

Kronisk njursjukdom

Arsim Birinxhiku
överläkare njurmedicin Varberg

Fall 1

- Kvinna 72 år

Hypertoni i 12 år (Ramipril, amlodipin, HCTZ)

Remitteras för Renal dysfunction

- Bltr 135/70

Krea 140-145 senaste 5 år

eGFR = 30-35 ml/min

U - ACR: 4 mg/mmol

Hb: 120, Ca/PO4/PTH normal

Diagnos

CKD-3b Hypertensive nephropathy

Fall 2

- Man 32 år

Söker DL pga ÖLI symptom och befinnes ha u-alb 2+ och u-ery 2+

Vilket återstår på kontroller och remitteras.

Vid något tillfälle haft mörk urin i nära anslutning till halsinfektion

Status: Normalvikt, inga ödem, blt: 150/85

- Januari 2+ röda, 2+ protein

- April 2+ röda, 2+ protein

Urinmikroskopi: April: 10 RBC, inga cylindrar

Creatinin: Jan 58, eGFR > 60 ml/min

Apr 61, eGFR > 60 ml/min

u-ACR: 40 mg/mmol

Díagnos

Kronísk IgA-nefropatí

Bíopsí: IgA - nefropatí

Fall 3

- Man 65 år

Rökare. Mångårig hypertoni. Hyperlipidemi. Angina pectoris.

- DM-2 vid 46 år, initialt tabletter, insulatard sedan ngt år
- Retinopati, neuropati
- Albuminuri känd sedan ett par år, nu 2,4 g/dygn
- S-kreatinin 121 augusti
163 oktober

Remitteras till njurmottagning

Status: píttíngödem u-benen. C/P ua. Blt 210/95

BMI: 30

Hb A1-C 9,3%, tu-albumín 5,3 g

S-krea 180, s-alb 32

íOH-cl 42 ml/mín

Medicíner: Metformín 500mg x 2, mínídiab, seloken, trombyl,
símvastatín, ínsulatard 16 E tn

Dg?

Átgärder?

Díagnos

Díabetes nefropatí

- Ul-njurar ua, normal storlek
 - Flödet í njurartärrer ua
 - Bíopserad ändå: díabetes nefropatí
- Terapí: sänka HbA1-C, insulín, ACE-í

Fall 4

- Man 45 år

Vältränad polis, känt sig frisk i hela sitt liv

För 5 år sen, vid hälsokontroll, förelåg äggvita i urinen. Dock inte kontrollerat vidare.

- Sista halvår, har han emellertid känt sig tröttare, vilket han skyllet på ökande brottsligheten och därav följande tilltagande arbetsbelastning.
- Samband med veckans innebandyspel, bryter han armen

På ortopedakuten: Blt 190/110

Ortopedjouren drar sig till minnes något om hypertoni och njurar och ber SSk komplettera de prover man hittills tagit:

Hb 115, Na 142, K 4,3, Ca 2,1

med en urinsticka och ett kreatinin

Till ortopedens stora förskräckelse är Krea 318 och stickan visar alb 2+ och ery 1+

Dg?

Varför är Hb och kalcium lågt?

Ytterligare utredning?

- Kronísk > 3 månader

- Njurskada

Hematurí/Proteínurí

Bíopsí

Radiografi/ultraljud

- GFR < 60 ml/mín

Diagnoskod ICD-10: N18.1-5

Table 1 KDIGO GFR classification of CKD

Stage	Description	GFR (ml/min/1.73m ²)
G1	Normal kidney function but with urine or structural abnormalities demonstrating kidney disease	≥90
G2	Mildly reduced kidney function and other findings (as in stage 1) demonstrating kidney disease	60-89
G3a G3b	Moderately reduced kidney function	45-59 30-44
G4	Severely reduced kidney function	15-29
G5 G5D	Very severely reduced kidney function On dialysis	<15

Table 2 KDIGO ACR classification of CKD

Stage	Description	ACR (mg/mmol)
A1	Normal to mildly increased	<3
A2	Moderately increased	3-30
A3	Severely increased	>30

Metoder för estimering av GFR

Förslagsvis reviderade Lund-Malmö formeln (kreatinin, cystatin-C, ålder, kön) beräknat som medelvärdet av cystatin-C och kreatininbaserad metod och uttrycks som relativ GFR, ml/min/1.73 m², dvs. justering för kroppsytta.

Ekvationer för GFR-uppskattning (eGFR)		
Cockcroft-Gault (1976)	Mindre exakt, bäst mellan GFR 20-90 Absolut GFR ml/min	Ålder, kön, vikt, används ofta i FASS
MDRD-GFR (www.MDRD.com)	Mindre exakt, bäst mellan GFR 20-60. Kroppsyttenormerat GFR ml/min/1,73m ²	Ålder, kön, etnicitet
CKD-EPI (www.MDRD.com)		Vidareutveckling av MDRD, bättre på låga kreatininvärden
Schwartz formel (www.kidney.org)		För barn
Cystatin C-GFR	Kroppsyttenormerat GFR ml/min/1,73m ² bäst mellan GFR 20-90	Cystatin C (mg/ml) omvandlas till eGFR

Metoder för bestämning av GFR

Renalt inulinclearance	Gold standard	Exakt, krånglig, forskningsprov
⁵¹ CrEDTA-clearance	Ganska exakt	Iv bolus, tidskrävande, dyr. Ej urinsamling
Iohexolclearance	Ganska exakt	Iv bolus jod, tidskrävande, ej urinsamling
Endogent kreatininclearance	Felkällor, överskattar GFR med 10-20%	Dygnsurinsamling + p-kreatinin

Patienter med ökad risk för CKD

- Coexisterande sjukdomar:

Diabetes

Hypertoni

CVD

Frekventa UVI-er

Systemiska sjukdomar som kan leda till njurengagemang

- Konsumtion av nefrotoxiska lkm: NSAID, Lithium, CNI
(ciklosporin, tacrolimus)

- Övriga:

Pat med pos hereditet för njursjukdom

Hematuri el proteinuri

Klinisk utvärdering av patienter med ökad risk för CKD

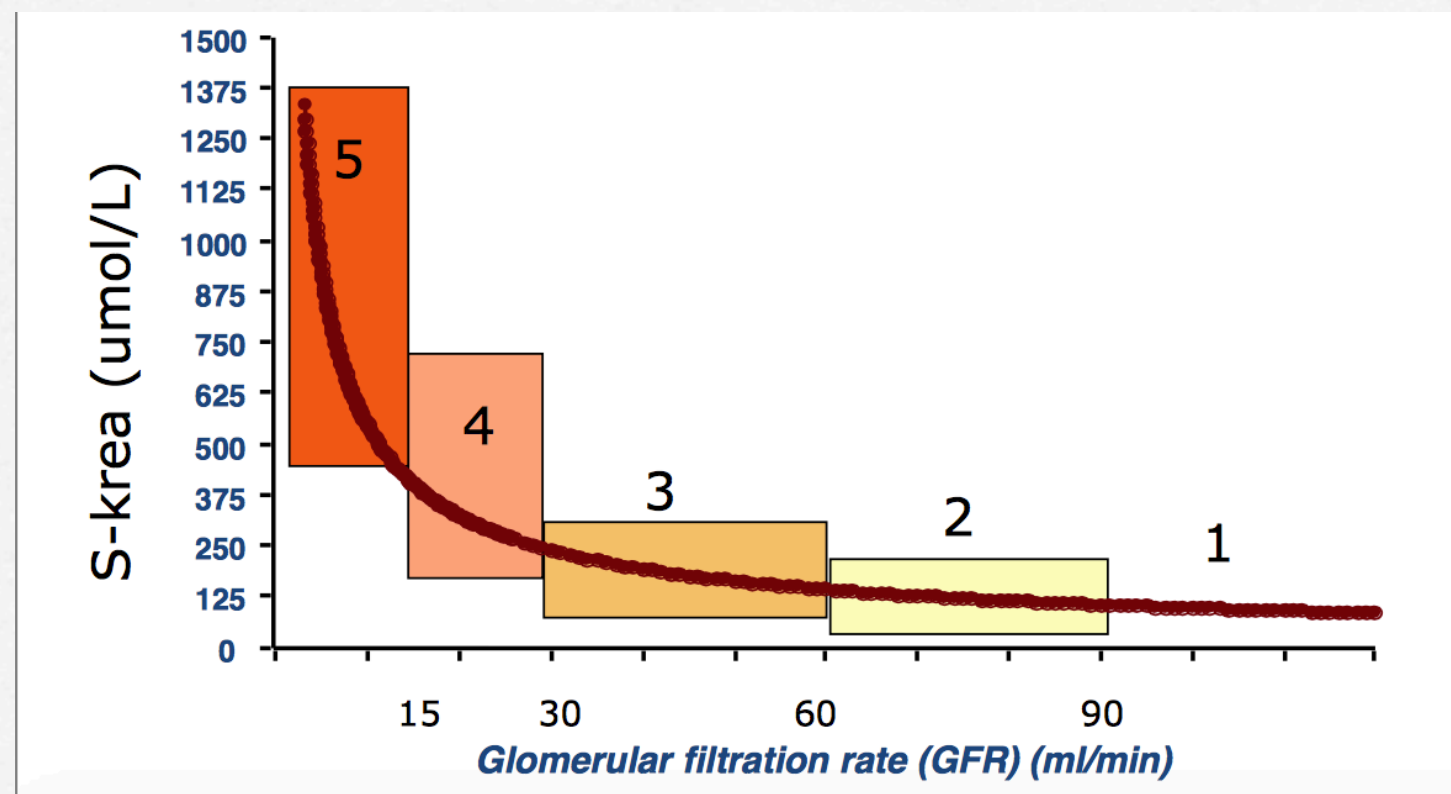
Alla patienter

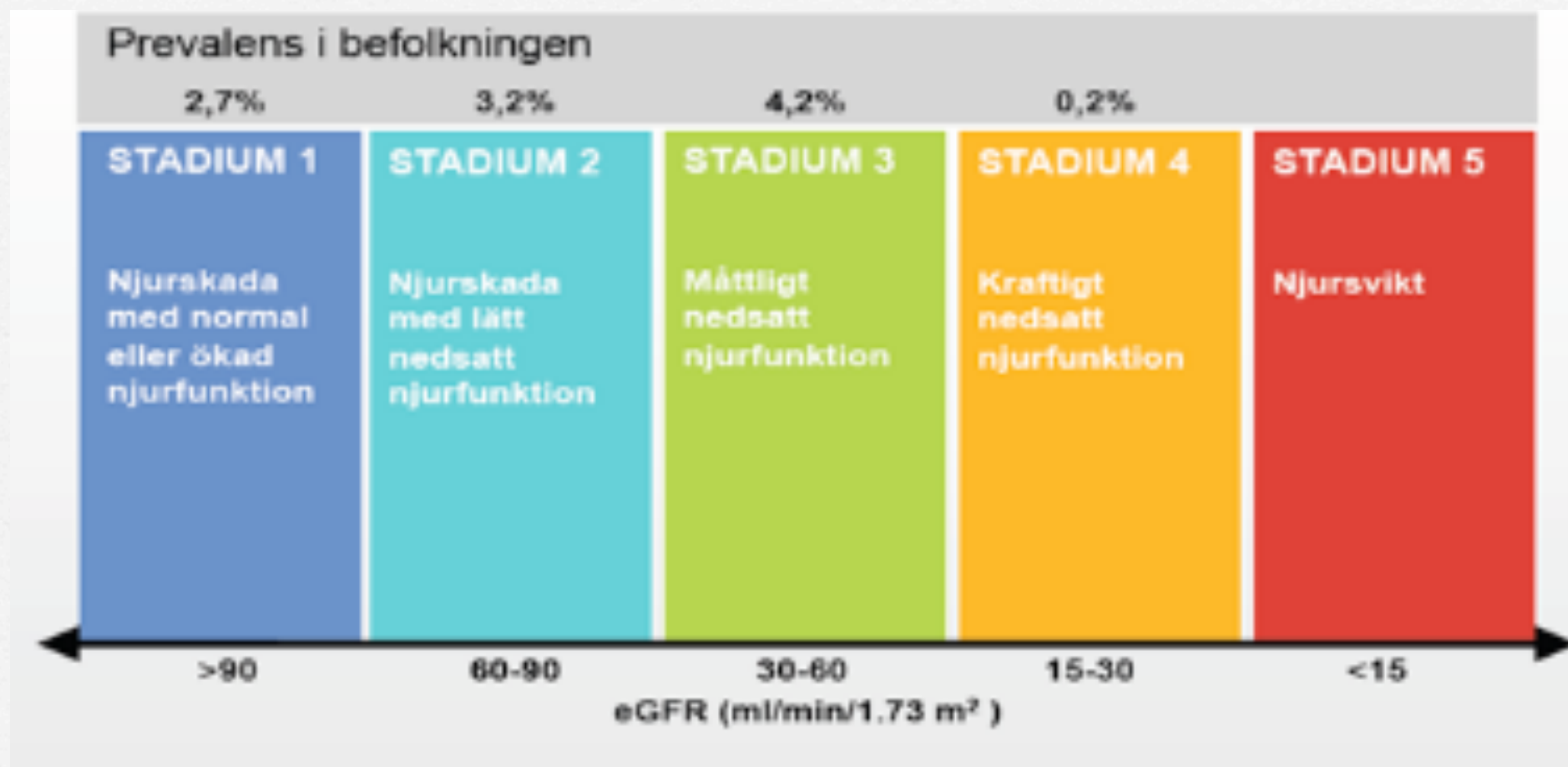
- Blodtryck
- Serumkreatinin, cystatin -C
- e-GFR
- Urinsticka
- Albumin: kreatininratio i urinen, u-ACR
- Elektrolytstatus

Fortsatt utredningsgång i utvalda fall:

- Ultraljud njurar
- Anatomiska förändringar t.ex cystnjurar
- Njurstorlek $< 9\text{ cm}$ talar för kronisk sjukdom
- Olikstora talar för tidigare infektion eller inger misstanke om njurartärstenos
- Serum och urinelektrofores vid hyperkalcemi eller misstänkt myelom

Stadieindelning och prevalens av CKD (1-5)





Motsvarande prevalens i Sverige		
3	30-59	225000
4	15-29	12000
5	<15	9000

CKD - etiologi

- Kronisk glomerulonefrit
- Diabetes mellitus
- Polycystisk njursjukdom
- Hypertensiv njursjukdom och nefroskleros
- Kronisk pyelonefrit
- Systemsjukdomar
 - Bindvävssjukdomar
 - Vaskuliter
 - Amyloidos

CKD: altererat komplex system

Altererad exokrin funktion

- Fosfat
- Vätejoner
- Kalium
- Urinsyra
- Urea
- Albuminuria

Altererad endokrin funktion

- Erytropoetin: Hb
- Hyperparathyroidism
- 1, 25 D och 25 D brist
- Ökat FGF - 23

Nuvarande kunskap: CKD

- CKD patienter har ökad risk för
- Akuta njurskador (AKI)
 - Kardiovaskulär sjukdom (CVD)
 - Infektioner
 - Mortalitet
 - Progress till ESRD

Behandling av progressfaktorer

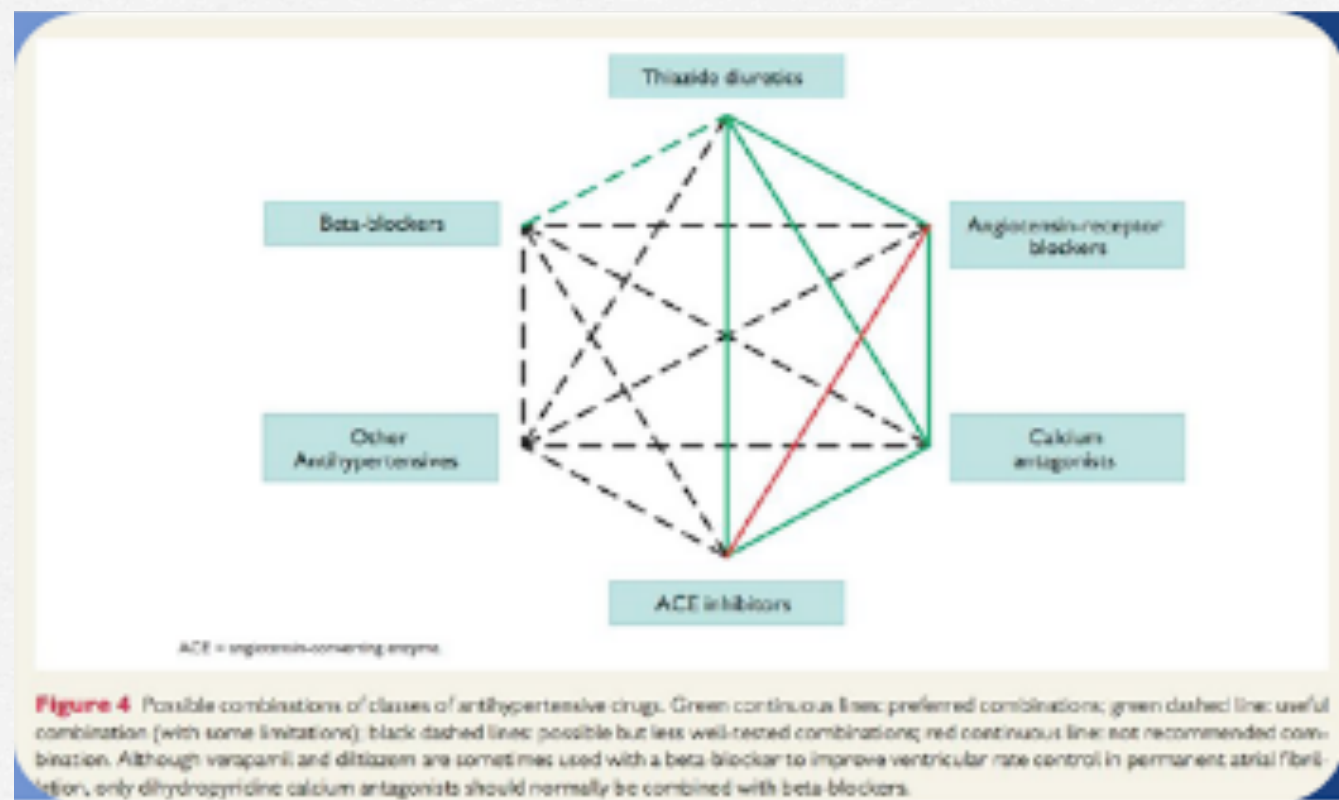
Treatment of blood pressure in CKD

- Individualize BP targets and agents according to age, other co-morbidities and tolerance to treatment
- Inquire about postural dizziness and check for postural hypotension regularly
- Treat to <140/90 in patients with ACR <3 mmol/L
- Treat to <130/80 in patients with ACR >3 mmol/L

Sammanfattande rekommendationer (KDIGO) för vuxna patienter med CKD 1-5 ND

Albuminuria (mg/day)*	UACR (mg/mmol)	BP Target mm Hg	Preferred agent
	↓		
< 30	< 3	≤ 140/90 mm Hg	None
30-300	3-30	≤ 130/80 mm Hg	ACE-I or ARB
> 300	> 30	≤ 130/80 mm Hg	ACE-I or ARB

- rekommendationerna samma för diabetiker och icke- diabetiker
- rekommendationerna samma för de olika CKD stadierna
- alla läkemedelsklasser kan användas, ACEI eller ARB rekommenderas dock som förstahandspreparat vid albuminuri >30 mg/d
- individualisering av terapin betonas, ta hänsyn till ökad känslighet för blodtrycksfall särskilt hos äldre med stela kärl och höga pulstryck

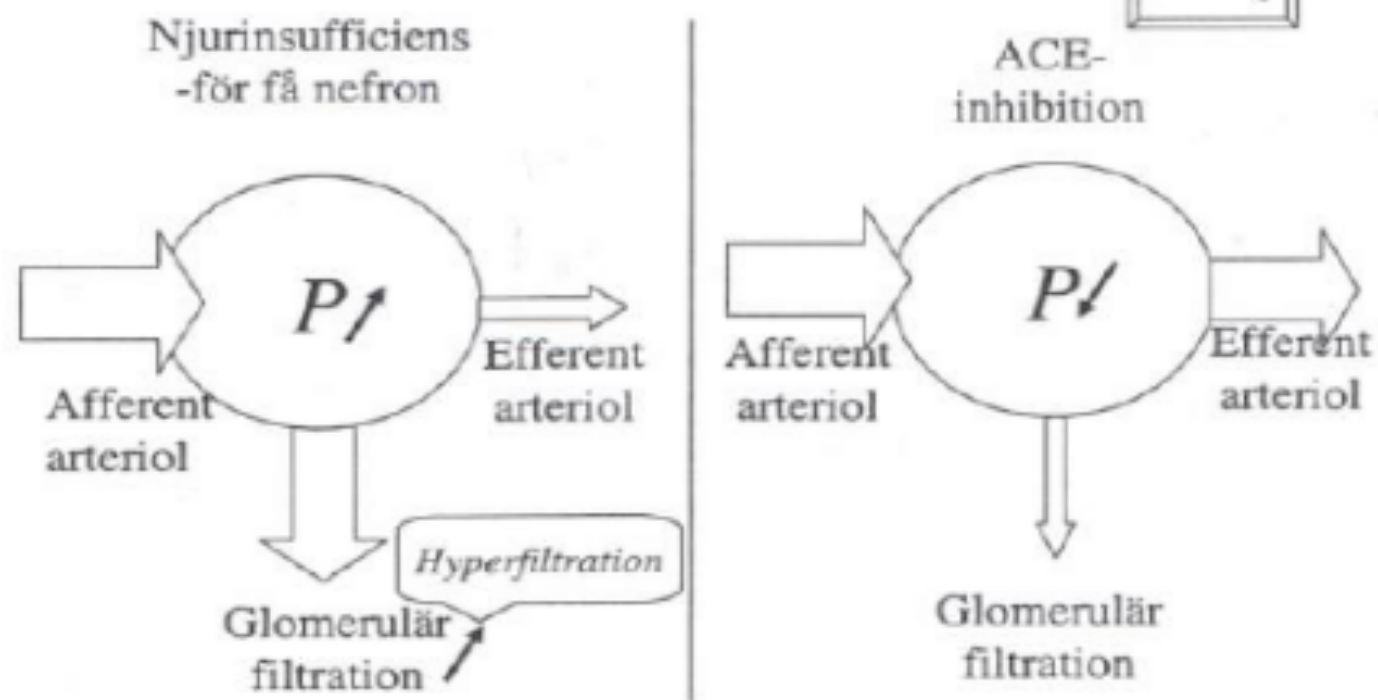
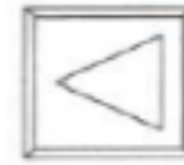


When to treat with an ACE or ARB?

	ACR <3	ACR 3-30	ACR >30
DM, no HTN	No	Yes	Yes
DM, HTN	Yes	Yes	Yes
No DM, No HTN	No	No	Yes
No DM, HTN	No	Yes	Yes

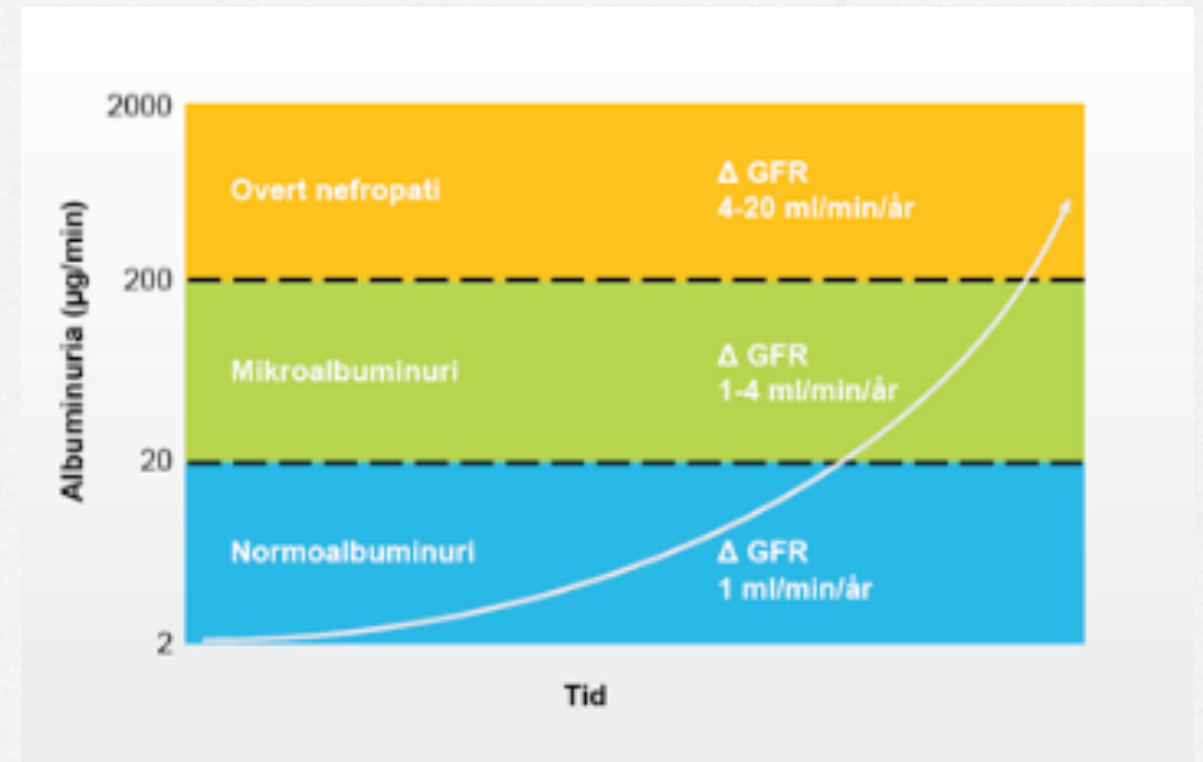
Antiproteinuric effect is enhanced by a low Na⁺ diet or a diuretic

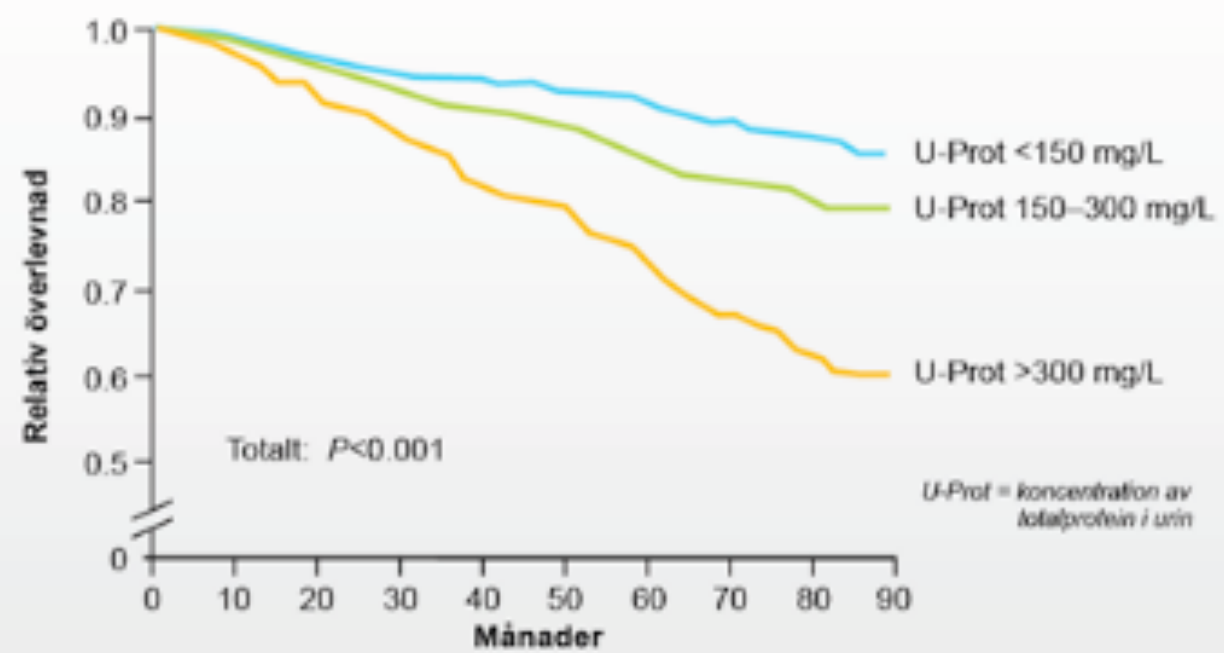
ACE-inhibition



Proteinuri

Definition	Dygnsurin mg/24 tim	Morgonurin µg/min	Albumin/ kreatininratio mg/mmol	Albustix
Normalt	0-30	0-20	0-3	negativ
Mikroalbuminuri	30-300	20-200	3-30	negativ
Makroalbuminuri (proteinuri, overt albuminuri, manifest albuminuri)	>300	>200	>30	positiv





Hyperkolesterolemi

Treatment of cholesterol in CKD

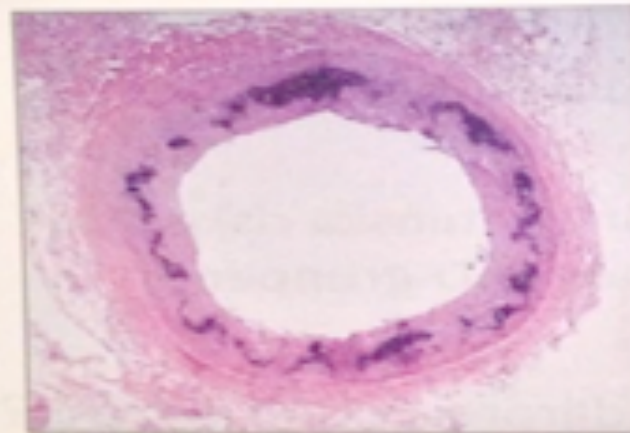
- Recommendations are to treat those at high risk for atherosclerotic disease with lipid-lowering therapies, regardless of LDL levels, in those 50 years of age and older

Latest KDIGO recommendation

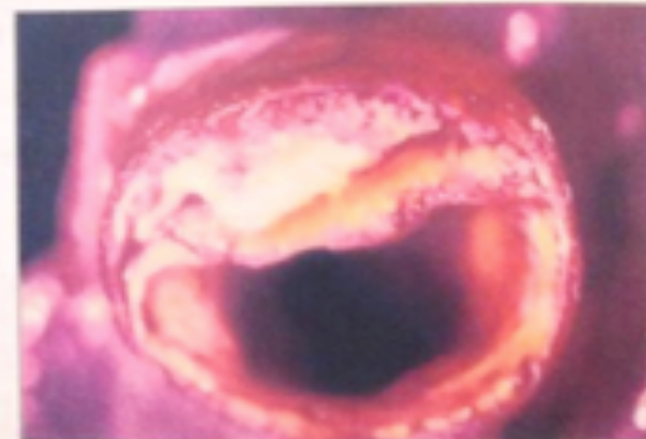
Grade	
1A	2.1.1: In adults aged ≥ 50 years with eGFR < 60 ml/min per 1.73 m^2 but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation (GFR categories G3a–G5), we recommend treatment with a statin or statin/ezetimibe combination
1B	2.1.2: In adults aged ≥ 50 years with CKD and eGFR ≥ 60 ml/min per 1.73 m^2 (GFR categories G1–G2), we recommend treatment with a statin
2A	2.2: In adults aged 18–49 years with CKD but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation, we suggest statin treatment in people with one or more of the following (2A): known coronary disease (myocardial infarction or coronary revascularization)  diabetes mellitus prior ischemic stroke estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal myocardial infarction $> 10\%$

Wanner C, et al. Kidney Int 2014; 85: 1303–1309.

Uraemic Arteriopathy vs. Atherosclerosis



Chalk



Cheese

Hur skydda njurfunktionen vid diabetes?

- God metabol kontroll (om möjligt HbA1c < 52mmol/mol = < 6%, individuell bedömning)
- Stabil eller helst minskande albuminuri
- Blodtryck 120-130/75-80
- Lipidbehandling?
- Rökfrihet
- Ev viktreduktion

Behandlingsintensiteten måste vägas mot ålder och allmäntillstånd.

Anemía

Treatment of CKD related anemia



- No absolute rules of what "is in proportion/out of proportion" to level of kidney function, look at trends, however unusual to have Hb < 100 if eGFR > 45 mL/min
- Measure iron sat, aim for 0.25 at least, may require IV iron to get there – start with ferrous fumarate 300mg po qhs -> up to 900mg po qhs
- Consider starting ESA's in patients with Hb below 90 -100, target is 100-115
 - (esp to avoid transfusion if potential transplant candidate in future)
- Caveats if risk of stroke, if HTN, or if current or past malignancy

CKD - MBD

Treatment of CKD related metabolic bone disease



- The more we learn the less we know!
- Recommendations to:
 - measure Ca, PO₄, PTH at least once if GFR <45 to determine baseline
 - not do BMD if GFR <45
 - not use bisphosphonates if GFR <30
- Targets for treatment
 - normal Ca²⁺ and PO₄
 - optimal PTH unknown
- Recommendations not to routinely use vit D/ vit D analogs to suppress PTH in patients with CKD not on dialysis in the absence of suspected deficiency

Behandlingsmålen

1-Förhindra komplikationer:

- Renal osteodystrophy
- Extraskeletala kalcifikationer

2- Förhindra behov av parathyreoidectomy

3-Uppnå Ca,P04 och iPTH KDIGO/KDOQI målen:

	Kalcium	Fosfat	PTH
CKD stadium 3	Normala värden	N 1,1-1,5	Optimala nivåer
CKD stadium 4	Normala värden	N 1,1-1,5	Okända
CKD stadium 5			
KIDQI	2,1-2,4	1,1-1,8	16-32 (150-300)
KDIGO	<2,4	Normala värden	<2-9 x övre normala områden

Acidos

Treatment of acidosis in CKD



Treatment of acidosis in CKD

- People with CKD and bicarbonate < 22 mmol/L should be treated with oral bicarbonate supplementation to maintain serum bicarbonate in the normal range, unless contraindicated

Vårdnivå och vårdbegäran

Primärvården ansvarar för basal utredning och handläggning. I följande fall kan remiss till/eller konsultation med njurmedicinsk enhet vara aktuell:

Akut kontakt

Vid snabbt sjunkande njurfunktion, ex vid misstanke om vaskulit, glomerulonefrit, nefrotiskt syndrom och/eller diastoliskt blodtryck >120 mmHg, med samtidiga avvikelser i urinstatus tas kontakt samma dag med njurmedicinsk specialist

Kontakt via remiss:

Hematuri: Kan förekomma som delfynd vid glomerulonefrit eller vaskulit. Försök utesluta malignitet eller sten mm

Proteinuri: Äggvita i urinen kan mätas på olika sätt. Vi rekommenderar att u-alb/kreatininindex används. Ett positivt protein på urinsticka bör alltså föranleda kontroll med u-alb/kreatininindex. Feber/annan fysisk utmattning kan tillfälligt ge utslag av protein på urinsticka även hos friska individer, bör kontrolleras om i konvalescent fas.

Kreatinin och cystatin C stegring (sänkt njurfunktion): Uteslut infektion och postrenalt hinder. Grundregeln är att personer med $eGFR < 60$ ml/min i CKD stadie III-V ska remitteras till njurmedicin. Individuell bedömning hos äldre personer.

Diabetes i kombination med $GFR < 60$ ml/min

Nyupptäckt polycystisk njursjukdom

Misstanke om njurartärstenos: Patienter med kreatininstegring $> 30\%$ från utgångsvärde vid nyinsättning av RAAS-blockerande läkemedel. Patienter som svarat otillräckligt på behandling med fler än två antihypertensiva läkemedel (gäller ej gravt kärlsjuka patienter med förväntat stela kärl)

Patienter med nefros, snabbt förloppande njurfunktionsnedsättning eller misstanke på system-sjukdom med inflammatoriska markörer och unga med oförklarlig njurfunktionsnedsättning remitteras till nefrolog

Lämpliga remissfall till njurmedicin						
Ålder	<55 år		55-75 år		>75 år	
U-Alb/Krea kvot (g/mol)	< 30	>30	< 30	>30	< 30	>30
eGFR>60 ml/min/1,73m ²		Remiss		Konsultation med nefrolog		Konsultation med nefrolog
45-59 ml/min/1,73m ²	Remiss	Remiss		Remiss		Konsultation med nefrolog
30-44 ml/min/1,73m ²	Remiss	Remiss	Remiss	Remiss		Remiss
15-29 ml/min/1,73m ²	Skyndsam remiss	Skyndsam remiss	Remiss	Remiss	Konsultation med nefrolog	Remiss
<15 ml/min/1,73m ²	Akut remiss	Akut remiss	Skyndsam remiss	Skyndsam remiss	Remiss	Remiss

Remissens innehåll:

Remissen till njurmedicinsk mottagning bör innehålla uppgifter om tidigare och nuvarande relevanta sjukdomar, aktuell läkemedelslista med särskild betoning på eventuella RAAS-blockerande läkemedel och NSAID, aktuellt blodtryck, Lab-lista (gärna med utveckling av kreatinin eller cystatin C över tid). Hb, Na, K, Ca. Alb, fosfat, urea, CRP, urat, standard-bikarbonat (v-std- HCO_3) och u-alb/kreatininindex. Ultraljud njurar bör vara utförd för att utesluta postrenalt hinder.

Remiss till njurmedicin

Vi ser gärna att remissen innehåller följande information:

- Direkttelefon till inremitterande
- Lista med datum för P-Krea, eGFR
- Lista med datum för U-Alb/Krea kvot
- Lista med datum för Hb, Na, K, Ca, Alb, urea, CRP, blodsocker, urat
- Lista med blodtryck
- Aktuell medicinlista
- Ultraljud njurar genomfört eller beställt

Tidig upptäckt och initial utredning av kronisk njursjukdom

Riktlinjer för preventiv nefrologi i Södra sjukvårdsregionen

Kroniska njursjukdomar (CKD) indelas i stadier baserat på beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR). Referensområdet för eGFR är > 90 ml/min/1,73 m² hos personer under 65 år. Hos äldre är referensområdet oklart pga njurens åldrande. Vid bedömning av njursjukdom hos äldre personer bör beaktas att stadiindelningen skulle kunna vara förskjuten.

CKD-stadium	GFR	Beskrivning	Befolkning (%)	ICD-10	ICD-10PV	Riktad screening för njursjukdom	Länkar/förkortningar
1	≥90	Njursjukdom (albuminuri > 3 mån, polycystnjarar) utan funktionsnedsättning	3,1	N18-1	N19-P	Riktad screening för njursjukdom eGFR, U-Alb-sticka (alt. U-Alb/Krea index) och blodtryck tages intervallvis vid: - Diabetes mellitus - Hypertoni - Tecken på kardiovaskulär sjukdom - Albuminuri - Ärftlig njursjukdom - Nefrektomi	Länkar/förkortningar Utförligare information och behandlingsriktlinjer finns här: www.kdigo.org www.egfr.se www.sbu.se ACE-I; ACE-hämmare ARB; A-II-receptorblockerare CKD; chronic kidney disease
2	60-89	Njursjukdom (lätt nedsatt njurfunktion och albuminuri > 3 mån)	3,4	N18-2			
3a	45-59	Njursjukdom med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion	4,5	N18-3			
3b	30-44	Njursjukdom med måttligt nedsatt njurfunktion		N18-3			
4	15-29	Njursjukdom med kraftigt nedsatt njurfunktion	0,16	N18-4			
5	<15	Njursjukdom i slutstadium		N18-5			

Njurfunktion uttrycks som GFR

1. Estimerat GFR (eGFR)

Baseras i första hand på medelvärde mellan eGFR baserat på P-Cystatin C och på P-Krea (e-GFR medel). Svaret anges som relativt GFR, dvs. beräknat på 1,73m² kroppsyta och används vid gradering av njurfunktionen.

www.klinisk kemi.org Under Rekommendationer och riktlinjer finns dokument om GFR

www.egfr.se

2. Uppmätt GFR.

Iohexolclearance är referensmetod. Observera att vid påtaglig diskrepans mellan eGFR-kreat och eGFR-cystatin C bör iohexolclearance övervägas.

Uppmätt GFR bör också användas då kravet på noggrannhet är ökat.

Albuminuri skall följas med U-Alb/Krea kvot bestämt på stickprov i morgonurin. Bör vara < 3,0 g/mol. Upprepade prover rekommenderas.

Mikroalbuminuri 3 – 30 g/mol. U-Alb/Krea kvot 30 g/mol motsvarar 300 mg/d.

Nefrotiskt syndrom visar U-Alb/Krea kvot > 300 och S-Alb < 25.

ACE-I/ARB

Kontrollera P-K, P-Krea inom 1 v från startdos

- Minskning av eGFR <15%; acceptabelt, ny kontroll inom 1 vecka
- Minskning av eGFR >15%; reducerad dos och fortsatt kontroll eller tfnkontakt med nefrolog

Patienter med nefros, snabbt förloppande njurfunktionsnedsättning eller misstanke på systemsjukdom med inflammatoriska markörer och unga med oförklarlig njurfunktionsnedsättning remitteras till nefrolog

Lämpliga remissfall till njurmedicin

Ålder	<55 år		55-75 år		>75 år	
U-Alb/Krea kvot (g/mol)	< 30	>30	< 30	>30	< 30	>30
eGFR>60 ml/min/1,73m ²		Remiss		Konsultation med nefrolog		Konsultation med nefrolog
45-59 ml/min/1,73m ²	Remiss	Remiss		Remiss		Konsultation med nefrolog
30-44 ml/min/1,73m ²	Remiss	Remiss	Remiss	Remiss		Remiss
15-29 ml/min/1,73m ²	Skyndsam remiss	Skyndsam remiss	Remiss	Remiss	Konsultation med nefrolog	Remiss
<15 ml/min/1,73m ²	Akut remiss	Akut remiss	Skyndsam remiss	Skyndsam remiss	Remiss	Remiss

Hög risk för snabb uremiprogress och behov av aktiv uremivård

Låg risk för snabb uremiprogress och sällan behov av aktiv uremivård

Remiss till njurmedicin

Vi ser gärna att remissen innehåller följande information:

- Direkttelefon till inremitterande
- Lista med datum för P-Krea, eGFR
- Lista med datum för U-Alb/Krea kvot
- Lista med datum för Hb, Na, K, Ca, Alb, urea, CRP, blodsocker, urat
- Lista med blodtryck
- Aktuell medicinlista
- Ultraljud njurar genomfört eller beställt

Metformin

Var observant vid nedsatt njurfunktion och vid tecken på dehydrering. Vid GFR 30-45 ml/min/1,73m² max dos 500 mg x 2. Utsättning av metformin vid GFR < 30. Se lokala läkemedelsrekommendationer

Urinvägsantibiotika

Tänk på dosminskning av sulfa, trimetoprim, och ciprofloxacin vid nedsatt GFR. Nitrofurantoin är inte verksamt vid GFR<40 ml/min/1,73m²

Se lokala läkemedelsrekommendationer

Förhandsvisning

Återremittering från njurmedicinsk mottagning till primärvården efter samråd, och i samförstånd, med primärvårdsläkare

- Patienter i CKD stadie III-IV sköts i normalfallet av nefrolog men kan vid stabila förhållanden återremitteras till primärvården. Dessa patienter bör vara sådana som bedöms ha en låg risk för uremiutveckling, t.ex ålder >75 år där njursjukdomen i första hand är sekundär till generell arterioskleros, låg proteinuri grad, u-alb/kreatininindex <50 mmol/mmol och välreglerat blodtryck.

Enstaka "Äldre, äldre" patienter i CKD stadie V som i övrigt bedöms som stabila eller där annan co-morbiditet bedöms vara primär sjukdom kan också skötas av primärvårdsläkare i samråd med nefrolog. Det kan t.ex vara patienter med avancerad demens eller spridd malignitet.

Läkemedels omsättning vid nedsatt njurfunktion

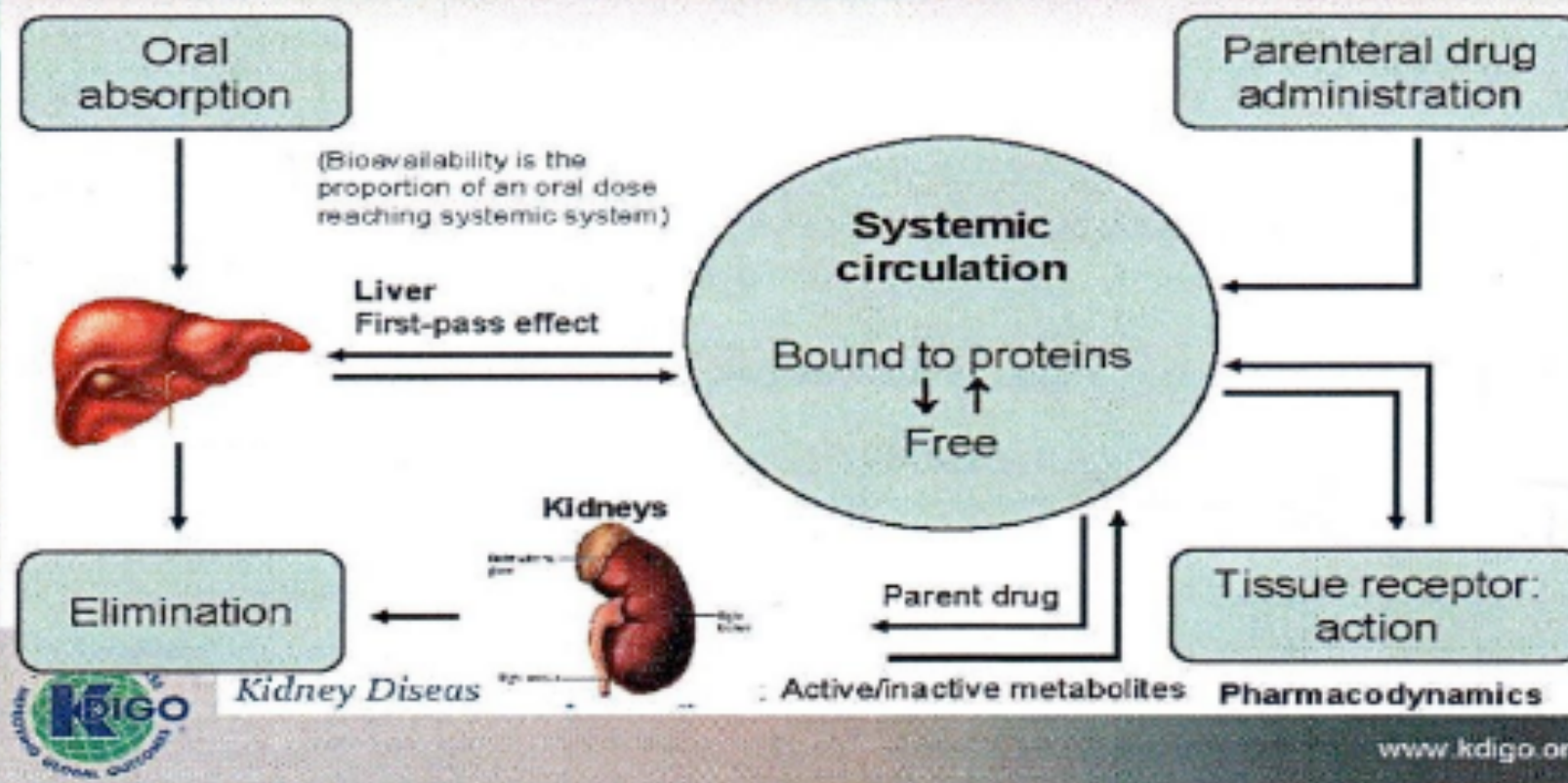
▶ Farmakokinetik:

- ▶ upptag/tillgänglighet
- ▶ distribution
- ▶ elimination
- ▶ "vad kroppen gör med läkemedlet"

▶ Farmakodynamik:

- ▶ verkningsmekanismer
- ▶ effekter
- ▶ biverkningar
- ▶ "vad läkemedlet gör med kroppen"

Passage of a Drug Dose Through the Body (Pharmacokinetics)



Pharmacokinetic Parameters Affected by Age/GFR

Parameter (abbreviation)

Bioavailability (F)

bioavailability

Volume of Distribution (VD)

distribution

Clearance (Cl)

Half-life (T_{1/2})

Clinical Application

Determines the amount of drug reaching the systemic circulation and therefore the amount at the site of action

Determines the size of a loading dose

Determines the maintenance dose
Determines the amount of time needed to reach steady state serum concentrations or eliminate the drug (four times the T_{1/2})



Kidney Disease: Improving Global Outcomes

www.kdigo.org

• Elimination:

▶ Läkemedelsclearance (ml/minut):

Anger hur stor volym av blod som renas från läkemedlet per tidsenhet.

▶ Summan av lever-clearance (via metabolism) och njur-clearance (via renal utsöndring)

▶ Leverblodflödet: ca 1,5 l/minut Njurblodflödet: ca 1,2 l/minut

▶ Fettlösliga läkemedel: metabolism > utsöndring Vattenlösliga läkemedel: utsöndring > metabolism

▶ Sänkt njurfunktion → - sänkt renal utsöndring - väsentligen oförändrad metabolism

► Proteinbindning

- graden av proteinbindning (till albumin i blodbanan) påverkar hur mycket som kan distribueras ut i kroppen.
- **vid njursvikt har många farmaka en minskad proteinbindning** (dels p g a att albuminnivåerna är sänkta, dels p g a att albuminets bindningsställen är blockerade av endogena substanser)

Några exempel där tubulusfunktionen har betydelse vid läkemedelsbehandling.

- ▶ **LM filtreras enbart:** Ex. Furosemid medför låg konc. I urin. Fungerar ej som UVI-beh även om S på odl, om Cl mindre än 40-60. Jmfr Pc som filtreras aktivt och därmed ej behöver dosreduceras vid nedsatt njurfunktion.
- ▶ **LM blockerar återresorption av andra ämnen**
Ex. Trimetoprim som kan höja S-kreatinin upp till 20 %. Reversibel effekt.
Losartan som blockerar återresorption av urat och är den ARB som skall väljas vid gikt.

Anpassning av dos till njurfunktion

1. Minskning av de enskilda doserna
2. Förlängning av dosintervallen
3. Kombination av 1 och 2

Ex: • Enskild dos ↓ → jämn plasmakonc = pos vid liten terapeutisk bredd (jmf digoxin)

- Förlängt dosintervall → konc toppar = pos vid behandling med antibiotika
- Vid grav njursvikt i regel kombination

Läkemedel och dialys

- ▶ Stor elimination:
 - vattenlösligt
 - låg grad proteinbindning
 - liten distributionsvolym
 - ▶ Låg elimination
 - fettlösligt
 - hög grad proteinbindning (>85%)
 - hög distributionsvolym (>1 l/kg)
-
- ▶ Betydelse för uppehållande av terapeutiska nivåer (jmf antibiotika)
 - ▶ Betydelse vid ställningstagande till dialys som behandling vid intoxikationer (litium/digoxin)

HJÄRT - KÄRLFARMAKA

2. β -blockerare:

a) Atenolol/Tenormin

- Renal elimination
- Dosanpassning

b) Metoprolol/Seloken ZOC

- Levermetabolism
- Ej dosanpassning

c) Sotalol

- Renal elimination
- Dosanpassning. Försiktighet!

3. Calciumblockerare:

- Elimineras ej renalt.
- Ej dosanpassning

HJÄRT - KÄRLFARMAKA

4. ACE-hämmare/AII-blockerare

- De flesta ACE-hämmare / vissa AII-blockare elimineras renalt
- Dosanpassning
- Sänkning av filtrationstrycket → kreatininstegring 20%
- OBS! Kontroll av S-krea och kalium!
- OBS! "Renal shutdown"
- OBS! Njurartärstenos
- Extra gynnsamt vid diabetes:
 - renalt blodflöde ↑
 - renovaskulär resistens ↓
 - intraglomerulära trycket ↓
 - filtration av makromolekyler ↓
 - motverkar tillväxtfaktorer i glomeruli

HJÄRT - KÄRLFARMAKA

5. Digitalis

- Digoxin:
 - Liten terapeutisk bredd
 - Utsöndras renalt
 - Minskad dos i takt med njurfunktionsnedsättning
 - Konc-bestämning

ANTIBIOTIKA

1.
 - Renal utsöndring:
 - penicilliner
 - cefalosporiner
 - karbapenemer
 - kinoloner
 - aminoglykosider
 - vancomycin
 - sulfapreparat
 - Nefrotoxiska / toxiska effekter:
 - Aminoglykosider
 - Vancomycin
 - Trimetoprimsulfa
 - Förlängt dosintervall
 - Reducerad dos

ANTIBIOTIKA

2. • Metabol inaktivering:
- doxycyklin
 - klindamycin
 - erytromycin

3. Antivirala medel:
- Acyklovir → toxisk metabolit
 - Cymvene: renal utsöndring

ANALGETIKA

1. NSAID:
 - hämmar prostaglandinsyntesen
 - prostaglandiner lokala vasodilaterare i njurarna
 - låg syntes vid njursvikt
 - NSAID minskar njurgenomblödningen
 - Interstitiell nefrit
2. OPIOIDER:
 - Morfin → metaboliter → andningsdepression
 - Petidin → metaboliter → kramper
 - Ketobemidon: ?
 - Tramadol: aktiva metaboliter
 - Oxycontin/oxynorm renal utsöndring

DIABETESMEDEL

1. Metformin:
 - Renal utsöndring
 - Ackumulering vid njursvikt
 - Kontraindicerat vid GFR <60 ml/min
 - Laktacidosis = ofta letal komplikation
2. Övriga perorala antidiabetika:
 - Ej vid GFR <25 ml/min. Undantag
3. .
 - DPP-4 hämmare som saxagliptin och .
 - Ersätts med insulin
4. Insulin:
 - Nedsatt metabolism vid njursvikt
 - Sjunkande insulinbehov vid avtagande njurfunktion

Metformin ?

FDA: metformin should not be used
in men with Cr >133 $\mu\text{mol/l}$, or
women with Cr >124 $\mu\text{mol/l}$

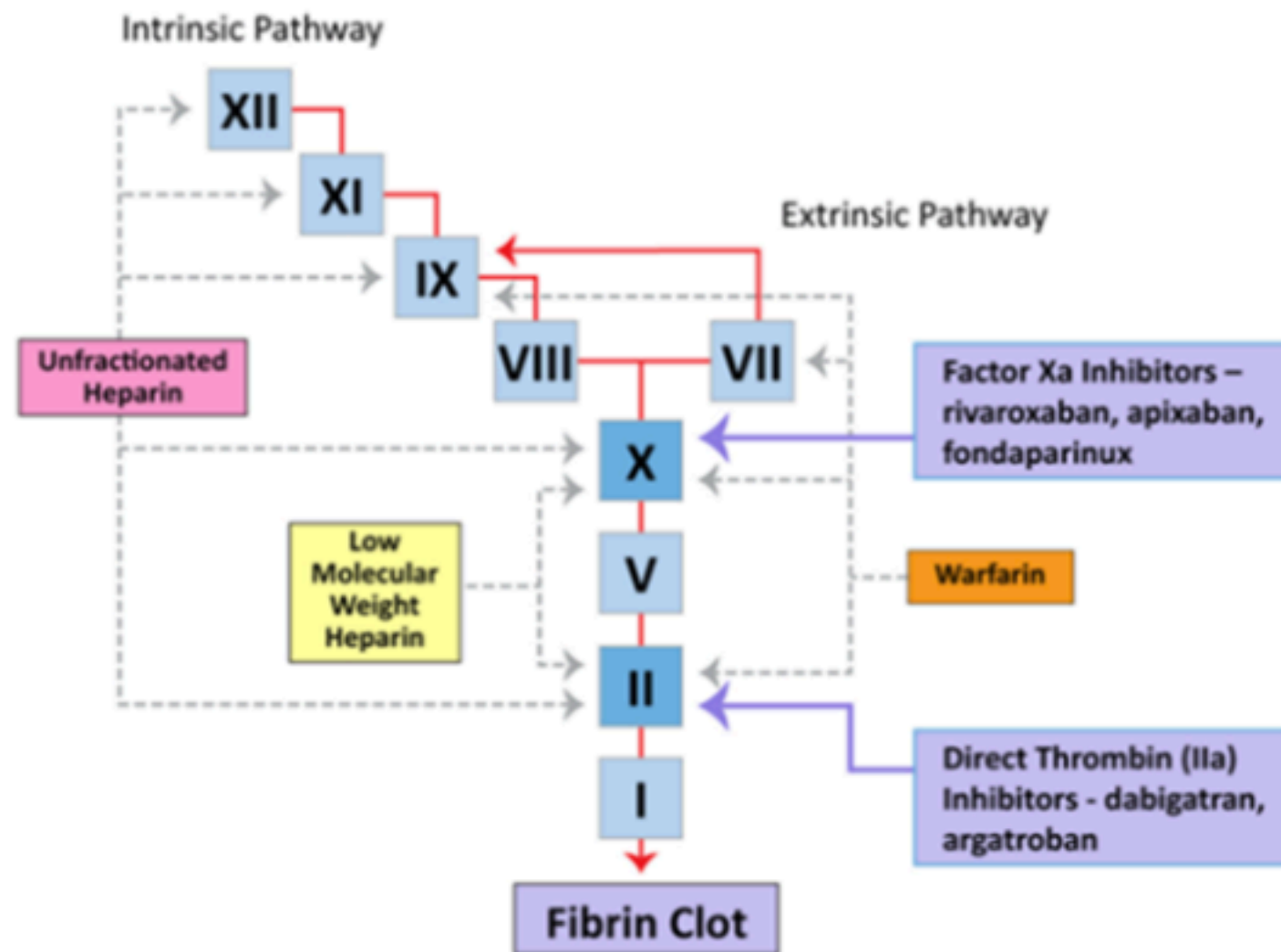
eGFR	action
≥ 60	No contraindication to metformin Monitor kidney function annually
45-59	Continue use Monitor renal function (every 3-6 months)
30-44	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50% or half maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months) Do not start new patients on metformin
<30	Stop metformin

Lipska KJ, et al. Diabetes Care 2011; 34: 1431–1437.

Läkemedel vid typ 2 diabetes och CKD 3-5.

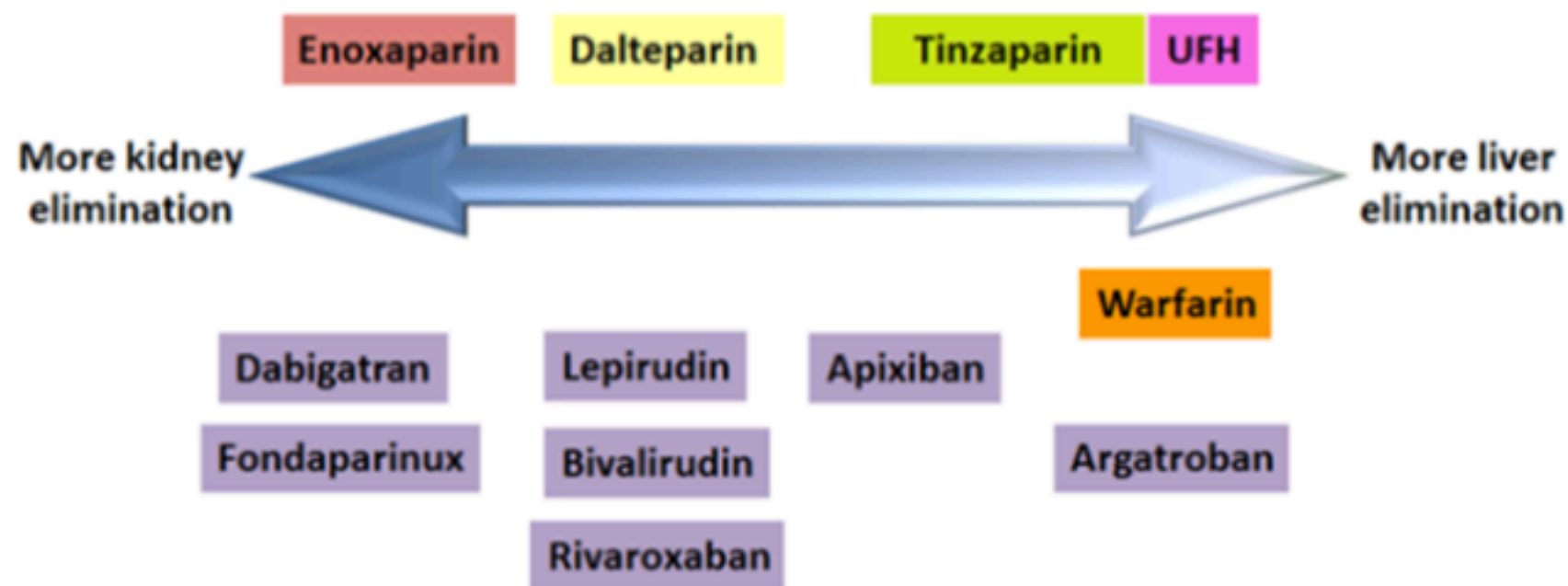
- ▶ Ökad risk för hypoglykemi av flera orsaker:
- ▶ 1. Många läkemedel utsöndras med glomerulär filtration varför effekten kan förstärkas.
- ▶ 2. Med sjunkande njurfunktion ökad känslighet för insulin pga. Sänkt nedbrytning av insulin och metaboliter.
- ▶ 3. Minskad renal gluconeogenes?

Anticoagulant Sites of Action



Lefkowitz JB. Coagulation Pathway and Physiology.

The Influence of Anticoagulant on Accumulation and Bleeding



Hirsh J, et al., *CHEST*. 2001;119(Suppl):64S-94S.; Lip GYH, et al., *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738-46.; Scaglione F. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:69-82.

Key Features of Anticoagulants

	UFH	LMWH	Warfarin	New Oral Anticoagulants
Onset of Action	Rapid	Rapid	Slow (days)	Fast
Offset	Fast (4-6 hrs)	Intermediate (12-24 hrs)	Slow (4-5 days)	Intermediate (1-2 days)
Routine AC Monitoring	YES (aPTT)	NO	YES (INR)	NO
Bioavailability	30% (SC)	90% (SC)	90%+ (PO)	6% dabigatran (PO) 60-80% rivaroxaban 50% apixaban
HIT Syndrome	YES	Lower incidence than UFH	NO	NO
Antidote/ Reversibility	Full reversal with protamine sulfate	50%-90% reversal with protamine sulfate- MW dependent	Reversal in 6-24 h with Vit K –dose and delivery dependent	NO
Adjust Dose in Kidney Dysfunction	NO	NO tinzaparin YES (dalteparin, enoxaparin)	NO	YES contraindications & cautions if eGFR < 30 mL/min

Weitz JJ, Gross PL. ASH Education Book December 8, 2012 vol. 2012 no. 1 536-540.; Hirsh J, et al., CHEST. 2001;119(Suppl):645-945.; Lip GYH, et al., J Am Coll Cardiol. 2012;60:738-46.; Crowther MA, et al., Br. J Hematol. 2002;116:178-186.

RÖNTGENKONTRASTMEDEL

- ▶ Jodkontrastmedel:
 - Kontrastmedierad nefropati (KMN)
 - Riskgrupper:
 - diabetesnefropati
 - kronisk hjärtsvikt
 - dehydrering
 - Hydrering och peroralt Acetylcystein om S-krea >130
- ▶ Undvik diuretika
- Undvik upprepade expositioner
- Cave Metformin!

RÖNTGENKONTRASTMEDEL

► Gadolinium-kontrastmedel:

- MRT
- Risk: Nefrogen systemisk fibros
 - svår smärtsam fibros i hud + inre organ
 - Gadolinium deponeras i vävnaderna
- Ej MR-angio om GFR <30 (60?)