

Välj rätt metod för beräkning av njurfunktion

Frågeställningen avgör vilken metod som bör användas



OLOF HEIMBÜRGER, docent, överläkare olof.heimburger@ki.se



PETER BÁRÁNY, docent, överläkare; båda njurmedicinska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

I detta nummer av Läkartidningen presenterar Per Simonsson de riktlinjer för njurfunktionsundersökningar som tagits fram av en tvärvetenskaplig arbetsgrupp inom Svensk förening för klinisk kemi [1]. Det kan dock finnas skäl att kommentera slutsatserna, speciellt som detta område har varit föremål för debatt i Läkartidningen [2-4].

Det är lätt att dela arbetsgruppens rekommendation om att använda begreppet glomerulär filtrationshastighet (GFR) vid diskussion om njurfunktion och inte minst vid dosering av läkemedel som utsöndras via njurarna.

GFR kan estimeras (eGFR) utifrån plasmakoncentrationen av kreatinin eller av cystatin C med ett flertal olika formler, som har olika för- och nackdelar.

Ingen konsensus om olika formler

För att beräkna eGFR utifrån plasmakreatininvärdet används vanligen hos vuxna Cockcroft-Gaults formel eller den s k MDRD-formeln (modification of diet in renal disease) [3] och Schwartz formel för barn.

Nyligen har en ekvation från Lund-Malmö utarbetats, vilken verkar ge något bättre precision i den svenska populationen och som dessutom har fördelen att den (med något större osäkerhet) går att använda även hos barn [5].

För beräkning av eGFR från cystatin C finns ett flertal regressionsformler publicerade [6]. Det bör anges i laboratorier svar vilken formel som använts. Standardiserade och gemensamt kalibrerade metoder för cystatin C mellan laborato-

rier är en viktig förutsättning för tillförlitlig användning av eGFR och är under utarbetande.

Absolut och relativ glomerulär filtration

Först bör den absoluta njurfunktionen (absolut GFR) särskiljas från den relativa njurfunktionen (normerad för 1,73 m² kroppsytta). Normeringen är ett sätt att ta hänsyn till att njurfunktionen varierar med kroppsstorleken.

Användningen av normeringsfaktorn 1,73 m² kroppsytta är dock inte okontroversiell. Svagheterna med detta är att kroppsytan dels saknar fysiologisk grund [7], dels att den inte mäts utan uppskattas från Du Bois-Du Bois-ekvation från 1916 baserad på 9 (!) individer (8 vuxna och 1 barn) [8].

Att normering vanligen görs till kroppsytta 1,73 m² kommer från den uppskattade kroppsytan hos 25-åriga amerikaner med normal längd och vikt år 1927 [7, 9].

Kroppsytanormering kan ifrågasättas hos t ex amputerade och hos mycket små barn, där förhållandena mellan längd, vikt (kroppsvolym) och yta är annorlunda än hos vuxna [10]. Eftersom njurfunktionen mäts i ml/min (volym = kubik) och kroppsytan i kvadratmeter, är det uppenbart att hos mycket små eller mycket stora individer kommer relationen att vara olika.

Normering till kroppsytta har ett värde

Trots dessa teoretiska invändningar har normeringen till kroppsytan ett värde och fungerar i praktiken relativt väl, vilket gör att vi nog får finna oss i att även fortsättningsvis använda normeringsfaktorn 1,73 m² kroppsytta, väl medvetna om att det är en »arbitrary defined permanent physiological constant« [7].

När ska då njurfunktionen (GFR) normeras för kroppsytan? Eftersom skälet för normeringen är att kunna jämföra njurfunktionen hos individer med olika kroppsstorlek, ska normeringen användas enbart när man vill veta om njurfunktionen (i ml/min/1,73 m² kropps-

ytta) är normal eller inte.

Vid läkemedelsdosering ska den absoluta njurfunktionen (i ml/min) användas. Om man t ex beräknar eGFR från koncentrationen av cystatin C får man vid användning av de olika ekvationer som utarbetats resultatet i enheten ml/min/1,73 m² kroppsytta.

Detta värde måste sedan räknas om med hjälp av längd och vikt för att ge underlag för läkemedelsdosering. Svensk förening för klinisk kemi tillhandahåller webbaserade algoritmer, men det vore bättre om båda värdena kunde läsas ut i svaret från laboratoriet, gärna med en fotnot om när respektive värde ska användas.

Av formlerna för eGFR beräknat från kreatininvärdet ger Cockcroft-Gaults formel ett absolut värde; MDRD-formeln och Schwartz formel ger kroppsytanormerade värden. Med tanke på metodernas osäkerhet kan dock läkemedel ofta doseras även efter normerad GFR för normalstora individer.

Debatt om olika GFR-markörer

Det har på senare tid förts en diskussion om vilken metod för att mäta njurfunktionen som är bäst i olika kliniska situationer. Användning av en exogen markör, t ex iohexol, ger säkrare bedömning

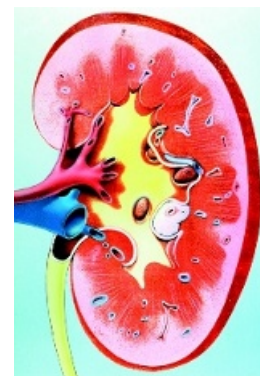


Illustration: Hans-Ulrich Osterwalder/SPL

Fungerar njuren? Nya riktlinjer ger vägledning i valet av metod för att bedöma njurfunktionen.

SAMMANFATTAT

Vid bedömning av njurfunktionen är eGFR (estimerat GFR) beräknat från plasmanivån av cystatin C att föredra framför eGFR beräknat från plasmakreatinin.

För att följa njurfunktionen hos vuxna patienter med njursjukdom är kreatinin fortfarande att föredra.

Vid användning av läkemedel med renal elimination bör doseringen baseras på eGFR beräknat från kreatinin eller från cystatin C som inte är normerat för kroppsytan.

TABELL I. Lämplig GFR-markör för olika situationer; eGFR = GFR estimerat från plasma/serum-koncentrationen av en endogen markör.

Situation	eGFR-metod som föredras
Diagnostik om njurfunktionen är normal	Kroppsytenormerat eGFR från cystatin C (eventuellt i kombination med kreatinin), U-status, U-albumin/kreatinin-kvot
Följa patient med nedsatt njurfunktion	Kroppsytenormerat eGFR från kreatinin
Följa njurfunktion hos växande barn	Kroppsytenormerat eGFR från cystatin C
Följa njurtransplanterad patient	Kroppsytenormerat eGFR från kreatinin
Följa patient med påbörjad steroidbehandling	Kroppsytenormerat eGFR från kreatinin
Läkemedelsdosering vid nedsatt njurfunktion	Absolut eGFR från kreatinin (eller cystatin C där kroppsytenormeringen tagits bort)
Läkemedelsdosering hos äldre	Absolut eGFR från cystatin C (eller kreatinin) där kroppsytenormeringen tagits bort
Avvikande eGFR från kreatinin jämfört med cystatin C	Kroppsytenormerat GFR med exogen markör (t ex iohexol)
Särskilda krav på noggrann njurfunktionsbestämning (inför t ex njurdonation eller behandling med nefrotoxiska läkemedel)	Kroppsytenormerat och absolut GFR med exogen markör (t ex iohexol)

av njurfunktionen men är mer komplicerad att utföra. För praktiskt bruk är det en stor fördel om eGFR kan användas med acceptabel noggrannhet. Debattens vågor har tidvis gått höga om cystatin C är en bättre markör för att beräkna eGFR än kreatinin [2-4].

Det bör dock påpekas att debatten bitvis gäller äpplen och päron och att de olika GFR-markörerna har olika applikationsområden (Tabell I).

Normal eller lätt sänkt njurfunktion

När frågeställningen är om njurfunktionen är normal eller lätt sänkt är det inget tvivel om att kreatinin har stora svagheter som GFR-markör, framför allt beroende på den stora interindividuelle variationen och på att eGFR beräknat från cystatin C är en mer pålitlig markör för att diagnostisera lätt sänkt njurfunktion.

Njurfunktionsuppskattningar baserade på P-kreatinin blir mycket osäkra vid GFR >60 ml/min, medan uppskattningar baserade på cystatin C har en godtagbar noggrannhet upp till ca 90 ml/min [1] (se även Per Simonssons artikel). Likaledes har kreatinin stora svagheter hos patienter med liten muskelmassa och med falskt låga värden, medan cystatin C påverkas betydligt mindre.

Hos växande barn ger den ökande muskelmassan högre kreatininutsöndring samtidigt som den absoluta njurfunktionen ökar, vilket leder till ytterligare osäkerhet vid beräkning av eGFR. Även om erfarenheterna är begränsade av att använda cystatin C hos barn, torde detta vara att föredra framför kreatininbaserade beräkningar av eGFR.

I praktiken torde kombinationen av eGFR beräknade från både kreatinin och cystatin C öka säkerheten. Om båda vär-

dena är normala kan man med god säkerhet utesluta kliniskt signifikant sänkt njurfunktion. Vid överensstämmande värden kan man i de flesta fall avstå från noggrannare GFR-bestämning med markörsubstans (t ex iohexolclearance).

Uppföljning vid etablerad njursjukdom

Vid uppföljning av patienter med etablerad njursjukdom är situationen en annan. Kreatinin har under många år använts för att följa patienter med progredierande njursvikt, och den kliniska erfarenheten av detta är mycket god. Den stora interindividuelle variationen i plasmavärdet av kreatinin saknar betydelse när patienten är sin egen kontroll och man jämför nivån med tidigare värden. I denna situation fungerar kreatinin utmärkt med god reproducerbarhet, och felkällorna är väl kända. Det krävs mycket valideringsarbete för att visa att cystatin C fungerar lika bra i denna situation. Den stora majoriteten jämförande studier mellan kreatinin och cystatin C är tvärsnittsstudier, och det behövs fler prospektiva studier av cystatin C.

En speciell situation när cystatin C är olämplig som GFR-markör rör patienter med njursjukdom som behandlas med höga steroiddoser (t ex behandling av inflammatoriska njursjukdomar och njurtransplanterade patienter som behandlas för rejektion [11]). I dessa fall är kreatinin överlägset, eftersom steroiddosen kommer att påverka nivån av cystatin C och det därigenom blir omöjligt att utvärdera effekten av terapin på njurfunktionen med hjälp av cystatin C.

Läkemedel och njurfunktionsmätning

De doseringsalgoritmer som rekommenderas i Fass vid läkemedelsbehand-

ling av patienter med nedsatt njurfunktion är till 80 procent baserade på eGFR beräknat från S-kreatinin. Det kan vara en fördel att använda samma metod för GFR-beräkning vid läkemedelsdosering som vid de initiala farmakokinetiska studierna för preparatet i fråga [12].

Vid läkemedelsbehandling hos äldre och andra patienter med nedsatt muskelmassa kan det i många fall vara svårt att uppskatta njurfunktionen från kreatinin på grund av variation i muskelmassa. I dessa fall torde användning av eGFR beräknat från cystatin C vara att föredra, eftersom eGFR från kreatinin kan ge en kraftig överskattning av GFR [13]. Vid användning av läkemedel med smalt terapeutiskt fönster bör koncentrationsbestämningar utföras om möjligt.

Albumin/kreatinin-kvot i urin

Som påpekas av Per Simonsson bör bestämning av GFR kompletteras med bestämning av albumin/kreatinin-kvot i urin om frågeställningen är om patienten har tecken på njursjukdom.

Albuminuri är en stark prediktor för njursjukdom och även för ökad kardiovaskulär risk, rimligen beroende på relationen mellan albuminuri och arterioskleros [14]. Graden av albuminuri har i populationsstudier visat sig vara en mycket bättre kardiovaskulär riskmarkör än GFR [15].

Lovvärt initiativ

Sammanfattningsvis utgör arbetet inom Svensk förening för klinisk kemi ett lovvärt initiativ. Ökad användning av eGFR torde förbättra den kliniska uppföljningen och läkemedelsbehandlingen av patienter med nedsatt njurfunktion.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Svensk förening för klinisk kemi. Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken 2008. <http://www.klinisk kemi.org/Filer/Dokument/31/Konsensus%20om%20GFR%20final%20080318.pdf>
2. Saeed A, Svensson M, Herlitz H, Samuelsson O. Bestämning av cystatin C. Inte heller ett pålitligt sätt att skatta njurfunktion... och ganska dyrt! *Läkartidningen*. 2008;105:1588-9.
3. Bäck S, Lundahl T, Isaksson A. Angående skattning av njurfunktion (GFR) med formler. *Läkartidningen*. 2008;105:1780-1.
7. Heaf JG. The origin of the 1,73-m² body surface area normalization: problems and implications. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:135-7.