

LÄKEMEDELSBIVERKNINGAR BLAND ÄLDRE KAN MINSKAS

Ökad medvetenhet om nedsatt njurfunktion skulle ge underlag för bättre läkemedelsordinationer och därigenom minskad risk för läkemedelsrelaterade biverkningar hos våra äldre patienter.



KJELL LINDSTRÖM, med dr,
distriktsläkare, Primärvårdens
FoU-enhet, Qulturum, Jönköping.
kjell.lindstrom@lj.se
LINDA KINDGREN, receptarie,
Nässjö

TAMARA ZAFIROVA,
överläkare, klinisk kemi,
CARSTEN FRISENETTE-FICH,
överläkare, medicinkliniken,
båda vid Länssjukhuset Ryhov,
Jönköping

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. Generellt är läkemedel som utsöndras oförändrade till mer än 70 procent via njurarna aktuella för dosjustering vid nedsatt njurfunktion. 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.

Börjar sjunka vid 20 års ålder

Hög ålder är den vanligaste orsaken till nedsatt njurfunktion. Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR), som är det bästa måttet på njurfunktion [3], börjar sjunka hos människan vid 20 års ålder. Vid 75 års ålder har GFR reducerats med ca 50 procent. Den metod som används 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 [3].

Det finns andra metoder som är bättre än Cockcroft-Gaults ekvation på att uppskatta GFR och som utöver S-kreatinin, ålder och kön även tar hänsyn till etnicitet, urea- och albuminkoncentrationer och kroppsytta [4].

I syfte att förbättra och förenkla diagnostiken av nedsatt njurfunktion har en ny mätmetod introducerats under de senaste åren, S-cystatin C [3, 5].

Cystatin C är ett lågmolekylärt protein som produceras med en jämn hastighet i alla kärnförande celler i kroppen. Serumcystatin C påverkas inte av födointag, kön, vikt eller muskelmassa, vilket är positivt när det gäller mätningar på barn och äldre [6]. Serumhalten påverkas inte heller av andra sjukdomar än nedsatt njurfunktion, men mycket stora doser av glukokorti-

koider och påverkad tyreoidfunktion kan påverka produktionen av cystatin C [5] 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 cystatin C i serum stiger vid nedsatt glomerulär filtrationshastighet.

Har högre sensitivitet

Ett flertal studier av diagnostisk tillförlitlighet visar att S-cystatin C har högre sensitivitet och specificitet än plasmakreatinin att upptäcka reducerad njurfunktion mätt med clearancemetodik [7]. Detta innebär att metoden är mer lämplig att använda vid screening.

Ett flertal studier har visat mycket god korrelation mellan GFR och S-cystatin C [3]. I en svensk studie var korrelationen mellan S-cystatin C och iohexol god ($P < 0,0001$) vilket också talar för att S-cystatin C skulle kunna vara en bra markör för GFR [8].

Syfte att analysera läkemedelsbehandlingen

Syftet med denna studie var att kartlägga och åskådliggöra njurfunktionen (GFR) hos boende på ett äldreboende i Jönköpings kommun och analysera om olämplig läkemedelsbehandling förekom som följd av att patienter med nedsatt njurfunktion inte identifierats med den vanliga analysmetoden (S-kreatinin).

METOD

Studien genomfördes under våren 2005 på ett särskilt boende för äldre (SÄBO) i Jönköpings kommun. Boendet har 60 platser, varav 10 är kortvårdsplatser för patienter som till exempel varit inlagda på sjukhus och inte kan flyttas direkt hem.

Blodprov kunde tas av sjuksköterskan på boendet under april 2005 på 50 av de 51 patienter som ville delta. Proven skickades till laboratoriet på Länssjukhuset Ryhov i Jönköping för bestämning av serumkoncentrationerna av kreatinin respektive cystatin C. S-kreatinin mättes genom användning av Jaffés metod, och S-cystatin C fastställdes genom immunoturbidimetrisk metod (Dako Cytomation) med analysinstrumentet ADVIA 1650 från Bayer, USA. Patienternas ålder, kön och vikt noterades. Beräkningar av GFR gjordes på laboratoriet.

Kreatininclearance (GFR) beräknades med hjälp av Cockcroft-Gaults formel, $GFR = 1,23 \times (140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt i kg} / S\text{-kreatinin} (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$, och för S-cystatin C användes

SAMMANFATTAT

Flertalet patienter på ett äldreboende har nedsatt njurfunktion. Detta åskådliggörs dåligt om man utgår endast från S-kreatinin, som i de flesta fall är normalt eller endast lätt förhöjt. **Resultaten från** denna studie talar för att S-cystatin C bör användas som rutinmetod för att spegla njurfunktionen hos äldre personer.

En ökad medvetenhet om nedsatt njurfunktion skulle ge underlag för bättre läkemedelsordinationer (dosjustera/byta läkemedel som huvudsakligen utsöndras renalt) och därigenom minskad risk för läkemedelsrelaterade biverkningar hos våra äldre patienter.

FAKTA 1

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

- Sätta ut kaliumsparande diuretika.
- Sätta ut kaliumsubstitution.
- Byta tiaziddiuretika till loopdiuretika.
- Dosreducera/sätta ut ACE-hämmare.

- Reducera dosen av digoxin (och liknande läkemedel).
- Byta perorala antidiabetika till insulin.
- Undvika NSAID-preparat.
- Kinoloner och trimetoprim bör doseras 1 gång/dygn (medför halv dygnsdos) efter 70 års ålder [1].
- Trombyl och ASA kräver oftast inte dosjustering vid nedsatt njurfunktion (rekommenderas i Fass).

FAKTA 2

Gränserna för njurfunktion är enligt internationella riktlinjer [2]:

- Normal njurfunktion, GFR \geq 90 ml/min
- Lätt nedsatt njurfunktion (asymtomatisk), GFR 60–89

ml/min

- Måttligt nedsatt njurfunktion, GFR 30–59 ml/min
- Gravyt nedsatt njurfunktion, GFR <30 ml/min
- Terminal njursvikt, GFR <15 ml/min.

formeln, $GFR_{\text{cystatin C}} (\text{ml/min/1,73 kvm}) = 69,378 \times \text{cystatin C} (\text{mg/l})^{-1,6605}$. Denna formel har skapats via analys av cystatin C på 49 patientprov vid iohexolbelastning i Jönköping och stämmer i stort med formel som beräknats på större patientmaterial [9].

Fyrtioåtta patienters läkemedelslistor gick igenom och bedömdes av en receptariestudent utifrån »Riktlinjer för dosering av läkemedel vid nedsatt njurfunktion« ur Läkemedelsboken 2001/2002 och Fass 2005.

De framkomna teoretiskt olämpliga läkemedelsordinationerna granskades därefter av en oberoende distriktsläkare och en njurläkare, som tog ställning till vad som var praktiskt olämpliga läkemedelsordinationer. Kontakt togs också med Läkemedelsverkets experter (N Feltelius och B Ljungberg) för klarläggande angående Trombyl och Fass-uppgift om kontraindikation vid GFR <30 ml/min.

RESULTAT

Av 59 boende ville 51 medverka i studien. Tre patienter föll bort, två på grund av inaktuell läkemedelslista och en på grund av svårigheter att ta prov. Av de återstående 48 personerna var 31 kvinnor och 17 män. Sex av de boende gick av praktiska skäl inte att väga, för dessa gick GFR inte att räkna ut från S-kreatinin. Deskriptiva data på inkluderade patienter återfinns i Tabell I.

Njurfunktionen mätt med S-kreatinin överensstämde dåligt med GFR uträknat från S-cystatin C (Figur 1). En stor del av patienterna med GFR <40 ml/min hade ett normalt S-kreatinin. Om man räknar om S-kreatinin till GFR enligt Cockcroft–Gaults formel blev överensstämmelsen bättre. Korrelationen mellan GFR beräknat med hjälp av S-kreatinin och GFR från S-cystatin C var 0,71 (Figur 2).

Ett antal teoretiskt olämpliga läkemedelsordinationer konstaterades (Tabell II), totalt 29 olika läkemedelsordinationer till 19 patienter inom 8 läkemedelsgrupper. Av dessa hade 15 pa-

tienter läkemedel som borde undvikits och 4 hade läkemedel där dosen borde reducerats. Utöver detta fanns 14 läkemedelsordinationer inom 5 läkemedelsgrupper till ytterligare 6 patienter där nedsatt njurfunktion var ett observandum. Sammanlagt 26 patienter av 48 var alltså berörda av teoretiskt olämpliga läkemedelsordinationer.

De teoretiskt olämpliga läkemedelsordinationerna granskades av en njurläkare och en oberoende distriktsläkare. Man fann därvid att flertalet av dessa inte hade någon praktisk klinisk betydelse. Hos 8 patienter fanns olämpliga läkemedelsordinationer som bedömdes ha praktisk betydelse. Teoretiskt olämpliga men praktiskt användbara läkemedelsordinationer var exempelvis vanliga läkemedel som T Trombyl 75mg \times 1 och T Selexid 200mg \times 2.

DISKUSSION

I denna studie framkommer att endast 8 av 48 boende hade GFR >60 ml/min (normal eller lätt nedsatt njurfunktion) beräknat via S-cystatin C, medan 35 av 48 hade normalt S-kreatinin (kvinnor 50–90, män 60–100 $\mu\text{mol/l}$). Beräknat med Cockcroft–Gaults ekvation hade 70 procent av patienterna måttligt till gravt nedsatt njurfunktion jämfört med 84 procent beräknat med S-cystatin C.

Om man utgår från njurfunktionen enligt S-cystatin C hade hälften av patienterna minst en läkemedelsordination som var teoretiskt olämplig, medan olämpliga läkemedelsordinationer av praktisk betydelse fanns hos 17 procent (8 personer).

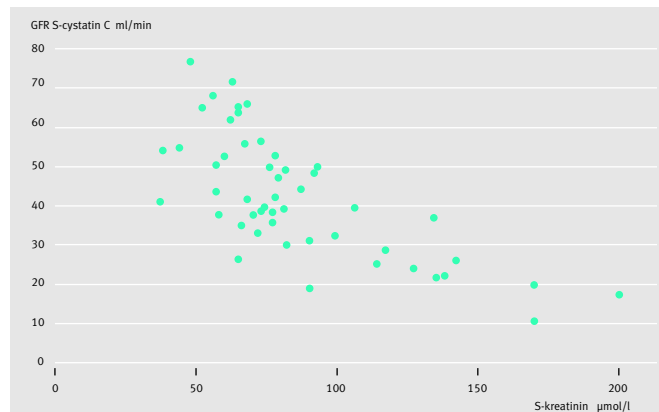
Boende på SÄBO hade i Jönköpings län år 2001 i genomsnitt ca 10 stående läkemedelsordinationer [11], varav flera borde justeras vid nedsatt njurfunktion. Utan kunskap om att patienten har nedsatt njurfunktion riskerar fel läkemedel ordineras eller felaktig, oftast för hög, dos ges.

I denna studien ingick endast ett SÄBO, med ett begränsat antal patienter, men åldersfördelning och könsfördelning överensstämmer med fördelningarna i andra studier på SÄBO [11]. Läkemedelsanvändningen kan inte generaliseras eftersom or-

TABELL I. Data på patientpopulationen.

Parameter	Män	Kvinnor	Totalt
N	17	31	48
Ålder, år	83,5 \pm 9	85,2 \pm 5	84,6 \pm 6
Vikt*, kg	69,8 \pm 17	60 \pm 16	63,7 \pm 17
S-kreatinin, $\mu\text{mol/l}$	93,7 \pm 40	82,2 \pm 32	86,3 \pm 35
S-cystatin C, mg/l	1,44 \pm 0,39	1,48 \pm 0,42	1,47 \pm 0,41
GFR _{kreatinin} (CG), ml/min	59,3 \pm 45	37,4 \pm 23	45,1 \pm 33
GFR _{cystatin C} , ml/min	43,7 \pm 18	40,7 \pm 14	41,8 \pm 15
Regelbundet tagna läkemedel**, antal	7,8	7,2	7,4

Värdena angivna som medelvärde \pm 1 standardavvikelse. * N=42. CG = Cockcroft–Gault; ** Utvärtes läkemedel ej medräknade.



Figur 1. Samband mellan S-kreatinin och beräknad glomerulär filtrationshastighet (GFR) från S-cystatin C (n=50).

TABELL II. Läkemedelsordinationer som bedömdes vara olämpliga, 29 ordinationer till totalt 19 patienter.

Aktuella läkemedel	Antal ordinationer	Rekommendation enligt Fass	Rekommendation enligt LB [10]
Brufen/Diklofenak	3	Kontraindicerat vid GFR <30 ml/min	(Undviks vid grav njurinsufficiens)*
Enalapril	3	Dosreduktion och/eller förlängt dosintervall	**
Glibenklamid	3	Kontraindicerat vid allvarlig njurinsufficiens	Undviks vid måttlig och grav njurinsufficiens
Kalium	2	Kontraindicerat vid njurinsufficiens	
Normorix/Sparkal	3	Varning vid nedsatt njurfunktion	Undviks vid måttlig och grav njurinsufficiens
Spironolakton	4	Varning vid nedsatt njurfunktion	Undviks vid måttlig och grav njurinsufficiens**
Tradolan/Tramadol	4	Förlängt dosintervall	Undviks vid grav njurinsufficiens**
Trombyl	7	Kontraindicerat vid GFR <30 ml/min	Undviks vid måttlig och grav njurinsufficiens, plasma-koncentration bör följas vid små doser under längre tid

* dosreduktion först vid grav njurinsufficiens (kreatininclearance <10 ml/min). ** dosreduktion vid måttlig till grav njurinsufficiens (10–50 ml/min). () = motstridiga eller ofullständiga uppgifter i litteraturen.

dinationerna gjorts av en läkare, men läkemedelsgenomgångar hade genomförts regelbundet, vilket resulterat i att antalet stående läkemedel per boende (Tabell 1) är klart lägre än på andra SÄBO [11]. Sannolikt är därför de läkemedelsproblem som beror på nedsatt njurfunktion snarast mindre än på andra SÄBO.

Flertalet patienter på ett äldreboende har nedsatt njurfunktion. Detta åskådliggörs dåligt om man utgår endast från S-kreatinin, som i de flesta fall är normalt eller endast lätt förhöjt. Om Cockcroft–Gaults ekvation använts rutinmässigt (inklusive vägning och mätning av patienterna) för omräkning till GFR hade flertalet patienter med nedsatt njurfunktion identifierats.

Analys av S-cystatin C anses speciellt värdefull på äldre personer eftersom S-kreatinin då är mindre tillförlitligt, men S-cystatin C har hittills fått begränsad spridning. Att S-kreatinin ger ett dåligt mått på njurfunktionen jämfört med S-cystatin C framgår också av andra studier [12, 13].

Ett byte har diskuterats

Ett byte från S-kreatinin till S-cystatin C har diskuterats. Motståndet har främst handlat om kostnader, eftersom S-cystatin C kostar 2–3 gånger mer än S-kreatinin (12 respektive 37 kronor år 2005 i Jönköpings län). Båda metoderna har felkällor. S-kreatinin påverkas främst av förändrad muskelmassa, normalt åldrande och malnutrition.

Felkällorna vid bestämningen av njurfunktion hos äldre med S-cystatin C är analysberoende. Vid normala värden för S-cystatin C (0,90 och 1,3 mg/l) är spridningen (± 2 SD) 0,10–0,14, vilket motsvarar en felmarginal i GFR på ± 7 –8 ml/min. Vid nedsatt njurfunktion är felmarginalen betydligt mindre. Sammantaget skulle felkällorna vid bedömning av njurfunktionen

minska betydligt om S-cystatin C användes på de grupper där S-kreatinin har klara brister, till exempel äldre.

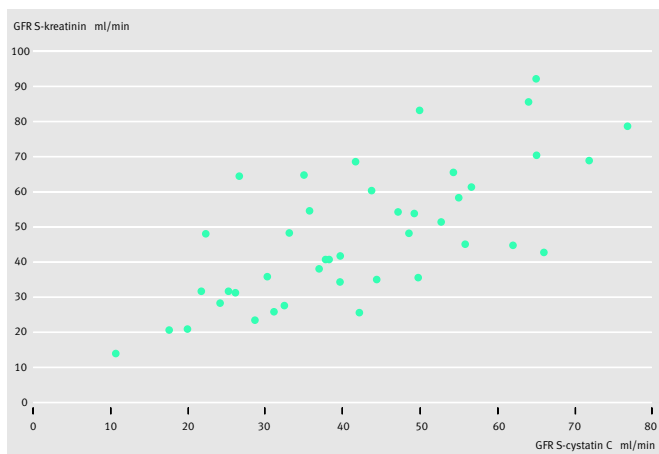
Bör användas som rutinmetod

Resultaten från denna studie talar för att S-cystatin C, omräknat till GFR, bör användas som rutinmetod för att spegla njurfunktionen hos äldre personer, även om detta medför något högre analyskostnader. Ökad medvetenhet om nedsatt njurfunktion skulle ge underlag för bättre läkemedelsordinationer och därigenom minskad risk för läkemedelsrelaterade biverkningar hos våra äldre patienter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Norrby R, Cars O. Antibiotika- och kemoterapi. Behandling av infektioner i öppen vård. Stockholm: Liber AB; 2003.
- The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) of the National Kidney Foundation; 2005 www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm
- Aurell M, Frennby B, Sterner G, Sixt R, Christensson A. Glomerulär filtration – främsta måttet på njurfunktion. Läkartidningen. 2002;99(38):3686–94.
- 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.
- Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research [review]. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1–8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C based prediction equation for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem.* 2005;51(8):1420–31.
- Odor-Cederlöf I. Nedsatt njurfunktion och läkemedel. I: *Läkemedelsboken 2001/2002*. Stockholm: apoteket AB, 2001.
- Kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning. Källa-projektet. En tillämpning av kvalitetsindikatorer för analys av läkemedelsanvändningen hos äldre med dosexpedition på kommunala äldreboenden i ett svenskt län. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004.
- Burkhardt H, Bojarsky G, Gladisch R. Diagnostic efficiency of cystatin C and serum creatinine as markers of reduced glomerular filtration rate in the elderly. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(11):1135–8.
- Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft–Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly? *Gerontology.* 2002;48:140–6.



Figur 2. Korrelation mellan GFR_{S-kreatinin} beräknad med Cockcroft–Gaults ekvation och GFR_{S-cystatin C} (n=42).