

GFR FÖR RADIOLOGIN

Absolut eller relativt? Kreatinin- eller cystatin C-baserat?

Sammanfattning

- Kliniska kemilaboratorier kommer i allt större utsträckning att rapportera skattat *relativt* GFR (normerat till $1,73 \text{ m}^2$ kroppsytta) baserat på formler som inkluderar kreatinin eller cystatin C.
- För skattade GFR-värden $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ baserade på kreatinin och $\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ baserade på cystatin C anges inte det enskilt skattade värdet utan endast ≥ 60 respektive ≥ 90 .
- GFR bör uttryckas i *absoluta tal* (mL/min) vid dosering av läkemedel, som utsöndras via njurarna (t.ex. jod- och gadoliniumkontrastmedel), för att värdera risken för toxiska effekter.
- Kliniska kemilaboratorier som rapporterar skattat *relativt* GFR baserat på kreatinin bör också ange enskilda kreatininvärden så att man inom radiologin kan omvandla relativt till *absolut* GFR för individer med skattat GFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (enskilda vädren rapporteras ej).
- Rapporterade skattade relativa GFR kan omvandlas till absoluta tal med ett kalkyleringsprogram i Excel som finns i anslutning till detta dokument på www.sfmr.se eller www.arwen.se/radiologi.
- Föreligger flera skattade GFR samtidigt för en individ bör man använda sig av medelvärdet av skattningar oavsett om de är baserade på kreatinin eller cystatin C.

Bakgrund

Oklarheter kan uppstå när kliniska kemilaboratorier börjar rapportera skattat GFR baserat på kreatinin och cystatin C. Laboratorierna kommer att rapportera s.k. *relativt* GFR normerat till kroppsytta (mL/min/1,73 m^2) medan man inför injektion av jod- och gadoliniumbaserade kontrastmedel (och andra läkemedel som utsöndras via glomerulär filtration) bör ha njurfunktionen uttryckt i *absoluta* tal (mL/min) för att på bästa sätt kunna bedöma risken för kontrastmedelsinducerad njurskada eller nefrogen systemisk fibros. Relativt och absolut GFR kan skilja sig avsevärt åt. Vi kan inte heller förvänta oss att remittenterna alltid har klart för sig skillnaden mellan absolut och relativt GFR. Så i remissen kommer det nog enbart stå ett värde för GFR utan sort för att spåda på förvirringen. Dessutom kommer inte skattade värden över en viss brytpunkt att anges utan endast som ”större än” ett visst tal. Vi kommer säkert också att råka ut för att en och samma patient har flera skattade GFR baserade på både kreatinin- och cystatin C-baserade formler med påtagliga skillnader mellan värdena. Vilket värde ska vi då lita på? Jag hoppas att denna information kan skingra eventuell förvirring inom detta område.

Glomerulär filtration

Glomerulär filtrationshastighet (GFR; eng. glomerular filtration rate) är det bästa måttet på njurens funktionella massa. Det kan uppskattas genom att mäta plasmakoncentrationen vid olika tidpunkter av ett exogent tillfört ämne, som utsöndras via glomerulär filtration. ”Clearance” (eliminering) av substansen från plasma beräknas sedan i mL/min, dvs. hur många milliliter plasma som renats från substansen per minut. I Sverige används vanligen en liten dos jodkontrastmedel (5 mL iohexol 300 mg I/mL; s.k. iohexol-clearance).

GFR kan också skattas med matematiska formler som bygger på kreatinin i kombination med antropometriska (vikt och längd) och/eller demografiska (ålder och kön) data (se formler). Cystatin C används i allt större utsträckning för skattning av GFR med formler som enbart är baserade på cystatin C eller i kombination med ålder och kön. Cystatin C är till skillnad från kreatinin oberoende av muskelmassa (kreatininkällan), men kan påverkas av behandling med höga doser glucocorticoider och hypo-/hypertyreos. Skattat GFR baserat på cystatin C anses dock i allmänhet vara säkrare jämfört med kreatininbaserade formler, speciellt hos individer med avvikande muskelmassa (muskelatrofi, amputerade, vegetarianer, muskelbyggare, etc.).

Absolut och relativt GFR

Njurfunktionen är relaterad till kroppsstorlek vilket innebär att en liten individ normalt sett har en lägre njurfunktion jämfört med en stor. GFR kan uttryckas som *absolut* värde (mL/min) eller *relativt* värde, dvs. normerat till en viss kroppsstorlek, vanligtvis $1,73 \text{ m}^2$ kroppsytta (mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$). När kliniska kemilaboratorier anger skattade GFR-värden baserade på kreatinin och cystatin C är de normerade till $1,73 \text{ m}^2$ kroppsytta. *GFR rapporteras i relativa värden!*

Absolut GFR (mL/min) är måttet på den enskilda individens njurfunktion och bör i princip användas *vid dosering av läkemedel* som utsöndras via glomerulär filtration som exempelvis jod- och gadoliniumkontrastmedel. Det är individens verkliga njurfunktion som bestämmer hur farmaka som utsöndras via glomerulär filtration (vissa antibiotika, cytostatika och kontrastmedel) bör doseras för att undvika toxiska effekter.

Relativt GFR (mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$) används när man vill bedöma om en individs GFR är nedsatt i förhållande till en normalperson med en kroppsytta på $1,73 \text{ m}^2$ och för att klassificera graden av njurfunktionsnedsättning.

Klassificering av kronisk njursjukdom (enligt National Kidney Foundation)

Stadium 1 – normal njurfunktion	GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ² kombinerat med någon njurskademarkör t.ex. albuminuri
Stadium 2 – lätt nedsatt njurfunktion	GFR 60-89 mL/min/1,73 m ²
Stadium 3 – måttligt nedsatt njurfunktion	GFR 30-59 mL/min/1,73 m ²
Stadium 4 – kraftigt nedsatt njurfunktion	GFR 15-29 mL/min/1,73 m ²
Stadium 5 – njursvikt, uremi	GFR <15 mL/min/1,73 m ²

Omvandling av relativt till absolut GFR vid kontrastmedelsdosering

För många individer är skillnaden mellan relativt och absolut GFR negligerbar utom för dem med en kroppsytta som avviker markant från 1.73 m². Se exempel i tabellen:

År	Längd (cm)	Vikt (kg)	Kroppsytta (m ²)	Relativt GFR (mL/min/1.73 m ²)	Absolut GFR (mL/min)
2	90	13	0,56	60	19
6	115	20	0,80	60	28
10	140	40	1,24	60	43
Vuxen	150	50	1,43	60	50
Vuxen	170	63	1,73	60	60
Vuxen	180	80	2,00	60	69
Vuxen	190	90	2,18	60	76
Vuxen	200	100	2,37	60	82
Vuxen	210	120	2,65	60	92

Vid dosering av röntgenkontrastmedel bör rapporterade relativa GFR-värden för stora och små individer omvandlas till absoluta värden enligt ekvationen:

Absolut värde = relativt värde x kroppsytta/1,73.

Kroppsytta i kvadratmeter beräknas ofta enligt Dubois formel från 1916:

Vikt (kg)^{0,425} x längd (cm)^{0,725} x 0,007184.

Omvandling från relativt till absolut GFR kan ske med hjälp av ett Excel-ark, som kan laddas ned från SFMR:s hemsida (www.sfmr.se eller www.arwen.se/radiologi).

Rapportering av skattade GFR-värden

I ett konsensusdokument från Svensk Förening för Klinisk Kemi (publiceras under 2008) anges riktlinjer för hur GFR-värden skattade med formler baserade på kreatinin och cystatin C skall rapporteras.

Kreatinin-skattat GFR

Enligt dokumentet anses inte säkerheten för skattade värden ≥ 60 mL/min/1.73 m² vara tillräckligt hög varför det rekommenderas att bara ange GFR ≥ 60 mL/min/1.73 m². Beslutet grundar sig också på att gränsen mellan måttlig och lätt nedsatt njurfunktion går vid GFR = 60 mL/min/1.73 m². Om svaret är GFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² kan det betyda att det skattade värdet var just 60 mL/min/1.73 m². Det absoluta värdet för en liten individ kan då bara vara 45 mL/min och med den osäkerhet som också vidlåder dessa skattningar så kanske den verkliga njurfunktionen endast motsvaras av ett GFR på 32 mL/min (-30 % felskattning). Hade det skattade värdet istället varit 120 mL/min/1.73 m² så skulle marginalen till en måttligt nedsatt njurfunktion vara betydligt större och därmed risken för kontrastmedelsinducerad nefropati betydligt mindre.

Slutsats: Vi bör se till att kliniska kemilaboratorier vid sidan av skattat relativt GFR även fortsättningsvis lämnar ut de enskilda kreatininanalyserna så att vi själva kan skatta absolut GFR när laboratoriesvaret är ≥ 60 mL/min/1.73 m². Det kan göras med programmet OmniVis (distribueras av GE Healthcare) och som automatiskt ger absolut GFR (mL/min).

Cystatin C-skattat GFR

GFR skattat med formler baserade på cystatin C anses säkrare vid lätt nedsatt och normal njurfunktion jämfört med formler baserade på kreatinin. Därför har man i konsensusdokumentet beslutat att ange skattade värden baserade på cystatin C upptill 89 mL/min/1.73 m² men högre värden anges bara som ≥ 90 mL/min/1.73 m². Detta bör ställa till med mindre problem vid bedömning av njurfunktion inför injektion av kontrastmedel. Det enda som kan behöva göras är att omvandla relativa värdena < 90 mL/min/1.73 m² till absoluta tal. För närvarande saknas standardisering av cystatin C analyserna varför formler som används för att skatta GFR måste vara lokalt anpassade. Man räknar dock med att en sådan standardisering skall finnas tillgänglig inom något år.

Multipla skattade GFR

Om det samtidigt för en person finns skattade relativa GFR baserade på både kreatinin och cystatin C från laboratoriet samt eventuellt ytterligare ett absolut GFR baserat på kreatinin i OmniVis kan man fråga sig vilket värde man skall förlita sig på om de *avsevärt* skiljer sig åt.

1. Först bör man för stora och små individer omvandla laboratorierapporterade relativa GFR-värden till absoluta tal.
2. Regeln bör sedan vara att använda sig av medelvärdet av de skattade GFR-värdena.
3. Det finns evidens för att medelvärdet av ett skattat GFR baserat på kreatinin respektive cystatin C är säkrare än de skattade värdena var för sig.
4. För patienter med uppenbar muskelatrofi bör man i första hand förlita sig på cystatin C.

Exempel på kreatininbaserade formler för vuxna (≥ 18 år)

Plasma-kreatinin (pKr) uttrycks i $\mu\text{mol/L}$, längd i cm, vikt i kg, ålder i år.

x = multiplikationstecken.

ln = naturliga logaritmen

e = basen i naturliga logaritmen ($\approx 2,718$)

Cockcroft-Gault som ger absolut GFR i mL/min

$$[1,23 \times (140 - \text{ålder}) - \text{vikt}/\text{pKr}] \times 0,85 \text{ (om kvinna)}$$

Skattningen blir bättre om vikt istället för uppmätt kroppsvikt uttrycks som anpassad vikt (minsta vikt av idealvikt eller uppmätt kroppsvikt som i OmniVis programmet) och ger ingen systematisk felskattning för GFR < 120 mL/min.

Idealvikt baseras på längd i cm beräknas enligt Devines formel.

$$\text{Kvinnor: } 45,5 + [2,3 \times (\text{längd}/2,54 - 60)]$$

$$\text{Män: } 50,0 + [2,3 \times (\text{längd}/2,54 - 60)]$$

Lund-Malmö formel som ger absolut GFR i mL/min

$$e^X - 0,0128 \times \text{ålder} + 0,387 \times \ln(\text{ålder}) + 1,10 \times \ln(\text{LBM-James})$$

$$X = -0,0111 \times \text{pKr} \quad (\text{om pKr} < 150 \mu\text{mol/L})$$

$$X = 3,55 + 0,0004 \times \text{pKr} - 1,07 \times \ln(\text{pKr}) \quad (\text{om pKr} \geq 150 \mu\text{mol/L})$$

Lean body mass enligt James (LBM-James)

$$\text{Kvinnor: } 1,07 \times \text{vikt} - 148 \times (\text{vikt}/\text{längd})^2$$

$$\text{Män: } 1,10 \times \text{vikt} - 120 \times (\text{vikt}/\text{längd})^2$$

Lund-Malmö som ger relativt GFR i mL/min/1,73 m²

$$e^X - 0,0124 \times \text{ålder} + 0,339 \times \ln(\text{ålder}) - 0,226 \text{ (om kvinna)}$$

$$X = 4,62 - 0,0112 \times \text{pKr} \quad (\text{om pKr} < 150 \mu\text{mol/L})$$

$$X = 8,17 + 0,0005 \times \text{pKr} - 1,07 \times \ln(\text{pKr}) \quad (\text{om pKr} \geq 150 \mu\text{mol/L})$$

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study) som ger relativt GFR i mL/min/1,73 m²

$$175 \times (\text{pKr}/88,4)^{-1,154} \times \text{ålder}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (om kvinna)} \times 1,212 \text{ (om afro-amerikan)}$$

Referenser

1. Hansson LO, Wadström J, Lipcsey M, Biglarnia A, Larsson A. Dagens svenska metoder för att mäta njurfunktion måste bli bättre. Rutinformler ger osäker diagnostik – stor risk för feldosering av läkemedel. Läkartidningen 2008;105:731-734.
Beskriver problematiken om njurfunktionsbestämning.
2. Frennby B, Sterner G. Contrast media as markers of GFR. Eur Radiol 2002;12:475-484.
Bra översiktsartikel för att förstå mätning av GFR med kontrastmedel.
3. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 1992;38:1933-53.
Bra översiktsartikel om svagheterna med kreatinin som GFR-markör.
4. 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 2000;36:29-34.
Meta-analys som talar till cystatin C:s fördel som GFR markör jämfört med kreatinin.
5. Nyman U, Björk J, Sterner G, Bäck SE, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, Grubb A. Standardization of p-creatinine assays and use of lean body mass allow improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. Scand J Clin Lab Invest 2006;66:451-68.
Absolut Lund-Malmö formel.
6. Björk J, Bäck SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, Simonsson P, Grubb A, Nyman U. Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: New improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. Scand J Clin Lab Invest 2007;67:678-95.
Relativ Lund-Malmö formel.
7. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006;354:2473-83.
MDRD formeln.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S46-110.
Klassificering av kronisk njursjukdom och analys av former för skattning av GFR.
9. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916;17:863-71.
Kroppsyteformeln.
10. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Clin Pharmacokinet 1994;26:292-307.
Formel för lean body mass enligt James.
11. Devine BJ. Clinical pharmacy case studies. Case number 25. Gentamycin therapy. Drug Intell Clin Pharm 1974;8:650-5.
Formel för ideal kroppsvikt.