

## Rapport

# Medicinsk utvärdering av NjuRen

---

## Bakgrund

NjuRen baseras på den finska RenBase® utvecklad av MedBase Oy i Åbo. Stockholms Läns Landstings (SLLs) Hälso- och Sjukvårdsförvaltning (HSF) översätter texterna och sköter den tekniska förvaltningen och presentationen i det journalintegrerade Janusfönstret. "Njurknappen" slås på i journalen efter att verksamhetschefen begärt detta och intygat att de flesta förskrivare genomgått en kort utbildning om NjuRens struktur, styrkor och svagheter. En av de aspekter som tas upp i denna webbaserade utbildning, är att Janusfönstret ger ett kroppsytенormerat estimat av GFR ( $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ), medan en patients läkemedelseliminerande förmåga beror på absolut clearance ( $\text{ml}/\text{min}$ ). Janusfönstret (med NjuRen) visas i läkemedelsmodulen, men visar bara varningar och doseringsråd för redan ordinerade läkemedel.

Varningarna i Janusfönstret tar hänsyn till patientens ordinerade läkemedel och aktuella njurfunktion, men inte till den ordinerade dosen. Varningar för nödvändiga eller rekommenderade dosjusteringar släcks således inte efter att dosjustering är vidtagen.

I en enkätundersökning som SiL låtit göra, har det framkommit att läkare inom slutenvård anser att en brist med NjuRen är att hanteringen av dialyspatienter inte är inkluderad. NjuRen innehåller i många fall uppgifter om farmakokinetik vid dialys och ibland specifika doseringsråd vid olika dialysmodaliteter. Däremot bygger njurfunktionsberäkningen i Janusfönstret på senaste kreatinin- (och/eller Cystatin C-) värdet och tar inte hänsyn till om patienten behandlas med dialys eller inte. Problemet är således snarare journalsystemens hantering av dialyspatienter än NjuRens.

Som referensgrupp för de svenska texterna (översättningarna och det medicinska innehållet) fungerar Stockholms Läns Läkemedelskommittés Expertråd för medicinska njursjukdomar. Expertrådet kan komma med förbättringsförslag vad gäller översättningen, men vid brister/felaktigheter i sakinnehållet eller inkongruenser med gällande klinisk praxis, måste eventuella ändringar godkännas av MedBase Oy. Granskningen sker dessutom efter den initiala publiceringen av texterna i NjuRen.

## Medicinsk korrekthet

Vid den granskning som referensgruppen (Expertrådet för Medicinska Njursjukdomar) genomför framkommer en del oklarheter, både språkligt och sakligt (både medicinskt och vetenskapligt).

Sakliga fel kan vara alltifrån rekommendationer som står i strid med gällande riktlinjer/vårdprogram, direkta felciteringar till felaktig referenshantering med ofullständiga referenser. De flesta av de på så sätt påpekade sakfelen korrigeras. Författaren till denna rapport kan inte uttala sig om huruvida samma rättning sker i det engelskspråkiga originalet (RenBase®).

Djupet av den medicinska granskningen varierar också. Först görs en rimlighetsbedömning av texten och djupare källkritik görs inte om texten är rimlig och koherent. Detsamma gäller denna utvärdering. Författaren till denna utvärderingsrapport påtalar vissa fynd gjorda dels vid systematisk genomgång av blodtryckssänkande och smärtstillande läkemedel, dels vid stickkontroller, men kan inte garantera att det inte skulle gå att göra andra fynd vid en mer omfattande granskning.

NjuRen innehåller en särskild text för lågdosbehandling med acetylsalicylsyra (Trombyl®) och en annan för högdosbehandling (Bamyl® m.fl.). Det finns olika texter för systemisk (Prograf®, Advagraf® m.fl.) och topikal (Protopic®) behandling med takrolimus. Däremot finns det ingen särskild text för peroralt vankomycin (Vancocin® kapslar), utan de doseringsråd som anges avser systemisk behandling.

I vissa fall förefaller doseringsrekommendationerna bygga mer på ett farmakokinetiskt resonemang än på kliniska evidens. Ett exempel är ramipril, där maxdosen 5 mg/dag rekommenderas vid GFR <60 ml/min, trots att det finns kliniska studier som visat på kardiovaskulära fördelar med måldosen 10 mg i studiepopulationer där den genomsnittliga njurfunktionen varit omkring 60 ml/min (bl.a. HOPE-studien och micro-HOPE).

I alla texter om läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet finns följande passus ” *Patienter som mottagit njurtransplantat från levande donator och som får renin-angiotensin-aldosteron-systemblockerare vid transplantationen har större risk för nedsatt funktion hos transplantatet efter operationen* ”.

Referensen till detta påstående (Transplantation 2010;89(6):707-9) är en retrospektiv studie av ett knappt hundratal patienter som mottagit njurtransplantat från levande givare under en 8-årsperiod vid ett skotskt transplantationscentrum, där man undersökt hur kreatininnivåerna sjönk 9 dagar post-operativt hos patienter som behandlats med ACE-hämmare och angiotensinreceptorantagonister före njurtransplantationen jämfört med patienter som inte behandlats med dessa läkemedel. Författarna konstaterar att hos några patienter med RAS-blockad sågs s.k. delayed graft function. Den citerade passusen ovan är en övertolkning av denna studie och formuleringen ” *risk för nedsatt funktion hos transplantatet* ” är olycklig och felaktig, dels för att någon epidemiologisk analys av risk inte har gjorts, dels för att det man studerade var försenad transplantatfunktion medan uppgift om hur det gick på sikt saknas i artikeln.

Texten om metformin är i dagsläget (december 2016) inte anpassad till EMA:s rekommendation (publicerad 14 oktober 2016) om att metformin kan användas vid nedsatt njurfunktion ned till GFR 30 ml/min. Å andra sidan uppdaterades denna rekommendation så sent som den 21 december.

## **Tillgänglighet och språklig korrekthet**

Texterna i NjuRen följer en gemensam struktur: Rekommendation, andra rubriker som har med doseringsanvisningar att göra, ”annat intressant” som gäller substansen i allmänhet, Dialys, Farmakokinetik. Denna gemensamma struktur är nödvändig för att användaren snabbt ska kunna ta del av relevant information.

Under rubriken Dialys anges i korta ordalag om vad som är känt om farmakokinetik och/eller farmakodynamik hos dialyspatienter (hemo- såväl som peritonealdialys). Ibland ges specifika rekommendationer om dos eller doseringsintervall vid olika dialysmodaliteter.

I vissa fall förekommer dock information, som är av tveksamt kliniskt värde. I farmakokinetikavsnittet om acetylsalicylsyra finns t.ex. strofen *"Njurclearance av salicylurinsyra minskade signifikant med åldern och befanns även korrelera signifikant med kreatininclearance"* utan uppgift om att salicylurinsyra är en metabolit av salicylsyra eller huruvida denna metabolit utövar någon farmakologisk effekt eller om samma farmakokinetiska förhållande gäller för moderssubstanten. Texten för den perorala beredningen av betoxalol (Kerlon<sup>®</sup>, avregistrerat i Sverige) ger ett annat exempel på relativt vanligt förekommande farmakokinetisk information *"Mer än 80 % återfinns i urinen som betaxolol och metaboliter, och omkring 15 % utsöndras som oförändrad substans"*, som är av tveksamt kliniskt värde utan angivande av huruvida de renalt eliminerade metaboliterna är farmakologiskt aktiva eller inte. Det senare exemplet speglar tyvärr bristen på användbar information för många läkemedel snarare än kvaliteten på databasen.

Det förekommer en del språkliga underligheter som i många fall beror på direktöversättning från engelskan, som inte korrigerats i den medicinska granskningen av texterna. Några exempel är: *"innehavaren av marknadsföringslicensen"*, *"blodurea (BUN)"* och *"patienter på hemodialys"*<sup>1</sup>.

## Klassificering

I NjuRen klassificeras läkemedlen enligt en fyrgradig skala:

- A) Inget behov av dosjustering.
- B) Information saknas, alternativt är rekommendationen enbart baserad på läkemedlets farmakokinetiska egenskaper.
- C) Ändring av dosen eller doseringsintervallet rekommenderas.
- D) Bör undvikas.

Denna klassificering förefaller rimlig, även om andra klassificeringar hade kunnat övervägas, t.ex. *inget – måttligt – uttalat* behov av dosjustering respektive *bör undvikas*.

## Relevant information för dosanpassning

Även om specifika doseringsrekommendationer förekommer, är de flesta doseringsrekommendationer relativa (25 % – 50 % – 75 %) gentemot normaldosen. Däremot anges sällan normaldosen, som

---

<sup>1</sup> *Marketing authorization holder (MAH)* översätts i Eur-Lex till *"Innehavaren av godkännande för försäljning"*, medan LäkeMedelsverket omväxlande använder termerna *"tillverkaren"* och *"innehavaren av försäljnings-tillstånd"*. Sannolikt skulle *"tillverkaren"* eller *"företaget"* vara mer begripligt för den genomsnittlige användaren av NjuRen.

*Blood urea nitrogen (BUN)* är ett begrepp som inte används i svensk sjukvård. I Sverige mäts plasma-koncentrationen av urea i mmol/L medan BUN avser masskoncentrationen (mg/dL) av ureabundet kväve mätt i helblod. Det är alltså olika saker, som dock är enkelt omvandlingsbara till varandra (1 mmol/L urea = 2,8 mg/dL BUN; urea fördelar sig fritt mellan blodceller och plasma, molvikten för kväve är 14 och det finns två kväveatomer i varje ureamolekyl). Därför vore det bättre att översätta BUN till urea eller plasmaurea. Prepositionen *on* låter sig inte översättas rakt till svenska. Hemodialyspatienter, patienter som behandlas med hemodialys eller hemodialysbehandlade patienter är bättre översättningar,

förskrivaren antingen förväntas känna till eller kunna härleda ur doseringsrekommendationerna för nedsatt njurfunktion. För läkemedel som antingen ges i normaldos eller bör undvikas vid tillräckligt avancerad njursvikt saknas således genomgående specifik doseringsinformation.

I de fall dosjustering rekommenderas, anges njurfunktionsgränser. I NjuRen har man valt att ge doseringsrekommendationer utifrån CKD-klassificeringen av glomerulär filtrationshastighet (GFR) (60-89, 30-59, 15-29 och <15 ml/min). Vid läkemedelsutveckling har man dock ofta använt andra gränser (50-80, 30-50, <30 eller 10-30 och <10 ml/min) för kreatininclearance. De senare gränserna används i den engelskspråkiga originalutgåvan RenBase®. Det förekommer därför en del diskrepanser vad gäller dosjusteringsgränserna mellan de korta rekommendationerna i fyra njurfunktionssteg och den fullständiga rekommendationen i NjuRen. Om den fullständiga rekommendationen anger att patienter med GFR 30-50 hade 100 % högre AUC, än försökspersoner med normal njurfunktion, föreslås i NjuRens korta rekommendation en halvering av dosen vid njurfunktion 30-59 ml/min, vilket innebär en något mer försiktig dosering av patienter med GFR 50-59 ml/min.

I arbetet med denna utvärdering, har författaren inte fått tillgång till den fullständiga databasen och kan därför inte uttala sig om NjuRens fullständighet. Databasen innehåller dock många substanser inklusive sådana som inte är registrerade i Sverige.

I uppdraget ingick att bedöma huruvida NjuRens doseringsrekommendationer för gravida kvinnor är relevanta. Någon specifik information om graviditet eller njurfunktionspåverkan vid graviditet har inte påträffats i samband med den medicinska utvärderingen. Detta torde dock inte vara någon uppenbar nackdel, då NjuRen ska ge råd om adekvat läkemedelsdosering till patienter med nedsatt njurfunktion. Det är förskrivarens ansvar att bedöma huruvida det valda läkemedlet är adekvat med tanke på patientens situation i övrigt (graviditet, andra läkemedel, andra sjukdomar etc., etc.).

## Vetenskaplig litteratur

De flesta texter bygger på aktuell vetenskaplig litteratur. För gamla läkemedel bygger vissa rekommendationer på gammal vetenskaplig litteratur, som inte nödvändigtvis överensstämmer med moderna behandlingsrekommendationer. I vissa fall (t.ex. avseende aminoglykosider) har en viss uppdatering gjorts efter den medicinska granskningen (se avsnittet Medicinsk korrekthet).

Referenser till produktresuméer sker ofta till Pharmaca Fennica, som inte är öppet sökbar, vilket kan vara ett problem. Användaren får förlita sig på att produktresumén är densamma i andra källor. Ett exempel på att detta kan vara ett problem, är ibuprofen, där NjuRen anger att "*Farmakokinetiken hos ibuprofen förändras inte signifikant vid njursvikt*" med referens till produktresumén för Burana (som är avregistrerat i Sverige sedan 2014) och till en dialysstudie, som använt en alltför okänslig metod för att kunna mäta fria koncentrationer och därför inte kunnat påvisa något ibuprofen i dialysat. I den svenska produktresumén för Ipren står däremot att den fria fraktionen ökar från 1 till 3 % vid avancerad njursvikt, vilket innebär en upp till trefaldig ökning av den fria, farmakologiskt aktiva koncentrationen. Den kliniska konsekvensen av detta är förvisso inte klarlagd, men det kan inte anses korrekt att hävda att farmakokinetiken inte förändras signifikant. För nyare läkemedel hänvisas dock till både Pharmaca Fennica och EMAs EPAR/SmPC.

## Jämförelse med andra databaser för ett urval av substanser

### Aciklovir

NjuRens doseringsrekommendationer stämmer väl överens med Heidelbergers och Aronoffs texter. Till skillnad från dessa, rekommenderar NjuRen koncentrationsbestämning för att individualisera doseringen bl.a. vid kontinuerlig dialysbehandling.

### Rivaroxaban

Heidelbergdatabasen refererar i stort sett produktresumén, medan texten i NjuRen är betydligt fylligare. Avsnittet om tromboembolism och lungemboli är dock något oklart formulerat i NjuRen och kan tolkas som att rivaroxaban bara ska doseras en gång dagligen även under de initiala tre veckorna vid GFR 15-50 mL/min.

*” Prevention eller behandling av DJUP VENTROMBOS och LUNGEMOBOLI: tillverkaren rekommenderar normala doser [1],[2],[4]. En dosminskning på 25 % bör dock övervägas, särskilt för patienter med uttalad njursvikt och/eller med ökad blödningsrisk [3],[6]. Även tillverkaren rekommenderar en dosminskning på 25 %, det vill säga en dos på 15 mg dagligen istället för 20 mg dagligen, efter de första tre veckorna om den bedömda blödningsrisken väger tyngre än risken för återkommande stroke eller embolism [1],[2].”*

### Amlodipin

Heidelbergdatabasen konstaterar att amlodipin har ett högt  $Q_0$ -värde (hög grad av icke-renal elimination) och därför inte behöver dosanpassas. NjuRen har ett fylligare resonemang och konstaterar även att amlodipin inte är dialyserbart och att särskild doseringsregim eller dosanpassning därför inte behövs hos dialyspatienter.

Stockholm 2016-12-29

Staffan Rosenborg  
bitr. överläkare, medicine doktor  
Specialist i Medicinska njursjukdomar och Klinisk farmakologi

## Sammanfattning

NjuRen är ett medicinskt kunskapsstöd för dosering av läkemedel vid nedsatt njurfunktion. Kvaliteten på data är generellt god, men det förekommer en del oklarheter och direkta felaktigheter, vilka har exemplifierats ovan. Såvitt författaren kan bedöma, är dock kvaliteten och fullständigheten bättre i NjuRen än i någon allmänt tillgänglig nefrofarmakologisk källa. Texterna är översatta till svenska och översättningarna och sakinnehållet granskas av en referensgrupp med njurmedicinare och klinisk farmakolog. Nedan ges reflektioner och rekommendationer. De fem första är relaterade till NjuRen som kunskapsstöd, medan de två sista gäller hur detta stöd tillhandahålls i förskrivningssituationen.

## Reflektioner och rekommendationer

1. Det vore önskvärt med mer selektiva varningar, som tog hänsyn till den ordinerade dosen och inte varnade ”i onödan”. Eftersom de flesta rekommendationer om dosanpassning är angivna i 25%-steg, torde en sådan anpassning vara möjlig genom att lägga in information om normaldos i NjuRen. I många fall är exakta doseringsråd inte möjliga, eftersom dosen måste anpassas till den individuella patientens svar, men sannolikheten att förskrivaren tar hänsyn till viktiga varningar torde öka om förekomsten av onödiga varningar minskar. På samma sätt torde en sådan anpassning av NjuRen minska risken för underbehandling av patienter p.g.a. upprepad dosjustering till följd av att andra förskrivare (t.ex. vid vårdövergångar) inte noterar att dosen redan är anpassad.
2. Eftersom läkemedelsbehandling kräver individuella ställningstaganden och NjuRen inte är helt självförklarande, bör en eventuell nationell lansering av detta kunskapsstöd föregås av samma typ av informations-/utbildningsinsatser som gjorts i Stockholms län.
3. Den medicinska och språkliga faktagranskningen av texterna bör göras före den initiala publiceringen av texterna. En efterhandsgranskning kan också behövas i vissa fall för att säkerställa att den publicerade informationen fortfarande är aktuell. Tid och resurser bör avsättas för detta.
4. För att undvika feldosering av dialyspatienter, skulle det vara värdefullt om NjuRen kunde integreras i journalsystemet på ett sådant sätt att rekommendationerna tar hänsyn till ev dialysbehandling vid doseringsrekommendationer och varningar istället för att gå på eGFR estimerat enbart från P-kreatinin, kön och ålder, vilket ger mycket olika estimat beroende på när i förhållande till dialysbehandlingen provet är taget (före, efter eller mellan intermitterande behandling, under kontinuerlig behandling eller efter). Detsamma gäller intensivvårdspatienter (oavsett dialysbehandling), eftersom njurfunktionskattningen förutsätter en jämvikt mellan kreatininproduktion och -utsöndring.
5. NjuRen fyller ett medicinskt behov, är skriven på svenska och bygger på vetenskaplig litteratur, i de flesta fall aktuell sådan. Den har vissa svagheter, men mycket av detta handlar om hur tjänsten lanseras och hur informationen tillhandahålls i förskrivningssituationen och integreras med journaldata. Den förefaller också vara mer komplett än någon av de andra nefrofarmakologiska källor som författaren av denna rapport känner till.
6. Det vore önskvärt med varningar/doseringsråd redan vid ordinationen av ett nytt läkemedel.
7. Ett beräkningsstöd för omvandling av relativ (kroppsytenormerad) till absolut GFR bör tillhandahållas integrerat i eller parallellt med NjuRen.