

Skattning av njurfunktion – oklart vad som är bästa metod

Bakgrund till SBU:s granskning av endogena markörer



CARL-GUSTAF ELINDER, avdelningschef, Medicinskt kunskapscentrum (SLL); professor, Karolinska institutet; ordförande
SUSANNE VILHEMSDOTTER ALLANDER, med dr, specialistlä-

kare, projektledare
NASIM FARROKHANIA, med dr, leg läkare, projektledare
farrokhania@sbu.se
samtliga SBU, Stockholm

Svensk förening för klinisk kemi har i samarbete med representanter för Svensk förening för njurmedicin och andra specialiteter tagit fram dokumentet »Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken 2008«, som har sammanfattats i Läkartidningen [1]. Dokumentet framhåller att den samlade glomerulära filtrationshastigheten (glomerular filtration rate = GFR), dvs summan av den filtrerade primärurinen per tidsenhet, är det bästa måttet på njurarnas funktion. Hos en vuxen person i 20–30-årsåldern är absolut GFR ca 180 l/dygn eller 125 ml/min; värdet är i regel lägre hos kvinnor och sjunker med stigande ålder.

Absolut GFR, relativ GFR och felaktiga värden

I vissa situationer, som vid dosering av läkemedel, bör absolut GFR (mätt i ml/min) användas. Huvudregeln är att dosera efter den metod för njurfunktionsskattning som finns dokumenterad i det aktuella läkemedlets doseringsrekommendationer. Dock är Fass ofta oprecis i sina rekommendationer, som exempelvis kan lyda »dossänkning vid S-kreatinin över 150 µmol/l«. För barn gäller särskilda förhållanden mellan kroppsvikt, kroppsytta och läkemedelsmetabolism.

Eftersom njurfunktionen är relaterad till kroppsstorlek presenteras ofta GFR normerad till kroppsytta (relativ GFR), vanligtvis 1,73 m², vilket motsvarar en individ med längden 170 cm och vikten 63 kg. Skillnaden mellan absolut och relativ GFR ökar ju mer patientens kroppsytta avviker från 1,73 m². Hos storväxta individer kommer relativ GFR att underskatta individens faktiska njurfunktion, medan den överskattas hos småväxta individer. Skillnaderna i kroppsytta mellan en kortvuxen, mager person och en lång, kraftig är dock mindre än vi ofta antar. Exempelvis är kroppsytan hos en individ som väger 55 kg och är 160 cm lång ca 1,6 m², medan den hos en 195 cm lång person som väger 100 kg är ca 2,3 m². Avvikelsen mellan absolut och ytnormerad eGFR blir 10 respektive 34 procent.

Viktigare än att fundera över absolut eller relativ njurfunktion är att beakta de situationer där de enkla skattningsmetoderna för njurfunktionen kan ge gravt felaktiga värden, exempelvis metoder baserade på kreatinin för att beräkna GFR vid muskelförtvining och/eller anorexi, som gravt kan överskatta det verkliga GFR, eller cystatinbaserade metoder, som vid medicineringsmed kortison (som ökar P-cystatin) underskattar GFR.

Plasmakreatinin – mycket använt men osäkert mått

Att ta blodprov för att bedöma njurfunktionen är en vanlig procedur i sjukvården, och det kan finnas olika syften med

provtagningen. Det är viktigt att ta det kliniskt mest ändamålsenliga provet för diagnostik och bedömning av sjukdomsgrad och inte minst för att följa upp njurfunktionen över tid. Det mest använda provet i dag är plasmakreatinin med ca 10 miljoner utförda analyser per år i Sverige, vilket gör det till en av de vanligast beställda laboratorieanalyserna.

Kreatinin är en lågmolekylär metabolit (molekylvikt 113) och filtreras fritt genom glomeruli. Kreatininvärdet ligger hos en individ med stabil njurfunktion på en relativt jämn plasmanivå. Om njurfunktionen försämras stiger plasmakoncentrationen av kreatinin, men det är ett osäkert mått på njurfunktionen, inte minst på grund av att plasmanivån är beroende av individens muskelmassa och påverkas av kost.

Endogen kreatininclearance – överskattar GFR

För att få en säkrare uppfattning om njurfunktionen behöver även utsöndringen av kreatinin i urinen analyseras. Då kan endogen kreatininclearance beräknas som mått på GFR. I regel används den urinvolym (ml) som samlats in under 24 timmar för beräkning av clearance: urinvolymen multipliceras med kvoten av U-kreatinin och P-kreatinin.

Det finns dock flera svagheter med att bedöma GFR från endogen kreatininclearance. Förutom filtration av kreatinin sker det en inte obetydlig sekretion av kreatinin från njurtubuli till urinen. Det medför att endogen kreatininclearance regelmässigt överskattar GFR med 10–20 procent. Utsöndringen av kreatinin i urinen varierar också över dygnet, och det är ofta praktiskt svårt att verkligen kunna samla in all urin under ett dygn för att ge säkra värden. Vidare förekommer viss extrarenal elimination av kreatinin, bl a via tjocktarmen.

Matematiska formler – mer komplicerade men exakta

Som alternativ till endogen kreatininclearance har en rad olika matematiska formler tagits fram för att skatta njurfunktionen. Den klassiska är den av Cockcroft och Gault från 1976 [2]. I denna beräkningsmodul beaktas, förutom plasmakreatinin, ålder, kön och vikt för justering av variationer i muskel-

■ sammanfattat

Njurfunktionen är av central betydelse för hälsan. Nedsett njurfunktion medför kraftigt ökad risk för förtida död och sjuklighet i främst kardiovaskulära sjukdomar. **Bästa måttet** på njurfunktion är att skatta glomerulär filtrationshastighet (estimerad GFR, eGFR) efter analys av plasmakreatinin eller cystatin C. För detta ändamål har

nya beräkningsformler tagits fram under senare år. **Vilken av dessa** markörer eller formler som skattar njurfunktionen bäst vet vi i dag inte. Sannolikt bör valet av markör anpassas till den specifika kliniska frågeställningen. SBU:s projektgrupp har som mål att sammanställa kunskapsläget på ett systematiskt sätt.

»Svaret är att vi ännu inte vet och att valet av markör sannolikt bör anpassas till den specifika kliniska frågeställningen.«

massa. På 2000-talet introducerades en ny formel från den amerikanska studien »Modification of diet in renal disease« (MDRD) [3], som har kommit att användas i ökande omfattning. Formlerna är konstruerade så att Cockcroft–Gault ger kreatininclearance som ett absolut värde (ml/min) medan MDRD ger en skattning av relativ GFR (ml/min/1,73 m²). För barn, som har mindre muskelmassa och större relativ kroppsyta, används en helt annan formel för att skatta GFR från plasmakreatinin [4].

Forskargruppen som tog fram MDRD-formeln har nyligen redovisat en vidareutveckling av denna, den sk CKD-EPI-formeln [5]. I likhet med MDRD-formeln innehåller denna nya formel uppgifter om P-kreatinin, ålder, kön och etnicitet. CKD-EPI-formeln har utvecklats och prövats på betydligt större populationer än MDRD-formeln och på betydligt fler individer med normal njurfunktion, vilket har ökat träffsäkerheten, i synnerhet vid låga och normala P-kreatinivärden. CKD-EPI-formeln är något mer komplicerad men kan utan större svårighet läggas in i en enkel Excel-modul [6].

Den nyare endogena markören cystatin C

Ett alternativ till att skatta GFR från plasmakreatinin är att mäta och beräkna GFR från plasmacystatin C. Cystatin C är ett litet protein (13 000 kDa) som bildas i kroppens samtliga celler, till skillnad från kreatinin, som bildas endast i muskelceller. Cystatin C läcker i små mängder ut till plasma, där koncentrationen är konstant. Både kreatinin och cystatin C filtreras och elimineras genom glomeruli. Däremot återresorberas cystatin C i tubuli, där det bryts ned (kataboliseras), varför cystatin C inte utsöndras till urinen. Om njurfunktionen försämras stiger koncentrationen av cystatin C i plasma.

Eftersom cystatin C inte är beroende av muskelmassa kan eGFR beräknas med formler baserade enbart på cystatin C. Varken ålder, kön eller vikt behöver beaktas, vilket förenklar beräkningen jämfört med skattning av GFR baserad på kreatinin. Skattning av GFR baserad på cystatin C har därför ökat under senare år, men användningen varierar i landet och mellan olika specialiteter. Den aktuella bilden av de olika metodernas nationella spridning är ännu inte klarlagd. Oberoende av om kreatinin, cystatin C eller en kombination av båda används för att beräkna GFR är det av största vikt att de kemiska analysmetoderna är nogga kalibrerade och att överensstämmelsen mellan olika kemiska laboratorier är mycket god.

SBU:s uppdrag i kommande rapport

Frågan om vilka laboratorieundersökningar som bör användas för att skatta njurfunktionen har varit föremål för artiklar, debatt och kommentarer i Läkartidningen under åren 2008 och 2009 [7-12]. Svaret är att vi ännu inte vet och att valet av markör sannolikt bör anpassas till den specifika kliniska frågeställningen. Kunskapsläget är i dag inte sammanställt på ett systematiskt sätt. Frågan om vilka metoder, i synnerhet de med utnyttjande av plasmakreatinin eller cystatin C, som kan och bör användas för att skatta njurfunktionen diskuteras också i internationell litteratur, men någon samsyn eller konsensus finns ännu inte [13, 14].

Det är också viktigt att reda ut vilken enkel beräkningsformel och analys (kreatinin eller cystatin C) som bäst skattar

GFR i olika kliniska situationer. SBU:s projektgrupp har i uppdrag att systematiskt söka och granska studier vilka redovisar eGFR som beräknats baserat på kreatinin och/eller cystatin C och som sedan jämförts med en etablerad metod (gold standard) som inulin-clearance eller motsvarande.

Vikten av att skatta njurfunktionen

Njurfunktionen har undersökts i ett flertal befolkningsstudier, bl a i Norge [15]. Den norska studien visade måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m² kroppsyta) hos ca 8 procent av befolkningen beräknat utifrån samtliga åldersgrupper. Hos personer över 69 år förekom måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m² kroppsyta) hos ca 18 respektive 1 procent. Vanliga orsaker till njurfunktionsnedsättning med proteinuri är diabetes, kroniska glomerulonefrit, arterioskleros i njurarna (nefroskleros) och långvarig, obehandlad hypertoni. Hos barn är medfödda missbildningar eller arftliga sjukdomar de vanligaste orsakerna till njursvikt.

Det finns flera skäl till att det är viktigt att uppmärksamma nedsatt njurfunktion. En patient med nedsatt njurfunktion och/eller tecken på glomerulär skada bör utredas och följas upp. Försämrad njurfunktion innebär inte bara ökad risk för svår (och på sikt kanske dialyskrävande) njursvikt utan ger också generell ökad risk för sjuklighet och dödlighet, främst i kardiovaskulära sjukdomar [16]. Rätt insatt behandling, ofta med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB), minskar påtagligt en fortsatt försämring av njurfunktionen oberoende av etiologi. Det är också viktigt av hälsoekonomiska skäl att upptäcka och förebygga fortsatt utveckling av svår kronisk njursvikt då behandling av terminal njursvikt med dialys eller njurtransplantation är resurskrävande. Kostnaden för ett års dialysbehandling överstiger som regel 500 000 kronor.

I en amerikansk undersökning som omfattade drygt 4 500 personer över 65 år skattades GFR från P-kreatinin och cystatin C. Därefter följdes försökspersonerna under 8–9 år avseende sjuklighet och död [17]. I studien framkom tydligt vilken betydelsefull riskfaktor sänkt eGFR är. Risken för död (oavsett orsak, men i synnerhet kardiovaskulär död), hjärtinfarkt och stroke ökade med 10–50 procent för varje minskning av eGFR med ca 10 ml/min/1,73 m² kroppsyta, trots justering för en rad andra riskfaktorer som ålder, kön och diabetes. I Sverige har Soveri et al följt en grupp om drygt 2 100 50-åriga män utan diabetes under 20 års tid och funnit att risken för kardiovaskulär död ökar på motsvarande sätt, dvs med 20–80 procent för varje sänkning av eGFR med 10 ml/min (redan från 90 ml/min) [18].

En nyligen redovisad studie från Kanada visade att samtidig förekomst av sänkt eGFR och proteinuri utgör den allvarligaste kombinationen av riskfaktorer [19]. Här fastslås att redan måttligt nedsatt njurfunktion, i synnerhet vid samtidig proteinuri, i många situationer innebär större risk för död och allvarliga sjukdomar än exempelvis hypertoni och höga blodfetter, vilka båda är riskfaktorer som vi i dag rutinmässigt undersöker och behandlar.

Slutligen bör det åter betonas att njurfunktionen måste be-

»Brist på hänsyn till njurfunktionen vid förskrivning av läkemedel, i synnerhet till äldre, är en vanlig orsak till allvarliga biverkningar ...«

aktas vid dosering av läkemedel som främst utsöndras via njurarna. Brist på hänsyn till njurfunktionen vid förskrivning av läkemedel, i synnerhet till äldre, är en vanlig orsak till allvarliga biverkningar, akut inläggning för sjukhusvård och ibland dödsfall [20, 21].

Exakt mätning av njurfunktionen

Det är inte möjligt att mäta filtrationen i samtliga glomeruli för att summera till en exakt GFR. I stället mäts den mängd av en substans som, under en given tidsperiod, filtreras genom glomeruli och utsöndras i urinen. Detta kallas renal clearance (Fakta 1).

Inulin är den ideala substansen för att mäta GFR och är etablerad standardmetod. Inulin är ett lågmolekylärt socker (en polyfruktos) som inte metaboliseras i kroppen utan filtreras fritt genom glomeruli och inte tas upp eller utsöndras i tubuli. Metoden är dock tämligen komplicerad eftersom inulin måste ges som konstant intravenös infusion för att hålla en stabil plasmakoncentration under den tid urin samlas (ofta fyra timmar).

För att slippa infusion och urinsamling har det utvecklats alternativa invasiva metoder för beräkning av GFR. Efter intravenös bolusinjektion av ett ämne som inte bryts ned och som endast elimineras via njurarna mäts koncentrationen av detta i plasma genom ett eller flera blodprov. Ju snabbare koncentrationen av ämnet faller, desto bättre är njurfunktionen. Detta kallas för total plasmaclearance och inkluderar också clearance via andra utsöndringsvägar, som lungor och lever etc.

Särskilda beräkningsprogram och nomogram har tagits fram för att beräkna GFR med en eller flera koncentrationsbestämningar. Med kunskap om patientens vikt och längd, för skattning av fördelningsvolymen av ämnet, är det möjligt att med stor noggrannhet beräkna GFR med endast ett blodprov taget efter en exakt angiven tid. Detta kallas för enpunktsmätning. Samtidigt ger flera koncentrationsbestämningar, flerpunktsmätning, i regel en mer exakt beräkning av GFR. Johexol och ⁵¹Cr-EDTA är de i Sverige mest använda ämnena för beräkning av GFR genom plasmaclearance. ⁵¹Cr-EDTA är

■ fakta 1. Formel för beräkning av GFR

Om koncentrationen i plasma och urin av samma substans mäts samtidigt kan GFR beräknas med följande formel:

$GFR = (U_x \times V) / P_x$, där U_x är koncentrationen av ämnet x i urin, V är mängden urin som

bildats under en definierad tidsperiod och P_x koncentrationen av x i plasma.

GFR uttrycks i ml/min och motsvarar då mängden ultrafiltrat (primärurin) som bildats.

en radioaktiv substans och johexol är ett konventionellt lågmolekylärt jodkontrastmedel som används vid röntgenundersökningar. Båda ämnena kan koncentrationsbestämmas med stor noggrannhet i plasma, även efter administration i mycket låga doser.

Beräkning av GFR genom plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA och johexol är enklare än bestämning av renal clearance med inulin. Men samtliga tre metoder är dyra och komplicerade jämfört med ett blodprov för analys av kroppsegna (endogena) ämnen som plasmakreatinin eller cystatin C. Därför har det utvecklats metoder för skattning av GFR med hjälp av kreatinin och cystatin C. Det är just dessa enkla metoder som ligger i fokus för SBU:s utvärdering.

Övningar på SBU:s webbplats

På SBU:s webbplats finns fyra övningsfall att skatta GFR <<http://www.sbu.se/sv/Quiz-om-Njurfunktion/>>. Hur lyckades du vid dina skattningar av GFR för de fyra patienterna? Det är ofta svårare än vi tror att gissa utan att räkna eller gå in i en beräkningsmodul [6]. SBU:s rapport »Skattning av njurfunktion med endogena markörer« planeras vara klar hösten 2011.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Simonsson P. Nya svenska rekommendationer om njurdiagnostik. *Läkartidningen*. 2009;106:425-7.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-54.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-37.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
- Beräkningsmodul för eGFR från p-kreatinin. <http://www.sbu.se/eGFRmodul>
- Bäck S, Lundahl T, Isaksson A. Angående skattning av njurfunktion (GFR) med formler. *Läkartidningen*. 2008;105:1780-1.
- Hansson LO, Wadström J, Lipcsey M, Biglarnia A, Larsson A. Dagens svenska metoder för att mäta njurfunktion måste bli bättre, rutinformlerna ger osäker diagnostisk – stor risk för feldosering av läkemedel. *Läkartidningen*. 2008;105:731-4.
- Heimbürger O, Bárány P. Välj rätt metod för beräkning av njurfunktion, frågeställningen avgör vilken metod som bör användas. *Läkartidningen*. 2009;106:420-1.
- Kallner A. Uppskattad GFR – mer värde eller hägring? *Läkartidningen*. 2009;106:40-3.
- 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.
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75:652-60.
- Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol*. 2008;21:797-807.
- Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2275-84.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049-60.
- Soveri I, Arnlöv J, Berglund L, Lind L, Fellström B, Sundström J. Kidney function and discrimination of cardiovascular risk in middle-aged men. *J Intern Med*. 2009;266:406-13.
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303:423-9.
- Odar-Cederlöf I, Oskarsson P, Ohlen G, Tesfa Y, Bergendal A, Hellén A, et al. Läkemedelsbiverkan som orsak till inläggning på sjukhus. Vanliga medel står för merparten, visar tvärsnittsstudie. *Läkartidningen*. 2008;105:890-3.
- Paul E, End-Rodrigues T, Thylén P, Bergman U. Läkemedelsbiverkan vanlig orsak till sjukhusvård av äldre, en klinisk retrospektiv studie. *Läkartidningen*. 2008;105:2338-42.