

# Legemiddeldosering ved nedsatt nyrefunksjon

Redusert nyrefunksjon vil redusere eliminasjon av legemidler som vesentlig utskilles uomdannet via nyrene. For legemidler som har et relativt smalt terapeutisk vindu vil det være nødvendig å redusere døgndosen hos pasienter med redusert nyrefunksjon.

## TEKST:

Anders Åsberg, Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo  
E-post: [anders.asberg@farmasi.uio.no](mailto:anders.asberg@farmasi.uio.no)

### KUNNSKAPSGAP

1. Hva er GFR?
2. Hvordan måler man nyrefunksjon?
3. Hvordan skal dosen justeres i forhold til nyrefunksjon?

*Før du leser videre, tenk på hvordan artikkelen skal hjelpe deg til å gjøre en bedre jobb som farmasøyt.*

### HOVEDBUDSKAP

Nyrene har mange funksjoner, men det er evnen til å filtrere blod som omtales som «nyrefunksjon».

Dosejustering ved redusert nyrefunksjon, spesielt for legemidler med smalt terapeutisk vindu og primær nyreeliminering.

Ved redusert nyrefunksjon kan andre eliminasjonsveier bli sentrale.

Redusert nyrefunksjon kan endre pasienters fysiologi.

### HVA GJØR NYRENE OG HVA ER «NYREFUNKSJON»?

Nyrene har mange funksjoner i kroppen. En av nyrenes hovedoppgaver er å regulere væske- og elektrolyttutskillingen, men de regulerer blant annet også syre-basebalansen. I tillegg produseres det flere hormoner i nyrene, slik som renin og

erythropoietin (1). Vitamin D aktiveres også i nyrene (1). Til tross for alle disse funksjonene til nyrene er det evnen til å filtrere blod og produsere urin som det oftest henvises til når man i klinisk tale snakker om «nyrefunksjon», det vil si den glomerulære filtrasjonsraten (GFR).

Omtrent 20 prosent av plasma som flyter gjennom nyrene blir filtrert i glomerulus (filtrasjonsfraksjon på 0,2) til preurin. Normal «nyrefunksjon» er således ca. 120 mL/min i og med at blodgjennomstrømningen i nyrene er omtrent 1 L/min og normal hematokritt er ca. 40 prosent. Glomerulusfiltrasjonen bestemmes av nettotrykket over glomerulusmembranen og drives hovedsakelig av blodtrykket. Filtrasjonen i glomerulus er nøye regulert og opprettholdes også i situasjoner med relativt alvorlige blodtrykksfall. Dette kalles autoregulering og medieres ved at preglomerulære motstandskar dilateres ved blodtrykksfall, avløpshinder i ureter og ved økt intrarenalt trykk. Evnen til å autoregulere svekkes med økende alder og den kan også bli påvirket av generell hemostase og legemidler som NSAIDs og ACE-hemmere (1, 2).

I forbindelse med at plasma filtreres til preurin i glomerulus kan legemidler passivt følge med i «dragsuget». En rekke fysikalkjemiske egenskaper til legemidlene vil påvirke i hvilken grad dette er en relevant eliminasjonsvei for det enkelte legemidlet. En normal glomerulusmembran har en filtreringsgrense på ca. 20 000 dalton og større molekyler enn det vil derfor vanskelig bli filtrert i friske nyrer. Andre faktorer som spiller inn er molekylets ladning og graden av proteinbinding. Albumin har en molekylvekt på ca.

68 000 dalton, så legemidler som er bundet til albumin vil ikke passere glomerulusmembranen i en frisk nyre. I tillegg til filtrasjon kan legemidler aktivt transporteres over tubulusmembranen i den proksimale delen av tubuli. Tidligere ble disse transportørene kun omtalt som «syretransportøren» og «basetransportøren», men i det siste er det blitt klarlagt at det er en rekke ulike transportører som er ansvarlige for denne transporten. De ulike transportørene har stor grad av selektivitet og de har ofte redusert aktivitet ved nedsatt nyrefunksjon (3–6). Denne eliminasjonsmekanismen kan således påvirkes av andre legemidler slik som det kjente eksemplet med hemmet eliminering av penicillin ved samtidig administrasjon av probenecid (7). Også trimetoprim og andre legemidler er kjent å hemme disse transportørene i proksimale tubuli (7). I den distale delen av tubuli blir noen legemidler reabsorbert, primært via en passiv transport over cellemembranene. I og med at dette er en transcellulær diffusjon, må stoffene som skal bli reabsorbert være relativt små og ha en rimelig grad av lipidløselighet. Ladete stoffer blir ikke reabsorbert i noen særlig grad i denne delen av tubuli, så ved hjelp av alkalisering av urin med bikarbonat kan man for eksempel øke utskillelsen av salisylsyre ved at syre-base-likevekten forskyves over til den ladete formen.

### MÅLING AV NYREFUNKSJON

I forbindelse med nyresvikt svekkes alle nyrens funksjoner parallelt, men i forhold til legemiddeldosering er det primært nedgangen i GFR som vil være av betydning. Måling av GFR gjøres i

klinikken ved å måle clearance for ulike stoffer, både eksogene og endogene, som bare, eller i hvert fall til stor del, elimineres fra kroppen ved glomerulær filtrasjon. Gullstandarden er inulin clearance, men det brukes sjelden både på grunn av at det er vanskelig å få tak i inulin og at analysen av inulinkonsentrasjoner er veldig arbeidskrevende. Mer vanlig i dag er å bruke bolusdoser av EDTA, DTPA, iohexol eller iotalamat. Plasmakonsentrasjonen av disse stoffene blir så bestemt i eliminasjonsfasen og clearance beregnes ut fra et standard monoeksponensielt kurveforløp. Alternativt kan man bruke endogene stoffer og det mest vanlige er å estimere clearance av kreatinin (likning 1).

Når man regner ut kreatinin-clearance på denne måten, overestimerer man nyrefunksjonen med 10–20 prosent da noe kreatinin elimineres via sekresjon i tubuli. Denne overstimeringen blir større desto lavere nyrefunksjonen er, og ved sterkt nedsatt nyrefunksjon kan den overestimeres med opptil 100 prosent ut fra kreatinin-clearance. I og med at produksjonen av kreatinin (nedbrytningsprodukt fra muskelkreatin) er forholdsvis konstant i en og samme person vil forandring-er i plasmakonsentrasjonen av kreatinin gi en indikasjon på nyrefunksjonen. Man må imidlertid ta høyde for blant annet muskelmasse når man skal estimere nyrefunksjonen ut fra plasmakonsentrasjoner av kreatinin uten å samtidig samle urin. Flere ulike algoritmer er utarbeidet for å estimere kreatinin-clearance og den mest kjente er Cockcroft & Gaults formel (likning 2), men det finnes altså mange ulike algoritmer mer eller mindre tilpasset ulike populasjoner (8–13).

## NYRESVIKT OG ÅRSAKER

Nedsatt nyrefunksjon kategoriseres i ulike stadier basert på både GFR-verdier og patologiske nyrefunn (for eksempel nefrittisk sediment i urin, albuminuri, biopsifunn etc.) (tabell 1). Behandlingen av nyresvikt er primært forebyggende for å forsinke forløpet (blodtryksreduksjon, kolesterolsenkning etc.) og korrigerende for å justere fysiologiske ubalanser som oppstår (syre-base-balansen, erythropoietin og aktivt vitamin D substitusjon etc.). Pasienter som har terminal nyresvikt (stadium 5) trenger nyreerstattende behandling, enten i form av dialysebehandling eller nyretransplantasjon. Drøyt 500 pasienter starter med nyreerstattende behandling i Norge hvert år. Drøyt 250 pasienter blir nyretransplantert årlig og totalt lever det over 2700 pasienter med en transplantert nyre her til lands (14).

Likning 1:

$$CL_{\text{kreat}} \text{ (mL/min)} = \frac{\text{urinvolum (mL/min)} \times \text{kreatininkonsentrasjon i urin } (\mu\text{mol/L})}{\text{plasmakreatininkonsentrasjon } (\mu\text{mol/L})} \times 0,85 \text{ (kvinner)}$$

Likning 2:

*Cockcroft & Gaults formel:*

$$\text{GFR (mL/min)} = \frac{(140 - \text{alder i år}) \times \text{vekt i kg} \times 1,23}{\text{plasmakreatininkonsentrasjon } (\mu\text{mol/L})}$$

Tabell 1. Gradering av nyresykdom.

<b>Stadium 1</b>	Nyreskade med normal nyrefunksjon	GFR > 90 mL/min, med positive skademarkør
<b>Stadium 2</b>	Lett redusert nyrefunksjon	GFR 60–90 mL/min, med positive skademarkør
<b>Stadium 3</b>	Moderat nedsatt nyrefunksjon	GFR 30–60 mL/min, med eller uten positive skademarkør
<b>Stadium 4</b>	Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	GFR 15–30 mL/min, med eller uten positive skademarkør
<b>Stadium 5</b>	Terminal nyresvikt	GFR < 15 mL/min, med eller uten positive skademarkør

Tabell 2. Utvalgte legemidler som trenger dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon (se Legemiddelhåndboken for fullstendig liste med anbefalinger).

ACE-hemmere	Cefalosporiner	Opoider
Aciklovir/valaciclovir	Digoksin	Penicilliner
Aminoglykosider	Fenytoin	Slyngediuretika
Atenolol	Gabapentin	Sotalol
Azatioprin	Ganciklovir/Valganciclovir	Terbinafin
Barbiturater	Litium	Tetracykliner
Benzodiazepiner	Metformin	Tiaziddiuretika
Bisfosfonater	NSAIDs	Triptaner

Det er mange ulike årsaker til at pasienter får nyresvikt, alt fra autoimmune sykdommer til akutt soppforgiftning. Legemidler kan også indusere nyreskade. Blant annet er aminoglykosider, ciklosporin A, røntgenkontrastmidler, ACE-hemmere, angiotensin II reseptorblokkere, NSAIDs og litium vist å være spesielt nyretoksiske (15–19). Noen av disse påvirker tubulicellene direkte, mens

andre skader nyren ved forandret hemodynamikk (17).

## RENAL ELIMINASJON AV LEGEMIDLER

Eliminasjon av legemidler fra kroppen skjer i hovedsak ved at legemidlene i første omgang metaboliseres til mer vannløselige stoffer som i sin tur blir skilt ut gjennom nyrene. En initial metabolisme er ikke nødvendig og flere legemidler kan bli

skilt ut via nyrene i sin opprinnelige form, som for eksempel ganciklovir (20). Andre legemidler som til stor grad elimineres via nyrene er blant annet; ACE-hemmere, penicilliner, aminoglykosider, digoksin, metformin (tabell 2). Som nevnt tidligere vil graden av plasmaproteinbinding påvirke renal eliminasjon av legemidler da det kun er den frie konsentrasjonen som blir filtrert i glomerulus. I forbindelse med moderat til alvorlig uremi (nyresvikt) vil mange pasienter også ha reduserte albuminnivåer (1). Dette kan i visse tilfeller påvirke filtrasjonsgraden i glomerulus. Primært vil legemidler som i stor grad er bundet til albumin og som gis i høye doser (for eksempel gramdoser av NSAIDs) kunne bli påvirket. Nyresvikt kan også påvirke gastrointestinalfunksjonen, noe som i sin tur vil kunne påvirke biotilgjengeligheten av legemidler, men det er lite undersøkt (1).

De fleste legemidler elimineres via flere ulike veier, for eksempel via både CYP-metabolisme og renal ekskresjon. Hvis den primære eliminasjonsveien blir hemmet vil en relativt større andel fordeles til en sekundær eliminasjonsmekanisme. Det kan derfor hende at for eksempel en CYP-interaksjon, som i pasienter med normal nyrefunksjon ikke gir noen klinisk relevante utfall, kan bli til en alvorlig interaksjon hos en pasient med nedsatt nyrefunksjon. Det er altså viktig å sjekke andre typer farmakokinetiske interaksjoner enn rene nyreelimineringsmekanismer i forbindelse med nyresvikt.

#### KUNNSKAPSFORMIDLING

- Hva er beste måten å redusere doseraten på?
- Nevn tre hyppig brukte legemidler som til stor del er avhengig av eliminering via nyrene.

#### Sjekkliste for legemiddeldosering til pasienter med nyresvikt

- Filtrer legemidlet i nyrene?
- Sesser legemidlet i nyrene?
- Hvilken grad av plasmaproteinbinding har legemidlet?
- Hvor stor andel av elimineringen skjer via nyrene?
- Shunting av eliminasjonsvei?
- Grad av redusert nyrefunksjon?

#### DOSEJUSTERING I FORHOLD TIL NYREFUNKSJON

I tillegg til legemiddeldosen (eller mer presist «doseraten») vil den systemiske eksponeringen av et legemiddel bestemmes av legemidlets biotilgjengelighet og clearance. Som nevnt over vil gastrointestinalfunksjonen kunne bli påvirket ved uttalt nyresvikt, noe som kan påvirke legemidlets biotilgjengelighet. Dette er sannsynligvis ikke klinisk relevant i de fleste tilfeller. Nedsatt nyrefunksjon vil derimot gi en direkte reduksjon av clearance for legemidler som er avhengig av eliminering via nyrene. En annen måte å se på en økt systemisk eksponering er at gjennomsnittskonsentrasjonen øker. Hvis vi snakker om langtidsbehandling så er det den gjennomsnittlige konsentrasjonen ved «steady-state» ( $C_{ss,avg}$ ) som øker når clearance (nyrefunksjonen) reduseres. Det vil derfor kunne være nødvendig å redusere døgndosen hos pasienter med redusert nyrefunksjon, avhengig av legemidlet og dets terapeutiske vindu. Døgndosen kan reduseres på to måter: enten ved å redusere selve dosen som tas hver gang eller ved å beholde dosen uforandret, men øke doseringsintervallet. Det kan av praktiske grunner være fordelaktig å beholde den samme dosen, men å ta den sjeldnere. I og med at nyresvikt også kan påvirke plasmakonsentrasjonen av albumin vil også legemidlets distribusjonsvolum kunne påvirkes. Da det er distribusjonsvolumet som «styrer» variasjonen i plasmakonsentrasjonen (desto lavere distribusjonsvolum, desto høyere variasjon) vil et redusert distribusjonsvolum kunne medføre en risiko for perioder med både toksiske og subterapeutiske konsentrasjoner. I slike tilfeller er det derfor å foretrekke at dosen justeres ned og doseringsintervallene beholdes.

#### KONKLUSJON

Nedsatt nyrefunksjon vil i stor grad kunne påvirke farmakokinetikken til legemidler som elimineres via nyrene. Avhengig av legemidlets terapeutiske vindu kan man trenge å justere dosen i forhold til reduksjonen i nyrefunksjon.

#### REFERANSER

1. Hartmann A, Jenssen T. Nyremedisin – en praktisk veileder: Gyldendal Norsk Forlag AS, 2004.
2. Epstein M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the continuum of renal dysfunction. J Hypertens Suppl 2002; 20(6): S17–23.
3. Ahn SY, Bhatnagar V. Update on the molecular physiology of organic anion transporters. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17(5): 499–505.

4. Choi MK, Song IS. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. Drug Metab Pharmacokin 2008; 23(4): 243–53.
5. Hagenbuch B. Drug uptake systems in liver and kidney: a historic perspective. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(1): 39–47.
6. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65(8): 757–73.
7. Somogyi A. Renal transport of drugs: specificity and molecular mechanisms. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23(10-11): 986–9.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16(1): 31–41.
9. Grubb A, Nyman U, Bjork J et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. Clin Chem 2005; 51(8): 1420–31.
10. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. Am J Nephrol 2002; 22(4): 320–4.
11. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. Annu Rev Med 1988; 39: 465–90.
12. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. Transplantation 1995; 59(12): 1683–9.
13. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976; 58(2): 259–63.
14. Annual Report – The Norwegian Renal Registry, www.nephro.no
15. Chan WY, Mosca P, Rennert OM. Lithium nephrotoxicity: a review. Ann Clin Lab Sci 1981; 11(4): 343–9.
16. Kahlmeter G, Dahlager JI. Aminoglycoside toxicity – a review of clinical studies published between 1975 and 1982. J Antimicrob Chemother 1984; 13 Suppl A: 9–22.
17. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med 2008; 36(4 Suppl): S216–23.
18. Ryffel B, Donatsch P, Madorin M et al. Toxicological evaluation of cyclosporin A. Arch Toxicol 1983; 53(2): 107–41.
19. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med 1999; 106(5B): 13S–24S.
20. Sommadossi JP, Bevan R, Ling T et al. Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function. Rev Infect Dis 1988; 10 Suppl 3: S507–14.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Manuskriptet ble mottatt 28. januar 2010 og godkjent 11. mars 2010.