

Angående skattning av njurfunktionen (GFR) med formler

Vi tror att e-GFR baserat på kreatinin rätt använt kan bli en tidig signal om behandlingskrävande njurfunktionsnedsättning. I Halland har antalet remisser ökat, och erfarenheterna är övervägande positiva.

Lars-Olof Hansson och medarbetare tar i en artikel i Läkartidningen upp bestämning av njurfunktionen, dvs glomerulär filtrationshastighet (GFR), ur flera aspekter, bl a dess skattning från plasmahalterna av cystatin C och kreatinin. Författarna framför åsikten att speciellt beräkningsformler baserade på kreatinin, t ex Cockcroft-Gault och MDRD-ekvationerna, är förenade med stor osäkerhet och riskerar att leda till felaktiga slutsatser om patientens njurfunktion, med bl a risk för feldosering av läkemedel som följd.

Vi håller med om att det är väsentligt att inte övertolka den information som dessa formler ger, och att det är viktigt att vi från laboratoriehåll presenterar resultaten på ett sätt som gör att informationen inte missförstås. Vi tycker dock att författarnas framställning av MDRD inte gör vare sig ambitioner eller rekommendationer bakom denna formel och dess användning riktigt rättvisa.

I Sverige och i världen i övrigt analyseras årligen miljontals

STEN-ERIK BÄCK

dr med sci, kemiska laboratoriet, Centralsjukhuset, Kristianstad
sten-erik.back@skane.se

TOM LUNDAHL

överläkare, klinisk kemi, Halland

ANDERS ISAKSSON

docent, klinisk kemi och farmakologi, Universitets-sjukhuset i Lund, Lund

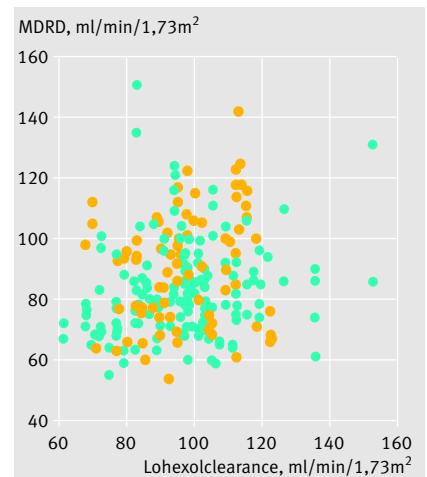
kreatininprov. Tolkningen kompliceras av de välkända brister som kreatinin som njurfunktionsmarkör uppvisar, något som har motiverat användningen av ett antal beräkningsekvationer, bl a Cockcroft-Gault och MDRD.

I ekvationerna ingår därför förutom kreatininvärdet ytterligare variabler, vilka syftar till att kompensera för bl a varierande muskelmassa, tubulär sekretion av kreatinin, samt svagheter i tidigare mätmetoder för plasmakreatinin. Eftersom ingen av dessa variabler kan mätas direkt vilar skattningen av muskelmassan på surrogatvariablerna ålder, kön och etnicitet, medan övriga brister i någon mån kompenseras genom valet av referensmetodik (t ex för Cockcroft-Gault renalt kreatininclearance och för MDRD iotalamatclearance).

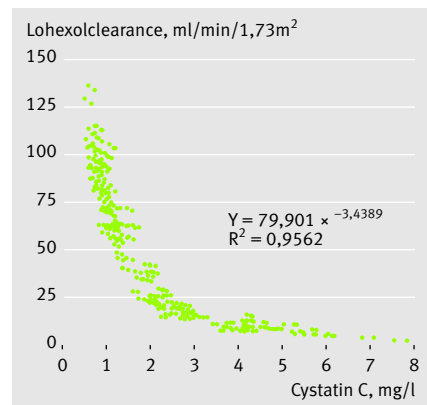
De grundläggande bristerna hos kreatinin som njurfunk-

tionsmarkör kan förstås bara delvis kompenseras. Man skulle därför kunna hävda att ekvationerna inte har något existensberättigande utan tvärtom vilseleder beställaren att tro att han erhållit en exaktare uppfattning om njurfunktionen än vad som är fallet. Emellertid kan man också hävda att just genom att kreatinin är en suboptimal markör bör laboratoriet ge den tolkningshjälp som ett e-GFR innebär. Analysen beställs ju med det enda syftet att den ska upplysa om patientens njurfunktion, dvs GFR.

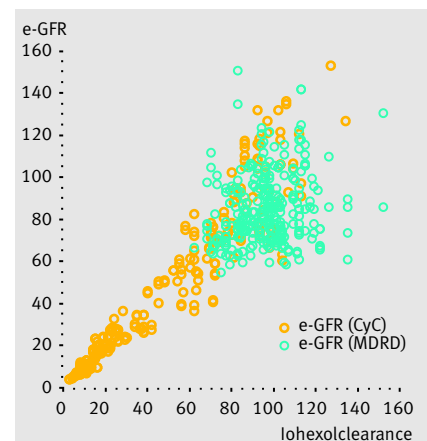
Erfarenheter, främst ifrån USA, talar för att e-GFR (MDRD) ger beställaren en tydligare bild av patientens njurfunktion än ett kreatininvärde, som har olika tolkning beroende på patientens (och läkarens!) förutsättningar [2]; bl a har flera studier visat att icke-spe-



Figur 1. MDRD vs iohexolclearance för njurdonatorer (reproducerad från [1]). För förklaringar till förkortningarna, se ruta.



Figur 2. Iohexolclearance vs cystatin C (reproducerad från [1]).



Figur 3. Data från Figur 2 omräknade till e-GFR (cystatin C), samt e-GFR (MDRD)-data från Figur 1 (ej könsuppdelade).

DEFINITIONER OCH FÖRKLARINGAR

e-GFR: GFR beräknad från plasmanivån av en endogen markör, eventuellt i kombination med ytterligare variabler, t ex ålder och kön.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, en multicenterstudie om hur blodtryckskontroll samt reducerat proteinintag påverkar progressionen av kronisk njursjukdom. Inom ramen för studien konstruerades en ekvation för att beräkna e-GFR baserat på plasmakoncentrationen av kreatinin i kombination med bl a ålder och kön.

e-GFR (MDRD): beräkning av GFR på grundval av den ovannämnda ekvationen.

e-GFR (cystatin C): beräkning av GFR på grundval av plasmakoncentrationen av cystatin C.

»Frågan om kreatinin och cystatin C blir i slutändan kanske inte en fråga om antingen- eller utan om både- och.«

cialister inte sällan försummar att beakta höga kreatininvärden.

I NHANES-studien [3] fann man att av de individer som förlorat från hälften upp till tre fjärdedelar av sin filtrationsförmåga kände 18 procent av männen, men bara 3 procent av kvinnorna, till att de hade nedsatt njurfunktion. En slutsats som drogs var att kreatinin är speciellt svårt att tolka hos kvinnor. Laboratoriet måste dock vara tydligt med att ekvationer baserade på kreatinin har begränsningar. En sådan begränsning är att osäkerheten ökar med stigande njurfunktion. Därför rekommenderas också för e-GFR (MDRD) att värden över 60 ml/minut/1,73 m² inte lämnas ut [4]. För högre nivåer rekommenderas i stället att laboratoriet svarar »>60 ml/minut/1,73 m²«.

Mot den bakgrunden är det anmärkningsvärt att, som Hansson och medarbetare gör, visa bristen i överensstämmelse mellan MDRD och iohexolclearance exklusivt i funktionsintervallet över 60 ml/minut/1,73 m² (reproducerad som Figur 1). Att osäkerheten för e-GFR i detta intervall obestriddligen är stor och inte kan ligga till grund för en närmare skattning av njurfunktionen är alltså väl känt sedan tidigare. Huvuddelen av denna osäkerhet kan hänföras till det inversa förhållandet mellan GFR och plasmanivån av markör. Vid successivt högre GFR-nivåer kommer en allt mindre absolut förändring att ske i plasmakoncentrationen, varvid interindividuell variation och mätosäkerhet får en motsvarande större inverkan. Till

slut kommer osäkerheten att bli så stor att uppskattningen av GFR från plasmakoncentrationen blir oanvändbar. Men förhållandet gäller för *alla endogena* markörer, således även för cystatin C.

I Figur 2, även denna hämtad från [1], visar författarna en skenbart mycket god överensstämmelse mellan cystatin C och referensmetoden, dvs iohexolclearance. Man kan dock notera att för låga värden på cystatin C blir det svårt att ur kurvan erhålla en exakt skattning av iohexolclearance. Likaså kan man undra varför författarna inte valt samma sätt att presentera sina data som i Figur 1, dvs e-GFR baserat på cystatin C versus iohexolclearance?

Författarna har välvilligt ställt sina grunddata för de båda figurerna till vårt förfogande, och vi har använt dem för att visa överensstämmelsen med iohexolclearance för både e-GFR (MDRD) och e-GFR (cystatin C) i samma figur (Figur 3). Vi har beräknat e-GFR från cystatin C med den formel författarna angivit i Figur 2. På detta sätt kan man få en viss uppfattning om eventuella skillnader i markörernas förmåga att prediktera GFR.

Alla data i Figur 3 är alltså baserade på författarnas originaldata, vilket förklarar varför markörerna inte täcker samma GFR-intervall. Figur 3 tillåter därför inga slutsatser om MDRD i det intervall ekvationen är avsedd för. Där emot skiljer sig det visuella intrycket vad gäller cystatin C och dess förmåga att predicera iohexolclearance från det i Figur 2. Förklaringsvärdet (R²), som för den ickeinjära anpassningen redovisades vara 0,96, har också sjunkit något och uppgår för den linjära anpassningen till 0,90 (Figur 3).

Det står vidare från Figur 3 klart att osäkerheten i skattningen följer det generella mönster som skisserades

ovan, dvs att användbarheten av cystatin C-baserat e-GFR (gula cirklar) avtar med stigande GFR med en gräns som möjligen kan sättas högre än 60 ml/minut/1,73 m², men knappast mycket högre. Över 80 ml/minut/1,73 m² har åtminstone vi svårt att spåra något direkt samband mellan e-GFR och iohexolclearance, oavsett markör.

Eftersom data enligt [1] inte kommer från samma patientmaterial kommer även urvalseffekter in. För cystatin C-data gäller att motsvarande iohexolclearancebestämningar utfördes i Karlstad där kvaliteten på mätningen enligt artikeln är hög, medan iohexolclearancedata för MDRD-jämförelsen härrörde från flera olika laboratorier (?) med sannolikt större spridning i mätresultat som följd. Detta har rimligen inte gynnat MDRD-ekvationen i jämförelse.

Cystatin C:s kvaliteter som GFR-markör beskrivs förvisso inte bara av överensstämmelsen i det höga intervallet. Många studier indikerar att cystatin C är bättre som njurfunktionsmarkör än kreatinin, och vi ifrågasätter inte dessa. Vi menar dock att de grunddata författarna presenterar i de båda figurerna inte tillåter några sådana slutsatser, då de gränser för spridningen i e-GFR (cystatin C) som kan urskiljas i figuren med en lätt extrapolation även förefaller inrymma den absoluta majoriteten av e-GFR (MDRD)-resultat.

Det kan nämnas att Stevens och medarbetare [5] vid en jämförelse mellan cystatin C och kreatinin i ett patientmaterial om ca 3 000 njursjuka fann att cystatin C ensamt ger nästan lika precisa (»accurate«) GFR-beräkningar som serumkreatinin korregerat för ålder, kön och ras. En ekvation som innehåller serumcystatin C i kombination med serumkreatinin, ålder, kön och ras ger bäst (»most accurate«)

uppskattning (vår kursivering). Frågan om kreatinin och cystatin C blir i slutändan kanske inte en fråga om antingen- eller utan om både- och.

Vi tror att e-GFR rätt använt kan baserat på kreatinin bli en tidig signal om behandlingskrävande njurfunktionsnedsättning. I Halland infördes e-GFR (MDRD) för alla kreatininresultat i januari 2007, vilket inneburit att antalet remisser till specialistmottagningarna av patienter med ett beräknat GFR lägre än 60 ml/minut/1,73 m² har ökat. Det ökade inflödet har till övervägande del bedömts vara patienter i behov av utredning och åtgärder, och erfarenheterna av e-GFR (MDRD) är därför övervägande positiva.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Hansson LO, Wadström J, Lipsey M, Biglarnia A, Larsson A. Dagens svenska metoder för att mäta njurfunktion måste bli bättre. Rutin-formlerna ger osäker diagnostik – stor risk för feldosering av läkemedel. *Läkartidningen*. 2008;105:731-4.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 (Suppl 1):S1-266.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1-12.
- Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006; 52:5-18.
- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51:395-406.