

Dagens svenska metoder för att mäta njurfunktion måste bli bättre

Rutinformlerna ger osäker diagnostisk – stor risk för feldosering av läkemedel



LARS-OLOF HANSSON, docent, institutionen för medicinska vetenskaper

JONAS WADSTRÖM, docent, institutionen för kirurgiska vetenskaper

MIKLÓS LIPCSEY, leg läkare, institutionen för kirurgiska vetenskaper

ALIREZA BIGLARNIA, leg läkare, institutionen för kirurgiska vetenskaper

ANDERS LARSSON, professor, institutionen för medicinska vetenskaper

anders.larsson@akademiska.se
samtliga Akademiska sjukhuset, Uppsala

Njurfunktionsmätningar och främst måttet på glomerulär filtrationshastighet (glomerular filtration rate, GFR) tillhör de vanligaste laboratorieanalyserna inom svensk sjukvård. GFR-markörer används för att diagnostisera och följa patienter med nedsatt njurfunktion. En annan viktig applikation är bedömning av GFR i samband med läkemedelsförskrivning. Många av våra läkemedel utsöndras via njurarna, och nedsatt njurfunktion påverkar därför läkemedelskoncentrationen i kroppen. Felaktig dosering, som en konsekvens av att man inte gjort en korrekt uppskattning av njurfunktionen, kan leda till både underbehandling och överbehandling/biverkningar.

Vi rapporterade för ett par år sedan att 33 procent av alla digoxinmätningar låg över den högsta rekommenderade koncentrationen och att det fanns en stark koppling mellan digoxinnivå och njurfunktion [1]. Läkemedelsbiverkningar är något som drabbar ett mycket stort antal patienter varje år, och man har uppskattat att läkemedelsbiverkningar var orsak till närmare 14 procent av alla akuta inläggningar på en svensk invärtesmedicinsk klinik under 2001 [2].

Bland äldre är biverkningsfrekvensen mellan 15 och 35 procent beroende på population och hur man definierar biverkningar [3]. Korrekt dosering av de läkemedel som utsöndras via njurarna kräver en bra bedömning av njurfunktionen, men frågan är om dagens svenska rutinmetoder för njurfunktionsbestämning håller tillräcklig kvalitet för att möjliggöra en korrekt dosering.

Metoder för att beräkna GFR

De metoder som används i Sverige för att bedöma GFR kan delas in i mätningar av kroppsegna (endogena) substanser (plasmakreatinin utan eller med beräkning enligt Cockcroft–Gault eller Modification of Diet in Renal Disease, MDRD), urinsamling med samtidig analys av plasma och urinkreatinin och numera på vissa sjukhus cystatin C med och utan skattning av GFR) och mätning av halveringstiden av injicerade (exogena) substanser (iohexol och krom-EDTA). Mätning av injicerade substanser anses i dag vara etablerad standard för GFR-mätning, medan mätning av endogena substanser dominerar helt i volym. Den absolut vanligaste metoden för att bedöma GFR i Sverige i dag är mätning av plasmakreatinin. Oftast gör man en grov skattning av GFR utifrån P-kreatininvärdet i $\mu\text{mol/l}$. Kreatinin är en väl inarbetad men långt ifrån perfekt markör för

njurens glomerulära filtration. Kreatinin är anhydridformen av kreatin, som bildas då kreatinfosfat spjälkas till kreatin plus fosfat i samband med muskelkontraktioner. Kreatininhalten är därför relaterad inte bara till njurfunktionen utan också till muskelmassans storlek och omsättning.

Hos personer med god njurfunktion är P-kreatinin okänsligt för små sänkningar av njurfunktionen och anses öka först då GFR sjunkit med minst 50 procent. Att enbart mäta kreatinin ger således en mycket grov uppfattning om njurfunktionen, inte minst hos äldre. En patient med liten muskelmassa och nedsatt njurfunktion kommer ofta att ha ett normalt kreatininvärde, då den ringa muskelmassan tar ut effekterna av den nedsatta njurfunktionen. Detta gör att man bör använda sig av någon ekvation för att beräkna GFR. Ofta används då Cockcroft–Gaults ekvation [4]. Ekvationen är baserad på kreatinin mätt med s k Jaffé-teknik, som även reagerar med pseudokreatininer. Metoden gör att kreatininvärdet blir i medeltal 10–15 procent högre på grund av pseudokreatininer.

Problemet med svensk samkalibrering

Dagens svenska laboratorier har samkalibrerat sig med enzymatiska metoder för att få ett mer korrekt värde. Detta medför att de svenska laboratorierna skiljer sig nivåmässigt från de värden som är avpassade för Cockcroft–Gaults ekvation. Vi har nyligen rapporterat att det inte föreligger något signifikant samband mellan GFR beräknat med Cockcroft–Gaults ekvation eller MDRD-formlerna utifrån plasmakreatinin och iohexolclearance ($R^2=0,057$) hos friska njurdonatorer [5]. Studien baserade sig på prov tagna på olika sjukhus runt om i Sverige på potentiella njurdonatorer. Studien ger därför ett mått på hur samstämmiga GFR-resultaten är på nationell nivå.

Vi kunde konstatera att det är mycket dålig korrelation mellan kreatininbaserad beräkning av GFR och svensk etablerad standard (Figur 1). Det innebär att om vi beräknar GFR med Cockcroft–Gaults ekvation eller MDRD-formeln riskerar vi att både sakna acceptabel korrelation med referensmetoderna och få en felaktig uppskattning av njurfunktionen. MDRD-ekvationen är baserad på amerikaner med njursjukdom.

Vi har nyligen jämfört MDRD med iohexolclearanceresultat

SAMMANFATTAT

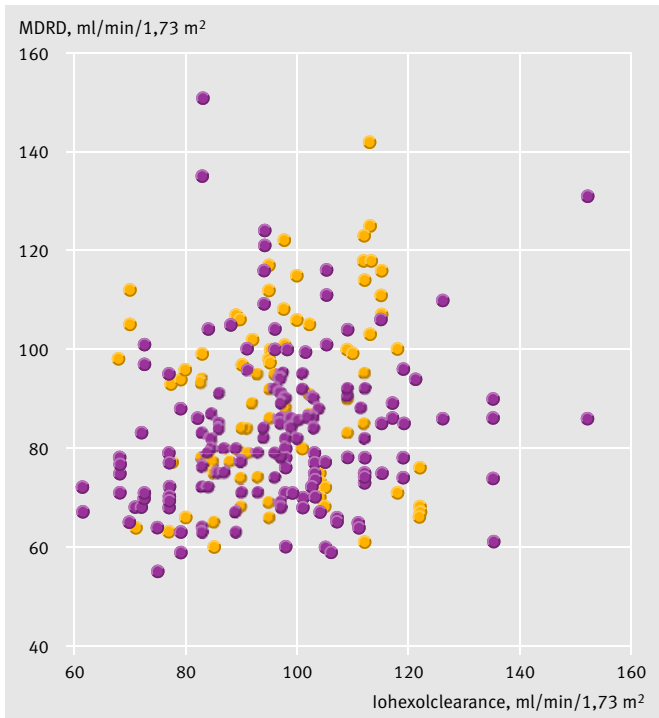
Njurfunktionsmätningar och främst måttet på glomerulär filtrationshastighet (GFR) tillhör våra mest använda laboratorieanalyser.

Nuvarande metoder och ekvationer för beräkning av glomerulär filtration håller för låg diagnostisk kvalitet och innebär klara risker för felklassificering av njurpatienter och

feldosering av läkemedel. **Nuvarande svenska metoder** för att mäta GFR måste förbättras.

Vi måste förbättra kunskapen om skillnader mellan GFR beräknat i ml/min och i ml/min/1,73 m².

Det är viktigt att vi i sjukvården har ett enhetligt sätt att rapportera beräknat GFR.



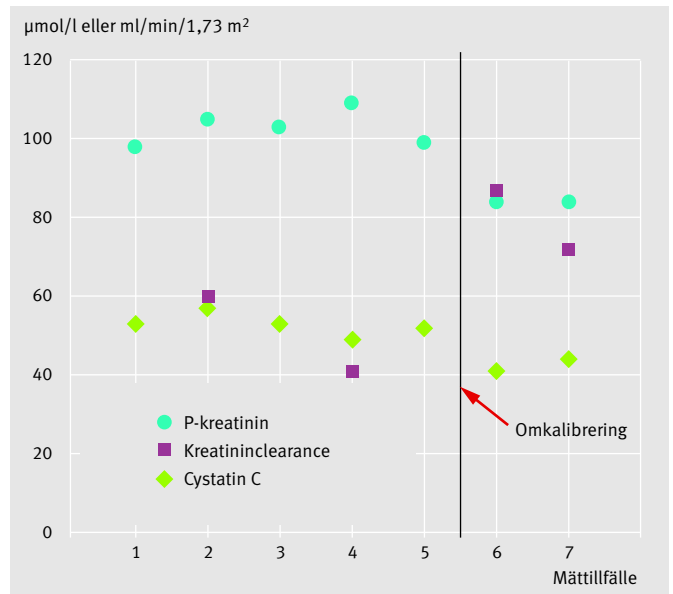
Figur 1. Korrelation mellan GFR beräknat med iohexolclearance och med MDRD hos friska njurdonatorer [5]. Reproducerat med tillstånd från Scand J Clin Lab Invest.

på patienter med $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Den linjära regressionsanalysen av metoderna visade ett intercept på ca $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ och en lutningskoefficient på 1,2 [6]. MDRD visar alltså betydligt högre värden än iohexolclearance hos dessa patienter med nedsatt njurfunktion. Vi uppfattar därför att varken Cockcroft-Gaults formel eller MDRD-ekvationen är anpassade till modern svensk sjukvård utan borde bytas ut mot nya ekvationer. Eventuellt skulle den nya formel som tagits fram i Skåne [7] kunna vara ett alternativ, men även om vi kan minska risken för metodfel kvarstår problemet med den låga korrelationen mellan kreatininbaserad beräkning av GFR och etablerad standard.

Fler felkällor

Beräkning av GFR baserat på plasma och urinkreatinin är också behäftad med flera felkällor. Den viktigaste är sannolikt urinsamlingarna. Även här får vi en påverkan av den svenska metodsamkalibreringen för att minska påverkan av pseudokreatininer. Pseudokreatininer finns i princip bara i plasma, vilket medför att när vi gör en omkalibrering så kommer vi att påverka kvoten där urinkreatinin ingår. I Figur 2 visas ett exempel på en patient där vi mätt GFR före och efter omkalibreringen, och man ser en drygt 50-procentig förändring av GFR beräknat på urinsamling. Omkalibreringen har således haft kraftiga effekter på denna typ av GFR-mätningar. Urinsamlingar kräver också en hel del arbetsinsatser för att ge korrekt information om hur man gör en korrekt samling, hantering av urindunkar m m, vilket gör att de blir relativt dyra. Dessutom är samling av en dygnsmängd urin mycket opraktisk för patienten.

Hur bra är våra etablerade standardmetoder? I studien på friska njurdonatorer studerade vi även de individer som genomgått upprepade iohexolmätningar. Av de 13 personer som undersökts mer än en gång med iohexolclearance hade



Figur 2. Exempel på effekter av den svenska omkalibreringen av kreatinin. Figuren visar upprepade njurfunktionsanalyser på en patient. Den lodräta streckade linjen markerar när omkalibreringen skedde. Omkalibreringen innebar för denna patient en sänkning av kreatininvärdet med ca 15 procent och en ökning av beräknat GFR, baserat på urinsamling, från ca 50 till 80 ml/min/1,73 m^2 , vilket innebär en ökning av GFR med ca 60 procent.

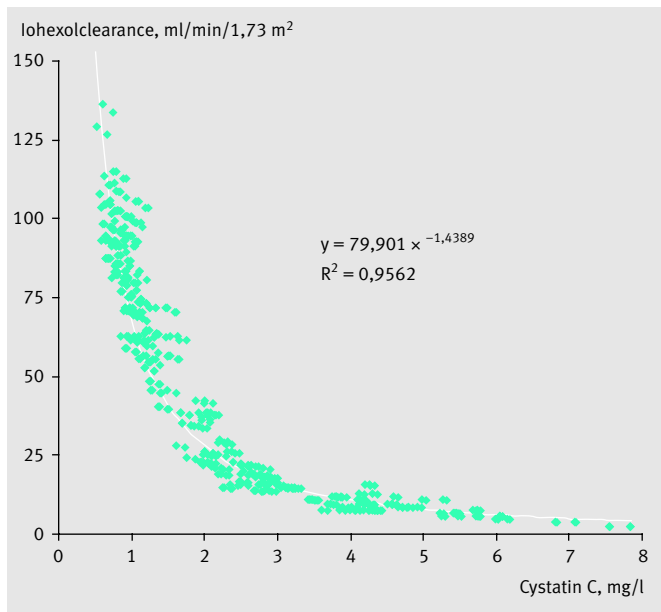
fyra av dem minst 50 procents skillnad mellan de olika GFR-mätningarna [5]. Det är en variation som inte kan tillskrivas själva analysmetoden utan med största sannolikhet preanalytiska felkällor (felaktigt angivna tider för injektion och provtagningar eller felaktigt angiven mängd iohexol).

Klinisk kemi i Värmland har särskilda klockor som följer med patienten under iohexolbelastningen så att alla tidpunkter anges med samma klocka. Det är sannolikt en viktig faktor för att minimera felaktiga tidsangivelser. Iohexolbelastningar från Karlstad visar också en mycket god överensstämmelse med cystatin C-beräknat GFR ($R^2=0,956$) [8]. Man kan också se att korrelationen mellan iohexolmätning utförd i Karlstad och P-kreatininmätning är något bättre än för de friska njurdonatorerna, men fortfarande är det en mycket dålig korrelation mellan iohexolclearance och P-kreatinin.

Iohexolclearance är en tidskrävande analys som kräver upprepade provtagning. Det gör att den inte lämpar sig för akutbruk, t ex för att ordinera antibiotika i samband med akuta infektioner. För att det ska vara motiverat att använda en metod krävs att den har en acceptabel precision. Klarar man inte av en bättre precision med iohexolclearance än vad vi såg i studien med friska njurdonatorer kan man ifrågasätta om iohexolclearance har något berättigande.

Man kan lite provocerande sammanfatta GFR-mätningarna på dessa friska njurdonatorer med att konstatera att det som hade gett högst diagnostisk specificitet hade varit att utgå från att alla personer som är villiga att donera en njure också är njurfriska. Det hade gett en specificitet på 1,0, medan allt ytterligare laborerande resulterade i en sänkt specificitet. Det finns inget belegg för att njurfriska potentiella njurdonatorer skulle skilja sig från andra friska svenskar.

Det finns inte heller något belegg för att man skulle vara selektivt sämre på att ange tidsangivelser för iohexolprovtagningar än för krom-EDTA-provtagningar, varför man kan befa-



Figur 3. Korrelation mellan cystatin C och iohexolclearance [8]. Reproducerat med tillstånd från Scand J Clin Lab Invest.

ra att även krom-EDTA-mätt GFR kan vara associerat med en hel del preanalytiska problem.

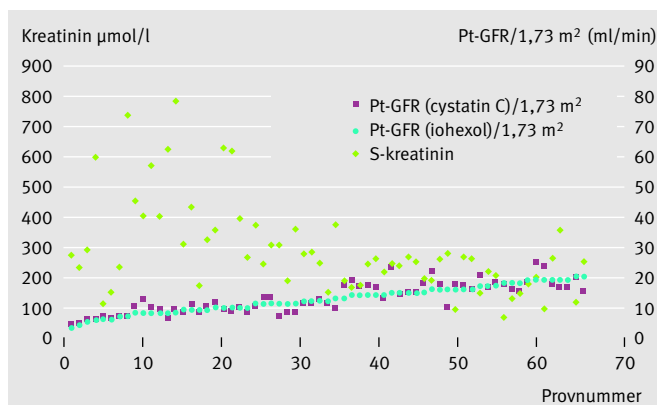
Viktigt att skilja mellan ml/min och ml/min/1,73 m²

Ytterligare ett problem med GFR-mätningar är att svaren kan anges i både enheten ml/min och enheten ml/min/1,73 m². Det första är ett mått på utsöndringen, som ibland även benämns okorrigerat eller absolut GFR, medan det senare alternativet är kroppsytenormerat GFR och som kan benämnas korrigerat eller relativt GFR. Det är viktigt att man tydligt skiljer på absolut GFR och kroppsytekorrigerat GFR, då dessa har helt olika användningsområden. Kroppsytekorrigerat GFR (ml/min/1,73 m²) används för bedömning av om en individ har nedsatt filtrationsförmåga, medan absolut GFR (ml/min) används vid dosering av läkemedel för bedömning av patientens totala filtrationskapacitet.

Cockcroft-Gaults formel används i regel för att beräkna GFR i enheten ml/min, medan MDRD-, cystatin C- och iohexolberäknat GFR oftast anges i enheten ml/min/1,73 m², men det finns även undantag från denna regel. För normalstora individer överensstämmer absolut och kroppsytekorrigerat GFR, och skillnaden har då mindre betydelse, men vid större avvikelser (framför allt hos barn) kan det leda till stora skillnader. Det är därför viktigt att skilja mellan begreppen, framför allt vad gäller läkemedelsdosering till barn. Om laboratorierna alltid anger både kroppsytekorrigerat och absolut GFR kommer det sannolikt att bidra till sammanblandningen. Eftersom laboratorierna i regel inte känner till patientens vikt kan de inte använda kreatinin för att beräkna GFR med hjälp av Cockcroft-Gaults formel. Det gör att laboratorierna, för att minimera sammanblandningsrisken, i regel bara anger GFR beräknat i ml/min/1,73 m². Det kan göras utan uppgift om längd och vikt om man använder sig av cystatin C eller av den förenklade MDRD-formeln.

Datasystemens platsbrist

Det finns också tekniska begränsningar i många av de datasystem som används inom dagens sjukvård vad gäller antalet tecken som kan användas för enhet, och i de flesta fall finns det



Figur 4. Korrelation mellan GFR beräknat från iohexolclearance och cystatin C hos patienter med iohexolberäknat GFR <20 ml/min/1,73 m². Som jämförelse visas också serumkreatininvärdet hos samma patienter. Proven är ordnade efter stigande iohexol-GFR [6]. Reproducerat med tillstånd från Scand J Clin Lab Invest.

inte plats för att skriva ut ml/min/1,73 m² utan man får kompromissa och ta bort en del tecken, vilket kanske också bidrar till förvirringen. Några laboratorier har då använt sig av svars-kommentarsfunktionen för att ange enheten. Detta medför ett annat problem, och det är att svarskommentarer inte alltid visas direkt utan man måste klicka på en särskild ruta för att se kommentaren. När man gjort det ett antal gånger och läst samma information förefaller det mycket sannolikt att man slutar titta på kommentaren, och därigenom kan man missa annan viktig information. Vår uppfattning är därför att man bör vara restriktiv med fasta svarskommentarer.

Cystatin C – ny GFR-markör

Praktiskt kan vi alltså konstatera att både våra screeninganalyser och våra etablerade standardmetoder för GFR-mätningar håller osäker kvalitet. Vi måste därför fundera över alternativ till dessa metoder. Cystatin C är en relativt ny GFR-markör som i metastudier visat sig vara överlägsen kreatinin som GFR-markör [9]. Det finns också en god koppling mellan iohexolclearance (utfört på Klinisk kemi, Karlstad) och cystatin C-beräknat GFR (R²=0,956) (Figur 3). Korrelationen mellan iohexolclearance och kreatinin i samma patientgrupp var lägre (R²=0,783). Ett potentiellt problem med cystatin C är att det förefaller som att de laboratorier som använder reagens från en av reagensleverantörerna visar en stor interlaboratorievariation. Det tycks dock finnas goda möjligheter att minska denna interlaboratorievariation för cystatin C.

Uppsala-Örebroregionen (Falun, Karlstad, Uppsala och Örebro) har genom att välja gemensamt cystatin C-reagens kunnat åstadkomma en mycket god samkalibrering, vilket stöds av resultat från externa kvalitetssäkringsmaterial. Kan vi inom en region åstadkomma en god överensstämmelse borde det vara möjligt att göra detta även nationellt. Vi skulle då få en metod som ger likartade resultat oavsett var i Sverige den används.

En annan fördel med cystatin C är att beräkningen av GFR från ett cystatin C-värde i mg/l inte kräver ytterligare information, som längd, vikt eller etnisk bakgrund, vilket för laboratoriet kan vara svårt att få tillgång till. Laboratorierna kan därför rapportera cystatin C-beräknat GFR (eGFR_{CystC}) i ml/min/1,73 m². Det innebär en stor förenkling för avdelningarna i jämförelse med att göra en manuell beräkning av GFR utifrån ett kreatininvärde. Cystatin C-beräknat GFR kan därför förenkla den kliniska tolkningen av resultaten samtidigt som den automa-

FAKTA 1. För- och nackdelar med våra vanligaste GFR-metoder

Iohexolclearance

- + Tillsammans med Cr-EDTA etablerad standard i Sverige.
- + Ger ett mycket bra mått på njurfunktionen under förutsättning att mängd given iohexol och provtagningstider är korrekta.
- Förhållandevis dyr metod.
- Omständlig för patienten då det är minst 3–4 timmar mellan injektion och provtagning.
- Går inte att få akut med korta svarstider.
- Förefaller som att det är svårt att få korrekt mängd given iohexol och korrekta provtagningstider för beräkning.

Cystatin C

- + Pris under 40 kr.
- + God överensstämmelse med iohexolberäknat GFR även hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.
- + Rapporteras automatiskt som beräknat GFR i ml/min/1,73 m² (om ett beräknat GFR inte erhålls automatiskt från laboratoriet minskar den kliniska nyttan kraftigt, och det är då osäkert om analysen tillför något utöver kreatininmätning i rutinsjukvård).
- + Lämplig att använda för äldre patienter med nedsatt muskelmassa då metoden inte påverkas av muskelmassa.
- Behov av bättre standardisering av de olika cystatin C-metoderna.

Kreatinin

- + En metod som funnits länge och som ofta ingår i studier.
- + Pris under 40 kr.
- + Kan användas för att följa patienter över tid för att se om njurfunktionen förändras.
- Dålig korrelation med iohexolberäknat GFR, framför allt vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (>30 ml/min/1,73 m²).
- Påverkas av muskelmassan, vilket gör att man riskerar att överskatta njurfunktionen hos äldre.
- De beräkningsformler som används för att beräkna GFR är inte anpassade till dagens kreatininmetoder.

Kreatininclerance (urinsamling)

- + En metod som funnits länge och som ofta ingår i studier.
- + Fungerar relativt bra i studier där man har en mycket god kontroll på urinsamlingarna.
- Förhållandevis dyr metod om man tar med arbetskostnader.
- Betydande felkällor vad gäller urinsamlingsperioder och volymer, inte minst om samlingen sker i öppenvård.
- Påverkas av muskelmassan, vilket gör att man riskerar att överskatta njurfunktionen hos äldre.
- De beräkningsformler som används för att beräkna GFR är inte anpassade till dagens kreatininmetoder.

tiska beräkningen minskar felet jämfört med beräkning med hjälp av normogram eller skattning.

Den goda korrelationen mellan iohexolclearance, utförd med bra preanalys, och eGFR_{CystC} gör cystatin C till en mycket intressant GFR-markör. Även vid lågt GFR är det god överensstämmelse mellan iohexolberäknat GFR och eGFR_{CystC} [6] (Figur 4). Cystatin C har därför goda möjligheter att bidra till förbättrad GFR-diagnostik. Cystatin C kan också vara en mycket intressant riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom, vilket ytterligare stärker värdet av att använda cystatin C i klinisk praxis [10].

Cystatin C-resultaten har enligt tidigare studier kunnat påverkas av höga steroiddoser och tyreoidesjukdom. Både hyper- och hypotyreoos (högre respektive lägre nivåer av cystatin C) har rapporterats påverka resultaten. Dock var det några post-rar vid senaste europeiska mötet för klinisk kemi som rapporterade att sköldkörtelfunktionen hade ännu större påverkan på kreatinin än på cystatin C. Det gör att båda dessa markörer är mindre lämpade för dessa patientgrupper.

Klara risker med nuvarande metoder

Nuvarande metoder och ekvationer för GFR-beräkning håller osäker diagnostisk kvalitet och innebär klara risker för felklassificering av njurpatienter och feldosering av läkemedel. När det gäller läkemedel som utsöndras via njurarna innebär en överskattning av GFR att risken för toxiska biverkningar ökar, medan en underskattning innebär underbehandling. Om vi underbehandlar patienter med antibiotika kan det bidra till utvecklingen av antibiotikaresistens. Det är därför viktigt att förbättra GFR-beräkningarna i Sverige. Cystatin C är ett intressant alternativ till kreatinin för GFR-beräkningar, men även här måste det till ytterligare förbättringsarbete för att kunna få samstämmighet inom Sverige.

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Hallberg P, Melhus H, Hansson LO, Larsson A. Cystatin C vs creatinine as markers of renal function in patients on digoxin treatment. *Ups J Med Sci.* 2004;109:247-53.
2. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:65-72.
3. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing.* 1992;21:294-300.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
5. Biglarnia AR, Wadström J, Larsson A. Decentralized glomerular filtration rate (GFR) estimates in healthy kidney donors show poor correlation and demonstrate the need for improvement in quality and standardization of GFR measurements in Sweden. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:227-35.
6. Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR_{CystC}) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:801-9.
7. Nyman U, Björk J, Sterner G, Bäck SE, Carlson J, Lindström V, et al. Standardization of p-creatinine assays and use of lean body mass allowed improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66:451-68.
8. Flodin M, Jonsson AS, Hansson LO, Danielsson LÅ, Larsson A. Evaluation of Gentian cystatin C reagent on Abbott Ci8200 and calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73 m² from the cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:560-7.
9. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:221-6.
10. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2004;110:2342-8.

Snyggare – Snabbare – Aktuellare

www.lakartidningen.se

Utmanande saklig **Läkartidningen**