

Njurfunktion och läkemedel

Josefine Carlsson
Klinisk apotekare



Njurens åldrande

Vid 70-80 års ålder har njurfunktionen halverats

- Samsjuklighet och livsstilsfaktorer påskyndar åldringsprocessen
- Den interindividuella variationen är stor
- Vissa 80-åringar har fortfarande en 40-åringars njurfunktion

Det går inte att förutsäga
individens njurfunktion
utifrån ålder →
viktigt att uppskatta
individens GFR



Glomerulära filtrationshastigheten (GFR)

- **Absolut GFR (mL/min)**

Faktiska filtrationshastigheten hos en individ. Beroende av individens kroppsstorlek.

- **Relativ GFR (mL/min/1,73 m²)**

Normeras till standardiserad kroppsstorlek.

(1,73 m² motsvarar en individ med längden 170 cm och vikten 63 kg)

Skillnaden mellan absolut och relativ GFR kan vara mycket stor, vilket får betydelse vid dosering av läkemedel som elimineras via njurarna.



LUND
UNIVERSITY



Bakgrund | Relativt GFR | Absolut GFR

Verktyg för beräkning av

**PÅLITLIGT CYSTATIN C- OCH KREATININ-BASERAT
ESTIMAT AV RELATIVT GFR**

och av

ABSOLUT GFR FRÅN RELATIVT GFR

Bakgrund | Relativt GFR | Absolut GFR

Beräkning av absolut GFR från relativt GFR

Använd decimalpunkt

Vikt (kg)

Längd (cm)

Relativt GFR (mL/min/1.73 m²)

Kroppsyta (m²)

Absolut GFR (mL/min)

egfr.se

Hur skattar man njurfunktionen (GFR)?

Exogena markörer (gold standard)

- Inulin
- Iohexol (röntgenkontrastmedel)
- ^{51}Cr -EDTA (radioaktivt märkt etylendiamintetraacetat)

• Endogena markörer (mest använda)

- S/P-kreatinin
- S-Cystatin C



Påverkan på kreatinin- respektive cystatin C

Faktorer	Kreatinin	Cystatin C
Muskelmassa (ökande)	+++ (↑)	-
Ålder (ökande)	+++ (↓)	+ (↓)
Kön (kvinna)	+++ (↓)	+ (↓)
Etnicitet (afroamerikansk)	+++ (↑)	+ (↑)
Intag av kött	+++ (↑)	-
Graviditet	++(↓)	++ (↑)
Tyroideafunktion (hyper- eller hypotyreos)	++ (↓↑)	++ (↑↓)
Stora doser glukokortikoider	-	++ (↑)

+++ = i hög grad
++ = i måttlig grad
+ = i ringa grad
- = inte alls/obetydligt

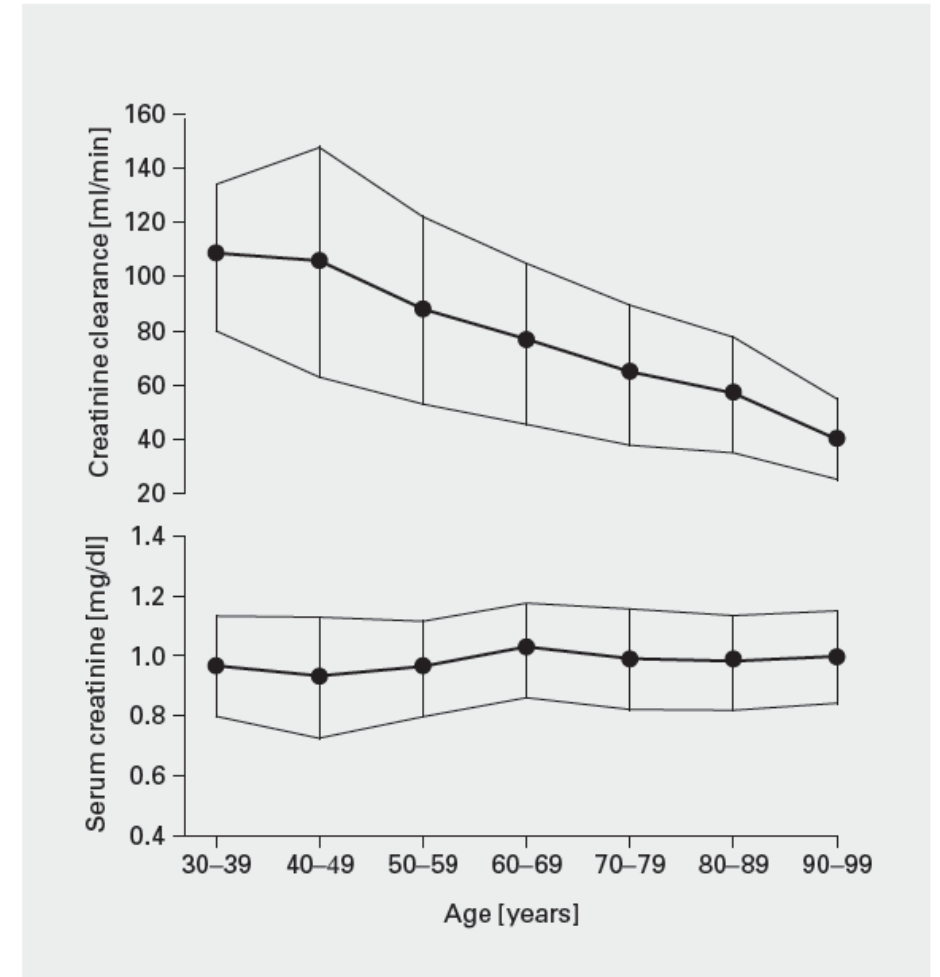
SBU-rapport. Mars 2013. Skattning av njurfunktion.

Hur skattar man njurfunktionen?

- Kreatininproduktionen minskar med åren (bla pga mindre muskelmassa)
- Balanseras upp av minskad utsöndring, pga sämre njurfunktion

Även om patienten har ett normalt S-kreatinin kan patienten ha en kraftig njurfunktionsnedsättning

Beräkna GFR utifrån uppmätt S-kreatinin!



Mühlberg W, Platt D. Gerontology. 1999 Sep-Oct;45(5):243-53.

Hur skattar man njurfunktionen?

- **Ekvationer för kreatinin**

Används för att kompensera för faktorer som inte relaterar till GFR tex. kreatinins produktionshastighet

- Cockcroft & Gault
- MDRD - Modification of Diet in Renal Disease
- CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- LM-rev - Lund Malmö reviderad

	Cockcroft-Gault	MDRD	CKD-EPI	LM-rev
Publikationsår	1973	1999	2009	2011
mGFR	Kreatinin med urinmätning	¹²⁵ I-iothalamat med urinmätning	¹²⁵ I-iothalamat med urinmätning	Iohexol med urinmätning
Standardiserad kreatininmätning	Nej	Ja (2006)	Ja	Ja
Antal patienter	249	1628	5504	850
Ålder (median)	57	51	47	60
mGFR (medel)	73	40	67	55
Kön (% kvinnor)	0	40	43	44
Enhet	ml/min	ml/min/1.73m ²	ml/min/1.73m ²	ml/min/1.73m ²

Levey AS et al., Am J Kidney Dis (2010) 55:622-627

”Because of different relative amounts of fat and muscle in women, a correction is required. Various authors have recommended reducing the predicted creatinine clearance by 10-20%. A 15% reduction appears appropriate.”

Cockcroft & Gault

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16:31-41

	Kreatininformler		Kreatininformler		Cystatin C-formler	Kombinationsformler
	Cockcroft-Gault (CG)	MDRD	CKD-EPI	LM-reviderad		
Vuxna						
Överordnade resultat	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
<u>GFR-intervall</u> (mL/min/1,73 m ²)						
<30	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
30–59	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
60–89	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
≥90	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ↓ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ↓ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
<u>Åldersintervall (år)</u>						
<40	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
40–79	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
≥80	– ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕

- Cockcroft-Gault ger avsevärt sämre noggrannhet än MDRD, CKD-EPI och LM-rev.
- Formler baserat på kreatinin och Cystatin C skattar GFR med likvärdig noggrannhet
- Vid misstänkt nedsatt njurfunktion är skattat GFR baserat på både kreatinin och cystatin C sannolikt kostnadseffektivt jämfört med om endast en av metoderna används.
- Hos äldre (>80 år) ger få kreatininbaserade formler tillräcklig noggrannhet.

Läkemedel att ta hänsyn till vid nedsatt njurfunktion



Elimination

Undantagsvis kan metaboliter som ackumuleras vid nedsatt njurfunktion vara aktiva och ge upphov till biverkningar

Läkemedel

- Allopurinol
- Nitrofurantoin
- Glibenklamid

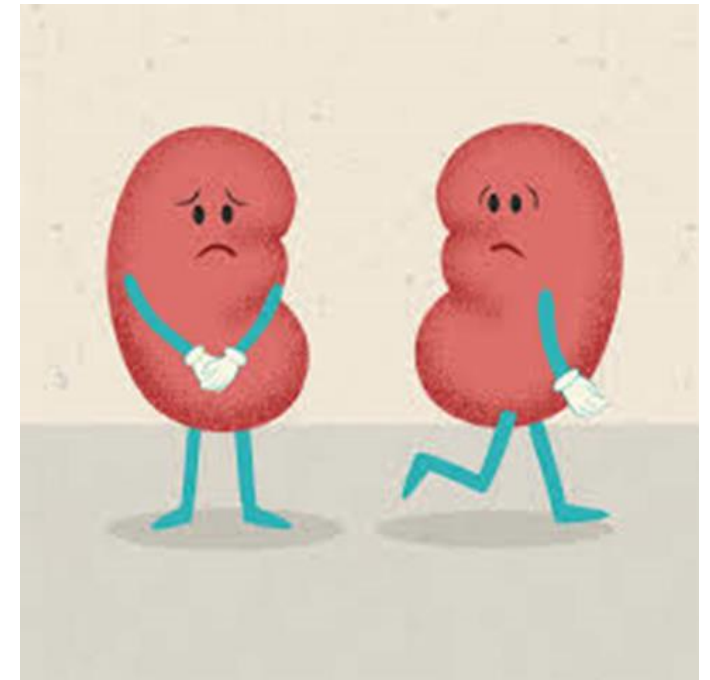
Effekt av metabolit

- Trolig orsak till hudutslag
- Perifer neuropati
- Hypoglykemi



Viktiga läkemedelsgrupper:

- NSAID
- Hjärt-kärl läkemedel
- Perorala antidiabetika



Dosanpassning vid nedsatt njufunktion

NSAID

NSAID-preparat metaboliseras huvudsakligen till inaktiva metaboliter.

Kan dock ge upphov till försämrad njurgenomblödning och sänkt GFR → användas restriktivt och med försiktighet vid $GFR < 30$ ml/min.



Hjärt-kärl läkemedel



Digitalis

Digoxins elimination är starkt beroende av njurfunktionen

→ dos sänks och doseringsintervallet förlängas då eGFR sjunker under ca 50 ml/min.

Betablockare

- Atenolol elimineras huvudsakligen renalt. Doseringen bör därför anpassas vid njursvikt.
- Bisoprolol, karvedilol och metoprolol kan användas utan dosjustering vid njursvikt.

Kalciumantagonister

Kalciumantagonister har en låg renal clearance och behöver därför inte dosjusteras vid nedsatt njurfunktion.

ACE-hämmare och ARB

De flesta ACE-hämmare har en betydande renal elimination varför man som regel behöver reducera dosen (se FASS).

Angiotensin II-antagonister med betydande renal elimination;
- Kandesartan (se FASS).

Angiotensin II-antagonister med huvudsaklig metabol elimination;
- Irbesartan, losartan, valsartan, telmisartan

Ovanstående läkemedel behöver ej dosanpassas vid nedsatt njurfunktion (se FASS).

Diuretika

Loop-diuretika (ex. furosemid, bumetanid, torasemid)

Vid grav njursvikt kan endast en bråkdel av läkemedlet utöva sin effekt bla pga minskad tubulär sekretion → enskilda dosen måste ökas

Tiazid-diuretika (ex. bendroflumetiazid, hydroklortiazid)

Mindre effektiv än loop-diuretika vid måttligt nedsatt njurfunktion → byte till loop-diuretika

Kaliumsparande diuretika (ex. amilorid, spironolakton & eplerenon)

Kaliumsparande diuretika är kontraindicerade vid hyperkalemi och ska användas med stor försiktighet vid nedsatt njurfunktion.

Metformin, levnadsvanor och rökstopp

Uttalad fetma (BMI > 35 kg/m²)

Liraglutid (Victoza)
Lixisenatid (Lyxumia)
HbA1c-sänkning
10-15 mmol/mol
Viktnerdgång 3-4 kg
Låg hypoglykemisk
Gastrointestinala
bif effekter

Empagliflozin (Jardiance)
Kanagliflozin (Invokana)
HbA1c-sänkning
ca 10 mmol/mol
Viktnerdgång 2-3 kg
Låg hypoglykemisk
Risk för urogenital
infektion, ketoacidosis
Kanagliflozin – risk för
amputation, benfraktur

Manifest kardio- vaskulär sjukdom

Empagliflozin (Jardiance)
Kanagliflozin (Invokana)
HbA1c-sänkning
ca 10 mmol/mol
Viktnerdgång 2-3 kg
Låg hypoglykemisk
Risk för urogenital
infektion, ketoacidosis
Kanagliflozin – risk för
amputation, benfraktur

Liraglutid (Victoza)
HbA1c-sänkning
10-15 mmol/mol
Viktnerdgång 3-4 kg
Låg hypoglykemisk
Gastrointestinala
bif effekter

Hjärtsvikt

Empagliflozin (Jardiance)
Kanagliflozin (Invokana)
HbA1c-sänkning
ca 10 mmol/mol
Viktnerdgång 2-3 kg
Låg hypoglykemisk
Risk för urogenital
infektion, ketoacidosis
Kanagliflozin – risk för
amputation, benfraktur

Nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min)*

Sitagliptin (Januvia)
Linagliptin (Trajenta)
HbA1c-sänkning
6-8 mmol/mol
Viktneutralt
Låg hypoglykemisk

Repaglinid (Repaglinid)
lakttag försiktighet,
starta med låg dos
(0,5 mg) till måltiderna
(1-3 ggr/dag) och vid
behov trappa upp dosen
försiktigt.
Risk för hypoglykemi
och viktuppgång

**Insulin humant
(Insuman Basal)**
Risk för hypoglykemi
och viktuppgång

Mest sjuka äldre

Sitagliptin (Januvia)
Linagliptin (Trajenta)
HbA1c-sänkning
6-8 mmol/mol
Viktneutralt
Låg hypoglykemisk

**Insulin humant
(Insuman Basal)**
Risk för hypoglykemi
och viktuppgång

Övriga till exempel normalviktig utan komplex samsjuklighet

Glimepirid (Glimepirid)
Glipizid (Mindiab)
Repaglinid (Repaglinid)
**Insulin humant
(Insuman Basal)**
Liraglutid (Victoza)
Lixisenatid (Lyxumia)
Empagliflozin (Jardiance)
**Kanagliflozin
(Invokana)**
Sitagliptin (Januvia)
Linagliptin (Trajenta)
**Pioglitazon
(Pioglitazone)**
Akarbos (Glucobay)

* Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 4:2017, tabell VII.

** Alla snabbverkande insuliner är likvärdiga och av kostnadsskäl väljs det billigaste alternativet vid nyinsättning och receptförnyelse.

Insulin

Basinsulin (Insuman Basal)
Snabbverkande insulin (Insulin Lispro Sanofi) **

Take home message

Om osäkerhet råder angående ordinerat läkemedel och patientens njurstatus -
> kolla dosering i FASS!

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Generellt sett bör intervallen mellan doserna av enalapril förlängas och/eller dosen minskas.

[Visa större](#)

Tabell 2: Dosering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (KrCl) ml/min	Startdos mg/dag
30 < KrCl < 80 ml/min	5 - 10 mg
10 < KrCl ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
KrCl ≤ 10 ml/min.	2,5 mg på dialysdagar*

* Se Varningar och försiktighet

Enalaprilat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas efter blodtryckssvaret.

Användning hos äldre

Dosen bör anpassas till njurfunktionen hos den äldre patienten (se Varningar och försiktighet).

- > Kontraindikationer
- > Dosering
- > Varningar och försiktighet
- > Interaktioner
- > Graviditet
- > Amning
- > Trafik
- > Biverkningar
- > Överdoser
- > Farmakodynamik
- > Farmakokinetik
- > Prekliniska uppgifter
- > Innehåll
- > Miljöpåverkan
- > Hållbarhet, förvaring och hantering
- > Förpackningsinformation