

# Måling af nyrefunktion under cytostatisk behandling

Reservelæge Louise Brøndt Hartlev, læge Charlotte Bøje Rotbøl, hospitalsfysiker Henrik Bluhme, overlæge Torben Palshof & overlæge Michael Rehling

Århus Universitetshospital, Skejby,  
Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, og  
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin og Onkologisk Afdeling

## Resume

**Introduktion:** En del cytostatika, som anvendes i kræftbehandlingen, udskilles renalt og kan være nefrotoksiske. Før og under behandling med nefrotoksiske medikamina, bestemmes nyrenes glomerulære filtrationshastighed (GFR) med en pålidelig metode, oftest  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-plasma-clearance. Formålet med dette retrospektive studie var at undersøge, om denne undersøgelse kan erstattes af et mere simpelt estimat af GFR udregnet på baggrund af plasmakreatinin.

**Materiale og metoder:** Opgørelsen omfatter alle patienter, som i 2005 havde fået bestemt GFR mindst fire gange som led i behandling med nefrotoksiske cytostatika. Den estimerede GFR (eGFR) blev beregnet ud fra patientens alder, køn og vægt ad modum Cockcroft.

**Resultater:** 48 patienter med en gennemsnitsalder på 47 år indgår i opgørelsen. Der blev fundet stor variation mellem målt GFR og eGFR ( $r^2 = 0,678$ ). GFR faldt i gennemsnit fra 95 ml/min til 80 ml/min fra første til fjerde måling, mens plasmakreatinin-koncentrationen og eGFR forblev uændrede. Hos 13 (27%) patienter blev doseringen af cytostatika reduceret på grund af fald i GFR. Hos syv af de 13 patienter ville doseringen have været uændret, hvis eGFR/plasmakreatinin havde været lagt til grund for den kliniske beslutning.

**Konklusion:** Hverken plasmakreatinin eller eGFR ad modum Cockcroft er anvendelige metoder til bestemmelse af den absolutte nyrefunktion hos patienter, der er i behandling med nefrotoksiske cytostatika.

Patienter med kræftsygdomme gennemgår ofte en kombination af operativ behandling, stråleterapi og cytostatisk behandling. I takt med udviklingen af nye cytostatika bliver flere patienter tilbudt denne behandling. Nogle cytostatika er imidlertid nefrotoksiske, og behandling med disse stoffer kan resultere i såvel reversible som irreversible nyreskader. Det er kendetegnende for disse cytostatika, at de udelukkende udskilles renalt. Der er således flere grunde til at monitorere nyrefunktionen. Før behandlingen beregnes dosis af det enkelte stof udtrykt som arealet under kurven (AUC) (Calverts formel) [1-6]. Dette forudsætter kendskab til nyrenes

glomerulære filtrationshastighed (GFR). Under behandlingen registreres eventuelle ændringer i GFR, og på baggrund heraf justeres dosis.

I Danmark bestemmes GFR altid før behandling med nefrotoksiske cytostatika. Er GFR normal, gives fuld dosis (dvs. intenderet 100% dosis), mens en nedsat eller faldende GFR udløser ændring i dosisstørrelse, -interval og evt. administrationsform [4]. GFR bestemmes ved plasma-clearance af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (kreatinin-ethylendiamintetraacetat). Metoden bygger på måling af stoffets elimination fra blodet og er meget pålidelig. Alternativt kan GFR bestemmes ved den renale kreatinin-clearance. Dette fordrer imidlertid kvantitativ opsamling af urin, hvilket er vanskeligt at gennemføre i praksis. Renal kreatinin-clearance kan estimeres (eGFR) uden urinopsamling, idet den udskilte mængde kreatinin ikke måles, men i stedet anvendes standardiserede resultater fra patienter af tilsvarende køn, alder og vægt. De to hyppigst anvendte metoder bygger på arbejder af henholdsvis *Kampmann et al* [7] og *Cockcroft et al* [8]. Endelig kan GFR vurderes alene på grundlag af plasmakreatinin-koncentrationen.

Formålet med dette retrospektive studie var at undersøge, om den pålidelige men også lidt besværlige  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-plasma-clearance-metode kunne erstattes med en mere simpel vurdering af GFR enten ved den estimerede endogene kreatinin-clearance ad modum Cockcroft (eGFR) eller blot ved koncentrationen af plasmakreatinin (Pkr). Vi har registreret ændringer i eGFR og Pkr samt ændringer i doseringen af de nefrotoksiske stoffer baseret på GFR bestemt med  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-plasma-clearance-metoden. Resultaterne vil belyse, om en mere simpel metode til vurdering af GFR frem for  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-plasma-clearance-metoden er i stand til at monitorere stoffernes nefrotoksiske effekt og sikre en korrekt dosering.

## Materiale og metoder

I 2005 fik 685 cancerpatienter på Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus udført tilsammen 1.142 bestemmelser af GFR med  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-plasma-clearance-teknikken. For at følge udviklingen i GFR over tid inkluderede vi alle patienter, som i 2005 havde fået udført mindst fire GFR-bestemmelser.

Patienternes journaler blev gennemgået med henblik på registrering af køn, alder, højde, vægt, cancersygdom, debuttidspunkt for cancersygdom, evt. kronisk nyresygdom, kemo-terapi (nefrotoksisk og ikkenefrotoksisk behandling), anden nefrotoksisk medicin (aminoglykosider, methotrexat, ciclosporin etc.), plasmakreatinin-koncentration og  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-plasma-clearance.

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

**Tablet 1.** Demografiske data for 48 patienter, som i 2005 fik udført bestemmelse af nyrenes glomerulære filtrationshastighed ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA plasma-clearance) mindst fire gange som led i behandling med nefrotoksiske cytostatika.

Antal patienter med mindst fire nyrefunktionsmålinger . . . . .		48
Køn (m/k) . . . . .		35/13
Gennemsnitsalder, år (spændvidde) . . . . .		47 (21-77)
Middel-body mass index, kg/m <sup>2</sup> (m/k) . . . . .		24/23
Cancerdebut, n		
2005 . . . . .		27
2004 . . . . .		6
Før 2004 . . . . .		15
Cancerdiagnose, n (%)		
Sarkom . . . . .		17 (36)
Vesica . . . . .		13 (27)
Testis . . . . .		6 (13)
Cervix . . . . .		4 (8)
Pulmonis . . . . .		2 (4)
Occult . . . . .		2 (4)
Diverse <sup>a</sup> . . . . .		4 (8)

a) Kolangiokarcinom, binyrebarkcancer, svedkirteltumor og germinativ tumor.

Plasmakreatinin-analysen blev udført på Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus. Normalværdi for kvinder er 50-90 mikromol/l og for mænd 60-100 mikromol/l. eGFR ad modum Cockcroft [8] blev beregnet på basis af plasmakreatinin samt køn, alder og vægt:  $eGFR = (140 - \text{alder}) \times \text{vægt} \times \text{konstant} / \text{kreatinin}$ , (konstant = 1,23 for mænd og 1,04 for kvinder, kreatinin i mikromol/l).

Plasma-clearance af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance (GFR) blev udført med en simplificeret teknik, som baserer sig på blot én blodprøve [9]. Til vurdering af, om GFR var normal eller nedsat, anvendte vi den korrigerede værdi, som blev beregnet i forhold til en standardoverflade på 1,73 m<sup>2</sup> [10]. I alle øvrige sammenhænge er såvel GFR som eGFR anført i ml/min, altså uden korrektion for overflade.

Statistik: Der blev anvendt korrelationsanalyse, regressionsanalyse, parret t-test, Students t-test samt hotelling-test (en variant af Students t-test).

## Resultater

I alt 48 patienter (35 mænd, 13 kvinder) med en gennemsnitsalder på 47 år (spændvidde 21-77 år) opfyldte undersøgelsens inklusionskriterier. De demografiske data fremgår af **Tablet 1**. Størstedelen af patienterne var mænd under 50 år, og de hyppigste cancerformer var sarkom og blærecancer.

Patienternes vægt forblev uændret i hele perioden fra første til fjerde måling (75,8±2,2, 74,8±2,1, 75,0±2,1, 75,7±2,2) (kg, middelværdi ± standard error of mean (sem)).

Sammenhængen mellem  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-plasma-clearance (GFR) og eGFR for alle målinger fremgår af **Figuret 1**. Det ses, at eGFR i gennemsnit overvurderer GFR, og variationen er stor ( $R^2 = 0,678$ ).

**Figuret 2** viser udviklingen i GFR, plasmakreatinin og eGFR fra første til fjerde måling. Middel-GFR faldt forholdsmæssigt

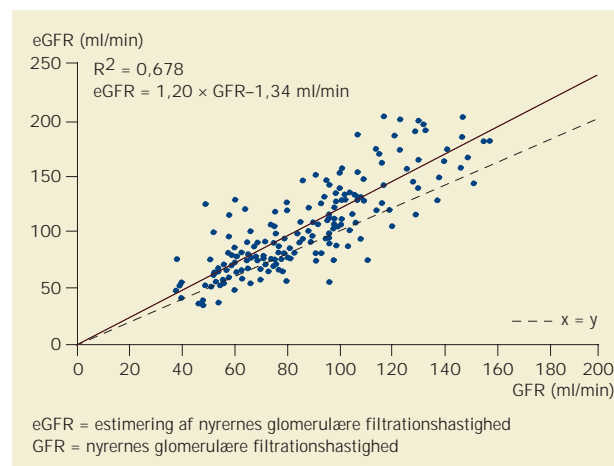
over tid, mens plasmakreatinin faldt initialt for at stige lidt ved fjerde måling. Der var dermed ingen signifikant forskel mellem første og fjerde måling. Svarende til udviklingen i plasmakreatinin ses et spejlvendt forløb af eGFR med initial stigning efterfulgt af et fald ved fjerde måling, hvilket er udtryk for, at udviklingen i eGFR alene afspejles ved ændringer i plasmakreatinin, idet vægten ikke ændrede sig.

Forholdet mellem middel GFR og middel eGFR fra første til fjerde måling er illustreret i **Figuret 3**. Ved første måling blev værdierne for GFR og eGFR antaget at være ligeværdige og korrelerende. Ved de efterfølgende målinger blev forholdet mellem de to værdier lavere, hvilket er udtryk for, at eGFR overestimerer den sande GFR. Tendensen med overestimering af den sande GFR var ikke kun gældende for gennemsnittet for alle patienterne, men gjaldt også det enkelte individ.

Ved første måling havde 40 patienter (83%) normal GFR, og otte patienter (17%) havde let nedsat GFR. Ingen patienter havde moderat eller svært nedsat GFR. Ved sidste måling fandt vi normal GFR hos 29 patienter (60%), let nedsat GFR hos 17 patienter (35%) og moderat nedsat GFR hos to patienter (4%). Ingen patienter havde svært nedsat GFR. Hos 13 patienter (27%) var faldet i nyrefunktionen så stort, at det medførte ændring i doseringen/administrationen af behandlingen. Der var gennemført dosisreduktion hos otte patienter og seponering hos fire patienter. Hos én patient ændrede man alligevel ikke behandlingen. Hvis vi i stedet for  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance-metoden havde anvendt eGFR, ville denne have indikeret et fald i GFR hos kun seks af de 13 patienter, og dosis var således ikke blevet ændret hos de øvrige syv patienter med et påviseligt og klinisk signifikant fald i GFR.

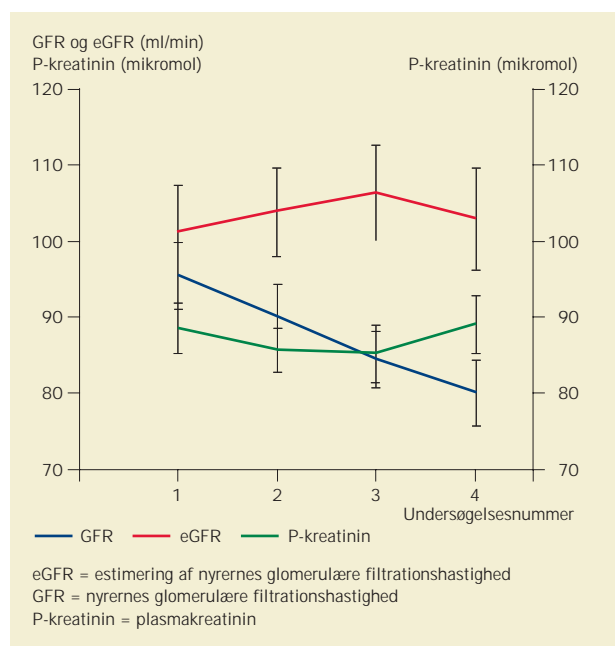
## Diskussion

I Danmark er der en lang tradition for at bestemme GFR ved plasma-clearance af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA efter intravenøs injektion af

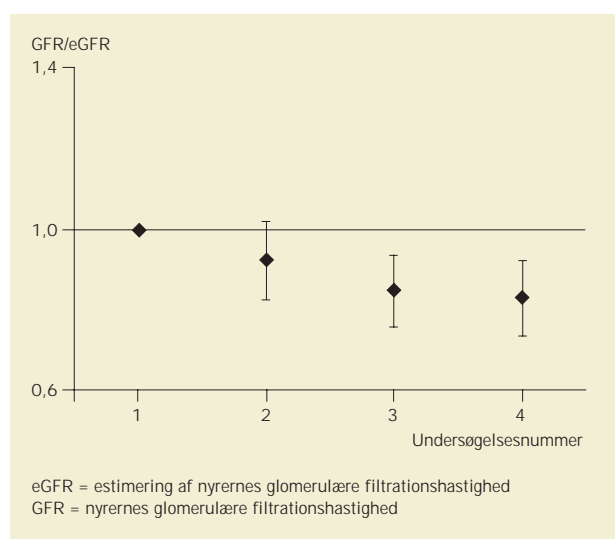


Figuret 1. Korrelation mellem GFR og eGFR.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL



Figur 2. Ændringer i GFR, eGFR og P-kreatinin.



Figur 3. Normeret ratio af middel-GFR og -eGFR.

stoffet. Det er en pålidelig metode, da den alene bygger på bestemmelse af stoffets blodkoncentration og ikke på kvantitativ udskillelse i urinen. Det er dog en forudsætning, at patienten ikke har et ekspanderet ekstracellulærvolumen, f.eks. i form af perifere ødemer eller ascites, idet udskillelse af stoffet EDTA til disse rum vil blive medregnet i GFR, som derved bliver overvurderet [11]. Ved GFR-værdier over 30 ml/min kan man simplificere plasma-*clearance*-teknikken og kun udtage én blodprøve. Såfremt GFR er lavere end 30 ml/min, vil man supplere med bestemmelse af plasmakon-

centration efter 24 timer. Ingen patienter havde GFR < 30 ml/min.

GFR bestemmes til tider ved den renale *clearance* af kreatinin, dvs. forholdet mellem udskillelshastighed i urinen og plasmakoncentrationen. Dette fordrer opsamling af den producerede urin i et givet tidsrum (typisk 24 timer), hvilket i praksis viser sig at være vanskeligt. Kreatinin udskilles ikke blot ved glomerulær filtration, men også ved tubulær sekretion, hvilket medfører en overvurdering af GFR specielt ved lave GFR-niveauer, hvor sekretionen udgør en stigende andel af den samlede udskillelse.

I stedet for at opsamle urin og måle udskillelsen af kreatinin kan denne størrelse estimeres ved at anvende værdier fra tidligere undersøgelse af tilsvarende patienter mht. køn, alder og vægt. Dette giver et bedre mål for GFR end plasmakreatinin alene, idet plasmakreatinin ikke tager højde for forskelle i kreatininproduktionen i musklerne. Vi fandt, at eGFR overvurderede GFR, og at variationen mellem eGFR og GFR var stor (Figur 1). Desuden fandt vi, at hverken plasmakreatinin eller eGFR afspejlede ændringer i GFR under behandling med cytostatika. Havde vi anvendt eGFR i stedet for GFR, ville vi kun have registreret et fald i GFR, som krævede ændring i den kliniske behandling, hos seks patienter. Ved brug af GFR fandt vi et klinisk signifikant fald hos 13 patienter. Syv patienter ville således ikke have fået korrigeret dosis med deraf følgende risiko for yderligere påvirkning af nyrefunktionen.

At metoder, der er baseret på bestemmelse af endogent kreatinin uden urinopsamling ikke kan anvendes til monitorering af GFR hos onkologiske patienter i cytostatisk behandling, kan skyldes, at patienterne taber muskelmasse under denne behandling, hvilket afspejler sig i faldende kreatinin-koncentration. Det bemærkes dog, at patienternes vægt ikke ændrede sig signifikant, men at dette ikke udelukker tab af muskelmasse, idet dette vægttab kan »kompenseres« ved øget fedtmængde.

Hovedparten af patienterne havde initialt normal GFR (83%). Undersøgelsen afspejler således en gruppe patienter med overvejende normal nyrefunktion, hvor nyrefunktionen med tiden påvirkes af den cytostatiske behandling, således at der ved fjerde måling var et fald i antallet af patienter med normal GFR (60%). Ingen af patienterne udviklede svært nedsat nyrefunktion under behandlingen, hvilket må tilskrives en sikker monitorering af nyrefunktionen og en relevant indsats i forhold til dosisreduktion og/eller skift i kemoterapi.

Sammenfattende må det anbefales fortsat at anvende plasma-*clearance* af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA som undersøgelsesmetode til bestemmelse og monitorering af nyrefunktionen hos onkologiske patienter i cytostatisk behandling. Simplificerede metoder, som hviler på bestemmelse af plasmakreatinin, giver et usikkert mål for absolut GFR og er ikke anvendelige til at følge ændringer i GFR hos denne patientgruppe.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Korrespondance: Louise Brøndt Hartlev, Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.  
E-mail: l\_broendt@hotmail.com

Antaget: 14. maj 2008  
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Tak til forskningsbioanalytiker Lene Elsebeth Nielsen for hjælp med færdiggørelsen af manuskriptet.

## Litteratur

- Ekhart C, de Jonge ME, Huitema AD et al. Flat dosing of carboplatin is justified in adult patients with normal renal function. *Clin Cancer Res* 2006;12:6502-8.
- Springate JE. Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes renal dysfunction in vivo. *J Appl Toxicol* 1997;17:75-9.
- Zaki EL, Springate JE, Taub M. Comparative toxicity of ifosfamide metabolites and protective effect of mesna and amifostine in cultured renal tubule cells. *Toxicol In Vitro* 2003;17:397-402.
- Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43:14-34.
- Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N et al. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007;334:115-24.
- Taguchi T, Nazneen A, Abid MR et al. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib Nephrol* 2005;148:107-21.
- Kampmann J, Siersbaek-Nielsen K, Kristensen M et al. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand* 1974;196:517-20.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Groth S, Aasted M. <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance determined by one plasma sample. *Clin Physiol* 1981;1:417-25.
- DuBois D, DuBois EF. Clinical calorimetry. X. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
- Rehling M, Stadeager C, Henriksen JH et al. Measurement of glomerular filtration rate in patients with ascites. I: Thomsen HS, Nally JP, Jr., Britton K, Frøkiær J, eds. *Radionuclides in Nephrourology*. København: FADL, 1998:114-18.

## Ældres skadestuehenvendelser efter fald

Overlæge Marianne Kirchhoff, reservelæge Michael J. Bregnbak, programleder Hanne Backe, overlæge Carsten Hendriksen & oversygeplejerske Kirsten Obel

Hvidovre Hospital, Geriatrisk Afdeling og Skadestuen

### Resume

**Introduktion:** Formålet med den retrospektive undersøgelse var at kvantificere og karakterisere 65+-årige, der henvendte sig med fald i skadestuen, Hvidovre Hospital, mht. demografiske data, pådragne skader samt indlæggelsesfrekvens. Desuden blev de ældre mennesker fulgt i det efterfølgende halvår mht. kontakter med sygehus og mortalitet.

**Materiale og metoder:** Alle patienter, der henvendte sig i skadestuen fra 1. juli til 30. september 2001, blev inkluderet i undersøgelsen, såfremt de var 65 år eller ældre, og det af skadesedlen fremgik, at de var faldet. Via Grønt System blev antal skadestuebesøg, indlæggelser og antal sengedage i det efterfølgende halve år opgjort for hver enkelt patient.

**Resultater:** I alt 535 personer indgik i undersøgelsen med i alt 582 skadestuehenvendelser svarende til, at hver tredje skadestuehenvendelse blandt ældre skyldes fald. Der blev registreret 186 (32%) henvendelser, hvor patienten havde pådraget sig fraktur ved faldet. Indlæggelsesfrekvensen ved skadestuebesøgene var 39%. I alt 37% af de skadestuehenvendelser, der ikke resulterede i indlæggelse, blev afsluttet uden planlagt opfølgning. I de efterfølgende seks måneder fra den primære skadestuehenvendelse havde patientgruppen tilsammen 215 nye skadestuehenvendelser og 444 indlæggelser (inkl. første indlæggelse) med i alt 8.310 sengedage. Halvårsmortaliteten var 13%.

**Konklusion:** Resultaterne af undersøgelsen vidner om en sårbar patientgruppe med mange skadestuehenvendelser, høj frakturhyppighed og mange langvarige indlæggelser. En stor del af de pa-

tienter, der sendes hjem fra skadestuen, får ikke planlagt nogen form for opfølgning. Yderligere viden om denne patientgruppe er nødvendig for den videre organisering og dimensionering af den fremtidige forebyggende indsats jævnfør de anbefalinger, som Sundhedsstyrelsen publicerede i 2006.

Fald er fortsat den hyppigste ulykke blandt ældre. Omkring en tredjedel af ældre over 65 år har mindst en faldepisode om året, kvinder hyppigere end mænd [1]. Fald hos ældre har store konsekvenser både helbredsmæssigt for den enkelte og samfundsøkonomisk. Hvert år kommer i Danmark ca. 45.000 ældre på skadestuen efter et fald, og af dem har ca. 6.000 pådraget sig et lårbenshalsbrud, som medfører indlæggelse, operation og langvarig genoptræning. Mindre end 30% af ældre med normal gangfunktion før fald vil efter et lårbenshalsbrud opnå samme fysiske funktionsniveau. Selv mindre skader kan medføre langvarige indlæggelser pga. forværring af et i forvejen nedsat funktionsniveau. Såfremt incidensen af fald og fraktur forbliver uændret, anslås det, at antallet af indlæggelser af ældre efter fald vil stige fra 13.444 i 2003 til knapt 24.000 i 2040 [2]. Ældres faldulykker kan derfor få store konsekvenser for fremtidens sundhedsvæsen. Derfor er det vigtigt med en konsekvent faldforebyggende indsats i et tværfagligt og tværsektorielt samarbejde [3, 4]. Skadestuen er et oplagt sted for opmærksomhed på ældre med risiko for nye fald [5]. Fra ulykkesstatistikken kender man på nuværende tidspunkt til forekomsten af skadestuehenvendelser relateret til demografiske data, men der mangler viden om arten af skader, den opfølgende indsats i forbindelse hermed og om faldpopulationens belastning af sundhedsvæsenet.