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Review. Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38(1):1-8.
8. Wasén E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med*, 2004;256:70-8.

9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70.
10. Newman D, Thakkar H, Edwards R, Wilkie M, White T, Grubb A, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
11. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:25-30.
12. National Kidney Disease Education Program, National Institute of Health, www.nkdep.nih.gov

För ytterligare referenser, se dokumentet på SFKKs hemsida [1].



Kjell Lindström
Distriktsläkare/FoU-chef
Primärvårdens FoU-enhet
Culturum, Jönköping
Kjell.Lindstrom@lj.se



Per Simonsson
Docent och överläkare
Klinisk Kemi, UMAS



Kurs i Modern Ortopedisk Medicin
för läkare och sjukgymnaster
29 dec 2008 – 12 jan 2009
Kerala, Indien
www.langtbortlara.se