

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Lægemedeldosering ved nedsat nyrefunktion og anvendelse af eGFR

Af Lisa Pedersen*

Fysiologisk nedsat nyrefunktion ses hos raske ældre og nyfødte. Specielt har præmature børn betydeligt nedsat renal eliminationskapacitet. Voksnes nyrefunktion er næsten konstant indtil 40-års-alderen. Herefter aftager den glomerulære filtrationsrate (GFR) med ca. 12 ml/min. hvert 10. år. Primære nyresygdomme, diabetes, hjerteinsufficiens, arteriosklerose, hypertension, malignitet og inflammatoriske system-sygdomme kan medføre patologisk nedsat nyrefunktion. Desuden kan forskellige tilstande som hypovolæmi, hypotension, iskæmi og toksisitet medføre akut nedsat nyrefunktion.

Overvejelser ved medicin-ordination til patienter med nedsat nyrefunktion

Ved nedsat nyrefunktion bør lægemidler, som hovedsageligt udskilles uomdannet gennem nyrerne eller omdannes til aktive metabolitter, der elimineres renalt, gives i mindre doser, således at lægemiddelkoncentrationen i blodet bliver som hos nyre-raske, og alvorlige, dosisafhængige bivirkninger undgås. Dette er særlig vigtigt for læ-

gemidler med et snævert terapeutisk interval, det vil sige lægemidler, som forårsager uacceptable bivirkninger ved en lægemiddelkoncentration, der kun er ganske lidt forøget i forhold til den terapeutiske lægemiddelkoncentration.

Den renale elimination (ekskretion) = det glomerulært filtrerede + det se-cernerede – det tilbagereabsorberede lægemiddel.

Vurdering af nyrefunktion

Den nyresyges aktuelle nyrefunktion må vurderes inden ny lægemiddelbe-handling påbegyndes.

Den renale elimination af et læge-middel afhænger af plasmakoncentra-tionen, plasmaprotein-bindingsgraden, molekylstørrelsen, den tubulære se-kretion og reabsorption samt ikke mindst den glomerulære filtra-tionsrate.

Kun den del af lægemidlet, der ikke er bundet til plasmaproteiner, kan filtreres gennem glomerulsmem-branen til urinen og diffundere over tubulusmembranen under reabsorp-tion og sekretion.

Lipofile lægemidler vil oftest elimi-neres hepatisk ved metabolisme, men

den resterende del vil reabsorberes i nyretubuli og undgår derved renal eli-mination. Syrer og baser secernerer i tubuli.

Selvom man ikke måler den tubu-lære sekretion i daglig klinisk praksis, ved man, at sekretionen aftager side-løbende med den glomerulære filtra-tionsrate ved nedsat nyrefunktion. Det er uklart, om faldet i tubulær se-kretion er i samme størrelsesorden som faldet i den glomerulære filtra-tion.

I den daglige klinik anbefales en beregnet estimeret glomerulær filtra-tionsrate (eGFR) på basis af p-kreati-nin til vurdering af nyrefunktionen. For patienter, der er fyldt 18 år eller er ældre, oplyses eGFR automatisk sammen med laboratorieværdierne, når man undersøger p-keatinin. Den oplyste værdi for eGFR er beregnet ud fra følgende formel uden racekorrek-tion:

$$eGFR = 175 \times (p\text{-kreatinin}/88,4)^{-1,154} \times (\text{alder})^{-0,203} \times (0,742 \text{ hvis kvinde}).$$

Som det fremgår, er eGFR et estimat ud fra patientens målte p-kreatinin, alder og køn. I visse situationer er estimatet unøjagtigt:

* Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

- Patienter med afvigende muskelmasse i forhold til køn og alder (amputerede, lammelser, muskelsygdomme, bodybuildere).
- Patienter med lavt bodymass index.
- Børn og gamle mennesker.
- Patienter med højt/lavt indtag af kød (veganere, vegetarer).
- Patienter, der indtager kreatin som kosttilskud.
- Patienter med hurtige ændringer i nyrefunktionen.
- Gravide.
- Patienter af ikke-kaukasisk herkomst.

Kun når disse faktorer tages i betragtning, kan eGFR anvendes. Når nyrefunktionen er ustabil, for eksempel ved akut eller kronisk nyreinsufficiens med komplikationer, er det nødvendigt at anvende en mere nøjagtig metode til vurdering af GFR. I disse situationer anvendes almindeligvis døgnurinopsamling og efterfølgende beregning af kreatininclearance eller Cr-EDTA-clearance. Den løbende kliniske vurdering af virkninger og bivirkninger skal intensiveres, og evt. skal serumkoncentrationen af lægemidlet følges.

Individualiseret dosering

Doseringsvejledninger vedrørende nyreinsufficiens er ofte baseret på patienter med stabil kronisk nedsat nyrefunktion. Da de farmakokinetiske parametre ikke nødvendigvis er ens i forbindelse med akut og kronisk nyreinsufficiens, og da farmakokinetikken ændrer sig under udvikling af nyreinsufficiens, er individualiseret dosering ofte nødvendig, specielt i den akutte fase.

Indledning af behandling

Hos nyreinsufficente patienter kan den gastrointestinale absorption af lægemidler og leverens *first-pass* metabolisme være nedsat. Den nedsatte *first-pass* metabolisme beror på, at leverens reduktions- og hydrolyserreaktioner generelt er svækkede ved

nyreinsufficiens. Dette er af special betydning for høj-clearance lægemidler.

Nedsat gastrointestinal absorption, specielt i tyndtarmen, ses hos patienter med uræmi. Uræmien forårsager en øget pH-værdi af mave- og tarmindholdet, hvilket kan ændre absorptionen af visse lægemidler. Eksempelvis hæmmes absorptionen af jern, da ferroionerne i mindre omfang end normalt omdannes til ferriioner i det alkaliserede mave-tarmindhold. Aluminiumholdige antacida kan danne non-absorberbare komplekser.

Den samlede virkning af ændret absorption og *first-pass* metabolisme ved nyreinsufficiens er kompleks og biotilgængeligheden af lægemidler tilsvarende varierende. Når nyrefunktionen er væsentligt nedsat, øges renalt eliminerede lægemidlers halveringstid. Som følge deraf stiger lægemidlets virkningvarighed, og tiden til, at *steady-state* opnås, forlænges. Med andre ord varer det længere, inden den terapeutiske lægemiddelkoncentration opnås, medmindre der gives en mætningsdosis som indledning af behandlingen. Almindelige mætningsdoser, som anvendes til patienter med normal nyrefunktion, kan sædvanligvis også anvendes ved nyreinsufficiens. En undtagelse er digoxin.

Da nyreinsufficente patienter ofte har et lavt niveau af plasmaproteiner og en kvalitativt ændret proteinbinding, er den ubundne (aktive) fraktion af fx digoxin større end hos patienter med normal nyrefunktion. Der sker endvidere en displacering af digoxin fra binding-sites i muskulaturen. Til sammen bevirker disse faktorer, at digoxins fordelingsvolumen falder med op til 50 %. Ved anvendelse af standard-mætningsdosis vil patienter med nedsat nyrefunktion derfor risikere for høj digoxinkoncentration og dosisafhængige bivirkninger. Det anbefales at give nyrepatienter en mætningsdosis digoxin på 10 mikrogram/kg, 25 % til tiden 0 timer, 25 % til tiden 4 timer, 25 % til tiden 12 timer og 25 % til tiden 24 timer. Nyreinsufficente

patienter bør altid starte med en mætningsdosis af digoxin, da det ellers varer 12-15 døgn, inden *steady state* opnås.

Generelt kan mætningsdosis beregnes på følgende måde:

$$\text{Mætningsdosis} = \text{ønsket plasma-koncentration} \times \text{fordelingsvolumen}$$

Standardværdier for fordelingsvolumen kan man finde i databaser eller i Sundhedsstyrelsens produktresuméer. Man skal dog være opmærksom på, at renalt eliminerede lægemidler som hovedregel er vandopløselige, og deres fordelingsvolumen derfor øges ved udtalte ødemer eller ascites. Hvis patienten er svært dehydreret eller har en ringe muskelmasse, kan fordelingsvolumet være nedsat. Det kan være vanskeligt at skønne omfanget af disse væskedepoter, som kan fluktuere betydeligt. Et estimat opnås ved sammenligning af patientens aktuelle og habituelle vægt. Det er nødvendigt at foretage hyppige vejninger for at minimere fejlestimer.

Fortsat behandling

Vedligeholdelsesdosis skal modificeres ved nyreinsufficiens alt efter, hvor stor en del af lægemidlet der udskilles uomdannet renalt, graden af nyrefunktionsnedsættelse og det terapeutiske intervals størrelse. Hæmodialyse, peritonealdialyse og kontinuerlig hæmofiltration har en uforudsigelig effekt på eliminationen af lægemidler. Lægemiddelordination til dialysepatienter er som hovedregel en specialopgave.

Uanset om patienten er i dialyse eller ikke, sker tilpasning af vedligeholdelsesdosis for renalt eliminerede lægemidler som regel ud fra GFR (se ovenfor). Lægemidler med snævert terapeutisk interval og risiko for alvorlige bivirkninger bør gives i reduceret dosis allerede ved en GFR på 70-80 ml/min. Doseringen af for eksempel vancomycin og aminoglykosider (fx gentamicin) bør styres ved hjælp af lægemiddelkoncentrationsmålinger

(*therapeutic drug monitoring*, TDM). TDM er ikke relevant for lægemidler, der kan monitoreres klinisk, eller for lægemidler, hvis effekt er irreversibel. Lægemidler med et bredere terapeutisk interval skal generelt først gives i reduceret dosis, når GFR er under 35 ml/min.

Dosis tilpasses ved at reducere enkelt-doserne eller ved at øge doseringsintervallet. Hvad der er mest hensigtsmæssigt afhænger af typen af lægemiddel. Nogle lægemidlers effekt og toksicitet afhænger primært af den maksimale plasmakoncentration, andres effekt afhænger hovedsageligt af den gennemsnitlige plasmakoncentration.

Akut nyreinsufficiens

Ved akut nyreinsufficiens overvejes, om nefrotoksiske lægemidler kan være den udløsende årsag. En omhyggelig medicingennemgang foretages med henblik på seponering af potentielt nefrotoksiske lægemidler for om muligt at undgå progression af nyrefunktionstab. Som eksempler på nefrotoksiske lægemidler kan nævnes ACE-hæmmere, NSAID, lithium, radiologiske kontrastmidler og aminoglykosider. Lægemidler, der udskilles uomdannet renalt, skal eventuelt pauseres eller dosisreduceres. Der skal tages højde for elektrolytforskydninger; således pauseres kaliumtilskud og kaliumbesparende diuretika ved hyperkaliæmi, og forsigtighed udvises med hensyn til natriumholdige infusionsvæsker, da disse kan medføre eller forværre ødemer.

Kronisk nyreinsufficiens

Til patienter med kronisk nyreinsufficiens skal man ligeledes være tilbageholdende med nefrotoksiske lægemidler. NSAID-præparater bør kun anvendes kortvarigt (2-3 dage) i lavest mulige doser. Blodtryksregulering hos disse patienter kan være meget vanskelig, og polyfarmaci er som oftest nødvendig med henblik på reduktion af blodtrykket til 130/80 mmHg. I princippet kan alle grupper af antihy-

pertensiva anvendes som førstevalg, men midler med virkning på renin-angiotensin-systemet bør indgå i den samlede behandling, da disse har en direkte beskyttende effekt på nyrene uafhængigt af blodtryksreduktionen. En vis stigning i s-kreatinin må forventes ved behandlingsstart. Hvis stigningen er på > 30 % eller p-kalium stiger til $\geq 5,6$ mmol/l, må behandlingen pauseres, og patienten udredes for nyrearteriestenose.

Smertebehandling

Der startes med svage analgetika, ved behov tillægges svage opioider og eventuelt stærke opioider. Dette adskiller sig ikke fra behandlingsprincipperne hos patienter med normal nyrefunktion.

Svage analgetika

Førstevalg blandt non-opioiderne er paracetamol. Ved GFR < 10 ml/min øges doseringsintervallet til 8 timer. NSAID-præparater bør anvendes med stor forsigtighed og bør kun anvendes til kortvarig smertebehandling. NSAID-præparater er som anført kontraindicerede ved akut nyreinsufficiens. Salicylater udviser mætningskinetik, og der er risiko for akkumulation med bivirkninger til følge, specielt er der øget risiko for hæmmoragisk diatese, når salicylater gives til patienter med nedsat nyrefunktion. Acetylsalicylsyre bør derfor anvendes med største forsigtighed til disse patienter. Lavdosis-acetylsalicylsyre er i følge produktresumeeet *kontraindiceret til patienter med GFR < 10 ml/min*.

Svage opioider

Codein og dihydrocodein anbefales ikke, fordi risikoen for bivirkninger stiger i takt med aftagende nyrefunktion og den dermed forbundne ophobning af aktive metabolitter. Codein er ikke dialyserbart. *Tramadol er kontraindiceret til patienter med GFR < 10 ml/min, som ikke er i dialyse*, på grund af risiko for ophobning af aktive metabolitter, og fordi tramadol kan være krampefremkaldende på uræmiske

patienter. Ved lettere nyrefunktionsnedsættelse kan tramadol anvendes med forsigtighed, dog bør depotformuleringer undgås. Tramadol er dialyserbart.

Stærke opioider

Morfin udskilles for 10 % uændret gennem nyrene. Resten metaboliseres under dannelse af aktive metabolitter. Der er risiko for toksiske symptomer, når den renale udskillelse af specielt de aktive metabolitter er nedsat. Morfin er dialyserbart. Bivirkninger som myoklonier og bevidsthedspåvirkning ligner symptomer på nedsat nyrefunktion, og symptomer på overdosering kan derfor være yderst vanskelige at erkende klinisk. Dosistitrering kan være både vanskelig og risikabel. Endelig er hyppig kontrol af nyreparametre ikke altid sufficient, når en ellers stabilt nedsat nyrefunktion pludseligt forværres. Andre former for stærkt virkende opioider, der primært elimineres via metabolisme til inaktive metabolitter, bør derfor så vidt muligt vælges. *Ved svær nyreinsufficiens er morfin direkte kontraindiceret*. I det følgende skal gives en kort oversigt.

Ifølge produktresumeeerne vurderes metadon, fentanyl og formentlig også buprenorfin at være de sikreste stærkt virkende opioider til nyreinsufficiente patienter, mens oxycodon og hydromorfon kan anvendes med forsigtighed under tæt behandlingskontrol. Det fremgår dog af de forskellige buprenorfin-præparaters produktresumeeer, at 20 % udskilles renalt, og at buprenorfins metabolisme resulterer i to hovedmetabolitter, hvoraf den ene er aktiv. Forsigtighed tilrådes derfor ved anvendelse af buprenorfin, specielt i forhold til depotformuleringer. Ved anvendelse af resoribletter anbefales små doser og øget doseringsinterval.

Internationalt er der større erfaring med fentanyl. Mindre end 10 % af en indgivet dosis fentanyl udskilles uomdannet renalt, resten omdannes til metabolitter, hovedmetabolitten er

inaktiv. Ingen kendte metabolitter elimineres renalt. Dosis sænkes til 75 % ved GFR 10-50 ml/min og til 50 % ved GFR < 10 ml/min. Fentanyl er ikke dialyserbart.

Metadon metaboliseres primært hepatisk, og metabolitterne er inaktive. Der er risiko for ophobning i vævene og stor interindividuel variation. Nøje monitorering af dosis og respons er påkrævet. Ved svært nedsat nyrefunktion bør dosis nedsættes til 50-75 %. Metadon er ikke dialyserbart.

Hos nyreinsufficente patienter opkobes oxycodon og dets metabolitter i varierende grad. Forsigtighed tilrådes. Ved kreatininclearance på 10-50 ml/min anvendes 75 % af normaldosis, ved kreatininclearance < 10 ml/min anvendes 50 % af normaldosis. Oxycodon er dialyserbart.

Gentagne doser petidin bør ikke anvendes til nyrepatienter på grund af risiko for akkumulering af metabolitten norpetidin, der sænker krampe-tærskelen. Enkelt dosis tilpasses graden af nyrefunktionsnedsættelse, udtrykt ved for eksempel eGFR.

På den gennemgåede baggrund anbefales generel forsigtighed ved anvendelse af stærke opioider til patienter med nedsat nyrefunktion. Når stærke smertestillende midler er nødvendige, vurderes det, at fentanyl bør være førstevalg, dernæst kan buprenorfin og metadon overvejes. Morfin bør så vidt muligt undgås.

Lithium

Lithium hæmmer de distale nyretubulis respons på antidiuretisk hormon og kan således medføre polyuri. Langva-

rigt brug af lithium giver også risiko for kronisk nefropati. 2-4 gange om året bør eGFR derfor kontrolleres. Påvirkningen af GFR øges ved forhøjede serumkoncentrationer af digoxin.

Flere lægemidler, herunder thiaziduretika, ACE-hæmmere, NSAID og metronidazol, kan øge s-lithium via interaktioner. Svær lithiumforgiftning kan blandt andet medføre irreversible nyreskader i form af nefrogen diabetes insipidus og nefrotisk syndrom.

Lithium er kontraindiceret til patienter med nyreinsufficiens.

Orale antikoagulantia

Man skal være opmærksom på, at elimineringen af de nye orale antikoagulantia apixaban (Eliquis), rivaroxaban (Xarelto) og dabigatranetexilat (Pradaxa) afhænger mere af nyrefunktionen end warfarin (Marevan).

Apixaban og rivaroxaban er kontraindiceret til patienter med eGFR < 15 ml/min og kræver forsigtighed ved eGFR 15-30 ml/min. Omkring 1/3 af

en indgivet dosis apixaban eller rivaroxaban elimineres uomdannet renalt. Blødningsrisikoen øges ved samtidig anvendelse af apixaban/rivaroxaban og CYP3A4-hæmmere som for eksempel ketoconazol eller ritonavir. Omvendt kan interaktion mellem apixaban/rivaroxaban og CYP3A4-induktorer medføre nedsatte plasmakoncentrationer af det orale antikoagulant.

Dabigatranetexilat metaboliseres fuldstændigt til den aktive trombinhæmmer, dabigatran. Omkring 85 % udskilles gennem nyrerne. *Dabigatranetexilat er kontraindiceret til patienter med eGFR < 30 ml/min. Ved eGFR 30-50 ml/min reduceres dosis.* På grund af interaktionspotentialet frarådes samtidig anvendelse af dabigatranetexilat og ketoconazol, verapamil, amiodaron, clarithromycin, trombocythæmmere eller andre antikoagulantia; specielt til patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Interaktioner giver risiko for blødning, specielt i mave-tarmkanalen.

Box 1. Medicinordination til nyreinsufficente patienter.

Farmakokinetikken ændrer sig under udvikling af kronisk nyreinsufficiens, og individualiseret dosering er ofte nødvendig, specielt i den akutte fase.

Ved akut nyreinsufficiens skal patientens medicinliste gennemgås omhyggeligt med henblik på seponering af potentielt nefrotoksiske lægemidler.

Lægemidler, der primært elimineres renalt, har forlænget halveringstid, og der går længere tid end normalt, inden *steady-state* i plasmakoncentration nås. Mætningsdosis kan overvejes, når hurtig *steady-state* koncentration er vigtig.

eGFR er et estimat, der i visse situationer er unøjagtigt.