

Kreatinin fortfarande den vanligaste njurfunktions- analysen

Undersökning av praxis i Sverige

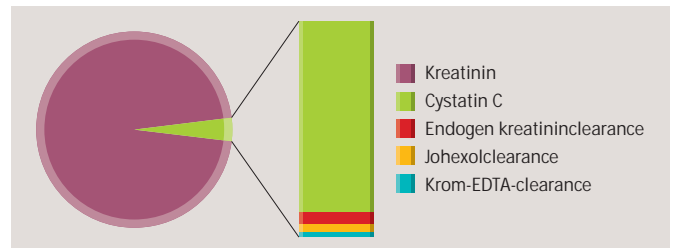
SUSANNE VILHELMSDOTTER ALLANDER, med dr, specialistläkare i klinisk genetik, Läke-medelsverket, Uppsala
susanne.allander@mpa.se
ANDERS LARSSON, professor, överläkare, Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
LARS-ÅKE MARKÉ, hälsoekonom, SBU, Stockholm

MARIA K SVENSSON, docent, överläkare, njurmedicinska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
BJÖRN WIHLÉN, AT-läkare, Sunderby sjukhus, Luleå
CARL-GUSTAF ELINDER, professor, avdelningschef, hälso- och sjukvårdens förvaltning, Stockholms läns landsting

Njurarna är av central betydelse för att upprätthålla vätske- och elektrolytbalans i kroppen. Varje år behöver ca 1000 nya patienter i Sverige behandling med dialys eller njurtransplantation på grund av svår njursvikt. För närvarande undergår ca 8000 personer någon av dessa behandlingar [1]. Det är en mycket viktig uppgift för sjukvården att försöka förebygga njurskada och diagnostisera olika grader av njursvikt, vilket innebär att man behöver finna patienterna innan de har utvecklat grav njurskada.

Det bästa måttet på njurfunktion anses vara mätning av den glomerulära filtrationshastigheten (GFR), en undersökning som används inom alla medicinska specialiteter. Eftersom GFR inte kan mätas direkt används olika njurfunktionsmarkörer för att uppskatta GFR. Analyser för att mäta eller uppskatta njurfunktionen, i första hand kreatinin, tillhör de vanligaste inom svensk sjukvård. GFR skattas genom att mäta antingen plasmakoncentrationen eller utsöndringen i urin av endogena eller exogena substanser. Exogena markörer anses vara mer exakta då man har kontroll på exakt hur mycket av substansen som tillförts, till skillnad från endogena (som kreatinin eller cystatin C), där tex kroppsmassa, medicinering och diet påverkar. Inulin anses vara den ideala substansen för att mäta GFR och är referensmetod (gold standard). Metoden är dock dyr och krävande för patienterna, vilket gör att den inte används inom rutinsjukvård. I Sverige används för närvarande tillförsel av johexol eller krom-EDTA (⁵¹Cr-EDTA). Dessa exogent tillförda substanser för GFR-bestämning ger ett mycket bra mått på njurfunktionen. Problemet är att undersökningarna både tar lång tid (4–24 timmar) och är relativt dyra.

Kreatinin har använts som njurfunktionsmarkör sedan



Figur 1. Andel av njurfunktionsanalyser för plasmakreatinin, cystatin C, endogen kreatininclearance, johexolclearance och krom-EDTA-clearance, baserat på utförda analyser i Sverige år 2009.

1930-talet, medan cystatin C började användas för 5–10 år sedan [2]. Dessa analyser rapporteras i regel som plasmakoncentrationer, vilket innebär att svarsmottagaren fått skatta GFR utifrån de absoluta plasmakoncentrationerna eller utifrån olika beräkningsformler. De mest kända kreatininbaserade formlerna är Cockcroft–Gault och MDRD [3, 4]. De senaste åren har även CKD-EPI tillkommit [5]. Njurfunktionsbestämningar baserade på denna typ av ekvationer benämns skattad eller estimerad GFR (eGFR).

Efter införandet av cystatin C som en ny njurfunktionsmarkör har SBU bedömt att det finns anledning att i en projektgrupp systematiskt utvärdera det vetenskapliga underlaget för de laboriemetoder och beräkningsformler som används för skattning av njurfunktion [6]. Särskilt fokus ligger på att utvärdera kreatinin och cystatin C som njurfunktionsmarkörer. Eftersom det i dag saknas information om användning av njurfunktionsmarkörer i Sverige har även en praxisundersökning gjorts inom ramen för SBU-projektet.

MATERIAL OCH METOD

En enkät med 20 frågor sändes till representanter för samtliga laboratorier för klinisk kemi vid svenska sjukhus (n = 22) och i förekommande fall privata laboratorier (n = 2). Enkäten inkluderade frågor om hur många analyser av kreatinin, cystatin C, endogen kreatininclearance och johexolclearance som utfördes under åren 2006–2009. Svar på enkäten erhöles från samtliga enheter. Information om antalet ⁵¹Cr-EDTA-analyser inhämtades från Strålskyddsmyndigheten.

Syftet med undersökningen var att belysa vilka njurfunktionsanalyser som används i Sverige och i vilken omfattning samt hur man rapporterade svaren på analyserna till beställarna. Enkäten finns i sin helhet på SBU:s webbplats <www.sbu.se/njurfunktionsenkät>. Resultaten från undersökningen sammanställdes per landsting eller region (det senare avser

■ sammanfattat

Analyser för att bedöma njurfunktionen, njurens glomerulära filtrationshastighet (GFR), används i stor omfattning.

En praxisundersökning under ledning av SBU har undersökt användningen av GFR-markörer i Sverige åren 2006–2009.

Användningen av njurfunktionsmarkörer ökar, med undantag för endogen kreati-

ninclearance och krom-EDTA-clearance, som minskar.

Kreatinin dominerar fortfarande. År 2009 gjordes 5,6 miljoner kreatininanalyser och knappt 200 000 analyser av cystatin C.

Vi kan se betydande regionala skillnader i användningen av njurfunktionsmarkörer.

Cystatin C rapporteras oftast som skattat GFR och kreatinin som en koncentration.

Gotland, Skåne, Halland och Västra Götaland). I sammanställningen ingår inte analyser som har utförts patientnära och inte har registrerats i landstingens laboratedatasystem. Andelen kreatininanalyser som utförs med denna typ av analysinstrument är förhållandevis låg i förhållande till det totala antalet kreatininanalyser. Det innebär att en del kreatininanalyser utförda på blodgasinstrument inte är inkluderade. I dessa fall ingår kreatinin ofta som en del i ett större paket av analyser, och det är ofta osäkert i vilken grad man har använt sig av resultatet för att skatta njurfunktionen. Vi har därför valt att inte ta med dessa analyser i denna sammanställning.

RESULTAT

Totalt utfördes år 2009 ca 5,6 miljoner plasmaanalyser av kreatinin (96 procent) och 196 000 av cystatin C (3,4 procent). GFR-mätningar baserade på johexol (9 976, 0,2 procent), krom-EDTA (5 345, 0,1 procent) och endogen kreatinin-clearance (12 077, 0,2 procent) utgjorde en mycket liten del av de totala mätningarna (mindre än 0,5 procent) (Figur 1).

De flesta landsting använder nu enzymatiska kreatininmetoder. Fem landsting använde fortfarande någon av de äldre Jaffe-baserade metoderna. Alla landsting utom tre har standardiserat sina kreatininmetoder mot Equalis (www.equalis.se). Halland, Skåne, Södermanland, Västernorrland och Östergötland rapporterar automatiskt kreatininresultaten som eGFR (Uppland enbart till njurmedicinska kliniken). För denna rapportering använde man sig i Skåne av den sk Lund-Malmö-ekvationen [7], medan övriga fem landsting/regioner använde MDRD-ekvationer (tre använde den från år 2005 [3] och två använde den äldre ekvationen [4]). Ett landsting rapporterade även njurfunktion enligt Cockcroft-Gault [8]. Alla landsting utom ett rapporterade automatiskt resultaten för cystatin C som eGFR. Rapporteringen baserades på lokala formler eller formler rekommenderade av analysleverantören. Alla landsting utom ett rapporterade ett relativt eller kroppsytejusterat eGFR i enheten ml/min/1,73 m².

Trender åren 2007–2009

Tyvärr saknades uppgifter från ett par landsting/regioner för år 2006, och vi valde därför att enbart studera tidsperioden mellan åren 2007 och 2009. Kreatininanalyserna uppvisade här den kraftigaste absoluta ökningen (antal analyser/1000 invånare), medan cystatin C uppvisade den procentuellt snabbaste ökningen (Tabell I). Antalet kreatininanalyser ökade med ca 5 procent per år. Endogent kreatinin- och krom-EDTA-clearance uppvisade båda ett minskande antal analyser över tid, medan antalet johexolclearance ökat något.

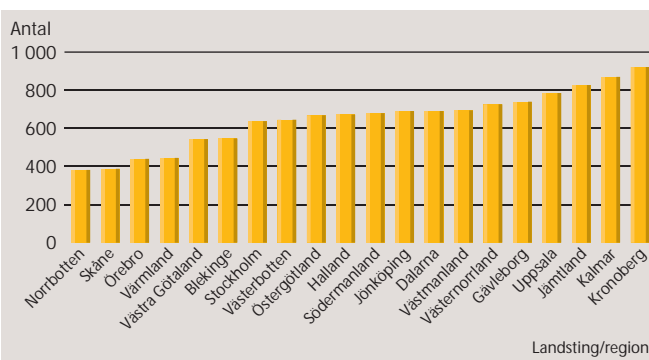
Skillnader mellan landsting och regioner

Användning av kreatininanalyser varierade ungefär med en faktor två inom Sverige (Figur 2). I Kalmar och Kronobergs landsting utfördes ca 900 analyser per 1000 invånare, medan man i Skåne och Norrbotten gjorde knappt 400 analyser per 1000 invånare. Medelvärdet för antalet kreatininanalyser per 1000 invånare var 625 år 2009. För cystatin C uppvisade Uppsala de högsta siffrorna (197 per 1000 invånare), medan andra landsting och regioner, tex Västra Götaland, Västerbotten, Kronoberg och Kalmar, nästan inte alls utförde några cystatin C-analyser (Tabell II).

När det gäller användning av exogena njurfunktionsmarkörer varierar även detta mycket: från 0 per 1000 invånare i Blekinge till 3,5 per 1000 invånare i Västra Götaland. Det förefaller som om man har valt den ena eller den andra av analyserna johexol- och krom-EDTA-clearance. Användningen av endogen kreatinin-clearance är störst i Västerbotten (6,1 per

TABELL I. Antal analyser av plasmakreatinin, cystatin C, endogen kreatinin-clearance, johexolclearance och krom-EDTA-clearance i Sverige åren 2007–2009.

	År 2007	År 2008	År 2009
Kreatinin	5 159 208	5 462 833	5 620 087
Cystatin C	114 144	165 672	196 331
Endogen kreatinin-clearance	17 127	15 127	12 077
Johexol-clearance	8 964	9 383	9 976
Krom-EDTA-clearance	6 232	5 509	5 345



Figur 2. Antalet kreatininanalyser per 1000 invånare redovisat per landsting eller region.

1000 invånare), medan de flesta andra landsting och regioner inte använde denna metod.

DISKUSSION

Användningen av njurfunktionsmarkörer i Sverige är mycket omfattande och motsvarar mer än 0,5 laboratorieprov per år och person.

Kreatinin dominerar och ökar

Plasmakoncentrationen av kreatinin är den helt dominerande markören. Antalet kreatininanalyser fortsätter att öka med ca 5 procent årligen. Detta kan möjligen bero på det ökade fokus som har riktats mot kronisk njursjukdom, nedsatt njurfunktion och läkemedelsbiverkningar/överdoseringar. En nyligen publicerad systematisk översikt visade att konsekvenserna av ökad rapportering av eGFR är ett större antal njurmedicinska konsultationer [9]. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd.

Den stora skillnaden i antalet kreatininanalyser mellan olika landsting och regioner är intressant. Det är naturligtvis svårt att säga vilket antal som skulle vara optimalt och mest kostnadseffektivt. De stora skillnaderna inom Sverige talar för att det finns anledning att göra en kostnadsnyttoanalys avseende användningen av dessa analyser.

Få laboratorier skattar GFR automatiskt

Det var relativt få laboratorier som år 2009 automatiskt rapporterade kreatininanalyserna som eGFR. Det kan bero på att ekvationerna för eGFR-beräkning i regel är baserade på studier av i första hand amerikanska patienter med och utan njurfunktionsnedsättning [5] och att det finns få svenska studier som har undersökt om dessa ekvationer även skattar njurfunktionen hos svenska patienter med rimlig precision. I Skåne har man dock tagit fram en egen ekvation, Lund-Malmö-formeln, som är anpassad till lokala förhållanden [7]. En reviderad Lund-Malmö-formel har nyligen publicerats [10]. Vi noterade även att några av de laboratorier som svarade på

TABELL II. Antalet analyser av cystatin C, endogen kreatininclearance, johexol- och krom-EDTA-clearance per 100000 invånare år 2009 redovisat per landsting eller region.

	Cystatin C	Kreatinin-clearance	Johexol-clearance	Krom-EDTA-clearance
Blekinge	251	9	0	0
Dalarna	3270	113	58	0
Gävleborg	1650	170	0	3
Halland	748	0	187	3
Jämtland	2600	28	0	55
Jönköping	3440	7	182	1
Kalmar	598	378	74	26
Kronoberg	256	10	233	0
Norrbottn	710	0	0	163
Skåne	2930	0	160	3
Stockholm	1830	265	92	2
Södermanland	397	72	103	0
Uppsala	19700	322	38	30
Värmland	954	0	201	19
Västerbotten	271	614	37	231
Västernorrland	2180	7	219	29
Västmanland	446	199	80	0
Västra Götaland	214	0	100	247
Örebro	923	2	153	0
Östergötland	1290	338	94	1

enkäten använde den äldre MDRD-ekvationen. Denna metod gav högre värden, vilket medför att användning av denna formel med dagens enzymatiska kreatininmetoder ger en systematisk överskattning av njurfunktionen, framför allt vid låga eller normala kreatininvärden.

Ännu större skillnader för cystatin C

De regionala skillnaderna för cystatin C-analyserna är ännu större än för kreatininanalyserna. Det kan till dels förklaras av att analysen av cystatin C är förhållandevis ny. Vid införandet av en ny analys finns det många faktorer som påverkar användningen. Några av dessa är priset, tillgängligheten, hur svaret utformas och användarnas uppfattning om metodens användbarhet och om analysen tillför ny och mer tillförlitlig information. I Uppsala, som uppvisar den högsta användningsgraden av cystatin C-analyser, är priset för analys av cystatin C detsamma som för analys av kreatinin. Analysen blev tidigt tillgänglig med samma svarstider som kreatinin och svaret rapporterades både som mg/l och som ett relativt skattat GFR (ml/min/1,73 m²).

Fördelar och nackdelar med övriga analyser

Den minskade användningen av krom-EDTA-clearance kan troligen förklaras av en allmän strävan att minska bruket av radioaktiva substanser inom sjukvården. Denna strävan leder sannolikt till att en del av krom-EDTA-undersökningarna ersätts med analys av johexol, som är ett icke-radioaktivt röntgenkontrastmedel. Från kvalitetssynpunkt är krom-EDTA- och johexolclearance jämförbara i klinisk praxis, under förutsättning att man är noggrann vid undersökningen.

Nackdelen med johexolclearance är att johexol i höga doser kan ge upphov till njurskador och hos enkasta individer orsaka allergiska reaktioner. I Fass anges att försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. De doser som ges i samband med johexolclearance är dock betydligt lägre än de som används vid röntgenundersökningar, varför risken för njurskada bedöms som liten. Skillnaden i an-

»Vi vet ännu inte vilken metod som bäst skattar eGFR och därmed inte den optimala användningen.«

vändningen av exogena substanser för mätning av GFR är dock intressant och kan inte förklaras på något enkelt sätt. Kanske kan denna skillnad bero på lokala traditioner på de njurmedicinska klinikerna.

Klar minskning av endogen kreatininclearance

Vi ser även en klar minskning av användningen av endogen kreatininclearance. Denna undersökning kräver en mycket noggrann urinsamling, och felaktig eller ofullständig urinsamling är den vanligaste och viktigaste felkällan vid denna undersökning. Undersökningen är också besvärlig, framför allt för öppenvårdspatienter. Detta gör att endogen kreatininclearance blir förhållandevis dyr i förhållande till analyskvaliteten. Därför är det både rimligt och önskvärt att användningen minskar. Undersökningen görs dock i en del forsknings- och läkemedelsstudier, och det är därför svårt att avskaffa den helt.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis visar vår praxisundersökning att det i dag finns betydande regionala skillnader i frekvens och metod för att skatta GFR i Sverige. I de flesta fall rapporteras svaren endast som en kreatininkoncentration. Några landsting och regioner rapporterar också eGFR baserat på kreatinin. När cystatin C analyseras rapporteras såväl koncentration som eGFR. För närvarande utvärderas tillförlitligheten hos de olika ekvationerna för svensk sjukvård. Vi vet ännu inte vilken metod som bäst skattar eGFR och därmed inte den optimala användningen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Susanne Vilhelmsdotter Allander, Anders Larsson, Lars-Åke Marké, Maria K Svensson och Carl-Gustaf Elinder deltar i SBU:s projektgrupp »Metoder att skatta njurfunktionen«.*

REFERENSER

1. Svenskt register för aktiv uremi-vård; 2008 [citerat 3 okt 2011]. <http://www.medsinet.net/snr/rappporterdocs/Publikation%202011.pdf>
2. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. Scand J Clin Lab Invest. 2010;70:65-70.
3. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006;145:247-54.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Study Group. Ann Intern Med. 1999;130(6):461-70.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150:604-12.
6. Elinder CG, Allander SV, Farrokhnia N. Skattning av njurfunktion – oklart vad som är bästa metod. Bakgrund till SBU:s granskning av endogena markörer. Läkartidningen. 2010;107:3138-40.
7. Björk J, Back SE, Sterner G, et al. 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.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41.
9. Kagoma YK, Weir MA, Iansavichus AV, et al. Impact of estimated GFR reporting on patients, clinicians, and health-care systems: a systematic review. Am J Kidney Dis. 2011;57:592-601.
10. Björk J, Grubb A, Sterner G, et al. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71:232-9.