

**Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken
2008.****080318****Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i
njurdiagnostiken 2008.****Projektgrupp:**

Anders Christensson, Erland Erlandsen, Anders Grubb, Lars-Olof Hansson, Anders Larsson, Kjell Lindström, Johan Malm, Per Simonsson (projektledare), Gunnar Sterner, Jonas Wadström

Synpunkter på gruppens förslag har inhämtats från Sten-Erik Bäck och Ulf Nyman.



Bakgrund och syfte

Modern njursjukvård är inriktad på att minska progressen av njurfunktionsnedsättning och förebygga komplikationer till njursvikt. I detta arbete är bestämning av njurfunktion, uttryckt som glomerulär filtrationshastighet (Glomerular Filtration Rate = GFR), av stor betydelse. Bestämning av GFR är också viktigt för att rätt dosera läkemedel som utsöndras via glomerulär filtration.

Flera olika metoder används idag för biokemisk bestämning av njurfunktion. Omfattande forskning pågår och nya rön kommer kontinuerligt, främst om nyare markörer som cystatin C. Det råder oklarhet inom den kliniska medicinen om de olika metodernas plats i diagnostiken.

För att klarlägga denna fråga initierade Svensk Förening för Klinisk Kemi, inom Sveriges Läkaresällskap, 2006 ett projekt. En projektgrupp med medlemmar från klinisk kemi, njurmedicin och allmänmedicin bildades under ledning av Per Simonsson, klinisk kemi, Malmö. Även Svensk Njurmedicinsk Förening har 2007 lagt fram riktlinjer som också inkluderar diagnostik.

Under 2007 har projektgruppen analyserat kunskapsläget och sammanfattar sina rekommendationer, baserade på vad som idag får anses ha hög evidens.

Målgrupp och avgränsningar

Råden är främst avsedda för icke-specialiserad njursjukvård och tar inte upp områden som njurtransplantation, hjärtkärlsjuklighet eller intensivvård. Målgruppen är främst primärvården men eftersom njurdiagnostik måste bedrivas inom alla specialiteter är råden också riktade till de flesta specialiteter.

Njurfunktionen bör uttryckas som GFR

- GFR skall bestämmas vid diagnostik och uppföljning av njursjukdom, samt inför dosering av läkemedel som utsöndras via glomerulär filtration.
- Resultatet bör uttryckas enbart som GFR.
- Vid njurdiagnostik, som utgör den helt dominerande andelen undersökningar, används relativt (d.v.s. kroppsytanormerad) GFR, med enheten mL/min/1,73 kvm. Absolut (inte kroppsytanormerad) GFR, med enheten mL/min, bör inte anges i svarsrapporten utan beräknas separat. Klinisk kemiska laboratorier bör på sina hemsidor tillhandhålla beräkningsprogram som utifrån patientens längd och vikt omvandlar relativt GFR till absolut GFR.
- Vid normal njurfunktion bör inte estimerat GFR, baserat på kreatinin eller cystatin C, anges i svarsrapporten. Resultatet bör i stället anges som intervall, d.v.s. > (mer än).
- På sikt bör inte resultat från kvantifiering av plasmakoncentrationen av markör som kreatinin eller cystatin C anges i svarsrapporten.
- Referensintervall för GFR behöver uppdateras, speciellt avseende äldre personer.



Relativt GFR måste skiljas från absolut GFR

För bedömning av njurfunktionen hos en individ relativt ett referensintervall används relativt GFR, som är normerad efter en kroppsytta om 1,73 m². Fördelen är att referensintervallet blir snävare när inflytandet av patientens kroppsstorlek minskar. Den faktiska filtrationshastigheten hos en individ betecknas som absolut GFR och anges i mL/min. Denna storhet skall användas när eliminationsförmågan i sig står i fokus, t ex vid dosering av vissa toxiska läkemedel. Skillnaden mellan absolut och relativt GFR ökar i betydelse ju mer patientens kroppsytta avviker från 1,73 m². Förväxling av begreppen får därför störst betydelse för barn. Även storväxta vuxna uppvisar en diskrepans.

Exempel på relation mellan kroppsytta och relativt respektive absolut GFR

Ålder	Längd (cm)	Vikt (kg)	Kroppsytta (enl. DuBois)	GFR relativt	GFR absolut
2 år	90	13	0,56	40	13
6 år	115	20	0,80	40	19
10 år	140	40	1,24	40	29
Vuxen	150	50	1,43	40	33
Vuxen	170	63	1,73	40	40
Vuxen	180	80	2,00	40	46
Vuxen	190	90	2,18	40	50
Vuxen	200	100	2,37	40	55
Vuxen	210	120	2,65	40	61



Metoder för att bestämma GFR

Flera metoder bör finnas tillgängliga för att utgöra mätvärden för att beräkna GFR. Dessa bör metodologiskt förbättras på flera punkter.

Eliminationsundersökning med iohexol eller krom-EDTA.

- Elimination (clearance) från plasma via glomerulär filtration av exogent tillförd substans utgör referensmetoden. Säkrast resultat erhålls med flerpunktsmätning. Flerpunktsmätning bör normalt användas när stora krav på mätsäkerhet önskas, eller när andra metoder visat oförväntade resultat. I andra fall kan normalt enpunktsmätning utföras.
- För optimal mätning skall undersökningsmetodiken uppfylla strikta krav på given dos och provtagningsintervall.

Cystatin C

- Estimering av GFR utifrån analys av cystatin C i plasma kan vid nedsatt njurfunktion ge resultat som motsvarar de värden som erhålls med eliminationsundersökning. Det krävs då att analysmetod är kvalitetssäkrad och att den algoritm som används är avsedd för och validerad med den aktuella analysmetoden och populationen.
- Internationell kalibrator är under utveckling, något som är av stor betydelse för standardisering av analysen. Kalibrering mot denna rekommenderas när den om något år finns tillgänglig.
- Estimerat GFR bör anges upp till 90 mL/min/1,73 kvm. Över denna nivå bör resultat anges som > 90 mL/min/1,73 kvm. Varje laboratorium bör avgöra lägsta svarsnivå.

Kreatinin

- Estimering av GFR utifrån analys av kreatinin i plasma kan hos vuxna personer med nedsatt njurfunktion ge resultat som motsvarar de som erhålls med eliminationsundersökning. Beräkningen bygger på att kreatininvärdet värderas i relation till muskelmassan hos en individ. Detta kräver i moderna algoritmer att ålder och kön (men inte längd och vikt) är kända parametrar. Muskelmassan kan variera även utan koppling till ålder och kön, något som måste beaktas vid bedömningen av ett kreatininbaserat GFR.
- Det krävs att analysmetod är kvalitetssäkrad och att den algoritm som används är avsedd för och validerad med den aktuella analysmetoden. Algoritmer som framtagits med annan metod och utifrån annan population bör inte användas.
- Kreatinin skall analyseras med enzymatisk metod eller med metod som är korrigerad för interfererande substanser, t ex genom kalibrering med kreatininfri kalibrator (nollpunktskalibrering). Enligt EQUALIS rekommendationer 2007 är kvalitetsmålet att avvikelse i externt kvalitetsprogram från av EQUALIS åsatt värde skall vara mindre än 8 %.
- Estimerat GFR kan beräknas upp till 60 mL/min/1,73 kvm. Över denna nivå bör resultat anges som > 60 mL/min/1,73 kvm. Varje laboratorium bör validera lägsta utgivna svarsnivå.

Övriga analyser

- Vid undersökning av njurfunktionen bör GFR kompletteras med andra biokemiska metoder, främst kvantifiering av albumin i urin. Samtidig analys av kreatinin i urin bör då göras

Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken 2008.

080318



(Albumin/kreatinin-kvot, uttryckt i mg/mmol). Analys bör göras på morgonprov och normalt behövs inte dygnsurin.

- Kreatininclearance skall inte utföras pga svårkontrollerade felkällor, främst vid provtagning.

Indikationer

iohexolbelastning

- GFR-beräkning utifrån iohexolbelastning utgör referensmetod och bör beställas vid krav på hög mätsäkerhet eller när andra metoder givit oföväntade eller motsägande resultat.

Cystatin C

- Estimerat GFR ger vid nedsatt njurfunktion resultat som i många fall överensstämmer med de som erhålls med eliminationsmetoder.
- Cystatin C baserad GFR-beräkning bör beställas initialt i en utredning om det inte finns indikationer för en mer omständlig belastningsundersökning.
- Analysen bör beställas på barn och initialt i en utredning, speciellt om endast lätt njurpåverkan misstänkts.
- Den bör beställas när det kan förväntas att olika faktorer påverkar nivån av kreatinin så att felaktigt estimerat GFR fås. Detta är fallet hos patienter med hög ålder och reducerad muskelmassa.
- Metoden bör användas för GFR-estimering inför läkemedelsbehandling som skall anpassas utifrån njurfunktionen.
- Cystatin C kan användas vid diagnostiktillfället medan kreatininbaserad beräkning av GFR sedan kan användas för att följa njursjukdomens förlopp.

Kreatinin

- Estimerat GFR, baserat på en korrekt kreatininanalys och tillräckliga patientuppgifter (ålder och kön), är adekvat för uppföljning av njursjukdom och om patienten inte är barn eller har låg muskelmassa.

Rekommendation för optimalt GFR

Väl underbyggda och uppdaterade referensintervall saknas, speciellt för äldre personer.

Ålder (år)	GFR (mL/min/1,73 kvm)
< 2	Okänt
2 – 17 år	86 – 134
18- 50	80 – 125
51 – 65	60 – 110
> 65	Bör vara > 60



Beslutsgränser för klassificering av njurskada

Njurinsufficiens definieras utifrån den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) och delas in i fem stadier:

stadium		GFR (mL/min/1,73kvm)
1	Njurskada utan påverkan på njurfunktionen	≥ 90
2	Njurskada med lätt nedsättning av njurfunktionen	60 – 89
3	Måttlig njurinsufficiens – asymptomatisk	30 – 59
4	Avancerad njurinsufficiens – symptomgivande uremi	15 – 29
5	Njursvikt – terminal njurinsufficiens	< 15

Av speciellt vikt är att kunna differentiera stadium 2 från stadium 3-5 som är behandlingskrävande.

Det stora flertalet patienter med stadium 1-2 progredierar inte till mer avancerade stadier. Däremot ökade risken för kardiovaskulär sjukdom redan vid måttlig njurpåverkan. Behandling inriktad mot riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom medför därför även minskad risk för progress till sena stadier. Hos patienter med stadier 3-4 är njurfunktionen stabilt nedsatt eller försämras långsamt. Noggrann uppföljning och behandling kan bidra till att progressen bromsas upp.

Hälsoekonomiska effekter

Kostnaderna för njursjukvård, dialys, läkemedelsbiverkningar orsakade av njurfunktionsrubbing är mycket höga. En tidig intervention har en njurskyddande effekt. Korrekt GFR-bestämning inför vissa läkemedelsbehandlingar kan reducera kostnader för biverkningar.

Iohexolbelastning är cirka tio gånger dyrare än bestämning av cystatin C. Som för andra belastningsundersökningar är de samhällsekonomiska kostnaderna betydligt högre.

De rörliga kostnaderna i form av reagens är idag cirka tio gånger högre för cystatin C än för kreatinin.

Estimerat GFR innebär inga ökade kostnader. Däremot minskas personalkostnader och felkällor inom vården om beräkningen av GFR görs automatiskt.

Beaktande att cirka 10 miljoner kreatininanalyser årligen utförs i Sverige skulle en generell övergång från kreatinin till cystatin C med dagens reagenspriser teoretiskt innebära en kostnadsökning på många miljoner kronor. En ökad analysvolym kan sannolikt reducera reagenskostnad per analys.

En god ekonomisk analys har inte gjorts men sannolikt bör en kostnadsökning inom diagnostiken reducera kostnader inom klinisk sjukvård.



Referenser

Översikter och rekommendationer om GFR

American Society of Nephrology. Am J Kidn Dis 2002; 39, Suppl 1, 1-147

Aurell M, Frennby B, Sterner G, Sixt R, Christensson A. Glomerulär filtration – främsta måttet på njurfunktion. Läkartidningen 2002; 99: 3686–94.

Hansson LO, Wadström J, Lipcsey M, Biglarnia A, Larsson A. Nuvarande svenska metoder för att mäta njurfunktion (GFR) måste förbättras. Läkartidningen 2008 (i tryck).

Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? Clin Biochem. 2007; 3-4: 153-161. Review.

Svensk Njurmedicinsk Förening. Riktlinjer för omhändertagande av patienter med njursvikt. 2007.

Referenser som främst berör iohexol

Frennby B. Use of iohexol to determine glomerular filtration rate. A comparison between different clearance techniques in man and animal, Scand J Urol Nephrol 1997; 31: 1-63.

Referenser som främst berör kreatinin

Björk J, Bäck SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, Simonsson P, Grubb A, Nyman U. Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: New improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. Scand J Clin Lab Invest 2007;67:678-695.14

Levey A et al. Expressing the modification diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clinical Chemistry 2007; 53: 766-772

Murthy K et al. Variation in serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. (2005) Kidney Int 68: 1884-1887.

Mårtensson A, Löwbeer C, Wallinder H, Simonsson P, Nordin G. Effekt på skattade kreatininclearance och GFR vid övergång till bättre kreatininmetoder. Rekommendation från Equalis

060314, http://www.klinisk kemi.org/Filer/Dokument/31/Effekt%20p%C3%A5%20skattat%20kreatininclearance_060314B.pdf

Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. (1998) Kidney Dis 32: 23-3.



Referenser som främst berör cystatin C

Dharnidharka VR et al. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. (2002) *Am J Kidney Dis* 40:221-226.

Filler G et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications and future research (2005) *Clin Biochem* 38: 1-8.

Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2001; 1: 79-83.

Grubb A et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease (MDRD) prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt Prediction Equations for Children. *Clin Chem* 2005;51: 1420-1431.

Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2000; 1-2: 105-108.

Jonsson, A.-S., Flodin, M., Hansson, L.-O. and Larsson A. (2007) Estimated glomerular filtration rate (eGFR_{CystC}) from plasma cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations*, DOI: 10.1080 /00365510701397538

Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, Poon A, Jenkins MA, Ratnaike SI, Power DA, Jerums G. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabet Med*. 2007; 4: 443-448.

Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, Grubb A. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997; 6: 463-470.

Pucci L et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007;53: 480-488.

Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol*. 2000; 3: 203-209.

Thomassen et al. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. (2002) *Spinal Cord* 40: 524-528.

**Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken
2008.****080318**

Viberg, A. Lannergård, A. Larsson, A., Cars, O. and Sandström, M. (2006) A population pharmacokinetic model for cefuroxime using cystatin C as a marker of renal function. Br J Clin Pharmacol. 2006 Sep;62(3):297-303.