

Skattning av njurfunktion

En systematisk litteraturöversikt

Mars 2013

(preliminär version webbpublicerad 2012-12-05)



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2013. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat.

Denna rapport (nr 214) kan beställas från:

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
Besöksadress: Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
www.sbu.se • E-post: registrator@sbu.se

Grafisk produktion av Åsa Isaksson, SBU
Tryckt av Elanders, 2013

Rapportnr: 214 • ISBN 978-91-85413-53-9 • ISSN 1400-1403

Skattning av njurfunktion

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Carl-Gustaf Elinder (ordförande)	Sten-Erik Bäck Thomas Davidson (biträdande projektledare jan 2011–mars 2013)	Magnus Nord (projektledare sept 2008–feb 2009)
Maria Ahlberg (projektassistent)	Nasim Farrokhnia (projektledare feb 2009–nov 2010)	Anders Norlund (hälsoekonom)
Susanne Vilhelmsdotter Allander (biträdande projektledare sept 2008–sept 2011)	Anders Grubb Anders Larsson	Ulf Nyman Karin Rydin (informationsspecialist)
Anders Alvestrand Charlotte Asker-Hagelberg	Lars-Åke Marké (hälsoekonom)	Per Sjöström Inga Soveri
Max Bell Ulla Berg Jonas Björk Agneta Brolund (informationsspecialist)	Ingegerd Mejaré (projektledare jan 2011–mars 2013) Patrik Midlöv	Gunnar Sterner Maria Svensson Sara Wickström (informationsspecialist)

Övriga författare

Gunnar Nordin
(adjungerad för Kapitel 1)

Externa granskare

Peter Bárány Lars Bernfort	Monica Edholm Ola Samuelsson	Ellen Vinge Carl-Johan Östgren
-------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

Swedish Council on Health Technology Assessment

Innehållsförteckning

SBU:s sammanfattning och slutsatser	13
1. Inledning	35
1.1 Bakgrund och syfte	35
Njurarnas funktion och betydelse	36
Klassificering med GFR vid njurskada och/eller nedsatt njurfunktion	37
Förekomst av nedsatt njurfunktion i befolkningen	39
Nedsatt njurfunktion är en riskfaktor	39
Dosering av läkemedel	41
Njurskyddande behandling	42
Mätt GFR respektive skattat GFR	42
Stor variation i resultat från olika metoder att skatta GFR	44
Hur mäts, skattas och redovisas njurfunktionen i Sverige idag?	46
Det är svårt att uppskatta GFR rätt utan formel	46
Hälsoekonomiska aspekter	46
Syfte	47
Avgränsningar	48
Frågor	48
Målgrupper	50
1.2 Vad är, hur mäts och vad påverkar njurfunktionen (GFR)?	50
Den glomerulära filtrationshastigheten, GFR	50
Clearanceformeln	50
Plasmaclearance och renalt clearance	51
Mätning vid steady-state (kontinuerlig infusion efter bolusinjektion)	52
Mätning efter engångsinjektion – flerpunktsclearance	53
Mätning efter engångsinjektion – enpunktsclearance	55
Absolut och relativ GFR	56
GFR – biologisk och analytisk variation	57
GFR är högre under dagtid	58

Förhöjt GFR kan ses vid typ 2-diabetes	58
Kroppsläge påverkar inte säkert GFR	59
Kroppsansträngning sänker GFR	59
Höga doser av protein eller aminosyror ökar GFR	59
Graviditet ökar GFR	60
Rökning sänker GFR	61
Extrem över- och undervikt påverkar GFR	61
Referensintervall för GFR	61
1.3 Bakgrund om kreatinin och cystatin C och hur de kan användas för att skatta GFR	65
Kreatinin	65
Cystatin C	69
Kreatinin och cystatin C under graviditet	71
Faktorer utöver njurfunktionen (GFR) som påverkar plasmakoncentrationen av kreatinin och cystatin C	72
Fördelningen av kreatinin och cystatin C mellan kroppens olika vätskerum och variabilitet	73
Riskbedömning efter olika skattningar av eGFR	73
1.4 Kvalitetssäkring av kreatinin- och cystatin C-analyser	74
Bedömning av analyskvalitet genom extern kvalitetssäkring	74
Noggrannheten avseende analys av kreatinin i plasma	75
Noggrannheten avseende analys av cystatin C i plasma	78
Konsekvens av att redovisa testresultaten avseende njurfunktion	80
Referenser	81
2. Metodbeskrivning	95
Litteratursökning	95
Bedömning av studiekvalitet	96
Mått, termer och utvärderingsmetoder	99
Utfallsmått	99
Krav på tillräcklig noggrannhet hos formler och mätmetoder	102
Klassificeringsförmåga	105
Prediktiva värden	106

Utvärderingsmetoder	106
Beskrivning av statistisk osäkerhet	108
Poolad (sammanvägd) analys	109
Metaanalys utifrån publicerade resultat	110
Kompletterande undersökningar inom projektets ram	111
Referenser	113
3. Den systematiska litteraturöversikten	115
3.1 Validering av metoder för att mäta GFR	115
Bakgrund	115
Evidensgraderade resultat	116
Frågeställning	120
Avgränsning	120
Inklusionskriterier	121
Krav på tillräckligt god överensstämmelse	122
Statistiska metoder	122
Kvalitetskriterier	123
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	124
<i>DTPA</i>	125
⁵¹ Cr-EDTA	129
<i>Johexol</i>	134
<i>Jotalamat</i>	136
<i>Plasmaclearance av inulin</i>	140
<i>Endogent kreatininclearance</i>	142
Diskussion	147
Sammanfattning	152
Tabell 3.1.12–Tabell 3.1.17	154
Referenser	230
3.2 Validering av formler för att skatta GFR i stora patientgrupper	237
Inledning	237
Evidensgraderade resultat	237
Frågeställningar	248
Avgränsningar	249
Inklusions- och exklusionskriterier	249
<i>Inklusionskriterier</i>	249
<i>Exklusionskriterier</i>	251

Kvalitetsbedömning av inkluderade studier	252
Kvalitetskriterier	253
<i>Hög kvalitet</i>	253
<i>Medelhög kvalitet</i>	253
<i>Låg kvalitet</i>	253
Resultat av litteratursökning	253
<i>Systematiska översikter</i>	254
Sammanfattande resultat	256
Kreatininbaserade formler för vuxna	260
<i>Cockcroft-Gault (CG), MDRD och CKD-EPI</i>	260
<i>Jämförelser av formler i svenska populationer</i>	270
<i>Jämförelser med andra formler</i>	287
<i>Organtransplantation och diabetes</i>	288
<i>Uppdelning i olika etniska grupper</i>	289
Cystatin C-, kreatinin- och kombinationsformler för vuxna	290
Cystatin C- jämfört med kreatininformler	291
<i>Kombinationsformler</i>	293
Kreatininbaserade formler för barn	297
Cystatin C-, kreatinin-, och kombinationsformler för barn	301
Diskussion	302
<i>Standardisering av kreatinin</i>	303
<i>Standardisering av cystatin C</i>	304
<i>Kreatininbaserade formler</i>	304
<i>Etnicitet</i>	307
<i>Begränsning i kreatininbaserad skattning av GFR</i>	308
<i>Cystatin C-baserade formler</i>	310
<i>Formler med både kreatinin och cystatin C</i>	312
<i>Barn</i>	313
<i>Referensmetodernas prestanda</i>	314
<i>Individuell och analytisk variation av kreatinin och cystatin C</i>	315
<i>Beräkning av absolut GFR utifrån relativt GFR</i>	316
<i>Rapportering av skattat GFR</i>	316
Sammanfattning	317
Tabell 3.2.12–3.2.31	318
Referenser	410

3.3 Jämförelse av samtidig kreatinin- och cystatin C-baserad skattning av GFR i specifika patientgrupper	417
Inledning	417
Evidensgraderade resultat	417
Frågeställning	428
Avgränsning	428
Inklusionskriterier	428
Kvalitetskriterier	429
<i>Hög kvalitet</i>	429
<i>Medelhög kvalitet</i>	429
<i>Låg kvalitet</i>	429
Litteratursökning och urval av studier	429
Resultat	430
<i>Organtransplanterade patienter</i>	431
<i>Patienter med diabetes</i>	432
<i>Andra patientgrupper med specifika sjukdomstillstånd</i>	433
Diskussion	435
Tabell 3.3.3–Tabell 3.3.5	440
Referenser	470
4. Etiska aspekter	473
Bakgrund	473
Inte skada	475
Autonomi	477
Rättvisprincipen	477
Sammanfattning	480
Referenser	481
5. Ekonomiska aspekter	483
Slutsats	483
Bakgrund och syfte	483
Frågeställningar	484
Metod	484
Egna beräkningar	484
Kostnader för analysmetoder	485
Kostnader för falskt positivt respektive falskt negativt test	486
Utfall	486

Resultat	487
Kostnadseffektiviteten av kombinationen (cystatin C + kreatinin)	490
Känslighetsanalyser	491
Diskussion	491
Referenser	494
6. Praxisundersökning	495
Introduktion	495
Material och metoder	495
Resultat	496
Trender för njurfunktionsanalyser i Sverige åren 2007–2009	497
Trender för njurfunktionsanalyser i Sverige åren 2010 till 2011	498
Skillnader mellan landsting/regioner år 2011	499
Diskussion	501
Referenser	510
7. Sammanfattande bedömning	511
Referens	514
8. Kunskapsluckor och framtida forskning	515
Referenser	519
9. Ordförklaringar, förkortningar och formler	521
Referenser	535
10. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv	539
Bilaga 1. Sökstrategier Skattning av njurfunktion	
Publicerad på www.sbu.se/214	
Bilaga 2. Granskningsmallar	
Publicerad på www.sbu.se/214	

Bilaga 3. Exkluderade studier

Publicerad på www.sbu.se/214

Bilaga 4. Skattning av GFR med formler baserade på standardiserat cystatin C – opublicerade data 543

Bilaga 5. Validering av Cockcroft-Gault, MDRD-IDMS, CKD-EPI och LM-formlerna i ett nytt svenskt material 2008–2010 – opublicerade data 555

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Att bedöma njurfunktionen på ett tillförlitligt sätt har stor betydelse för att kunna fatta bra beslut om behandling. Det mått som bäst beskriver hur väl njurarna fungerar är filtrationshastigheten i glomeruli (glomerular filtration rate, GFR). Att *mäta* GFR är komplicerat samt resurs- och tidskrävande. GFR kan istället *skattas* (estimeras) från ett blodprov med hjälp av formler (eGFR), som är baserade på plasmakoncentrationen av kreatinin eller cystatin C. Kreatinin bildas i muskler som en nedbrytningsprodukt från kreatin, medan cystatin C är ett litet protein som bildas i nästan alla kroppens celler.

Det råder osäkerhet och olika uppfattningar om vilka biomarkörer och vilka formler som ger den noggrannaste skattningen av GFR, och praxis varierar. Det har också ställts frågor om olika metoders kostnads-effektivitet. Syftet med rapporten är att granska hur noggrant olika formler baserade på kreatinin, cystatin C eller en kombination av båda markörerna skattar GFR i olika patientgrupper. Vilken grad av noggrannhet som krävs i olika kliniska situationer och den direkta nyttan för patientens hälsa har inte värderats.

Slutsatser

- ❑ I allmänhet kan njurfunktionen (GFR) skattas med tillräcklig och likvärdig noggrannhet¹ med formler baserade på plasmakoncentrationen av kreatinin eller cystatin C. Denna möjlighet utnyttjas inte tillräckligt idag. Ett skattat GFR ska värderas med hänsyn till exempelvis muskelmassa och köttintag för kreatinin samt medicinering med kortikosteroider för cystatin C. Formler som enbart innehåller

¹ Tillräcklig noggrannhet för en eGFR-formel definieras enligt vedertagen praxis som att minst 75 procent av skattningarna ska ligga inom ± 30 procent av uppmätt GFR.

cystatin C ger i allmänhet god noggrannhet, medan kreatininbaserade formler måste innehålla vissa demografiska uppgifter (t ex ålder och kön) och ibland antropometriska mått (vikt och längd) för att ge likvärdig noggrannhet.

- ❑ Medelvärdet av skattat GFR utifrån kreatinin respektive cystatin C ger överlag högre noggrannhet jämfört med formler som endast utnyttjar en av markörerna, något som inte är allmänt känt. Detta gäller i synnerhet vuxna patienter med lågt GFR ($<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) och barn.
- ❑ Hos patienter med lågt BMI ($<20 \text{ kg/m}^2$) ger kreatininbaserade formler inte tillräcklig noggrannhet. Hos äldre (>80 år) ger bara några få kreatininbaserade formler, bl a den reviderade Lund-Malmöformeln (LM-rev), tillräcklig noggrannhet. För dessa patientgrupper är noggrannheten hos cystatin C-baserade formler och formler baserade på medelvärdet av kreatinin och cystatin C inte tillräckligt undersökt.
- ❑ Vid misstänkt nedsatt njurfunktion är skattat GFR baserat på både kreatinin och cystatin C sannolikt kostnadseffektivt jämfört med om endast en av metoderna används.
- ❑ Laboratorierna bör rapportera skattat GFR och därmed ge mottagaren ett mått på njurfunktionen, istället för att som tidigare enbart rapportera kreatininvärdet. GFR kan skattas med tillräckligt god noggrannhet från både kreatinin och cystatin C, åtminstone upp till $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
- ❑ Svenska laboratorier använder idag olika analysmetoder och formler för att skatta GFR. Bättre enhetlighet är önskvärd. Analyser av cystatin C bör vara spårbara till den internationella cystatin C-kalibratoren. Formler baserade på IDMS²-spårbara kreatininanalyser (MDRD, CKD-EPI och LM-rev) bör användas. LM-rev är utveck-

² IDMS = Isotope dilution mass spectrometry, internationell certifierad standard för plasmakreatininanalyser.

lad i Sverige och ger minst lika hög noggrannhet som ovan nämnda formler. Cockcroft-Gaults kreatininbaserade formel ger avsevärt sämre noggrannhet och bör utmönstras.

- ❑ Fortfarande används endogent kreatininclearance för att mäta GFR. Denna metod överskattar GFR och bör utmönstras.

Bakgrund och syfte

Njurarna har en livsviktig roll genom att styra och anpassa vår inre miljö. De reglerar syra-bas-, vätske- och saltbalans, utsöndring av slaggprodukter och eliminering av främmande substanser från födan samt toxiska substanser och läkemedel. Njurarna påverkar också bildning av röda blodkroppar, mineralomsättning, blodtryck och har dessutom flera andra endokrina funktioner. Utan njurfunktion avlider en människa inom några dagar till en vecka till följd av ansamling av vätska, slaggprodukter och rubbad elektrolytbalans.

Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) mäts i mL/min och normeras som regel till en kroppsytta på $1,73 \text{ m}^2$. Hos en ung frisk vuxen ligger GFR på $100\text{--}130 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. GFR sjunker med stigande ålder, men meningarna går isär om när den åldersrelaterade nergången inleds. Från 40–50 års ålder kan man räkna med att GFR sjunker med cirka $10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ per 10-årsperiod.

De vanligaste orsakerna till att njurfunktionen försämras är förutom ålder, generell arterioskleros, diabetes och kronisk njurinflammation. Sänkt GFR ökar risken för komplikationer, t ex i samband med operationer, läkemedelsbehandling och kontrastmedelsinjektioner. Nedsatt njurfunktion utgör också en allvarlig risk för utveckling och försämring av hjärt- och kärlsjukdom. Det är därför viktigt att så noggrant som möjligt kunna bedöma njurfunktionen. Vid kraftigt sänkt GFR, $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, uppstår urinförgiftning (uremi), och behandling med dialys eller njurtransplantation kan behövas för att den drabbade ska överleva. Andra viktiga tecken på njurskada är förekomst av hematuri och/eller albuminuri.

Att mäta GFR

GFR kan inte mätas direkt i njuren, eftersom filtrationen pågår samtidigt i miljontals glomeruli, och primärurinen förändras både till volym och sammansättning på sin väg genom njuren. GFR kan däremot mätas t ex genom att beräkna hur snabbt en markör som injiceras i blodbanan elimineras i urinen. Inulin är en sådan markör. Det är en polysackarid som bara utsöndras genom fri filtration i njurarnas glomeruli utan att därefter utsöndras eller återresorberas i andra delar av njuren. Dessa egenskaper gör att inulin kan användas för att mäta GFR, och renalt clearance av inulin anses vara referensmetod (gold standard). Metoden är dock både komplicerad och dyr. Andra ämnen kan också användas för att mäta GFR. De viktigaste är renalt clearance eller plasmaclearance av DTPA (dietyltriäminpentaacetat), ⁵¹Cr-EDTA (radioaktivt märkt etylendiamintetraacetat), johexol (röntgenkontrastmedel), jotalamat (radioaktivt märkt röntgenkontrastmedel), plasmaclearance av inulin och endogent kreatininclearance (renalt clearance av kreatinin). Vi fann inte några systematiska översikter som belyser vilka av dessa mindre komplicerade metoder som ger tillräcklig noggrannhet för att kunna användas som referensmetod för att mäta GFR.

Att skatta GFR

Istället för att mäta GFR har sedan lång tid tillbaka alternativ utvecklats för att skatta GFR. Den mest använda metoden baseras på kreatinin, och år 2011 gjordes mer än 7 miljoner kreatininanalyser i Sverige. Plasmakoncentrationen av kreatinin stiger vid sjunkande GFR, och man kan genom att bara notera att koncentrationen är förhöjd få en grov indikation på att njurfunktionen är försämrad. Muskelmassan hos individen påverkar dock koncentrationen av kreatinin i plasma, varför matematiska formler har tagits fram för att kunna skatta GFR från kreatinin med beaktande av ålder, kön och i vissa fall etnicitet, vikt och längd. Dessa mått används för att uppskatta individens muskelmassa som i sin tur, i likhet med njurfunktionen, påverkar plasmakoncentrationen av kreatinin. Vilken/vilka kreatininformler som ger den noggrannaste skattningen av GFR i olika situationer och vid olika sjukdomstillstånd är en öppen fråga.

En alternativ markör för att skatta njurfunktionen är cystatin C, ett lågmolekylärt protein som bildas i alla kroppens kärninnehållande celler. Cystatin C filtreras i likhet med kreatinin fritt genom glomeruli. Fördelen med att skatta GFR baserat på cystatin C är att det kan göras utan uppgift om ålder, kön, etnicitet, vikt och längd. Cystatin C har därför kommit att användas alltmer både i Sverige och internationellt. I Sverige utfördes år 2011 cirka 240 000 analyser med cystatin C. Om och i vilka situationer cystatin C bör användas för att skatta njurfunktionen är omdiskuterat.

Förutom formler som baseras på antingen kreatinin eller cystatin C förekommer också formler som baseras på båda markörerna och som benämns kombinationsformler. En kombinationsformel kan antingen vara en medelvärdesformel, dvs medelvärdet av skattat GFR utifrån kreatinin respektive cystatin C, eller en sammansatt formel (en så kallad kompositformel) som innehåller båda markörerna.

Rapportens syften är att:

1. Fastställa vilka metoder som har tillräcklig noggrannhet för att kunna användas som referensmetoder för att mäta GFR.
2. Fastställa noggrannheten i att skatta njurfunktionen i olika patientgrupper med hjälp av formler som är baserade på plasmakoncentrationen av kreatinin och/eller cystatin C.
3. Värdera olika alternativ för att bedöma njurfunktionen ur ett etiskt och hälsoekonomiskt perspektiv. Rapporten undersöker också nuvarande praxis avseende hur och i vilken omfattning njurfunktionsanalyser görs i Sverige.

Frågor och avgränsningar

Den övergripande frågan är hur väl ett skattat GFR med formler baserade på plasmakoncentrationen av kreatinin respektive cystatin C överensstämmer med GFR mätt med en godkänd referensmetod.

De specifika frågorna är:

- Vilka av metoderna endogen kreatininclearance, renalt clearance respektive plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA, DTPA, johexol och jotalamat samt plasmaclearance av inulin ger en noggrannhet för mätning av GFR som är likvärdig med renalt clearance av inulin mätt under kontinuerlig infusion med urinsamling?
- Vilken kreatininformel ger den noggrannaste skattningen av GFR i stora patientgrupper av vuxna respektive barn?
- Ger cystatin C-formler noggrannare skattningar av GFR än formler baserade på kreatinin?
- Ger formler som kombinerar kreatinin och cystatin C noggrannare skattningar än formler baserade på de enskilda markörerna?
- Hur noggrant skattas GFR i undergrupper indelade efter njurfunktion, ålder, kön, etnicitet och BMI?
- Ger cystatin C-formler noggrannare skattningar av GFR än formler baserade på kreatinin i specifika patientgrupper, t ex organtransplanterade, patienter med levercirrhos, diabetes?
- Vilka är de etiska aspekterna på skattning av njurfunktionen?
- Vad är den totala kostnaden respektive kostnadseffektiviteten för kreatinin, cystatin C eller kombinationen av dessa som markör för skattning av njurfunktion?
- Hur ser praxis ut i Sverige avseende metod för och omfattning av njurfunktionsanalys?

Följande utvärderas inte:

- Bedömning av njurfunktionen utifrån enbart plasmakoncentrationen av kreatinin respektive cystatin C utan formler.
- Vilken av markörerna kreatinin eller cystatin C som är bäst för att följa förändring av njurfunktionen.
- Vilken skattning av GFR utgående från kreatinin eller cystatin C som ger den bästa prognostiska informationen om framtida risk för sjukdom och död.
- Dosering av läkemedel när doseringsanvisningen är baserad på enbart kreatinin, endogent kreatininclearance eller skattning av GFR med t ex Cockcroft-Gaults formel. Huvudskälet är att doseringsanvisningen är anpassad till läkemedlets specifika kinetik och metod att skatta GFR. Om metoden för att skatta GFR ändras, innebär det att man måste undersöka effekten av detta separat för varje sådant läkemedel.

Metod

SBU använder en systematisk metodik där all relevant litteratur söks i tillgängliga databaser. Varje inkluderad studie har kvalitetsgranskats och tabellerats enligt särskilt utarbetad metodik. Granskningen omfattar en värdering av studiernas ämnesrelevans och metodologiska kvalitet – studiedesign, intern giltighet, statistisk osäkerhet och generaliserbarhet. Granskningen av hälsoekonomiska artiklar har gjorts i samarbete med hälsoekonomer. Resultaten har evidensgraderats utifrån det vetenskapliga underlaget.

Mått för att bestämma metodernas förmåga att skatta eller mäta GFR

De utfallsmått som används i rapporten baseras på en internationell praxis, som vuxit fram inom området, och som används idag av många artikelförfattare. De två huvudsakliga måtten för att utvärdera olika formlers överensstämmelse med uppmätt GFR är bias och P30.

Bias anger det systematiska felet i skattat GFR och uttrycks som medel- eller medianskillnaden mellan skattade och uppmätta GFR-värden i absoluta tal (mL/min eller mL/min/1,73 m²) eller i relativa tal (procent). P30 anger hur stor andel av skattade GFR-värden som ligger inom ±30 procent av uppmätta GFR-värden och anses som en robust standard. Ett P30 på t ex 75 procent betyder att 75 procent av skattade värden ligger inom ±30 procent av uppmätta GFR-värden. Ett exempel: om GFR är 60 mL/min/1,73 m² och P30 är 75 procent, innebär det att 75 procent av skattningarna ligger mellan 42 och 78 mL/min/1,73 m² (±30 % av 60 mL/min/1,73 m²). Dessutom används ibland P10 som på motsvarande sätt anger hur stor andel av skattade GFR-värden som ligger ±10 procent av uppmätta GFR-värden. För referensmetoder ställdes högre krav på bias och noggrannhet än för formler (Tabell 1 och 2).

Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanvägda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationella evidensgraderingssystemet GRADE. Evidensstyrkan påverkas av försvagande eller förstärkande faktorer avseende studiedesign, såsom studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex typ av validering av kreatininbaserade formler.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid. Ju svagare evidens desto osäkrare är det redovisade resultatet.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Evidensgraderade resultat

Metoder för att mäta GFR

Noggrannheten hos metoder för att mäta GFR sammanfattas i Tabell 1. Renalt clearance av ⁵¹Cr-EDTA, jotalamat, DTPA, johexol samt plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA, johexol och inulin är samtliga metoder som har tillräcklig noggrannhet för att användas som referensmetod. Evidensstyrkan är högst för renalt clearance av jotalamat. Det finns ett starkt vetenskaplig underlag för att endogent kreatininclearance (renalt) har otillräcklig noggrannhet för att användas som referensmetod. Även plasmaclearance av DTPA och jotalamat uppvisar otillräcklig noggrannhet, men denna slutsats baseras på ett begränsat eller otillräckligt vetenskapligt underlag.

Tabell 1 Sammanfattning av de viktigaste resultaten och deras evidensstyrka avseende noggrannhet hos olika indexmetoder för att mäta njurfunktion (GFR) jämfört med renalt inulinclearance.

Indexmetod	Tillräcklig noggrannhet*	Evidensstyrka
Jotalamat renalt clearance	Ja	⊕⊕⊕⊕
⁵¹ Cr-EDTA renalt clearance	Ja	⊕⊕⊕○
⁵¹ Cr-EDTA plasmaclearance	Ja	⊕⊕⊕○
Johexol plasmaclearance	Ja	⊕⊕⊕○
DTPA renalt clearance	Ja	⊕⊕○○
Johexol renalt clearance	Ja	⊕⊕○○
Inulin plasmaclearance	Ja	⊕⊕○○
Endogent kreatininclearance	Nej	⊕⊕⊕⊕
DTPA plasmaclearance	Nej	⊕⊕○○
Jotalamat plasmaclearance	–	⊕○○○

* Krav på tillräcklig noggrannhet: P10 ≥50%, P30 ≥80% (andelen mätresultat erhållna med indexmetoden som ligger inom 10 respektive 30% av motsvarande renalt inulinclearance) samt procentuell bias ≤±5% (medianfelet mellan indexmetod och renalt inulinclearance).

– = Underlag saknas.

Formler för att skatta GFR

Noggrannheten för de fyra mest väldokumenterade kreatininformlerna samt cystatin C-formler och formler som baseras på en kombination av båda markörerna sammanfattas i Tabell 2.

Medelvärdet av skattat GFR utifrån kreatinin respektive cystatin C ger överlag högre noggrannhet än formler som endast nyttjar en av markörerna. Förbättringen är särskilt påtaglig hos barn och patienter med lågt GFR (<30 mL/min/1,73 m²). Underlag för motsvarande jämförelse saknas för olika BMI-intervall och individer äldre än 80 år.

De kreatininbaserade formelnerna MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) och LM-rev (den reviderade Lund-Malmö-formeln) har, generellt sett, tillräcklig noggrannhet (P30 ≥ 75 %) för att skatta njurfunktionen hos vuxna, med undantag för patienter med GFR <30 mL/min/1,73 m² eller BMI <20 kg/m². Kreatininformeln Cockcroft-Gault (CG) har otillräcklig noggrannhet (P30 <75 %), i synnerhet vid GFR <60 mL/min/1,73 m².

Hos individer äldre än 80 år har de kreatininbaserade formelnerna CKD-EPI och LM-rev tillräcklig noggrannhet. Hos barn är noggrannheten otillräcklig för samtliga kreatininbaserade formler.

Cystatin C-formler har, generellt sett, tillräcklig noggrannhet hos vuxna och är likvärdiga med de bästa kreatininformlerna. Noggrannheten är även tillräcklig hos barn, men underlaget är begränsat. Underlag saknas för att bedöma cystatin C-formlernas noggrannhet i olika BMI-intervall och hos individer äldre än 80 år.

Tabell 2 Sammanfattning av de viktigaste resultaten och deras evidensstyrka avseende noggrannheten i skattningen av GFR (mL/min/1,73 m²) med kreatinin-, cystatin C- respektive kombinationsformler i stora patientgrupper. Bias ingår inte i kravet på noggrannhet, men pilar i tabellen visar bias över 10 % (↑ = Överskattning, ↓ = Underskattning).

	Kreatininformler		Kreatininformler		Cystatin C-formler	Kombinationsformler
	Cockcroft-Gault (CG)	MDRD	CKD-EPI	LM-reviderad		
Vuxna						
Överordnade resultat	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
<u>GFR-intervall (mL/min/1,73 m²)</u>						
<30	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
30–59	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
60–89	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
≥90	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ↓ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ↓ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
<u>Åldersintervall (år)</u>						
<40	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
40–79	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
≥80	– ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
<u>BMI-intervall (kg/m²)</u>						
<20	– ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
20–39	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
≥40	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
Specifika etniska grupper i Sverige	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
Barn						
	CG, MDRD, CKD-EPI	Schwartz original	Schwartz IDMS	LM-original LM-reviderad	Cystatin C-formler	Kombinationsformler
Överordnade resultat	Inte applicerbara på barn	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej* ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
Kön, GFR-ålders- och BMI-intervall	Inte applicerbara på barn	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕

* Schwartz-IDMS uppvisade likvärdig och tillräcklig noggrannhet jämfört med cystatin C-formler i parvisa jämförelser. Sammantaget uppvisar emellertid Schwartz-IDMS otillräcklig noggrannhet när även studier som inte innehåller jämförelser med cystatin C-formler inkluderas.

– = Underlag saknas; BMI = Body mass index; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR = Glomerular filtration rate; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; Ja = Tillräcklig noggrannhet: P30 ≥75%; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease Study; Nej = Otillräcklig noggrannhet: P30 <75%; P30 = Andelen skattade GFR inom ±30 procent av uppmätta GFR

Jämförelse mellan kreatinin- och cystatin C-baserade formlers noggrannhet i specifika patientgrupper

Sammanfattningsvis är kunskapsunderlaget otillräckligt för att bedöma om noggrannheten vid skattning av GFR skiljer sig mellan kreatinin- och cystatin C-baserade formler hos patienter med specifika sjukdomstillstånd, t ex organtransplanterade och patienter med diabetes (⊕○○○).

Noggrannheten i skattningen av GFR är något sämre (P30 <75 %) hos patienter efter njurtransplantation jämfört med före transplantation. Detsamma gäller patienter med diabetes jämfört med de utan, oavsett om kreatinin- eller cystatin C-baserade formler används. Hos njurtransplanterade patienter finns en tendens till underskattning av GFR baserat på cystatin C-formler.

I ett fåtal studier av stora patientgrupper, där resultat för vuxna patienter med organtransplantation eller diabetes har särredovisats, är noggrannheten hos kreatininbaserade formler sämre än för icke organtransplanterade/icke diabetespatienter. Noggrannheten är dock i allmänhet tillräcklig (P30 nära eller >75 %).

Hälsoekonomisk analys

Den hälsoekonomiska analysen visar att skattat GFR baserat på medelvärdesformler av kreatinin och cystatin C är kostnadseffektivt jämfört med om endast en av markörerna används. Beräkningarna avser patienter där man misstänker nedsatt njurfunktion. Resultaten är baserade på en ekonomisk kalkyl.

Sammanfattande diskussion

Viktiga resultat och kliniska konsekvenser

I allmänhet kan njurfunktionen skattas med tillräcklig noggrannhet både med kreatinin- och också cystatin C-baserade formler. Den noggrannaste skattningen erhålls om man använder formler som kombinerar båda markörerna. Om kreatinin används som markör måste

uppgifter om t ex ålder och kön inkluderas i formeln, medan dessa uppgifter inte behövs för cystatin C-baserade formler.

Kravet på noggrannhet vid bedömning av njurfunktionen varierar i olika patientsituationer. När en mätning av GFR är motiverad, t ex vid en njurmedicinsk utredning och inför viktiga behandlingsbeslut som dosering av vissa läkemedel, kan plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA eller jhexol användas. Båda metoderna används i Sverige idag och ger god och likvärdig noggrannhet. Endogent kreatininclearance överskattar däremot GFR och är inte en tillförlitlig metod.

Laboratoriernas analysmetoder och svarsrapportering

Svenska laboratorier använder idag olika analysmetoder och formler för att skatta GFR. Bättre enhetlighet är önskvärd. Det är väsentligt att de metoder som används nationellt för att mäta markörkoncentrationer i plasma är baserade på gemensamma kalibreringar, spårbara till internationella referensmaterial som numera finns tillgängliga både för kreatinin och cystatin C. Analyser av kreatinin bör utföras med enzymatisk teknik för att minimera inverkan av störande substanser. Formler baserade på IDMS-spårbara kreatininanalyser (MDRD, CKD-EPI och LM-rev) bör användas. LM-rev är utvecklad i Sverige och ger minst lika hög noggrannhet som ovan nämnda formler. Cockcroft-Gaults kreatininbaserade formel ger avsevärt sämre noggrannhet och bör utmönstras.

Cystatin C rapporteras från laboratorierna både som plasmakoncentration (mg/L) och som skattat GFR ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$), medan kreatinin ofta endast anges som plasmakoncentration ($\mu\text{mol}/\text{L}$). En viktig slutsats i rapporten är att skattat GFR kan rapporteras till beställaren också då kreatininbaserade formler används, åtminstone upp till ett skattat GFR på $90 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Resultatet blir tydligt för mottagaren – patientens skattade njurfunktion anges direkt.

Bedömning av laboratoriesvaret

Resultatet av ett skattat GFR måste alltid värderas med hänsyn till faktorer som kan påverka de enskilda markörerna men som inte är relaterade till GFR. Således kan skattningar baserade på kreatinin bli felaktiga hos patienter med påtagligt avvikande muskelmassa. Motsvarande gäller för cystatin C vid medicinering med stora doser kortison. För båda markörerna gäller att noggrannheten av skattningarna försämras t ex vid störd sköldkörtelfunktion och under graviditet.

Inte sällan påverkas skattningar utgående från kreatinin respektive cystatin C i olika riktning. Finns tillgång till skattningar baserade på de enskilda markörerna har svarsmottagaren möjlighet att bedöma vilken skattning som är mest korrekt i den aktuella situationen. Har man svårt att avgöra detta kan man utnyttja medelvärdet av skattningarna som i allmänhet är noggrannare än respektive skattning var för sig. Den förbättrade noggrannheten hos medelvärdet beror sannolikt på att markörerna kompenserar varandras brister.

Etiska aspekter

Rutinmässig rapportering av skattat GFR till beställaren kan medföra stora praktiska fördelar för både patient och vårdgivare. Det krävs dock riktlinjer som anger i vilka situationer det krävs en remiss till specialistmottagning. Annars finns en risk att sjukvårdsresurser inte används effektivt. Riktlinjer finns exempelvis för Region Skåne (se länk på rapportens webbplats www.sbu.se/214).

Hälsoekonomiska aspekter

Den hälsoekonomiska analysen baseras på projektgruppens egna beräkningar. Den direkta analyskostnaden varierar beroende på utförande laboratorium och beställningsvolym. År 2012 var den 10–15 kronor för kreatinin, medan den för cystatin C var 25–50 kronor. Beräkningarna visar att om man vid misstanke om nedsatt njurfunktion utnyttjar båda markörerna, minskar vårdkostnaderna till följd av en noggrannare skattning. Den ökade analyskostnaden är i detta sammanhang försumbar. En

noggrannare skattning bör också leda till en mer korrekt handläggning av patienten med minskat lidande som följd.

Begränsningar i rapporten

En brist i kunskapsunderlaget är att merparten av de inkluderade studierna är retrospektiva studier som baseras på redan insamlade patientdata ifrån vård situationer där GFR både skattas och mäts. I sådana studier kommer patientgrupper och kliniska situationer där mätningar av GFR sällan eller aldrig utförs att vara underrepresenterade, vilket kan påverka giltigheten och generaliserbarheten hos resultaten.

För kreatinin har det funnits en internationell kalibrator sedan början av 2000-talet, medan en motsvarande för cystatin C inte etablerades förrän 2010. Därför har det inte heller funnits någon gemensam internationell formel för cystatin C och studier som utvärderat denna markör har använt sig av olika analysmetoder och mer eller mindre laboratorie-specifika formler. Trots att det finns teoretiska argument för att GFR-formler baserade på cystatin C skulle vara bättre än de som är baserade på kreatinin finns idag inget vetenskapligt underlag som stöder detta antagande. Som framgår av Tabell 2, finns det flera områden där underlaget är otillräckligt eller saknas för att bedöma noggrannheten hos cystatin C-baserade formler. En ännu inte publicerad svensk studie, som använt den internationella kalibratoren, visar emellertid att de bästa cystatin C-formlerna, till skillnad från kreatininformlerna, ger tillräcklig noggrannhet också vid GFR <30 mL/min/1,73 m² och vid lågt BMI (<20 kg/m²). Detta kan komma att ändra slutsatserna för dessa patientgrupper i framtiden.

Läkemedelsdosering

Vid dosering av läkemedel inklusive radiologiska kontrastmedel är det som regel tillräckligt med skattning av GFR med formler. Ibland kan det dock finnas behov av att mäta GFR för att noga individanpassa dosen. Det gäller t ex vissa cancerläkemedel, där det är viktigt att dosen blir så noggrant avvägd som möjligt. För många, framför allt äldre läkemedel, är doseringen baserad på skattad njurfunktion med Cockcroft-

Gaults kreatininbaserade formel eller endogent kreatininclearance, dvs metoder som inte har tillräcklig noggrannhet. Det finns en osäkerhet kring hur dessa doseringsanvisningar ska anpassas till dagens situation, då patientens njurfunktion skattas med noggrannare metoder. Problemet har uppmärksammats internationellt och inom Food and Drug Administration (FDA) i USA pågår för närvarande en diskussion om vilken kreatininbaserad formel som bör användas för råd och anvisningar avseende dosering av läkemedel vars utsöndring påverkas av njurfunktionen. Målet bör vara att läkemedelsdosering och doseringsanvisningar ska vara baserade på de noggrannaste metoderna för att skatta njurfunktion.

Kunskapsluckor

Skattning av njurfunktionen med formler baserade på såväl kreatinin som cystatin C och kombinationsformler behöver undersökas ytterligare. Det gäller barn, i synnerhet de med nedsatt njurfunktion, där det saknas underlag för att bedöma noggrannheten avseende kön, ålders- och BMI-intervall. För vuxna patienter med BMI <20 kg/m² är kunskapsläget ännu bristfälligt.

För patienter äldre än 80 år, är det vetenskapliga underlaget begränsat för att de två kreatininbaserade formlerna CKD-EPI och LM-rev ger tillräcklig noggrannhet, och underlag saknas för att bedöma noggrannheten hos cystatin C-formler. Multisjuka äldre utgör en speciellt viktig grupp att studera, då de inte sällan har många olika läkemedel och vistas på särskilda boenden, där möjligheterna till mätning av GFR är begränsade.

När det gäller specifika patientgrupper är det vetenskapliga underlaget ofta otillräckligt avseende vilka metoder som bäst skattar GFR. Metoder för att skatta GFR under graviditet behöver utvecklas liksom skattning av GFR hos barn. För barn under ett år saknas studier helt. En annan angelägen grupp är patienter inom intensivvården, i synnerhet vid längre vårdförlopp och komplicerade sjukdomstillstånd. Här kan en drastisk minskning av muskelmassan leda till reducerad plasmakoncentration av kreatinin och falskt högt eGFR-värde.

Det behövs kunskap om nytta och kostnader med olika alternativ (formler med enbart kreatinin eller cystatin C eller kombinationsformler) för att skatta njurfunktionen i olika patientgrupper.

Med en internationell kalibrator för cystatin C kan framtida studier ge bättre kunskap om noggrannheten vid skattning av GFR från cystatin C i olika situationer och vid olika tillstånd. Här finns också behov av jämförande studier, där GFR skattas från både kreatinin och cystatin C, och där kalibrerade analysmetoder används för båda markörerna. Jämförelser av formlernas noggrannhet bör i större utsträckning än idag göras prospektivt och inkludera patientgrupper och kliniska situationer där GFR normalt inte mäts med referensmetoder.

1. Inledning

Avsnitt 1.1 ger en allmän bakgrund till varför det är viktigt att skatta njurfunktionen. Här redovisas rapportens syften och frågeställningar. Avsnitt 1.2 beskriver hur njurfunktionen (GFR) mäts och vilka faktorer som påverkar den. I Avsnitt 1.3 presenteras de två kroppsegna substanserna kreatinin och cystatin C, hur de kan användas för att skatta njurfunktionen, de vanligaste kreatininbaserade formlerna samt förhållanden utöver njurfunktionen vilka påverkar plasmakoncentrationen av kreatinin och cystatin C. Avsnitt 1.4 handlar om analyskvalitet och kvalitetssäkring och hur njurfunktionen kan redovisas.

1.1 Bakgrund och syfte

Njurfunktionen skattas i många olika vårdssammanhang. Det kan vara för att diagnostisera en kronisk njursjukdom, njursvikt hos äldre, i samband med organtransplantation eller för att övervaka/följa njurfunktionen vid olika sjukdomstillstånd, t ex diabetes. Njurfunktionen måste också beaktas vid dosering av läkemedel och radiologiska kontrastmedel som utsöndras via njurarna. Att inte ha kunskap eller beakta en patients njurfunktion kan innebära allvarlig risk. Det föreligger idag bristande kunskap om hur njurfunktionen bäst kan skattas med enkla laboratoriemetoder.

Det övergripande syftet med rapporten är att granska och bedöma det vetenskapliga underlaget för metoder vilka används för att mäta respektive skatta njurfunktionen inom vården. Fokus ligger på hur väl skattningar utgående från plasmakreatinin och plasmacystatin C fungerar för olika grupper av patienter.

Den samlade glomerulära filtrationshastigheten (glomerular filtration rate = GFR), dvs den filtrerade primärurinens volym per tidsenhet, är den variabel som bäst beskriver njurarnas funktion. Vilka metoder som

bäst skattar GFR i olika populationer och patientgrupper, i jämförelse med renalt inulinclearance (så kallad gold standard) eller någon annan acceptabel referensmetod, är fortfarande en öppen och omdiskuterad fråga. Rapporten redovisar hur noggrant GFR kan skattas med de i vården vanligast använda metoderna, de som utgår från plasmakoncentrationen av kreatinin och/eller cystatin C.

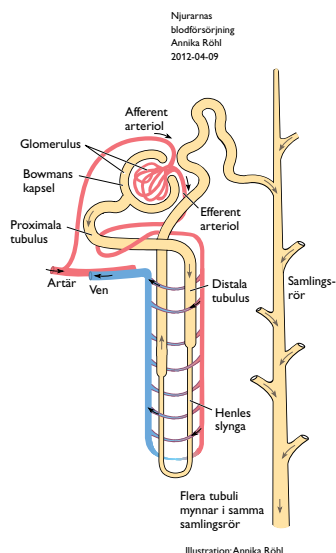
Njurarnas funktion och betydelse

Njurarna har en livsviktig roll genom att styra och anpassa vår inre miljö. De reglerar pH, vätske- och saltbalans, utsöndring av slaggprodukter och eliminering av främmande substanser från födan samt vissa toxiska substanser och läkemedel. Njurarna deltar också i bildning av röda blodkroppar, mineralomsättning, reglering av blodtryck och har dessutom flera andra endokrina funktioner. Utan njurfunktion avlider en människa inom några dagar till en vecka till följd av ansamling av vätska, slaggprodukter och rubbad elektrolytbalans [1]. Hur njurens funktionella enhet, nefronet, fungerar illustreras schematiskt i Faktaruta 1.1.

Faktaruta 1.1 Schematisk skiss av njurens funktionella enhet, nefronet.

Människan har normalt två njurar. Cirka 20 procent av det blod som pumpas ut från hjärtat går via njurartärerna till njurarna. I varje njure finns cirka en miljon nefron, njurens funktionella enhet, med glomerulus, innehållande ett kärlnystan omslutet av Bowmans kapsel och tubuli som mynnar i samlingsrör. Igenom det så kallade basalmembranet som binder samman kärlnystans endotel med kapselns epitel pressas ett ultrafiltrat av plasma (primärurin) ut i Bowmans kapsel och vidare till proximala tubuli.

I tubuli och samlingsrör sker en aktiv återresorption av 98–99 procent av allt vatten, salter, socker, aminosyror m m, medan slaggprodukter (bl a urea och kreatinin) blir kvar i den alltmer koncentrerade urinen.



Klassificering med GFR vid njurskada och/eller nedsatt njurfunktion

Skattning av GFR (eGFR, estimated GFR) har central betydelse vid diagnostik av njursjukdom, njursvikt och för bedömning och handläggning av den enskilda patienten. Ett system för att klassificera graden av njurfunktionsnedsättning har tagits fram i USA (classification of chronic kidney disease, CKD) [2], och det används numera även i Europa inklusive Sverige [3].

Tabell 1.1 Stadier av kronisk njursjukdom (CKD).

Stadium	Beskrivning	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Njurskada med normal njurfunktion	>90
2	Njurskada med lätt nedsatt njurfunktion	60–89
3	Måttligt nedsatt njurfunktion	30–59
4	Kraftigt nedsatt njurfunktion	15–29
5	Terminal njursvikt	<15

Kronisk njursjukdom definieras som njurskada med bestående albuminuri och/eller hematuri eller GFR <60 mL/min/1,73 m² (Tabell 1.1). Vid stadium 4 och 5 uppträder i takt med avtagande GFR en rad olika metabola förändringar i kroppen med störning av vätske- och mineralbalans, och efter en tid uppträder blodbrist och tilltagande symtom på urinförgiftning.

Det finns särskilda kriterier för att definiera plötslig (akut) njurfunktionsnedsättning, så kallad akut njurskada [1,4–6]. Utgångspunkten för klassifikationen av olika grader av akut njurskada är hur mycket patientens plasmakreatinin stiger och urinproduktion avtar.

Kravet på noggrannhet i skattningen av GFR varierar. Hos patienter i öppenvård med sannolikt normal eller nästan normal njurfunktion krävs i regel bara en relativt grov, ”rimligt noggrann” skattning. Hos en patient med misstänkt eller känd njursvikt, kan däremot en noggrann mätning av GFR vara angelägen. Samma sak gäller förstås om exempelvis njurdonation övervägs då man måste vara övertygad om att en kvarvarande njure ger fullt tillräcklig funktion för donatorn. Vid dosering av läkemedel och kontrastmedel som utsöndras via njurarna är en noggrann skattning av GFR värdefull, i synnerhet om det gäller läkemedel som har en begränsad terapeutisk bredd. I andra situationer kan det handla om att följa en patients njurfunktion över tid. Då kanske inte ett noga värde på skattningen av GFR är viktigast utan möjligheten att upptäcka förändringar i njurfunktionen över tid. Ofta används här bara plasmakreatinin.

Förekomst av nedsatt njurfunktion i befolkningen

Njurfunktionen i befolkningen har undersökts i flera studier [7,8]. Utgår man från hela befolkningen (alla åldersgrupper) noteras måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) hos mellan 3,2 och 5,6 procent [8]. Prevalensen av nedsatt njurfunktion ökar kraftigt med stigande ålder. Hos individer över 69 år förekom måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) hos cirka 18 procent och kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 mL/min/1,73 m²), hos cirka 1 procent. Motsvarande prevalens av måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion var inom åldersgruppen 20–39 år 0,2 respektive 0,02 procent [7].

Nyinsjuknandet (incidensen) med behandlingskrävande irreversibel njursvikt är i Sverige cirka 125 per miljon invånare och år [9]. Incidensen ökar med åldern och risken för kraftigt nedsatt njurfunktion är också betydligt högre hos patienter med diabetes och/eller hjärt- och kärlsjukdom. Män har större risk än kvinnor att drabbas och har cirka dubbelt så stor risk att insjukna i terminal, behandlingskrävande njursvikt. Det föreligger också stora skillnader i incidens av kronisk njursvikt mellan olika nationer och befolkningar. Sverige och de övriga nordiska länderna har i jämförelse med t ex USA eller Japan en relativt låg incidens och prevalens [10–12].

Nedsatt njurfunktion är en riskfaktor

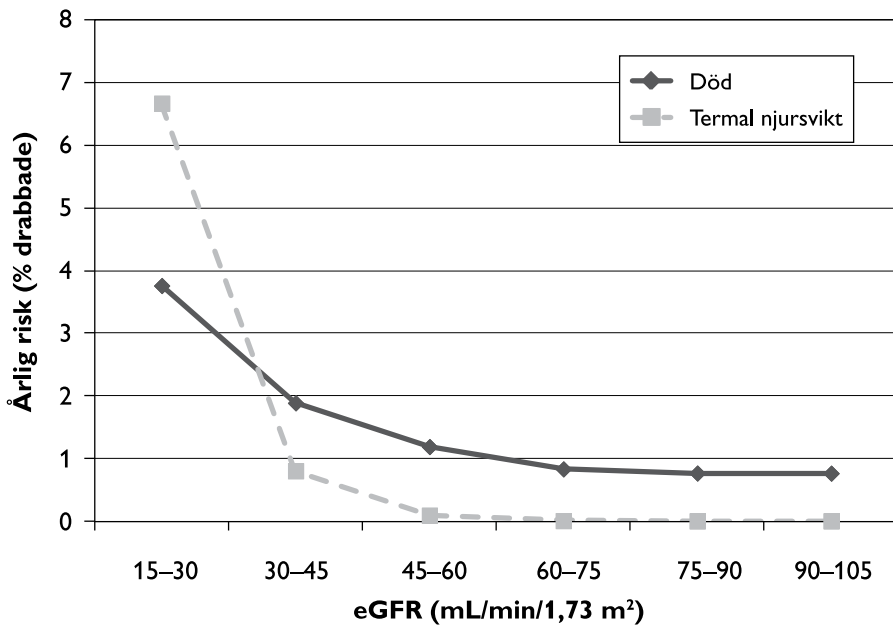
Sänkt GFR är en allvarlig riskfaktor inte bara för framtida behandlingskrävande njursjukdom utan också för en rad andra komplikationer såsom utveckling av, samt dödlighet i kardiovaskulär sjukdom. Vid bestående (kronisk) terminal njursvikt fordras aktiv uremivård med dialys eller njurtransplantation. I Sverige behandlas idag nära 8 500 patienter med dialys eller njurtransplantation och motsvarande siffra över hela världen är över 1 miljon [9,13].

En patient med nedsatt njurfunktion och/eller tecken på glomerulär skada (proteinuri och/eller hematuri) bör som regel utredas och följas upp. Underliggande orsak bör utredas för att kunna vidta åtgärder som möjliggör för patienten att återfå eller behålla så mycket som möjligt av sin njurfunktion. För de flesta personer med nedsatt njurfunktion

är risken att drabbas av kardiovaskulär sjukdom och död större än att drabbas av en behandlingskrävande njursvikt [14,15]. Om det är begynnande hjärt- och kärlsjukdom som leder till nedsatt njurfunktion, eller tvärtom att nedsatt njurfunktion leder till hjärt- och kärlsjukdom är inte självklart. Kärlsjukdom, såsom arterioskleros, påverkar cirkulationen till njurarna och kan försämra njurfunktionen (GFR). Nedsatt njurfunktion leder också till att vätska och salter ansamlas i kroppen och ökar blodtrycket vilket i sin tur medför risk för hjärt- och kärlsjukdom.

I en amerikansk undersökning som omfattade drygt 4 500 personer över 65 år skattades GFR från två enkla laboratorieprover; plasmakreatinin och cystatin C. Därefter följdes försökspersonerna under 7–9 år avseende sjuklighet och död [16]. Risken för död (oavsett orsak, men i synnerhet kardiovaskulär död), hjärtinfarkt och stroke ökade med 10–50 procent för varje minskning av eGFR med cirka 10 mL/min/1,73 m² och detta efter justering för en rad andra riskfaktorer som ålder, kön och diabetes.

I en svensk studie följdes drygt 2 100 stycken 50-åriga män utan diabetes under 20 års tid. Risken för kardiovaskulär död ökade på motsvarande sätt, dvs med 20–80 procent för varje sänkning av eGFR med 10 mL/min (redan från 90 mL/min) [17]. Förekomst av proteinuri (uppmätt som U-Albumin-kreatinin-index) samtidigt med sänkt eGFR, baserat på cystatin C eller kreatinin, ökar risken för dödlighet och behandlingskrävande terminal njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD) än mer markant [18–20] och Figur 1.1 illustrerar hur sjunkande GFR påverkar risken för dödlighet respektive behov av aktiv uremivård med dialys eller njurtransplantation (terminal njursvikt). Det framgår att den årliga risken för såväl död som behov av aktiv uremivård ökar kraftigt med sänkt GFR.



Figur 1.1 Sambandet mellan skattat GFR (eGFR i mL/min/1,73 m²) och årlig risk för död (justerad för kön, ålder och albuminuri) respektive behov av aktiv uremivård (terminal njursvikt). Data baserade på en internationell sammanställning med uppgifter från mer än en miljon individer från 45 olika populationer [21].

Dosering av läkemedel

Njurfunktionen måste beaktas vid dosering av läkemedel och kontrastmedel som främst utsöndras via njurarna. Det finns också en rad läkemedel, inklusive radiologiska kontrastmedel, som kan påverka och försämra njurfunktionen. Brist på hänsyn till njurfunktionen vid förskrivning av läkemedel, i synnerhet till äldre, är en vanlig orsak till allvarliga biverkningar, akut inläggning för sjukhusvård, ibland intensivvård och med därtill kopplade samhällskostnader och även dödsfall [22–26]. Andelen av ett läkemedel som utsöndras via njurarna varierar från nära 100 till några få procent. Ju större andel av utsöndringen som

går via njurarna och ju lägre GFR är, desto större är risken för fel och skador [27,28]. Vilken metod för att skatta njurfunktionen som är bäst att använda vid dosering av läkemedel som elimineras via njurarna är inte systematiskt undersökt. Sannolikt varierar detta för såväl läkemedel som situation, i synnerhet då de flesta läkemedel elimineras via olika mekanismer och vägar som inte är identiska med inulin, den substans som används som referensmetod för mätning av GFR. Aktiv utsöndring av läkemedel via tubuli förekommer. I USA och inom Food and Drug Administration (FDA) pågår för närvarande en diskussion om vilken kreatininbaserad formel som bör användas för råd och anvisningar avseende dosering av läkemedel vars utsöndring påverkas av njurfunktionen [29–32]. Eftersom varje enskilt läkemedel måste granskas specifikt är det inte möjligt att systematiskt undersöka vilka skattningar av GFR som generellt är bäst för dosering av läkemedel varför denna uppgift inte ingår i vår rapport. Rimligen är det dock, också vid dosering av läkemedel, en fördel att ha en så god skattning av njurfunktionen som möjligt.

Njurskyddande behandling

Det finns idag goda kunskaper om hur man kan skydda njurarna och minska risken för försämring av njurfunktionen. Rätt insatt behandling, ofta med ACE-hämmare (engelska: angiotensin converting enzyme) eller ARB (angiotensinreceptorblockerare) minskar påtagligt fortsatt försämring av njurfunktionen, i synnerhet hos patienter med njurskador av diabetes [33]. Olika typer av kardiovaskulär prevention med råd och stöd till rökavvänjning, bättre kost och motion samt läkemedelsbehandling av högt blodtryck och/eller höga blodfetter är också av stort värde för att förebygga kardiovaskulär sjukdom [34]. Det är också viktigt från ett ekonomiskt perspektiv att upptäcka och förebygga fortsatt utveckling av svår kronisk njursvikt, inte minst då behandling av terminal njursvikt med dialys eller njurtransplantation är mycket resurskrävande.

Mätt GFR respektive skattat GFR

När GFR mäts som renalt clearance av inulin, eller med annan likvärdig referensmetod, används uttrycket mätt GFR (mGFR, engelska: measured GFR). I klinisk praxis skattas ofta patientens GFR med hjälp av formler

baserade på lätt tillgängliga laboratorieanalyser (oftast från kreatinin eller cystatin C). Det erhållna värdet betecknas då som skattat GFR.

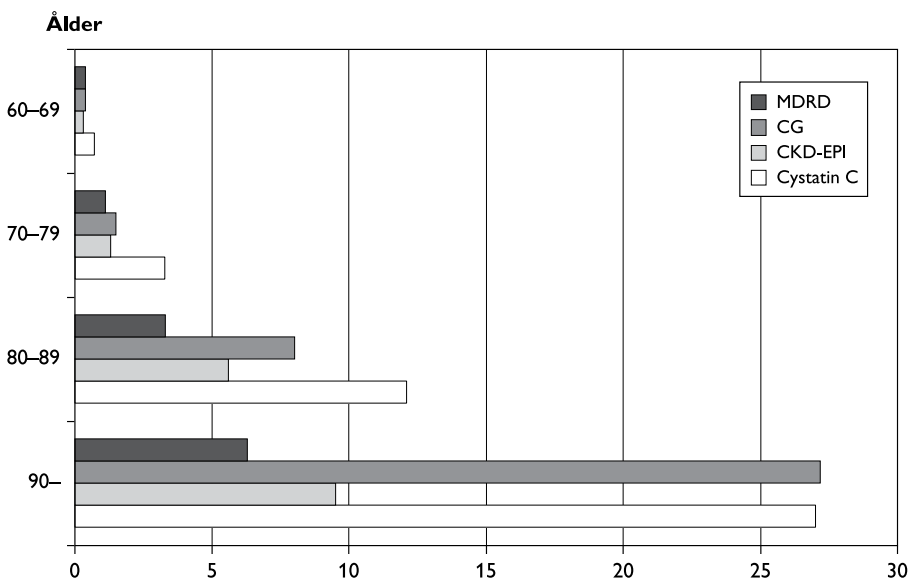
Inulin anses vara den ideala substansen för att mäta GFR och betecknas därför ofta ”gold standard”. Det är en lågmolekylär polysackarid, som inte metaboliseras i kroppen utan filtreras fritt genom glomeruli och varken tas upp eller utsöndras i tubuli. Metodiken är emellertid tämligen komplicerad, eftersom inulin bör ges som en konstant intravenös infusion för att hålla en stabil plasmakoncentration under den tid urin samlas för kvantifiering av utsöndrad inulin, ofta fyra timmar.

För att slippa infusion och urinsamling har alternativa invasiva referensmetoder med exogena substanser för att mäta GFR utvecklats under de senaste decennierna utvecklats. De i Sverige mest använda är ^{51}Cr -EDTA och jhexol. Som en metod att mäta GFR har också så kallat endogent kreatininclearance använts. Genom att mäta utsöndringen av kreatinin i urin under given tidsperiod (ofta 24 timmar) och dividera med kreatininkoncentrationen i plasma (medelkoncentrationen under mätperioden) kan GFR beräknas. Detta under antagandet att clearance för kreatinin återspeglar GFR. Hur noggranna olika referensmetoder är jämfört med renalt inulinclearance kommer att utgöra en bas för våra bedömningar och redovisas i Kapitel 3.1.

Även om plasmaclearance av t ex ^{51}Cr -EDTA, jhexol och endogent kreatininclearance är enklare för att bestämma GFR jämfört med att utföra mätning av renalt clearance av inulin, är också dessa metoder relativt dyra och komplicerade. Det har därför utvecklats enklare metoder för att skatta GFR. De bygger på mätning av plasmakoncentrationen av två olika kroppsegna (endogena) substanser: kreatinin och cystatin C med tillhörande formler. Hur väl dessa skattningar är i jämförelse med mer noggranna mätningar undersöks i Kapitel 3.2 för personer i allmänhet och i Kapitel 3.3 för specifika patientgrupper. Urea, eller urinämne, β_2 mikroglobulin och många andra kroppsegna ämnen stiger i plasma, i likhet med kreatinin och cystatin C, vid nedsatt njurfunktion. Koncentrationen av dessa ämnen i plasma påverkas dock av flera, och i högre grad av andra faktorer än GFR, än vad som är fallet för kreatinin och cystatin C. De används därför sällan enskilt för att beräkna eGFR och värderas inte systematiskt i denna rapport.

Stor variation i resultat från olika metoder att skatta GFR

Det fanns, innan denna rapport skrevs, inte någon konsensus kring hur eGFR bäst kan skattas, med vilken analysmetod, markör (kreatinin eller cystatin C) och med vilken formel. Christensson och medarbetare beräknade eGFR utgående från kreatinin med tre olika formler och från cystatin C för 2 931 män och kvinnor mellan 60 och 93 år och noterade att eGFR beräknat från olika analyser (kreatinin eller cystatin C) och formler varierade i betydande grad [35]. I Figur 1.2 redovisas prevalensen av eGFR <30 mL/min/1,73 m² för 1 254 män i fyra ålderklasser utgående från eGFR beräknat med fyra olika metoder (tre kreatininbaserade och en cystatin C-baserad).



Figur 1.2 Prevalensen (%) av eGFR <30 mL/min/1,73 m² för män i olika åldrar skattat med olika metoder (kreatinin och cystatin C) och formler, för kreatinin (MDRD, Cockcroft-Gault justerat till en kroppsytta på 1,73 m², CKD-EPI) och för cystatin C. Originaldata från Christensson och medarbetare [35].

Vad som är mest korrekt kunde dock inte fastställas i denna undersökning, eftersom någon referensmetod inte användes. Svensk förening för klinisk kemi har, i samarbete med specialister i medicinska njursjukdomar och andra medicinska specialiteter, tagit fram dokumentet ”Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken” [36]. I detta dokument diskuteras olika metoder för bestämning av GFR, inklusive clearancemätningar (framför allt johexolclearance) och eGFR utifrån plasmacystatin C och kreatinin. I rapporten framhålls betydelsen av att beräkna och ange eGFR men man tar inte ställning till vilken formel som skattar njurfunktionen bäst.

Frågan om vilka laboratorieundersökningar som bör användas för att skatta njurfunktionen har varit föremål för artiklar och debatt i Läkartidningen under åren 2008–2010 [37–42]. Några förespråkade användning av cystatin C för skattning av njurfunktionen, medan andra ansåg att evidens saknas för att cystatin C skulle vara bättre än kreatinin, speciellt i förhållande till den högre analyskostnaden. Inte heller i internationell litteratur finns samsyn om vilken markör som är att föredra [43].

En annan viktig fråga är hur resultaten från laboratorieundersökningar som visar njurfunktionen presenteras, dvs som en koncentration av substansen eller som skattad njurfunktion (eGFR). I USA, Storbritannien och i många andra länder presenteras numera såväl koncentrationen av plasmakreatinin (eller cystatin C) som eGFR, dvs i mL/min/1,73 m². I USA anges eGFR numera i mer än 80 procent av de genomförda kreatininanalyserna [44].

Sammanfattningsvis är metod, formel för och rapportering av eGFR viktiga medicinska frågor, som berör många specialiteter och patienter, och som potentiellt kan få stora hälsoekonomiska konsekvenser. Kunskapsläget är idag inte sammanställt på ett systematiskt sätt.

Hur mäts, skattas och redovisas njurfunktionen i Sverige idag?

När projektet startade var det oklart i vilken omfattning njurfunktionen skattades eller mättes i Sverige, vilka markörer som användes, om och hur eGFR beräknades, och om det finns regionala skillnader. En annan fråga var i vilken utsträckning eGFR redovisas i svar från kemiska laboratorier i Sverige. Därför gjordes en praxisundersökning i form av en enkät. Enkäten riktades till verksamhetscheferna vid samtliga svenska laboratorier för klinisk kemi, vid sjukhus eller privata laboratorier, med frågor om användningen av såväl enkla laboratorieundersökningar som mer noggranna och invasiva undersökningar för njurfunktionsanalys, och hur analysdata rapporterades. Här ställdes också frågor om eGFR via analys av plasmakreatinin rutinmässigt presenterades i resultaten från laboratoriet, och i så fall vilken formel som användes för beräkning av eGFR. Resultaten redovisas i Kapitel 6.

Det är svårt att uppskatta GFR rätt utan formel

Under arbetet med denna rapport inbjöds intresserade att via en enkel webbaserad enkät uppskatta GFR utgående från uppgifter om plasmakreatinin, ålder, kön, vikt och längd för fyra patientfall. Enkäten, som var anonym, kunde nås via SBU:s webbplats och en länk till denna presenterades i Läkartidningen 2010 [38]. Andelen korrekt skattade eGFR (det fanns åtta alternativ) varierade från 26 till 72 procent för de fyra exemplen och spridningen i svar för de olika exemplen var mycket stor. Det är uppenbart från denna enkät att det är svårt att rätt skatta eGFR från de uppgifter som ingår i beräkningsformlerna utan att använda någon form av kalkylator.

Hälsoekonomiska aspekter

Idag är kostnaden för att analysera cystatin C 2–4 gånger högre än den för kreatinin i de flesta landsting, men skillnaderna minskar ju fler analyser av cystatin C som utförs, då kostnaden per analys sjunker. Den direkta kostnaden för skattning av GFR blir dock något högre om cystatin C används som markör och än högre om båda markörerna används samtidigt. I vilken utsträckning en mer korrekt skattning av GFR leder

till nytta för patienten, och/eller minskade kostnader, diskuteras senare i denna rapport (Kapitel 5).

Om en analysmetod eller formel leder till felaktiga svar kan detta innebära konsekvenser för såväl patienternas säkerhet och behandling som kostnader för vården. När detta arbete påbörjades var det oklart vilken av analysmetoderna, eller kombination av dessa som är att föredra från ett kostnadseffektivitetsperspektiv för skattning av njurfunktionen. Detta utvärderas i Kapitel 5. Priset för skatta eller mäta njurfunktionen varierar inom landet. Tabell 1.2 visar priser för olika metoder att skatta eller mäta GFR i Region Skåne år 2012.

Tabell 1.2 Pris för olika metoder att skatta eller mäta njurfunktionen i Region Skåne år 2012.

Metod	Kostnad (per prov/undersökning)
Plasmakreatinin	9 kr
Plasmacystatin C	24 kr
Johexolclearance	819 kr
⁵¹ Cr-EDTA-clearance	5 568 kr
Inulinclearance	>10 000 kr, utförs inte rutinmässigt

Syfte

Det övergripande syftet är att granska och bedöma det vetenskapliga underlaget för metoder vilka används för att skatta njurfunktionen. I ett första steg undersöker vi vilka referensmetoder som ger tillräcklig noggrannhet för att mäta njurfunktion (som gold standard används renalt inulinclearance). I ett andra steg analyserar vi hur noggrant kreatinin respektive cystatin C med tillhörande formler skattar GFR, generellt och för olika populationer och specifika patientgrupper. En praxisundersökning visar vilka metoder och i vilken omfattning de används för att skatta respektive mäta njurfunktionen i Sverige. Hälsoekonomiska, etiska och sociala aspekter belyses också.

Avgränsningar

Följande utvärderas inte:

- Bedömning av njurfunktionen utifrån enbart plasmakoncentrationen av kreatinin respektive cystatin C, utan formler.
- Vilken av markörerna kreatinin eller cystatin C som är bäst för att följa förändring av njurfunktionen.
- Vilken skattning utgående från kreatinin, eller cystatin C som ger den bästa prognostiska informationen om framtida risk för sjukdom och död.
- Vilken skattning av GFR utifrån plasmakoncentrationen av kreatinin- och/eller cystatin C-baserade formler som är bäst att använda för dosering av läkemedel om det anges att doseringen är baserad på skattning av GFR med t ex Cockcroft-Gaults formel och/eller endogent kreatininclearance. Huvudskälet är att doseringen i så fall är anpassad till läkemedlets specifika kinetik och metod att skatta GFR. Om metoden för att skatta GFR ändras, innebär det i princip att man måste undersöka effekten av detta separat för varje sådant läkemedel.

Frågor

Den övergripande frågan är hur väl GFR skattat med formler (eGFR), baserat på plasmakreatinin eller plasmacystatin C, motsvarar GFR (mGFR) mätt med godkänd referensmetod. Enligt PICO:

P Population	Olika populationer vilka remitterats för mätning av GFR
I Indextest	eGFR från kreatinin- och cystatin C-baserade formler
C Referenstest ("control")	mGFR från renalt clearance av inulin, eller likvärdig metod (referenstest)
O Outcome	Noggrannhet i jämförelse mellan index- och referenstest

De specifika frågorna är:

- Vilka av metoderna endogent kreatininclearance, renalt clearance respektive plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA, DTPA, johexol, jotalamat och plasmaclearance av inulin ger en noggrannhet för mätning av GFR som är likvärdig med renalt clearance av inulin mätt under kontinuerlig infusion med urinsamling? Kapitel 3.1.
- Vilken kreatininformel ger den noggrannaste skattningen av GFR i breda patientgrupper av vuxna respektive barn? Kapitel 3.2.
- Ger cystatin C-formler en noggrannare skattning av GFR än de som är baserade på kreatinin? Kapitel 3.2.
- Ger formler som kombinerar cystatin C och kreatinin noggrannare resultat än de som enbart är baserade på de enskilda markörerna? Kapitel 3.2.
- Hur noggrant skattas GFR i undergrupper indelade efter njurfunktion, ålder, kön, etnicitet eller BMI? Kapitel 3.2.
- Vilken av kreatinin och cystatin C ger den bästa skattningen av GFR hos specifika patientgrupper, t ex organtransplanterade, patienter med levercirrhos, diabetes? Kapitel 3.3.
- Vilka är de etiska aspekterna på skattning av njurfunktionen? Kapitel 4.
- Vad är den totala kostnaden respektive kostnadseffektiviteten för kreatinin, cystatin C eller kombinationen av dessa som markör för skattning av njurfunktion? Kapitel 5.
- Hur ser praxis ut i Sverige avseende metod för och omfattning av njurfunktionsanalys? Kapitel 6.

Målgrupper

Målgrupper för rapporten är läkare, andra vårdgivare och verksamhetschefer inom sjukvården, ansvariga för medicinska laboratorier, Apotekarsocieteten, Equalis AB (Extern kvalitetssäkring inom laboratoriemedicin i Sverige), läkemedelskommittéerna, Läkemedelsverket, läkemedelsbolag, Socialstyrelsen och SKL (Sveriges Kommuner och Landsting).

1.2 Vad är, hur mäts och vad påverkar njurfunktionen (GFR)?

Den glomerulära filtrationshastigheten, GFR

Med den glomerulära filtrationshastigheten GFR, avses den volym primärurin som filtreras från plasma genom de båda njurarnas fungerande glomeruli per tidsenhet. GFR beror på nettofiltrationstrycket över glomerulusmembranet, dess permeabilitet samt den sammanlagda filtrerande ytan. GFR kan inte mätas direkt i njuren eftersom filtrationen pågår samtidigt i miljontals glomeruli och primärurinen förändras till volym och sammansättning på sin väg genom nefronet via samlingsrör till njurbäckenet och urinblåsan. Den filtrerade volymen plasma per tidsenhet kan emellertid beräknas om den innehåller en markörsubstans som filtreras fritt och inte utsöndras eller reabsorberas via tubuli. Markören hamnar då i den slutliga urinen, och den eliminerade mängden markör per tidsenhet motsvarar innehållet i den volym plasma som filtrerats genom alla njurarnas glomerulus under samma tid. Denna volym beräknas genom att dividera den eliminerade mängden i urinen med plasmakoncentrationen av samma markör. Volymen per tidsenhet kallas clearance, är identisk med GFR för markören ifråga och motsvarar den mängd plasma som helt renas från denna.

Clearanceformeln

Den eliminerade mängden markör är produkten av urinvolym (V) och urinkoncentration (U) och eliminationshastigheten erhålls genom att dividera med periodlängden (t). Clearance beräknas genom att dividera

eliminationshastigheten med en för mätperioden representativ plasma-koncentration av markören (P), oftast från periodens mittpunkt, dvs:

$$\text{Clearance (mL/min)} = \frac{U \text{ (mg/mL)} \times V \text{ (mL)}}{P \text{ (mg/mL)} \times t \text{ (min)}}$$

Under nedan nämnda förutsättningar är nu detta framräknade renala clearance lika med GFR:

- Markören måste filtreras fritt, dvs vara under viss storlek och inte proteinbunden.
- Markören får varken utsöndras eller reabsorberas via tubuli.
- Markören får inte påverka GFR.

Ur praktisk synpunkt måste markören också vara icke-toxisk, stabil i urinen och lätt att koncentrationsbestämma med god precision. Inulin är exempel på en sådan substans. En endogen markör bör ha en stabil produktionshastighet. Mätt som renalt clearance spelar det ingen roll om det finns andra eliminerande organ eftersom eliminationshastigheten bara mäts över njuren.

Plasmaclearance och renalt clearance

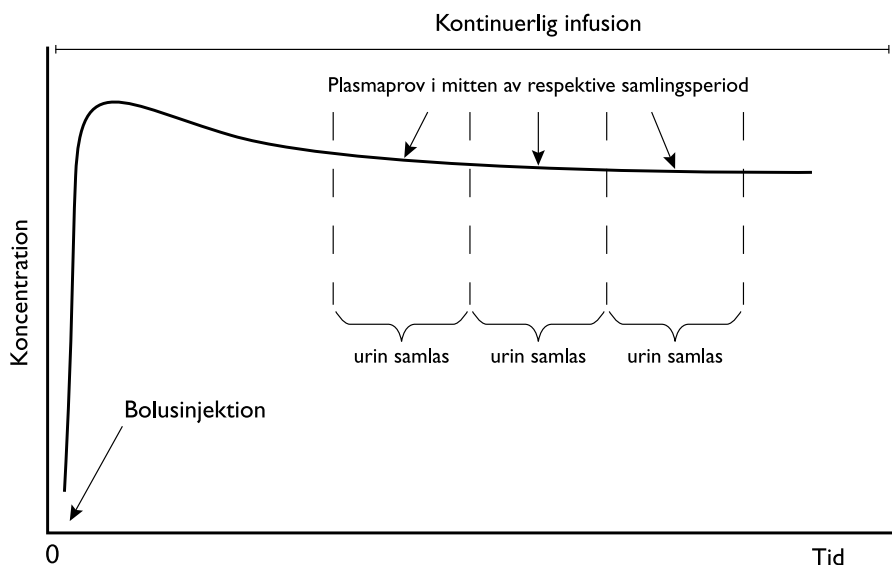
Plasmaclearance för ett ämne är ett begrepp och motsvarar den volym plasma som renas från ämnet per tidsenhet, oftast minut. Förleden plasma- anger att det är just plasma som avses och inte t ex blod eller lymfa. Om samtliga eliminationsvägar ur kroppen avses, talar man om ett totalt plasmaclearance, annars om ett specifikt organclearance. Renalt plasmaclearance är följaktligen den plasmavolym per minut som renas specifikt via njurarna. Kvantitativ mätning av renalt plasmaclearance förutsätter därför att eliminationen via njurarna kan mätas, t ex genom att samla urin under viss tid.

Av tradition brukar totalt plasmaclearance förkortas till plasmaclearance och renalt plasmaclearance till renalt clearance. Termerna är oegentliga

eftersom det ju är plasma som renas i bägge fallen, men vi har valt att hålla fast vid begreppen eftersom de är inarbetade sedan lång tid. Vid mätning av GFR används olika utföranden som mätning vid steady-state (med stabil plasmanivå genom kontinuerlig infusion av markören), eller efter en engångsinjektion av markören.

Mätning vid steady-state (kontinuerlig infusion efter bolusinjektion)

Traditionellt utförs mätning av renalt clearance vid konstant plasmakoncentration av markören. För en exogen markör kräver detta att markören tillförs via kontinuerlig infusion under så lång tid att plasmakoncentrationen når en platå innan mätningen påbörjas. För att snabbare nå platåkoncentrationen ges som regel en initial bolusinjektion av markören. Urinen samlas i flera perioder med plasmaprover helst taget i mitten av samlingsperioden. Clearance beräknas som ett medelvärde över de olika perioderna (Figur 1.3).



Figur 1.3 Bestämning av GFR efter kontinuerlig infusion av markör.

Beräkningarna förutsätter att all urin som produceras under mätperioden också samlas upp under rätt period. Inflytandet av ofullständig blåstömning kan minskas om patienten är väl hydrerad före och under undersökningen. För största noggrannhet i mätningen har kateterisering kombinerat med spolning av blåsan tidigare använts.

Mätning efter engångsinjektion – flerpunktsclearance

Vid traditionell clearancemätning hålls plasmakoncentrationen konstant och utsöndringen av markören mäts i urinen. Clearanceformeln gäller dock även om mätningen utförs efter en engångsinjektion med en kontinuerligt fallande plasmakoncentration. Täljaren (UV) i clearanceformeln står för eliminerad mängd och nämnaren (Pt) är lika med arean under den kurva som beskriver koncentrationen i plasma som funktion av tid, oavsett om koncentrationen är konstant eller sjunker kontinuerligt.

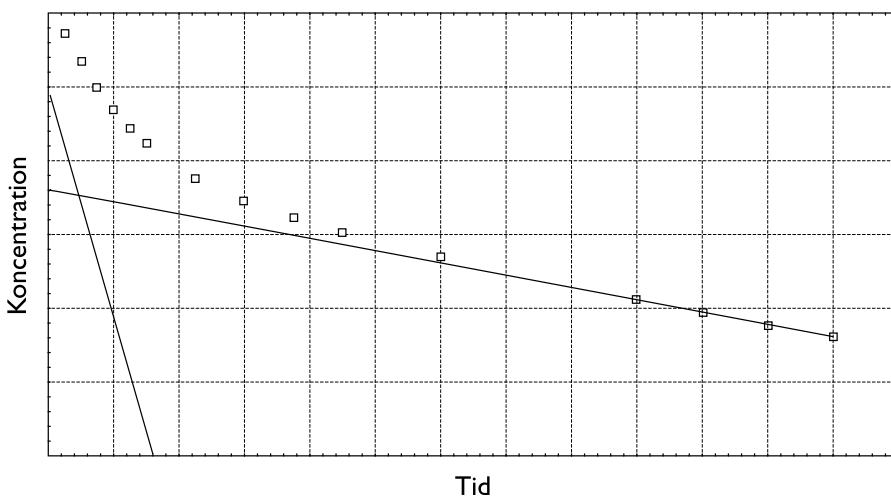
Att korrekt mäta förhållandet mellan eliminerad mängd och plasmakoncentration blir komplicerat när plasmakoncentrationen hela tiden ändras. Bland annat måste hänsyn tas till skillnaden i koncentration mellan njurartären och den perifera ven där provet tas.

Om mätningen emellertid utsträcks i tiden så länge att markören helt hinner försvinna ur kroppen är den eliminerade mängden identisk med den vid injektionen tillförda dosen. Mätning under tillräckligt lång tid eliminerar således behovet av urinsamling. Förutsättningen är att markören bara elimineras via njurarna, eftersom hastigheten med vilken plasmakoncentrationen sjunker speglar summan av alla eliminationsprocesser (totalt clearance), medan utsöndringen i urinen bara speglar njurarnas andel (renal clearance). Om totalt clearance ska vara ekvivalent med GFR, får markören följaktligen inte elimineras på annat sätt än via njurarna.

Täljaren är alltså tillförd dos och nämnaren arean under hela eliminationskurvan, dvs:

$$\text{Clearance} = \text{Dos}/\text{Area}$$

Dosen är givetvis känd och mätningen handlar därför om att uppskatta arean under eliminationskurvan. Detta kan göras genom att följa plasmakoncentrationen med ett stort antal koncentrationmätningar, men i praktiken skattas arean genom att kurvan approximeras med olika modeller. Den enklaste av dessa (enkompartimentmodellen) förutsätter omedelbar omblandning av markören i distributionsvolymen. I ett semilogaritmiskt diagram kommer punkterna då att ligga på en rät linje. Bara ett mindre antal mätningar behöver göras för att fullständigt definiera kurvan och därmed kunna beräkna arean under densamma. Kurvan av plasmakoncentrationen över tid består dock i själva verket ofta av två faser, en inledande fas där plasmakoncentrationen faller dels till följd av distribution till kroppens olika vävnader, dels genom elimination (Figur 1.4). Den inledande fasen följs av en ren eliminationsfas. Eftersom modellen ovan inte tar hänsyn till den inledande distributionen av markör som försiggår parallellt med dess elimination resulterar beräkningen i ett för lågt värde på arean. En beräkning av clearance med denna som utgångspunkt kommer därför att överskatta GFR.



Figur 1.4 Koncentrationen av markör i plasma efter en engångsinjektion faller som resultat av både distribution och elimination av markören. I ett semilogaritmiskt diagram kan faserna illustreras som två linjer, vars lutning är proportionell mot halveringstiden för respektive fas.

För att uppskatta arean korrekt krävs därför en kompensation för areatillskottet från den inledande distributionsfasen. Flera sådana korrekationer har publicerats, t ex i Chantler och medarbetare samt Torner och medarbetare [45,46]. Bröchner-Mortensen utvecklade med markörsubstansen ^{51}Cr -EDTA en korrektionsekvation för vuxna genom att skatta ett initialt värde på clearance beräknat från provtagning under eliminationsfasen och jämföra med en beräkning baserad på hela arean uppmätt genom täta provtagningar under hela undersökningen [47]. Denna korrektionsekvation har blivit standard att använda i Sverige och används både för ^{51}Cr -EDTA och johexol. Provtagningen görs därför bara under eliminationsfasen. Ett vanligt utförande har varit att ta fyra prover mellan tre och fyra timmar efter injektionen när distributionen anses avslutad. Andra tidpunkter används också, ofta med senare start och mer utsträckta i tiden, men alltid förlagda till eliminationsfasen. Vid låga GFR är det väsentligt att provtagningen utsträcks i tiden, till ett dygn eller längre för att undvika att överskatta GFR [48–52].

Mätning efter engångsinjektion – enpunktsclearance

En ytterligare förenkling av mätningen reducerar provtagningen till en enda tidpunkt [53]. Eftersom minst två punkter behövs för att definiera en eliminationskurva beräknas en andra punkt, koncentrationen vid tiden 0 (noll), baserat på given dos och en antagen distributionsvolym som skattas med ledning av individens kön och vikt. De approximationer som detta medför hanteras med ett antal korrekationer för bl a icke-omedelbar omblandning i distributionsvolymen samt den ovan nämnda korrektionen för att beräkningen utgår från en enkompartimentmodell. För att minimera inflytandet av olika felkällor, bl a vid skattningen av distributionsvolymen, krävs att provtagningstidpunkten anpassas efter patientens njurfunktion. Ju lägre denna kan antas vara, desto senare tas provet.

Beräkning av distributionsvolym utgår ofta från två formler för kvinnor och män, respektive. För barn är skattningen av distributionsvolymen osäker, och flerpunktsmetoden brukar oftast föredras. Vid misstänkt avvikande distributionsvolym som vid ödem och ascites kan approximationer inte användas.

Absolut och relativ GFR

Hos en ung vuxen i 20–30 års ålder är GFR cirka 180 L/dygn, eller 125 mL/min. Absolut GFR är som regel lägre hos kvinnor och sjunker med stigande ålder hos såväl kvinnor som män. Eftersom njurfunktionen är relaterad till kroppsstorlek, rapporteras ofta GFR normerat till kroppsytan (relativt GFR), vanligtvis 1,73 m² (exempelvis motsvarande en person med längd 170 cm och vikt 63 kg). Förhållandet mellan relativ och absolut GFR beskrivs närmare i Faktaruta 1.2.

Faktaruta 1.2 Absolut och relativ njurfunktion (GFR).

Absolut GFR betecknar den faktiska filtrationshastigheten hos en individ i mL/min. Den beror på individens kroppsstorlek och är därför helt olika hos ett barn och en vuxen. Genom att relatera den absoluta njurfunktionen till individens kroppsytan i förhållande till en standardiserad kroppsytan om 1,73 m² erhålls den sk relativa njurfunktionen som varierar mindre mellan njurfriska individer av olika storlek, eftersom njurarnas storlek och funktion är proportionella mot kroppsytan [54]. Relativt GFR möjliggör samma referensintervall för individer av olika storlek och utgör därmed en enhetlig grund för bedömning. Den absoluta njurfunktionen kan räknas fram från den relativa om man känner vikt och längd och beräknar kroppsytan. Absolut GFR (mL/min) = Relativ GFR (mL/min/kroppsytan (1,73 m²)) * kroppsytan (m²) / 1,73 (m²).

Det finns flera metoder för att beräkna kroppsytan ur längd och vikt, t ex Du Bois och medarbetare [55] eller Haycock [56]. Enligt Du Bois från 1916 är kroppsytan (m²) = 0,20247 * längd (m)^{0,725} * vikt (kg)^{0,425}, enligt Haycock; kroppsytan (m²) = 0,24265 * längd (cm)^{0,3964} * vikt (kg)^{0,5378}.

	Längd	Vikt	Yta
Liten	156	51	1,49
Norm	166	66	1,73
Stor	178	85	2,03

	Rel GFR (mL/min & 1,73 m ²)	Abs GFR (mL/ min)
Liten	100	86
Norm	100	100
Stor	100	117



Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 1.2 fortsättning

I figuren presenteras medelvikt och längd för kvinnor i Sverige (norm), och den minsta (liten) respektive största (stor) tjugondelen av kvinnor i Sverige. Även om skillnaden i längd och vikt är relativt stor, varierar kroppsytan och den absoluta njurfunktionen (om alla tre har samma relativa njurfunktion) med endast cirka 15 procent från den normerade medel storleken. Skillnaden mellan absolut och relativt GFR ökar i betydelse ju mer patientens kroppsytan avviker från 1,73 m². Hos t ex små barn är skillnaden mellan absolut och relativ njurfunktion betydande. Medelvärdet för kroppsytan för 1 397 undersökta patienter i Örebro var för kvinnor 1,75 m² (2,5 percentilen 1,39 m² och för män 2,01 m² (97,5 percentilen 2,44 m²) [57].

GFR – biologisk och analytisk variation

Upprepade mätningar av GFR hos en person ger resultat som varierar beroende på såväl en verklig variation i GFR som av osäkerheten i den använda mätmetoden. Även med mycket noggranna mätningar av GFR hos samma person ser man en variation på cirka 10 procent, vilket innebär att en person kan ha uppmätt GFR på 90 mL/min/1,73 m² den ena dagen och 110 mL/min/1,73 m² nästa utan att njurfunktionen egentligen förändrats.

Det finns många förklaringar till varför GFR beräknat som ett clearance av lämplig markör kan variera. Sättet att mäta GFR, avvikelser från fastställt protokoll och bristande precision i analysmetoderna spelar in liksom verklig variation av glomerulusfiltrationen under dagen och i olika fysiologiska situationer.

Krutzen och medarbetare påvisade en variationskoefficient (SD/medelvärde) på 11 procent vid upprepade mätningar av plasmaclearance av johexol [58]. Den metodologiska variationen var låg jämfört med den biologiska. Perrone och medarbetare [59] samt Levey och medarbetare [60] fann att mellandagsvariationer för renalt clearance av jotalamat, inulin och DTPA varierade mellan 6,3 och 16,6 procent. Kwong och

medarbetare visade för två GFR-mätningar med renalt jotalamat-clearance som gjordes med i medeltal 62 dagars intervall en variationskoefficient på 11,9 procent [61]. I 8 procent av bestämningarna skilde GFR-värden mer än 30 procent.

Om GFR uppmättes med renalt eller plasma inulinclearance [59,62], jotalamatclearance [60] eller Tc-DTPA-clearance [63] erhöles mellan-dagsvariationer på 1,8 till 7,6 procent [60,62,63]. Hur mycket av denna variation som orsakades av verklig variation i GFR och hur mycket som kunde hänföras till osäkerheten i metoderna att mäta GFR kunde inte avgöras.

GFR är högre under dagtid

Både GFR och renalt plasmaflöde varierar under dygnet, med högst värde under dagen. Koopman och medarbetare visade på friska frivilliga att inulinclearance var nästan 40 procent högre under dagen än under natten [64]. Även genomblödningen av njurarna ökade med 30 procent under dagtid. I en noggrant genomförd studie av van Acker och medarbetare uppmättes renalt clearance av inulin och kreatinin under åtta trettimmarsperioder hos 14 friska och 8 njursjuka [65]. Resultaten visade att GFR (mätt som renalt inulinclearance) under dagtid var cirka 21 procent högre än under nattetid hos både friska och sjuka. Utsöndringen av kreatinin och därmed kreatininclearance uppvisade däremot ingen, eller mycket liten dygnsvariation, sannolikt beroende på att den tubulära utsöndringen av kreatinin ökade under natten.

Förhöjt GFR kan ses vid typ 2-diabetes

Njurskada är en allvarlig och relativt vanlig komplikation till diabetes. En ökad urinutsöndring av albumin brukar anses vara det tidigaste tecknet på njurskada, så kallad diabetesnefropati. I takt med att albuminurin tilltar försämras njurfunktionen och GFR sjunker. En ökad glomerulär filtration, så kallad glomerulär hyperfiltration, har visats vara ett annat tidigt tecken på njurpåverkan vid typ 2-diabetes. Exempelvis fann Nelson och medarbetare år 1996 att patienter vilka nyligen diagnostiserats med typ 2-diabetes, utan och med mikroalbuminuri

(>30 mg albumin/g kreatinin i urin), hade GFR (mätt med jotalamat) som var 16 respektive 26 procent högre GFR jämfört med kontroller [66]. Liknande iakttagelser har gjorts av Jin och medarbetare år 2006 [67].

Kroppsläge påverkar inte säkert GFR

Brauner och medarbetare studerade 60 patienter med olika typer av njursjukdom och stabil njurfunktion [68]. Med en veckas intervall mättes plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA dels med patienten liggande under hela undersökningsproceduren, dels uppegående från injektionen till första provtagningen efter 180 minuter. Clearance mättes med fyra plasmaprover efter 180, 200, 220 och 240 minuter. Ingen signifikant skillnad sågs mellan de olika undersökningsprocedurerna. Liknande resultat har rapporterats av andra [69].

Kroppsansträngning sänker GFR

Både GFR och renalt plasmaflöde sjunker under kroppsansträngning. Det renala plasmaflödet kan sjunka ned till 30 procent av det normala vid mycket kraftig ansträngning. Blodet går i större utsträckning än i vila till rörelseorganen. GFR sjunker också men mindre markant, vilket leder till att filtrationsfraktionen (GFR/renalt plasmaflöde) stiger något. Cirka en timme krävs för att återställa renalt plasmaflöde. Att tillföra vätska, hydrering, kan nästan helt förhindra GFR-sänkning under kroppsarbete [70–73]. Vid mycket kraftig kroppsansträngning, så som under ett maratonlopp, stiger plasmakreatinin med cirka 30 procent direkt efter loppet men normaliseras därefter som regel snabbt [74].

Höga doser av protein eller aminosyror ökar GFR

Tillfällig proteinbelastning

Intag av en måltid innehållande 80 g protein i form av kokt kött (0,9–1,3 g/kg) ökade inulinclearance med upp till 50 procent hos friska frivilliga. Ökningen kom efter 2,5 timmar och varade maximalt en timme [75].

DeSanto och medarbetare undersökte 16 friska och 16 kroniskt njursjuka personer som serverades kokt nötkött (2 g protein/kg) [62]. Renalt inulin-clearance uppmättes under tre tillfällen före måltiden och under fem perioder strax efter måltiden. En GFR-ökning kunde uppmätas redan efter 30 minuter och återgick till det ursprungliga GFR-värdet efter 180 minuter. GFR-ökning efter akut proteinbelastning (också kallad funktionell reservkapacitet) kan iakttas även vid sänkt GFR. Englund och medarbetare studerade dels njurtransplanterade barn, dels vuxna som tidigare donerat en njure [76]. Efter en belastning med 1,5 g protein per kg kroppsvikt ökade GFR mätt som inulin-clearance med 20–23 procent. Intravenös infusion av aminosyror har också visat sig öka GFR [77]. En undersökning av hur GFR, mätt som inulin-clearance, förändras under en tvåtimmars intravenös infusion av en aminosyralösning till 23 friska män och kvinnor, visade att medelvärdet för GFR ökade från 106 till 146 mL/min/1,73 m² [78].

Långvarig proteinbelastning

Frank och medarbetare undersökte 24 friska män som växlade mellan en isokalorisk högprotein-diet (2,4 g protein/kg/24 timmar) och en normalproteindiet (1,2 g protein/kg/24 timmar) under 7 dagar. GFR-medelvärdet var 141 mL/min under högproteindieten och 125 mL/min under normalproteindieten och dessa skillnader var signifikanta. GFR mättes som plasmaclearance av sinistrin som är en inulinanalog [79]. Wiseman och medarbetare jämförde njurfunktionen hos 18 veganer med 18 kontroller under två veckor [80]. GFR mättes med plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA och man noterade ett signifikant lägre värde för veganerna (100 jämfört med 116 mL/min/1,73 m²). I en annan studie noterades dock ingen skillnad på GFR efter hög- respektive lågproteinkost under två veckor [81].

Graviditet ökar GFR

Under en normal graviditet ökar GFR, ökningen är vid andra trimestern och framåt cirka 50 procent. Renalt plasmaflöde stiger med cirka 25 procent; ökningen är störst under de två första trimestrarna [82,83]. Hyperfiltrationen normaliseras snabbt efter förlossningen.

Den normala menstruationscykeln påverkar också GFR, om än i mindre grad. En liten men signifikant stegring av ^{51}Cr -EDTA-clearance sågs efter ägglossning [84].

Rökning sänker GFR

Den akuta effekten av cigarettökning förefaller vara att GFR sjunker medan blodtryck, hjärtfrekvens och renovaskulärt motstånd ökar. Dessa effekter kunde också framkallas av nikotinnehållande tuggummi [85,86].

Extrem över- och undervikt påverkar GFR

Både kraftig under- och övervikt påverkar glomerulusfiltrationen. Aperia och medarbetare fann att tonåringar med anorexia nervosa uppvisade 30 procent lägre inulinclearance än kontroller räknat per $1,73 \text{ m}^2$ kroppsyta. Vid jämförelse av absoluta GFR-värden var medelvärdet för gruppen med anorexia nervosa nästan 40 procent lägre [87]. Extremt överviktiga patienter studerades före och efter i genomsnitt 48 kg viktnedgång efter magsäcksplastik [88]. Före kirurgi var absolut renalt inulinclearance (mL/min) 60 procent högre hos de överviktiga jämfört med kontroller. Efter viktreduktion sjönk inulinclearance hos de opererade patienterna med 24 procent i absoluta värden, men bara med cirka 10 procent efter omräkning till relativa värden (mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$).

Referensintervall för GFR

Referensintervall för en variabel anger den spridning i variabelvärden mellan olika individer som förekommer i en frisk population. I det följande anges som referensintervall medelvärde ± 2 standarddeviationer för stickprovet. Om stickprovet är representativt och den underliggande fördelningen normal täcker detta cirka 95 procent av populationen. Ofta citerade artiklar om referensintervall för GFR är sammanställningar av Wesson [73] samt Granerus och medarbetare [89] med data från flera källor och med varierande metod för att mäta GFR. Wesson citerar enbart undersökningar baserade på inulin, medan Granerus och medarbetare refererar undersökningar utförda med både inulin och ^{51}Cr -EDTA. Wessons studier baseras på 27 olika material med samman-

lagt 488 individer, varav 347 män och 141 kvinnor. Materialen samlades in under tidsperioden 1940–1960 och är genomgående små; bara fyra studier innehåller fler än 20 individer. Materialet har kritiserats för viss skevhet i urvalet och även för tekniska brister i de tidigaste undersökningarna [89,90].

Granerus och medarbetares översikt baseras på 8 studier publicerade mellan 1951 och 1981, samt ett opublicerat material [89]. Materialen är större än hos Wesson och varierar mellan 14 och 140 individer, tillsammans 508 individer, varav 358 män och 145 kvinnor. Alla data är omräknade till $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -nivå (renalt inulin-clearance/1,10 + 3,7) enligt Bröchner-Mortensen och medarbetare [91]. Syftet var att uppdatera Wessons siffror. Båda dessa artiklar har några år på nacken och har kompletterats av ett fåtal nyare studier, ofta utförda på potentiella njurdonatorer mellan cirka 20 och 60 år; den största av dessa är av Poggio och medarbetare och omfattar 1 057 individer [92].

GFR hos vuxna

Wesson angav att medelvärdet av GFR hos vuxna mellan 20 och 40 år var 130 mL/min/1,73 m² för män och 120 mL/min/1,73 m² för kvinnor [73]. Granerus och medarbetare fann i åldersgruppen 26–33 år ett GFR på 105 mL/min/1,73 m² men inga könsskillnader i GFR [89]. Senare undersökningar har oftast hamnat nära Granerus och medarbetares lägre siffror för nivå och spridning av GFR [90,93–96]. Vare sig Slack, Grewal eller Hamilton och medarbetare [90,94,95] hittade i likhet med Granerus och medarbetare [89] någon statistiskt signifikant skillnad mellan mäns och kvinnors GFR efter justering för skillnader i kroppstorlek. Berg fann med inulin-clearance hos potentiella njurdonatorer mellan 20 och 30 år ett GFR på 119 respektive 102 mL/min/1,73 m² för män respektive kvinnor [97]. Skillnaden i GFR mellan män och kvinnor var signifikant i denna åldersgrupp. Ingen skillnad förelåg dock i GFR mellan män och kvinnor i den undersökta populationen som helhet, omfattande individer upp till 67 år. I en studie omfattande 1 057 presumtiva njurdonatorer fann Poggio och medarbetare signifikant högre GFR hos kvinnor, men ansåg inte att skillnaden på knappt 3 procent var kliniskt relevant [92]. GFR-nivåer för vuxna i olika studier sammanfattas i Tabell 1.3.

Tabell 1.3 GFR-nivåer (± 2 SD) för friska vuxna kvinnor och män. Data från nio olika studier för den åldersgrupp där maximalt GFR uppmättes. I högra kolumnen anges vilken markör som användes för att mäta GFR.

Förste författare År Referens	Ålder (år)	Antal	GFR ± 2 SD	Markör
Berg 2006 [97]	20–30	24	119 \pm 24 (män) 102 \pm 30 (kvinnor)	Inulin
Bäck 1989 [93]	20–50	49	100 \pm 22 (män)	Johexol
Granerus 1981 [89]	18–39, medelålder 30	97	105 \pm 26 (ingen könsskillnad)	⁵¹ Cr-EDTA (omräknad till inulinnivå)
Grewal 2005 [94]	20–40	187	103 \pm 30 (ingen könsskillnad)	⁵¹ Cr-EDTA
Hamilton 2000 [95]	16–60	201	109 \pm 30 (ingen könsskillnad)	⁵¹ Cr-EDTA
Poggio 2009 [92]	18–25	104	110 (90–136, män) 122 (91–148, kvinnor) (median 5%–95% percentil)	Jotalamat
Slack 1976 [90] (ingår i Granerus 1981) [89]	20 år	Uppgift saknas	118 (ingen könsskillnad)	Inulin
Sterner 2008 [96]	19–36	20	119 \pm 28 (män + kvinnor)	Inulin
Wesson 1969 [73]	20–40	Cirka 130	130 \pm 46 (män) 120 \pm 34 (kvinnor)	Inulin

⁵¹CR-EDTA = Chromium Ethylenediaminetetracetate acid; GFR = Glomerular filtration rate; SD = Standard deviation

GFR hos barn

Flera författare har funnit att den glomerulära filtrationen, relaterad till kroppsytan, ökar till vuxenvärden relativt tidigt, vid cirka ett till två års ålder [98,99]. I ett material om 623 barn där ingen hade urinvägsinfektion uppmättes GFR vid cirka en månads ålder till 52 mL/min/1,73 m² för att sedan öka till 104 ± 40 mL/min/1,73 m² vid två års ålder, en siffra som stämmer väl med vad som rapporterats för unga vuxna. I ett material av 50 friska barn, 10,1 (SD 4,6) år gamla uppmättes GFR med renalt inulin-clearance till 116 ± 22 mL/min/1,73 m² [100].

GFR sjunker med åldern

Flera studier visar att GFR sjunker med stigande ålder, även om meningarna går isär om när den åldersrelaterade nedgången inleds. Wesson fann att vuxenvärden behölls till cirka 45–50 års ålder för att sedan sjunka med 13 mL/min/1,73 m² per tioårsperiod [73]. Undersökningarna omfattade individer upp till cirka 90 års ålder. Granerus och medarbetare angav att minskningen av GFR var 4 mL/min/1,73 m² per 10 år mellan 20 och 50 år, och 10 mL/min/1,73 m² per 10 år efter 50 år [89]. Materialet omfattade individer upp till 75 års ålder. Poggio och medarbetare rapporterade liknande siffror, 3,8 mL/min/1,73 m² per 10 år upp till 45 års ålder och därefter 7,5 mL/min/1,73 m² per 10 år [92]. I en retrospektiv studie omfattande 141 njurdonatorer mellan 20 och 60 år fann Slack och medarbetare likaså en nedgång i GFR med 4 mL/min/10 år från 20-årsåldern [90]. Andra studier finner att GFR bibehålls upp till 40-årsåldern eller längre [93–95]. Berg fann att GFR minskade med ålder hos män mellan 20 och 50 år, men inte hos kvinnor [97]. Efter cirka 50 års ålder rapporterar samtliga studier en nedgång i GFR. Wesson samt Granerus och medarbetare kvantifierar denna till 13 respektive 10 mL/min/1,73 m² per 10-årsperiod [73,89]. Grewal och medarbetare finner i åldersgruppen 40–63 år en nedgång med drygt 9 mL/min/1,73 m² per 10-årsperiod [94]. I grupp undersökta 79-åringar uppmätte Larsson och medarbetare med ⁵¹Cr-EDTA GFR till 70 mL/min/1,73 m² [101]. Fehrman-Ekholm och medarbetare rapporterade en nedgång i GFR mätt med johexolclearance om 10,5 mL/min/1,73 m² per 10-årsperiod mellan 70 och 110 år och konkluderade att nedgången i GFR inte accelererar efter 70 års ålder [102].

1.3 Bakgrund om kreatinin och cystatin C och hur de kan användas för att skatta GFR

I detta avsnitt presenteras de två endogena substanserna kreatinin och cystatin C, hur de kan användas för att skatta njurfunktionen och faktorer utöver njurfunktion (GFR) som påverkar plasmakoncentrationen av dessa substanser. Såväl kreatinin som cystatin C kan mätas i plasma som i serum. Det senare utgörs av den vätskefraktion som är kvar flytande efter koagulation av helblod. Koncentrationen av kreatinin och cystatin C är väsentligen densamma i plasma som i serum, och analyser i plasma dominerar numera nästan helt vid rutinmässiga kemiska analyser. I denna rapport presenteras plasma- och serumanalyser av kreatinin och cystatin C på samma sätt och utan skillnad med avseende om provtagningsmaterialet är plasma eller serum.

Kreatinin

Kreatinin, en liten kväveinnehållande molekyl (113 Da), produceras i muskelcellerna som en nedbrytningsprodukt av kreatin och från nedbrytningen av vissa födoämnen, i synnerhet kött. Tillstånd som påverkar en persons muskelmassa, och kosten, påverkar därför plasmakoncentrationen av kreatinin. Kreatinin filtreras fritt genom glomerulus och ligger hos en person med stabil njurfunktion, på en relativt jämn plasmanivå. En viss tubulär utsöndring av kreatinin förekommer också. Muskulösa personer som äter mycket kött får högre plasmakoncentration av kreatinin än tunna personer med samma njurfunktion, som inte äter mycket kött. Försämras njurfunktionen stiger plasmakoncentrationen av kreatinin. Plasmakreatinin ligger högre hos personer med stor muskelmassa. Män har därför som regel ett högre värde på plasmakreatinin jämfört med kvinnor, medan de lägsta nivåerna ses hos barn och personer med reducerad muskelmassa.

I de formler som skattar GFR från kreatinin ingår alltid en anpassning till en persons kreatininproduktion utgående från uppskattad muskelmassa och justering för varierande tubulär sekretion av kreatinin. Man utgår i dessa beräkningar från personens kön och ålder och i vissa formler också vikt och etnicitet. Ekvationerna kompenserar för medelmuskelmassan hos en person av en bestämd ålder, kön och eventuellt

angiven etnicitet, i den population som använts för att generera ekvationen ifråga. Detta gäller Cockcroft-Gault-formeln från år 1976 [103], MDRD-formeln [104], liksom CKD-EPI [105], LM-reviderad [57], och Rules kvadratiske formel [106].

På grund av att kroppssammansättning och ämnesomsättning är annorlunda hos barn gäller de formler som används för vuxna inte för individer under 18 år. Dock är LM-formeln ett undantag, eftersom den inte endast kompenserar för den minskning i muskelmassa, som äger rum med ökande ålder utan också tar hänsyn till den relativt sett mindre muskelmassan hos barn under 18 år [57].

Faktaruta 1.3 De mest använda plasmakreatininbaserade formelerna för skattning av njurfunktion.

Cockcroft-Gault (CG) från år 1976 är den klassiska formeln [103]. Beräkning av GFR utgående från endogent kreatininclearance enligt CG baseras på ett antagande att produktion och utsöndring av kreatinin i urin kan beräknas för en individ med kunskap om ålder, kön och vikt. eGFR beräknas från en kvot mellan den beräknade utsöndringen och plasmakoncentrationen av kreatinin. Den ursprungliga beräkningen validerades på 236 vita män i olika åldrar. Formeln gäller endast vuxna och ger kreatininclearance som absolut eGFR (mL/min).

MDRD-formeln (Modification of Diet in Renal Disease Study) introducerades år 2000 i en amerikansk studie, där patienter med olika grad av njursvikt följdes [107]. Denna formel har kommit att användas i stor omfattning för skattning av GFR. MDRD baseras på det empiriska sambandet mellan med jotalamat uppmätt renalt clearance (mGFR) och koncentrationen av plasmakreatinin hos 1 628 män och kvinnor med olika grad av njursvikt och med olika ålder och etnicitet (svart/icke svart). Formeln gäller endast vuxna och ger relativt eGFR (mL/min/1,73 m²).

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 1.3 fortsättning

CKD-EPI-formeln från år 2009 är en vidareutveckling av MDRD-formeln. Utgående från mätningar av GFR med renalt jotalamatclearance och analys av plasmakreatinin hos 8 254 personer med varierande njurfunktion upprättades en formel för att skatta GFR utgående från koncentrationen av plasmakreatinin, ålder, kön och etnicitet [105]. Denna formel validerades sedan på ytterligare 3 896 individer hos vilka GFR uppmäts med olika referensmetoder. Formeln gäller endast vuxna och ger relativt eGFR (mL/min/1,73m²).

Afroamerikaner i USA har större muskelmassa än icke svarta, vilket har medfört att såväl MDRD- som CKD-EPI-formeln inkluderar en faktor om etnicitet (svart/icke svart) och på motsvarande sätt en faktor för kön (kvinna/man).

Lund-Malmö(LM)-formlerna, som presenterades successivt under perioden 2006–2011, är alla baserade på en väl karakteriserad kohort (n=850) av vuxna i Skåne med utnyttjande av IDMS-spårbara metoder för analys av kreatinin [57,108,109]. Den mest utprövade bland LM-formlerna, LM-reviderad (LM-rev), skattar relativt GFR utifrån kreatinin, ålder och kön [108]. Formeln är främst avsedd att tillämpas på vuxna, men valideringsresultat för barn redovisas i Kapitel 3.2 i denna rapport. Det finns också LM-formler som utnyttjar längd, vikt och kön för att väva in skattad fettfri kroppsvikt (lean body mass; LM-LBMREL) i skattningen av relativt GFR [57] eller absolut GFR i mL/min (LM-LBMABS) [109].

Schwartz-formeln. För barn som har mycket lägre muskelmassa och större relativ kroppsyta används som regel speciellt framtagna formler för att skatta GFR från plasmakreatinin [110,111]. De första formlerna kom redan år 1976 [110,111]. Dessa kom att behöva justeras efter att nya och IDMS kalibrerade analyser av kreatinin användes [112]. Den senaste eGFR-formeln för barn baserades på jämförelser med mGFR (johexol) från 349 barn i åldern 1–16 och ger relativt eGFR (mL/min/1,73 m²) [113]. Samtliga formler redovisas i Kapitel 9.

En individs muskelmassa kan ibland avvika från medelmuskelmassan för en person av samma kön, ålder och i den population som använts för att utveckla ekvationen. Detta medför risk för kraftig felaktig skattning av GFR vilket kan få negativa konsekvenser för patienten. Det gäller

särskilt patienter med reducerad muskelmassa, t ex vid förlamning, uttalad fysisk inaktivitet, anorexia nervosa, malnutrition, proteinbrist och andra tillstånd med svår undernäring där GFR kan komma att överskattas [114–117]. Det motsatta kan gälla vid idrottsutövande och ”kroppsbyggande”.

Etnicitetstermen i några av de kreatininbaserade formlerna baseras på att det är stor skillnad på medelmuskelmassan hos individer av en viss ålder och ett visst kön i olika etniska populationer. Således har det beskrivits att faktorn 1,21 behöver användas för afroamerikaner, faktorn 0,76 eller 0,81 för japanska populationer [118,119], faktorn 1,23 för kinesiska populationer [120] och faktorn 0,74 för koreanska populationer [121] i olika varianter av MDRD-ekvationen. Ålder och kön hos en individ är oftast lätt att bestämma, men vilken etnicitet någon tillhör är inte objektivet verifierbart i många fall. Om individen själv, eller dennes vårdgivare, anger felaktig etnicitet, kan det uppstå fel på 20–30 procent vid skattningen av GFR utgående från kreatinin.

Kreatinin produceras inte enbart från en persons egna muskler utan finns också i de muskler personen förtärt i form av köttmåltider. Efter måltider med mycket kött, speciellt kokt kött, kan en persons plasmahalt av kreatinin öka påtagligt [122–124], vilket då påverkar skattningen av GFR [125]. Intag av köttprodukten kreatin som kosttillskott, något som idrottsutövare och kroppsbyggare ibland använder för att bygga muskler, omvandlas till kreatinin och medför tydlig ökning av plasmakreatinin [126,127], vilket medför att eGFR utgående från plasmakreatinin skattas lägre. Det motsatta gäller för patienter som hänvisas till att följa en proteinfattig kost, något som är vanligt vid mer uttalad (Stadium 4 och 5 av kronisk njursjukdom) och tilltagande njursvikt, sänker plasmakreatinin. Därmed ökar eGFR utgående från kreatinin, trots att njurfunktionen mätt med mer noggranna metoder (Kapitel 3.1) inte påverkats.

Ett ytterligare problem med kreatinin är att detta ämne inte endast filtreras genom glomerulus utan dessutom utsöndras aktivt från plasma till urinen via så kallad tubulär sekretion. Det medför att när GFR uppmäts genom endogent kreatininclearance, där all urin samlas under

en tidsperiod (ofta 24 timmar), överskattas GFR med cirka 25 procent (Kapitel 3.1). Andelen av den eliminerade mängden kreatinin i urinen som kommer från tubulär sekretion ökar med sjunkande GFR och därmed också överskattningen av GFR om man utgår från endogent kreatininclearance [128–130]. Vid uttalad njursvikt, med GFR <10 mL/min/1,73 m², kan den tubulära sekretionen av kreatinin vara större än den via glomerulär filtration. Den tubulära sekretionen av kreatinin varierar också mellan individer och kan påverkas (sänkas) av vissa läkemedelssubstanser såsom cimetidin [131,132], salicylat [133], dronedaron [134], trimetoprim [135] och pyrimetamin [136], vilket leder till en ökad koncentration av kreatinin trots oförändrat GFR. Tyroideahormon ökar den tubulära sekretionen av kreatinin, varför kreatininkoncentrationen sjunker vid hypertyreos [137,138]. Förutom den glomerulära och tubulära utsöndringen av kreatinin förekommer en extrarenal elimination av kreatinin av okänd omfattning via bl a tarm och svettkörtlar [139].

Cystatin C

Cystatin C är ett litet protein (13,4 kDa) som produceras i alla kroppens vävnader och kärninnehållande celler. Cystatin C läcker i små mängder ut till plasma, där koncentrationen ligger konstant i relation till njurfunktionen. I likhet med kreatinin filtreras och elimineras cystatin C genom glomerulus. Till skillnad från kreatinin återresorberas cystatin C till nära 100 procent i tubuli där det bryts ned (kataboliseras). Cystatin C påverkas mindre av kroppssammansättningen, t ex muskelmassan, än vad kreatinin gör och inte alls av köttintag [125,140]. Beräkning av eGFR från cystatin C sker som regel med exempelvis en enkel potens-ekvation enligt $GFR (mL/min/1,73 m^2) = a \times \text{cystatin C} (mg/L)^{-b}$.

Cystatin C bildas dock i fettceller mer än i andra celler, och plasma-cystatin C var något högre hos 248 överviktiga personer (BMI 34,7 kg/m²) jämfört med 237 normalviktiga (BMI 22,8 kg/m²); 0,96 respektive 0,89 mg/L trots att plasmakreatinin var mycket lika; 87,1 och 88,1 µmol/L [141]. Någon mer noggrann mätning av GFR gjordes dock inte i denna studie varför grad av påverkan av fettväv på eGFR är osäker. För män och kvinnor är skillnaden i kreatininkoncentration i plasma i medel-

tal 26 procent [104] medan skillnaden i cystatin C-halt är 5–9 procent [142]. Man har specifikt studerat skillnader i kreatinin- och cystatin C-halter hos afroamerikaner och andra amerikaner. Kreatininhalten är i genomsnitt cirka 21 procent högre hos afroamerikaner medan cystatin C-halten är cirka 5–6 procent högre [143]. I den senaste omfattande genomgången av olika formlers förmåga att skatta GFR var det dock inte nödvändigt att korrigera för etnicitet vid beräkning av eGFR från cystatin C [144]. En mindre uttalad, men signifikant, variation av cystatin C finns också i förhållande till kroppssammansättningen och vissa biokemiska riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom [145,146], något som kan bero på att produktionshastigheten av cystatin C inte är identisk i alla vävnader.

Till skillnad från kreatinin påverkas produktionen av cystatin C av binjurebarkshormon exempelvis glukokortikoider. Vid behandling med höga doser, t ex vid rejektionsbehandling efter transplantation, ökar halten av cystatin C kraftigt [147,148] och i sådana situationer är det därför olämpligt att använda cystatin C för att skatta GFR [149]. Vid låga doser av glukokortikoider är påverkan på cystatin C-halten mindre tydlig och cystatin C kan därför användas för att beräkna eGFR hos njurtransplanterade med lägre underhållsdos av glukokortikoider [150–152]. Vid behandling av patienter med lupus nefrit kunde ingen skillnad i cystatin C-halt ses mellan en grupp patienter som behandlades med prednisolon (en syntetisk glukokortikoid) över respektive under 0,5 mg/kg/dygn [152]. Inte heller hos patienter med reumatoid artrit som fick underhållsbehandling med lägre doser prednisolon, noterades högre cystatin C-koncentrationer jämfört med dem som inte fick sådan behandling [153].

Cystatin C-halten påverkas också av under- respektive överfunktion av sköldkörteln (hypo- och hypertyreos). Skattningar av GFR utgående från kreatinin eller cystatin C ger divergerande resultat vid behandling av sköldkörtelfunktionen. Cystatin C-skattat GFR sjunker med stigande koncentration av sköldkörtelhormon, medan kreatininskattat GFR stiger [137,138,154]. Få undersökningar har gjorts samtidigt med en korrekt referensmetod, och det är oklart om GFR i själva verket påverkas av sköldkörtelfunktionen, eller om det endast är koncentrationen av kreatinin och cystatin C som påverkas och då i olika riktning [155]. Hos barn

med hypotyreos (underfunktion av sköldkörteln) har det dock visats att GFR (mätt med inulin-clearance) är sänkt [156].

I tvärsnittundersökningar av patienter med olika grad av ateroskleros (åderförkalkning) har en statistiskt signifikant korrelation mellan C-reaktivt protein och cystatin C iakttagits, och det har därför föreslagits att inflammation ökar syntesen av cystatin C [157]. Mot detta talar en undersökning där inflammationsgraden hos patienter följts efter elektiva (planerade) operationer med ett postoperativt inflammatoriskt påslag med stigande C-reaktivt protein, utan att cystatin C påverkats [158]. Det kan mycket väl vara så att utvecklingen av ateroskleros samvarierar med inflammation och sjunkande GFR genom ateroskleros i njurarnas artärer [159], varför stigande cystatin C korrekt indikerar sjunkande GFR.

Den renala eliminationen av cystatin C domineras helt av glomerulär filtration och någon tubulär sekretion är inte beskriven. Koncentrationen av cystatin C i urinen är därför, till skillnad från kreatinin, mycket låg. Orsaken till detta är att cystatin C återresorberas och bryts ned i tubuli efter filtrationen. I tubuli bryts cystatin C ned till sina beståndsdelar (i huvudsak aminosyror) och återförs till blodbanan. Detta medför att kroppen inte förlorar värdefulla beståndsdelar. Kreatinin är till skillnad från cystatin C en slaggprodukt, som koncentreras och blir kvar i urinen. Inget läkemedel har ännu beskrivits påverka eliminationen av cystatin C. Liksom för kreatinin föreligger en viss extrarenal elimination av cystatin C, men den är låg i jämförelse med den via njurarna [160–162].

Kreatinin och cystatin C under graviditet

Under graviditet förändras njurfunktionen i flera avseenden. GFR, mätt med renalt inulin-clearance, ökar redan tidigt under graviditeten och detta kvarstår till barnets födsel [163]. Vätskemängden i kroppen ökar också och porerna i glomerulis membraner förändras. Detta medför att såväl kreatinin- som cystatin C-baserade skattningar av eGFR ger felaktiga skattningar av GFR om formler för icke gravida används [83,134,164]. Halten av cystatin C i plasma vid slutet av graviditeten

ökar särskilt vid preeklampsi (begynnande graviditetstoxikos), något som föreslagits indikera en försämrad permeabilitet pga en proliferation av endotelcellerna i glomerulus (glomerulär endotelios) [83,134,165,166], ett tidigt tecken på preeklampsi.

Faktorer utöver njurfunktionen (GFR) som påverkar plasmakoncentrationen av kreatinin och cystatin C

Utöver de variabler som brukar beaktas i de vanliga formlerna för att skatta GFR (ålder, kön och i vissa vikt och/eller etnicitet vilka alla är relaterade till muskelmassan), finns en rad faktorer utöver njurfunktionen som direkt eller indirekt påverkar koncentrationen av kreatinin och cystatin C i plasma och därmed skattningen av GFR. De är betydligt fler och mer uttalade för kreatinin än cystatin C. Dessa faktorer sammanfattas i Tabell 1.4.

Tabell 1.4 Faktorer utöver GFR som påverkar rapporterade värden för kreatinin- respektive cystatin C i plasma.

Faktorer	Kreatinin	Cystatin C
Muskelmassa (ökande)	+++ (↑)	–
Ålder (ökande)	+++ (↓)	+ (↓)
Kön (kvinna)	+++ (↓)	+ (↓)
Etnicitet (afroamerikansk)	+++ (↑)	+ (↑)
Intag av kött	+++ (↑)	-
Tyroideafunktion (hyper- eller hypotyreos)	++ (↓↑)	++ (↑↓)
Graviditet	++(↓)	++ (↑)
Stora doser glukokortikoider	–	++ (↑)
Olika analysmetoder och brist på kalibrerad referens	+ (↓↑)	+++ (↓↑)

+++ i hög grad; ++ tydligt/i måttlig grad; + i ringa grad; – inte alls/obetydligt (↓↑) anger om koncentrationen stiger eller sjunker

Fördelningen av kreatinin och cystatin C mellan kroppens olika vätskerum och variabilitet

Kreatinin fördelar sig i kroppens hela vattenvolym, dvs i hela det extra- och intracellulära vätskerummet [167,168], medan cystatin C endast fördelar sig i kroppens extracellulära vätskerum [169]. Proportionen mellan det extracellulära rummet och kroppens vattenvolym är cirka 1:3, vilket innebär, att plasmahalten av cystatin C teoretiskt sett ska ändra sig snabbare än plasmahalten av kreatinin vid snabba förändringar i njurfunktionen. Detta har också iakttagits i kliniska undersökningar av patienter med akut njurskada [170–173].

I en undersökning av Pocock och medarbetare år 1989 studerades huruvida plasmakreatinin varierade över dagen hos 7 685 medelålders män i Storbritannien; kreatinin steg från 96 till 101 $\mu\text{mol/L}$ [174]. Tidpunkt på dagen förklarade 1,4 procent av den totala variansen av plasmakreatinin i den undersökta populationen. Reinhard och medarbetare mätte år 2009 kreatinin och cystatin C i plasma hos 21 friska och 19 njursjuka personer vid åtta olika tillfällen under lika många veckor [175]. Den intraindividella variationen (variansen) var större för cystatin C än kreatinin; 9 respektive 5 procent hos friska och 16 respektive 9 procent hos patienter med njursjukdom. I vilken utsträckning denna variation i kreatinin respektive reflekterar en verklig variation i njurfunktionen är dock inte känt. Analysmetodik kan också ha påverkat resultaten.

Riskbedömning efter olika skattningar av eGFR

Det finns ett antal prospektiva (framåtblickande) undersökningar som visar att stadiindelning utgående från plasmacystatin C ger en betydligt bättre riskbedömning avseende dödlighet i allmänhet och i synnerhet i hjärt- och kärlsjukdom, än en motsvarande bedömning utgående från plasmakreatinin (eller eGFR beräknat från kreatinin) [176–182]. Riskbedömning från plasmakreatinin utgående från den senare utvecklade formeln CKD-EPI förefaller att ge en bättre uppskattning än den utgående från den tidigare MDRD [183]. Förekomst av proteinuri och/eller hematuri innebär en ytterligare och oberoende risk [18,19] oberoende om GFR skattas från kreatinin eller cystatin C. Det prognostiska

värdet av att mäta plasmakreatinin eller cystatin C vid akut eller kronisk njursvikt har inte undersökts inom ramen för denna rapport.

1.4 Kvalitetssäkring av kreatinin- och cystatin C-analyser

Hur avancerade matematiska modeller vi än använder, blir skattningen av njurfunktionen inte noggrannare än vad den analytiska metoden medger. I detta avsnitt ges viktig bakgrundsinformation om analyskvalitet och kvalitetssäkring av kreatinin- och cystatin C-analyser i Sverige.

Till skillnad från kreatinin har det saknats en internationellt eller för den delen nationellt accepterad referensmetod och referensmaterial (kalibrator) för att mäta cystatin C [44]. Skickas samma prov av plasma till olika laboratorier i Sverige rapporterar de olika koncentrationer av cystatin C (se nedan). Detta är ett problem och medför en osäkerhet när uppmätta cystatin C-koncentrationer och eGFR från olika laboratorier ska tolkas. För analyser av kreatinin finns däremot referensmaterial och metoder som gjort att överensstämmelsen i resultat från olika laboratorier har blivit mycket bättre under de senaste åren. Analyskvaliteten hos svenska laboratorier redovisas nedan.

Bedömning av analyskvalitet genom extern kvalitetssäkring

Ett laboratorieresultat är aldrig ett exakt värde, även om det kan förefalla så av svarsrapporten från laboratoriet. För vissa analyser, t ex bestämning av koncentrationen av kreatinin i plasma, finns erkända och certifierade referensmetoder som kan mäta och korrekt rapportera ett värde. För andra analyser, t ex för koncentrationen av cystatin C i plasma, finns ännu ingen accepterad referensmetod. Då finns det inte heller något sätt att objektivt fastställa vad ett sant mätresultat är. Istället är man hänvisad till enskilda företags standardiseringar, som inte alltid är samstämmiga.

Alla laboratorieprodukter i Europa regleras av det så kallade *in vitro*-diagnostiska direktivet (in vitro diagnostics). Det innebär bl a att de

sjukhuslaboratorier som utför analyser åt sjukvården måste göra det helt enligt tillverkarens anvisningar. Både hantering av prov och kalibrering av mätinstrumentet beskrivs därför noga av respektive tillverkare. För att få en uppfattning av hur resultat från det egna analysinstrumentet förhåller sig till resultat från andra instrument av samma typ, och till resultat från andra typer av instrument, deltar alla laboratorier regelbundet i jämförelser av mätresultat mellan laboratorier (extern kvalitets-säkring eller external quality assessment, EQA). Jämförelserna går i allmänhet till så att samma provmaterial distribueras till alla laboratorier som deltar i jämförelsen. Laboratorierna känner inte till det förväntade resultatet i förväg, utan mäter provmaterialet på samma sätt som ett vanligt patientprov. Resultaten sammanställs därefter för att belysa det enskilda laboratoriets förmåga att mäta så noggrant som möjligt och för att ge en överblick av kvaliteten hos de laboratoriemetoder som rutinmässigt används.

Equalis AB ägs av Sveriges Kommuner och Landsting, Institutet för biomedicinsk laboratorievetenskap samt Svenska Läkaresällskapet och har som uppdrag att organisera denna typ av jämförelser för den svenska sjukvården. Syftet är att höja kvaliteten hos de undersökningar som används som underlag för diagnos och behandling inom hälso- och sjukvården och därmed öka patientsäkerheten.

Noggrannheten avseende analys av kreatinin i plasma

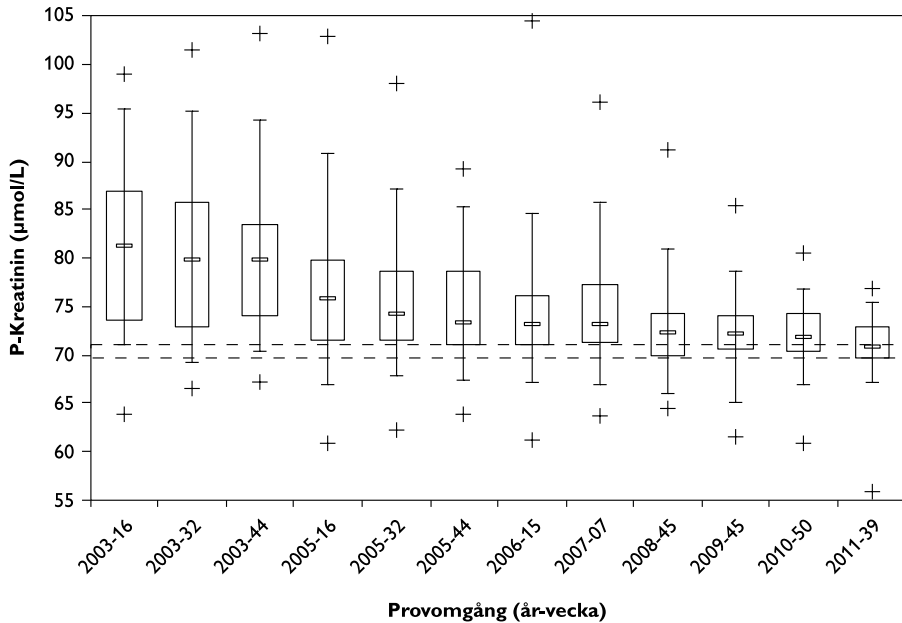
Fram till 1970-talet dominerade Jaffe-baserade kreatininmetoder, i vilka man antingen fällde eller dialyserade bort proteinerna före färgreaktionen med Jaffe-reagenset som bygger på en färgreaktion mellan kreatinin och pikrinsyra i alkalisk miljö [184]. Dessa metoder hade relativt bra förutsättningar att ge korrekta och överensstämmande resultat. När rutin-analyserna inom vården började automatiseras mättes kreatinin direkt i plasma eller serum utan föregående fällning av proteiner. De flesta laboratorier fortsatte att använda det så kallade Jaffe-reagenset, varvid ett fel introducerades och man fick falskt förhöjda värden orsakade av så kallade pseudokreatininer, huvudsakligen protein som medbestäms i Jaffe-metodernas färgreaktion. Detta blir speciellt påtagligt vid låga koncentrationer av kreatinin. Känsligheten för pseudokreatininer varie-

rar från den ena Jaffe-metoden till den andra, vilket ytterligare ökade spridningen av resultaten. Under 1980-talet introducerades enzymatiska metoder för bestämning av kreatinin. Dessa metoder påverkas inte av pseudokreatininer och kan därför ge mer korrekta resultat inom och under referensintervallet (normalområdet). När enzymatiska och Jaffe-metoder användes parallellt på laboratorierna, ökade mellanlaboratorie-spridningen ytterligare. Med tillkomsten av en referensmetod baserad på mass-spektrometri (IDMS), skapades möjlighet att mäta ett sant kreatininresultat, vilket förbättrade möjligheten att kalibrera rutinmetoderna för kreatininmätning. Den första tillverkaren som lanserade IDMS spårbara kreatininmetoder var Roche år 2002. Därefter har de flesta företag infört IDMS-kalibrering.

I det Nordiska referensintervallprojektet (NORIP 2000–2004) standardiserades referensintervallet för kreatinin till den mätnivå som erhålls med en referensmetod (IDMS). De Jaffe-metoder som användes i Sverige vid den tiden gav mycket spridda resultat. Equalis kunde visa att metodö-verensstämelsen blev bättre genom att justera kalibreringen med ett blankprov av kreatininfritt serum. Från år 2004 har de flesta svenska laboratorier med Jaffe-metod använt sig av Equalis kreatininfria serum för att kompensera för pseudokreatininer, eller så har tillverkaren själv kompenserat metoden vid kalibrering. Nivåerna av pseudokreatininer varierar kraftigt mellan olika individer. Det innebär att trots en god kalibrering av metoden, kan resultatet variera för vissa patienter beroende på vilken mätmetod som använts. Det enda sättet att eliminera problemet med pseudokreatininer är att använda enzymatiska metoder och allt fler svenska laboratorier övergår nu till att använda sådana.

Svenska sjukhuslaboratorier deltar tio gånger om året i Equalis jämförelser, där mätning av kreatinin ingår. Normalt distribueras olika provmaterial, men vid sammanlagt tolv tillfällen under perioden 2003–2011 har ett identiskt provmaterial distribuerats. De deltagande laboratorierna har inte känt till att det var identiskt provmaterial som analyserades vid dessa tillfällen. Mellanlaboratorievariationen för varje provomgång, beräknad som variationskoefficient, minskade från 10 till 5 procent mellan 2003 och 2011. Vid den senaste jämförelsen, september 2011, varierade resultaten mellan 56 och 77 $\mu\text{mol/L}$. Det sanna kreatininvärdet

för provmaterialet, okänt för de deltagande laboratorierna vid analystillfällena, var $71 \mu\text{mol/L}$ (95 % konfidensintervall $69,9\text{--}71,5 \mu\text{mol/L}$ mätt med en certifierad referensmetod).



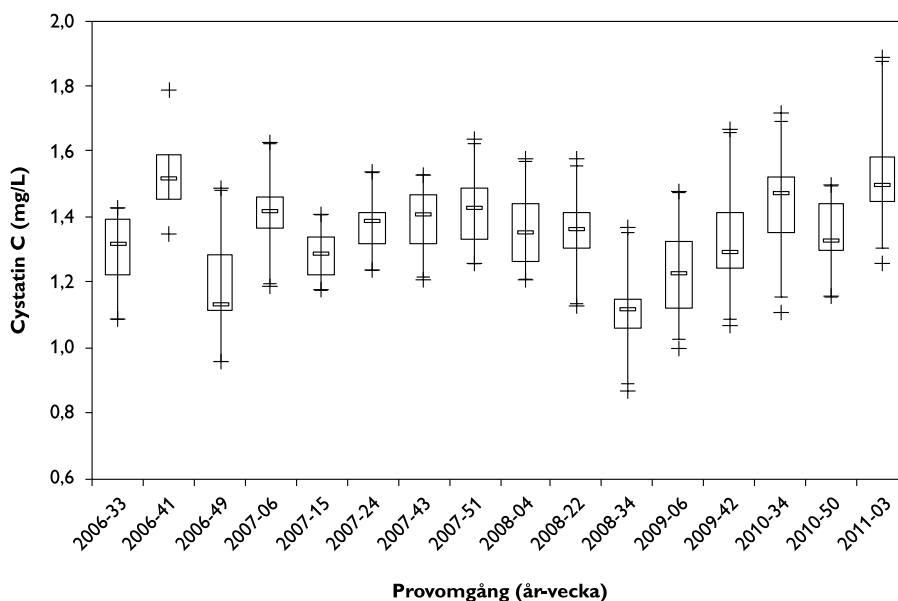
Figur 1.5 Jämförelser utförda av Equalis. Rapporterad koncentration av kreatinin i 12 nationella jämförelser från år 2003 till år 2011, där identiska provmaterial använts. I diagrammet är medianvärde, 25- respektive 75-percentil (lådan), 5- och 95-percentilvärden, samt max- och minvärde markerade. De streckade linjerna anger den certifierade koncentrationen. Ungefär 100 laboratorier har deltagit i jämförelserna.

Av Figur 1.5 framgår tydligt att både spridning och avvikelse från det sanna värdet av kreatininkoncentrationen successivt minskat mellan laboratorierna som nu närmar sig det certifierade värdet. Med andra ord är genomsnittslaboratoriet i Sverige år 2011 riktigt kalibrerat på denna nivå.

Noggrannheten avseende analys av cystatin C i plasma

Equalis har sedan år 2005 också organiserat jämförelser mellan laboratorier som mäter koncentrationen av cystatin C. Antalet laboratorier som analyserar och mäter cystatin C i Sverige har ökat från cirka 10 år 2006 till cirka 30 år 2011. De utskickade provmaterialen har bestått av färska serumpooler eller i några fall av serumprov från en enskild patient och har alltså inte varit identiskt vid de olika jämförelserna. I Figur 1.6 visas resultaten från de utskick som haft en nivå av cystatin C mellan 1,2 och 1,5 mg/L. Den genomsnittliga mellanlaboratorievariationen för varje provomgång har varit 0,12 mg/L (SD) eller 9 procent (variationskoefficient).

Mellanlaboratoriespridningen har inte minskat under perioden, utan tenderat att öka. I provomgången från mars år 2011 varierade resultaten från 1,26 till 1,89 mg/L. Anledningen till den ökade variationen är en växande skillnad i kalibreringsnivå mellan de fem olika kommersiella metoder som för närvarande finns på den svenska marknaden. Eftersom det inte har funnits någon certifierad referensmetod för att mäta cystatin C, går det inte att säga vilken metod på marknaden som ger det mest korrekta svaret.



Figur 1.6 Jämförelser utförda av Equalis. Rapporterad koncentration av cystatin C i 16 nationella jämförelser mellan åren 2006 och 2011. I diagrammet är medianvärde, 25- respektive 75-percentil (lådan), 5- och 95-percentilvärden, samt max- och minvärde markerade. Antalet laboratorier som deltagit har ökat från 10 år 2006 till ungefär 30 under 2011.

Figur 1.6 visar att rapporterade resultat varierar avsevärt och att denna variation inte har tenderat att minska under de fem år jämförelsen gjorts. Detta illustrerar tydligt följderna av att de olika metoderna för att mäta cystatin C inte är standardiserade mot en överenskommen referensmetod.

De flesta laboratorier som rapporterar cystatin C-resultat i Equalis jämförelser rapporterar också eGFR utgående från cystatin C. För beräkningen använder olika laboratorier olika formler, som inte sällan är framtagna för det enskilda laboratoriet. I den senaste jämförelsen (mars 2011) rapporterade 29 av de 34 deltagande laboratorierna ett eGFR som varierade från 30 till 61 mL/min/1,73 m² från samma prov.

Sammanfattningsvis visar Equalis jämförelser för olika laboratorier i Sverige att resultaten idag för kreatinin överensstämmer väl med det sanna värdet, medan bristen på standardisering för cystatin C ger resultat som visar stor spridning i såväl angiven koncentration som rapporterat cystatin C-baserat eGFR.

Konsekvens av att redovisa testresultaten avseende njurfunktion

I Australien, Storbritannien, USA och i många andra länder presenteras numera såväl koncentrationen av plasmakreatinin (eller cystatin C) som eGFR, dvs i mL/min/1,73 m² [185]. I USA anges eGFR numera i mer än 80 procent av de genomförda analyserna av kreatinin i plasma [44]. Kagoma och medarbetare presenterade i en systematisk översikt konsekvenserna av att laboratorier i många länder numera rapporterar eGFR beräknad med formel istället för endast koncentrationen av plasmakreatinin [186]. Tjugotvå rapporter från fem länder sammanfattades. Efter att eGFR började rapporteras, ökade antalet remisser till njurmedicinsk specialist med 13–270 procent, främst hos äldre, i synnerhet kvinnor med nedsatt njurfunktion. Huruvida detta medförde bättre hälsa och/eller minskad sjuklighet kunde inte besvaras i den översikten. Det var dock tydligt att rapportering av eGFR ökade medvetenheten om att många patienter hade nedsatt njurfunktion. Ett par undersökningar från Kanada antyder dock att rapportering av eGFR är av värde. I en undersökning från Kanada år 2012 visades att efter det att laboratorierna år 2006 började rapportera eGFR istället för bara koncentrationen av kreatinin, minskade användningen av den mindre tillförlitliga metoden endogent kreatininclearance för att skatta njurfunktionen med 23 procent [187]. I samma population noterades vidare att förskrivningen av särskilt njurskyddande läkemedel (ARB och/eller ACE-hämmare) hos gruppen äldre än 65 år med njursjukdom hade ökat med knappt 10 procent, vilket tolkades som tecken på en bättre följsamhet till aktuella behandlingsrekommendationer när eGFR börjat användas [188].

Aktuell praxis för hur njurfunktionen presenteras av svenska laboratorier redovisas i Kapitel 6. Potentiella etiska konsekvenser av en mer frekvent användning av eGFR kommenteras i Kapitel 4.

Referenser

1. Seeberger A. Njurarna. De som håller oss i balans: Karolinska Institutet; 2011.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
3. SNF. Riktlinjer för omhändertagande av patienter med njursvikt; 2007.
4. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
5. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:418-25.
6. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-46.
7. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-84.
8. McCullough K, Sharma P, Ali T, Khan I, Smith WC, Macleod A, Black C. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1812-21.
9. Svenskt njurregister; 2011.
10. Hallan SI, Vikse BE. Relationship between chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:286-91.
11. Kramer A, Stel V, Zoccali C, Heaf J, Ansell D, Gronhagen-Riska C, et al. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3557-66.
12. Stel VS, van de Luijngaarden MW, Wanner C, Jager KJ. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report-a precis. *NDT Plus* 2011;4:1-13.
13. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010;363:1833-45.
14. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1331-40.
15. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
16. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen CO, Newman AB, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:268-71.

17. Soveri I, Arnlov J, Berglund L, Lind L, Fellstrom B, Sundstrom J. Kidney function and discrimination of cardiovascular risk in middle-aged men. *J Intern Med* 2009;266:406-13.
18. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
19. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011;305:1545-52.
20. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341-52.
21. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
22. SBU. Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 193. ISBN 978-91-85413-27-0.
23. Fryckstedt J, Asker-Hagelberg C. Läkemedelsrelaterade problem vanliga på medicinakuten. *Läkartidningen* 2008;105:894-8.
24. Odar-Cederlof I, Oskarsson P, Ohlen G, Tesfa Y, Bergendal A, Hellden A, Bergman U. Läkemedelsbiverkan som orsak till inläggning på sjukhus. Vanliga medel står för merparten, visar tvärsnittsstudie. *Läkartidningen* 2008;105:890-3.
25. Paul E, End-Rodrigues T, Thylén P, Bergman U. Läkemedelsbiverkan vanlig orsak till sjukhusvård av äldre, en klinisk retrospektiv studie. *Läkartidningen* 2008;105:2338-42.
26. Stefansson B, Larsson B, Attman PO. [Hemodialysis cured severe lactic acidosis caused by metformin treatment]. *Läkartidningen* 1999;96:5622-4.
27. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function – an underestimated problem? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3164-71.
28. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Onder G, Incalzi RA. Association between glomerular filtration rate and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: the role of the estimating equation. *Drugs Aging* 2011;28:379-90.
29. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH, 3rd. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:468-70.
30. Stevens LA, Levey AS. Use of the MDRD study equation to estimate kidney function for drug dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:465-7.

31. Stevens LA, Nolin T, Levey AS. In reply to 'Estimated GFR for drug dosing: A bedside formula', 'Drug dose adjustments in patients with renal impairment', 'Use of the MDRD Study Equation for Drug Dosing', and 'Estimated GFR vs Creatinine Clearance for Drug Dosing'. *Am J Kidney Dis* 2009;54:985-6.
32. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:33-42.
33. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, Macdonald R, Rossini D, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the u.s. Preventive services task force and for an american college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2012;156: 570-81.
34. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81:351-62.
35. Christensson A, Elmståhl S. Estimation of the age-dependent decline of glomerular filtration rate from formulas based on creatinine and cystatin C in the general elderly population. *Nephron Clin Pract* 2011;117: c40-50.
36. Christensson A, Erlandsen E, Grubb A, Hansson LO, Larsson A, Lindström K, et al. Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken. Svensk förening för klinisk kemi; 2008.
37. Bäck SE. Dunkelt om uppskattad GFR. *Läkartidningen* 2009;106:1116; discussion 16-7.
38. Elinder CG, Allander SV, Farrokhnia N. [Assessment of renal function – unclear which method is best. Background to SBU investigation of endogenous markers]. *Läkartidningen* 2010;107:3138-40.
39. Hansson LO, Wadstrom J, Lipcsey M, Biglarnia A, Larsson A. [Current Swedish renal function tests must be better. Uncertain diagnosis with routine formulas – great risk of wrong drug dosages]. *Läkartidningen* 2008;105:731-4.
40. Heimbürger O, Bárány P. Välj rätt metod för beräkning av njurfunktion, frågeställningen avgör vilken metod som bör användas. *Läkartidningen* 2009;106:420-1.
41. Kallner A. [Estimated GFR – value or illusion?]. *Läkartidningen* 2009;106: 40-3.
42. Saeed A, Svensson M, Herlitz H, Samuelsson O. Bestämning av cystatin C. Inte heller ett pålitligt sätt att skatta njurfunktion ... och ganska dyrt! *Läkartidningen* 2008;105: 1588-9.
43. Inker L, Perrone RD. Assessment of kidney function: Serum creatinine; BUN; and GFR UpToDate; 2010.
44. Miller WG. Glomerular Filtration Rate: The importance of standardized serum creatinine in detecting kidney disease. *Clinical Laboratory News* 2011;37.

45. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using ⁵¹Cr-EDTA. *Clin Sci* 1969;37:169-80.
46. Torner A, Odar-Cederlof I, Kallner A, Akner G. Renal function in community-dwelling frail elderly. Comparison between measured and predicted glomerular filtration rate in the elderly and proposal for a new cystatin C-based prediction equation. *Aging Clin Exp Res* 2008;20:216-25.
47. Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:271-4.
48. Agarwal R, Bills JE, Yigazu PM, Abraham T, Gizaw AB, Light RP, et al. Assessment of iothalamate plasma clearance: duration of study affects quality of GFR. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:77-85.
49. Frennby B, Sterner G, Almen T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure--a comparison between different clearance techniques. *Clin Nephrol* 1995; 43:35-46.
50. Jagenburg R, Attman PO, Aurell M, Bucht H. Determination of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Urol Nephrol* 1978;12:133-7.
51. Manz F, Alatas H, Kochen W, Lutz P, Rebien W, Scharer K. Determination of glomerular function in advanced renal failure. *Arch Dis Child* 1977;52:721-4.
52. Stolz A, Hoizey G, Toupance O, Lavaud S, Vitry F, Chanard J, Rieu P. Evaluation of sample bias for measuring plasma iohexol clearance in kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89: 440-5.
53. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. *Clin Physiol* 1983; 3:297-305.
54. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992;232:194-201.
55. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area of height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
56. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978;93:62-6.
57. Bjork J, Back SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, et al. 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;67:678-95.
58. Krutzen E, Bäck SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 1984;104:955-61.
59. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA,

- 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990;16:224-35.
60. Levey AS, Greene T, Schluchter MD, Cleary PA, Teschan PE, Lorenz RA, et al. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1159-71.
61. Kwong YT, Stevens LA, Selvin E, Zhang YL, Greene T, Van Lente F, et al. Imprecision of urinary iothalamate clearance as a gold-standard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2010;56:39-49.
62. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Santangelo R, et al. Lithium clearance in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1991;17:166-72.
63. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G, Lorusso P, Norpoth M, Sibilia G, et al. A reappraisal of the bladder cumulative method as a reliable technique for the measurement of glomerular filtration rate. *Ren Fail* 1998;20:257-65.
64. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1989;77:105-11.
65. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, Krediet RT, Arisz L. Discrepancy between circadian rhythms of inulin and creatinine clearance. *J Lab Clin Med* 1992;120:400-10.
66. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1636-42.
67. Jin Y, Moriya T, Tanaka K, Matsubara M, Fujita Y. Glomerular hyperfiltration in non-proteinuric and non-hypertensive Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:264-71.
68. Brauner L, Westling H. On the necessity of strict bed rest during determination of 51Cr-EDTA clearance. *Clin Physiol* 1981;175-80.
69. Ott NT. A simple technique for estimating glomerular filtration rate with subcutaneous injection of (125I)iothalamate. *Mayo Clin Proc* 1975;50:664-8.
70. Castenfors J. Renal function during exercise. With special reference to exercise proteinuria and the release of renin. *Acta Physiol Scand Suppl* 1967;293:1-44.
71. Castenfors J, Piscator M. Renal haemodynamics, urine flow and urinary protein excretion during exercise in supine position at different loads. *Acta Med Scand Suppl* 1967;472:231-44.
72. Poortmans JR. Exercise and renal function. *Exerc Sport Sci Rev* 1977;5:255-94.
73. Wesson L. Renal hemodynamics in physiological states. In: *Physiology of the Human Kidney*. New York & London: Grune & Stratton; 1969.
74. Neumayr G, Pfister R, Hoertnagl H, Mitterbauer G, Prokop W, Joannidis M.

- Renal function and plasma volume following ultramarathon cycling. *Int J Sports Med* 2005;26:2-8.
75. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983;75:943-50.
76. Englund MS, Berg UB, Arfwidson K. Renal functional reserve in transplanted and native single kidneys of children and adults. *Pediatr Nephrol* 1997;11:312-7.
77. ter Wee PM, Geerlings W, Rosman JB, Sluiter WJ, van der Geest S, Donker AJ. Testing renal reserve filtration capacity with an amino acid solution. *Nephron* 1985;41:193-9.
78. Eisenhauer T, Talartschik J, Scheler F. Angiotensin converting enzyme inhibition by captopril reduces amino acid-mediated increase in glomerular filtration rate. *J Hyperten* 1986;4:S258-s60.
79. Frank H, Graf J, Amann-Gassner U, Bratke R, Daniel H, Heemann U, Hauner H. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1509-16.
80. Wiseman MJ, Hunt R, Goodwin A, Gross JL, Keen H, Viberti GC. Dietary composition and renal function in healthy subjects. *Nephron* 1987;46:37-42.
81. Wiegmann TB, Zlomke AM, MacDougall ML, Kipp DE. Controlled changes in chronic dietary protein intake do not change glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1990;15:147-54.
82. Bucht H. Studies on renal function in man; with special reference to glomerular filtration and renal plasma flow in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 1951;3:1-64.
83. Koetje PM, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman ME, Peeters LL. Pregnancy Reduces the Accuracy of the Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Cockcroft-Gault and MDRD Formulas. *Reprod Sci* 2011;18:456-62.
84. Paaby P, Brochner-Mortensen J, Fjeldborg P, Raffn K, Larsen CE, Moller-Petersen J. Endogenous overnight creatinine clearance compared with ⁵¹Cr-EDTA clearance during the menstrual cycle. *Acta Med Scand* 1987;222:281-4.
85. Halimi JM, Philippon C, Mimran A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and non-smokers. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:940-4.
86. Ritz E, Benck U, Franek E, Keller C, Seyfarth M, Clorius J. Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1798-804.
87. Aperia A, Broberger O, Fohlin L. Renal function in anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:219-24.
88. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafer U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1480-6.

89. Granerus G, Aurell M. Reference values for 51Cr-EDTA clearance as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41:611-6.
90. Slack TK, Wilson DM. Normal renal function: CIN and CPAH in healthy donors before and after nephrectomy. *Mayo Clin Proc* 1976;51:296-300.
91. Bröchner-Mortensen J, Rödbro P. Comparison between Total and Renal Plasma Clearance of [51Cr]EDTA. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:247-49.
92. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int* 2009;75:1079-87.
93. Bäck SE, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I, Borga O, Nilsson-Ehle P. Age dependence of renal function: clearance of iohexol and p-amino hippurate in healthy males. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:641-6.
94. Grewal GS, Blake GM. Reference data for 51Cr-EDTA measurements of the glomerular filtration rate derived from live kidney donors. *Nucl Med Commun* 2005; 26:61-5.
95. Hamilton D, Riley P, Miola U, Mousa D, Popovich W, al Khader A. Total plasma clearance of 51Cr-EDTA: variation with age and sex in normal adults. *Nucl Med Commun* 2000;21:187-92.
96. Sterner G, Frennby B, Mansson S, Nyman U, Van Westen D, Almen T. Determining 'true' glomerular filtration rate in healthy adults using infusion of inulin and comparing it with values obtained using other clearance techniques or prediction equations. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:278-85.
97. Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2577-82.
98. Blake GM, Gardiner N, Gnanasegaran G, Dizdarevic S. Reference ranges for 51Cr-EDTA measurements of glomerular filtration rate in children. *Nucl Med Commun* 2005;26:983-7.
99. Piepsz A, Pintelon H, Ham HR. Estimation of normal chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid clearance in children. *Eur J Nucl Med* 1994;21:12-6.
100. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2011;25:1101-08.
101. Larsson M, Jagenburg R, Landahl S. Renal function in an elderly population. A study of S-creatinine, 51Cr-EDTA clearance, endogenous creatinine clearance and maximal tubular water reabsorption. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:593-8.
102. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:73-7.
103. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16: 31-41.

104. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
105. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-12.
106. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-37.
107. Levey AS, Greene T, J.W K. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;(11):155A
108. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmo Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232–39.
109. Nyman U, Bjork J, Sterner G, Back SE, Carlson J, Lindstrom V, et al. Standardization of p-creatinine assays and use of lean body mass allow improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:451-68.
110. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976;51: 875-8.
111. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58: 259-63.
112. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1832-43.
113. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
114. Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012;44:817-27.
115. Jenkins MA, Brown DJ, Ierino FL, Ratnaik SI. Cystatin C for estimation of glomerular filtration rate in patients with spinal cord injury. *Ann Clin Biochem* 2003;40:364-8.
116. Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J, Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:524-8.
117. Viollet L, Gailey S, Thornton DJ, Friedman NR, Flanigan KM, Mahan JD, Mendell JR. Utility of cystatin C to monitor renal function in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2009; 40:438-42.
118. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, et al. Modification of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

- Study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 2007;50:927-37.
119. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-92.
120. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2937-44.
121. Lee CS, Cha RH, Lim YH, Kim H, Song KH, Gu N, et al. Ethnic coefficients for glomerular filtration rate estimation by the Modification of Diet in Renal Disease study equations in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2010;25:1616-25.
122. Jacobsen FK, Christensen CK, Mogensen CE, Andreassen F, Heilskov NS. Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *Br Med J* 1979;1:1049-50.
123. Lee HC, Mak MC, Tong RC, Siu TS, Chen PL, Ching CK, et al. Congee: a cause of gross but transient elevation in plasma creatinine concentration. *Br J Biomed Sci* 2011;68:47-8.
124. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:227-30.
125. Preiss DJ, Godber IM, Lamb EJ, Dalton RN, Gunn IR. The influence of a cooked-meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 2007;44:35-42.
126. Hultman E, Soderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol* 1996;81:232-7.
127. Robinson TM, Sewell DA, Casey A, Steenge G, Greenhaff PL. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. *Br J Sports Med* 2000;34:284-8.
128. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1982;2:337-46.
129. Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:623-9.
130. Shannon JA, Smith HW. The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J Clin Invest* 1935;14:393-401.
131. Blackwood WS, Maudgal DP, Pickard RG, Lawrence D, Northfield TC. Cimetidine in duodenal ulcer. Controlled trial. *Lancet* 1976;2:174-6.
132. Burgess E, Blair A, Krichman K, Cutler RE. Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. *Ren Physiol* 1982;5:27-30.
133. Burry HC, Dieppe PA. Apparent reduction of endogenous creatinine clearance by salicylate treatment. *Br Med J* 1976;2:16-7.
134. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular

- filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG* 2008;115:109-12.
135. Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* 1975;114:802-8.
136. Opravil M, Keusch G, Luthy R. Pyrimethamine inhibits renal secretion of creatinine. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1056-60.
137. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism. *Clin Chem* 2003;49:680-1.
138. Shirota T, Shinoda T, Yamada T, Aizawa T. Alteration of renal function in hyperthyroidism: increased tubular secretion of creatinine and decreased distal tubule delivery of chloride. *Metabolism* 1992;41:402-5.
139. Jones JD, Burnett PC. Creatinine metabolism in humans with decreased renal function: creatinine deficit. *Clin Chem* 1974;20:1204-12.
140. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Greene T, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2011;79:471-7.
141. Naour N, Fellahi S, Renucci JF, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2121-6.
142. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420-31.
143. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.
144. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
145. Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen T, Njolstad I, Solbu MD, et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:927-37.
146. Rule AD, Lieske JC. Cystatin C is more than GFR, and this may be a good thing. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:795-7.
147. Gruev T, Chakalovski K, Stojceva-Taneva O, Grueva A, Trencева K. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C levels. *Journal of Medical Biochemistry* 2009;28:191-96.
148. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055-9.

149. Pöge U, Gerhardt T, Bokenkamp A, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period – influence of corticosteroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2858-63.
150. Bökenkamp A, Laarman CARC, Braam KI, Van Wijk JAE, Kors WA, Kool M, et al. Effect of corticosteroid therapy on low-molecular-weight protein markers of kidney function [5]. *Clin Chem* 2007; 53:2219-21.
151. Bökenkamp A, Van Wijk JAE, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and (beta) (2)-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123-26.
152. Silva MV, Moscoso Solorzano G, Nishida SK, Kirsztajn GM. Are serum cystatin C levels influenced by steroid doses in lupus nephritis patients? *J Bras Nefrol* 2011;33:306-12.
153. Lertnawapan R, Bian A, Rho YH, Kawai VK, Raggi P, Oeser A, et al. Cystatin C, renal function, and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2297-300.
154. Kimmel M, Braun N, Alscher MD. Influence of thyroid function on different kidney function tests. *Kidney Blood Press Res* 2011;35:9-17.
155. Karawajczyk M, Ramklint M, Larsson A. Reduced cystatin C-estimated GFR and increased creatinine-estimated GFR in comparison with iothexol-estimated GFR in a hyperthyroid patient: A case report. *J Med Case Reports* 2008;2:66.
156. Elgadi A, Verbovszki P, Marcus C, Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in children. *J Pediatr* 2008;152:860-4.
157. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
158. Grubb A, Bjork J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Ostner G, Lindstrom V. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:145-9.
159. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:1-11.
160. Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR_{CystC}) from serum cystatin C shows strong agreement with iothexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67: 801-9.
161. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154-60.
162. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. Plasma cystatin C for estimating residual GFR (rGFR) in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1072-3; author reply 73.

163. Baylis C, Davidson JM. Renal physiology in normal pregnancy. In: Johnson RJ and Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*; Mosby; 2003.
164. Strevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, Grubb A. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:141-7.
165. Strevens H, Wide-Swensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:575-80.
166. Strevens H, Wide-Swensson D, Grubb A, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, et al. Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies. *BJOG* 2003;110:825-30.
167. Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:200-22.
168. Clark WR, Mueller BA, Kraus MA, Macias WL. Quantification of creatinine kinetic parameters in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1998;54:554-60.
169. Sjöström P, Tidman M, Jones I. The shorter T1/2 of cystatin C explains the earlier change of its serum level compared to serum creatinine. *Clin Nephrol* 2004;62:241-2.
170. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;121:2117-22.
171. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3283-9.
172. Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9:R139-43.
173. Zappitelli M, Krawczeski CD, Devarajan P, Wang Z, Sint K, Thiessen-Philbrook H, et al. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Int* 2011;80:655-62.
174. Pocock SJ, Ashby D, Shaper AG, Walker M, Broughton PM. Diurnal variations in serum biochemical and haematological measurements. *J Clin Pathol* 1989;42:172-9.
175. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:831-6.
176. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, Van Lente F, Selvin E, Coresh J. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2214-22.
177. Bhavsar NA, Appel LJ, Kusek JW, Contreras G, Bakris G, Coresh J, et al. Comparison of measured GFR, serum creatinine, Cystatin C, and beta-trace protein to predict ESRD in African Americans with hypertensive CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:886,93

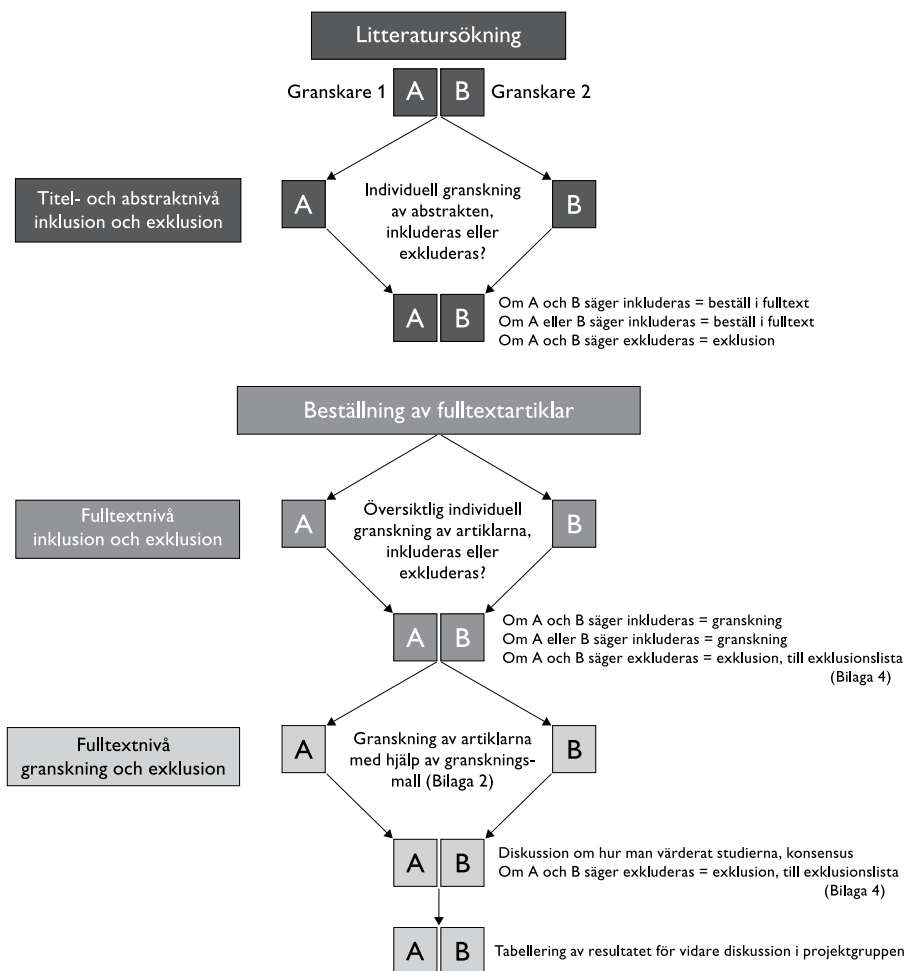
178. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Chonchol M, et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:159-64.
179. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cystatin C, mortality risk and clinical triage in US adults: threshold values and hierarchical importance. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1831-7.
180. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60.
181. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:254-61.
182. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Robles NR, et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010;209:195-203.
183. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941-51.
184. Delanghe J, Speeckaert M. Creatinine determination according to Jaffe – what does it stand for? *Nephrol Dial Transplant* 2011;4:83-6.
185. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev* 2011;32:75-9.
186. Kagoma YK, Weir MA, Iansavichus AV, Hemmelgarn BR, Akbari A, Patel UD, et al. Impact of estimated GFR reporting on patients, clinicians, and health-care systems: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2011;57:592-601.
187. Kagoma YK, Garg AX, Li L, Jain AK. Reporting of the estimated glomerular filtration rate decreased creatinine clearance testing. *Kidney Int* 2012;81:1245-7.
188. Jain AK, Cuerden MS, McLeod I, Hemmelgarn B, Akbari A, Tonelli M, et al. Reporting of the estimated glomerular filtration rate was associated with increased use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor blockers in CKD. *Kidney Int* 2012;81:1248-53.

2. Metodbeskrivning

Litteratursökning

Sökstrategierna konstruerades med hänsyn till respektive kapitelns frågeställningar. Ingen bortre tidsgräns användes. Huvudskälet till detta var att fånga upp äldre studier som undersöker noggrannheten hos metoder som används för att mäta GFR (Kapitel 3.1). Originalartiklar och översiktsartiklar skrivna på engelska, svenska, norska eller danska beaktades. Litteratursökningen gjordes tillsammans med SBU:s informations-specialist i juni-oktober 2009 med uppdatering i februari och oktober 2011. Sökningarna gjordes i PubMed, Cochrane, Embase, CINAHL och HTA-databaser. Ytterligare artiklar söktes i de vetenskapliga artiklarnas referenslistor. Detaljerade sökstrategier med avgränsningar för olika frågeställningar redovisas i Bilaga 1 (www.sbu.se/214).

De vetenskapliga artiklarnas abstrakts granskades av två bedömare i projektgruppen oberoende av varandra. En artikel beställdes i fulltext om minst en av granskarna bedömde ett abstrakt som relevant eller möjligen relevant för frågeställningarna. Artiklar i fulltext granskades därefter av båda bedömarna, oberoende av varandra. Utifrån på förhand fastställda inklusions- och exklusionskriterier, specifika för rapportens olika frågeställningar (Kapitel 3.1–3.3), bestämdes därefter om en artikel skulle inkluderas till nästa steg i granskningsprocessen. För frågeställningarna i Kapitel 3.1 och 3.3 fordrades att en studie omfattade minst 15 eller 20 patienter för att inkluderas, medan flertalet frågeställningar i Kapitel 3.2 krävde minst 100 patienter eller mätningar. Detta högre krav ställdes i Kapitel 3.2 för frågeställningar som fordrade ytterligare uppdelning av patienterna i undergrupper, exempelvis utifrån uppmätt GFR, där ett lägre krav på total studiestorlek skulle gett alltför små undergrupper. Fulltextartiklar som inte uppfyllde dessa kriterier exkluderades med angivande av huvudskälet till exklusion. Granskningsprocessen visas i Figur 2.1.



Figur 2.1 Granskningsprocessen.

Bedömning av studiekvalitet

Fulltextartiklar som bedömdes relevanta av en eller båda granskarna bedömdes med hjälp av ett granskningsformulär baserat på QUADAS [1], Bilaga 1. Systematiska översikter bedömdes med ett formulär enligt AMSTAR [2], Bilaga 2 (www.sbu.se/214). Kriterier för hög, medelhög

och låg studiekvalitet fastställdes för respektive kapitelns frågeställningar. För hög och medelhög studiekvalitet ställdes strängare krav på studiestorlek¹ i Kapitel 3.2 än i Kapitel 3.1 och 3.3. Detta beror på att frågeställningarna i Kapitel 3.2 berör breda patientgrupper, där variationen i de utvärderade formlernas noggrannhet kan förväntas vara större än mellan olika mätmetoder (Kapitel 3.1) och i specifika patientgrupper (Kapitel 3.3). Vid olika uppfattning om kvaliteten hos en studie, bedömdes artikeln också av andra personer i projektgruppen. Detsamma gällde om någon av medlemmarna i projektgruppen var författare till en artikel eller hade annan form av bindning till artikeln. Resultat från studier med hög eller medelhög kvalitet sammanställdes därefter i tabeller.

Bedömning av det sammanvägda vetenskapliga underlaget:

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanvägda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationella evidensgraderingssystemet GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [3,4]. Evidensstyrkan påverkas av försvagande eller förstärkande faktorer avseende studiedesign, så som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex typ av validering av kreatinin-baserade formler.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

¹ Med studiestorlek avses normalt antalet inkluderade patienter. I stora studier av konsekutiva patientmaterial, främst i Kapitel 3.2, redovisas antalet mätningar men sällan hur många unika patienter som dessa motsvarar. Kravet på studiekvalitet har i sådana fall istället formulerats utifrån det redovisade antalet mätningar.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överskådlig framtid. Ju svagare evidens desto osäkrare är det redovisade resultatet.

Vi valde att använda GRADE i en sammanfattande resultattabell för respektive Kapitel 3.1–3.3. Den sammanvägda evidensstyrkan startade med ⊕⊕⊕⊕. Avdrag med en eller två ⊕ gjordes för de fyra faktorer som kan minska evidensstyrkan:

Brister i studiekvalitet = risk för snedvridning av resultaten

Överförbarhet = resultaten inte generaliserbara²

Samstämmighet = motsägande resultat i olika studier

Precision i data = bristande precision pga små material eller endast en studie³.

Enligt GRADE ska risk för publikationsbias också beaktas.

Detta bedömdes inte i denna rapport.

² I Kapitel 3.2 kan överförbarhet avse den undersökta populationen eller laboratorieförhållanden.

³ I Kapitel 3.1. har avdrag för endast en studie gjorts om antalet patienter bedömts som för litet för att ge tillräckligt underlag för evidens. Om en aktuell formel inte validerats externt i en oberoende population och vid ett oberoende laboratorium i Kapitel 3.2, har avdrag för endast en studie gjorts, även om studien varit stor. Skälet är att det då finns risk för att överförbarheten av resultaten till andra laboratorieförhållanden är begränsad.

Mått, termer och utvärderingsmetoder

Utfallsmått

Utvärdering (validering) av metoder och formlers förmåga att mäta respektive skatta GFR kan utföras och redovisas på olika sätt. När det gäller redovisning av utfallsmått vid utvärdering av formler har en praxis vuxit fram inom området som många artikelförfattare idag följer [5]. I den här rapporten har vi i stor utsträckning valt att ansluta oss till denna praxis när det gäller definitioner och indelning av utfallsmåtten för bias, precision och noggrannhet (accuracy) (Faktaruta 2.1). De dominerande utfallsmåtten, som använts i rapporten är därför bias uttryckt i absoluta (mL/min eller mL/min/1,73 m²) eller relativa tal (procent) samt noggrannhet i form av P30 (andelen skattade GFR inom ±30 % av uppmätt GFR) och klassificeringsförmåga i olika GFR-intervall. Precisionen ingår som en del i noggrannheten och har därför haft mindre betydelse i våra bedömningar.

Faktaruta 2.1 Termer och mått som används för att beskriva noggrannheten hos metoder och formler för att mäta respektive skatta njurfunktion.

Beskrivningen nedan utgår från jämförelser mellan skattat och uppmätt GFR i utvärderingar av formler, men motsvarande mått används också vid jämförelser mellan uppmätt GFR och "gold standard"-mätning (renalt clearance av inulin under kontinuerlig infusion), Kapitel 3.1.

Bias

Med bias avses systematiskt fel i skattat GFR och uttrycks i den här rapporten som medel- eller medianskillnaden mellan skattat och uppmätt GFR, i absoluta tal (mL/min eller mL/min/1.73 m²) eller relativa tal (procent) [5].

Precision

Precision är ett mått på det slumpmässiga felet (litet slumpmässigt fel = hög precision) som beskriver spridningen hos de individuella felen kring genomsnittsfelen. Kan mätas som korrelation, dvs samvariation mellan skattat och uppmätt GFR, som standardavvikelse eller som kvartilavståndet (IQR, interquartile range) hos differenserna mellan skattat och uppmätt GFR.

Noggrannhet (accuracy)

Noggrannheten hos skattat GFR påverkas både av det systematiska felet (bias) och det slumpmässiga felet (precisionen). Noggrannheten kan mätas som medianvärdet av absolutfelet, RMSE (root mean square error), P10, P30, P50 eller som klassificeringsförmåga.

Absolutfelet är skillnaden mellan skattat och uppmätt GFR utan hänsyn till tecken, uttryckt i mL/min, mL/min/1.73 m² eller procent. RMSE är kvadratroten av medelvärdet av de individuella felskattningarna i kvadrat och brukar beräknas utifrån logaritmerade GFR-värden.

P30 uttrycker den procentuella andelen av absolutfelen som är mindre än 30 procent, dvs andelen skattade GFR som ligger inom ± 30 procent av uppmätt GFR. Andra procentsatser förekommer, exempelvis P10 (± 10 % av uppmätt GFR) och P50 (± 50 % av uppmätt GFR).

Klassificeringsförmåga anger andelen av formelns GFR-skattningar som hamnar inom korrekt uppmätt intervall, t ex motsvarande stadierna för kronisk njursjukdom enligt National Kidney Foundation <15 , $15-29$, $30-59$, $60-89$ och ≥ 90 mL/min/1,73 m² [6]. Klassificeringsförmågan kan uttryckas som sensitivitet och specificitet när endast en gräns används, exempelvis skattat GFR över eller under 60 mL/min/1,73 m².

Bias

Bias beräknat utifrån den omvända differensen (uppmätt minus skattat GFR) har också använts vid utvärdering av GFR-formler [7], men resultaten blir då lätt feltolkade eftersom negativa tal innebär överskattningar och omvänt. I Bland-Altmandiagram mellan uppmätt och skattat GFR (Faktaruta 2.2) kan regressionsanalyser ("trendanalyser") av bias göras för att undersöka om det systematiska felet i riktning eller storlek varierar vid olika nivåer av uppmätt GFR. Det finns även mer sofistikerade sätt att mäta bias, exempelvis genom att beräkna ytan mellan x-axeln och en linjär regressionslinje mellan uppmätt och skattat GFR i ett Bland-Altmandiagram [8]. Sådana metoder är emellertid inte allmänt spridda och har därför inte beaktats. Vi har valt att betrakta bias (över- eller underskattning) hos formler som överstiger 10 procent som avsevärd [9]. I utvärderingen av mätmetoder i Kapitel 3.1 har ett strängare krav valts – bias som överstiger 5 procent anses vara avsevärd (Tabell 2.2).

De flesta GFR-formler är framtagna genom multipel linjär regressionsanalys med uppmätt GFR som beroende variabel (y-variabel) och med cystatin C eller kreatinin tillsammans med ålder och kön som oberoende variabler (x-variabler). Sådan regressionsanalys ger, i synnerhet om den bygger på logaritmerade mätvärden, en inbyggd tendens att underskatta höga uppmätta GFR-nivåer och överskatta låga uppmätta GFR-nivåer [10]. Mer komplexa regressionsmodeller har använts vid framtagning av GFR-formler under senare år med syfte att minska omfattningen av detta problem [7,11].

Noggrannhet (accuracy)

I utvärderingen av GFR-formler har vi valt att använda P30 (andelen skattade GFR inom ± 30 % av uppmätt GFR) som det huvudsakliga måttet på noggrannheten eftersom detta mått anses som en robust standard som rekommenderas av NKF (National Kidney Foundation), och som ger användaren ett praktiskt mått på formlernas noggrannhet [5,12]. Avvikelse på 30 procent eller mer från uppmätt GFR brukar i allmänhet betraktas som ett stort fel i skattningen, dvs 1 – P30 anger hur stor andel av skattningarna som har ett stort fel [13]. Hur stor en avvikelse uttryckt i procent motsvarar i mL/min/1,73 m² varierar förstås med den uppmätta GFR-nivån. Vid låga uppmätta GFR-nivåer kan tämligen små skillnader

mellan uppmätt och skattat GFR kan leda till stora relativa fel uttryckt i procent, resulterande i ett lågt P30-värde. För höga GFR-nivåer krävs istället stora fel för att få utslag i P30 vilket kan begränsa diskrimineringsförmågan mellan olika GFR-formler (Tabell 2.1). Strängare krav på noggrannheten har föreslagits och också använts, t ex P20 [13] och P10 (Faktaruta 2.1), men är inte lika konsekvent redovisade som P30 i de inkluderade studierna. P30 kan emellertid vara missvisande, Bland-Altmandiagram används ofta för att illustrera såväl bias som noggrannhet (Faktaruta 2.2).

Tabell 2.1 Högsta tillåtna fel hos skattat GFR uttryckt i mL/min/1,73 m² för tillräcklig noggrannhet enligt P30 vid olika GFR-nivåer.

Uppmätt GFR, mL/min/1,73 m ²	Högsta tillåtna fel, mL/min/1,73 m ²	Skattat GFR med tillräcklig noggrannhet enligt P30, mL/min/1,73 m ²
15	15 × 0,3 = 4,5	10,5–19,5 (15 ± 4,5)
30	9	21–39
45	13,5	31,5–58,5
60	18	42–78
90	27	63–117

GFR = Glomerular filtration rate

Krav på tillräcklig noggrannhet hos formler och mätmetoder

För att avgöra vad som är tillräcklig noggrannhet i utvärderingen av kreatinin- och cystatin C-baserade formler i Kapitel 3.2 och 3.3 har vi valt att ansluta till NKF (National Kidney Foundation) som anser att P30 på minst 75 procent är en tillräckligt hög noggrannhet som underlag för kliniskt beslutsfattande [12]. NKF motiverade inte sitt ställningstagande i rapporten och formulerade också P30 på minst 90 procent som en målsättning inför framtiden. Vi har inom projektgruppen ansett

att ett krav på P30 på minst 75 procent är rimligt och därför valt att använda detta krav i utvärderingen av formler (Tabell 2.2). För att den tillräckliga noggrannheten ska anses vara statistiskt säkerställd har vi dessutom krävt att nedre gränsen hos ett 95 procent konfidensintervall kring P30 inte heller understiger 75 procent. Krav på tillräcklig noggrannhet enligt P10 eller klassificeringsförmåga har inte formulerats eftersom dessa mått ofta saknas i formelutvärderingarna.

Det finns inga allmänt vedertagna krav på tillräcklig noggrannhet hos de mätmetoder som utvärderas jämfört med renalt inulinclearance i Kapitel 3.1. Det är emellertid rimligt att ställa högre krav på noggrannheten hos dessa metoder än för formler. I de poolade analyserna av mätmetodernas noggrannhet som analyserats med tillgång till rådata (se metodbeskrivning nedan) har vi därför krävt ett P30 på minst 80 procent och P10 på minst 50 procent, för att noggrannheten ska anses vara tillräcklig.

Tabell 2.2 Sammanfattning av de krav på bias och noggrannhet som ställdes i rapporten vid utvärdering av metoder för att mäta GFR respektive formler för att skatta GFR.

	Metod för att mäta GFR	Formel för att skatta GFR
Bias (under- eller överskattning) ^a	<5%	<10%
Tillräcklig noggrannhet P10 ^b	≥50%	– ^c
Tillräcklig noggrannhet P30 ^b	≥80%	≥75%

^a Bias som inte uppfyller dessa krav benämns "avsevärd" i rapporten.

^b För att den tillräckliga noggrannheten ska anses vara statistiskt säkerställd krävs att nedre 95 procent konfidensintervallsgränsen inte heller understiger dessa gränser. Noggrannhet under dessa gränser benämns "otillräcklig" i rapporten.

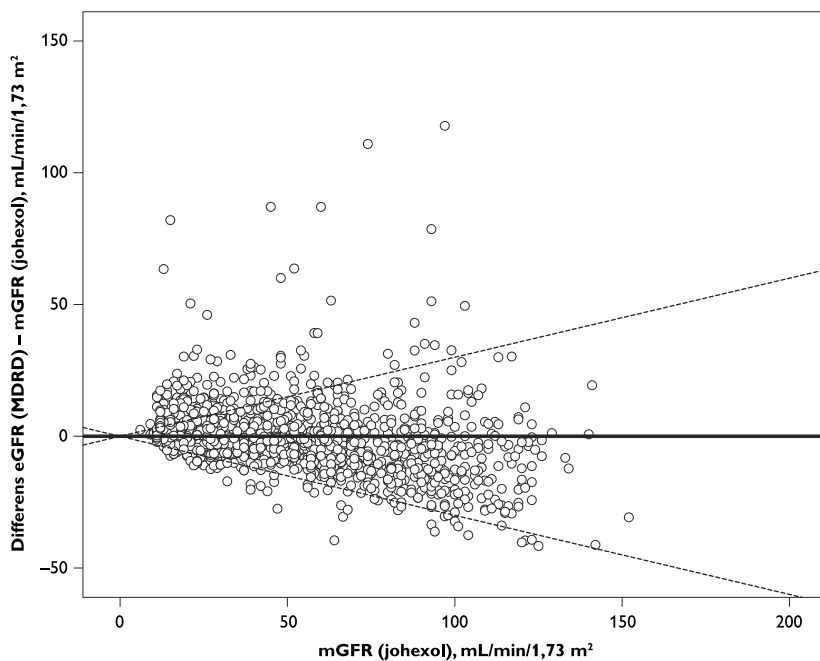
^c Inget krav på P10 formulerades, eftersom detta mått ofta saknas i publicerade formel-utvärderingar.

Följande terminologi har använts för att beskriva skillnaderna i noggrannhet, uttryckt som P30, mellan formler som jämförs i Kapitel 3.2 och 3.3:

Terminologi	Skillnad i P30, avrundat till heltal
Likvärdig noggrannhet	0–2 procentenheter
Något högre noggrannhet	3–4 procentenheter
Väsentligt högre noggrannhet	≥5 procentenheter

Faktaruta 2.2 Bland-Altmandiagram.

I ett Bland-Altmandiagram visar y-axeln differensen mellan de två metoder som jämförs, och x-axeln visar vanligtvis medelvärdet av de två metoderna [14]. Om en av metoderna har avsevärt högre noggrannhet, exempelvis om en GFR-formel jämförs med en referensmetod, bör den mer noggranna metoden (referensmetoden) redovisas på x-axeln istället för medelvärdet [15].



Figur 2.2 Bland-Altmandiagram.

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 2.2 fortsättning

Jämförelse mellan skattat GFR (eGFR) i mL/min/1,73 m² utifrån MDRD-formeln och plasmaclearance av johexol (mGFR) som referensmetod. Materialet består av 1 397 mätningar från patienter som remitterats för mätning av njurfunktion (Örebro-kohorten), [16]. De streckade linjerna visar gränserna för noggrannhet enligt P30.

De trattformade gränserna för P30 innebär att kravet på noggrannhet enligt P30 tillåter större avvikelser mellan skattat och uppmätt GFR uttryckt i mL/min/1,73 m² ju högre den uppmätta njurfunktionen är. Är majoriteten av punkterna över den horisontella nollinjen innebär det överskattning av GFR (positiv bias). En majoritet av punkterna under den horisontella nollinjen innebär istället underskattning (negativ bias).

Figur 2.2 visar att den använda MDRD-formeln i den aktuella studien överskattar njurfunktionen vid låga uppmätta GFR-nivåer och underskattar njurfunktionen vid höga GFR-nivåer. Diagrammet visar också att de GFR-skattningar med MDRD som inte uppfyller P30-kravet (enligt de streckade trattformade gränserna) oftare är överskattningar än underskattningar av GFR. Detta mönster ses som regel hos formler som etablerats med hjälp av linjär regression med logaritmerade värden av uppmätt GFR på y-axeln.

Klassificeringsförmåga

Med klassificeringsförmåga avses andelen patienter där GFR skattas i korrekt kategori motsvarande de fem stadierna för kronisk njursjukdom enligt NFK (National Kidney Foundation), dvs uppmätt GFR <15, 15–29, 30–59, 60–89, ≥90 mL/min/1,73 m² [6]. I en del studier uttrycks klassificeringsförmågan som sensitivitet och specificitet när endast två kategorier används, exempelvis GFR över eller under 60 mL/min/1,73 m². Redovisning av sensitivitet och specificitet ger emellertid endast en grov fingervisning om klassificeringsförmågan. Ett annat sätt att sammanfatta klassificeringsförmågan när endast två kategorier används är att beräkna arean under en så kallad ROC-kurva som visar alla tänkbara kombinationer av sensitivitet och specificitet hos formeln. Vi har valt

att inte redovisa ROC-arean eftersom detta mått ensamt är svårt att använda för att bedöma klassificeringsförmågan.

Prediktiva värden

Klassificeringsförmågan hos GFR-formler, men också P10 och P30, redovisas ibland uppdelat utifrån skattat GFR [7,17] och motsvarar då prediktiva värden vid utvärdering av diagnostiska test. Eftersom prediktiva värden kan variera kraftigt i olika kliniska situationer med olika förekomst och grad av njursjukdom är det viktigt att känna till det prediktiva värdet hos en GFR-formel vid olika skattade GFR-nivåer i den kliniska situation som formeln tillämpas [18]. I Kapitel 3.2 redovisas prediktiva värden hos vanligt förekommande kreatininformler baserat på en stor kohort av patienter ifrån Örebro. Man ska vara medveten om att det kan vara missvisande att göra jämförelser mellan formler uppdelat på skattade GFR-intervall, eftersom jämförelsen då kan komma att baseras på olika patienter. De patienter som exempelvis har skattat GFR under $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ enligt en formel är inte nödvändigtvis de samma som har skattat GFR under $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ enligt en annan formel. För att göra en rättvisande jämförelse av prediktiva värden hos två olika GFR-formler krävs att resultatet i en enskild studie redovisas uppdelade utifrån skattat GFR för båda formlerna samtidigt. Sådana samtidiga uppdelningar har endast undantagsvis redovisats som t ex i en artikel av Levey och medarbetare [7] samt Tabell 3.2.6 i Kapitel 3.2. Vi har därför valt att endast beakta resultat uppdelade utifrån uppmätt GFR i metaanalyserna av formlernas noggrannhet (se avsnittet om metaanalys nedan).

Utvärderingsmetoder

I rapportens utvärdering av GFR-formler beaktas endast valideringsstudier, dvs studier eller delstudier som med hjälp av empiriska data utvärderar formlers förmåga att skatta GFR (bias och/eller noggrannhet) jämfört med uppmätt GFR. Studiens kvalitet påverkas av valideringens karaktär (Faktaruta 2.3). *Extern validering* har högst kvalitet följt av *intern validering* och sist *utvecklingsvalidering* som har lägre kvalitet än de föregående.

Intern validering kan göras på flera olika sätt, där kvaliteten ökar från punkt 1 till punkt 3:

1. Uppdelningen av datamaterialet i utvecklings- och testkohort görs endast en gång, t ex Tidman och medarbetare [19].
2. *Korsvalidering*, en procedur som innebär att man upprepade gånger delar upp datamaterialet i utvecklings- och testkohort. Resultaten som redovisas bygger på genomsnittet av resultaten från de enskilda korsvaliderade testkohorterna, t ex Grubb och medarbetare [20].
3. Validering i annan population än den där formeln utvecklades, men resultaten tillåts fortfarande påverka vilken av alternativa formler som redovisas, t ex Levey och medarbetare [7].

Utvecklingsvalidering, dvs resultat som redovisas för samma kohort av patienter som används för att ta fram formelns slutgiltiga utseende och koefficienter. Initial utveckling av utseende och koefficienter hos formeln och testning av denna kan göras enligt följande:

1. Utveckling och testning i en och samma kohort helt utan uppdelning.
2. Initial utveckling på en delmängd och testning på en annan delmängd av samma kohort, t ex Levey och medarbetare [21].
3. Initial utveckling i en kohort och testning i en annan kohort, t ex Björk och medarbetare [22].

Om den formel som slutligen redovisas i en utvärdering enligt (2) eller (3) ovan har koefficienter som baseras på hela datamaterialet, och om noggrannheten hos denna formel också redovisas för hela datamaterialet klassas utvärderingen som en utvecklingsvalidering. För att valideringen ska klassas som intern fordras att noggrannheten hos den initiala formeln som byggts utifrån en delmängd av totalmaterialet (utvecklingskohorten) redovisas separat för en annan delmängd (testkohorten).

För utvecklingsvalideringar beaktas enbart resultat enligt (2) och (3). Utvecklingsvalideringar enligt (1) exkluderas.

Faktaruta 2.3 Olika typer av validering.

Studiens kvalitet påverkas av valideringens karaktär. Högst kvalitet har extern validering följt av intern validering. Lägst kvalitet har utvecklingsvalidering.

Extern validering

En extern validering definieras här som en validering som görs i en annan population och vid ett annat laboratorium än där formeln utvecklades. För att en validering ska kallas extern får inte resultatet av valideringen påverka formelns utseende (funktionsform eller koefficienter) eller vilken av alternativa formler som redovisas.

Intern validering

Formel vars utseende (funktionsform; t ex logaritmiskt eller linjärt samband, val av antropometriska/demografiska faktorer och brytpunkter för kreatininnivåer) och koefficienter bestäms utifrån en delmängd av datamaterialet (utvecklingskohort) och sedan testas och redovisas för annan delmängd av datamaterialet (testkohort). Validering som görs i annan kohort än den ursprungliga men vid samma laboratorium anses också vara intern. I en intern validering får valideringsresultaten påverka formelns utseende, koefficienter eller vilken av alternativa formler som redovisas.

Utvecklingsvalidering

Resultat som redovisas för samma kohort av patienter som används för att ta fram formelns slutgiltiga utseende och koefficienter.

Beskrivning av statistisk osäkerhet

I de inkluderade valideringsstudierna har vi jämfört bias (uttryckt i mL/min, mL/min/1,73 m² eller procent) och noggrannhet mätt som P30 hos olika formler och mätmetoder. Vi har också använt P10 och klassificeringsförmåga av olika stadier av nedsatt njursjukdom som viktiga komplement till P30 vid bedömningen av noggrannheten. Vi har beskrivit den statistiska osäkerheten genom att beräkna 95 procent konfidens-

intervall för P10, P30 och klassificeringsförmåga enligt formlerna i Faktaruta 2.4 när sådana intervall inte redovisats i enskilda studier. I studier av konsekutiva patientmaterial där mätningar av en och samma patient vid flera tillfällen inkluderats ger dessa formler alltför snäva konfidensintervall, dvs den statistiska osäkerheten undervärderas. Även om detta sällan redovisas i de enskilda studierna är vår bedömning att andelen patienter som förekommer mer än en gång i studier av konsekutiva patientmaterial är relativt litet, vilket i så fall endast skulle ge obetydlig påverkan på konfidensintervallens bredd.

Faktaruta 2.4 Konfidensintervall kring P30.

Konfidensintervallets nedre gräns = $P30 - 1,96 \times [P30 \times (1 - P30) / \text{Antal mätningar}]^{0,5}$

Konfidensintervallets övre gräns = $P30 + 1,96 \times [P30 \times (1 - P30) / \text{Antal mätningar}]^{0,5}$

Motsvarande formler kan användas för att beräkna konfidensintervall kring andra andelar såsom P10 och andelen korrekt klassade (klassificeringsförmåga).

Poolad (sammanvägd) analys

Poolad analys innebär metaanalys baserad på individuella data [23]. Ett flertal valideringsstudier av metoder för att mäta GFR redovisar resultat i spridningsdiagram eller Bland-Altmandiagram med ”gold standard”-metoden (renalt clearance av inulin under kontinuerlig administration) som jämförelse. Genom att förstora upp dessa diagram har vi kunnat mäta ut koordinaterna och därmed kunna läsa in rådata i en databas. Som en kontroll på inläsningen av rådata har förklaringsgrad och en linjär regressionsekvation beräknats för varje enskild studie och jämförts med publicerade resultat. Vid stora avvikelser har inläsningen av rådata gjorts om. Publicerade rådata eller publicerade data som vi på annat sätt haft tillgång till har också lagts in i databasen. Utifrån inlästa rådata har vi gjort en samlad beräkning (”poolad analys”) avseende bias i median,

P10 och P30 för renalt- respektive plasmaclearance för var och en av markörerna DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, johexol och jotalamat. I de poolade analyserna har studier som redovisar upprepade GFR-mätningar för hela eller delar av materialet viktats ned så att en studie inte bidrar med fler observationer än det antal unika individer den representerar. Konfidensintervall kring P10 och P30 har beräknats enligt Faktaruta 2.4. För bias i median har en icke-parametrisk metod använts vid beräkning av konfidensintervall [24]. Dessa beräkningsmetoder förutsätter oberoende observationer inom de ingående studierna och är en förenklad modell, som kan ge något för snäva konfidensintervall. Vår bedömning är emellertid att effekten av denna förenkling på de redovisade konfidensintervallen är marginell.

Metaanalys utifrån publicerade resultat

För det stora antalet studier som utvärderat endogent kreatininclearance som metod för att mäta GFR valde vi att begränsa metaanalysen till publicerade resultat och uppskatta genomsnittlig bias med 95 procent konfidensintervall enligt beskrivningen i Faktaruta 2.5. Bias uppskattades som medeltal i metaanalysen, eftersom medianbias fordrar tillgång till originaldata för att kunna beräknas. Vi har också använt metaanalys för att kunna göra samlade jämförelser av formlernas noggrannhet med P30 och klassificeringsförmåga som resultatmått. I metaanalyserna beräknas P30 samt andelen korrekt klassade, som ett vägt medelvärde utifrån redovisade resultat i de enskilda studierna (Faktaruta 2.4). Konfidensintervall hos sammanvägda resultat avseende P30 och klassificeringsförmåga i metaanalysen har beräknats enligt formlerna i Faktaruta 2.4.

Faktaruta 2.5 Metaanalys avseende bias och P30.

Sammanvägd bias

(Bias^a i studie nr 1 x precision^b i studie nr 1 + bias i studie nr 2 x precision i studie nr 2 + ... + bias i studie nr n x precision i studie nr n) / Σ precision i studie 1 - n

- ^a Bias är differensen i medeltal uttryckt i mL/min eller mL/min/1,73 m² i de enskilda studierna mellan uppmätt GFR enligt indexmetod och "gold standard"-mätning.
- ^b Precisionen beräknas som antal mätningar / (variansen hos differensen mellan enskilda mätningar och "gold standard"). I studier där variansen (standardavvikelsen i kvadrat) hos differenserna inte redovisats alls eller endast för undergrupper har denna istället uppskattats som ett vägt medelvärde av variansen i övriga studier. Denna samlade varians hos differenserna har också använts för att beräkna 95 procent konfidensintervall kring sammanvägd bias.

Sammanvägt P30

(P30 i studie nr 1 x antal mätningar i studie nr 1 + P30 i studie nr 2 x antal mätningar i studie nr 2 + ... + P30 i studie nr n x antal mätningar i studie nr n) / Σ antal mätningar i studie 1 - n

Samlade resultat avseende klassificeringsförmåga har vägts ihop på motsvarande sätt. Viktningen med precisionen respektive antalet mätningar i sammanvägningsformlerna innebär att stora studier kommer att ha större betydelse för de sammanvägda resultaten än små studier.

Kompletterande undersökningar inom projektets ram

Inom ramen för detta SBU-projekt har den reviderade LM-formeln validerats externt i jämförelse med MDRD- och CKD-EPI-formlerna i en stor kohort av patienter från Örebro [16]. Resultatet av valideringen redovisas i Kapitel 3.2 och ingår i det vetenskapliga underlaget. I slutet av projekttiden, efter avslutad litteratursökning, har projektgruppen fått tillgång till data från en ny stor patientkohort från Lund (n=3 495) och genomfört en validering av de tre nämnda kreatininbaserade formelerna även i detta material. Resultaten har betydelse för värdering av

formlernas prestanda i Sverige och är sannolikt mer representativa för dagens kreatininkalibrering än tidigare svenska valideringar. Dessa opublicerade resultat presenteras därför kortfattat i denna SBU-rapport (Bilaga 4 och 5), men har inte tillåtits påverka de evidensbaserade slutsatserna.

Projektgruppen har under projekttiden haft kontakt med doktor Lesley Inker (tidigare Stevens) vid Tufts University, Boston USA. Samarbetet har inneburit utväxling av originaldata och vi har bl a kunnat peka på kvarstående skillnader i de IDMS-spårbara enzymatiska kreatininmetoder som används i USA respektive Sverige. Jämförelserna är opublicerade men diskuteras i avsnittet *Begränsning i kreatininbaserad skattning av GFR* i Kapitel 3.2. Liknande, indirekta, jämförelser mellan kreatininmetoderna i Örebro och Lund-Malmö har genomförts och publicerats under projekttiden [16].

Utvärderingen av cystatin C-baserade formler i detta SBU-projekt har varit begränsade av att standardiserade cystatin C-mätningar saknats. Under projekttiden har en international kalibrator för cystatin C-analyser tagits fram (ERM-DA471/IFCC) [25]. Kalibratorn ger förutsättningar att avsevärt öka överensstämmelsen mellan de olika analysmetoderna och att utveckla cystatin C-formler som kan bli väsentligen oberoende av det enskilda laboratoriet. Arbete pågår med att utveckla och validera sådana generellt användbara cystatin C-formler och baseras på den ovan nämnda nya patientkohorten från Lund (n=3 495). Preliminära och opublicerade valideringsresultat redovisas i denna rapport (Bilaga 4 och 5), men har inte tillåtits påverka de evidensbaserade slutsatserna.

Referenser

1. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
2. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
4. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10.
5. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2008;21:797-807.
6. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
8. Lee CS, Cha RH, Lim YH, Kim H, Song KH, Gu N, et al. Ethnic coefficients for glomerular filtration rate estimation by the Modification of Diet in Renal Disease study equations in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2010;25:1616-25.
9. Spinler SA, Nawarskas JJ, Boyce EG, Connors JE, Charland SL, Goldfarb S. Predictive performance of ten equations for estimating creatinine clearance in cardiac patients. Iohexol Cooperative Study Group. *Ann Pharmacother* 1998;32:1275-83.
10. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:242-9.
11. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232-39.
12. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
13. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:785-95, W-270, W-71, W-72, W-73, W-74, W-75, W-76, W-77, W-78.
14. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.

15. Krouwer JS. Why Bland-Altman plots should use X, not $(Y+X)/2$ when X is a reference method. *Stat Med* 2008;27:778-80.
16. Bjork J, Jones I, Nyman U, Sjöström P. Validation of the Lund-Malmö, CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:212-22.
17. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1963-72.
18. Bjork J, Grubb A, Nyman U. Variability in diagnostic accuracy can be estimated using simple population weighting. *J Clin Epidemiol* 2009;62:54-7.
19. Tidman M, Sjöström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154-60.
20. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420-31.
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
22. Bjork J, Back SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, et al. 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;67:678-95.
23. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchensflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999;28:1-9.
24. Bjork J. *Praktisk statistik för medicin och hälsa*: Liber; 2011.
25. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-21.

3. Den systematiska litteraturöversikten

3.1 Validering av metoder för att mäta GFR

Bakgrund

Både endo- och exogena substanser har använts för att mäta GFR. Av endogena substanser är kreatinin mest använd (Kapitel 6). Exogena substanser är t ex inulin, ^{51}Cr -EDTA, DTPA, jotalamat och johexol. ^{51}Cr -EDTA har haft sin största användning i de nordiska länderna, medan jotalamat och DTPA är vanligast i USA. Johexol har på senare tid mer och mer kommit att ersätta ^{51}Cr -EDTA som GFR-markör i Sverige. I detta kapitel undersöker vi om metoder baserade på dessa substanser kan användas för att mäta GFR med tillräckligt god noggrannhet i förhållande till renalt inulinclearance. Endast metoder med tillräcklig noggrannhet kommer att godkännas som referensmetoder i Kapitel 3.2 och 3.3.

Skattning av GFR med endogena substanser, t ex kreatinin eller cystatin C bygger på att deras plasmakoncentration hos ett antal individer jämförts med clearance av exogena GFR-markörer eller endogent kreatininclearance. Det rör sig alltså om just en skattning och inte om en mätning av GFR. Renalt clearance av cystatin C kan inte mätas eftersom det tas upp i proximala tubuli och metaboliseras där. Den metod för att mäta GFR som allmänt anses utgöra ”gold standard” är renalt clearance av polysackariden inulin, mätt under en kontinuerlig infusion [1]. Mätmetoden är så etablerad att mycket av vår kunskap om GFR och hur den varierar i olika situationer bygger på mätningar utförda med denna metod. Den var därför en given referens vid undersökning av vilka andra substanser/metoder som kan användas för att mäta GFR.

Att utföra ett renalt inulinclearance är emellertid en relativt omständlig procedur vilket har medfört att metoden mer och mer har fallit ur bruk. Priset på inulin har också kraftigt höjts. I dess ställe har kommit dels andra markörsubstanser, dels andra utföranden av själva mätningen. Bytet av markörssubstans har möjliggjort exaktare analysmetoder och övergången från renala clearancemätningar till mätningar enbart i plasma efter en engångsdos av markören har reducerat kostnaden för undersökningen och förenklat för patienten. Dessa metoder har snabbt vunnit insteg och av de GFR-mätningar som idag utförs, åtminstone i Sverige, är få baserade på inulin.

För att förenkla mätningarna har man successivt minskat antalet mätpunkter som använts som beräkningsunderlag. Uppfinningsrikedomen har varit stor när det gällt att hitta den optimala kombinationen av administrationssätt och mätteknik. Från att ha krävt mätningar i både plasma och urin under flera timmar slopades urinproverna när mätning av plasmaclearance blev allmänt etablerad. Plasmamätningarna i sin tur reducerades till att bara omfatta en enda mätpunkt.

Vanligtvis görs jämförelser mellan en indexmetod, t ex skattat GFR från kreatinin- och/eller cystatin C-baserade formler och en referensmetod som är uppmätt GFR med DTPA, ^{51}Cr -EDTA, johexol, jotalamat eller endogent kreatininclearance. I detta kapitel görs jämförelser mellan dessa metoder (som blir våra indexmetoder) och renalt inulinclearance som referensmetod.

Evidensgraderade resultat

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att renalt clearance av jotalamat mäter GFR med tillräcklig noggrannhet (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att endogent kreatininclearance inte mäter GFR med tillräcklig noggrannhet (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att renalt clearance av ^{51}Cr -EDTA, plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA och johexol mäter GFR med tillräcklig noggrannhet (⊕⊕⊕○).

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att renalt clearance av johexol samt renalt clearance av DTPA mäter GFR med tillräcklig noggrannhet (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att plasmaclearance av inulin mäter GFR med tillräcklig noggrannhet (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att plasmaclearance av DTPA inte mäter GFR med tillräcklig noggrannhet (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att plasmaclearance av jotalamat mäter GFR med tillräcklig noggrannhet (⊕○○○).

Tabell 3.1.1 Sammanfattande resultat- och GRADE-tabell. Resultaten är en sammanvägning (poolad analys) av de enskilda studierna avseende metoder för att mäta GFR. Bedömning av det vetenskapliga underlaget (evidensstyrkan) avseende tillräcklig/otillräcklig noggrannhet (accuracy) för renalt clearance och

plasmaclearance för DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, johexol, jotalamat, plasmaclearance av inulin, samtliga jämförda med renalt inulin-clearance (referensmetod) för att mäta njurfunktion (GFR) i en oselektad population. Noggrannheten är uttryckt som P30, P10 och procentuell bias.

	Antal individer/ studier	Effektmått	Effektmått		Tillräcklig noggrannhet (accuracy)	Vetenskapligt underlag/ Kommentar [#]
		Noggrannhet jämfört med renalt inulin-clearance (referensmetod)	Noggrannhet jämfört med renalt inulin-clearance (referensmetod)	P10** (95% KI)		
Kriterier för tillräcklig noggrannhet		≥80%	≥50%	≤±5%		
Indexmetod						
DTPA Renalt clearance	126/5	86 (80; 92)	52 (44; 61)	-2 (-4; 2)	Ja	⊕⊕⊕⊕ Bristande samstämmighet -1 Oprecisa data -1
DTPA Plasmaclearance	89/2	56 (46; 66)	19 (11; 27)	+20 (18; 35)	Nej	⊕⊕⊕⊕ Bristar i studiekvalitet -1 Oprecisa data -1
⁵¹ Cr-EDTA Renalt clearance	198/9	93 (90; 97)	54 (47; 60)	-5 (-7; -3)	Ja	⊕⊕⊕⊕ Oprecisa data -1
⁵¹ Cr-EDTA Plasmaclearance	127/5	87 (81; 93)	51 (42; 60)	+3 (-1; 8)	Ja	⊕⊕⊕⊕ Oprecisa data -1
Johexol Renalt clearance	47/2	100 (92; 100)	53 (39; 67)	-7 (-10; 0)	Ja	⊕⊕⊕⊕ Oprecisa data -2
Johexol Plasmaclearance	172/5	86 (81; 91)	51 (43; 58)	+3 (0; 6)	Ja	⊕⊕⊕⊕ Oprecisa data -1
Jotalamat Renalt clearance	584/14	97 (95; 98)	64 (60; 68)	-1 (-2; 0)	Ja	⊕⊕⊕⊕
Jotalamat Plasmaclearance	61/1	82 (72; 92)	33 (21; 45)	+9 (0; 15)	Underlag saknas	⊕⊕⊕⊕ Bristar i studiekvalitet -1 Oprecisa data -2
Inulin Plasmaclearance	39/2	100 (91; 100)	72 (58; 86)	+2 (-3; 6)	Ja	⊕⊕⊕⊕ Oprecisa data -1 Överförbarhet -1

* P30 = Den procentuella andelen av resultaten erhållna med indexmetoden som ligger inom ±30 procent av resultaten erhållna med referensmetoden.
 ** P10 = Den procentuella andelen av resultaten erhållna med indexmetoden som ligger inom ±10 procent av resultaten erhållna med referensmetoden.
 *** Procentuell bias = medianfelet mellan index GFR och referens GFR i procent.
 # Studiekvalitet = Risk för snedvridning av resultaten. Risk för snedvridning bedöms som liten, medelstor eller stor. Överförbarhet = Generaliserbarhet till andra patientgrupper. Bristande överförbarhet = Resultaten går inte att överföra till andra patientgrupper.

KI = Konfidensintervall; Samstämmighet = Överensstämmelse mellan studier; Bristande samstämmighet = Varierande P10, P30 eller bias i enskilda studier; Precision i data = ≥100 patienter i den poolade analysen, P30, nedre 95% konfidensgräns ≥80%, P10, nedre 95% konfidensgräns ≥50%, bias ≤5% eller ett konfidensintervall som överlappar noll (vilket innebär att det inte finns någon signifikant skillnad mellan index- och referensmetod avseende bias); Oprecisa data = Vida konfidensintervall vid små material

Tabell 3.1.2 Sammanfattande resultat- och GRADE-tabell. Resultaten är en metaanalys av de enskilda studierna avseende endogent kreatininclearance för att mäta GFR. Bedömning av det vetenskapliga underlaget (evidensstyrkan) avseende noggrannhet (accuracy) för endogent kreatininclearance jämfört med renalt inulinclearance (referensmetod) för att mäta njurfunktion (GFR) i en oselektad population. Noggrannheten är uttryckt som bias.

	Antal individer/ studier	Renalt inulin-clearance, medelvärde*	Effektmått Noggrannhet jämfört med renalt inulinclearance (referensmetod)		Tillräcklig noggrannhet (accuracy) Bias $\leq \pm 5\%$	Vetenskapligt underlag/ Kommentar
			Bias**, medelvärde (95% KI)	Procentuell bias***, medel		
Indexmetod						
Endogent kreatininclearance	2 021/23	56	+14 (13; 14) Range: 0,74–48	+25	Nej	⊕⊕⊕⊕

* Enhet mL/min eller mL/min/1,73 m².

** Bias = Medelfelet mellan index GFR (endogent kreatininclearance) och referens GFR, i absoluta (mL/min) eller relativa (mL/min/1,73 m²) tal.

*** Procentuell bias = medelfelet mellan index GFR (endogent kreatininclearance) och referens GFR i procent.

KI = Konfidensintervall

Frågeställning

Vilka av metoderna endogent kreatininclearance, renalt clearance respektive plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA, DTPA, jhexol och jotalamat och plasmaclearance av inulin ger en noggrannhet för mätning av GFR som är likvärdig med renalt clearance av inulin mätt under kontinuerlig infusion med urinsamling?

Avgränsning

Eftersom vi bara studerar olika markörclearance i förhållande till renalt inulinclearance utvärderar vi inte specifikt överensstämmelsen mellan plasmaclearance och renalt clearance för enskilda markörsubstanser. Vi

jämför inte heller olika utföranden av mätning av plasmaclearance med varandra, t ex flerpunktsclearance mot enpunktsclearance.

I PICO-format:

P Population	Alla populationer (barn, vuxna, äldre och olika patientgrupper)
I Indextest	Endogent kreatininclearance, renalt clearance eller plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA, DTPA, johexol eller jotalamat samt plasmaclearance av inulin
C Referenstest ("control")	Renalt inulinclearance
O Utfall ("outcome")	Överensstämmelse mellan index- och referensmetod

Inklusionskriterier

- Studier där endogent kreatininclearance, renalt clearance respektive plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA, DTPA, johexol och jotalamat och plasmaclearance av inulin jämförts med renalt clearance av inulin mätt under kontinuerlig infusion med urinsamling.
- Jämförande undersökningar ska vara utförda inom 48 timmar.
- Minst 15 individer ska ha undersökts (minst 20 individer för kreatininclearance).
- För GFR-markörer ska mätningarna vara gjorda i plasma eller urin, dvs skintigrafiska mätningar över njurarna har inte accepterats.
- Beräkningsmetoder för plasmaclearance ska ha validerats i minst en oberoende studie.
- Den tubulära sekretionen av kreatinin ska inte ha påverkats av läkemedel, t ex cimetidin.

Krav på tillräckligt god överensstämmelse

För tillräckligt god överensstämmelse krävs att båda nedanstående krav är uppfyllda:

1. Procentuell bias ska inte överstiga 5 procent (om indexmetoden är statistiskt signifikant skild från referensmetoden).
2. För god noggrannhet krävs att minst 80 procent av resultaten av indexmätningarna ska ligga inom ± 30 procent från resultaten av referensmätningarna ($P_{30} \geq 80$ %) och minst 50 procent av resultaten av indexmätningarna inom ± 10 procent från resultaten av referensmätningarna ($P_{10} \geq 50$ %).

Statistiska metoder

En meningsfull sammanställning av resultaten från de inkluderade studierna bedömdes inte vara möjlig, eftersom resultaten rapporterades på vitt skilda sätt och med olika statistiska mått. Istället valde vi att göra sammanvägda (poolade) analyser (Kapitel 2) baserade på individdata från de enskilda studierna (Tabell 3.1.1–3.1.2). För indexmetoderna DTPA, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, johexol, jotalamat och plasmaclearance av inulin gjordes på följande sätt. GFR mätt med index- respektive referensmetoden erhöles antingen med hjälp av publicerade individdata, individdata från författarna, eller genom att använda individuella punkter i publicerade diagram och för hand mäta avståndet till x- respektive y-axeln. GFR-data kunde på detta sätt erhållas från 41 studier: För DTPA sex studier [2–7] för $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 13 studier [8–20] för johexol fem studier [3,21–24], för jotalamat 15 studier [4,5,25–37] och för plasmaclearance av inulin två studier [24,38]. En studie som undersökte plasmaclearance av inulin hos för tidigt födda barn uteslöts [39].

Därefter gjordes en sammanvägd (poolad) analys med utfallsmåtten P_{30} , P_{10} och procentuell bias, där studierna viktades med hänsyn till antal individer (Kapitel 2). Två studier kunde inte inkluderas i den sammanvägda analysen, eftersom data inte fanns tillgängliga i originalstudierna eller kunde erhållas från författarna [40,41]. För att få en uppfattning om hur väl våra mätningar från diagrammen motsvarade faktiska GFR-

värden i de enskilda studierna, jämfördes beräknade korrelationskoefficienter (r-värden) med publicerade (möjligt i 35 av 41 studier) och på samma sätt jämfördes regressionsekvationerna (när sådana fanns publicerade); överensstämmelsen var genomgående mycket god.

För indexmetoden endogent kreatininclearance beräknades endast bias i absoluta tal (medelskillnaden mellan kreatininclearance och renalt clearance av inulin uttryckt i mL/min eller mL/min/1,73 m²) för de enskilda studierna. Eftersom resultaten från studierna var entydiga, ansåg vi att detta tillvägagångssätt var tillfredsställande. Den sammanvägda analysen omfattar 23 av 52 inkluderade originalstudier [5,6,11,12, 21,34,37,42–57].

Totalt 18 originalstudier var av låg kvalitet och inkluderades inte i den sammanvägda analysen [16,58–74]. I 11 originalstudier saknades underlag för att kunna beräkna medelbias [13,39,41,75–82]. I 9 av dessa 11 studier demonstrerade författarna att kreatininclearance överskattar renalt inulininclearance i varierande grad [13,41,75–78,80–82]. De avvikande studierna rör barn [39,80].

Kvalitetskriterier

Hög kvalitet

1. Adekvat beskrivning av såväl index- som referensmetod
2. Resultatmått, minst 2 av 3 (om rådata är redovisade krävs inga speciella resultatmått):
 - Bias (medel- eller medianavvikelse, dvs index–referens, index/referens, eller regressionsekvation)
 - Precision (SD för differensen index–referens och/eller korrelationskoefficient)
 - Accuracy (t ex LOA/IQR (för differens markör–inulin), absolut fel medel/median, P30 procent eller P10 procent, Root mean square error).
3. Adekvat provtagningstid (vid plasmaclearance).

4. Adekvat urinsamling (kateterisering alternativt hydrering)
5. Minst 40 patienter.

Medelhög kvalitet

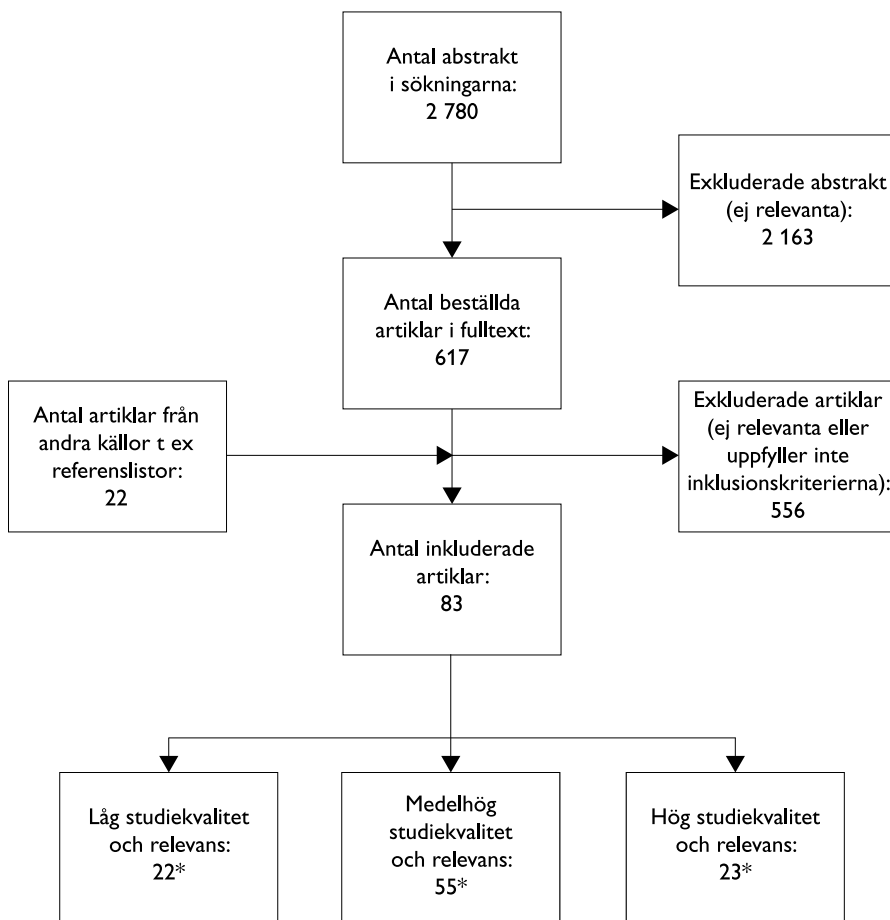
Punkterna 1, 3 och 4 ska vara uppfyllda och något resultatmått (bias, precision, accuracy) eller rådata rapporterat.

Låg kvalitet

Uppfyller inte kraven på medelhög kvalitet.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen resulterade i 2 780 abstrakts. Därutöver gjordes handsökningar i referenslistor från översiktsartiklar och artiklar i tidskrifter, vilket resulterade i 22 artiklar. Systematiska översikter inkluderades. Den slutgiltiga granskningen omfattade 639 fulltextartiklar. Av dessa var fyra systematiska översikter [84–87], som bedömdes med en granskningsmall enligt AMSTAR [88] (Bilaga 2, www.sbu.se/214), varav en inkluderades. Samtliga övriga fulltextartiklar bedömdes enligt på förhand uppställda inklusionskriterier. Åttiotre artiklar uppfyllde inklusionskriterierna och bedömdes med hjälp av en granskningsmall (Bilaga 2, www.sbu.se/214) med något modifierade QUADAS-frågor [89], se flödesschema Figur 3.1.1. Med ett undantag tabellerades endast studier med hög och medelhög kvalitet. Undantaget rörde en metod där endast en studie (med låg kvalitet) kunde identifieras. Exkluderade artiklar listades med angivande av huvudsakligt skäl till exklusion (Bilaga 3, www.sbu.se/214).



Figur 3.1.1 Flödesschema över urvalsprocessen. * Antalet bedömningar överstiger antalet inkluderade artiklar, eftersom vissa studier beskriver flera markörer och således bedömts separat för varje markör.

DTPA

Dietylntriaminpentaacetat (DTPA) har använts för att bestämma GFR sedan slutet av 1960-talet. DTPA är en kelatbindare som har egenskapen att binda metaller, där speciellt radioaktiva isotoper av indium, ytterbium och teknetium har använts i detta sammanhang. Vanligen används teknetiumisotopen ^{99m}Tc . En nackdel är att teknetium kan dissociera

från DTPA och bindas till plasmaproteiner. Detta kan medföra att GFR underskattas.

Nio studier har jämfört ^{99m}Tc -DTPA-clearance med renalt inulin-clearance [2–7,41,90,91]. I sex av dessa [3–7,41], alla av medelhög kvalitet undersöktes noggrannheten av renalt clearance av ^{99m}Tc -DTPA. Noggrannheten av plasmaclearance undersöktes i fyra studier, varav en av hög kvalitet [2], en av medelhög kvalitet [6] och två av låg kvalitet [90,91]. En studie av medelhög kvalitet redovisar data för båda clearance-metoderna [6].

Renalt clearance av DTPA

Studierna av medelhög kvalitet visade bristande samstämmighet: i tre studier underskattar renalt clearance av DTPA inulin-clearance [3,5,41] medan i tre andra studier överskattas inulin-clearance [4,6,7] (Tabell 3.1.3 samt 3.1.12).

Tabell 3.1.3 Noggrannhet och bias för renalt DTPA-clearance (individuella GFR-data kunde inte erhållas från [41]).

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/1,73 m²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Lewis [3]	28/28	15–120	79 (63; 94)	39 (21; 57)	–3 (–15; 5)
Perrone [4]	14/14*	5–130	86 (57; 98)	43 (17; 69)	+5 (–11; 15)
Petri [5]	36/25	23–123**	100 (90; 100)	64 (48; 80)	–7 (–11; –3)
Shemesh [6]	41/41	10–135	90 (81; 99)	71 (57; 85)	0 (–5; 7)
Wharton [7]	18/18	2–69**	67 (45; 88)	22 (3; 41)	+8 (–19; 37)
<i>Poolad analys</i> ***	137/126		86 (80; 92)	52 (44; 61)	–2 (–4; 2)

* Studien omfattar 17 patienter, varav bara 14 kunde identifieras för den poolade analysen.

** mL/min.

*** Den poolade analysen är baserad på antalet individer.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall

Plasmaclearance av DTPA

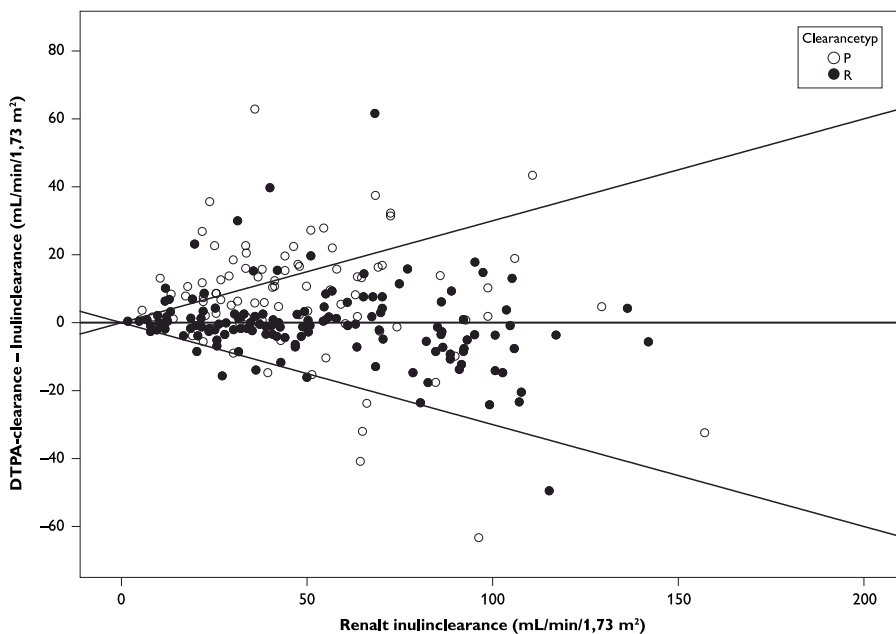
Två publikationer, en av hög och en av medelhög kvalitet [2,6] jämförde plasmaclearance av DTPA med renalt clearance av inulin (Tabell 3.1.4 samt 3.1.12). En studie jämförde plasmaclearance av DTPA med renalt inulinclearance hos 45 patienter med njursjukdom [6]. Det enda statistiska mått som redovisades var korrelationskoefficienten; denna var 0,694 vilket talar för en dålig överensstämmelse. I ett nyligen publicerat arbete visade plasmaclearance av DTPA en övervärdering av renalt inulinclearance med i medeltal 10,5 mL/min/1,73 m² [2]. I en studie av låg kvalitet övervärderade plasmaclearance av DTPA renalt inulinclearance med cirka 30 mL/min/1,73 m² [73]. Patienternas GFR varierade från mycket låga till höga värden. Plasmaprover togs tidigt, det sista redan efter 150 minuter vilket kan ha bidragit till överskattningen. Denna studie har inte redovisats i Tabell 3.1.12 och inte heller tagits med i den poolade analysen.

Tabell 3.1.4 Noggrannhet och bias för plasmaclearance av DTPA.

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/ 1,73 m²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Dai [2]	47/47	5–129	60 (46; 74)	23 (11; 36)	+25 (17; 39)
Shemesh [6]	42/42	10–135	52 (37; 67)	14 (4; 25)	+14 (–2; 34)
<i>Poolad analys*</i>	89/89		56 (46; 66)	19 (11; 27)	+20 (18; 35)

* Den poolade analysen är baserad på antalet individer.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall



Figur 3.1.2 Skillnaden mellan GFR mätt med DTPA och renalt inulin-clearance i förhållande till renalt inulin-clearance (P = Plasmaclearance; R = Renalt clearance). Gränserna för P30 är markerade. Antal renala clearance = 137 och antal plasmaclearance = 89.

Sammanfattning

Den sammanvägda analysen visar att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att renalt clearance av DTPA med tillräcklig noggrannhet kan ersätta renalt inulin-clearance (Tabell 3.1.1–3.1.2). Studierna uppvisar bristande samstämmighet.

Den sammanvägda analysen visar att plasmaclearance av DTPA ger otillräcklig noggrannhet för att ersätta renalt inulin-clearance (Tabell 3.1.1–3.1.2). Det vetenskapliga underlaget för slutsatsen är begränsat eftersom studierna baseras på oprecisa data och brister i studie kvaliteten.

⁵¹Cr-EDTA

⁵¹Cr-EDTA är ett kelatkomplex mellan etylendiamintetraacetat och en radioaktiv isotop av krom. Substansen började användas som markör för GFR år 1967 efter att tidigare ha använts bl a för att följa matsmältningen hos idisslande djur.

Fjorton studier jämför ⁵¹Cr-EDTA-clearance med renalt inulinclearance efter kontinuerlig infusion [8–20,40], (Tabell 3.1.13). Av dessa bedömdes en ha hög kvalitet [18], medan övriga var av medelhög kvalitet [8–17,19,20,40]. Mätningarna var gjorda på såväl friska individer som på patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning.

Studierna har använt olika varianter av ⁵¹Cr-EDTA-clearance (i vissa arbeten undersöks flera utföranden):

1. Renalt clearance, 9 studier [9,11–16,19,20]. Plasmanivån av markör hölls konstant genom kontinuerlig infusion, 7 studier [9,11–14,16,20], eller genom långsam absorption efter en subkutan injektion [19]. I en studie mäts renalt clearance efter en intravenös engångsinjektion av markören [15].
2. Plasmaclearance efter intravenös engångsinjektion. Metoderna att skatta arean under eliminationskurvan skiljer sig åt:
 - Tät provtagning under hela undersökningen. Arean beräknas genom att dela in eliminationskurvan enligt en bi- eller multi-exponentiell modell [8,10,17,40].
 - Provtagning enbart under eliminationsfasen med korrektion för icke-omedelbar omblandning i distributionsvolymen [13,18].

Jämförelser mellan ⁵¹Cr-EDTA-clearance och renalt inulinclearance baseras på relativt små studier där merparten omfattar färre än 20 individer. När undersökningen utförts som renala clearance med mätning i flera perioder för en och samma individ, har inte sällan mätresultatet under samtliga perioder legat till grund för jämförelsen. Sambandet mellan antalet observationer och antalet individer i studien har då inte alltid framgått.

Renalt clearance av ⁵¹Cr-EDTA

Renalt clearance av ⁵¹Cr-EDTA överensstämmer väl med renalt inulin-clearance i de flesta studier med en tendens till underskattning i storleksordningen några procent (Tabell 3.1.5). Underskattningen tillskrivs vanligen proteinbindning eller tubulär reabsorption av ⁵¹Cr-EDTA.

Jagenburg och medarbetare fann en närmast perfekt överensstämmelse mellan renala clearance av ⁵¹Cr-EDTA och inulin vid GFR-nivåer mellan cirka 2 och 12 mL/min [15]. God överensstämmelse vid låg njurfunktion är ett starkt indicium på att markörerna elimineras på samma sätt eftersom inflytandet av eventuella alternativa eliminationsprocesser ökar vid en låg filtration.

Enstaka studier avviker från mönstret men rubbar inte bilden av en generell god överensstämmelse. Heath och medarbetare fann t ex att ⁵¹Cr-EDTA-clearance underskattade GFR mätt med inulin-clearance med 14–16 procent i en studie som omfattade 39 patienter med mycket varierad GFR [14]. I denna liksom i en del andra studier finns en påtaglig spridning runt regressionslinjen i det diagram som visar sambandet mellan clearance av de två markörerna, medan andra studier uppvisar ett mer konstant förhållande. När spridningen är låg tenderar kvoten mellan clearance för markörerna också att ligga närmare 1,0.

Tabell 3.1.5 Noggrannhet och bias för renalt clearance av ⁵¹Cr-EDTA.

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/ 1,73 m²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Chantler [9]	25/21	10–158*	96 (80; 100)	76 (59; 93)	-2 (-7; 3)
Favre [11]	20/20	2–147*	100 (83; 100)	65 (44; 86)	3 (1; 9)
Gibb [12]	22/22	80–200	100 (85; 100)	59 (39; 80)	-4 (-10; 0)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.1.5 fortsättning

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/ 1,73 m ²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Hagstam [13]	29/16	30–120	97 (82; 100)	72 (56; 89)	-7 (-9; -1)
Heath [14]	39/39	0–220*	85 (73; 96)	10 (1; 20)	-21 (-25; -15)
Jagenburg [15]	33/17	2–12*	97 (84; 100)	73 (58; 88)	+1 (-2; 4)
Lavender [16]	88/28	1–157*	92 (86; 98)	64 (54; 74)	-3 (-6; 0)
Monteiro [19]	20/20	35–166	100 (83; 100)	60 (39; 81)	-6 (-14; 4)
Stamp [20]	63/15	17–180*	84 (75; 93)	44 (32; 57)	-5 (-8; -1)
Poolad analys**	339/198		93 (90; 97)	54 (47; 60)	-5 (-7; -3)

* mL/min.

** Den poolade analysen är baserad på antalet individer.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall

Plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA

Till skillnad från när renalt clearance mätts finner man istället en liten överskattning av GFR vid mätning med plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA (Tabell 3.1.6). Eftersom skillnaden i absoluta tal i regel uppgår till några mL/min, är det främst i studier av patienter med uttalat låg njurfunktion avvikelserna bedöms ha betydelse. I en studie inkluderande 15 barn med låg GFR (1–18 mL/min/1,73 m²) rapporterades en kraftig överskattning av GFR, som dock minskade när man utsträckte provtagningen till 24 timmar efter injektionen [17]. Jagenburg och medarbetare fann för patienter med låg GFR (2–12 mL/min/1,73 m²) att plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA mätt i perioden mellan 3 och 4 timmar överskattade motsvarande renala clearance med i genomsnitt drygt 4 mL/min, vilket vid den aktuella GFR-nivån kunde innebära en skillnad på mer än

100 procent [15]. När provtagningstiden utsträcktes till 24 timmar reducerades överskattningen påtagligt. Ditzel och medarbetare fann att plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA både överskattar låga GFR och underskattar höga GFR [10]. Bröchner-Mortensen och medarbetare fann en relativt konstant mindre avvikelse vid GFR-nivåer mellan 10–130 mL/min [8].

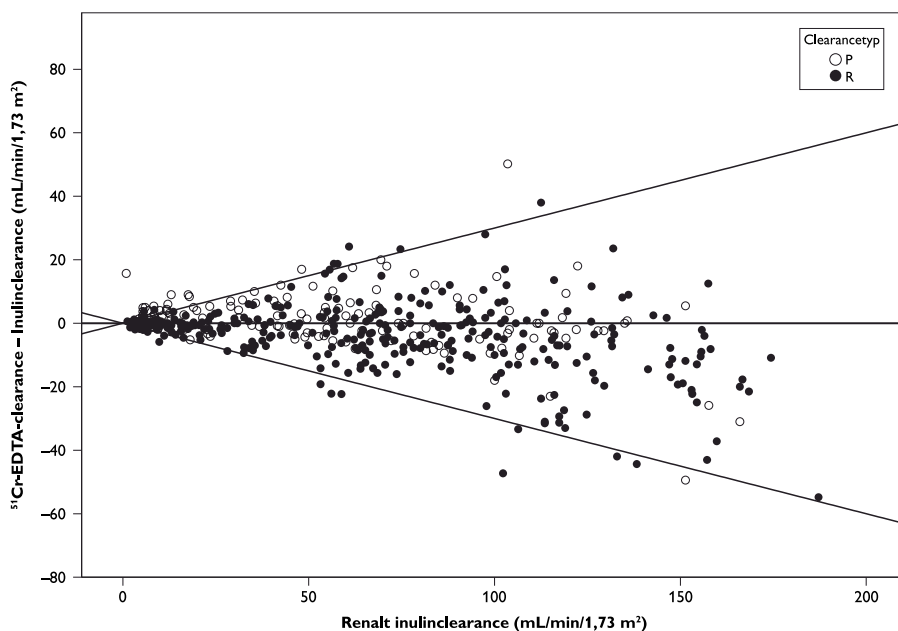
Tabell 3.1.6 Noggrannhet och bias för plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA. (Individuella data inte redovisade i [47].)

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/ 1,73 m ²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Bröchner-Mortensen [8]	17/17	10–130*	100 (80; 100)	53 (29; 77)	+1 (–10; 15)
Ditzel [10]	20/20	6–166*	85 (62; 97)	65 (44; 86)	0 (–5; 14)
Hagstam [13]	30/30	8–160	93 (86; 99)	71 (55; 88)	–2 (–7; 6)
Manz [17]	19/15	0,9–18	42 (20; 64)	13 (–2; 27)	+33 (14; 58)
Medeiros [18]	45/45	12–78	93 (82; 99)	57 (43; 72)	+5 (–1; 16)
Poolad analys**	131/127		87 (81; 93)	51 (42; 60)	+3 (–1; 8)

* mL/min.

** Den poolade analysen är baserad på antalet individer.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall



Figur 3.1.3 Skillnaden mellan GFR mätt med $^{51}\text{Cr-EDTA}$ och renalt inulin-clearance i förhållande till renalt inulin-clearance ($P = \text{Plasmaclearance}$; $R = \text{Renalt clearance}$). Gränserna för P_{30} är markerade. Antal renala clearance = 339 och antal plasmaclearance = 131.

Sammanfattning

Den sammanvägda analysen visar att renalt clearance av $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ger tillräcklig noggrannhet för att ersätta renalt inulin-clearance (Tabell 3.1.1–3.1.2). Det vetenskapliga underlaget för slutsatserna är måttligt starkt.

Den sammanvägda analysen visar att plasmaclearance av $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ger tillräcklig noggrannhet för att ersätta renalt inulin-clearance (Tabell 3.1.1–3.1.2). Det vetenskapliga underlaget för slutsatserna är måttligt starkt.

Johexol

Johexol (trijodbensoesyra-derivat) är ett icke-joniskt lågsmolärt röntgenkontrastmedel vars plasmaclearance introducerades som metod för att mäta GFR år 1984 [92]. Då johexol inte är radioaktivt används det med fördel till barn och gravida kvinnor. Eftersom johexol är ett ofta använt kontrastmedel vid röntgenundersökningar måste man vara observant på att GFR-mätningen inte utförs i nära anslutning till en sådan undersökning.

Fem studier jämför johexolclearance med renalt inulin-clearance efter kontinuerlig infusion [3,21–24], (Tabell 3.1.14). Två studier bedömdes ha hög kvalitet [21,23], medan de övriga hade medelhög kvalitet. Samtliga fem studier jämför plasmaclearance av johexol med renalt inulin-clearance [3,21–24], och två studier jämför renalt johexolclearance med renalt inulin-clearance [22,24]. Studierna var små; antalet patienter i studierna varierade mellan 20 och 60 individer och omfattade såväl friska individer [24] som vuxna och barn med olika njursjukdomar [3,21–23].

Renalt clearance av johexol

Vid mätning av renalt clearance av johexol har markören tillförts genom kontinuerlig infusion [22,24]. I en studie samlades urin med kateter [22] och i den andra genom spontan miktion med ultraljudskontroll av blåstömningen [24]. Båda studierna visar god överensstämmelse med renalt inulin-clearance med bias $-1,0$ [24] (beräknat från originaldata erhållna från författarna) till $-2,5$ mL/min/1,73 m² [22].

Tabell 3.1.7 Noggrannhet och bias för renalt johexolclearance.

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/ 1,73 m ²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Brown [22]	27/27	8–85	100 (87; 100)	48 (29; 67)	-10 (-14; 0)
Sterner [24]	20/20	94–150	100 (83; 100)	60 (39; 81)	0 (-10; 6)
Poolad analys*	47/47		100 (92; 100)	53 (39; 67)	-7 (-10; 0)

* Den poolade analysen är baserad på antalet individer.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall

Plasmaclearance av johexol

Plasmaclearance av johexol har beräknats baserat på såväl flera blodprovstagningar som ”enpunktsclearance” baserat på ett blodprov. Sterner och medarbetare undersökte 20 friska försökspersoner med GFR mellan 94 och 150 mL/min/1,73 m² [24]. Originaldata har erhållits från författarna och visar en god överensstämmelse mellan plasmaclearance av johexol och renalt inulin-clearance. I en studie av hög kvalitet undersöktes 60 barn med varierande GFR [21]. Överensstämmelsen var mycket god både vid höga och låga GFR.

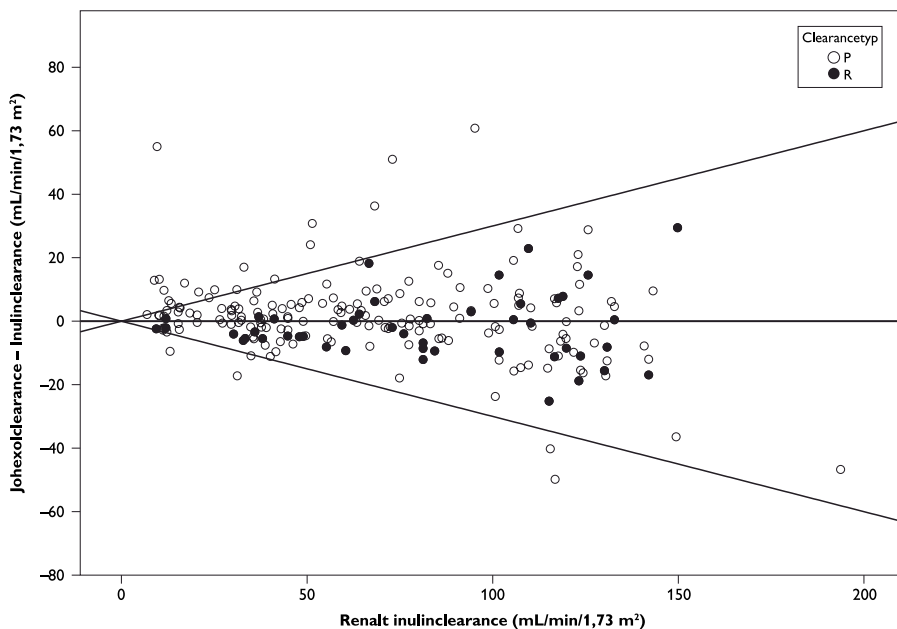
Två studier fann att plasmaclearance av johexol tenderade att överskatta renalt inulin-clearance vid låga GFR-nivåer [3,22]. I den ena studien var dock spridningen kring regressionslinjen mycket uttalad vid alla GFR-nivåer, vilket författarna hänförde till imprecision i inulinbestämningen [3]. Ingen av dessa studier varierade provtagningstiden med hänsyn till patientens GFR [3,22].

Tabell 3.1.8 Noggrannhet och bias för plasmaclearance av johexol.

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/1,73 m²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Berg [21]	60/60	5–200	84 (74; 93)	43 (30; 55)	+5 (–2; 12)
Brown [22]	27/27	8–85	93 (76; 99)	70 (53; 88)	+6 (1; 9)
Gaspari [23]	38/38	6–160	92 (79; 98)	53 (37; 69)	+5 (–2; 10)
Lewis [3]	28/28	9–117	68 (51; 85)	32 (15; 49)	–2 (–18; 12)
Sterner [24]	19/19	94–150	100 (82; 100)	68 (48; 89)	–3 (–10; 4)
<i>Poolad analys*</i>	172/172		86 (81; 91)	51 (43; 58)	+3 (0; 6)

* Den poolade analysen är baserad på antalet individer.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall



Figur 3.1.4 Skillnaden mellan GFR mätt med johexol och renalt inulin clearance i förhållande till renalt inulin clearance (P = Plasmaclearance; R = Renalt clearance). Gränserna för $P30$ är markerade. Antal renala clearance = 47 och antal plasmaclearance = 172.

Sammanfattning

Den sammanvägda analysen visar att såväl plasma- som renalt clearance av johexol ger tillräcklig noggrannhet för att ersätta renalt inulin clearance (Tabell 3.1.1–3.1.2).

Det vetenskapliga underlaget för slutsatsen gällande plasmaclearance av johexol är måttligt starkt. Det vetenskapliga underlaget för slutsatsen gällande renalt clearance av johexol är begränsat eftersom studierna är få.

Jotalamat

Jotalamat är ett trijodbensoesyra-derivat som har använts som ett joniskt högosmolärt kontrastmedel. Som GFR-markör används det såväl omärkt som isotopmärkt dels med ^{125}I och dels med ^{131}I . ^{131}I har dock visat sig

vara instabilt varför det inte längre används [93]. ^{125}I jotalamat har sedan 1960-talet använts som GFR markör, mest hos vuxna.

Femton studier jämför clearance av jotalamat med renalt inulinclearance. Fjorton av dessa jämför renalt jotalamatclearance med renalt inulinclearance [4,5,25–35,37] varav två studier bedömdes ha hög kvalitet [33,37], (Tabell 3.1.15). Tio studier är små och omfattar 15–25 individer med varierande GFR-nivåer [4,5,25–28,30,31,34,35]. I fyra studier varierar patientantalet mellan 43 och 198 patienter [29,32,33,37]. En studie av låg kvalitet jämför plasmaclearance av jotalamat med renalt inulinclearance hos 61 patienter [36].

Renalt clearance av jotalamat

Renalt clearance av ^{125}I -jotalamat med kontinuerlig infusion efter en bolusdos användes i tolv studier [5,25–27,29–35,37] och renalt clearance efter en engångs subkutan injektion av ^{125}I -jotalamat användes i tre studier [4,28,33] varav en studie jämförde de båda metoderna [33]. Den subkutana injektionen gavs med [28] eller utan [4,33] samtidig adrenalininjektion.

Flertalet studier visar god överensstämmelse mellan renalt jotalamatclearance (såväl efter kontinuerlig infusion som efter subkutan injektion) och renalt inulinclearance. Maher och medarbetare undersökte 198 patienter och fann en medelskillnad mellan jotalamat- och inulinclearance på $-2,1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ [29]. Ungefär motsvarande bias hittas i flera andra studier [25,27,32,35,37]. I en studie av hög kvalitet studerades patienter med mycket låga filtrationshastigheter (GFR $5\text{--}25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) och en god överensstämmelse mellan jotalamat och inulinclearance påvisades [37].

Mogensen studerade dels friska individer, dels patienter med diabetes med varierande sjukdomsduration [32]. Bias mellan jotalamat- och inulinclearance var $-2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ hos friska och flertalet patienter med diabetes.

Tabell 3.1.9 Noggrannhet och bias för renalt clearance av jotalamat.

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/ 1,73 m ²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Anderson [25]	18/18	3–139*	89 (65; 99)	39 (16; 61)	-1 (-12; 13)
Cangiano [26]	49/18	0–160*	96 (86; 100)	61 (48; 75)	+7 (4; 10)
Elwood [27]	90/21	16–136*	100 (96; 100)	91 (85; 97)	0 (-2; 2)
Israelit [28]	22/22	6–125*	91 (71; 99)	45 (25; 66)	-2 (-11; 11)
Maher [29]	194/194	2–153	99 (96; 100)	68 (61; 75)	-6 (-7; -4)
Maher [30]	24/15	30–118	100 (86; 100)	46 (26; 66)	-11 (-14; -5)
Malamos [31]	71/36	Uppgift saknas	99 (92; 100)	52 (40; 64)	0 (-6; 4)
Mogensen [32]	57/57	64–187	100 (94; 100)	91 (84; 99)	-1 (-4; 0)
Ott [33]	79/79	5–155*	99 (93; 100)	68 (58; 79)	+2 (0; 5)
Perrone [4]	17/17	5–50, 80–130	88 (64; 99)	41 (18; 65)	+7 (-7; 18)
Petri [5]	25/25	20–120*	88 (69; 97)	36 (17; 55)	+13 (9; 17)
Rosenbaum [34]	23/23	7–146*	74 (56; 92)	17 (2; 33)	+21 (14; 29)
Sigman [35]	24/16	2–167*	100 (86; 100)	92 (73; 99)	0 (-1; 4)
Skov [37]	43/43	1,6–25	100 (92; 100)	67 (53; 81)	-4 (-7; 1)
Poolad analys**	736/584		97 (95; 98)	64 (60; 68)	-1 (-2; 0)

* mL/min.

** Den poolade analysen är baserad på antalet individer.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall

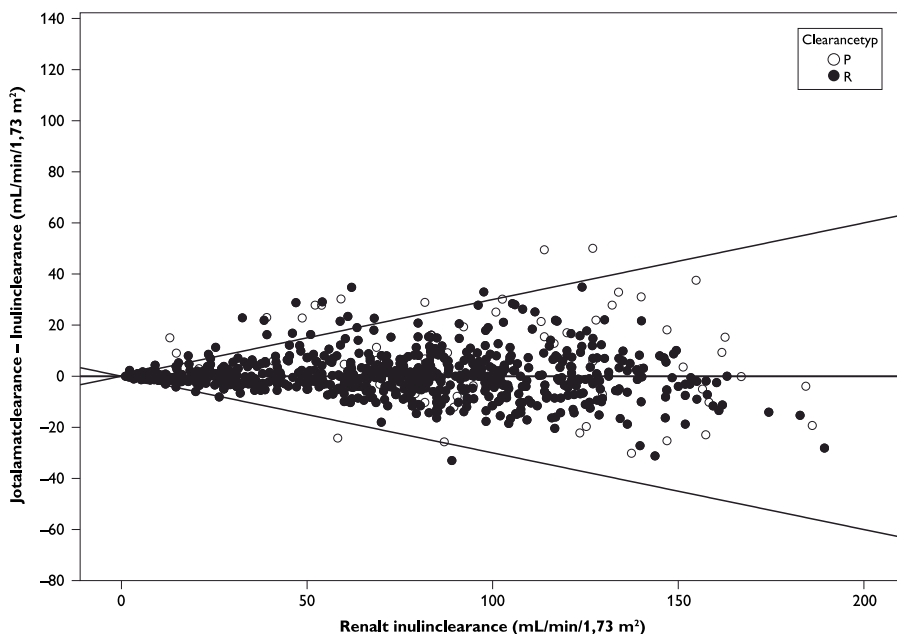
Plasmaclearance av jotalamat

Vi har inkluderat en studie av låg kvalitet, som undersöker noggrannheten hos plasmaclearance av jotalamat jämfört med renalt inulinclearance, då detta var den enda studien av plasmaclearance av jotalamat vi kunde identifiera [36]. Författarna fann en överestimering av GFR som var mest uttalad hos patienter med lågt GFR. Blodprovstagningen av jotalamat gjordes med upprepade prover från 5 till 60 min. Mätning under så kort tid medför i sig falskt höga resultat.

Tabell 3.1.10 Noggrannhet och bias för plasmaclearance av jotalamat.

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/ 1,73 m²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Silkalns [36]	61/61	10–190	82 (72; 92)	33 (21; 45)	+9 (0; 15)

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall



Figur 3.1.5 Skillnaden mellan GFR mätt med jotalamat och renalt inulinclearance i förhållande till renalt inulinclearance (P = Plasmaclearance; R = Renalt clearance). Gränserna för P_{30} är markerade. Antal renala clearance = 736 och antal plasmaclearance = 61.

Sammanfattning

Den sammanvägda analysen visar att renalt clearance av jotalamat ger tillräcklig noggrannhet för att ersätta renalt inulinclearance (Tabell 3.1.15). Det vetenskapliga underlaget för slutsatsen är starkt.

Den sammanvägda analysen visar att plasmaclearance av jotalamat ger otillräcklig noggrannhet för att ersätta renalt inulinclearance (Tabell 3.1.15). Det vetenskapliga underlaget för slutsatsen är dock otillräckligt.

Plasmaclearance av inulin

Försök har gjorts med att mäta plasmaclearance av inulin efter engångsinjektion. Antalet artiklar som jämför metoden med renalt clearance är emellertid få, och av dessa innehåller de flesta färre än femton observa-

tioner. Vi fann bara tre artiklar som uppfyllde inklusionskriterierna, samtliga av medelhög kvalitet [24,38,39]. Av dessa var en utförd på prematura barn [39] och en på friska försökspersoner [24], medan en innehöll ett blandat patientmaterial [38].

Müller-Suur och medarbetare fann hos 20 patienter och frivilliga försökspersoner en god överensstämmelse mellan plasmaclearance av inulin och renalt inulinclearance, men inkluderade inte individer med GFR lägre än 60 mL/min/1,73 m² [38]. Wilkins studerade sjuka prematura barn i en noggrant utförd studie [39]. Provtagningen var mycket omfattande med en kontinuerlig infusion som pågick under lång tid, över ett dygn. Eftersom normalisering till kroppsytta inte bedömdes vara relevant för så små barn beräknades clearance per kg kroppsvikt, vilken varierade mellan cirka 0,5 och 1,5 mL/min/kg. Inom detta spann var också överensstämmelsen mellan metoderna god, men eftersom clearance relaterades till kroppsvikt istället för kroppsytta har studien inte kunnat inkluderas i den poolade analysen.

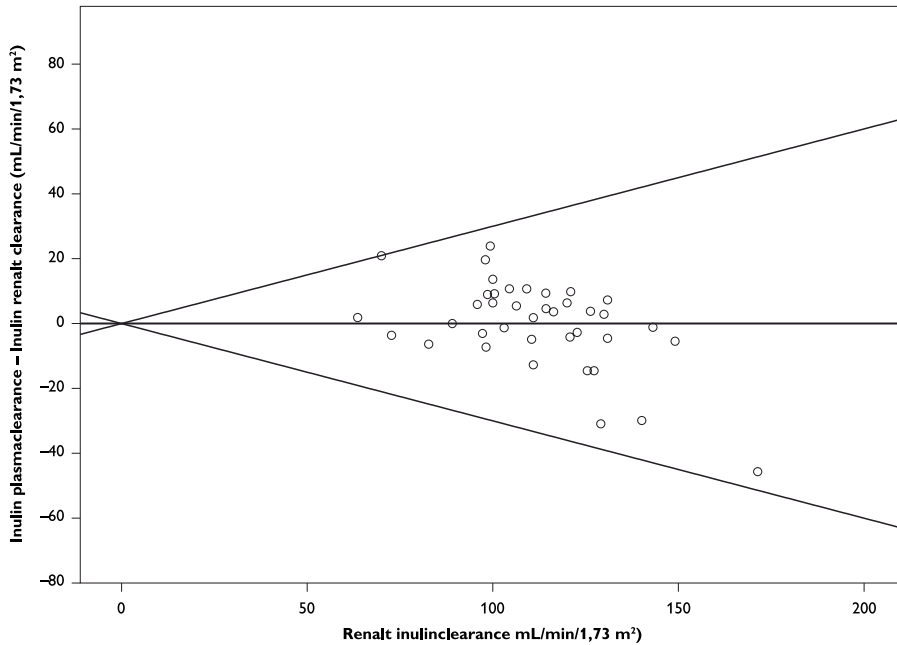
Sterner och medarbetare erhöll också god överensstämmelse mellan plasmaclearance och renalt clearance hos friska försökspersoner [24]. Resultat från två av studierna redovisas i Figur 3.1.6 och Tabell 3.1.11.

Tabell 3.1.11 Noggrannhet och bias för plasmaclearance av inulin. En studie inte tabellerad då GFR angivits i enheten mL/kg kroppsvikt [39].

Förste-författare Referens	Antal mätningar/ individer	GFR-intervall (mL/min/ 1,73 m ²)	P30 (95% KI)	P10 (95% KI)	Bias % (95% KI)
Müller-Suur [38]	20/20	60–150	100 (83; 100)	70 (50; 90)	-1 (-7; 5)
Sterner [24]	19/19	94–150	100 (82; 100)	74 (54; 93)	+4 (-3; 9)
Poolad analys*	39/39		100 (91; 100)	72 (58; 86)	+2 (-3; 6)

* Den poolade analysen är baserad på antalet individer.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall



Figur 3.1.6 Skillnaden mellan GFR mätt med plasmaclearance av inulin och renalt inulin clearance i förhållande till renalt inulin clearance. Gränserna för P30 är markerade. Antal plasmaclearance = 39.

Sammanfattning

Den sammanvägda analysen visar att plasmaclearance av inulin ger tillräcklig noggrannhet för att ersätta renalt inulin clearance (Tabell 3.1.16). Det vetenskapliga underlaget för slutsatsen är dock begränsat pga oprecisa data och begränsningar i det undersökta GFR-intervallet.

Endogent kreatininclearance

Kreatinin är en lågmolekylär nedbrytningsprodukt från omsättningen av kreatin i muskler och från födan. Kreatinin filtreras fritt genom glomeruli. Försämras njurfunktionen, stiger plasmakoncentration av kreatinin. För att få bättre uppfattning av njurfunktionen, kan även kreatinin i urinen analyseras och endogent kreatininclearance beräknas. Metoden har dock svagheter, eftersom kreatinin i varierande utsträckning även

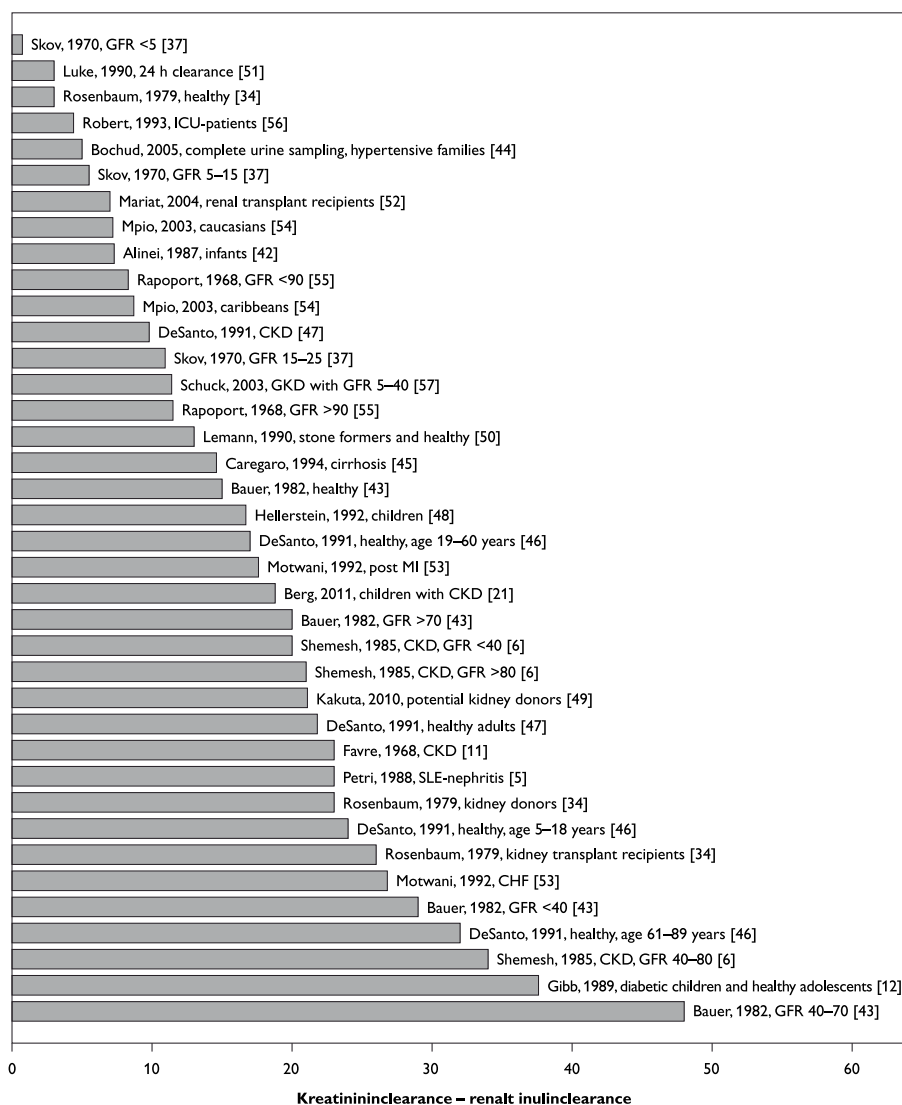
utsöndras aktivt i tubuli. Det är ofta svårt att i praktiken garantera korrekt urinsamling. Beräkning av kreatininclearance förutsätter också att analysmetoden av kreatinin inte är känslig för interfererande substanser, t ex pseudokreatininer (Kapitel 1).

Av 52 originalstudier var 15 av hög kvalitet [6,13,21,34,37,42,43,45, 47,49,50,52,55,57,81] och 19 av medelhög kvalitet [5,11,12,39,41,44,46, 48,51,53,54,56,75–80,82]. Arton originalstudier tabellerades inte pga låg studiekvalitet [16,58–74]. En systematisk översiktsartikel av hög kvalitet inkluderades [85].

Kreatinin mättes med olika metoder och beskrivningen tillät i de flesta fall ingen bedömning av inverkan av interfererande substanser i plasma. Urinsamlingstiden varierade mellan 30 min och 24 timmar.

Studiepopulationerna omfattade friska vuxna samt barn och vuxna med olika sjukdomstillstånd (Tabell 3.1.17).

Figur 3.1.7 illustrerar absoluta skillnader mellan endogent kreatininclearance och renalt inulinclearance för samtliga studier där denna skillnad redovisades.



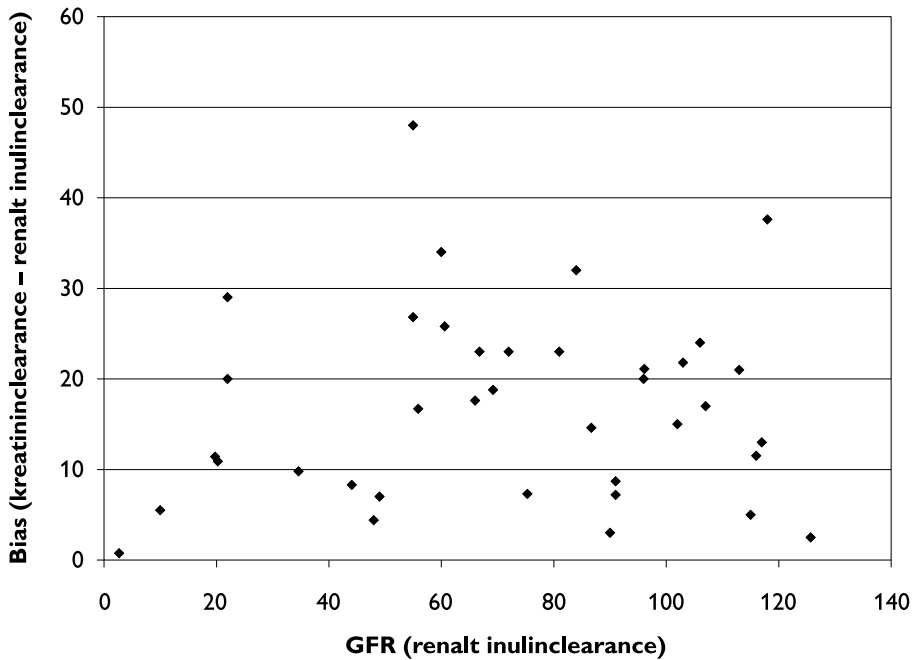
Figur 3.1.7 Absolut skillnad mellan endogent kreatininclearance och renalt inulininclearance i de 23 originalstudier där medelskillnaden redovisades. Olika GFR-intervall eller olika patientgrupper i samma studie visas som separata staplar. Såväl absolut som relativt GFR är inkluderad i figuren.

Totalt 28 originalstudier och 1 systematisk översiktsartikel visade att kreatininclearance överskattar renalt inulinclearance [5,6,11–13,21,34,37,41–43,45–50,52–55,57,75–78,81,82,85].

Samtliga studier av hög kvalitet visade övertygande att endogent kreatininclearance överskattar renalt inulinclearance [6,13,21,34,37,42,43,45,47,49,50,52,55,57,81]. Olika studier rapporterar olika grad av överskattning, som tenderar att relativt sett vara högre vid låga GFR-nivåer [6,21,42,43,45,55]. Överskattningen har även rapporterats öka vid ökande proteinuri [55]. Studier som ingick i metaanalysen rapporterade att medelöverskattningen varierade mellan 0,7 och 48 mL/min. Figur 3.1.8 illustrerar medelvärdet av överskattningen i förhållande till medelvärdet av renalt inulinclearance i de studier som inkluderades i metaanalysen. Figuren redovisar således skillnader på grupp-nivå; på individnivå är spridningen givetvis ännu större. Dessutom tycks förhållandet mellan kreatinin- och inulinclearance variera inom vida gränser även hos samma individ vid upprepade undersökningar [5]. Detta innebär sammantaget att det inte finns någon enkel metod att kompensera för överskattningen.

En systematisk översikt av Proulx och medarbetare, inkluderande sju studier, fann att endogent kreatininclearance överskattade GFR hos levercirrhospatienter [85]. Överskattningen ökade vid låga GFR med en bias på 50 procent vid $GFR_{30} = mL/min/1,73 m^2$.

I en studie med hög kvalitet på barn med njursjukdom, låg kreatininclearance inom ± 30 procent av renalt inulinclearance i mindre än hälften av fallen [21]. Överskattningen var stor, speciellt vid GFR under $60 mL/min/1,73 m^2$, där medeldifferensen överskred 50 procent. I en studie på för tidigt födda barn fann man en acceptabel överensstämmelse med renalt inulinclearance [39]. Författarna spekulerade att tubulär reabsorption av kreatinin kan ske i omogna njurar.



Figur 3.1.8 Absoluta skillnader mellan endogent kreatininclearance och renal inulininclearance i förhållande till renal inulininclearance. Medelskillnader i de 23 originalstudier där skillnaden har redovisats ingår i figuren. Olika GFR-intervall eller olika patientgrupper i samma studie presenteras som separata punkter i likhet med Figur 3.1.7. Observera att figuren representerar medelbias i olika studier och att skillnaden mellan kreatininclearance och renal inulininclearance för enskilda observationer därför är avsevärt större.

I två studier av medelhög kvalitet undersöktes intensivvårdspatienter med kreatininclearance med olika långa urinsamlingsperioder [56,79]. I båda studierna drogs slutsatsen att metoden var otillförlitlig trots en relativt låg bias, eftersom spridningen i förhållandet mellan kreatinin och inulininclearance var mycket stor.

Medan de flesta studier visade att kreatininclearance överskattar renal inulininclearance, avvek några studier, samtliga av medelhög kvalitet, något från mönstret. Att preanalytiska fel spelar roll, visades av Bochud och medarbetare [44]. De visade att 24 timmars kreatininclearance

underskattar renalt inulin-clearance, när urinsamlingen bedömdes vara inkomplett baserat på faktiskt utsöndrad mängd kreatinin i förhållande till vad som kunde förväntas utifrån individens kön. Överskattning av renalt inulin-clearance demonstrerades hos personer med komplett urinsamling. I studien presenterades låga r-värden i bägge fallen mellan kreatin-clearance och renalt inulin-clearance. Luke och medarbetare visade lägre överskattning av GFR med endogent kreatin-clearance när urinsamlingstiden var 24 timmar [51]. Även i detta fall kan pre-analytiska fel ha spelat roll. Martini och medarbetare studerade barn med kronisk njursjukdom och fann att endogent kreatin-clearance var en lämplig metod för att skilja mellan dem som hade GFR över eller under 100 mL/min/1,73 m² [80]. Den statistiska analysen i denna studie var dock otillräcklig.

Sammanfattning

Den sammanvägda analysen visar att endogent kreatin-clearance ger otillräcklig noggrannhet för att ersätta renalt inulin-clearance (Tabell 3.1.17). Det vetenskapliga underlaget för slutsatsen är starkt.

Diskussion

Bestämning av GFR med lämplig clearancemetod är en kliniskt viktig undersökning. I vissa situationer, t ex utredning av njurdonator, dosering av toxiska läkemedel och uppföljning av vissa njursjukdomar krävs en noggrann metodik för GFR-mätning. Vår avsikt har varit att jämföra vilka av de kliniskt använda metoderna för bestämning av GFR som kan anses jämförbara med den traditionellt bäst etablerade metoden, renalt clearance av inulin mätt under kontinuerlig infusion.

Av de tio olika metoder för att mäta GFR som vi undersökte, bedömdes sju uppfylla kraven på noggrannhet för att kunna ersätta renalt inulin-clearance (Tabell 3.1.1–3.1.2). De metoder som motsvarar kraven på överensstämmelse är renalt clearance av ⁵¹Cr-EDTA, DTPA, jotalamat och johexol samt plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA, inulin och johexol. Säkerheten i våra slutsatser varierade dock avsevärt för de olika metoderna, med högst säkerhet för renalt clearance för jotalamat, följt av renalt clearance och plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA samt johexol.

Däremot motsvarar endogent kreatininclearance inte kraven på överensstämmelse med referensmetoden. Säkerheten i denna slutsats är stark. Intressant nog påtalades detta redan år 1935 av Shannon [94]. Resultaten var samstämmiga och visade att metoden överskattade GFR med cirka 25 procent och att skillnaden ökade vid låga GFR. Huvudorsaken till överskattningen är att kreatinin i varierande grad utsöndras via tubulär sekretion. Även svårigheten att erhålla en korrekt urinsamling under 24 timmar påverkar noggrannheten. Det är värt att notera att enligt vår praxisundersökning är endogent kreatininclearance fortfarande den vanligaste metoden för att mäta njurfunktionen i Sverige (Kapitel 6).

Slutsatsen att renalt johexolclearance kan ersätta renalt inulinclearance är svagare underbyggd, eftersom den vilar på två studier med totalt endast 47 mätningar [22,24]. Slutsatsen att plasmaclearance av inulin kan ersätta renalt inulinclearance är också svagare underbyggd, då den likaledes baseras på endast två studier med totalt 39 mätningar. För plasmaclearance av jotalamat har vi bara funnit en studie av låg kvalitet som jämförde metoden med renalt inulinclearance. Osäkerheten är därför stor vad gäller metodens användbarhet. Styrkan i slutsatsen att plasmaclearance av DTPA inte kan ersätta renalt inulinclearance är också svagt underbyggd, eftersom utformningen av mätningarna hade vissa brister.

Med tanke på att samtliga metoder som vi undersökt används frekvent såväl i klinisk praxis som i vetenskapliga undersökningar, är det anmärkningsvärt att det för flera av dem finns så få studier.

Orsakerna till de divergerande resultaten är flera och går inte alltid att härleda till markörernas eventuella lämplighet som GFR-markör, eftersom resultaten ibland snarare speglar utformningen av mätbetingelserna än markörens egenskaper i sig. Detta gäller i synnerhet för mätningar av plasmaclearance. En orsak är att mätning av plasmaclearance involverar en kompromiss mellan optimal noggrannhet och tidsåtgång för att genomföra undersökningen. En mätning som tar kortare tid sänker kostnaden för undersökningen och är bekvämare för patienten, men kan i vissa fall negativt påverka mätningens noggrannhet. Vid mätning av plasmaclearance beräknas clearance som kvoten mellan given dos av

markören och ytan under dess eliminationskurva i plasma. Den mest tillförlitliga metoden beräknar clearance baserat på flera blodprover tagna såväl i den initiala fasen där markören både sprids i sin distributionsvolym och elimineras, som i den senare fasen där enbart elimination sker. Detta sätt medger den noggrannaste beräkningen av arean under kurvan (AUC), men används knappast beroende på den omfattande blodprovstagning som krävs. Med en vanlig förenkling skattas ytan med några få prover tagna under eliminationsfasen i kombination med en korrektion för den inledande distributionsdelen. Det tredje och numera kanske vanligaste sättet att utföra mätningen är med blodprovstagningen reducerad till ett enda prov.

Flera studier rörande plasmaclearancemätningar visade att överensstämmelsen med referensmetoden blev sämre om provtagningen avslutas för tidigt, se t ex Stoltz och medarbetare [95]. Detta gällde speciellt vid kombinationen låga GFR och provtagning under bara en del av plasmakoncentration-tidskurvan. Eftersom distributionen är förlängsammad vid låga GFR kommer provtagningsscheman som bygger på standardiserade provtagningstider oberoende av njurfunktion att överskatta låga GFR eftersom den sjunkande plasmakoncentrationen då eventuellt inte bara avspeglar filtration utan även icke avslutad distribution [95]. Effekten av att kvarvarande distribution adderas blir också kvantitativt mer betydande vid en lägre filtrationshastighet, och den relativa överskattningen ökar därför ju lägre GFR är. När extracellulärvolymer är kraftigt expanderad som hos patienter med stora ödem eller ascites är problemet med överskattning av njurfunktionen accentuerat, och det är tveksamt om plasmaclearancemetoden har förutsättningar att ge en korrekt mätning av GFR i denna patientkategori [96,97].

När undersökningen utförs som ett plasmaclearance finns därför fler felkällor som kan medföra att mätningen inte avspeglar GFR. Det är då omöjligt att avgöra om det är markören eller mätmetoden som fallerar. Detta gäller t ex DTPA, vars plasmaclearance befunnits kraftigt överskatta GFR. Detta kan tolkas t ex som att DTPA har en signifikant extrarenal elimination, men eftersom plasmamätningarna gjordes under ett tidsintervall där distributionen av DTPA kan förmodas inte ha varit avslutad, reflekterar den sjunkande plasmakoncentrationen eventuellt

både distribution och elimination. Motsvarande resonemang gäller för plasmaclearance av jotalamat, där den enda påträffade studien som jämför jotalamat med inulin utfördes med provtagningen avslutad redan efter 60 minuter och resulterade i en kraftig överskattning av låga GFR. Utförandet kan i båda fall mycket väl ha varit huvudanledningen till överskattningen, och det går därför inte att säkert uttala sig om huruvida plasmaclearance av DTPA eller jotalamat kan användas som mått på GFR.

De förutsättningar som krävs för att utföra en renal clearancemätning är i jämförelse få och väl kända, och undersökningen kan utföras på samma sätt oavsett patientens njurfunktion. Väsentligt är att all urin samlas upp under mätperioden, samt att urinutsöndringen kan relateras till en representativ plasmakoncentration. Det senare ombesörjs genom att plasmakoncentrationen hålls inom snäva gränser genom en initial bolusdos följt av kontinuerlig infusion, och en korrekt urinsamling kan åstadkommas genom att patienten hålls välhydrerad, eller genom att urinen samlas upp via en kateter; graden av blåstömning kan eventuellt följas med hjälp av ultraljud. När steady-state etablerats kan mätningar utföras i flera perioder och jämföras med varandra. Eftersom clearanceberäkningen baseras på koncentrationsmätning i urinen spelar vare sig extrarenal elimination eller ofullständig distribution någon roll, medan ett korrekt utförande av en plasmaclearancemätning förutsätter kontroll över båda dessa processer.

Den förenkling av metodiken som övergången från mätning av renalt clearance till mätning av plasmaclearance innebär har sammanfattningsvis medfört att tillgängligheten av GFR-mätningar har ökat, men också ett ökat behov av att anpassa utformningen av mätningen för den aktuella patienten. Eftersom mätningen baseras på ett fåtal plasmakoncentrationer, som relateras till en given dos markörs substans krävs också stor noggrannhet i utförandet så att bl a mängden administrerad markör samt provtagningstidpunkterna är exakt kända. I Sverige utnyttjas inom klinisk verksamhet huvudsakligen plasmaclearance av två substanser, johexol och ^{51}Cr -EDTA. Båda är väl etablerade men en gradvis övergång till johexol har skett, eftersom mätning av johexolclearance inte kräver

ett isotoplaboratorium utan kan ske klinisknära. Kostnaden för johexol-clearance är också betydligt lägre.

Trots att många markörer och mätmetoder har introducerats förblir renalt clearance av inulin den enda universellt accepterade referensmetoden för bestämning av GFR. Eftersom rapporten syftar till att bedöma metoder för att skatta GFR som själva oftast inte är jämförda med renalt inulin-clearance kommer dessa bedömningar att vila på en metodjämförelse i flera led. Eftersom varje ytterligare länk i jämförelsekedjan bidrar till en ökad mätosäkerhet, har vi valt att uteslutande studera hur väl olika metoder och markörs substanser kan reproducera resultatet från en renal inulin-clearancemätning vid en direkt jämförelse. Det betyder att vi inte har accepterat metoder som utvärderats mot någon annan referens som i sin tur jämförts med renalt inulin-clearance. Den minskade användningen av inulin har emellertid inneburit att nya mätmetoder för GFR mer och mer sällan jämförs direkt med renalt inulin-clearance. I vårt arbete betyder denna avsaknad av en gemensam referens att underlaget för bedömning av en markör är minst för de senast introducerade markörerna.

En konsekvens av att studierna spänner över en lång tidsperiod är också att redovisningen av de statistiska beräkningarna varierar. Många äldre studier redovisar bara korrelationskoefficient och regressionslinjens ekvation. För att få en samlad bild av resultaten har vi därför gjort en poolad analys av originaldata från författarna eller data från tabeller eller beräknade från diagram. Detta gav oss möjligheter att dra generella slutsatser rörande lämpligheten av olika metoder för bestämning av GFR, trots att flera studier var små och redovisade resultat på olika sätt. Så vitt vi vet har detta inte gjorts i tidigare översikter. För endogent kreatin-clearance gjordes istället en metaanalys av publicerade resultat (Faktaruta 2.5, Kapitel 2), eftersom flera stora studier med många patienter var tillgängliga. För att belysa bias vid olika GFR-nivåer har vi i enskilda studier också beräknat bias vid standardiserade GFR om 30, 60 och 90 mL/min, motsvarande gränserna för CKD 4, 3 och 2 respektive (Tabell 3.1.12–3.1.17). Biassiffrorna är uträknade från regressions-ekvationen för metodjämförelsen och approximerar därför utfallet i olika GFR-intervall.

För att acceptera en metod som referensstandard ställdes kravet i den poolade analysen att skillnaden i medelvärdet av GFR-mätningarna med indexmarkör och inulin inte översteg ± 5 procent om metoderna var signifikant skilda från varandra. Vidare krävdes att indexmetoden i minst 80 procent av fallen låg inom ± 30 procent av referensmetoden och i minst 50 procent av fallen inom ± 10 procent av referensmetoden. Skälet till att vi inte satte strängare krav var att man måste ta hänsyn till att även referensmetoden har en viss, inte definierad, mätosäkerhet. Även om en person skulle ha samma GFR vid olika mättillfällen kommer uppmätt GFR med referensmetoden därför att variera beroende på dennas imprecision.

Sammanfattning

Förutom renalt inulinclarence finns flera metoder tillgängliga för att mäta GFR med tillräcklig noggrannhet. Till dessa hör renalt clearance och plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA, plasmaclearance av johexol samt renalt clearance av jotalamat. Endogent kreatininclearance uppfyller däremot inte kraven på tillräcklig noggrannhet och bör därför utmönstras. Det är ofullständigt belagt hur väl renalt clearance av johexol och DTPA samt plasmaclearance av inulin motsvarar renalt inulinclarence. Plasmaclearance av DTPA och jotalamat förefaller inte bestämma GFR med tillräcklig noggrannhet jämfört med renal inulinclarence, men evidensstyrkan är svag.

Table 3.1.12 Studies evaluating the accuracy of DTPA (radioactively labelled diethylenetriaminepentaacetate) for measuring GFR (glomerular filtration rate) using renal clearance of inulin as the reference method.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Dai et al 2011 [2] China	To compare the clearance of ^{99m} Tc-DTPA and inulin simultaneously	Cross-sectional Adults with CKD (n=53) 35 M/18 F Age range not specified Mean GFR (SD): 42.4±27.6 mL/min/1.73 m ²	Plasma clearance of DTPA after iv injection. Blood samples after 120 and 240 min	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I-R=10.5±8.6 (SD) I=1.055 R +8.167 r=0.96 Bias (GFR level): +9.8 (30) +11.5 (60) +13.1 (90)	High
Lewis et al 1989 [3] USA	To compare GFR determinations using a contrast agent, ^{99m} Tc-DTPA and inulin	Cross-sectional Renal and heart transplant recipients (n=21) and renal donor candidates (n=10) 20 M/11 F Age range: 22–72 years GFR range: 15–120 mL/min/1.73 m ²	Renal clearance of DTPA after iv injection. Three urine sampling periods	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² *I-R=-0.03±18 (SD) I=0.84 R +8.4 r=0.85 Bias (GFR level): +3.6 (30) -1.2 (60) -6 (90)	Moderate Small sample size
Perrone et al 1990 [4] USA	To compare simultaneously the renal clearance of three radioisotopic filtration markers commercially available in the USA (^{99m} Tc-DTPA, ¹⁶⁸ Yb-DTPA, and ¹²⁵ I-iothalamate) with clearance of inulin	Cross-sectional Volunteers (adults) with varying levels of renal function (n=20) (16 renal insufficiency, 4 healthy) Age range 18–75 years GFR range 5–130 mL/min/1.73 m ² The protocol was repeated after 7–28 days	Renal clearance of ^{99m} Tc-DTPA after iv injection, four 20 min urine collections. Plasma samples at beginning and end of each period	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² Day 1: I-R=-0.50±2.82 (SD) Day 2: I-R=+1.68±3.07 (SD) ^{99m} Tc-DTPA clearance after single iv accurately measures GFR in subjects with renal insufficiency	Moderate Small sample size
Petri et al 1988 [5] USA	To determine the clearance of inulin, DTPA, iothalamate and creatinine repeatedly during three years in patients with lupus nephropathy	Cross-sectional Women with lupus nephropathy (n=25) Age range: 18–58 years GFR range: 23–123 mL/min	Renal clearance after iv DTPA injection. Six 30 minute urine collections. Blood samples at each period midpoint	Renal clearance of inulin	mL/min I=0.92 R +0.63, r=0.96 Bias (GFR level): -1.7 (30) -4.2 (60) -6.6 (90) Technetium-DTPA renal clearance correlated highly with clearance of inulin	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Shemesh et al 1985 [6] USA	To determine the reliability of creatinine clearance in comparison with three true GFR markers (inulin, ^{99m} Tc-DTPA, and dextran) in a large population of patients	Cross-sectional Patients with diverse glomerular diseases (n=171) GFR range 10–135 mL/min/1.73 m ² 45 patients were studied with both ^{99m} Tc-DTPA and inulin	Renal clearance with iv DTPA injection. Four timed urine collections. Blood samples at each period midpoint. Plasma clearance (2-compartment) was also calculated	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² Renal clearance I/R=1.02±0.14 (SEM) r=0.969 Plasma clearance of DTPA gave r=0.694 in comparison with inulin clearance. GFR calculated from the slope of elimination of DTPA from plasma does not correspond closely with the inulin clearance	Moderate Insufficient statistical analysis
Tomlanovich et al 1986 [41] USA	To elucidate whether the disparity between creatinine clearance and true GFR is enhanced also in the CsA-associated chronic nephropathy. ^{99m} Tc-DTPA clearance was studied in a subgroup	Cross-sectional Heart transplanted patients treated with CsA (n=100) Mean age: 36±1 years (SEM) GFR range: 20–129 mL/min/1.73 m ² A subgroup (n=24) was examined with DTPA and inulin clearance	Renal clearance with iv DTPA injection. Four timed urine collections. Blood was sampled at beginning and end of each period	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I/R=0.95±0.04 (SE) ^{99m} Tc-DTPA and inulin are unrestricted by the glomerular capillary wall and behave as true filtration markers in CsA-induced chronic nephropathy	Moderate Small sample size Insufficient statistical analysis
Wharton et al 1992 [7] USA	To assess ^{99m} Tc-DTPA urinary clearance in the clinical measurement of GFR in critically ill patients	Cross-sectional ICU patients with ARI (n=18) 10 M/8 F Age range: 49–92 years GFR range: 2–69 mL/min	Renal clearance with iv DTPA injection. Two one hour urine collections. Blood was sampled at beginning and end of each period	Renal clearance of inulin	mL/min I=1.12 R, r=0.85 *Bias: +3.6 (30) +7.2 (60) In patients in the intensive care unit, clearance of ^{99m} Tc-DTPA provides a rapid, accurate, and inexpensive clinical assessment of GFR, even at very low GFRs	Moderate Small sample size

* Calculations not reported by the author (s).

ARI = Acute renal injury; CKD = Chronic kidney disease; CsA = Cyclosporin A; DTPA = Diethylene triamine penta acetic acid; F = Female; GFR = Glomerular filtration rate; I = Index method; ICU = Intensive-care unit; M = Male; r = Pearson's correlation coefficient; R = Reference method; SD = Standard deviation; SE = Standard error; SEM = Standard error of mean

Table 3.1.13 Studies evaluating the accuracy of ^{51}Cr -EDTA (radioactively labelled ethylenediaminetetraacetic acid) for measuring GFR (glomerular filtration rate) using renal clearance of inulin as the reference method.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender M/F Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Bröchner-Mortensen et al 1969 [8] Denmark	To compare plasma clearance of ^{51}Cr -EDTA to renal inulin clearance	Cross-sectional 17 subjects 15 CKD, 2 healthy GFR range: 10–130 mL/min	Plasma clearance of ^{51}Cr -EDTA Administration by single injection, samples at 15 min–5 hrs (multi-exponential model using 11 plasma samples)	Renal clearance of inulin	mL/min $I=1.017 R +1.6, r=0.97$ *Bias (GFR level): +2.1 (30), +2.6 (60), +3.1 (90) Plasma clearance of ^{51}Cr -EDTA corresponds closely to renal inulin clearance	Moderate Small sample size
Chantler et al 1969 [9] United Kingdom	To compare the renal clearance of ^{51}Cr -EDTA to that of inulin, and to compare the renal- and plasma clearances of ^{51}Cr -EDTA	Cross-sectional 15 CKD, 6 nephrotic syndrome GFR range: 5–158 mL/min	Renal clearance of ^{51}Cr -EDTA Continuous infusion	Renal clearance of inulin	mL/min $I/R=1.004\pm 0.013$ (SEM) (CKD) $I/R=0.956\pm 0.003$ (SEM) (nephrotic syndrome) ^{51}Cr -EDTA may be used as a substitute for inulin in clinical studies	Moderate Small sample size
Ditzel et al 1972 [10] Denmark	To optimize the sampling scheme after single injection of ^{51}Cr -EDTA to measure GFR	Cross-sectional 20 patients GFR range: 6–166 mL/min	Plasma clearance of ^{51}Cr -EDTA Administration by single injection, samples at 5–240 min (bi-exponential model using 4, 6 or 12 plasma samples)	Renal clearance of inulin	mL/min * $I-R=-1.45\pm 11.7$ (SD) * $I/R=1.09\pm 0.27$ $I=0.85 R +11.42, r=0.97$ Bias (GFR level): +6.8 (30), +2.2 (60), –2.4 (90) Four plasma samples suffice to obtain accurate GFR determinations	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.13 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender M/F Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Favre et al 1968 [11] United Kingdom	To compare clearances of ⁵¹ Cr-EDTA, inulin and creatinine in dogs and in patients with renal disease	Cross-sectional Patients with various renal disorders (n=20) Age range: 16–73 years GFR range: 2–147 mL/min	Renal clearance of ⁵¹ Cr-DTA Continuous infusion	Renal clearance of inulin	mL/min *I–R=+1.56±8.7 (SD) *I/R=1.03±0.09 (SD) I=1.024 R – 0.95, r=0.992 Bias (GFR level): –0.9 (30), –1.3 (60), –1.7 (90) ⁵¹ Cr-EDTA clearance is a reliable estimate of inulin clearance	Moderate Small sample size Insufficient method description
Favre 1978 [40] Schweiz	To establish valid criteria for investigation methods	Cross-sectional 40 patients	Plasma clearance of ⁵¹ Cr-EDTA 10–130 min (bi-exponential model)	Renal clearance of inulin	mL/min R/I=1.02±0.14 (SD?) Plasma clearance of ⁵¹ Cr-EDTA equals inulin clearance	Moderate Small sample size Insufficient statistical analysis
Gibb et al 1989 [12] United Kingdom	To compare the renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA to that of inulin and creatinine in diabetic children and healthy controls	Cross-sectional Diabetic children and healthy adolescents 11 diabetic children, 12 healthy adolescents Age range: 5.5–34 years GFR range: 80–200 mL/min/1.73 m ² Drop-out 1 diabetic patient	Renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA Continuous infusion	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All cases I–R=–7.4±2.5 (SEM) I/R=0.94 (CI 0.90; 0.98) Diabetics I–R=–7.9±5.1 (SEM) I/R=0.95 (CI 0.87; 1.02) r=0.93 Healthy young adults I–R=–6.9±1.9 (SEM) I/R=0.94 (CI 0.91; 0.97) r=0.40 ⁵¹ Cr-EDTA clearance under-estimates inulin clearance	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.13 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender M/F Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Hagstam et al 1974 [13] Sweden	To compare clearances of ⁵¹ Cr-EDTA, inulin and creatinine in patients with chronic glomerular disease	Cross-sectional Patients with renal disorder 52 patients, 14–56 years (gross sample) 31 patients GFR range: 8–160 mL/min/1,73 m ² (single injection sample) 16 patients GFR range: 30–120 mL/min/1,73 m ² (infusion sample)	Plasma clearance of ⁵¹ Cr-EDTA. Administration by single injection, samples at 180–240 min (single compartment model with Bröchner-Mortensen correction) Renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA Continuous infusion	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² Renal clearance I=0.855 R +7.555, r=0.97 Bias (GFR level): +3.2 (30), -1.1 (60), -5.5 (90) I/R=0.96±0,07 Plasma clearance I=0.961 R +2.908, r=0.97 Bias (GFR level): +1.7 (30), +0.6 (60), -0.6 (90) I/R=1.01±0.15 Clearance of ⁵¹ Cr-EDTA after constant infusion or single injection both correspond well to inulin clearance	Moderate Small sample size
Heath et al 1968 [14] United Kingdom	To compare the renal clearances of ⁵¹ Cr-EDTA and inulin	Cross-sectional Healthy, CKD, disorders of calcium metabolism 39 individuals GFR range: 0–220 mL/min	Renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA Continuous infusion	Renal clearance of inulin	mL/min ⁵¹ Cr-EDTA 14–16% lower than inulin in the range 10–150 mL/min. *log (I)=1.016 *log (R) -0.1 *Bias (GFR level): -4.8 (30), -9.1 (60), -13.2 (90) ⁵¹ Cr-EDTA underestimates inulin clearance and cannot be considered suitable for accurate estimation of GFR	Moderate Small sample size Insufficient statistical analysis
Jagenburg et al 1978 [15] Sweden	To evaluate current methods for determining GFR in advanced renal disease	Cross-sectional Patients with uraemic symptoms 17 patients 11 M/6 F Age range: 19–64 years GFR range: 2–12 mL/min	Renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA. Administration by single injection	Renal clearance of inulin	mL/min Renal clearance I=1.05 R -0.3 r=0.97 Renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA can replace inulin as filtration marker	Moderate Small sample size Insufficient statistical analysis

The table continues on the next page

Table 3.1.13 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender M/F Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Lavender et al 1969 [16] United Kingdom	To compare the renal clearances of inulin, ⁵¹ Cr-EDTA, creatinine and urea	Cross-sectional Patients with renal disease 28 adult patients GFR range: 1–157 mL/min	Renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA Continuous infusion	Renal clearance of inulin	mL/min I=0.96 R +0.26, r=0.994 I/R=0.96±0.0027 (SEM) *Bias (GFR level): –0.9 (30), –2.1 (60), –3.3 (90) ⁵¹ Cr-EDTA clearance agrees well with that of inulin throughout the whole range of GFR	Moderate Small sample size Insufficient statistical analysis
Manz et al 1977 [17] Germany	To compare different methods of measuring GFR in advanced chronic renal failure in children	Cross-sectional Children with advanced chronic renal failure 15 children Age range: 3–16 years GFR range: 0.9–18.1 mL/min/1.73 m ²	Plasma clearance of ⁵¹ Cr-EDTA. Administration by single injection, samples at 5–480 min/10 samples (1) alt 5–60 +1 440 min/6 samples (2), two compartment model	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² (1) I=0.635 R +6.21 *I–R=+2.8±4.5 (SD) I/R=2.2±4.1 (2) I=0.692 R +2.57 *I–R=+0.7±2.0 (SD) I/R=1.2±0.9 An acceptable correlation between single injection ⁵¹ Cr-EDTA and true GFR requires a late blood sample after 24 hours	Moderate Small sample size
Medeiros et al 2009 [18] Brazil	To investigate the concordance between ⁵¹ Cr-EDTA clearance and renal inulin clearance in renal transplant recipients and to determine the reproducibility of ⁵¹ Cr-EDTA clearance in kidney donors	Cross-sectional Renal transplant recipients 44 patients 32 M/12 F Age range: 42±11 (SD) years GFR range: 12–78 mL/min/1.73 m ²	Plasma clearance of ⁵¹ Cr-EDTA. Administration by single injection, samples at 2, 4, 6, 8 hrs (Bröchner-Mortensen correction), 4 samples evaluated in 15 different combinations. Table includes 2 + 4 + 8 hrs (1), 4 + 6 hrs (2), 4 + 8 hrs (3)	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I–R= +2.2±5.8 (SD), r=0.95 (1) +2.7±5.9, r=0.95 (2) +2.8±5.8, r=0.95 (3) ⁵¹ Cr-EDTA clearance is a very precise method to measure GFR in renal transplant recipients	High

The table continues on the next page

Table 3.1.13 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender M/F Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Monteiro et al 1994 [19] Brazil	To investigate whether ⁵¹ Cr-EDTA clearance can be measured after subcutaneous administration	Cross-sectional Patients with glomerulopathy 20 patients Age range: 13–60 years 13 M/7 F GFR range: 35–166 mL/min/1.73 m ²	Renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA Subcutaneous injection + vasoconstrictor	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² *I–R=–5.0±10.7 (SD) *I/R=0.94±0.11 I=0.88 R +4.21, r=0.98 *Bias (GFR level): –3.0 (60), –6.6 (90) ⁵¹ Cr-EDTA clearance measured after subcutaneous administration is a convenient and clinically acceptable method to measure GFR	Moderate Small sample size
Stamp et al 1970 [20] United Kingdom	To evaluate the use of phosphate infusion as a measure of GFR in comparison with inulin and ⁵¹ Cr-EDTA clearances	Cross-sectional Patients with disorders of calcium and phosphorus metabolism, and healthy volunteers 15 subjects GFR range: 17–180 mL/min	Renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA Continuous infusion	Renal clearance of inulin	mL/min R=0.98 I +6.5 I/R=0.96±0.02 (SE) GFR is consistently underestimated by the use of ⁵¹ Cr-EDTA	Moderate Small sample size

* Calculations not reported by the author (s).

CI = Confidence interval; CKD = Chronic kidney disease; F = Female; GFR = Glomerular filtration rate; I = Index method; M = Male; r = Pearson's correlation coefficient; R = Reference method; SD = Standard deviation; SE = Standard error; SEM = Standard error of mean

Table 3.1.14 Studies evaluating the accuracy of iohexol for measuring GFR (glomerular filtration rate) using renal clearance of inulin as the reference method.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Berg et al 2011 [21] Sweden	To measure GFR simultaneously using renal clearance of inulin and plasma iohexol clearance	Cross-sectional 60 children with different renal disorders Age range: 11.6±4.5 (SD) years GFR range: 5–200 mL/min/1.73 m ²	Plasma clearance of iohexol, 1-compartment model with Bröchner-Mortensen correction 4 samples 3–4 hours if GFR >50, last sample after 7 hours if GFR 20–50 and last sample 24 hours if GFR <20 mL/min/1.73 m ² (1) Single sample 4 hours, 7 hours and 24 hours respectively (2)	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² 1. I=0.9 R +9.72, r=0.92 I–R=2.65±16.26 (SD) *I/R=1.09±0.23 Bias (GFR level): +6.7 (30), +3.7 (60), +0.7 (90) GFR >60 (n=34) I–R=1.8±20.8 GFR 30–60 (n=12) I–R=2.7±10.0 GFR <30 (n=14) I–R=4.8±3.7 2. I=0.9 R +8.76, r=0.92 I–R=2.0±16.05 (SD) *I/R=1.06±0.23 Bias (GFR level): +5.8 (30), +2.8 (60), –0.2 (90) GFR >60 I–R=1.5±20.3 GFR 30–60 I–R=3.6±10.8 GFR <30 I–R=1.8±4.7 Plasma clearance of iohexol shows good agreement with renal inulin clearance.	High

The table continues on the next page

Table 3.1.14 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Brown et al 1991 [22] United Kingdom	To compare the clearance properties of iohexol and inulin and to study the accuracy of the single injection methods used with the x-ray fluorescence technique	Cross-sectional 30 subjects 27 M/3 F Age range: 21–89 years GFR range: 8–85 mL/min/1.73 m ²	Renal clearance of iohexol (1) Plasma clearance of iohexol (3+4 hours Bröchner-Mortensen correction) (2) Plasma clearance of iohexol (single sample 3 hours Jacobsson calculation) (3)	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² 1. I=0.998 R -2.309, r=0.986 *Bias (GFR level): -2.4 (30), -2.4 (60), -2.5 (90) 2. I=0.947 R +4.92, r=0.983 I/R=1.10±0.29 (SD) *Bias (GFR level): +3.3 (30), +1.7 (60), +0.2 (90) I/R (<30)=1.55±0.62 (SD) I/R (30–60)=1.04±0.09 (SD) I/R (>60)=1.02±0.05 (SD) 3. I=0.875 R +12.63, r=0.962 I/R=1.25±0.59 (SD) *Bias (GFR level): +8.9 (30), +5.1 (60), +1.4 (90) I/R (<30)=2.18±1.30 (SD) I/R (30–60)=1.14±0.13 (SD) I/R (>60)=1.05±0.04 (SD) Iohexol clearance is an accurate alternative to inulin clearance for clinical and research purposes	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.14 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Gaspari et al 1995 [23] Italy	To evaluate whether the plasma clearance of unlabeled iohexol is a reliable alternative in humans to renal inulin clearance	Cross-sectional 41 patients with renal disorders 30 M/11 F Age range: 20–62 years GFR range: 6–160 mL/min/1.73 m ²	Plasma clearance of iohexol 13 samples 5–600 min 2-compartment (1) One-compartment model with Bröchner-Mortensen correction (blood samples taken from 120 to 600 min) (2)	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² 1. I=0.994 R +2.34, r=0.97 *Bias (GFR level): +2.2 (30), +2.0 (60), +1.8 (90) 2. I=0.994 R +1.81, r=0.98 *Bias (GFR level): +1.6 (30), +1.4 (60), +1.3 (90) I-R=-1.02±*6.25 LOA=(-15; 12) Subgroup of 20 patients with GFR <40 mL/min/1.73 m ² I=0.85 R +4.79, r=0.91 *Bias (GFR level): +0.3 (30) The proposed method of measuring GFR by the plasma clearance of unlabeled iohexol is a good alternative to the inulin clearance	High

The table continues on the next page

Table 3.1.14 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Lewis et al 1989 [3] USA	A systematic comparison of GFR determinations made utilizing x-ray fluorescence measurement of clearance of iohexol with simultaneously determined clearance rates of inulin as well as ^{99m} Tc-DTPA	Cross-sectional Population 31 subjects 29 subjects, 18 M/11 F 9 heart transplants, 10 renal transplants, 10 pre donation donors Age range: 22–72 years GFR range: 9–117 mL/ min/1.73 m ²	Plasma clearance of iohexol Blood samples 3, 4 hours One-compartment model with Bröchner-Mortensen correction (1) Plasma clearance of iohexol (single sample 3 hrs Jacobsson calculation) (2)	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² 1. I=0.85 R +8.79, r=0.86 I/R=1.09±0.06 (SEM) *I-R=0.68±17.7 *Bias (GFR level): +4.3 (30), -0.2 (60), -4.7 (90) GFR >40 (n=17) I/R=1.00±0.07 GFR 20–40 (n=6) I/R=1.06±0.05 GFR <20 (n=6) I/R=1.36±0.14 2. *I-R=-0.46±20.8 *I=0.81 R +10.87 *Bias (GFR level): + 5.2 (30), -0.5 (60), -6.2 (90) GFR >40 (n=17) I/R=1.03±0.06 GFR 20–40 (n=5) I/R=0.84±0.12 GFR <20 (n=6) I/R=1.95±1.0 (SEM) Contrast (iohexol) clearance determination utilizing the slope-intercept method is accurate and safe	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.14 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Sterner et al 2008 [24] Sweden	To determine GFR in healthy young adults with clearance of inulin, iohexol and creatinine determined by renal and plasma clearance and to analyze the number of blood samples required	Cross-sectional 20 healthy subjects, 9 M/11 F Age range: 19–36 years *GFR range: 94–150 mL/min/1.73 m ²	Renal clearance of iohexol (2 x 1 hours) (1) Plasma clearance of iohexol, 16 samples from 2 to 240 min (2) Plasma clearance 5 last samples 150–240 min (3) Plasma clearance single sample 240 min (4)	Renal clearance of inulin (2 x 1 hour)	mL/min/1,73 m ² Median I renal = 113 (IQR 105–125) Median I plasma (16 samples) = 115 (IQR 99–126) Median R = 118 (IQR 108–126) Original data were obtained 1. *I=0.97 R +2.64, r=0.686 *Bias (GFR level): -1.03 (90) *I-R=-0.98±14.41 *I/R=0.99±0.12 2. *I=0.963 R +2.30, r=0.706 *Bias (GFR level): -0.10 (90) *I-R=-1.99±11.89 *I/R=0.996±0.12 3. *I=0.623 R +36.3, r=0.49 *Bias (GFR level): 2.4 (90) *I-R=-7.9±14.3 *I/R=0.94±0.11 4. *I=1.326 R -38.23, r=0.777 *Bias (GFR level): -8.9 (90) *I-R=-0.04±13.79 *I/R=0.996±0.12 Iohexol gave similar values of GFR to inulin in healthy adults when tested with either a classical renal clearance or a plasma clearance using multiple blood samples. Underestimation of GFR was noted when plasma clearance was based on 4 but not 5 or more blood samples	Moderate Small sample size

* Calculations not reported by the author (s).

GFR = Glomerular filtration rate; I = Index method; IQR = Interquartile range;
LOA = Limits of agreement; r = Pearson's correlation coefficient; R = Reference method; SD = Standard deviation; SEM = Standard error of mean

Table 3.1.15 Studies evaluating the accuracy of iothalamate for measuring GFR (glomerular filtration rate) using renal clearance of inulin as the reference method.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Anderson et al 1968 [25] USA	To compare the simultaneous clearances of cyanocobalamin, iothalamate (I ¹²⁵) to inulin and to each other	Cross-sectional 8 normal subjects + 11 patients with renal diseases GFR range: 3–139 mL/min	Renal clearance of iothalamate (I ¹²⁵). Urine sampling 5 x 10–20 min	Renal clearance of inulin	mL/min *I=0.99 R –0.04, r=0.95 *Bias (GFR level): –0.3 (30), –0.6 (60), –0.9 (90) *I–R=–0.67±13.4 (SD) *I/R=1.01±0.21 (SD) Iothalamate (I ¹²⁵) is an excellent material to substitute for inulin clearance when measuring GFR in man	Moderate Small sample size
Cangiano et al 1971 [26] USA	To compare plasma clearance of iothalamate (I ¹²⁵) with renal creatinine clearance and in addition to compare simultaneous constant infusion clearances of iothalamate (I ¹²⁵) and inulin	Cross-sectional 18 patients GFR range: 0–160 mL/min	Renal clearance of iothalamate (I ¹²⁵)	Renal clearance of inulin	mL/min I=1.06 R +1.17, r=0.94 I/R=1.07 (range 0.73–1.26) *Bias (GFR level): +3.0 (30), +4.8 (60), +6.6 (90) Excellent correlation between iothalamate (I ¹²⁵) and inulin clearances	Moderate Small sample size
Elwood et al 1967 [27] USA	To compare the simultaneous clearances of iothalamate (I ¹²⁵) and inulin	Cross-sectional 21 patients with various diseases GFR range: 16–136 mL/min	Renal clearance of iothalamate (I ¹²⁵) Urine sampling 1–4 x 15 min	Renal clearance of inulin	mL/min *I=1.05 R –2.43, r=0.997 *Bias(GFR level): –0.93 (30), +0.57 (60), +2.07 (90) *I–R=+0.85±3.1 (SD) *I/R=1.00±0.04 (SD) The iothalamate (I ¹²⁵) clearance is identical to the inulin method	Moderate Small sample size
Israelit et al 1973 [28] USA	To study the feasibility and reliability of a single subcutaneous injection of iothalamate (I ¹²⁵) to measure GFR	Cross-sectional 20 patients with renal diseases + 2 normal subjects GFR range: 6–125 mL/min	Renal clearance of iothalamate (I ¹²⁵) (subcutaneous injection with epinephrine) Urine sampling 3 x 25–35 min	Renal clearance of inulin	mL/min I=1.05 R –3.07, r=0.97 I/R=1.05±0.04 (?) *Bias (GFR level): –1.45 (30), +0.17 (60), +1.79 (90) A single subcutaneous injection, oral water load, one or more timed urine clearance periods starting 60–90 min after subcutaneous injection gives accurate index of GFR	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.15 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Maher et al 1971 [29] USA	To compare simultaneous renal clearances of iothalamate (I^{125}) and inulin	Cross-sectional 198 patients healthy, CKD, disorders of calcium metabolism GFR range: 2–153 mL/min/1.73 m ²	Renal clearance of iothalamate (I^{125})	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² R=0.537 +1.02 I *I-mean-Rmean = -2.09 We have found no differences of importance between the renal clearances of iothalamate (I^{125}) and inulin. We recommend iothalamate (I^{125}) as a convenient and dependable substitute for inulin in evaluation of GFR	Moderate Insufficient statistical analysis
Maher et al 1969 [30] USA	To try to improve clearance relationships by including plasma binding calculations when evaluating renal clearances of iothalamate (I^{125})	Cross-sectional Population: 51 hypertensive patients 15 patients investigated GFR range: 30–118 mL/min/1.73 m ²	Renal clearance of iothalamate (I^{125}) Urine sampling 1 x 1 hour	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I/R=0.92 (range 0.81–1.04) R=1.08 I *I-R=-5.9 Correcting clearance of iothalamate (I^{125}) for plasma binding yields values exceeding those of inulin clearance. Uncorrected it is satisfactory substitute for inulin clearance	Moderate Small sample size Insufficient statistical analysis
Malamos et al 1967 [31] Greece	To compare the simultaneously determined renal clearances of inulin, endogenous creatinine and iothalamate (I^{125})	Cross-sectional Population: 36 subjects (18 M, 18 F), 29 with various renal disorders and 7 healthy students 19 investigated subjects Age range: 13–90 years	Renal clearance of iothalamate (I^{125}) Urine sampling 4–6 x 15 min	Renal clearance of inulin	I/R=1.01±0.16 (SD) Calculated U/P ratio of I and R respectively U/P I=1.09 x U/P R -0.65, r=0.979 The clearance of iothalamate (I^{125}) can be substituted for the clearance of inulin	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.15 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Mogensen 1971 [32] Denmark	To compare the simultaneously determined renal clearances of iothalamate (I^{125}) and inulin	Cross-sectional Population: 31 healthy, 20–30 years, 47 diabetic patients, 18–43 years 57 investigated subjects, 16 normal and 41 diabetics with varying duration of disease GFR range: 64–187 mL/min/1.73 m ²	Renal clearance of iothalamate (I^{125}) Urine sampling 3 x 20 min	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All (n = 57): r=0.95 *I-R=2 Normal subjects: r=0.92 *I-R=2 Diabetics *I-R=1 after insulin treatment *I-R=11 in newly diagnosed diabetics before start of insulin treatment The good correlation found between inulin and ^{125}I -iothalamate clearance indicates that both substances are reliable filtration markers	Moderate Insufficient statistical analysis
Ott 1975 [33] USA	To compare clearances of both radioactive and o-iothalamate during constant intravenous infusion or after subcutaneous injection with inulin clearance obtained simultaneously	Cross-sectional 84 (intravenous) patients with various renal disorders and prospective kidney donors 97 (subcutaneous) subjects GFR range: 5–155 mL/min	Renal clearance of iothalamate (I^{125}) given intravenously with continuous infusion (1) and/or after subcutaneous bolus injection (2) Urine sampling 3 x 30 min	Renal clearance of inulin	mL/min 1. *I=1.04 R +2.11, r=0.932 *Bias (GFR level): +3.3 (30), +4.5 (60), +5.7 (90) 2. I=1.02, R=-0.61, r=0.982 *Bias (GFR level): -0.01 (30), +0.6 (60), +1.2 (90) Close correlation over the whole range of GFR. Clearance after subcutaneous injection of iothalamate(I^{125}) is as accurate as standard inulin clearance	High

The table continues on the next page

Table 3.1.15 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Perrone et al 1990 [4] USA	To compare simultaneously the renal clearances of ^{99m} Tc-DTPA, ¹⁶⁹ Yb-DTPA, and iothalamate (I ¹²⁵) to that of inulin and to quantify the within-day vs between-day variation	Cross-sectional Population: 16 patients with renal insufficiency + 4 healthy subjects 17 investigated subjects, 13 patients, 4 healthy GFR range: 5–50 and 80–130 mL/min/1.73 m ²	Renal clearance of iothalamate (I ¹²⁵) (subcutaneous injection without epinephrine) and renal clearance of non-radioactive iothalamate Urine sampling 4 + 4 x 20 min The protocol was repeated after 7–28 days (Day 1 and 2)	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² Day 1: I–R=0.65±2.77 (SD) (n=13) Day 2: I–R=2.76±4.18 (SD) (n=13) Day 1 and 2: *I–R=2.76±1.54 *I/R=1.14±0.08 Renal clearance of iothalamate (I ¹²⁵) administered as a single intravenous or subcutaneous injection can be used to accurately measure GFR in subjects with renal insufficiency but overestimate GFR in normal subjects	Moderate Small sample size Insufficient presentation of data
Petri et al 1988 [5] USA	To compare the simultaneously determined renal clearances of iothalamate and inulin	Cross-sectional 25 SLE female patients with various medications Age range: 18–58 years GFR range: 20–120 mL/min	Renal clearance of iothalamate Urine sampling 6 x 30 min Iothalamate fluorescence technique	Renal clearance of inulin	mL/min I=1.08 R +3.36, r=0.99 Bias (GFR level): +5.8 (30), +8.2 (60), +10.6 (90) Iothalamate renal clearance correlated highly and is an acceptable alternative to inulin clearance	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.15 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Rosenbaum et al 1979 [34] USA	To evaluate other markers of GFR than creatinine such as iothalamate (¹²⁵ I)	Cross-sectional 23 invest subjects normal subjects, transplant recipients, kidney donors after nephrectomy GFR range: 7–146 mL/min	Renal clearance of iothalamate (¹²⁵ I) Urine sampling at least 3 x 20–60 min	Renal clearance of inulin	mL/min All *I–R=16.4±18.8 (SD) *I/R=1.22±0.19 Normal subjects (n=6) *I–R=1.1±12.4 *I/R=1.01±0.1 Transplant recipients (n=9) *I–R=18.4±10.4 *I/R=1.35±0.18 Kidney donors (n=8) *I–R=17.5±8.8 *I/R=1.23±0.12 Good agreement between renal iothalamate and inulin clearances in normal subjects but clear overestimation in renal transplant recipients and donors interpreted as reduced filtration of inulin	Moderate Small sample sizes (Single decimal error noted in data presentation)
Sigman et al 1966 [35] USA	To investigate the use of radioactive form of iothalamate for measurement of GFR in man	Cross-sectional 16 subjects with or without renal impairment, 24 investigations, 100 clearance period GFR range: 2–167 mL/min	Renal clearance of iothalamate (¹³¹ I) Urine sampling 1–8 x 15 min	Renal clearance of inulin	mL/min *I=1.00 R +0.79, r=0.994 *Bias (GFR level): 0.76 (30), 0.73 (60), 0.70 (90) *I–R=0.7±4.2 (SD) *I/R=1.01±0.05 (SD) Iothalamate (¹³¹ I) provides an accurate measurement of GFR in man	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.15 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Silkalns et al 1973 [36] USA	To determine in children the degree of accuracy of the single injection method when compared with classic clearance technique	Cross-sectional 99 children with suspected or known renal diseases Age: 6 months–17 years 61 investigated subjects GFR range: 10–190 ml/min/1.73 m ²	Plasma clearance of iothalamate (I ¹²⁵), blood sampling 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 min	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I= 0.93 R +14.5, r=0.89 *Bias (GFR level): +12.4 (30), +10.3 (60), +8.2 (90) I/R=1.12±0.035 (SE) *I-R=10.3±2.1 The single injection method provides a simple and reliable alternative to the standard clearance technique for measurement of GFR	Low Samples taken too early Study included in table as it was the only study on plasma clearance of iothalamate that could be identified

The table continues on the next page

Table 3.1.15 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Skov 1970 [37] Denmark	To investigate simultaneous renal clearances of iothalamate (I^{125}) and inulin in a group of patients with GFR below 25 mL/min/1.73 m ²	Cross-sectional 43 patients (18 M, 25 F) Age range: 14–80 years GFR range: 1.6–25 mL/min/1.73 m ² GFR 15–25: 8 pts (1 M/7 F) GFR 5–15: 13 pts (5 M/8 F) GFR <5: 22 pts (12 M/10 F)	Renal clearance of iothalamate(I^{125}) Urine sampling 3 x 24–170 min	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All *I=0.93 R +0.24, r=0.99 *Bias (GFR level): -1.9 (30) *I-R=-0.32±1.02 (SD) *I/R=0.97±0.08 (SD) GFR 15–25 I=1.083 R -3.46, r=0.968 I/R=0.92±0.071 (SD) *I-R=-1.77±0.98 (SD) GFR 5–15 I/R=1.0±0.057 (SD) *I=1.21 R -2.06, r=0.92 *I-R=0.06±1.28 (SD) GFR <5 I=0.972 R +0.01, r=0.999 I/R=0.98±0.06 *I-R=-0.07±0.19 (SD) It appears that iothalamate provides a new standard reference substance for measuring GFR even in patients with GFR below 15 mL/min and the excretion of iothalamate is independent of proteinuria	High

* Calculations not reported by the author (s).

CKD = Chronic kidney disease; GFR = Glomerular filtration rate; I = Index method;
r = Pearson's correlation coefficient; R = Reference method; SD = Standard deviation;
U/P = Urine/plasma

Table 3.1.16 Studies evaluating the accuracy of plasma clearance of inulin for measuring GFR (glomerular filtration rate) using renal plasma clearance of inulin as the reference method.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Müller-Suur et al 1983 [38] Sweden	To investigate the accuracy of the inulin single injection technique and compare it to the standard constant infusion technique	Cross-sectional 119 children, 62 adults Age range: 1–80 years 20 subjects investigated, 13 children, 7 adults GFR range: 60–150 mL/min/1.73 m ²	Plasma clearance of inulin. Two compartment model with blood samples at 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 min	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I=0.79 R +22, r=0.86 *Bias (GFR level): +9.4 (60), +3.1 (90) Inulin single injection clearance is a reliable alternative to other methods of GFR determination	Moderate Small sample size Insufficient statistical analysis
Serner et al 2008 [24] Sweden	To determine GFR in healthy adults as renal clearance of inulin and compare with other markers and clearance techniques	Cross-sectional 19 healthy subjects, 9 M/11 F Age range: 19–36 years *GFR range: 94–150 mL/min/1.73 m ²	Plasma clearance of inulin, multi-exponential model, 16 samples from 2 to 240 min	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² Median I=110 (IQR 99–126) Median R=118 (IQR 108–126) *I=0.945 R +4.85, r=0.588 Bias (GFR level): –0.1 (90) Original data were obtained Iohexol gave similar values of GFR to inulin in healthy adults when tested with either a classical renal clearance or a plasma clearance using multiple blood samples. Underestimation of GFR was noted when plasma clearance was based on 4 but not 5 or more blood samples	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.16 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Wilkins 1992 [39] United Kingdom	To reevaluate the single injection method of inulin and compare it with the continuous infusion method	Cross-sectional 39 infants mostly with respiratory distress Age range: 0.5–33 days, gestational age 25–33 weeks GFR range: 0.5–1.6 mL/min/kg body weight	Plasma clearance of inulin, 2-3-compartment model with blood samples taken after 10, 40, 80, 120, 240, 360, 480 min (in some cases later)	Renal clearance of inulin	(mL/min/kg) I–R=–0.0673±0.079 (SD) 95% CI 0.025; 0.109 The single injection and continuous infusion methods are different but both should give accurate and similar results. The continuous infusion method cannot be used in infants less than 3 days old or in oedematous infants because of very slow equilibration time	Moderate Insufficient statistical analysis

* Calculations not reported by the author (s).

CI = Confidence interval; GFR = Glomerular filtration rate; CsA = Cyclosporin A;
I = Index method; IQR = Interquartile range; r = Pearson's correlation coefficient;
R = Reference method, SD = Standard deviation

Table 3.1.17 Studies evaluating the accuracy of endogenous creatinine clearance for measuring GFR (glomerular filtration rate) using renal plasma clearance of inulin as the reference method.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Alinei et al 1987 [42] Switzerland	To report the observations in infants, comparing various estimates of GFR to the standard clearance of inulin	Cross-sectional Infants referred for the investigation of possible renal disease n=66 Gender distribution not available Age range: 9–364 days GFR range: 17–137 mL/min/1.73 m ² Selected from 167 infants	Creatinine clearance Mean of 4–5 timed urine collections during 3 hours	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² *I-R=+7.3 r=0.77 I=0.75 R +25.12 Bias (GFR level): +18 (30) +10 (60) + 3 (90)	High
Apple et al 1989 [75] USA	To compare creatinine clearance determined by enzymatic and nonenzymatic methods with GFR measured by inulin clearance in patients with varying degrees of renal function	Cross-sectional Patients with various degrees of renal function n=24 GFR range: 6–210 mL/min	Creatinine clearance with three 30 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min r ² =0.915 I=1 R +15.363 Bias (GFR level): +15 (30) +15 (60) +15 (90)	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Bauer et al 1982 [43] USA	To describe an assessment of creatinine clearance in human subjects with a wide range of renal function	Cross-sectional Men with hypertension and/or renal disease and healthy men Hypertension and/or renal disease (n=104) 104 M/0 F Mean age: 47±12 (SD) years 7 with missing data 19 healthy persons 19 M/0 F Mean age: 28±7 (SD) years GFR range: 4–148 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance with three 30–40 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² GFR <40: *I–R=+29 GFR 40–70: *I–R=+48 GFR >70: *I–R=+20 Healthy men: *I–R=+15 I=0.683 R +52.4, r=0.62 Bias (GFR level): +43 (30) +33 (60) +24 (90)	High
Bauer et al 1982 [76] USA	To test the accuracy of the average of the creatinine and urea clearances as an indicator of GFR	Cross-sectional Patients with kidney disease n=31 25 M/6 F Age range: 31–69 years GFR: <20 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance with three 30–60 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I/R=1.54±0.48 (SD) I=1.29 R +1.85 r=0.83	Moderate Small sample size
Berg 1991 [77] Sweden	To analyse the accuracy of estimating GFR by means of formula clearance and the clearance of creatinine with short-term urine sampling	Cross-sectional Children with kidney transplants n=29 14 M/15 F Age range: 0.4–15.4 years GFR range: 12–88 mL/min/1.73 m ² 20 patients studied	Creatinine clearance with 4 hour urine collection	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² r=0.635 There is significant correlation, but generally creatinine clearance overestimates the GFR	Moderate Insufficient statistical analysis

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Berg et al 2011 [21] Sweden	To measure GFR simultaneously using renal inulin clearance, plasma iohexol clearance, measured creatinine clearance and eGFR according to Schwartz et al [98]	Cross-sectional Children with kidney disease n=54 CKD stage 1–2 (n=29) CKD stage 3 (n=12) CKD stage 4–5 (n=13) Total sample 60 children Mean age: 11.6±4.5 years GFR range: 5–200 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance with 3 hour urine collection	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All: I–R=+18.8±30.1 (SD) CKD 4–5: I–R=+11.8±11.8 (SD) CKD 3: I–R=+24.9±25.1 (SD) CKD 1–2: I–R=+19.4±37 (SD) I=0.96 R +21.32, r=0.79 Bias (GFR level): +20 (30) +19 (60) +18 (90)	High
Bochud et al 2005 [44] USA	To estimate the heritability of three measures of GFR in hypertensive families of African descent in the Seychelles	Cross-sectional Adults in Seychelles n=348 195 M/153 F Mean age: 46.2±0.9 (SE) years 280 adults with complete urine collection judged from gender-specific creatininuria GFR range not specified	24 hour creatinine clearance	Renal clearance of inulin	mL/min All: *I–R=–3 r=0.49 Complete urine sampling: *I–R=+5 r=0.54 Incomplete urine sampling: *I–R=–35 Creatinine clearance overestimates GFR and may underestimate GFR if urine collection is incomplete	Moderate Insufficient statistical analysis

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Caregaro et al 1994 [45] Italy	To evaluate the sensitivity of serum creatinine level and creatinine clearance in detecting renal failure and the magnitude and mechanisms of overestimation of GFR by creatinine clearance	Cross-sectional Cirrhotic patients n=56 38 M/18 F Age range: 36–70 years GFR range: 8.5–214 mL/min/1.73 m ²	24 hour creatinine clearance	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All patients: *I–R=+14.6 GFR <80: I/R=1.51±0.55 (SD) GFR >80: I/R=1.10±0.24 (SD)	High
DeSanto et al 1991 [46] Italy	To explore the age-related changes in tubular function and in the renal reserve	Cross-sectional Healthy subjects n=98 Age range: 5–89 years GFR range: 60–140 mL/min/1.73 m ² Group A (n=40) Age range: 5–18 years 20 M/20 F Group B (n=34) Age range: 19–60 years 17 M/17 F Group C (n=24) Age range: 61–89 years 12 M/12 F	24 hour creatinine clearance	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All: I=0.23 R +107.06 r=0.26 Group A: *I–R=+24 I/R=1.23±0.03 (SE) Group B: *I–R =+17 I/R=1.17±0.04 (SE) Group C: *I–R=+32 I/R=1.4±0.06 (SE) Creatinine clearance was age-related and overestimated GFR at all ages and especially in the group C	Moderate Error in data presentation

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
DeSanto et al 1991 [47] Italy	To assess the suitability of both predicted and measured creatinine clearance to evaluate GFR in patients with chronic renal disease of glomerular and non-glomerular origin by utilizing the clearance of inulin as gold standard	Cross-sectional Patients with chronic kidney disease (CKD) and healthy adults Patients CKD: n=62 30 M/32 F Mean age: 49±2.4 (SE) years Healthy adults: n=62 28 M/34 F Mean age: 54±3.5 (SE) years GFR range: 5–135 mL/min/1.73 m ²	24 hour creatinine clearance	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All: I=1.06 R +11.78 r=0.91 Bias (GFR level): +14 (30) +15 (60) +17 (90) CKD: *I-R=+9.8 I/R=1.48±0.08 (SE) Healthy: *I-R=+21.8 I/R=1.24±0.03 (SE)	High

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Englund et al 1997 [78] Sweden	Renal functional reserve determined by inulin and creatinine clearance was compared	<p>Cross-sectional</p> <p>Children with kidney transplants, adult kidney donors, children with single kidneys</p> <p>Kidney transplant recipients: n=36 Age range: 3.7–20.9 years 20 M/16 F</p> <p>Adult donors: n=15 Age range: 27.9–55.6 years 6 M/9 F</p> <p>Children with single kidneys: n=15 Age range: 5.2–20.4 years 8 M/7 F</p> <p>20 patients studied (12 kidney transplant recipients, 4 donors, 4 with single kidney)</p> <p>GFR range: 40–110 mL/min/1.73 m²</p>	2.5 hour urine collection	Renal clearance of inulin	<p>mL/min/1.73 m²</p> <p>r=0.45</p> <p>At baseline, creatinine clearance mostly overestimated the GFR, median 33% (range –66%–199%)</p>	<p>Moderate</p> <p>Small sample size in sub-groups</p> <p>Insufficient statistical analysis</p>

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Erley 2001 [79] Germany	To evaluate the accuracy and feasibility of clearances using iohexol/iopromide as a filtration marker in comparison with inulin clearance, with creatinine clearance and with Cockcroft and Gault's formula clearance in ICU patients	Cross-sectional ICU patients n=27 From 31 patients (17 with cardiac dysfunction, 3 with pneumonia, 1 with pulmonary embolism, 4 with cerebral ischaemia, 2 with sepsis, 4 miscellaneous) 20 M/11 F Age range: 21–83 years GFR range: 5–150 mL/min/1.73 m ²	24 hour creatinine clearance	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I=1.03 R r=0.94 Bias (GFR level): +1 (30) +1.8 (60) +2.7 (90) Average percentage difference 37% I/R=1.03 (95% CI 0.54; 1.92)	Moderate Small sample size
Favre et al 1968 [11] United Kingdom	Simultaneous ⁵¹ Cr-EDTA, inulin and endogenous creatinine clearances were studied	Cross-sectional Patients with CKD n=20 Age range: 16–73 years GFR range: 2–146 mL/min	Creatinine clearance. Mean of 2–3 urinary samples each of 30 min	Renal clearance of inulin	mL/min *I–R=+23±22 (SD) I/R=1.36±0.2 (SD) r=0.908 I=1.282 R –2.49 Bias (GFR level): +6 (30) +14 (60) +23 (90)	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Gibb et al 1989 [12] United Kingdom	To compare the renal clearance of ⁵¹ Cr-EDTA with that of inulin and endogenous creatinine in diabetic children, and to investigate whether the relationships between the different clearance methods are the same in diabetic children as in healthy controls	Cross-sectional Diabetic children (n=11) and healthy adolescents (n=12) Age range: 5.5–34 years GFR range: 50–160 mL/min/1.73 m ² Drop-out 2 diabetic children	Creatinine clearance, 3–4 urine collection periods of 20–30 min	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All: I–R=+37.6±3.3 (SEM) r=0.95 I/R=1.32 (95% CI 1.27; 1.37) Diabetic children: I–R=+44.2±4.6 (SEM) r=0.98 I/R=1.36 (95% CI 1.31; 1.41) Healthy adolescents: I–R=+32.6±4.2 (SEM) r=0.78 I/R=1.30 (95% CI 1.22; 1.38)	Moderate Small sample size
Hagstam et al 1974 [13] Sweden	In patients suffering from renal disease, simultaneous measurements of inulin, creatinine, ⁵¹ Cr-EDTA, and PAH were made	Cross-sectional Patients with CKD, mainly glomerulonephritis n=52 22 M/30 F Age range: 14–56 years GFR range: 20–160 mL/min/1.73 m ² 42 patients studied	Creatinine clearance. Mean of 4 urine collections, each of 15 min	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I/R=1.30±0.20 (SD) I=0.917 R +27.5 r=0.94 Bias (GFR level): +25 (30) +23 (60) +20 (90)	High

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Hellerstein et al 1992 [48] USA	To evaluate the plasma creatinine concentration and creatinine clearance for estimation of GFR	Cross-sectional Children with renal damage n=31 15 M/16 F Age range: 5.3–20.8 years GFR range: 2.8–135.8 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance. Two 1 hour clearance periods	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² r=0.96 I–R=+16.7±10.3(SD) There is good correlation between creatinine clearance and inulin clearance, but the creatinine clearance consistently overestimates the inulin clearance and the range of likely (95% CI) values for inulin clearance based on an observed creatinine clearance is large	Moderate Small sample size
Kakuta et al 2010 [49] Japan	To compare the accuracy of eGFR and creatinine clearance values with that of inulin	Cross-sectional Potential living kidney donors n=87 31 M/54 F Age range: 28–78 years GFR range: 68–127 mL/min/1.73 m ² 2 drop-outs	24 h creatinine clearance	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I–R=+21.1±19.8 (SD) P30=65.5% r=0.5	High
Lemann et al 1990 [50] USA	100/serum creatinine, creatinine clearance, and estimated creatinine clearance were compared with measurements of GFR using iothalamate in patients with established diabetic nephropathy and inulin in a group of mainly healthy men	Cross-sectional Healthy persons and hypercalciuric stone formers n = 110 (88 healthy persons, 14 stone formers, 7 relatives of stone formers and 1 with chronic glomerulonephritis) 109 M/1 F Mean age: 30±7.7 (SD) GFR range: 51–172 mL/min	Creatinine clearance with four 20 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min I–R=+13±10 (SD) I=0.912 R +23.1, r=0.86 Bias (GFR level): +18 (60) +15 (90)	High

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Luke et al 1990 [51] USA	To compare creatinine clearance as estimated by five mathematical equations with both measured creatinine clearance and inulin clearance in subjects with varying degrees of renal function	Cross-sectional Patients with CKD and healthy subjects n=109 86 M/23 F Mean age: 47±14 (SD) years GFR range: 6–209 mL/min	4 hour creatinine clearance (supine) and 24 hour ambulatory creatinine clearance	Renal clearance of inulin	mL/min All: 4 hour clearance: *I–R=+13 r=0.924 24 hour clearance: *I–R=+3 r=0.84 GFR 6–30: 4 hour clearance: *I–R=+8 24 hour clearance *I–R=+5 GFR 31–100: 4 hour clearance: *I–R=+14 24 hour clearance: *I–R=+7 GFR 101–209: 4 hour clearance: *I–R=+15 24 hour clearance *I–R=–1	Moderate Insufficient statistical analysis
Mariat et al 2004 [52] France	To compare the performance of six GFR tests with inulin clearance	Cross-sectional Renal transplant recipients n=294 200 M/94 F Mean age: 45±13 (SD) years 95% cadaveric donor kidneys, all patients on CsA-based immunosuppression. GFR range: 8–122 mL/min/1.73 m ²	24 hour creatinine clearance	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² *I–R=+7 r=0.71 LOA=–39 to +26 <u>Absolute difference</u> >10 mL/min/1.73 m ² in 44% of patients >15 mL/min/1.73 m ² in 34% of patients >20 mL/min/1.73 m ² in 21% of patients	High

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Martini et al 2003 [80] Switzerland	To evaluate the reliability of plasma cystatin C as a marker of GFR in comparison with that of plasma creatinine, creatinine clearance and the Haycock-Schwartz formula, using inulin clearance as the gold standard	Cross-sectional Children with kidney disease n=99 51 M/48 F Mean age: 8.3 years GFR range: 19–179 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance with two 45 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² r=0.85 GFR >100: *I-R=-6 Median GFR <100: *I-R=+2 Median Creatinine clearance was the best parameter to discriminate between impaired and normal GFR	Moderate Insufficient statistical analysis
Motwani et al 1992 [53] United Kingdom	To compare in a group of stable CHF patients GFR as estimated by ⁵¹ Cr-EDTA elimination, creatinine clearance and inulin clearance	Cross-sectional Patients with chronic heart failure (CHF) and patients after myocardial infarction (MI) 20 patients post MI 16 M/4 F Mean age: 60±9.5 (SD) years 10 CHF patients 8 M/2 F Mean age: 66±10 years (SD) GFR range: 10–100 mL/min	Creatinine clearance. 2 x 120 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min MI: I-R=+17.6±18.9 (SD) r=0.78 CHF: I-R=+26.8±17 (SD) r=0.9	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Mpio et al 2003 [54] France	To compare creatinine clearance and Cockcroft-Gault formula to GFR in black Caribbean and Caucasian subjects	Cross-sectional Black Caribbeans and Caucasians Caribbeans: n=38 13 M/25 F Mean age: 45±8 (SD) years GFR range: 5–140 mL/min/1.73 m ² Caucasians n=38 13 M/25 F Mean age: 46±7 (SD) years GFR range: 20–150 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance with three 30 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² Caribbeans: r=0.89 I–R=+8.7±16.8 (SD) Caucasians: r=0.89 I–R=+7.2±15.7 (SD) Huge dispersion of GFR on Bland-Altman. Confidence for individual subjects low	Moderate Small sample size in sub-groups
Petri et al 1988 [5] USA	To determine whether the discrepancy between creatinine clearance and inulin clearance remains constant over time in each individual patient, and therefore whether serial measurements of creatinine clearance reliably reflect the direction and magnitude of change in inulin clearance	Cross-sectional Patients with SLE nephritis 0 M/29 F Age range: 18–58 years GFR range: 23–123 mL/min 4 drop-outs Measurement were performed repeatedly over three years	Creatinine clearance. Mean of six 30 min clearance periods	Renal clearance of inulin	mL/min *I–R=+23, +16, +18 at three different study occasions I/R=1.30±0.16 (SD) mean of several measurements The discrepancy between creatinine clearance and inulin clearance can vary greatly over time and does not accurately measure the direction or magnitude of change in GFR	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Proulx et al 2005 [85] Canada	To review the accuracy of measured creatinine clearance from timed urine collections for estimating true GFR	Systematic review Patients with liver cirrhosis Seven articles n=193 79% male Age range: 29–89 years GFR range: 5–150 mL/min/1.73 m ² Selected from 55 potentially relevant articles	Creatinine clearance with 12–24 hour urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² r=0.78 I=0.93 R +18.83 Bias (GFR level): +17 (30) +15 (60) +13 (90)	High One reviewed study (Caregaro, 1994 [45]) is in the current table even separately
Rapoport et al 1968 [55] Canada	To compare 24 hour clearances utilizing three creatinine analysis procedures and to compare the results with inulin clearances	Cross-sectional Patients with kidney disease, hypertension and kidney stones n=89 49 M/40 F Age range: 14-50 years GFR range: 3–150 mL/min	Creatinine clearance based on both 24 hour urine sample and on the same urine samples as for inulin clearance	Renal clearance of inulin	mL/min GFR <90: I–R=+5.2 to +11.8 I/R=1.25 to 1.34 (low proteinuria <2.5 g/24 hour) I/R = 1.5 to 1.6 (high proteinuria, >2.5 g/24 hour) GFR >90: I–R=+1.0 to+18 I/R=1.0 to 1.1 (low proteinuria) I/R=1.2 to 1.4 (high proteinuria) The results include different urine collection periods and three different methods of analyzing creatinine. Standard deviations are given	High

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Robert et al 1993 [56] Canada	To evaluate the predictive ability of different creatinine clearance methods as compared with the criterion standard, inulin clearance	Cross-sectional ICU patients n=20 13 M/7 F Age range: 26–82 years GFR range: 2–107 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance based on three 30 min urine collections and 24 hour urine collection	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² 30 min collections: *I–R=+7.3±41.24 (SD) *I/R=1.19±0.83 (SD) 24 hour collections: *I–R=+4.4±32 (SD) *I/R=1.05±0.6 (SD) The 24 hour and 30 min creatinine clearances had significant biases and similar poor performance	Moderate Small sample size
Rosenbaum et al 1979 [34] USA	To investigate the discrepancy between the clearances of creatinine and inulin	Cross-sectional Healthy, renal transplant recipients and living donors following nephrectomy n=41 Age range and gender not specified GFR range: 7.3–146 mL/min	Creatinine clearance based on the mean of three up to 60 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min Renal transplant recipients (n=20) I–R=+25.8 I/R=1.47±0.15 (SEM) Healthy subjects (n=11) I–R=+2.5 I/R=1.02±0.02 (SEM) Kidney donors (n=10) I–R=+23 I/R=1.34±0.06 (SEM) The mechanisms responsible for the decrease in inulin clearance relative to other markers of GFR cannot be established, but can be interpreted as tubular reabsorption of inulin	High (Single decimal error noted in data presentation)

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Schüick et al 2003 [57] Czech Republic	To evaluate whether serum cystatin in patients with GFR ≤ 40 mL/min/1.73 m ² provides a more accurate estimate of GFR than serum creatinine does	Cross-sectional Chronic renal insufficiency n=67 38 M/29 F Age range: 18–64 years GFR range: 4–40 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance. 60-90 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All patients *I-R=+11.4 I=1.27 R +6.50 r=0.921 Bias (GFR level): +14.6 (30) GFR <10: I/R=2.11±0.29 (SD) GFR 10–20: I/R=1.72±0.3 (SD) GFR 21–40: I/R=1.53±0.25 (SD)	High
Shemesh et al 1985 [6] USA	To elucidate the disparity between creatinine clearance and the true GFR	Cross-sectional Patients with CKD 171 (173?) patients (66 with diabetes mellitus type 1 with nephropathy, 44 with lupus nephritis and 63 with glomerulo-nephritis) Age range and gender not specified GFR range: 1–170 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance with 4 consecutive timed urine collections, collection time not specified	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² All patients (n=171) r=0.831 I/R=1.64±0.1 (SEM) GFR <40 (n=81): I-R=+20±2 (SEM) I/R=1.92±0.08 GFR 40–80 (n=50): I-R=+34±4 (SEM) I/R=1.57±0.06 GFR >80 (n=42): I-R=+21±7 (SEM) I/R=1.19±0.06	High

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Shimokata et al 2010 [81] Japan	To evaluate the validity of the Calvert formula for Japanese patients with cancer and modify it for this population	Cross-sectional Patients with cancer scheduled for carboplatin treatment n=28 18 M/10 F Age range: 54–78 years GFR range: 17–105 mL/min	24 hour creatinine clearance	Renal clearance of inulin. Three 30 min clearance periods	mL/min MPE=+24±54 (SE)% r=0.845 RMSE=37.2%	High
Skov 1970 [37] Denmark	To investigate a group of patients using simultaneous inulin, creatinine and ¹²⁵ Iothalamate clearance	Cross-sectional Patients with markedly reduced GFR (n=43) 18 M/25 F Age range: 14–80 years GFR range: 1.6–25 mL/min/1.73 m ² GFR <5: n=22, 12 M/10 F GFR 5–15: n=13, 5 M/8 F GFR 15–25: n=8, 1 M/7 F	Creatinine clearance. 3 × 24–170 min urine collections, at least 100 mL	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² GFR <5: *I–R=+0.74±0.82 (SD) I/R=1.27±0.14 I=1.287 R +0.04 r=0.981 GFR 5–15: *I–R=+5.5±4.2 (SD) I/R=1.52±0.14 I=2.17 R +6.25 r=0.843 GFR 15–25: *I–R=+10.9±12.2 (SD) I/R=1.53±0.18 I=2.52 R +19.92 r=0.598	High
Takahira et al 2001 [82] Japan	To determine whether serum concentrations of 2-(α-mannopyranosyl)-L-tryptophan (MPT) glyco-conjugate can be used as a marker of renal function	Cross-sectional Patients with CKD n=25 13 M/12 F Mean age: 49±12.7 (SD) years GFR range: 2–85 mL/min/1.73 m ²	Creatinine clearance calculated from three 20 min urine collections	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² I=1.84 R +16.6 r=0.81 Bias (GFR level): +42 (30) +63 (60)	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 3.1.17 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population Gender (M/F) Age GFR range	Index method (I)	Reference method (R)	Results	Study quality Comments
Tomlanovich et al 1986 [41] USA	To elucidate whether the disparity between creatinine clearance and the true GFR is enhanced also in the CsA-associated chronic nephropathy of heart transplantation recipients, the clearance of creatinine to that of two true filtration markers was compared	Cross-sectional Heart transplant recipients 58 consecutive patients (24 treated with azathioprine, 34 with cyclosporine) GFR range: 15–130 mL/min/1.73 m ² From 100 patients receiving heart transplant before and 100 after Dec 1980 (after introduction of cyclosporine) Mean age: 36–38 years	Creatinine clearance with 4 consecutive timed urine collections, collection time not specified	Renal clearance of inulin	mL/min/1.73 m ² Azathioprine group (n=24): I/R=1.19±0.05 (SEM) Cyclosporine group (n=34): I/R=1.51±0.05 (SEM)	Moderate Small sample sizes
Wilkins 1992 [39] United Kingdom	To re-evaluate the single-injection method and compare it with the continuous-infusion method using PF-S (Inutest), and also to investigate whether creatinine clearance is an accurate measure of GFR in pre-term infants	Cross-sectional Pre-term infants n=39 Age range: 0.5–33 days (gestational age at birth 25–33 weeks, birth weight 720–2 000 g) 16 with severe respiratory distress syndrome. 98 continuous infusion inulin tests GFR range: 0.35–1.52 mL/kg per minute	Creatinine clearance with urine samples obtained from spontaneous voiding into cotton wool	Renal clearance of inulin	mL/min/kg birth weight I/R=0.91 Creatinine clearance is usually less than inulin clearance, suggesting that there is some creatinine reabsorption in the renal tubule in sick very low birth weight infants	Moderate Insufficient statistical analysis. Small sample size

* Calculations not reported by the author(s).

CHF = Chronic heart failure; CKD = Chronic kidney disease; CsA = Cyclosporine A; GFR = Glomerular filtration rate; I = Index method; ICU = Intensive-care unit; LOA = Limits of agreement; MI = Myocardial infarction; MPE = Mean prediction error; r = Pearson's correlation coefficient; R = Reference method; RMSE = Root mean square error; SD = Standard deviation; SE = Standard error; SEM = Standard error of mean

Referenser

1. Smith WH. Measurement of the filtration rate. In: *The Kidney: Structure and function in health and disease*: Oxford University Press, USA; 1951. p 39-62.
2. Dai SS, Yasuda Y, Zhang CL, Horio M, Zuo L, Wang HY. Evaluation of GFR measurement method as an explanation for differences among GFR estimation equations. *Am J Kidney Dis* 2011;58: 496-8.
3. Lewis R, Kerr N, Van Buren C, Lowry P, Sandler C, Frazier OH, et al. Comparative evaluation of urographic contrast media, inulin, and ^{99m}Tc -DTPA clearance methods for determination of glomerular filtration rate in clinical transplantation. *Transplantation* 1989;48:790-6.
4. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ^{125}I -iothalamate, ^{169}Yb -DTPA, ^{99m}Tc -DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990;16:224-35.
5. Petri M, Bockenstedt L, Colman J, Whiting-O'Keefe Q, Fitz G, Sebastian A, Hellmann D. Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. *Kidney Int* 1988;34:832-9.
6. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
7. Wharton WW, 3rd, Sondeen JL, McBiles M, Gradwohl SE, Wade CE, Ciceri DP, et al. Measurement of glomerular filtration rate in ICU patients using ^{99m}Tc -DTPA and inulin. *Kidney Int* 1992;42:174-8.
8. Bröchner-Mortensen J, Giese J, Rossing N. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of ^{51}Cr -EDTA. *Scand J Clin Lab Invest* 1969;23:301-5.
9. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using ^{51}Cr -EDTA. *Clin Sci* 1969;37:169-80.
10. Ditzel J, Vestergaard P, Brinklov M. Glomerular filtration rate determined by ^{51}Cr -EDTA-complex. A practical method based upon the plasma disappearance curve determined from four plasma samples. *Scand J Urol Nephrol* 1972;6:166-70.
11. Favre HR, Wing AJ. Simultaneous ^{51}Cr edetic acid, inulin, and endogenous creatinine clearances in 20 patients with renal disease. *Br Med J* 1968;1:84-6.
12. Gibb DM, Dalton NR, Barratt MT. Measurement of glomerular filtration rate in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1989;182:131-9.
13. Hagstam KE, Nordenfelt I, Svensson L, Svensson SE. Comparison of different methods for determination of glomerular filtration rate in renal disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;34:31-6.
14. Heath DA, Knapp MS, Walker WH. Comparison between inulin and ^{51}Cr -labelled edetic acid for the measurement of glomerular filtration-rate. *Lancet* 1968; 2:1110-2.

15. Jagenburg R, Attman PO, Aurell M, Bucht H. Determination of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Urol Nephrol* 1978;12:133-7.
16. Lavender S, Hilton PJ, Jones NF. The measurement of glomerular filtration-rate in renal disease. *Lancet* 1969;2:1216-8.
17. Manz F, Alatas H, Kochen W, Lutz P, Rebien W, Schärer K. Determination of glomerular function in advanced renal failure. *Arch Dis Child* 1977;52:721-4.
18. Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MH, Lemos FB, et al. Validation of plasma clearance of 51Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int* 2009;22:323-31.
19. Monteiro MC, Alonso G, Ajzen H, Pereira AB. Assessment of glomerular filtration rate utilizing subcutaneously injected 51Cr-EDTA. *Braz J Med Biol Res* 1994;27:2557-64.
20. Stamp TC, Stacey TE, Rose GA. Comparison of glomerular filtration rate measurements using inulin, 51CrEDTA, and a phosphate infusion technique. *Clin Chim Acta* 1970;30:351-8.
21. Berg UB, Back R, Celsi G, Halling SE, Homberg I, Krmar RT, et al. Comparison of Plasma Clearance of Iohexol and Urinary Clearance of Inulin for Measurement of GFR in Children. *Am J Kidney Dis* 2011;57:55-61.
22. Brown SC, O'Reilly PH. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 1991;146:675-9.
23. Gaspari F, Perico N, Ruggenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:257-63.
24. Sterner G, Frennby B, Mansson S, Nyman U, Van Westen D, Almen T. Determining 'true' glomerular filtration rate in healthy adults using infusion of inulin and comparing it with values obtained using other clearance techniques or prediction equations. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:278-85.
25. Anderson CF, Sawyer TK, Cutler RE. Iothalamate sodium I 125 vs cyanocobalamin Co 57 as a measure of glomerular filtration rate in man. *JAMA* 1968;204:653-6.
26. Cangiano JL, Genuth SM, Renerts L, Berman LB. Simplified measurement of glomerular filtration rate. *Invest Urol* 1971;9:34-8.
27. Elwood CM, Sigman EM. The measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in man by iothalamate 125-I and iodo-pyacet 131-I. *Circulation* 1967;36:441-8.
28. Israelit AH, Long DL, White MG, Hull AR. Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of 125I-iothalamate. *Kidney Int* 1973;4:346-9.
29. Maher FT, Nolan NG, Elveback LR. Comparison of simultaneous clearances of 125-I-labeled sodium iothalamate (Glofil) and of inulin. *Mayo Clin Proc* 1971;46:690-1.

30. Maher FT, Tauxe WN. Renal clearance in man of pharmaceuticals containing radioactive iodine. *JAMA* 1969;207:97-104.
31. Malamos B, Dontas AS, Koutras DA, Marketos S, Sfontouris J, Papanicolaou N. ¹²⁵I-sodium iothalamate in the determination of the glomerular filtration rate. *Nucl Med (Stuttg)* 1967;6:304-10.
32. Mogensen CE. Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:91-100.
33. Ott NT. A simple technique for estimating glomerular filtration rate with subcutaneous injection of (¹²⁵I)iothalamate. *Mayo Clin Proc* 1975;50:664-8.
34. Rosenbaum RW, Hruska KA, Anderson C, Robson AM, Slatopolsky E, Klahr S. Inulin: an inadequate marker of glomerular filtration rate in kidney donors and transplant recipients? *Kidney Int* 1979;16:179-86.
35. Sigman EM, Elwood CM, Knox F. The measurement of glomerular filtration rate in man with sodium iothalamate ¹³¹-I (Conray). *J Nucl Med* 1966;7:60-8.
36. Silkalns GI, Jeck D, Earon J, Edelmann CM, Jr., Chervu LR, Blaurock MD, Spitzer A. Simultaneous measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow using plasma disappearance curves. *J Pediatr* 1973;83:749-57.
37. Skov PE. Glomerular filtration rate in patients with severe and very severe renal insufficiency. Determined by simultaneous inulin, creatinine and ¹²⁵ iothalamate clearance. *Acta Med Scand* 1970;187:419-28.
38. Müller-Suur R, Goransson M, Olsen L, Backlund G, Backlund L. Inulin single injection clearance. Microsample technique useful in children for determination of glomerular filtration rate. *Clin Physiol* 1983;3:19-27.
39. Wilkins BH. A reappraisal of the measurement of glomerular filtration rate in pre-term infants. *Pediatr Nephrol* 1992;6:323-7.
40. Favre H. Critical study of the value of renal clearances measured by the single shot technic. *Contrib Nephrol* 1978;11:19-21.
41. Tomlanovich S, Golbetz H, Perlroth M, Stinson E, Myers BD. Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1986;8:332-7.
42. Alinei P, Guignard JP. Assessment of glomerular filtration rate in infants. Comparison of three methods used in clinical practice. *Helv Paediatr Acta* 1987;42:253-62.
43. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1982;2:337-46.
44. Bochud M, Elston RC, Maillard M, Bovet P, Schild L, Shamlaye C, Burnier M. Heritability of renal function in hypertensive families of African descent in the Seychelles (Indian Ocean). *Kidney Int* 2005;67:61-9.
45. Caregato L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers

- in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-5.
46. DeSanto NG, Anastasio P, Coppola S, Barba G, Jadanza A, Capasso G. Age-related changes in renal reserve and renal tubular function in healthy humans. *Child Nephrol Urol* 1991;11:33-40.
47. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L, et al. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol* 1991;11:181-5.
48. Hellerstein S, Alon U, Warady BA. Creatinine for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 1992;6:507-11.
49. Kakuta Y, Okumi M, Ichimaru N, Abe T, Nonomura N, Okuyama A, et al. Utility of the Japanese GFR estimation equation for evaluating potential donor kidney function. *Clinical and Experimental Nephrology* 2010;14:63-67.
50. Lemann J, Bidani AK, Bain RP, Lewis EJ, Rohde RD. Use of the serum creatinine to estimate glomerular filtration rate in health and early diabetic nephropathy. Collaborative Study Group of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1990;16:236-43.
51. Luke DR, Halstenson CE, Opsahl JA, Matzke GR. Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:503-8.
52. Mariat C, Alamartine E, Barthelemy JC, De Filippis JP, Thibaudin D, Berthouix P, et al. Assessing renal graft function in clinical trials: can tests predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int* 2004;65:289-97.
53. Motwani JG, Fenwick MK, Struthers AD. Comparison of three methods of glomerular filtration rate measurement with and without captopril pretreatment in groups of patients with left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1992;13:1195-200.
54. Mpio I, Laville M, Hadj-Aissa A, Fauvel JP. Predicted creatinine clearance to evaluate glomerular filtration rate in black Caribbean subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1307-10.
55. Rapoport A, Husdan H. Endogenous creatinine clearance and serum creatinine in the clinical assessment of kidney function. *Can Med Assoc J* 1968;99:149-56.
56. Robert S, Zarowitz BJ, Peterson EL, Dumler F. Predictability of creatinine clearance estimates in critically ill patients. *Crit Care Med* 1993;21:1487-95.
57. Schück O, Teplan V, Jabor A, Stollova M, Skibova J. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c146-51.
58. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A, Molino D, Stellato D, Cirillo E, et al. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1144-8.
59. Bock HA, Bachofen M, Landmann J, Thiel G. Glomerular hyperfiltration after unilateral nephrectomy in living kidney donors. *Transpl Int* 1992;5 Suppl 1: S156-9.

60. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:707-11.
61. D'Amico G, Remuzzi G, Maschio G, Gentile MG, Gotti E, Oldrizzi L, et al. Effect of dietary proteins and lipids in patients with membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991;35:237-42.
62. Daniel JP, Chantrel F, Offner M, Moulin B, Hannedouche T. Comparison of cystatin C, creatinine and creatinine clearance vs. GFR for detection of renal failure in renal transplant patients. *Ren Fail* 2004;26:253-7.
63. De Santo NG, Anastasio P, Cirillo M, Santoro D, Spitali L, Mansi L, et al. Measurement of glomerular filtration rate by the ^{99m}Tc-DTPA renogram is less precise than measured and predicted creatinine clearance. *Nephron* 1999;81:136-40.
64. Hood B, Attman PO, Ahlmen J, Jagenburg R. Renal hemodynamics and limitations of creatinine clearance in determining filtration rate in glomerular disease. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5:154-61.
65. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *Br Med J* 1969;4:11-4.
66. Lloveras JJ, Durand D, Ader JL, Tran Van T, Tack I, Rostaing L, Suc JM. Comparison between glomerular filtration rate and renal plasma flow between kidney and heart transplant recipients maintained on a similar cyclosporine dosage. *Transplant Proc* 1994;26:248.
67. McGonigal MD, Lucas CE, Ledgerwood AM. The effects of treatment of renal trauma on renal function. *J Trauma* 1987;27:471-6.
68. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B, Mallie JP. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int* 2003;64:1425-36.
69. Ponteil-Noble C. Is there any relationship between the early glomerular filtration rate and the late graft dysfunction in renal transplantation? In: Touraine JL, editor. *Late graft loss: Kluwer Academic Publishers Group; 1997. p 31-37.*
70. Schück O, Teplan V, Skibova J, Stolova M. Predicting the GFR in patients with CRF from the arithmetic mean of creatinine and urea clearances: A simple mathematical explanation of an assumed coincidence. *Dial Transplant* 2003;32:666-74.
71. Traub YM, Sameul R, Lubin E, Lewitus Z, Rosenfeld JB. A comparison between the clearances of inulin, endogenous creatinine and ⁵¹Cr-EDTA. *Isr J Med Sci* 1973;9:487-9.
72. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1909-13.

73. White MT, Diebel LN, Ledgerwood AM, Lucas CE. The significance of a serum creatinine in defining renal function in seriously injured and septic patients. *J Trauma*. 2011;70:421-7.
74. Wibell L, Evrin PE, Berggard I. Serum 2-microglobulin in renal disease. *Nephron* 1973;10:320-31.
75. Apple FS, Benson P, Abraham PA, Rosano TG, Halstenson CE. Assessment of renal function by inulin clearance: comparison with creatinine clearance as determined by enzymatic methods. *Clin Chem* 1989;35:312-4.
76. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Renal function studies in man with advanced renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1982;2:30-5.
77. Berg U. Evaluation of the formula clearance as a measure of the glomerular filtration rate in cyclosporin-treated children following renal transplantation. *Transpl Int* 1991;4:72-6.
78. Englund MS, Berg UB, Arfwidson K. Renal functional reserve in transplanted and native single kidneys of children and adults. *Pediatr Nephrol* 1997;11:312-7.
79. Erley CM, Bader BD, Berger ED, Vochazer A, Jorzik JJ, Dietz K, Risler T. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1544-50.
80. Martini S, Prevot A, Mosig D, Werner D, van Melle G, Guignard JP. Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C! *Acta Paediatr* 2003;92:1052-7.
81. Shimokata T, Ando Y, Yasuda Y, Hamada A, Kawada K, Saito H, et al. Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci* 2010;101:2601-5.
82. Takahira R, Yonemura K, Yonekawa O, Iwahara K, Kanno T, Fujise Y, Hishida A. Tryptophan glycoconjugate as a novel marker of renal function. *Am J Med* 2001; 110:192-7.
83. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int Suppl* 2006;S20-4.
84. Campens D, Buntinx F. Selecting the best renal function tests. A meta-analysis of diagnostic studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1997;13:343-56.
85. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1617-22.
86. van Pottelbergh G, van Heden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: A systematic literature review. *Age Ageing* 2010; 39:542-8.
87. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51:1005-15.
88. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al.

- AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
89. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:9.
90. Balachandran S, Toguri AG, Petrusick TW, Abbott LC. Comparative evaluation of quantitative glomerular filtration rate measured by isotopic and nonisotopic methods. *Clin Nucl Med* 1981;6:150-3.
91. Notghi A, Merrick MV, Ferrington C, Anderton JL. A comparison of simplified and standard methods for the measurement of glomerular filtration rate and renal tubular function. *Br J Radiol* 1986; 59:35-9.
92. Krutzen E, Bäck SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 1984;104:955-61.
93. Sigman EM, Elwood C, Reagan ME, Morris AM, Catanzaro A. The renal clearance of I-131 labelled sodium iothalamate in man. *Invest Urol* 1965;2:432-8.
94. Shannon JA. The renal excretion of creatinine in man. *J Clin Invest* 1935; 14:403-10.
95. Stolz A, Hoizey G, Toupance O, Lavaud S, Vitry F, Chanard J, Rieu P. Evaluation of sample bias for measuring plasma iohexol clearance in kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89: 440-5.
96. Brochner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults, with special reference to total [51Cr]EDTA plasma clearance. *Dan Med Bull* 1978;25:181-202.
97. Henriksen JH, Brochner-Mortensen J, Malchow-Moller A, Schlichting P. Overestimation of glomerular filtration rate by single injection [51Cr]EDTA plasma clearance determination in patients with ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40:279-84.
98. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.

3.2 Validering av formler för att skatta GFR i stora patientgrupper

Inledning

I detta kapitel bedöms validiteten hos formler för skattning av GFR som enbart bygger på biomarkörerna kreatinin eller cystatin C, demografiska (kön, ålder och etnicitet) och antropometriska (längd och vikt) data. Förutom formler som baseras på antingen kreatinin eller cystatin C förekommer också formler som baseras på båda markörerna och som benämns kombinationsformler. En kombinationsformel kan antingen vara en medelvärdesformel, dvs medelvärdet av skattat GFR utifrån kreatinin respektive cystatin C, eller en sammansatt formel som innehåller båda markörerna, så kallad kompositformel.

Formlernas förmåga att skatta GFR utvärderas i detta kapitel i stora patientmaterial och i följande undergrupper: kvinnor och män, barn, olika GFR-, ålders- och BMI-intervall samt i populationer som etniskt skiljer sig från den svenska. Resultat för patienter med diabetes och transplanterade organ redovisas i den mån dessa grupper särredovisas i stora patientmaterial. I analyserna av formlernas prestanda i olika GFR-intervall inkluderas även studier av donatorer före och efter nefrektomi samt friska personer från den allmänna befolkningen, som alla genomgått mätning av GFR. Ett basalt krav var att analysmetoden för kreatinin respektive cystatin C skulle vara spårbar till en internationell kalibrator eller till det laboratorium där formeln utvecklades.

Evidensgraderade resultat

De evidensgraderade resultaten baseras på bias, P10, P30 och klassificeringsförmåga (Kapitel 2). I GRADE-tabellerna (Tabell 3.2.1–3.2.2) sammanfattas resultaten av jämförelser mellan olika GFR-formler. Jämförelserna baseras enbart P30, eftersom P10 ofta saknas, och sättet att redovisa bias varierade. De GFR-formler som slutsatserna avser finns redovisade i Kapitel 9.

Evidensstyrkan har sänkts för respektive frågeställning om extern validering saknats (–1), då det funnits brister i överensstämmelsen mellan

studier (–1), antalet studier var få (–1), antalet patienter var litet (–1), om tillräcklig noggrannhet inte är statistisk säkerställd (–1, Kapitel 2, Tabell 2.2), eller om det förelåg oklarheter kring kreatininkalibreringen (–1).

1. Vuxna (≥18 år) – skattning av GFR med kreatininformler i stora patientgrupper:

a. Överordnade resultat:

Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att:

- MDRD och CKD-EPI har likvärdig och tillräckligt hög noggrannhet.
- CG har otillräcklig och väsentligt lägre noggrannhet än MDRD och CKD-EPI.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) i svenska patientgrupper för att:

- LM-rev har något högre noggrannhet än MDRD och likvärdig, hög noggrannhet jämfört med CKD-EPI.

b. Resultat i GFR-intervall:

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för att:

- CG överskattar GFR hos patienter med nedsatt njurfunktion <60 mL/min/1,73 m² och med otillräcklig och väsentligt lägre noggrannhet än MDRD och CKD-EPI som följd.
- MDRD och CKD-EPI har otillräcklig noggrannhet för GFR <30 mL/min/1,73 m².
- Vid GFR ≥60 mL/min/1,73 m² har CG, MDRD och CKD-EPI tillräcklig noggrannhet.
- CKD-EPI har mindre underskattning och väsentligt högre noggrannhet än MDRD för GFR ≥90 mL/min/1,73 m² medan det för GFR <90 mL/min/1,73 m² endast föreligger små skillnader.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att:

- LM-rev har otillräcklig noggrannhet för GFR <30 mL/min/1,73 m².
- LM-rev har väsentligt högre noggrannhet än MDRD och CKD-EPI för GFR <30 mL/min/1,73 m², men underskattar GFR ≥90 mL/min/1,73 m² med väsentligt lägre noggrannhet än CKD-EPI som följd.
- Noggrannhet är likartad och tillräcklig för de tre formlerna LM-rev, MDRD och CKD-EPI i intervallet 30–90 mL/min/1,73 m².

c. Resultat i åldersgrupper:

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för att:

- CKD-EPI och MDRD har tillräcklig noggrannhet i alla åldersgrupper <80 år.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att:

- CKD-EPI har tillräcklig noggrannhet bland individer ≥80 år.
- MDRD överskattar njurfunktionen bland individer ≥80 år med otillräcklig noggrannhet som följd.
- LM-rev har tillräcklig noggrannhet i alla åldersgrupper.

d. Resultat uppdelade på BMI-intervall och kön:

Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att:

- MDRD, CKD-EPI och LM-rev överskattar njurfunktionen bland lågviktiga män (BMI <20 kg/m²) med otillräcklig noggrannhet som följd. För kvinnor med BMI under <20 kg/m² är sänkningen i noggrannhet inte lika påtaglig.
- MDRD, CKD-EPI och LM-rev har lika och tillräcklig noggrannhet bland kvinnor och män för BMI-nivåer 20–39 kg/m².

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att:

- Avgöra om formler som använder LBM, beräknat utifrån kön, längd och vikt, förbättrar skattningen bland underviktiga.
- Bedöma noggrannheten för någon formel att skatta GFR hos individer med BMI ≥ 40 kg/m².

e. Resultat i etniska grupper:

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för att:

- Korrektionsfaktorerna för afroamerikaner i MDRD respektive CKD-EPI ger samma noggrannhet i denna grupp som för ”vita”.
- CKD-EPI och MDRD har otillräcklig noggrannhet och avsevärd bias i flera populationer utanför USA och Europa.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att:

- Avgöra hur kreatininformler fungerar för olika etniska grupper i Sverige.

2. Vuxna (≥ 18 år) – skattning av GFR med kreatinin-jämfört med cystatin C-formler i stora patientgrupper:

a. Överordnade resultat:

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för att:

- Medelvärdesformler har högre noggrannhet än formler baserade på de enskilda plasmamarkörerna.
- Medelvärdesformler har lika hög noggrannhet som kompositformler.
- Bästa cystatin C- och bästa kreatininformel har likvärdig och tillräcklig noggrannhet.

b. Resultat i undergrupper:

Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att:

- Formler som kombinerar kreatinin och cystatin C förbättrar noggrannheten överlag i samtliga GFR-intervall, åldersgrupper och bland både kvinnor och män.

- För GFR <30 mL/min/1,73 m² ger formler som kombinerar kreatinin och cystatin C tillräcklig noggrannhet.
- Cystatin C-formler ger likvärdig och tillräcklig noggrannhet som de bästa kreatininformlerna i alla GFR-intervall utom <30 mL/min/1,73 m² där noggrannheten är otillräcklig men likvärdig med kreatininformlerna.
- Cystatin C-formler inte ger högre noggrannhet än de bästa kreatininformlerna varken för kvinnor eller män eller i någon specifik åldersgrupp.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att:

- Bedöma cystatin C-formlers och kombinationsformlers skattningsförmåga för individer ≥80 år.
- Jämföra formler baserade på cystatin C, kreatinin och deras kombinationer uppdelat på BMI och olika etniska grupper.

3. Barn (<18 år) – skattning av GFR med kreatininformler:

Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att:

- Schwartz-IDMS har väsentligt högre noggrannhet än originalformeln när IDMS-spårbara kreatininmetoder används.

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för att:

- Schwartz-IDMS har otillräcklig noggrannhet.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att:

- Schwartz-IDMS och LM-original har likvärdig men otillräcklig noggrannhet.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att:

- Bedöma barnformlernas noggrannhet uppdelat på kön, GFR-, ålders- och BMI-intervall eller i olika etniska grupper.

4. Barn (<18 år) – skattning av GFR med kreatinin-, cystatin C- och kombinationsformler:

Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att:

- Kombinationsformler baserade på både kreatinin och cystatin C ger tillräcklig och väsentligt högre noggrannhet för barn (<18 år) än formler baserade på de enskilda plasmamarkörerna.
- Cystatin C-formler ger likvärdig noggrannhet som kreatininformler.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att:

- Jämföra cystatin C- och kreatininformler och deras kombinationer uppdelat på kön, GFR-, ålders- och BMI-intervall eller i olika etniska grupper.

Tabell 3.2.1 Sammanfattande resultat- och GRADE-tabell. Diagnostisk noggrannhet i form av P30 hos olika kreatininformler (CG, MDRD, CKD-EPI, LM-rev och Schwartz) vid skattning av GFR hos vuxna i stora patient-material och barn, samma som i Tabell 3.2.2.

Jämförelse	Antal patienter (antal studier)	Effektmaßt P30 i procent (95% KI) jämfört med referensmetod			Effektmaßt P30 i procent (95% KI) jämfört med referensmetod		Konklusion*	Vetenskapligt underlag**
		CG	MDRD	CKD-EPI	LM-rev	Absolut skillnad		
Vuxna								
MDRD vs CG	3 267 (3) [1-4]	75 (74-77)	85 (83-86)			10	MDRD har väsentligt högre P30 än CG	⊕⊕⊕⊕
MDRD vs CKD-EPI	7 485 (3) [3,5,6]		78 (77-79)	79 (78-80)		1	Likvärdigt och tillräckligt högt P30	⊕⊕⊕⊕
LM-rev vs MDRD respektive CKD-EPI	1 397 (1) [5]		80 (77-82)	79 (77-81)	84 (82-86)	4 vs MDRD 5 vs CKD-EPI	LM-rev har något högre P30 än MDRD och CKD-EPI	⊕⊕○○ Precision (endast en studie) -1 Överförbarhet -1
Barn		Schwartz original	Schwartz IDMS	LM original		Absolut skillnad	Konklusion/ kommentar	Vetenskapligt underlag
Schwartz-IDMS vs Schwartz original	579 (4) [7-10] vs 337 (2) [7,10]	24 (19-28)	72 (68-75)			48	Schwartz-IDMS har väsentligt högre P30 än originalformeln	⊕⊕⊕⊕
LM-original vs Schwartz-IDMS	267 (2) [9,10] vs 579 (4) [7-10]		72 (68-75)	69 (63-74)		3	Otillräcklig P30 hos båda formulerna	⊕⊕○○ Samstämmighet -1 Precision -1

* Skillnader i noggrannhet definieras utifrån skillnader i P30: 0-2% = likvärdig, 3-5% = något högre, ≥6% väsentligt högre.

** Risk för snedvridning = Brister i studiekvalitet enligt bedömning i avsnittet i "Kvalitetsbedömning av valda studier" (avdrag för låg eller medelhög kvalitet). Överförbarhet = Generaliserbarhet till andra populationer eller laboratorier. Samstämmighet = Överensstämmelse mellan studieresultat. Precision = Snäva konfidensintervall (avdrag för vida intervall eller få studier).

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; KI = Konfidensintervall; LM = Lund-Malmö; MDRD = Modification of diet in renal disease

Tabell 3.2.2 Sammanfattande resultat och GRADE-tabell. Diagnostisk noggrannhet i form av P30 hos bästa cystatin C-, kreatinin- och kombinationsformler som innehåller båda plasmamarkörerna vid skattning av GFR hos vuxna respektive barn i stora patientmaterial.

Jämförelse	Antal patienter (antal studier)	Effektmått P30 i procent (95% KI) jämfört med referensmetod			Effektmått P30 i procent (95% KI) jämfört med referensmetod		Konklusion*	Vetenskapligt underlag**
		Bästa cystatin C- formel	Bästa kreatinin- formel	Medel- värdesformel	Komposit- formel	Absolut skillnad		
Vuxna								
Cystatin C- vs kreatininformel	5 035 (3) [4,11,12]	82 (81–83)	84 (83–85)			-2	Bästa cystatin C-och kreatininformel har likvärdigt och tillräckligt högt P30	⊕⊕⊕⊖ Studiekvalitet (extern validering saknas) –1
Medelvärdes- formel vs cystatin C- respektive kreatininformel	1 617 (3) [11,12] vs cystatin C 5 035 (3) [4,11,12] vs kreatinin	82 (81–83)	84 (83–85)	89 (88–91)		7 vs cystatin C 5 vs kreatinin	Medelvärdesformel har något/väsentligt högre P30 än kreatinin-/ cystatin C-formel	⊕⊕⊕⊖ Studiekvalitet (extern validering saknas) –1
Medelvärdes- vs kompositformel	1 617 (3, medelvärde) [4,11,12] vs 4 713 (2, komposit) [11,12]			89 (88–91)	89 (88–90)	0	Likvärdigt och tillräckligt högt P30	⊕⊕⊕⊖ Studiekvalitet (extern validering saknas) –1
Barn								
Cystatin C- vs kreatinin-formel	313 (3) [9,13,14]	78 (74–83)	78 (73–83)			0	Likvärdigt och tillräckligt högt P30	⊕⊕⊖⊖ Studiekvalitet (extern validering saknas) –1 Precision –1
Kombinations- formel vs cystatin C-/ kreatininformel	313 (3) [9,13,14]	78 (73–83)	78 (73–83)	86 (82–90)		8	Kombinationsformler ger väsentligt högre P30 än kreatinin-/cystatin C- formel	⊕⊕⊖⊖ Studiekvalitet (extern validering saknas) –1 Precision –1

* Skillnader i noggrannhet definieras utifrån skillnader i P30: 0–2% = likvärdig, 3–5% = något högre, ≥6% väsentligt högre.

** Risk för snedvridning = Brister i studiekvalitet enligt bedömning i avsnittet i "Kvalitetsbedömning av valda studier" (avdrag för låg eller medelhög kvalitet). Överförbarhet = Generaliserbarhet till andra populationer eller laboratorier. Samstämmighet = Överens-

stämmelse mellan studieresultat. Precision = Snäva konfidensintervall (avdrag för vida intervall eller få studier).

KI = Konfidensintervall

Frågeställningar

Den övergripande frågan i detta kapitel är hur väl formler baserade på kreatinin, cystatin C eller kombinationen av båda markörerna motsvarar uppmätt GFR enligt PICO:

P Population	Stora patientgrupper som genomgått mätning av GFR
I Indextest	Skattat GFR med kreatinin-, cystatin C- eller kombinationsformler
C Referenstest ("control")	Renalt clearance av inulin eller likvärdig metod för att mäta GFR enligt Kapitel 3.1
O Utfall ("outcome")	Överrensstämmelse med referenstest i form av systematiskt fel (bias), noggrannhet (accuracy) och klassificeringsförmåga

De specifika frågorna är:

1. Vilken formel baserad på kreatinin ger den noggrannaste skattningen av GFR i stora patientgrupper av vuxna respektive barn?
2. Ger formler baserade på cystatin C en noggrannare skattning av GFR än de som är baserade på kreatinin?
3. Ger skattningar av GFR baserade på formler som kombinerar cystatin C och kreatinin noggrannare resultat än de som enbart är baserade på de enskilda biomarkörerna?
4. Hur noggrant skattas GFR i undergrupper definierade utifrån faktisk njurfunktion, ålder, kön och BMI?
5. Hur noggrant skattas GFR i populationer som etniskt skiljer sig från den svenska?

Avgränsningar

Formlernas förmåga att skatta GFR utvärderas endast i tvärsnittsstudier i förhållande till uppmätt GFR. Förmågan att följa förändringar i GFR eller prognostisera risken för sjukdom eller död utvärderas inte. Tillräcklig noggrannhet för GFR-formler definieras enligt Kapitel 2 som att minst 75 procent av skattningarna ska ligga inom ± 30 procent av uppmätt GFR, dvs $P30 \geq 75$ procent. Vilken grad av noggrannhet som reellt krävs i olika kliniska situationer har inte värderats.

Inklusions- och exklusionskriterier

Samtliga studier avser vuxna och barn där man mätt kreatinin eller cystatin C i plasma/serum, skattat GFR med formler baserade på dessa markörer utan eller med antropometriska (längd och vikt) eller demografiska data (ålder, kön och etnicitet) och vid samma tillfälle mätt plasma- eller renalt clearance av externt tillförda markörer. Avsnittets urvalskriterier, dvs kriterierna för inklusion och exklusion, har delats upp utifrån PICO (population, indextest, referenstest och utfall). I första hand har originalartiklar studerats och i fall av metaanalyser och systematiska översikter har de enskilda ingående artiklarna granskats för att bedöma om de uppfyller urvalskriterierna. De formler som omnämns i urvalskriterierna finns redovisade i Kapitel 9.

Inklusionskriterier

Population

- Stora grupper av patienter (vuxna och barn), patienter med kronisk njursjukdom, njurdonatorer före och efter donation, allmän befolkning samt äldre individer som alla har genomgått mätning av GFR.
- Minsta totala antal patienter eller mätningar i validering av formler som accepteras är 100 i studier av vuxna. I studier av undergrupper, t ex äldre och barn, accepteras studier som innehåller minst 20 mätningar.

Indextest

- Skattning av GFR utifrån kreatinin-, cystatin C- eller kombinationsformler.
- Kreatininmetoder som används vid utveckling och validering ska i båda fallen vara IDMS-spårbara eller kalibrerade mot den kreatininmetod som användes vid det laboratorium (Cleveland Clinic) där den ursprungliga (förkortade) MDRD-formeln (MDRD-original) togs fram [15]. Roches kreatininmetoder (Jaffe och enzymatiska) är IDMS-spårbara från år 2002 enligt leverantören och har godkänts för inklusion.
 - För MDRD-original accepteras endast resultat om man använt kreatininmetoder kalibrerade mot den metod som användes vid Cleveland Clinic då formeln togs fram.
 - För MDRD-IDMS accepteras endast resultat när IDMS-standardiserade kreatininmetoder använts.
 - Cockcroft-Gaults formel samt Schwartz originalformel för barn från år 1976 inkluderas då de fortfarande används i klinisk rutin, trots att de inte är baserade på spårbara kreatininmetoder.
- Cystatin C-analyser vid utveckling och validering av formler baserade på cystatin C ska vara utförda på samma laboratorium och med samma analysmetod i avsaknad av internationell standard. Kravet på samma laboratorium innebär att översikten endast kommer att innehålla interna valideringsresultat för cystatin C-formler (se definitionen av ”intern validering” ovan).
- Studier av cystatin C-formler accepteras bara om det finns jämförelse med kreatininformler eller kombinationsformler som använder både cystatin C och kreatinin.
- I jämförande studier av kreatinin- och cystatin C-formler godkänns kreatininanalyser utan spårbarhet om samma laboratorium och analysmetod använts vid utveckling och validering. Valideringen klassas då som intern (Faktaruta 2.3, Kapitel 2).

- Provtagning för indextest (kreatinin eller cystatin C) och referenstest (clearancemätning) ska ha skett inom 48 timmar.

Referenstest

- Mätning av GFR baserad på renalt clearance av inulin och andra externt tillförda markörer som visat tillräckligt god överensstämmelse med renalt clearance av inulin enligt Kapitel 3.1, Tabell 3.1.1.

Utfall

- Överensstämmelse med referenstest redovisad som systematiskt fel (bias), noggrannhet (*accuracy*) eller klassificeringsförmåga i olika stadier av kronisk njursjukdom (Kapitel 2).

Exklusionskriterier

Population

- Specifika sjukdomsgrupper, då dessa behandlas i Kapitel 3.3. Resultat avseende diabetes och organtransplantationer beaktas emellertid om sådana resultat särredovisas i studier av stora patientgrupper av vuxna respektive barn.
- Patienter under dialysbehandling.
- För frågeställning 1–4 ovan beaktas enbart studier som innehåller populationer som etniskt¹ liknar den svenska. För frågeställning 5 (skattning av GFR i olika etniska grupper) beaktas däremot studier från hela världen.

Indextest

- GFR-formler som innehåller andra kemiska laboratorievariabler än kreatinin eller cystatin C.
- GFR-formler som innehåller mått som kräver bioimpedansmätningar.
- Nomogram för skattning av njurfunktion.

¹ Etnicitet = Tillhörighet till en viss grupp människor, i detta sammanhang populationer med liknande kroppssammansättning och genetisk bakgrund.

- Kreatininmetoder där standardisering/spårbarhet är oklar eller inte är angiven.
- Resultat baserade på hämning av den tubulära sekretionen av kreatinin med cimetidin.
- Studier av intraindividella och tidsmässiga variationer och reproducerbarhet i skattad njurfunktion.
- GFR-formlers förmåga att prediktera förändring i njurfunktion över tid, morbiditet, mortalitet eller andra utfall.

Referenstest

- Icke godkända referenstester enligt Tabell 3.1.1.

Utfall

- Systematiska fel och noggrannhet som endast kan utläsas ur diagram.
- Klassificeringsförmåga baserad på ROC-area utan att andelen korrekt klassificerade mätningar redovisas.
- Utvecklingsvalidering, dvs resultat som redovisas för samma kohort av patienter utan uppdelning i utvecklings- och testkohort (Faktaruta 2.3, Kapitel 2).

Kvalitetsbedömning av inkluderade studier

Klassificeringen av kvaliteten hos de inkluderade studierna som hög, medelhög eller låg baseras på tre olika aspekter:

1. Typ av validering enligt Faktaruta 2.3
2. Antal mätningar
3. Antal kvalitetspoäng (0–11) enligt en modifierad QUADAS-mall [16] (Bilaga 2, www.sbu.se/214).

Av QUADAS-mallens ursprungliga 14 kriterier bedömdes 6 vara relevanta för frågeställningarna i detta kapitel. Mallen kompletterades med fem frågeställningsspecifika kriterier. Uppfyllt kriterium = 1 poäng, medan icke uppfyllt kriterium (eller om oklart) = 0 poäng. Totala antalet poäng anger således antal uppfyllda kvalitetskriterier (0–11). Minst 7 poäng krävdes för hög kvalitet så att såväl allmänna som en eller flera frågeställningsspecifika kriterier var uppfyllda. Gränsen mellan medelhög och låg kvalitet lades mitt i intervallet 0 till 6 poäng.

Kvalitetskriterier

Hög kvalitet

Liten risk för snedvridning av resultaten	Extern ² validering, minst 500 ³ mätningar (minst 100 i undergrupper) och minst 7 av 11 kvalitetspoäng
---	--

Medelhög kvalitet

Medelhög risk för snedvridning av resultaten	Minst 100 ⁴ mätningar (minst 40 i undergrupper) och minst 4 kvalitetspoäng
--	---

Låg kvalitet

Hög risk för snedvridning av resultaten	Studier som inte uppfyller kraven på medelhög eller hög kvalitet
---	--

² Validering i annan population och vid annat laboratorium än där formeln utvecklades. Resultaten får inte påverka formelns utseende eller vilken av alternativa formler som redovisas.

³ Vid P30 på 80 procent ger n=500 mätningar en statistisk felmarginal på ±3,5 procentenheter i ett 95 procents konfidensintervall.

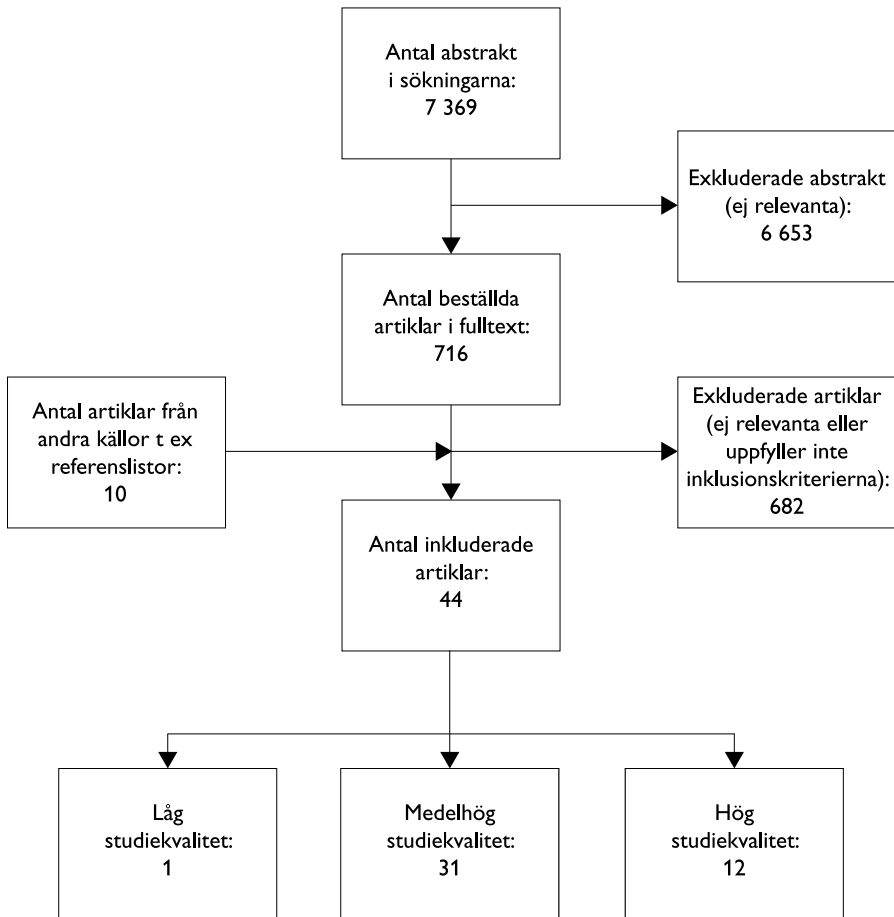
⁴ Vid P30 på 80 procent ger n=100 mätningar en statistisk felmarginal på ±8 procentenheter i ett 95 procents konfidensintervall.

Resultat av litteratursökning

Litteratursökningen gjordes enligt beskrivningen i Kapitel 2. Litteratursökningen resulterade i 7 369 abstrakts. Den slutgiltiga granskningen omfattade 726 artiklar som beställdes i fulltext, resultatet av litteratursökningen visas i Figur 3.2.1. Av dessa 726 artiklar var sex systematiska översikter, som bedömdes med en granskningsmall enligt AMSTAR (Bilaga 2) [17]. Övriga fulltextartiklar bedömdes enligt på förhand uppställda inklusions- och exklusionskriterier. Totalt uppfyllde 44 artiklar inklusionskriterierna. Exkluderade artiklar listades med angivande av huvudsakligt skäl till exklusion (Bilaga 3, www.sbu.se/214).

Systematiska översikter

Samtliga sex systematiska översikter exkluderades eftersom flertalet ingående studier inte uppfyllde våra inklusionskriterier. Specifika exklusionsorsaker var icke IDMS-spårbara kreatininmetoder [18–20], ogiltigt referenstest [20], specifika sjukdomsgrupper [21,22] och avsaknad av GFR-formler [19,23].



Figur 3.2.1 Flödesschema över urvalsprocessen.

Sammanfattande resultat

De 44 inkluderade studierna redovisas i Tabell 3.2.12–3.2.15. Resultatet av kvalitetsbedömningen för enskilda studier framgår av dessa tabeller. Kvalitetsbedömningen resulterade i 12 studier med hög kvalitet, 31 med medelhög kvalitet och en med låg kvalitet (Figur 3.2.1). GFR-formlerna som utvärderas i dessa studier är redovisade i Kapitel 9. En schematisk sammanfattning av resultaten redovisas i Tabell 3.2.3.

För att ytterligare belysa olika GFR-formlers prestanda i svenska populationer presenteras i Bilaga 4 en nyligen genomförd validering på ett stort svenskt material av nya formler baserade på cystatin C standardiserat mot den nya internationella kalibratorn. Samma material har även använts för validering av de vanligaste kreatininformlerna med dagens svenska kreatininmetoder (Bilaga 5). Eftersom studierna ännu inte är publicerade har de inget inflytande på de evidensgraderade slutsatserna, men ligger i linje med dessa.

Tabell 3.2.3 Sammanfattning av de viktigaste resultaten och deras evidensstyrka avseende noggrannheten i skattningen av GFR (mL/min/1,73 m²) med kreatinin-, cystatin C- respektive kombinationsformler i stora patientgrupper. Bias ingår inte i kravet på noggrannhet, men pilar i tabellen visar bias över 10 % (↑ = Överskattning, ↓ = Underskattning).

	Kreatininformler		Kreatininformler		Cystatin C-formler	Kombinationsformler
	Cockcroft-Gault (CG)	MDRD	CKD-EPI	LM-reviderad		
Vuxna						
Överordnade resultat	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
<i>GFR-intervall (mL/min/1,73 m²)</i>						
<30	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
30–59	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
60–89	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
≥90	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ↓ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ↓ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
<i>Åldersintervall (år)</i>						
<40	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
40–79	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
≥80	– ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
<i>BMI-intervall (kg/m²)</i>						
<20	– ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
20–39	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
≥40	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
Specifika etniska grupper i Sverige	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
Barn						
	CG, MDRD, CKD-EPI	Schwartz original	Schwartz IDMS	LM-original LM-reviderad	Cystatin C-formler	Kombinationsformler
Överordnade resultat	Inte applicerbara på barn	Nej ⊕⊕⊕⊕	Nej* ⊕⊕⊕⊕	Nej ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
Kön, GFR-ålders- och BMI-intervall	Inte applicerbara på barn	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕

* Schwartz-IDMS uppvisade likvärdig och tillräcklig noggrannhet jämfört med cystatin C-formler i parvisa jämförelser. Sammantaget uppvisar emellertid Schwartz-IDMS otillräcklig noggrannhet när även studier som inte innehåller jämförelser med cystatin C-formler inkluderas.

– = Underlag saknas; BMI = Body mass index; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR = Glomerular filtration rate; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; Ja = Tillräcklig noggrannhet: P30 ≥75%; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease Study; Nej = Otillräcklig noggrannhet: P30 <75%; P30 = Andelen skattade GFR inom ±30 procent av uppmätta GFR

Kreatininbaserade formler för vuxna

Totalt inkluderades 25 studier med valideringar av kreatininformler för vuxna i populationer jämförbara med svenskar. Studierna redovisas i Tabell 3.2.12. Tio studier bedömdes ha hög och 14 medelhög kvalitet. En studie med låg kvalitet [24] beaktas inte. De inkluderade studierna av medelhög eller hög kvalitet innehöll huvudsakligen resultat för följande formler (årtal för publicering): Cockcroft-Gault (CG; 1976), MDRD-original (2000), MDRD-IDMS (2006) CKD-EPI (2009), LM-original (2007) och LM-rev (2011); se formelsamling Kapitel 9. Detaljerade resultat för formlerna redovisas i Tabell 3.2.16–3.2.24.

Cockcroft-Gault (CG), MDRD och CKD-EPI

Sammanfattning

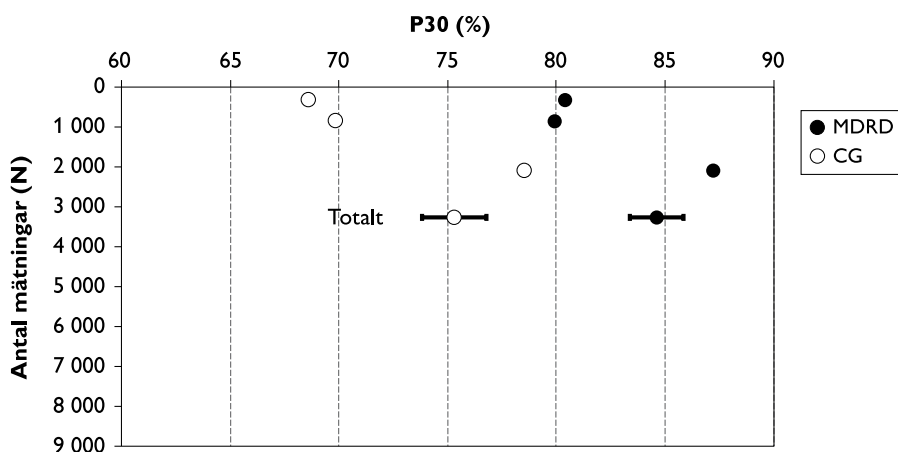
- Den överordnade noggrannheten, uttryckt som P30, är väsentligt högre för MDRD och CKD-EPI än för CG.
- En viktig förklaring till skillnaden i noggrannhet är att CG över-skattar GFR vid nedsatt njurfunktion $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.
- Den överordnade noggrannheten hos CKD-EPI och MDRD är likvärdigt hög (P30 $\approx 80 \%$, nedre 95 % KI $\geq 75 \%$) i externa valideringar.

CG och MDRD

Skattningen av GFR med CG är normerad till $1,73 \text{ m}^2$ kroppsytta i samtliga jämförelser med andra formler. I metaanalysen ingår fyra kohorter, varav en svensk (Lund-Malmö-kohorten), med jämförelser mellan CG- och MDRD-formeln i stora patientgrupper (Tabell 3.2.12). I tre kohorter [1–4,27] baseras jämförelsen på externa valideringar medan i den fjärde kohorten är validering intern för MDRD men extern för CG [1–4,27]. Resultatet visar att noggrannheten (P30) för CG är otillräcklig (P30 = 71 %), medan noggrannheten hos MDRD i de tre externa valideringarna är 10 procentenheter högre (Tabell 3.2.4 och Figur 3.2.2). Även i ytterligare en svensk studie (Örebro-kohorten) hade CG väsentligt sämre noggrannhet med P30 på 67 procent (resultat beräknat med tillgång till originaldata) jämfört med 80 procent för MDRD [5]. Eftersom resultatet för CG i Örebro-kohorten inte

är publicerat ingår det inte i metaanalysen men finns redovisat i Tabell 3.2.12. Resultaten i de svenska kohorterna redovisas i detalj i avsnittet *Jämförelser av formler i svenska populationer* nedan. En studie av njursjuka (n=764) ifrån Slovenien beaktats inte i metaanalysen av CG och MDRD, eftersom fel version av MDRD-formeln användes i förhållande till kreatininkalibreringen [28].

Skillnaden i noggrannhet mellan CG och MDRD förklaras delvis av att CG överskattar GFR (Tabell 3.2.16), främst vid nedsatt njurfunktion (Tabell 3.2.18). MDRD uppvisar inget märkbart överordnat systematiskt fel i flertalet studier (Tabell 3.2.16). Biaskorrigering eller användandet av annat viktmått än total kroppsvikt kan öka noggrannheten hos CG [2,29], men externa valideringsresultat saknas.

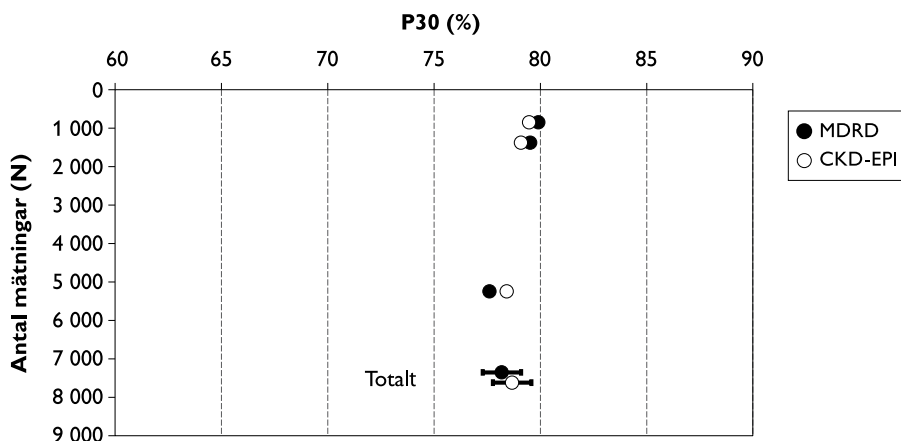


Figur 3.2.2 Noggrannheten (P30) hos MDRD och CG (normerat till 1,73 m² kroppsyta) redovisat i förhållande till studiestorlek (antal mätningar) i de tre studier där båda formlerna validerats externt (Tabell 3.2.4). Totalresultatet avser metaanalysen av dessa studier (n = 3 267), med sammanvägt P30 och 95 procents konfidensintervall beräknat enligt Kapitel 2.

MDRD och CKD-EPI

CKD-EPI presenterades år 2009 som ett försök att råda bot på den underskattning av GFR hos patienter med normal/nära normal njurfunktion som konstaterats i flera valideringar av MDRD [30–32]. CKD-EPI hade något högre P30 än MDRD 84 procent (95 % KI, 0,83 till 0,85) jämfört med 81 procent (95 % KI, 0,80 till 0,82) i den första valideringen som publicerades samtidigt med den nya formeln [33]. Artikelförfattarna benämnde denna validering, som omfattade 3 896 patienter i separata populationer, för ”extern”, men enligt vår striktare definition är valideringen att betrakta som intern, eftersom samma laboratorium användes som när formeln utvecklades och resultaten tilläts påverka vilken av flera alternativa formler som slutligen redovisades.

Metaanalysen av tre externa (enligt vår striktare definition) parvisa valideringar i stora patientgrupper [3,5,6], varav två svenska, visar att den överordnade noggrannheten hos CKD-EPI och MDRD är likvärdig (Tabell 3.2.4 och Figur 3.2.3). Båda formlerna uppvisar litet överordnat systematiskt fel (Tabell 3.2.16). Läger man till de interna valideringsresultaten [33] stiger noggrannheten något för båda formlerna medan skillnaden är oförändrat liten (CKD-EPI: P30 = 81 %, MDRD: P30 = 80 %; Tabell 3.2.4).



Figur 3.2.3 Noggrannheten (P30) hos MDRD och CKD-EPI redovisat i förhållande till studiestorlek (antal mätningar) i studier där båda formlerna validerats externt (Tabell 3.2.4). Totalresultatet avser metaanalysen av dessa studier (n=7 485), med sammanvägt P30 och 95 procents konfidensintervall beräknat enligt Kapitel 2.

Två av de inkluderade studierna ingår inte i metaanalysen i Figur 3.2.3. En slovensk studie av njursjuka (n=764) redovisade en markant underskattning ($-27 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) och låg noggrannhet (P30 = 54 %) för CKD-EPI [28] men saknar parvisa jämförelser med MDRD-IDMS. I en stor spansk studie (n=3 114) av patienter inlagda på sjukhus med relativt god njurfunktion (90 % hade GFR över $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) hade CKD-EPI ett P30 på 82 procent⁵ [34] medan P30 för MDRD endast var 72 procent enligt författarna (opublicerat resultat). Denna jämförelse ingår inte i metaanalysen eftersom den utgör en selekterad population. I en italiensk kohort av friska och njursjuka (n=356) sågs lägre bias hos CKD-EPI jämfört med MDRD, men noggrannheten uttryckt som P30 var likvärdig, 88 procent respektive 87 procent, förenligt med metaanalysens resultat (Figur 3.2.3). Eftersom studien är

⁵ I originalarbetet står det felaktigt att P30 = 72 procent för CKD-EPI. Ska vara 82 procent enligt författarna.

publicerad som ett brev till redaktören (letter to the editor) är den exkluderad och därför inte redovisad i tabellerna [35].

Tabell 3.2.4 Metaanalys av kreatininbaserade formler hos vuxna i stora patientmaterial avseende noggrannhet i att skatta GFR uttryckt som P30 i procent (95 % konfidensintervall). Resultaten baseras på parvisa jämförelser av formler hämtade från Tabell 3.2.17, CG normerat till 1,73 m² kroppsytta.

Jämförelse	Typ av validering	Antal	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/reviderad
CG/MDRD	Extern [1–4]	3 267	75 (74–77)	85 (83–86)		
CG/MDRD	Extern (CG) Extern och intern (MDRD) [1–4,27]	8 771	71 (70–72)	84 (83–85)		
CKD-EPI/MDRD	Extern [3,5,6]	7 485		78 (77–79)	79 (78–80)	
CKD-EPI/MDRD	Extern och intern [3,5,6,33]	14 131		80 (79–80)	81 (80–82)	
MDRD/CKD-EPI/LM	Extern [5]	1 397		80 (77–82)	79 (77–81)	82 (80–84)/ 84 (82–86)

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; LM = Lund-Malmö; MDRD = Modification of diet in renal disease

Bias och noggrannhet i olika uppmätta GFR-intervall

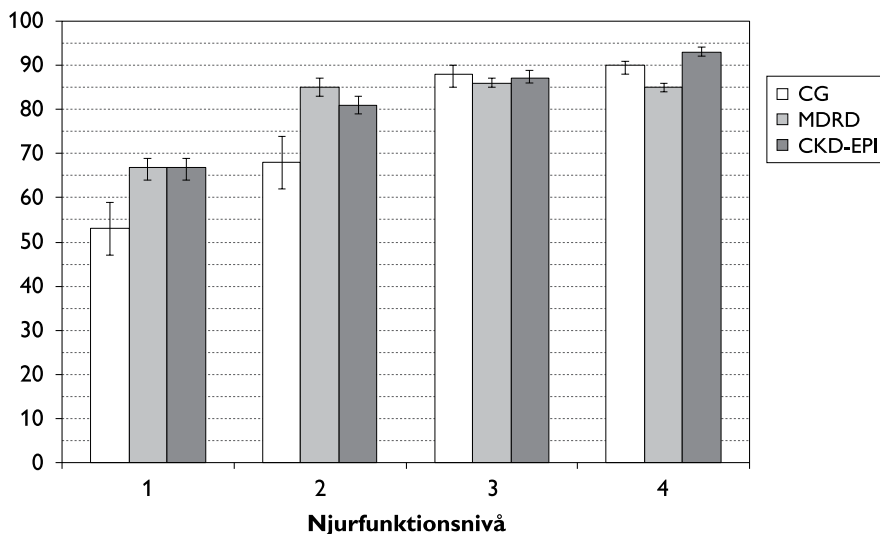
Sammanfattning

- Vid normal/nära normal njurfunktion är noggrannheten i skattat GFR högre för CKD-EPI än för MDRD, som i större utsträckning underskattar njurfunktionen. Skillnaderna i noggrannhet mellan CKD-EPI och MDRD är små i övriga GFR-intervall.

- Vid kraftig GFR-reduktion ($<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) uppvisar både MDRD och CKD-EPI otillräcklig noggrannhet som är statistiskt säkerställd.
- Noggrannheten för CG är otillräcklig i intervallen <30 och $30\text{--}59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ och väsentligt lägre än för MDRD och CKD-EPI.

Metaanalysen av P30 i olika GFR-intervall med jämförelser mellan CG, MDRD och CKD-EPI redovisas i Tabell 3.2.5 och Figur 3.2.4. För patienter, potentiella njurdonatorer och en förmodat frisk allmänbefolkning med normal/nära normal njurfunktion visar metaanalysen tillräcklig noggrannhet för alla tre formlerna. Noggrannheten för CKD-EPI är dock högre jämfört med CG och MDRD. MDRD underskattar GFR hos patienter med normal/nära normal njurfunktion med >10 procent i genomsnitt i flera av de inkluderade studierna [6,30–32], något mindre i andra [1,36,37] (Tabell 3.2.18). Även CKD-EPI uppvisar avsevärd underskattning i vissa studier (Tabell 3.2.18). Däremot sågs ingen underskattning hos MDRD och CKD-EPI och likvärdig och tillräcklig noggrannhet för båda formlerna i den stora norska befolkningsstudien med uppmätt GFR $>90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ i genomsnitt [38].

P30 (%)



1. Uppmätt GFR <30 mL/min/1,73 m².
2. Uppmätt GFR 30–59 mL/min/1,73 m².
3. Uppmätt GFR ≥60 mL/min/1,73 m² bland kroniskt njursjuka patienter, uppmätt GFR 60–89 mL/min/1,73 m² eller njurdonatorer efter donation med GFR i medeltal 60–89 mL/min/1,73 m².
4. Uppmätt GFR ≥90 mL/min/1,73 m² eller njurdonatorer före donation och allmän befolkning med GFR i medeltal >90 mL/min/1,73 m².

Figur 3.2.4 Metaanalys avseende noggrannheten (P30) hos MDRD, CKD-EPI och CG (normerat till 1,73 m² kroppsytta) uppdelat på olika njurfunktionsnivåer (1–4) i externa och interna valideringsstudier enligt Tabell 3.2.5. Felstaplarna anger 95 procent konfidensintervall. Se avsnittet ”Jämförelser av formler i svenska populationer” för jämförelse med LM-rev.

MDRD och CKD-EPI har snarlik, hög noggrannhet bland patienter med lätt sänkning av njurfunktionen (Figur 3.2.4). I sammanvägningen ingår inte studierna av Froissart och medarbetare [1] samt Segarra och medarbetare [34] trots att resultat särredovisas för uppmätt GFR ≥60 mL/min/1,73 m², eftersom vi bedömer att antalet njurfriska patienter är stort i dessa undergrupper i båda studierna. Flera studier indikerar

att både CKD-EPI och MDRD kan underskatta GFR avsevärt bland njurdonatorer efter donation [6,32,39] (Tabell 3.2.18).

Både MDRD och CKD-EPI har väsentligt högre noggrannhet än CG för patienter i GFR-intervall under 60 mL/min/1,73 m². I intervallet 30–59 mL/min/1,73 m² uppvisar MDRD något bättre noggrannhet än CKD-EPI (Figur 3.2.4). Både MDRD och CKD-EPI uppvisar otillräcklig noggrannhet med P30 <70 procent bland patienter med kraftig GFR-reduktion (GFR <30 mL/min/1,73 m²; Figur 3.2.4), men noggrannheten är trots detta väsentligt högre än hos CG. Överskattningen av njurfunktionen hos MDRD och CKD-EPI vid GFR <30 mL/min/1,73 m² är överlag måttlig (6–11 %; Tabell 3.2.18); det är snarare bristande precision som förklarar den låga noggrannheten. Bland de refererade studierna i Tabell 3.2.18 överskattade däremot CG njurfunktionen med cirka 30 procent i intervallet <30 mL/min/1,73 m² och med 13–22 procent i intervallet 30–59 mL/min/1,73 m².

Tabell 3.2.5 Metaanalys av de kreatininbaserade formlerna CG, MDRD och CKD-EPI hos vuxna baserat på Tabell 3.2.18 (externa och interna valideringsresultat) avseende noggrannhet i att skatta GFR uttryckt som P30 (95 % konfidensintervall) uppdelat på olika njurfunktionsnivåer. Även studier som enbart har utvärderat en av formlerna har inkluderats i metaanalysen. Sammanvägningen av P30 har gjorts enligt beskrivningen i Kapitel 2. Resultaten för den svenska formeln LM-rev baseras enbart på Örebro-kohorten och är inlagda för jämförelse (se avsnittet ”Jämförelser av formler i svenska populationer”). CG normerat till 1,73 m² kroppsytta.

Validering	CG P30 (%)	MDRD P30 (%)	CKD-EPI P30 (%)	LM-rev P30 (%)
Kraftig reducerad njurfunktion¹				
Extern [3,5]	53 (47–59) (n=241)	65 (61–68) (n=723)	66 (62–69) (n=723)	73 (69–77) (n=482)
Extern och intern [3,5,31]		67 (64–69) (n=1 323)	67 (64–69) (n=1 323)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.5 fortsättning

Validering	CG P30 (%)	MDRD P30 (%)	CKD-EPI P30 (%)	LM-rev P30 (%)
Måttlig reducerad njurfunktion²				
Extern [3,5])	68 (62–74) (n=232)	84 (81–87) (n=646)	78 (74–81) (n=646)	82 (78–86) (n=414)
Extern och intern [3,5,31]		85 (83–87) (n=1 848)	81 (80–83) (n=1 848)	
Måttlig-kraftig reducerad njurfunktion³				
Extern [1,3,5,6,40]	66 (64–69) (n=1 524)	76 (75–78) (n=4 744)	74 (73–75) (n=3 969)	77 (74–80) (n=896)
Extern och intern [1,3,5,6,31,40]		77 (76–78) (n=6 546)	75 (74–77) (n=5 771)	
Lätt reducerad njurfunktion⁴				
Extern [3,5,6,32,39–41]	88 (85–90) (n=584)	87 (85–89) (n=1 249)	89 (87–90) (n=1 031)	96 (94–98) (n=313)
Extern och intern [3,5,6,31,32,39-41]		86 (84–87) (n=2 213)	88 (86–89) (n=1 995)	
Normal/nära normal njurfunktion⁵				
Externa [3,5,6,30,32,42]	90 (88–91) (n=2 455)	87 (85–88) (n=3 226)	93 (92–94) (n=2 803)	94 (91–97) (n=188)
Externa och interna [3,5,6,30–32,42]		85 (84–86) (n=4 356)	93 (92–94) (n=3 933)	

¹ Uppmätt GFR <30 mL/min/1,73 m².

² Uppmätt GFR 30–59 mL/min/1,73 m².

³ Uppmätt GFR <60 mL/min/1,73 m².

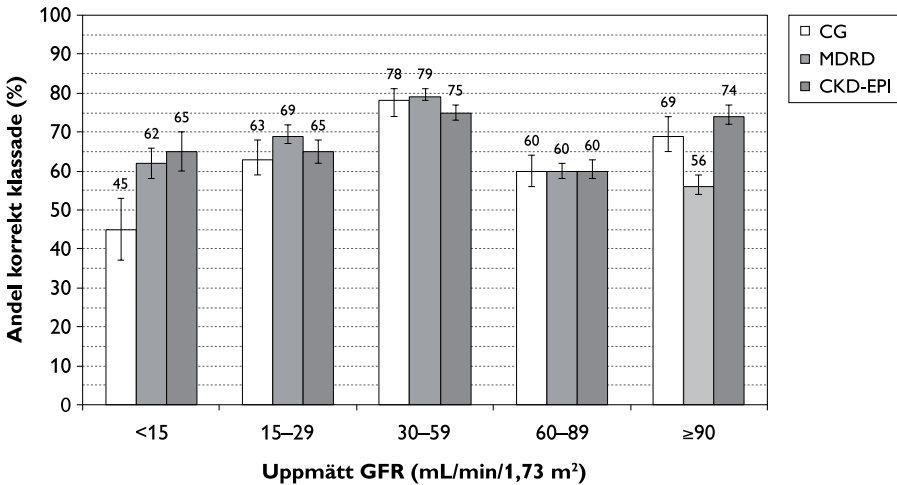
⁴ Uppmätt GFR ≥60 mL/min/1,73 m² av kroniskt njursjuka patienter, uppmätt GFR 60–89 mL/min/1,73 m² eller njurdonatorer efter donation med GFR i medeltal mellan 60 och 89 mL/min/1,73 m².

⁵ Uppmätt GFR ≥90 mL/min/1,73 m² eller njurdonatorer före donation och allmän befolkning med GFR i medeltal >90 mL/min/1,73 m².

Klassificeringsförmåga i olika uppmätta GFR-intervall

Resultatet av metaanalysen avseende förmågan hos CG, MDRD och CKD-EPI att korrekt identifiera olika uppmätta GFR-intervall

presenteras i Figur 3.2.5. Bland patienter med normal/nära normal njurfunktion är andelen GFR-skattningar som hamnar inom korrekt intervall väsentligt högre för CKD-EPI än för MDRD. I övriga GFR-intervall uppvisar CKD-EPI och MDRD små skillnader i klassificeringsförmåga. CG felklassificerar, dvs övervärderar GFR <15 mL/min/1,73 m² avsevärt.



Figur 3.2.5 Metaanalys avseende förmågan hos CG (normerat till 1,73 m² kroppsyta), MDRD och CKD-EPI att korrekt skatta GFR motsvarande stadierna för kronisk njursjukdom enligt National Kidney Foundation, uppmätt GFR <15, 15–29, 30–59, 60–89 och ≥90 mL/min/1,73 m² [43]. Sammanvägningen av klassificeringsförmågan bygger på externa och interna valideringsresultat i Tabell 3.2.19 och har gjorts i enlighet med beskrivningen i Kapitel 2. Även studier som enbart har utvärderat en av formlerna har inkluderats. Felstaplarna anger 95 procent konfidensintervall. För jämförelse med LM-rev, se avsnittet ”Jämförelser av formler i svenska populationer”.

Jämförelser av formler i svenska populationer

Sammanfattning

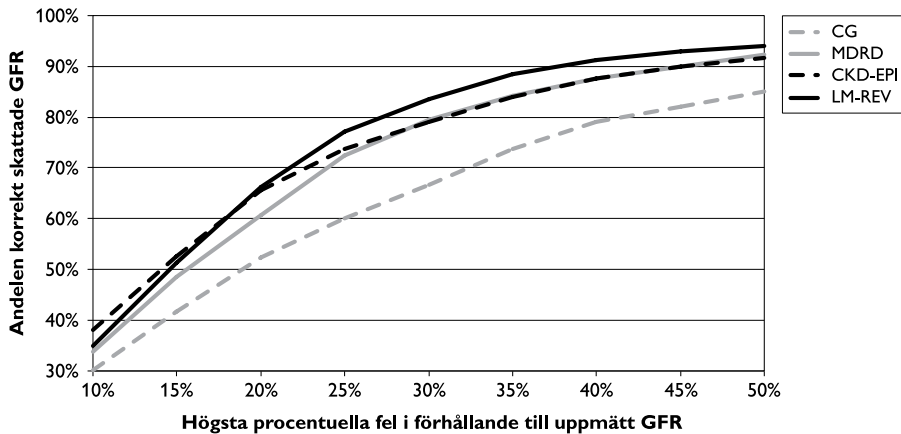
- Den svenska LM-rev har överordnat något högre noggrannhet än MDRD och likvärdig, hög noggrannhet jämfört med CKD-EPI.
- För uppmätt GFR <30 mL/min/1,73 m² har LM-rev högre, men fortfarande otillräcklig noggrannhet jämfört med MDRD och CKD-EPI.
- För uppmätt GFR 30–90 mL/min/1,73 m² har LM-rev och MDRD likvärdig eller något högre noggrannhet än CKD-EPI.
- För uppmätt GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m² har CKD-EPI lägre bias och högre noggrannhet än LM-rev och MDRD.
- Jämförelserna är överlag osäkra, eftersom LM-rev bara validerats externt i en enda, visserligen stor, svensk studie.
- CG har lägre noggrannhet än MDRD, CKD-EPI och LM-rev i samtliga GFR-intervall.
- Resultaten från en ännu opublicerad svensk intern validering (n=3 495) av LM-rev i jämförelse med övriga kreatininformler presenteras i Bilaga 5.

Resultaten i detta avsnitt bygger på två svenska kohorter, Lund-Malmö och Örebro [5,36]. I Lund-Malmö-kohorten togs de så kallade LM-formlerna fram (LM-original och LM-Rev), som är de enda [36,44]. Kohorten består av en oselektad, konsekutiv serie av vuxna patienter (n=850), däribland 5 procent njurtransplanterade, som remitterats för GFR-mätning baserat på plasmaclearance av johexol (median 55 mL/min/1,73 m²) under perioden 2003–2004 vid sjukhusen i Lund och Malmö. Ett viktigt syfte med LM-formlerna var att försöka förbättra skattningen av GFR <30 mL/min/1,73 m². För relativt GFR publicerades inledningsvis två varianter av LM-formlerna, en formel som skattar GFR utifrån kreatinin, ålder och kön (LM-original), och en som dessutom utnyttjar längd, vikt och kön för att väva in skattad fettfri kroppsvikt

(lean body mass; LM-LBM_{REL}) i skattningen av GFR [36]. Det finns också en LM-formel som utnyttjar LBM för att skatta absolut GFR i mL/min (LM-LBM_{ABS}) [2].

De båda ursprungliga LM-formlerna för relativt GFR (LM-original och LM-LBM_{REL}) validerades internt i Lund-Malmö kohorten (n=414) samtidigt som de presenterades [36]. De uppvisade då en noggrannhet (P30 = 84 % för båda LM-formlerna, 95 % KI, 0,81 till 0,88) som var högre än MDRD (P30 = 79 %, 95 % KI, 0,75 till 0,83); [36] och senare även högre än CKD-EPI (P30 = 78 %, 95 % KI, 0,74 till 0,82; Tabell 3.2.17). Resultaten är emellertid inte direkt jämförbara eftersom valideringen av MDRD och CKD-EPI i denna kohort är extern.

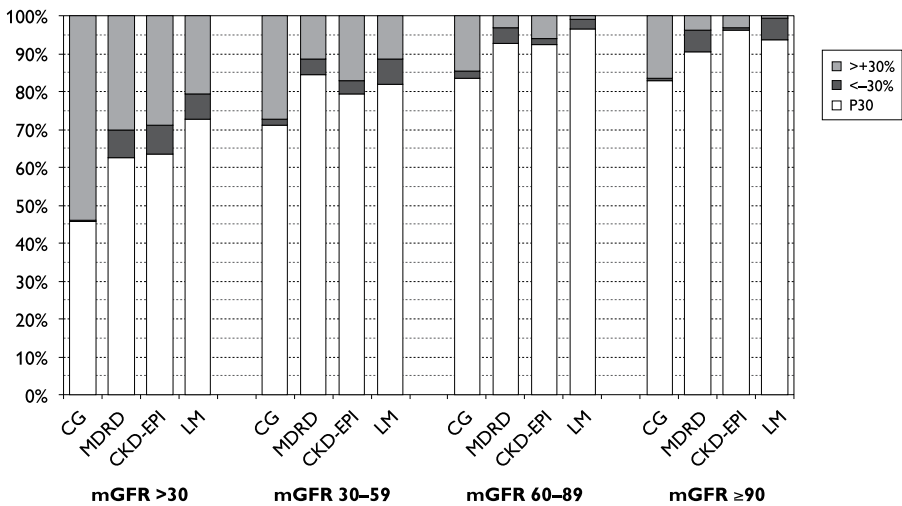
I likhet med MDRD tenderar LM-original att underskatta GFR hos patienter med normal, eller nära normal, njurfunktion (Tabell 3.2.18), för att minska underskattningen reviderades formeln år 2011 (LM-rev) [44]. I Örebro genomfördes en första extern validering av LM-original och LM-rev bland icke njurtransplanterade patienter som remitterats för mätning av GFR med johexolclearance (median 41 mL/min/1,73 m²) [5]. I denna kohort uppvisade LM-rev något högre noggrannhet än CKD-EPI, MDRD och LM-original; P30 = 84 procent jämfört med 79 procent, 80 procent och 82 procent; Tabell 3.2.17. En mer detaljerad redovisning av resultaten från Örebro visar att CKD-EPI hade högst noggrannhet upp till P15, dvs när man kräver att det procentuella felet i förhållande till uppmätt GFR inte får överstiga 15 procent (Figur 3.2.6). LM-rev hade däremot likvärdig eller högre noggrannhet än CKD-EPI vid krav svarande till P20 och uppåt. MDRD hade lägre noggrannhet än LM-rev i hela intervallet P10–P50.



Figur 3.2.6 Noggrannheten hos LM-rev i den hittills enda externa valideringen av formeln som genomfördes i Örebro i jämförelse med CG (normerat till 1,73 m² kroppsyta), MDRD och CKD-EPI. Diagrammet anger andelen korrekt skattade GFR (y-axeln) vid olika krav på högsta procentuella fel (x-axeln), dvs från 10 procent till 50 procent (P10–P50), i förhållande till uppmätt GFR (n=1 397 mätningar baserade på plasmaclearance av johexol) [5]. Resultaten beräknade med tillgång till originaldata.

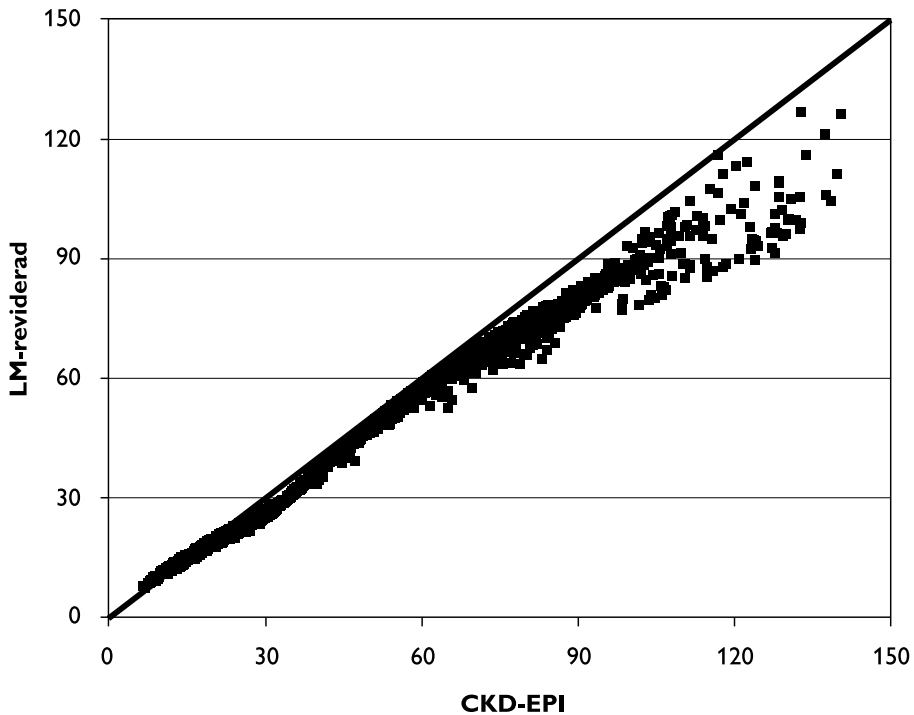
Bias och noggrannhet i olika uppmätta GFR-intervall

Resultaten från Örebro visar att CG har lägre noggrannhet uttryckt som P30 än övriga formler i samtliga GFR-intervall och att LM-rev har snarlik eller högre P30 jämfört med både CKD-EPI och MDRD i samtliga GFR-intervall (Tabell 3.2.18 och Figur 3.2.7). Samtliga utvärderade kreatininformler har otillräcklig noggrannhet (P30 <75 %) i GFR-intervall <30 mL/min/1,73 m² (Figur 3.2.7). För CG är noggrannheten otillräcklig även i intervallet 30–59 mL/min/1,73 m². Felskattningar utanför ±30 procent är sammantaget oftare över- än underskattningar, ett mönster som är speciellt uttalat för CG i samtliga GFR-intervall och för övriga formler <30 mL/min/1,73 m². Samma mönster ses hos patienter >70 år vilket beror på att denna patientgrupp i större utsträckning har låga GFR (Figur 3.2.12).



Figur 3.2.7 Noggrannheten (P30) hos LM-rev (LM) i förhållande till uppmätt GFR (plasmaclearance av johexol) i den hittills enda externa valideringen av formeln som genomfördes i Örebro i jämförelse med CG (normerat till 1,73 m² kroppsyta), MDRD och CKD-EPI uppdelat på olika njurfunktionsnivåer (mL/min/1,73 m², n=1 397 mätningar) [5]. De svarta och grå fälten anger andelen felskattningar som ligger under -30 procent respektive över +30 procent av uppmätt GFR.

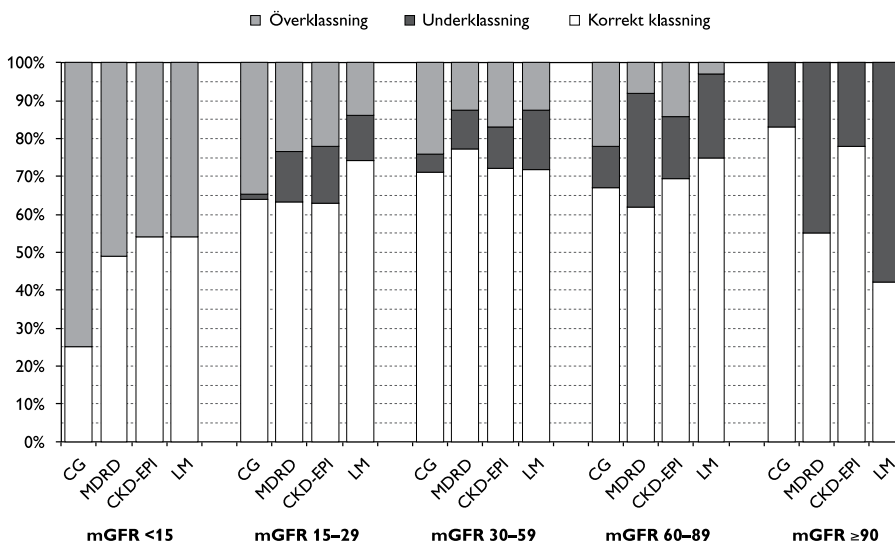
För GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m² underskattade emellertid LM-original och LM-rev njurfunktionen i Örebro-kohorten med 20 procent respektive 16 procent i median (Tabell 3.2.18), dock utan att märkbart påverka P30 (Figur 3.2.7). Mätt som P10 var överensstämmelsen med uppmätt GFR för LM-rev emellertid väsentligt lägre i detta intervall (P10 = 22 %; 95 % KI 0,16 till 0,28 jämfört med 49 %; 95 % KI, 0,42 till 0,56 för CKD-EPI) [5]. Även MDRD hade högre P10 än LM-rev för GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m² i Örebro-kohorten (P10 = 39 %; 95 % KI, 0,32 till 0,46). En viktig förklaring till skillnaden i noggrannhet mellan LM-rev och CKD-EPI i Örebro-kohorten är att LM-rev genomgående ger lägre skattat GFR jämfört med CKD-EPI, utom vid riktigt låg njurfunktion (Figur 3.2.8).



Figur 3.2.8 Skattat GFR i ml/min/1,73 m² för LM-rev jämfört med CKD-EPI i Örebro-kohorten; n=1 397 mätningar [5].

Klassificeringsförmåga i olika uppmätta GFR-intervall

Bland patienter med uppmätt GFR i intervallet 15–29 mL/min/1,73 m² i Örebro-kohorten var klassificeringsförmågan hos LM-rev högre än hos MDRD och CKD-EPI (Tabell 3.2.19 och Figur 3.2.9). För GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m² ledde däremot underskattningen av GFR hos LM-rev till sänkt klassificeringsförmåga jämfört med CKD-EPI och MDRD. CG klassar endast 25 procent av patienterna med GFR <15 mL/min/1,73 m² korrekt och tenderar i större utsträckning än övriga formler att övervärdera ("överklassa") njurfunktionen i alla GFR-intervall <90 mL/min/1,73 m².



Figur 3.2.9 Klassificeringsförmågan, dvs förmågan att korrekt skatta GFR i förhållande till uppmätt GFR (plasmaclearance av johexol) motsvarande stadierna för kronisk njursjukdom enligt National Kidney Foundation, uppmätt GFR <15, 15–29, 30–59, 60–89 och ≥90 mL/min/1,73 m² [43], hos LM-rev (LM) i jämförelse med CG (normerat till 1,73 m² kroppsytta), MDRD och CKD-EPI i Örebro-kohorten (n=1 397 mätningar) [5]. Andelen över- och underklassningar, dvs andelen klassningar där skattat överstiger respektive understiger det uppmätta GFR-intervallet, illustreras också.

Prediktiva värdet av skattat GFR

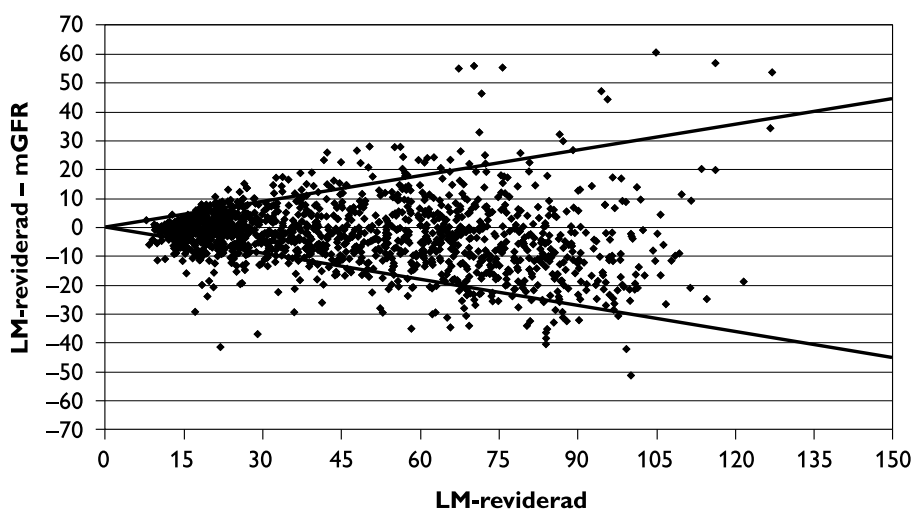
Redovisningen av formlernas noggrannhet och förmåga att korrekt klassificera GFR motsvarande stadierna för kronisk njurfunktion har så här långt i detta kapitel utgått ifrån facit, dvs uppmätt GFR enligt referensmetoden. Detta är jämförbart med när man utgår ifrån patientens verkliga tillstånd för att beräkna sensitivitet och specificitet i utvärderingar av diagnostiska verktyg. I en klinisk situation, utan tillgång till referensmetodens utfall, behöver man utöver sensitivitet och specificitet också känna till det diagnostiska verktygets prediktiva värden där man utgår från indextestet, dvs i vårt fall det skattade GFR-värdet. Prediktiva

värden motsvaras vid skattning av njurfunktion av felet och noggrannheten vid olika skattade GFR-nivåer eller som sannolikheten att ett visst skattat GFR klassar GFR korrekt motsvarande stadierna för kronisk njurfunktion.

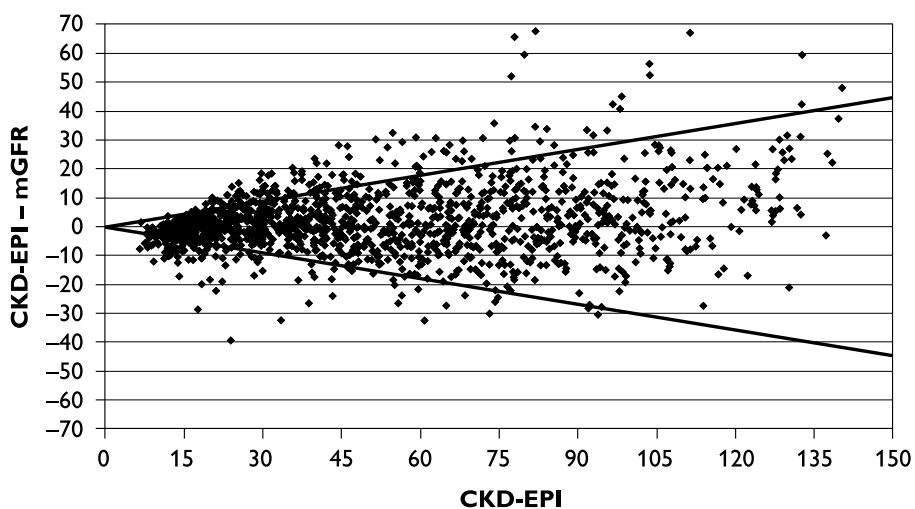
Fel och noggrannhet vid olika skattade GFR-nivåer

Med tillgång till originaldata från Örebro-kohorten illustreras fel och noggrannhet vid olika skattade GFR-nivåer för CKD-EPI och LM-rev, (Figur 3.2.10). Det finns ingen märkbar systematisk felskattning hos formlerna i något skattat GFR-intervall <90 mL/min/1,73 m². Skattat GFR enligt LM-rev vid nivåer ≥ 90 mL/min/1,73 m² är emellertid oftare under- än överskattningar medan CKD-EPI uppvisar motsatt mönster vid dessa skattade GFR-nivåer.

Noggrannheten av ett skattat GFR-värde kan också bedömas utifrån Figur 3.2.10, där uppmätta GFR som avviker högst 30 procent i förhållande till det skattade GFR-värdet illustreras. Till skillnad vad som framkom när felskattningarna relaterades till uppmätt GFR i de sedvanliga P30-beräkningarna (Figur 3.2.7) ses nu ingen uppenbar skillnad i andelen felskattningar över eller under 30 procent av skattat GFR. Mönstret är i stora drag detsamma för MDRD (inte illustrerad i Figur 3.2.10) som för CKD-EPI och LM-rev. I den kliniska situationen innebär detta att skattade GFR <90 mL/min/1,73 m² inte har något systematiskt fel; såväl över- och underskattningar förekommer och är i princip lika vanliga, något som är viktigt att beakta exempelvis vid identifiering av patienter med GFR <30 mL/min/1,73 m² (CKD stadium 4–5). Att uppmätt GFR understiger 30 mL/min/1,73 m² kan i den undersökta kohorten med en hög prevalens av njursjuka (64 %) inte uteslutas med hög säkerhet förrän skattat GFR är minst 40 – 45 mL/min/1,73 m².



(a)



(b)

Figur 3.2.10 Felet hos skattat GFR jämfört med uppmätt GFR (plasma-clearance av johexol) enligt (a) LM-rev och (b) CKD-EPI vid olika nivåer av skattat GFR i Örebro-kohorten ($n=1\ 397$ mätningar) [5]. Både felet och skattat GFR är uttryckt i $\text{mL/min}/1,73\ \text{m}^2$. De heldragna linjerna anger gränserna för när uppmätt GFR avviker högst 30 procent från skattat GFR (OBS, alltså inte P30-gränser som baseras på avvikelse i förhållande till uppmätt GFR).

Klassificeringsförmåga i olika skattade GFR-intervall

Klassificeringsförmågan hos LM-rev i jämförelse med CKD-EPI i Örebro-kohorten uppdelat på skattat GFR redovisas i Tabell 3.2.6. I en sådan uppdelning uttrycker andelen korrekt klassade det prediktiva värdet av GFR-klassningen, dvs sannolikheten att formelns klassning sammanfaller med uppmätt GFR. Resultaten i tabellen visar att vid lågt skattade GFR bör man i första hand lita på LM-rev när skattat GFR-intervall skiljer sig åt, medan man vid högre skattade GFR i första hand bör lita på CKD-EPI.

Tabell 3.2.6 Prediktiva värden av GFR-klassning med LM-rev och CKD-EPI, dvs andelen skattningar inom ett visst skattat GFR-intervall som är korrekta enligt uppmätt GFR (johexolclearance) i Örebro-kohorten (n=1 397 mätningar) [5]. Fetstilsmarkering anger vilken av de båda formlerna (LM-rev eller CKD-EPI) som har det högsta prediktiva värdet när klassningen skiljer sig åt.

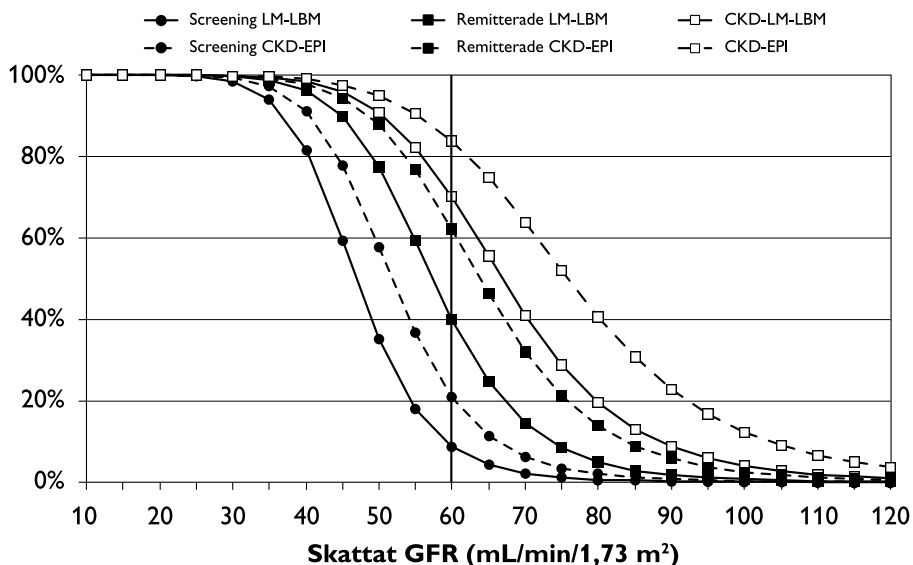
	Skattat GFR enligt CKD-EPI, mL/min/1,73 m ²					Totalt
	<15	15–29	30–59	60–89	≥90	
Skattat GFR enligt LM-rev, mL/min/1,73 m ²	<15	57/57 n=100	75/25 n=4			
	15–29	73/20* n=15	72/72 n=321	56/38 n=55		
	30–59			74/74 n=380	49/49 n=35	
	60–89				69/69 n=288	33/64 n=107
	≥90					86/86 n=92
	Totalt					68/69 n=1 397

* Resultatet i denna cell innebär att för n=15 mätningar var skattat GFR 15–29 mL/min/1,73 m² enligt LM-rev men <15 mL/min/1,73 m² enligt CKD-EPI. Uppmätt GFR var 15–29 mL/min/1,73 m² i 73 procent av fallen (LM-rev korrekt klassning), <15 mL/min/1,73 m² i 20 procent av fallen (CKD-EPI korrekt) och ≥30 mL/min/1,73 m² i 7 procent av fallen (ingen av formlerna korrekt). Resultaten i övriga celler tolkas på motsvarande sätt.

Det är viktigt att påpeka att de prediktiva värden som redovisas i Tabell 3.2.6 bara är giltiga för den typ av population som Örebrokohorten representerar (Tabell 3.2.12) [5]. Precis som för diagnostiska test kan det prediktiva värdet av en formels GFR-klassning variera väsentligt mellan olika populationer.

Prediktiv sannolikhet för CKD-stadium 3–5 (GFR <60 mL/min/1,73 m²)

En svensk metodstudie har visat att andelen patienter som MDRD korrekt klassificerar som GFR <60 mL/min/1,73 m² varierar mellan 36 procent och 94 procent i olika typer av populationer med olika förekomst och grad av njurfunktionsnedsättning [45]. En senare metodstudie ifrån samma forskargrupp demonstrerade hur ett skattat GFR kan användas för att beräkna det prediktiva värdet, dvs sannolikheten att den verkliga njurfunktionen är <60 mL/min/1,73 m² (Figur 3.2.11) [46]. Denna prediktiva sannolikhet varierar kraftigt i olika kliniska situationer med varierande prevalens av njurfunktionsnedsättning, men också mellan olika formler. I Figur 3.2.11 kan man exempelvis utläsa att vid ett skattat GFR på 75 mL/min/1,73 m² varierar sannolikheten för CKD-stadium 3–5 mellan 1 procent och 52 procent beroende på klinisk situation och formel. För patienter med någon form av njurskada innebär detta att det krävs ett tämligen högt skattat GFR innan man stor säkerhet kan utesluta CKD-stadium 3–5. Att olika formler kan ge väsentligt olika GFR-skattningar är också ett problem som man måste ta hänsyn till när man utvecklar rekommendationer för läkemedelsdosering utifrån skattad njurfunktion.



Figur 3.2.11 Prediktiva värden, här sannolikheten att uppmätt GFR är <60 mL/min/1,73 m² (CKD-stadium 3–5), vid olika nivåer av skattat GFR hos LM-formeln med skattad fettfri kroppsvikt (LM-LBM_{REL}, heldragna linjer) jämfört med CKD-EPI (streckade linjer) i Lund-Malmö kohorten med 55 procent prevalens av CKD-stadium 3–5 (■ = Remitterade för GFR-mätning) och i två simulerade populationer (• = Screening och □ = CKD med 7 respektive 84 procent prevalens för CKD stadium 3–5) [46].

Noggrannhet vid skattat GFR ≥60 mL/min/1,73 m²

Enligt tidigare internationell rekommendation bör laboratorier inte rapportera ut enskilda eGFR-värden ≥60 mL/min/1,73 m² skattade utifrån kreatininformler pga bristande noggrannhet [47]. Med tillgång till originaldata ifrån Örebro-kohorten kan lämpligheten i denna rekommendation belysas genom att noggrannheten delas upp utifrån skattat GFR (Tabell 3.2.7). Resultaten visar att MDRD, CKD-EPI och LM-rev alla har tillräcklig noggrannhet (P30) när skattat GFR är över såväl 60 som 90 mL/min/1,73 m² i Örebro-kohorten. MDRD och CKD-EPI har även hög överensstämmelse med uppmätt GFR uttryckt som P10 vid skattat GFR över 90 mL/min/1,73 m². Notera att antalet höga

GFR-skattningar varierar kraftigt mellan formlerna. Flest skattningar ≥ 90 mL/min/1,73 m² ger CKD-EPI medan både MDRD och LM-rev ger betydligt färre höga GFR-skattningar.

Tabell 3.2.7 Noggrannheten i förhållande till uppmätt GFR (plasmaclearance av johexol) uttryckt som P10 (%) och P30 (%) hos LM-rev, MDRD och CKD-EPI när skattat GFR överstiger 60 respektive 90 mL/min/1,73 m² i Örebro-kohorten [5]. Resultaten beräknade med tillgång till originaldata.

	Skattat GFR ≥ 60 mL/min/1,73 m ²			Skattat GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ²		
	LM-rev (n=487)	MDRD (n=461)	CKD-EPI (n=522)	LM-rev (n=92)	MDRD (n=136)	CKD-EPI (n=199)
P10 (%)	39	40	45	33	49	47
P30 (%)	91	87	86	92	85	86

Bias och noggrannhet i olika åldersintervall

Sammanfattning

- CKD-EPI, MDRD och LM-rev har i allmänhet tillräcklig noggrannhet i alla åldersgrupper med undantag för MDRD som överskattar njurfunktionen i gruppen ≥ 80 år med sänkt noggrannhet som följd.
- Skillnader i formlernas konstruktion förklarar varför MDRD och CKD-EPI ger högre skattningar av GFR än LM-rev bland unga vuxna och bland äldre.
- Formlernas lägre noggrannhet (P30) bland äldre kan förklaras av sänkt njurfunktion i denna grupp. Däremot tycks inte den högre åldern i sig själv medföra lägre noggrannhet.

I flertalet valideringar utanför Sverige uppvisar både MDRD och CKD-EPI små variationer i noggrannhet när resultaten delas upp i olika åldersintervall (Tabell 3.2.20). Noggrannheten hos båda formlerna är i allmänhet acceptabel i alla åldersgrupper < 80 år. En slovensk studie inkluderande äldre > 65 år (n=317) avviker kraftigt genom att redovisa

markant underskattning och låg noggrannhet för CKD-EPI [48] (Tabell 3.2.12). Markant överskattning för CKD-EPI bland vuxna <40 år med nedsatt njurfunktion redovisades i en stor amerikansk studie [6] (Tabell 3.2.20). Motsvarande överskattning för CKD-EPI sågs däremot inte bland potentiella njurdonatorer <40 år i samma studie [6].

I de svenska Lund-Malmö- och Örebro-kohorterna varierade bias och noggrannheten hos MDRD och CKD-EPI i olika åldrar mer än i övriga studier, men avsevärt mindre än vad CG gjorde (Tabell 3.2.20). Resultaten är dock baserade på få observationer och är därför statistiskt osäkra.

Unga vuxna i svenska kohorter

Bland unga vuxna (18–29 år) i Lund-Malmö-kohorten överskattade både MDRD och CKD-EPI njurfunktionen med sänkt noggrannhet som följd [3,5]. CKD-EPI uppvisade viss överskattning av GFR i samma åldersgrupp även i Örebro-kohorten. LM-rev underskattade däremot GFR bland unga vuxna när formeln validerades externt i Örebro-kohorten men med bibehållen noggrannhet uttryckt som P30 [5].

Äldre i svenska kohorter

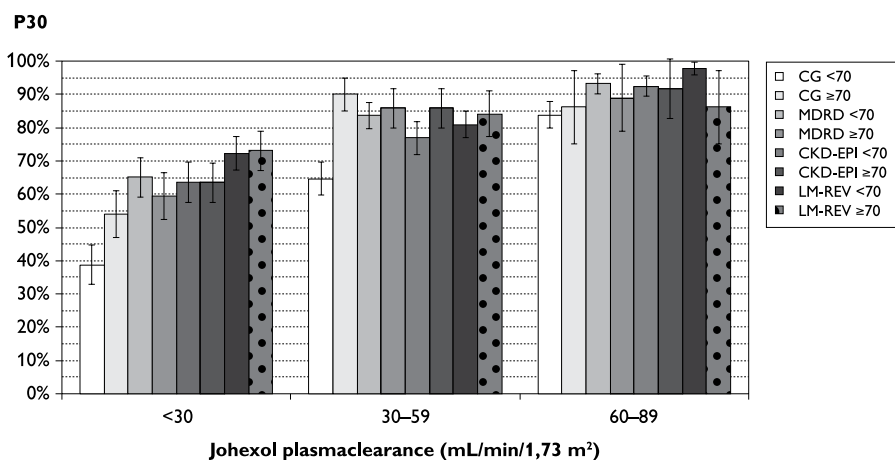
Bland äldre ≥ 80 år överskattades GFR i synnerhet av MDRD men i viss utsträckning även av CKD-EPI i de båda svenska kohorterna [3,5]. För MDRD medförde överskattningen otillräcklig noggrannhet bland de äldre (P30 = 72 %), medan CKD-EPI hade tillräcklig noggrannhet (P30 = 83 %) även i denna grupp. LM-rev överskattade däremot inte njurfunktionen hos äldre i Örebro-kohorten [5].

I ytterligare en svensk studie av äldre friska personer över 70 år (median-ålder 83 år, n=50) resulterade CG som enda utvärderade kreatininformel i en avsevärd underskattning av GFR med mycket låg noggrannhet som följd [25]. Detta står i kontrast till resultaten för CG i Lund-Malmö- och Örebro-kohorten, som företrädesvis baseras på sjukare individer (Tabell 3.2.20).

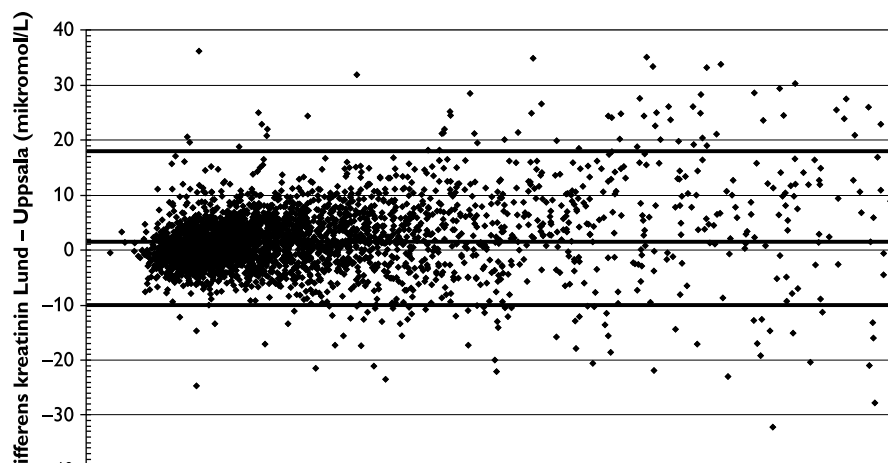
Äldre i olika GFR-intervall

En viktig begränsning i de publicerade studierna är att man inte har redovisat noggrannheten bland äldre uppdelad i olika GFR-intervall.

Med tillgång till originaldata ifrån Örebro och Lund-Malmö [5,36] har vi gjort en sådan samtidig uppdelning på ålder (under och över 70 år) och njurfunktion (Figur 3.2.12). Dessa resultat visar sammantaget att noggrannheten i skattat GFR hos de utvärderade kreatininformlerna CG, MDRD, CKD-EPI och LM-rev snarare bestäms av den faktiska njurfunktionen än av åldern. Skattat GFR har sämre noggrannhet bland äldre eftersom njurfunktionen är lägre i denna grupp. Däremot tycks inte den högre åldern i sig själv medföra lägre noggrannhet, men skillnader i formlernas konstruktion påverkar också skattningarna i olika åldersintervall.



a)

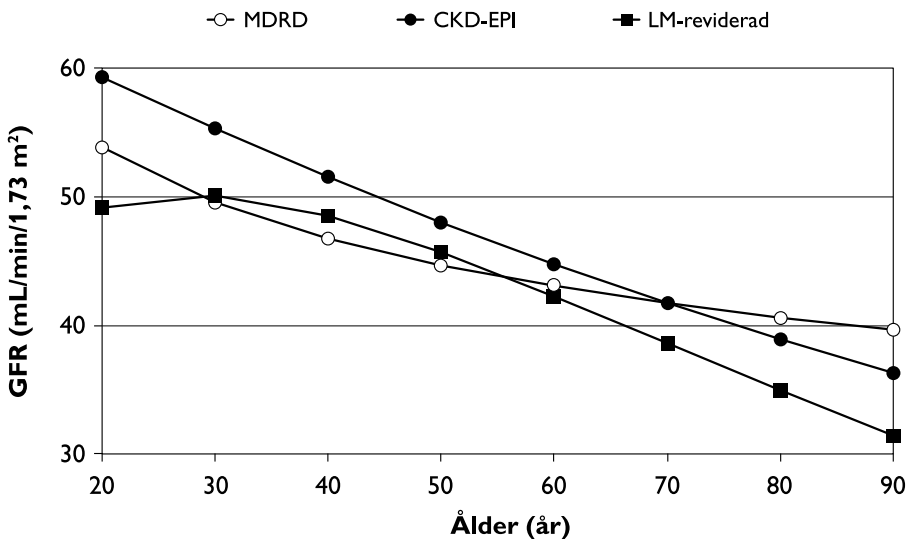


b)

Figur 3.2.12 Noggrannheten (P30) i förhållande till uppmätt GFR (plasmaclearance av johexol) hos CG (normerat till 1,73 m² kroppsytta), MDRD, CKD-EPI och LM-rev bland patienter under och över 70 år uppdelat på olika njurfunktionsnivåer i a) Örebro-kohorten (n=10 21/376 mätningar bland patienter under/över 70 år uppmätt GFR = 55/25 mL/min/1,73 m² i median) [5] och i b) Lund-Malmö-kohorten (n=619/231 mätningar bland patienter under/över 70 år med uppmätt GFR = 66/29 mL/min/1,73 m² i median) [3,44]. Resultaten är beräknade med tillgång till originaldata och finns inte publicerade. Felstaplarna anger 95 procent konfidensintervall. All validering är extern utom valideringen av LM-rev i Lund-Malmö som är utveckling och därför måste tolkas med försiktighet.

Formlernas konstruktion påverkar skattningarna i olika åldersintervall

Skillnader i formlernas konstruktion förklarar varför MDRD och CKD-EPI ger högre skattningar av GFR än LM-rev bland unga vuxna och äldre (Figur 3.2.13). Samtliga tre formler försöker återspegla den förväntade sänkningen i muskelmassan och därmed i kreatininproduktionen, som sker med stigande ålder. Med CKD-EPI-formeln sjunker skattat GFR med 0,7 procent för varje år man blir äldre ($0,993^{\text{Ålder}}$) vid oförändrad kreatininnivå. Med MDRD-formeln sjunker skattat GFR enligt en potensfunktion ($\text{Ålder}^{-0,203}$) vilket i praktiken ger något mindre variation i skattat GFR i olika åldrar jämfört med CKD-EPI. I LM-rev består ålderseffekten av produkten av två komponenter, $0,984^{\text{Ålder}}$ samt $\text{Ålder}^{0,438}$, vilket i praktiken innebär att skattat GFR vid en given kreatininnivå stiger tills man fyller 27 år för att sedan successivt avta.



Figur 3.2.13 Skattat GFR baserat på MDRD, CKD-EPI och LM-rev för en vanlig patient med kreatininnivån 145 mmol/L i olika åldrar.

Bias och noggrannhet i olika BMI-intervall

Sammanfattning

- För BMI-nivåer från 20 till 39 kg/m² uppvisar MDRD, CKD-EPI och LM-rev tillräcklig noggrannhet och små variationer mellan män och kvinnor.
- För män med BMI <20 kg/m² överskattar MDRD och CKD-EPI njurfunktionen medan LM-rev brister i precision med otillräcklig noggrannhet som följd.
- För kvinnor med BMI under <20 kg/m² är sänkningen i noggrannhet inte lika påtaglig som för män.
- För BMI-nivåer ≥40 kg/m² saknas studier

Noggrannheten för MDRD, CKD-EPI och LM-rev är tillräcklig och uppvisar små variationer mellan män och kvinnor med BMI ≥20 kg/m² (Tabell 3.2.21–3.2.22). Resultaten är dock osäkra för BMI-nivåer ≥40 kg/m², då inga inkluderade studier specifikt hade analyserat form-lernas prestanda vid dessa nivåer. Antalet individer på denna BMI-nivå var få i Lund-Malmö-kohorten (3 män och 7 kvinnor). I Örebro-kohorten fanns 21 kvinnor och 21 män med BMI ≥40 kg/m², och retrospektiv analys av originaldata visar bias/P30 på -14 procent/76 procent respektive -7 procent/76 procent. Resultatet är naturligtvis osäkert med så få individer.

Flera studier har rapporterat låg noggrannhet och överskattningar av GFR hos MDRD och CKD-EPI bland män med BMI <20 kg/m², speciellt i de svenska kohorterna (Tabell 3.2.22). LM-rev uppvisade däremot ingen överskattning bland lågviktiga män i Örebro-kohorten, men noggrannheten var låg pga bristande precision [5]. För kvinnor med BMI under <20 kg/m² är inte sänkningen i noggrannhet lika påtaglig (Tabell 3.2.21).

En stor amerikansk studie (CKD-EPI utvecklingskohort n=5 504, intern validering) rapporterade ingen påtaglig bias men en viss sänkning

av noggrannheten hos MDRD bland lågviktiga, redovisade utan uppdelning på män och kvinnor [37]. I en stor spansk studie överskattade CKD-EPI njurfunktionen bland undernärda (baserat på laboratoriedata) patienter inlagda på sjukhus med sänkt noggrannhet som följd (P30 = 70 %, n=1 555 jämfört med P30 = 82 procent bland samtlige n=3 114 patienter i studien [34]. BMI redovisades inte bland de undernärda, och eftersom ingen uppdelning gjordes på kön, är det oklart om överskattningen var lika stor bland kvinnor och män. I en studie av patienter med anorexia nervosa (inte inkluderad i detta kapitel – behandlas istället i Kapitel 3.3) [49], som hade ett medelvärde för BMI på 15 kg/m², noterades också en kraftig överskattning av GFR med CG och MDRD. Överskattningen med MDRD är dock övervärderad då skattat GFR med MDRD är normerat till 1,73 m² kroppsytta men jämfördes med uppmätt absolut GFR i mL/min. Omräkning baserat på publicerade medelvärden för MDRD, uppmätt GFR och kroppsytta visade på 27 procent överskattning med MDRD och 20 procent för CG.

LBM, beräknat utifrån längd, vikt och kön, tycks inte påtagligt förbättra LM-formlernas överordnade noggrannhet i skattningen av relativt GFR [44]. I den externa valideringen av LM-rev i Örebro steg P30 med en procentenhet, från 83,5 procent till 84,6 procent, när LBM utnyttjades för att skatta GFR (resultat beräknat med tillgång till originaldata) [5]. En förklaring till den måttliga förbättringen av noggrannheten kan vara att skattat LBM och skattad kroppsytta, som används för att beräkna relativt GFR, är kraftigt korrelerade (Pearson r = 0,91 i Örebro-kohorten; resultat beräknat med tillgång till originaldata). Beräknat LBM skulle dock kunna förbättra skattningen av GFR för enskilda grupper, exempelvis underviktiga män [2,36].

Jämförelser med andra formler

I tre studier (samtlige svenska) av stora patientgrupper har MDRD, CKD-EPI jämförts med andra kreatininbaserade GFR-formler såsom Jelliffe, Sawyer och Mayo Clinic som i likhet med CG inte utvecklats med IDMS-spårbara kreatininmetoder [2,4,36]. Formlerna finns redovisade i Kapitel 9.

- Jelliffes formel visar lika hög noggrannhet (P30 = 80 %) som MDRD i en studie från Örebro [4].
- Sawyers formel har snarlik noggrannhet (P30 = 79 %) som MDRD och CKD-EPI i Lund-Malmö-kohorten [2].
- Formeln framtagen vid Mayo Clinic uppvisade markant överskattning och avsevärt sämre noggrannhet (P30 = 64 %) i Lund-Malmö-kohorten [36].

Organtransplantation och diabetes

Sammanfattning

- De fåtal studier av stora patientgrupper som särredovisat resultat för vuxna med organtransplantation eller diabetes tyder inte på bias men på lägre noggrannhet hos kreatininformler i dessa grupper. Noggrannheten är emellertid fortfarande tillräcklig med P30 nära eller över 75 procent.

Två av de inkluderade valideringsstudierna av kreatininformler hos vuxna i stora patientgrupper har särredovisat resultat för patienter med organtransplantation eller diabetes [6,37]. Dessa studier redovisas inte i Kapitel 3.3, då inklusionskriteriet där var jämförelse med cystatin C vilket saknas. Båda studierna bedömdes ha hög kvalitet. Stevens och medarbetare redovisade resultat avseende bias och noggrannhet uppdelat på skattat GFR över och under 60 mL/min/1,73 m² hos MDRD (Tabell 3.2.8) [37]. Samma forskargrupp undersökte möjligheten att förbättra noggrannheten hos CKD-EPI genom att lägga till korrektionsfaktorer för organtransplantation och diabetes [50]. I den interna valideringen sågs emellertid ingen förbättring i skattat GFR i dessa undergrupper.

Tabell 3.2.8 Bias (medianfelet relativt uppmätt GFR) och noggrannhet (P30 med 95 % konfidensintervall) i förhållande till uppmätt GFR hos MDRD bland vuxna med organtransplantation och diabetes i jämförelse med patienter utan organtransplantation eller diabetes i Stevens och medarbetare [37]. Resultaten bygger på intern validering. Notera att resultaten är uppdelade utifrån skattat GFR.

	Skattat GFR <60 mL/min/1,73 m ²			Skattat GFR ≥60 mL/min/1,73 m ²		
	Antal	Bias	P30 (%)	Antal	Bias	P30 (%)
Organtransplanterade	169	-1%	78 (72-84)	72	11%	75 (65-85)
Icke transplanterade	2 705	-3%	83 (82-84)	2 558	-9%	84 (83-85)
Diabetes	510	-5%	74 (70-78)	1 071	-10%	83 (81-85)
Icke diabetes	2 364	-3%	84 (83-85)	1 559	-8%	85 (83-87)

Murata och medarbetare rapporterade ingen märkbar skillnad i överordnad bias mellan njurtransplanterade och kroniskt njursjuka patienter för CKD-EPI och MDRD [6]. Noggrannheten redovisades endast som klassificeringsförmåga uppdelad utifrån skattat GFR, vilket gör att formlernas noggrannhet inte direkt kan jämföras med varandra. Klassificeringsförmågan var hos båda formlerna överlag snarlik bland njurtransplanterade och kroniskt njursjuka patienter, utom vid skattat GFR ≥90 mL/min/1,73 m² då felklassificeringar, dvs överskattningar, var vanligare bland njurtransplanterade.

Uppdelning i olika etniska grupper

Sammanfattning

- I kreatininformler behövs en faktor för afroamerikaner och de ger då samma noggrannhet som för vita och andra etniska grupper i USA.
- CKD-EPI och MDRD har låg noggrannhet och ofta avsevärd bias i flera populationer utanför Europa och USA.
- I Europa, inklusive Sverige, saknas studier av specifika etniska grupper.

Validering av kreatininformler i olika etniska grupper redovisas i sju av de inkluderade studierna (Tabell 3.2.13). Bland de inkluderade studierna användes i en delkohort (n=675) plasmaclearance av DTPA som referensmetod trots att den inte accepterats i denna rapport [51]. På grund av storleken av den samlade studien (n=5 036) har vi ändå valt att redovisa dessa resultat. Av de sex studierna bedömdes två ha hög kvalitet och resterande fyra studier ha medelhög kvalitet. Detaljerade resultat avseende bias och P30 redovisas i Tabell 3.2.23–3.2.24.

Såväl MDRD som CKD-EPI innehåller faktorer för afroamerikaner som innebär att skattat GFR vid en given kreatininnivå multipliceras med 1,210 respektive 1,159. Med dessa faktorer ger formlerna ingen märkbar bias och lika hög överordnad noggrannhet bland afroamerikaner som bland vita [37,51,52]. MDRD och CKD-EPI ger också hög noggrannhet bland andra etniska grupper bosatta i USA, och separata etniska koefficienter för dessa grupper tycks inte öka noggrannheten ytterligare [37,51]. Flera av de studerade grupperna är emellertid små och resultaten därför osäkra.

CKD-EPI och MDRD har låg noggrannhet och ofta avsevärd bias i flera populationer utanför Europa och USA, egyptier [53], svarta sydafrikaner [54], japaner [51,55], kineser [51] och sydkoreaner [56]. Flera försök att förbättra formlerna har gjorts lokalt. MDRD med en lokal koefficient förbättrade noggrannheten i Japan [55], och noggrannheten hos MDRD bland svarta i Sydafrika förbättrades om faktorn för afroamerikaner inte användes [54]. I Sverige och Europa saknas studier av specifika etniska grupper.

Cystatin C-, kreatinin- och kombinationsformler för vuxna

Sammanfattning

- Formler baserade på bästa cystatin C- och kreatininformler ger likvärdig, hög noggrannhet i stora patientgrupper.
- Kombinationsformler som baseras enbart på både kreatinin och cystatin C resulterar i väsentligt högre noggrannhet i skattat GFR än formler som enbart baseras på en av plasmamarkörerna.

- Medelvärdesformler ger lika stor förbättring av noggrannheten som kompositformler.
- Resultaten i undergrupper är osäkra, men indikerar att kombinationsformler förbättrar noggrannheten i alla GFR-intervall och ger tillräcklig noggrannhet för GFR <30 mL/min/1,73 m².
- Noggrannheten hos kombinationsformler förbättras också i samtliga åldersintervall och både bland män och bland kvinnor.
- Tillräckligt underlag saknas för att bedöma noggrannheten hos cystatin C- och kombinationsformler i jämförelse med kreatininformler uppdelat på BMI eller etnicitet.
- Resultat från en ännu opublicerad svensk validering (n=3 495) av formler som är anpassade till den nyligen framtagna internationella kalibratoren för cystatin C presenteras i Bilaga 4.

Totalt inkluderades åtta studier av vuxna i stora patientgrupper, etniskt jämförbara med svenska populationer, med jämförelser av kreatinin och cystatin C-baserade formler samt kombinationsformler baserade på båda markörerna (Tabell 3.2.14). Studien av Kwong och medarbetare [52] har inte inkluderats i dessa jämförelser, eftersom resultaten ingår i en annan inkluderad studie [12]. En stor spansk studie har inte heller beaktats, eftersom den utgör en selekterad population (patienter inlagda på sjukhus med relativt god njurfunktion) och spårbarhet hos den använda cystatin C-metoden saknas [34]. Specifika sjukdomsgrupper som särskiljas i den spanska studien beaktas däremot i Kapitel 3.3.

Cystatin C- jämfört med kreatininformler

För att studiekvaliteten skulle klassificeras som hög, krävdes att valideringen var extern, dvs utförd i en annan population och vid ett annat laboratorium än där formlerna utvecklades. I avsaknad av internationell kalibrator för cystatin C under perioden för litteratursökningen ställdes därför kravet för inklusion att cystatin C-analyserna vid utveckling och validering av formler skulle vara utförda på samma laboratorium och

med samma analysmetod. Sådana valideringar är per definition interna (Faktaruta 2.3, Kapitel 2) och innebär i sin tur att studier av hög kvalitet saknas i underlaget. Totalt bedömdes sju studier ha medelhög kvalitet och en studie låg kvalitet. I flera av studierna i Tabell 3.2.14 redovisas resultat för mer än en kreatinin- och cystatin C-formel och för mer än en kombination. För att begränsa resultatmängden redovisas detaljerade resultat i Tabell 3.2.25–3.2.28 endast för den formel av varje slag (kreatinin- respektive cystatin C-formel samt deras kombinationer) som uppvisade högst noggrannhet enligt Tabell 3.2.14.

I metaanalysen mellan bästa cystatin C- och bästa kreatininformel i stora vuxna patientgrupper, kunde inte några väsentliga skillnader i noggrannhet påvisas med P30 över 80 procent för båda typer av formelerna (Tabell 3.2.9). Eftersom det inkluderade antalet studier är litet, och externa valideringar av cystatin C-formler saknas, finns osäkerhet i resultaten. I metaanalysen som avser stora vuxna patientgrupper ingår vare sig en stor norsk studie (n=1 621) [57] eller en mindre svensk studie (n=50) [25], eftersom de i motsats till stora patientgrupper var baserade på selekterade tämligen friska individer, en allmän befolkning, flertalet med normalt GFR, respektive äldre friska individer >70 år. Dessa två studier beaktas istället nedan i avsnitten om formlernas noggrannhet i olika GFR- och åldersintervall.

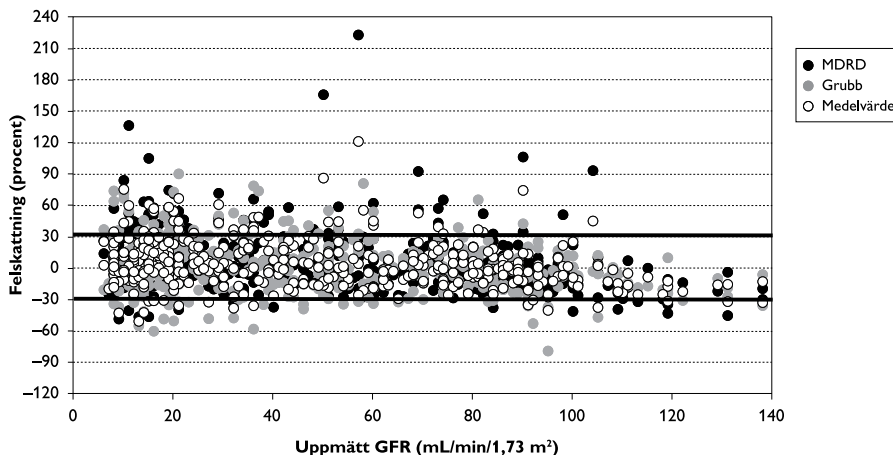
Tabell 3.2.9 Metaanalys av cystatin C-, kreatinin- och kombinationsformler hos stora vuxna patientgrupper baserat på Tabell 3.2.28 avseende noggrannhet (P30 i procent med 95 % konfidensintervall) att skatta GFR.

Validering	Cystatin C-formel	Kreatinin-formel	Medelvärdesformel	Komposit-formel
Extern [4,12]		83 (80–86) (n=760)		
Extern och intern [4,12]	83 (80–85) (n=760)	83 (80–86) (n=760)	89 (86–91) (n=760)	90 (87–93) (n=438)
Extern, intern och utveckling [4,11,12]	82 (81–83) (n=5 035)	84 (83–85) (n=5 035)	89 (88–91) (n=1 617)	89 (88–90) (n=4 713)

I den stora nordamerikanska utvecklingsvalideringen av cystatin C-formler var skillnaden i noggrannhet liten mellan en formel som enbart innehöll cystatin C jämfört med en formel som utöver cystatin C också innehöll ålder och kön (P30 81 % respektive 83 %) [4,12].

Kombinationsformler

En kombinationsformel kan antingen vara en medelvärdesformel, dvs medelvärdet mellan en formel baserad på kreatinin och en baserad på cystatin C, eller en kompositformel som innehåller båda markörerna. En medelvärdesformel är ett enkelt sätt att utnyttja både kreatinin och cystatin C för att skatta njurfunktionen eftersom man kan utnyttja befintliga GFR-formler. Medelvärdesformler ger alltid mindre bias än den sämsta av de formler som kombineras. Om en formel som över-skattar GFR i genomsnitt kombineras med en formel som underskattar GFR i genomsnitt, och bias i absoluta tal (uttryckt i mL/min/1,73 m² utan hänsyn till tecken) inte skiljer med mer än en faktor tre mellan formlerna, kommer bias i absoluta tal dessutom vara lägre hos medelvärdesformeln än hos de enskilda formlerna. Om däremot två formler utan, eller med likartad, bias kombineras, kommer den förbättrade noggrannheten hos medelvärdet främst bero på hur mycket precisionen förbättras (Figur 3.2.14). Medelvärdesformler ger alltid högre precision än den sämsta av de formler som kombineras och i allmänhet bättre precision också jämfört med den bästa formeln, utom i situationer då precisionen skiljer väldigt mycket mellan de kombinerade formlerna. Noggrannheten hos kompositformler är svårare att förutsäga med säkerhet, något som exempel ifrån litteraturen bekräftar [34].



Figur 3.2.14 Procentuellt fel hos skattat GFR jämfört med uppmätt GFR (plasmaclearance av johexol) utifrån MDRD (kreatininbaserad), Grubb relativ med könsfaktor (cystatin C-baserad) samt motsvarande medelvärdesformel i en valideringsstudie ifrån Malmö (n=404) [58]. Resultaten är beräknade med tillgång till originaldata och finns inte publicerade. De enskilda formlerna har ingen märkbar bias och likartad noggrannhet (Tabell 3.2.25). Den förbättrade noggrannheten hos medelvärdesformeln kan därför tillskrivas förbättrad precision jämfört med de enskilda formlerna. Notera att valideringen av Grubbs formel är intern, vilket kan ha påverkat resultaten.

Sex studier har utvärderat medelvärdes- eller kompositformler i stora patientgrupper av vuxna, och resultaten visar att noggrannheten i skattat GFR förbättras i allmänhet väsentligt om sådana formler används (Tabell 3.2.25).

I metaanalysen för stora vuxna patientgrupper stiger P30 till nära 90 procent för kombinationsformlerna (Tabell 3.2.9). Två studier har jämfört medelvärdes- med kompositformler och båda visar lika stor förbättring av noggrannheten oavsett vilken typ av kombinationsformel som används [11,12] (Tabell 3.2.28). Det vanliga aritmetiska medelvärdet av de kreatinin- och cystatin C-baserade GFR-skattningarna ger en lika stor förbättring av noggrannheten som det geometriska medelvärdet.

Eftersom externa valideringsresultat saknas finns emellertid osäkerhet kring hur mycket noggrannheten förbättras genom att utnyttja både kreatinin och cystatin C.

Bias och noggrannhet i olika GFR-/ålders-/BMI-intervall och etniska grupper *GFR-intervall*

Endast två studier, en ifrån Lund-Malmö [11] och en ifrån Örebro [4], har jämfört kreatinin-, cystatin C- och kombinationsformler i olika GFR-intervall. Delar av datamaterialet i Lund-Malmö-studien ingår även i studien av Sterner och medarbetare [58] samt av Grubb och medarbetare [59], och dessa studier särredovisas därför inte. Eftersom antalet studier är litet har inte någon metaanalys genomförts. Resultatet är således osäkert men indikerar att cystatin C-formler ger likvärdig och tillräcklig noggrannhet som de bästa kreatininformlerna i alla GFR-intervall utom <30 mL/min/1,73 m² där noggrannheten är otillräcklig men likvärdig med kreatininformlerna (Tabell 3.2.26). En stor norsk studie av allmänna befolkningen, flertalet med normal njurfunktion, fann inte heller någon väsentlig skillnad i noggrannhet mellan cystatin C- och kreatininbaserade formler [57].

Överlag förbättrar kombinationsformler noggrannheten och ger mindre bias, i samtliga GFR-intervall. Värt att notera är att kombinationsformler ger tillräcklig noggrannhet som är statistiskt säkerställd också bland patienter med GFR <30 mL/min/1,73 m². I den norska studien, där flertalet individer hade normalt GFR, sågs en klar förbättring av P10 (66 % för en lokal kompositformel jämfört med 62 procent respektive 61 procent för lokala kreatinin- och cystatin C-formler), medan den förbättrade noggrannheten uttryckt som P30 var liten [57]. Medelvärdesformler förbättrar totalt sett även förmågan att korrekt klassificera GFR motsvarande stadierna för kronisk njursjukdom (Tabell 3.2.27). Det saknas till stor del resultat avseende klassificeringsförmågan hos bästa kompositformel.

Ålders-, BMI-intervall och kön

Endast en stor nordamerikansk studie har jämfört kreatinin och cystatin C-baserade formler samt deras kombinationer bland vuxna

uppdelade på ålder och kön [12]. I utvecklingsvalideringen var noggrannheten hos den framtagna cystatin C-formeln likvärdig med kreatininformeln framtagna på samma patientmaterial i samtliga tre åldersintervall som studerades (<40, 40–65 och >65 år) [12]. Noggrannheten var också likartad för båda formlerna bland män och kvinnor. Kompositformeln som togs fram på samma patientmaterial förbättrade däremot noggrannheten i samtliga åldersintervall och både bland män och bland kvinnor. I en liten svensk studie av äldre friska individer >70 år [25] hade de nordamerikanska cystatin C-formlerna väsentligt högre noggrannhet jämfört med en kreatininformel, men eftersom jämförelsen gjordes med CG har resultatet ingen bäring på dagens kreatininmetoder och tillhörande formler.

Resultat uppdelade på BMI saknas i stor utsträckning. I en svensk utvecklingsvalidering rapporterades ingen variation (korrelation) i noggrannhet hos den framtagna medelvärdesformeln som kunde tillskrivas ålder, kön eller BMI, men detaljerade resultat redovisades inte eftersom flera av undergrupperna var små [11].

Etniska grupper

I en stor nordamerikansk utvecklingsvalidering noterades att formler baserade enbart på cystatin C resulterar i lika hög noggrannhet hos afroamerikaner som både kreatinin- och cystatin C-formler gjorde med faktor för afroamerikaner [12]. Däremot gav en kompositformel baserad på både kreatinin och cystatin C inklusive faktorer för ålder, kön och etnicitet väsentligt förbättrad noggrannhet jämfört med formler baserad på de enskilda plasmamarkörerna [12,52]. Studier av jämförelser mellan kreatinin- och cystatin C-baserade formler samt kombinationer saknas för andra etniska grupper.

Kreatininbaserade formler för barn

Sammanfattning

- Schwartz originalformel från år 1976 bör inte användas för IDMS-standardiserat kreatinin, eftersom njurfunktionen kraftigt överskattas.
- Schwartz formel anpassad för IDMS-standardiserat kreatinin (Schwartz-IDMS) ger avsevärt mindre bias och högre noggrannhet än originalformeln, men noggrannheten är fortfarande otillräcklig. Noggrannheten hos Schwartz-IDMS skiljer väsentligt mellan olika studier och också i olika GFR-intervall, men beräkningarna är baserade på ett begränsat antal patienter och är därför osäkra.
- LM-formlerna (LM-original och LM-rev) kan, trots att den är utvecklad för vuxna, ge en noggrannhet i nivå med Schwartz-IDMS bland barn, men större externa valideringar saknas.
- Tillräckligt underlag saknas för att bedöma noggrannheten hos Schwartz-IDMS och LM-formlerna uppdelad på GFR-intervall, ålder, kön, BMI eller etnicitet.
- Etablerade kreatininformler för vuxna, som t ex MDRD eller CKD-EPI, kan inte användas på barn eftersom dessa formler kraftigt överskattar njurfunktionen.

Totalt inkluderades sju studier med valideringar av kreatininbaserade formler för barn (Tabell 3.2.15). En studie bedömdes ha hög kvalitet och resterande 6 studier medelhög kvalitet. Detaljerade resultat redovisas i Tabell 3.2.29–3.2.30 [7–10,13,14,61].

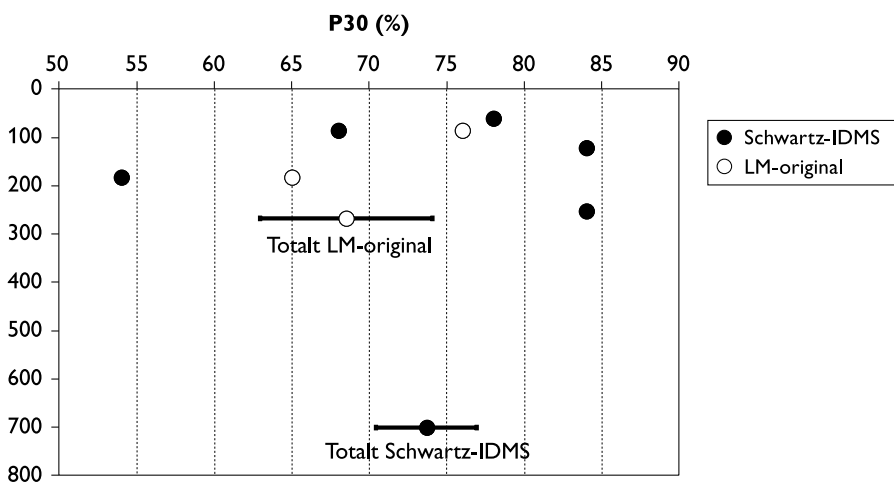
Resultaten för renodlade barnformler visar att Schwartz originalformel från år 1976 inte bör användas för IDMS-standardiserat kreatinin eftersom njurfunktionen kraftigt överskattas med mycket låg noggrannhet som följd (Tabell 3.2.10 och 3.2.29) [60]. Schwartz formel anpassad för IDMS-standardiserat kreatinin (Schwartz-IDMS; publicerad 2009) togs fram i en nordamerikansk, etniskt blandad, kohort av njursjuka barn i åldrarna 1–16 år [14]. Schwartz-IDMS ger avsevärt mindre bias och högre noggrannhet än originalformeln i de två externa valideringar

där den jämförts med originalformeln (Tabell 3.2.10 och 3.2.29). Noggrannheten hos Schwartz-IDMS är dock sammantaget ändå otillräcklig (Tabell 3.2.10) och skiljer väsentligt mellan studierna och också i olika GFR-intervall (Tabell 3.2.30). En svensk studie som inkluderat barn (n=85) i åldrarna 1–17 år redovisar en överskattning av njurfunktionen för Schwartz-IDMS med 13 procent i median och P30 på 68 procent (95 % KI, 0,58 till 0,78 procent) beräknat med tillgång till originaldata [9].

Metaanalysen av kreatiniformler för barn visar sammantaget ingen uppenbar skillnad i noggrannhet mellan Schwartz-IDMS och LM-original, trots att den senare formeln är utvecklad för vuxna (Tabell 3.2.10 och Figur 3.2.15). Båda formlerna resulterar i bristfällig noggrannhet med P30 <75 procent. Som tidigare påpekats är variationen i noggrannhet avsevärd för Schwartz-IDMS med P30-värden mellan 54 procent och 84 procent i olika studier (Figur 3.2.15). Det ska också understrykas att metaanalysen baseras på få studier och ett litet antal barn varför resultaten, i synnerhet för LM-original, är mycket osäkra. Validering av LM-rev i den svenska barnstudien gav ingen bias, men noggrannheten (P30) var lägre i förhållande till LM-original, 71 procent jämfört med 76 procent (Tabell 3.2.29; resultat för LM-rev beräknad med tillgång till originaldata) [9]. Övriga formler, Fladers metadata, BCCH1 och Leger, har endast utvärderats med IDMS-standardiserat kreatinin i enstaka studier (Tabell 3.2.29–30). Tillräckligt underlag saknas för att bedöma formlernas noggrannhet uppdelat på GFR-intervall, ålder, kön, BMI eller etnicitet.

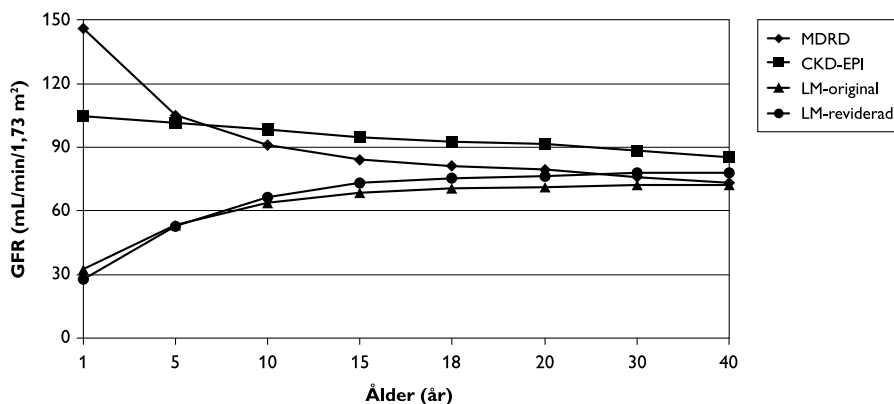
Tabell 3.2.10 Metaanalys av kreatininbaserade formler hos barn baserat på Tabell 3.2.29 avseende noggrannhet (P30 i procent med 95 % konfidensintervall) att skatta GFR.

Jämförelse	Typ av validering	Antal	Schwartz-IDMS	Schwartz-original	LM-original
Schwartz-IDMS vs Schwartz-original	Extern, direkt jämförelse mellan formlerna [7,9]	337	80 (76–84)	24 (19–28)	
Schwartz-IDMS vs LM-original	Extern och intern, direkt jämförelse mellan formlerna [9,10]	267	58 (53–64)		69 (63–74)
Schwartz-IDMS	Extern [7–10,61]	700	74 (70–77)		
Schwartz-IDMS	Extern och intern [7–10,13,14]	807	74 (71–77)		



Figur 3.2.15 Metaanalys av de båda kreatininbaserade formlerna Schwartz-IDMS och LM-original hos barn avseende noggrannhet (P30 i procent med 95 % konfidensintervall) att skatta GFR i studier där en eller båda formlerna validerats externt (Tabell 3.2.29).

Etablerade kreatininformler för vuxna som t ex MDRD och CKD-EPI kan inte användas på barn eftersom dessa formler kraftigt överskattar njurfunktionen [3,9]. Båda formlerna hanterar effekten av ålder på likartat vis, dvs skattat relativt GFR är högre ju lägre åldern är vid en given kreatininnivå vilket ger orimligt höga skattningar hos barn (Figur 3.2.16). LM-formlerna (LM-original och LM-rev) däremot hanterar effekten av ålder mer utförligt jämfört med MDRD och CKD-EPI, vilket ger lägre skattat GFR bland barn. LM-formlerna tycks därför inte överskatta njurfunktionen bland barn även om noggrannheten är lägre än bland vuxna (Tabell 3.2.29–3.2.30).



Figur 3.2.16 Skattat GFR i mL/min/1,73 m² (y-axeln) baserat på MDRD, CKD-EPI, LM-original och LM-rev vid kreatininnivån 80 mmol/L för flickor och kvinnor 1–30 år. Skattat GFR med LM-formlerna sjunker med sjunkande ålder hos barn vid en given kreatininnivå, vilket återspeglar sjunkande njurfunktion då muskelmassan (kreatininproduktionen) också samtidigt minskar. MDRD och CKD-EPI kommer däremot att kraftigt överskatta njurfunktionen hos barn.

Cystatin C-, kreatinin-, och kombinationsformler för barn

Sammanfattning

- Cystatin C- och kreatininformler anpassade för barn ger likvärdig noggrannhet.
- Medelvärdes- och kompositformler baserade på både cystatin C och kreatinin ger högre och tillräcklig noggrannhet jämfört med formler baserade på de enskilda markörerna.
- Resultaten bygger på ett litet antal studier och patienter och är därför osäkra. Underlag saknas för att jämföra kreatinin-, cystatin C- och kombinationsformler uppdelat på GFR-intervall, ålder, kön, BMI och etnicitet.

Totalt inkluderades tre studier med jämförelser av kreatinin- och cystatin C-baserade formler samt kombinationsformler bland barn [9,13,14] (Tabell 3.2.15). Precis som i studierna av vuxna krävs enligt inklusionskriterierna att cystatin C-analyserna vid utveckling och validering av formler ska vara utförda på samma laboratorium och med samma analysmetod, vilket innebär att externa valideringar och därmed studier av hög kvalitet saknas. Alla tre studier bedömdes ha medelhög kvalitet.

Metaanalysen (Tabell 3.2.11) visar att noggrannheten i skattat GFR hos bästa cystatin C-formel och bästa kreatininformel är tillräcklig och likvärdig bland barn, men den statistiska osäkerheten är betydande. Kombinationsformler gav högre noggrannhet bland barn än formler baserade på de enskilda plasmamarkörerna. Noggrannheten hos kombinationsformlerna var tillräcklig och statistiskt säkerställd. Förbättring uppnåddes oavsett om medelvärdesformler eller kompositformler användes. Hur mycket kombinationsformlerna förbättrar noggrannheten är emellertid osäkert eftersom både antalet studier och individer är litet. Förbättringen av noggrannheten hos kombinationsformlerna i två av studierna förklaras av minskad bias, men också av ökad precision i skattningarna [9,14]. I den tredje studien redovisas förbättrad precision (korrelation) hos kombinationsformeln jämfört med de redovisade kreatinin- respektive cystatin C-formlerna men redovisning av bias saknas [13]. Underlag

saknas för att jämföra kreatinin-, cystatin C- och kombinationsformler uppdelat på GFR-intervall, ålder, kön, BMI eller etnicitet.

Tabell 3.2.11 Metaanalys av kreatinin-, cystatin C- och kombinationsformler hos barn baserat på Tabell 3.2.31 avseende noggrannhet (P30 i procent med 95 % konfidensintervall) att skatta GFR.

Validering	Antal	Cystatin C-formel	Kreatinin-formel	Kombinationsformel
Intern i samma kohort [13,14]	228	77 (71–82)	79 (73–84)	86 (82–91)
Intern och utveckling i samma kohorter [9,13,14]	313	78 (74–83)	78 (73–83)	86 (82–90)

Diskussion

Av 7 369 abstrakt lästes 726 artiklar i fulltext. Av dessa uppfyllde endast 44 artiklar inklusionskriterierna, artiklar från andra källor t ex referenslistor medräknade. De vanligaste anledningarna till att artiklar exkluderades var, förutom att analys av GFR-formler saknades följande:

1. Kreatinin- och cystatin C-metoderna vid de laboratorier där studien utfördes var inte spårbara, dvs osäkra eller saknade uppgifter om kalibrering till en definierad standard.
2. Mätmetoden för GFR med exogen markör motsvarade inte kraven för en acceptabel referensmetod enligt Kapitel 3.1.
3. Utvärdering av formler som innehöll fler biomarkörer än enbart kreatinin eller cystatin C då målet med denna SBU-rapport var att validera ”enkla” metoder att skatta GFR.

Analysen av kreatinin- och cystatin C-formler i detta kapitel bygger på kohorter med en blandning av patientkategorier som av olika

anledningar remitterats för GFR-bestämning med exogena markörer. Kohorterna innehåller därför huvudsakligen en varierande blandning av patienter med kroniska njursjukdomar, diabetes mellitus, tumörsjukdomar, organtransplantationer, etc med en blandning av polikliniska och inläggande patienter. Dessutom inkluderades analyser av njurdonatorer och studier baserade på urval från den allmänna befolkningen. Det är viktigt att understryka att resultaten i detta kapitel inte har någon självklar bäring på enskilda sjukdomsgrupper, organtransplanterade, inläggande patienter, intensivvårdspatienter, undernärda etc. Dessutom är de inkluderade studierna i allmänhet retrospektiva, vilket innebär att de är begränsade till kliniska situationer och patientgrupper där mätningar av GFR utförts. Resultaten kan därför inte med säkerhet generaliseras till kliniska situationer där sådana mätningar normalt inte görs.

Standardisering av kreatinin

Kreatinin har använts sedan 1920-talet för att bedöma njurfunktionen. En studie publicerad så sent som år 2005 visade att olika kreatininmetoder fortfarande gav mycket olika resultat [62]. Ett utskickat serumprov gav inrapporterade svar i intervallet 75–107 mol/L, dvs det högsta rapporterade resultatet var cirka 40 procent högre än det lägsta. Först år 2003 publicerades en metod för ”korrekt” analys av plasma-/serumhalten av kreatinin, isotope dilution mass spectrometry (IDMS) [63]. Detta har lett till att diagnostikbolag och laboratorier successivt infört IDMS-baserade kalibreringar.

Med tanke på den stora spridningen i resultat mellan olika kreatininmetoder som kunde föreligga före IDMS-kalibreringens införande valde vi att exkludera alla studier av kreatininbaserade formler där kreatininmetoden inte uttryckligen var IDMS-spårbar. Analysen av kreatininbaserade formler har därför huvudsakligen blivit begränsad till de nordamerikanska MDRD-IDMS- och CKD-EPI-formlerna och de svenska LM-formlerna (främst LM-rev). Den ursprungliga MDRD-formeln med faktorn 186 (MDRD-original), som inte bygger på IDMS-spårbara kreatininmetoder, har inkluderats då den redan används i svensk sjukvård. Förutsättningen var dock att den använda kreatininmetoden kunde spåras till det laboratorium där MDRD-original togs fram (Cleveland Clinic). Vi inkluderade också studier

av Cockcroft-Gault-formeln (CG) från år 1976, trots att den är baserad på en föråldrad okänd kreatininkalibrering, eftersom den fortfarande används inom svensk sjukvård. Schwartz originalformel för barn från år 1976 har inkluderats av samma anledning.

Standardisering av cystatin C

Cystatin C som markör för GFR har varit känt sedan år 1979 och automatiserade metoder för dess analys i klinisk rutin togs i bruk år 1994. En internationell kalibrator (ERM-DA471/IFCC) för cystatin C blev dock inte blivit tillgänglig förrän år 2010 [64]. Bristen på en gemensam cystatin C-kalibrator har gjort att varje leverantör haft sin egen kalibrering och det är därför omöjligt att jämföra formler framtagna med olika reagens. Ett ytterligare problem är att vissa vanligt använda cystatin C-metoder har skiftat i nivå under de senaste åren vilket skapar ytterligare kalibreringsproblem (Avsnitt 1.2). Eftersom det finns ett stort antal publicerade cystatin C-formler finns risk att någon av de publicerade formlerna som appliceras vid ett visst laboratorium av ren slump ger den bästa skattningen av GFR. För att undvika felaktiga slutsatser pga slumpvisa samband exkluderades i detta kapitel studier där valideringen av cystatin C-formler inte gjorts på samma laboratorium som där formeln togs fram. Det gör att resultaten avseende cystatin C-formlernas noggrannhet per definition är begränsade till utvecklings- och internvalideringar, och att externa valideringar saknas i underlaget. Vi har bedömt det som rimligt att anta att man lyckats bibehålla kalibreringen över en begränsad tid inom ett och samma laboratorium.

Kreatininbaserade formler

Ett tydligt resultat i jämförelserna av kreatininbaserade formler är att CG har betydligt sämre noggrannhet för att skatta GFR jämfört med MDRD, CKD-EPI och den svenska LM-rev. Det undermåliga resultatet för CG kan bl a förklaras av att formeln inte är anpassad till IDMS-spårbara kreatininmetoder, vilket ger överskattning av GFR. CG är dessutom utvecklad för att skatta endogent kreatininclearance vilket medför att överskattningen av GFR ökar med minskande GFR. Det förefaller även troligt att CG har sämre noggrannhet än övriga utvärderade formler även om man använder en omräkningsfaktor för att

reducera överskattningen hos CG. Här saknas dock externa valideringsresultat. Överskattning av njurfunktionen vid låga GFR kan få allvarliga konsekvenser för patienten och medföra risk för underbehandling av njursjukdomen. Vid dosering av läke- eller kontrastmedel som utsöndras via njurarna finns risk för överdosering om njurfunktionen överskattas. Eftersom alla svenska laboratorier numera har IDMS-spårbara metoder bör därför CG ersättas med någon av de andra formlerna.

Risken för överskattning av njurfunktionen, framför allt vid låga GFR-nivåer, kan emellertid även finnas med formler baserade på IDMS-spårbara kreatininanalyser. I Örebro-kohorten noterades att mer än 30 procent felskattning var betydligt vanligare för över- än för underskattningar, ett problem som i större utsträckning gällde MDRD och CKD-EPI än LM-rev (Figur 3.2.7). Dessa överskattningar kan ha flera tänkbara förklaringar. Överrepresentation av patienter med reducerad muskelmassa och ökad tubulär sekretion av kreatinin vid nedsatt njurfunktion leder till lägre nivåer av plasmakreatinin med falskt höga skattade GFR i förhållande till den verkliga njurfunktionen. Kreatininformlerna är dessutom framtagna genom statistisk regressionsanalys med uppmätt GFR som beroende variabel vilket förstärker tendensen att överskatta låga uppmätta GFR-nivåer [65].

I den kliniska situationen, där man inte känner patientens verkliga njurfunktion, är det dock viktigt att veta i vilken grad man kan lita på ett skattat GFR-värde. Till skillnad från vad som framkom när man utgår från ett uppmätt GFR, uppvisade avvikelserna i förhållande till skattat GFR inte någon systematik: över- och underskattningar var i princip lika vanligt förekommande i alla skattade GFR-nivåer under 90 mL/min/1,73 m² i Örebrokohorten.

MDRD och CKD-EPI har jämförts i flera studier från olika länder och har i vår metaanalys sammantaget likvärdig noggrannhet för att skatta GFR. I en systematisk genomgång av MDRD och CKD-EPI publicerad år 2012 [66], dvs efter avslutad litteratursökning för inklusion i vår analys, uppvisade CKD-EPI högre noggrannhet än MDRD i 10 av 12 studier. Denna analys inkluderade dock 7 studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna, eftersom det berörde specifika sjukdomsgrupper som organtransplanterade och cancerpatienter. Man fann vidare att

formlerna hade sina styrkor i olika GFR-intervall. CKD-EPI fungerade bättre för uppmätt GFR >60 mL/min/1,73 m² medan MDRD fungerade bättre i de lägre intervallen, ett resultat som stämmer väl överens med våra metaanalyser.

Underlaget för att bedöma noggrannheten av LM-rev är däremot begränsad. I den enda externa valideringen på en svensk kohort hade LM-rev något högre noggrannhet än MDRD men var likvärdig med CKD-EPI. LM-rev hade fördelen av bättre prestanda i de lägre GFR-intervallen medan CKD-EPI hade sin styrka vid GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m². Denna skillnad kan delvis bero på att man valt olika brytpunkter för den kreatininnivå där olika uttryck ska användas (Kapitel 9). LM-rev kan således vara att föredra på patientgrupper med känd/misstänkt njursjukdom och CKD-EPI när individer utan misstänkt nedsättning av njurfunktionen ska bedömas eller vid allmänna hälsoundersökningar. Oavsett vilken formel man använder sig av är det fundamentalt att laboratoriets kreatininmetod är IDMS-spårbar. Automatisk beräkning av GFR med CKD-EPI och LM-rev ställer också högre krav på laboratoriedatasystemen och kan eventuellt utgöra en begränsning för dessa formlers applicerbarhet.

De kreatininbaserade formlerna MDRD, CKD-EPI och LM-rev uppvisar i allmänhet acceptabel noggrannhet bland vuxna i alla åldersgrupper <80 år. MDRD överskattar njurfunktionen bland äldre ≥ 80 år med sänkt noggrannhet som följd. Även CKD-EPI och LM-rev har lägre, men fortfarande acceptabel, noggrannhet bland äldre. Den lägre noggrannheten bland äldre tycks huvudsakligen bero på sänkt njurfunktion, medan hög ålder i sig inte tycks medföra lägre noggrannhet. Hos äldre med sänkt njurfunktion kan emellertid reducerad muskelmassa vara ytterligare en faktor som förklarar den sämre prestandan av kreatininformler. Enligt en stor spansk studie på sjukhuspatienter var felet i skattad njurfunktion med CKD-EPI större bland patienter med lägre uppmätt GFR och reducerad muskelmassa, men oberoende av ålder [34].

MDRD, CKD-EPI och LM-rev uppvisar acceptabel noggrannhet för BMI-nivåer $20\text{--}39$ kg/m² bland både män och kvinnor. Underlag saknas i stort sett för att bedöma formlernas noggrannhet hos patienter med

BMI ≥ 40 kg/m². Bland underviktiga män med BMI < 20 kg/m² tycks samtliga tre formler överskatta njurfunktionen med avsevärt sänkt noggrannhet som följd, medan sänkningen i noggrannhet för kvinnor med BMI < 20 kg/m² inte är lika påtaglig. I den tidigare nämnda spanska studien av sjukhuspatienter resulterade reducerad muskelmassa, som var vanligt förekommande bland äldre och undernärda, i överskattning av njurfunktionen och försämrad noggrannhet (P30) för CKD-EPI [34]. Liknande resultat har rapporterats för CG och MDRD bland patienter med anorexia nervosa, en studie som behandlas i Kapitel 3.3 [49]. Sammantaget finns således belegg för att kreatininbaserade formler, överskattar njurfunktionen med försämrad noggrannhet som följd i patientgrupper med lågt BMI. Formler som kompenserar för muskelmassan genom att använda formler för att skatta LBM utifrån längd, vikt och kön (Kapitel 9), skulle kunna förbättra noggrannheten, men tillräcklig validering saknas.

Endast i två av de studier som inkluderats i detta kapitel särredovisades resultat för vuxna med organtransplantation eller diabetes. Studierna tyder inte på någon bias, och noggrannheten hos kreatininformler var överlag tillräcklig men lägre i dessa grupper jämfört med patienter utan organtransplantation eller diabetes. Jämförelser av kreatinin- och cystatin C-formler i dessa och andra specifika sjukdomsgrupper redovisas i Kapitel 3.3.

Etnicitet

Etnicitet används i detta sammanhang för att grovt kunna definiera populationer med skillnader i kroppssammansättning och genetisk bakgrund. Extern validering av kreatininformlerna i olika etniska grupper är starkt begränsad. MDRD och CKD-EPI innehåller speciella faktorer för afroamerikaner. Dock saknas i stort sett validering av dessa faktorer i formlerna bland svarta bosatta utanför USA. I de svenska studierna finns endast information om formlernas tillämplighet för personer boende i Sverige, men det saknas uppgifter om den etniska sammansättningen [3–5,36]. Även detta är en begränsning i utvärderingarna.

De fåtal inkluderade studier, där formlernas förmåga att skatta GFR analyserats i olika etnicitetsgrupper, visar att MDRD och CKD-EPI

har samma noggrannhet för kaukasier som för afroamerikaner. CKD-EPI tycks också fungera väl för andra etniska grupper bosatta i USA [51]. Däremot fungerar formlerna betydligt sämre i kohorter från Japan, Kina, Sydkorea och Egypten. Försök att anpassa formlerna till inhemska befolkningen har hittills endast visat en viss förbättring i Japan. Ett intressant resultat i en liten studie på svarta sydafrikaner är att MDRD utan afroamerikansk faktor var bättre jämfört med om denna faktor användes [54].

Etniska korrektionsfaktorer i MDRD-formeln skiljer sig markant mellan kineser (1,233) [67] och japaner (0,808) [55]. Det skulle kunna bero på skillnader i muskelmassa, kreatininanalyser eller använda exogena markörer för mätning av GFR [68]. I den kinesiska kohorten användes plasma-DTPA som GFR-markör som visat sig överskatta renalt inulin-clearance, som användes i den japanska studien, med 25 procent [69]. Enligt den poolade analysen i Kapitel 3.1 resulterade plasma-DTPA i 20 procent överskattning (Tabell 3.1.1). Detta talar för att skillnaden i korrektionsfaktorer till stor del kan bero på mätmetoderna för GFR.

Begränsning i kreatininbaserad skattning av GFR

Kreatininformler har använts i drygt 30 år och stora resurser har lagts på att utveckla optimala formler som MDRD, CKD-EPI och LM-rev. Det finns en hel del inbyggda problem med kreatinin som GFR-markör, och då bl a att kreatininnivåerna är beroende av muskelmassa och kost (Kapitel 1). Formlernas konstruktion bygger på att kreatininnivåerna ska motsvara den genomsnittliga muskelmassan i olika GFR- och åldersintervall för den population som formeln utvecklades på. Personer som vid en viss ålder och GFR-nivå har en muskelmassa som i förhållande till kroppstorleken avviker från genomsnittet kommer alltså att få ett felaktigt skattat GFR. Likaså kan formlernas prestanda generellt sett bli undermålig om den appliceras på populationer med muskelmassa och kostvanor som avviker avsevärt från den population där de utvecklades som t ex intensivvårdspatienter som bara får intravenös näringstillförsel istället för normal köttinnehållande kost. Skattning av GFR kan också påverkas av kreatininvariationer under dygnet (Kapitel 1). För att bl a

undvika effekter av kosten kan skattningen av GFR skärpas något om kreatininprovtagningen i möjligaste mån görs som fastprov.

Problemet med samkalibrering mellan enzymatiska och Jaffe-metoder, framför allt de senare med inbyggda interferensproblem med andra substanser, kan ur ett svenskt perspektiv snart vara undanröjt. I början av år 2012 fanns endast fyra laboratorier kvar som använde Jaffe-metoder enligt Equalis AB:s register. Det är viktigt att man uppnår en enhetlighet på nationell nivå då patientrörligheten ökar samtidigt som kravet på samma analysresultat ökar oavsett var provet tas när vi får nationell tillgång till patientjournaler.

Trots att enzymatiska kreatininmetoder anges som IDMS-spårbara vid olika laboratorier finns det dock fortfarande kvar skillnader i kalibreringen mellan laboratorier enligt en svensk studie [5] och en extern kvalitetsgranskning i Sverige (Kapitel 1). Projektgruppens egna opublicerade undersökningar visar också att kalibreringen av den IDMS-spårbara enzymatiska metoder som användes vid framtagandet av CKD-EPI i USA [33] skiljer sig ifrån den IDMS-spårbara enzymatiska metod från samma reagenstillverkare som användes vid utvecklingen av LM-formlerna i Sverige [36]. Förklaringen till detta är oklar.

Dessutom finns det fortfarande kreatininmetoder som inte är utbytbara (commutable) med varandra, dvs de ger olika dos-responskurvor för kreatinin i serum/plasma när de jämförs med en korrekt IDMS-metod. Dessa brister medför att generaliserbarheten av kreatininbaserade GFR-formler ännu kan vara begränsad och det är svårt att veta vilken formel som ger bästa resultat vid det egna laboratoriet. Det finns därför behov för ytterligare förbättrad utbytbarhet och samkalibrering mellan kreatininmetoder och laboratorier, bl a genom regelbunden extern kvalitetssäkring baserad på kreatininprov spårbara till en certifierad referensmetod som kan mäta och ange ett sant kreatininvärde. Därefter skulle det kunna vara möjligt att utveckla en ny generaliserbar formel vid laboratorier som använder korrekt kalibrerade kreatininmetoder. Det kan också vara nödvändigt att utveckla och använda flera formler, som var och en kan användas för specifika situationer. Säkrare bestämmingar

av LBM (lean body mass) med bioimpedansmätningar kan möjligen också förbättra skattningen av GFR [70,71].

Preliminära resultat från den nya valideringen i Lund-kohorten år 2008–2010 (Bilaga 5) indikerar att LM-rev kan ge väsentligt högre noggrannhet än MDRD-IDMS och CKD-EPI i stora patientgrupper. Valideringen av LM-rev var intern, vilket kan ha påverkat resultaten. Å andra sidan är Lund-kohorten sannolikt mer representativ i svenska populationer än de företrädesvis nordamerikanska populationer där MDRD-IDMS och CKD-EPI utvecklades. Studien visar återigen den bristande noggrannheten av CG-formeln med dagens kreatinin-standardisering.

Jämförelsen av kreatininanalyser mellan Uppsala och Lund i den nya studien samt resultatet av Equalis utskick visar att kreatininmetoderna i Sverige idag är väl samkalibrerade (Kapitel 1). Detta talar för att resultaten i den nya studien är mer representativ för dagens kreatininkalibrering i Sverige än tidigare valideringar i Örebro och Lund-Malmö. LM-rev bör därför kunna användas generellt i Sverige under förutsättning att den lokala kreatininmetoden inte klart skiljer sig från de gängse enzymatiska metoderna. För patienter med lågt BMI kan LM-formlerna baserad på lean body mass (LBM) vara att föredra (Kapitel 9). LM-LBM-formlerna tycks dock inte ha någon fördel på överviktiga individer.

Cystatin C-baserade formler

Det saknas vetenskapliga belägg för att cystatin C-formler överlag skulle ge en säkrare skattning av GFR än kreatininformler. Analyserna begränsas dock av relativt få studier, vilket inte minst gäller jämförelsen i olika GFR-, BMI- och åldersintervall. Angående egenskaper och begränsningar rörande cystatin C som kan påverka noggrannheten vid skattning av GFR hänvisas till Kapitel 1.

En fördel med formler baserade på cystatin C är att det inte krävs någon separat faktor för afroamerikaner för att kompensera för deras större muskelmassa i genomsnitt, vilket kreatininformler kräver [12]. Detta stärks av ny stor nordamerikansk studie publicerad efter avslutad

litteratursökning [72]. Ytterligare en fördel med cystatin C-formler är att formler som enbart innehåller cystatin C tycks ge likvärdig noggrannhet jämfört med formler som utöver cystatin C också innehåller ålder och kön [4,12].

Det har till dags datum saknats en gemensam standardisering för cystatin C-mätningar, vilket förklarar varför det inte har funnits någon allmängiltig cystatin C-formel. Därför har endast formler som utvecklats och validerats mot det lokala laboratoriet kunnat analyseras. De flesta diagnostikabolag använder nu den internationella kalibrator (ERM-DA471/IFCC) som togs fram år 2010 [64] för att omkalibrera sina metoder för cystatin C. Liksom för kreatinin måste man undersöka om de olika metoderna är utbytbara (commutable) med varandra, dvs ger samma dos-responskurvor för cystatin C i den internationella kalibratoren som i olika patientprover.

En samkalibrering av reagenserna från olika diagnostikabolag har nu genomförts. I ett svenskt vuxenmaterial har en första intern validering utförts av formler som härletts baserat på cirka 3 500 cystatin C-analyser som stämts av mot den gemensamma kalibratoren (Bilaga 4). Resultaten stärker antagandet att enkla cystatin C-formler kan användas med tillräcklig noggrannhet utan att koefficienter för ålder, kön, längd eller vikt inkluderas. Den bästa formeln visade ingen avsevärd bias (<10 % i median) och tillräcklig noggrannhet i samtliga undersökta GFR-, ålders- och BMI-intervall med endast ett undantag, för patienter ≥ 80 år var P30 strax under 75 procent. Den bästa cystatin C-formeln gav således, till skillnad från de bästa kreatininformlerna, tillräcklig noggrannhet också vid GFR <30 mL/min/1,73 m² och vid lågt BMI (<20 kg/m²). Resultaten pekar på möjligheten till en enkel gemensam cystatin C-formel, åtminstone i Sverige, inom en snar framtid. Validering i samma svenska material av en nordamerikansk och en japansk cystatin C-formel som tagits fram baserat på standardiserat cystatin C [72,73] uppvisade båda avsevärd negativ bias och otillräcklig noggrannhet. Detta kan bero på att de använda cystatin C-metoderna inte var korrekt kalibrerade trots att de bygger på den nya IFCC-kalibratoren.

Formler med både kreatinin och cystatin C

Kombinationsformler, dvs komposit- eller medelvärdesformler som baseras på både kreatinin och cystatin C, ger en noggrannare skattning av GFR än formler baserade på de enskilda plasmamarkörerna med P30 på 89 procent i vår metaanalys av kombinerade externa, interna och utvecklingsvalideringar. Detta stöds också av den nyligen publicerade CKD-EPI/NIDDK-studien (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease) där intern validering av formler baserade på de enskilda plasmamarkörerna kreatinin och cystatin C resulterade i P30 på 87 procent respektive 86 procent jämfört med 91 procent and 92 procent för en komposit- respektive medelvärdesformel [72]. Kan man även nå P30 på 90 procent i externa valideringar har man uppfyllt NKF:s 10 år gamla målsättning för GFR-formler [74]. Noggrannheten hos kombinationsformler är tillräcklig även bland patienter med kraftigt sänkt njurfunktion och bland barn, grupper där formler som bara använder en av markörerna visat sig vara otillräckliga.

Den förbättrade noggrannheten av kombinationsformler kan bero på att markörerna kompenserar varandras brister, t ex skillnader i produktion och eliminering mellan kreatinin och cystatin C, att permeabiliteten i glomerulusmembranen för markörerna kan skilja sig åt vid olika tillstånd (graviditet och sjukdomar) och att de påverkas olika av andra faktorer såsom tyreoidaefunktion och kortikosteroider (Kapitel 1, Tabell 1.2). Den bästa skattningen av njurfunktionen erhålls således i regel om cystatin C och kreatinin kombineras. Den högre kostnaden för två analyser kan uppvägas av de ekonomiska vinster som en förbättrad diagnostik kan medföra (Kapitel 5).

Om man enbart tar medelvärdet av skattat GFR från en kreatinin- och en cystatin C-formel tycks resultatet bli lika bra som om man konstruerar en kompositformel som innehåller båda markörerna. Vid en första anblick kan det kanske verka enklare att ha en enda formel för skattning av GFR. Vår bedömning är att det sannolikt är bättre att rapportera kreatinin och cystatin C-beräknade GFR separat tillsammans med medelvärdet. Detta har fördelen att redan lokalt etablerade kreatinin- respektive cystatin C-formler kan användas. Samtidigt får svars-mottagaren en uppfattning om hur bra skattningarna stämmer överens.

Är det en god överensstämmelse ger det en hög säkerhet i att medelvärdet ger en noggrann uppskattning av GFR [75]. Avviker resultaten påtagligt mellan kreatinin och cystatin C-beräknat GFR kan svarsmotagaren själv välja det resultat som bedöms mest korrekt utifrån den aktuella situationen, t ex patientens muskelmassa, matvanor, tyreoida-funktion och behandling med kortikosteroider. En annan nackdel hos kompositformler är att noggrannheten i skattningen kan vara svårare att förutsäga med säkerhet [34].

Barn

Det finns relativt stora material för validering av formler på vuxna individer, medan underlaget är betydligt mindre för att bedöma tillförlitligheten i skattat GFR för barn. Schwartz formel är den klassiska barnformeln som bygger på kreatinin och längd samt en konstant (k) som måste anpassas till lokal kreatininmetod, men där anpassning också skett till kön och ålder (Kapitel 9). Därför har det genom åren existerat många olika konstanter som är lokalt anpassade och som också bär andra namn än Schwartz, t ex Counahan-Barratt. Konstanten i Schwartz formel har först år 2009 anpassats till IDMS-standardiserat kreatinin [14]. Det är en av anledningarna till att antalet studier på barn har blivit starkt begränsad för våra analyser och slutsatser. Studierna är också begränsade avseende antalet individer i varje studie. Det saknas också i stor utsträckning uppdelning i kön, GFR- och åldersintervall. En annan begränsning är att k -faktorn i Schwartz-IDMS inte är stratifierad för ålder och kön, vilket kan vara en förklaring till variationen i formelns noggrannhet mellan olika barnpopulationer. Noterbart är också att k -faktorn i Schwartz-IDMS skiljer sig märkbart från den k -faktor (bias-korrigerad Counahan-Barratt, Kapitel 9) som togs fram i en svensk studie där kreatininmetoden också var IDMS-spårbar [9]. Denna diskrepans kan vara beroende av skillnader i kreatininkalibrering trots att båda anges som IDMS-spårbara. Diskrepansen kan också bero på skillnader i populationerna som faktorn är baserad på eller på statistisk osäkerhet i bestämningen av k -faktorn.

Varken MDRD eller CKD-EPI kan användas på barn eftersom dessa formler pga konstruktionen av åldersfaktorn kraftigt kommer att överskatta GFR [3,9]. Däremot tycks LM-formlerna fungera avsevärt bättre

(Figur 3.2.15) eftersom dessa formler hanterar effekten av ålder på skattat GFR mer ingående [9,10].

Metaanalysen av de överordnade studierna på barn visar sämre noggrannhet av skattat GFR, och större variation i noggrannheten, än hos vuxna. Schwartz-IDMS uppvisar, trots att formeln utnyttjar barnets längd, ingen uppenbar fördel jämfört med LM-formlerna som utöver kreatininnivån enbart använder barnets ålder och kön. Skattat GFR baserat på cystatin C uppvisar inte heller någon säkerställd fördel jämfört med kreatininformler. Däremot visar resultaten att medelvärdes- och kompositformler baserade på både cystatin C och kreatinin ger högre och tillräcklig noggrannhet jämfört med formler baserade på de enskilda markörerna. Det måste dock än en gång understrykas att samtliga resultat som avser barn är osäkra, främst eftersom antalet barn med nedsatt njurfunktion är begränsat i de inkluderade studierna. Det finns alltså ett stort behov av ytterligare studier för att undersöka formlernas prestanda för barn, inte minst uppdelat på kön, ålder, BMI och GFR-intervall och också eventuellt utveckla nya formler för barn.

Referensmetodernas prestanda

Spridningen i överordnade resultat, oberoende om vi studerar kreatinin- eller cystatin C-formler, beror delvis på det faktum att GFR varierar snabbare över tid beroende av proteinintag, fysisk aktivitet, dygnsvariation och hydreringsgrad (Kapitel 1) än vad kreatinin- och cystatin C-nivåerna i blodet gör. Dessutom förekommer metodfel i samband med GFR-mätningarna vad gäller exakt mängd injicerad exogen markör, svårigheter med korrekt urinsamling, provtagning vid fel tidpunkt, imprecision i analysmetoderna etc. Den exakta kvaliteten på GFR-mätningarna i publicerade artiklar var ofta svår att bedöma då standardisering av metoderna var bristfälligt beskrivna i flera studier.

Osäkerheten i GFR-mätningarna illustreras också av att variationskoefficienter på 6 procent till 17 procent finns rapporterade (Kapitel 1). Detaljerade analyser av mätmetoderna i Kapitel 3.1 visar att noggrannheten i form av P30 för vissa accepterade referensmetoder endast var cirka 85 procent i jämförelse med renalt clearance av inulin ("gold standard" för GFR-mätningar), alltså endast marginellt bättre än eller

i nivå med de bästa GFR-formler baserade på kreatinin eller cystatin C. Stora skillnader i uppmätt GFR på samma individer vid olika svenska laboratorier har också har visats i en studie på friska njurdonatorer [76].

Kwong och medarbetare har också visat att P30 för en enstaka GFR-mätning med renalt clearance av jotalamat relativt en referensmätning med samma markör var 92 procent jämfört med 88 procent, 83 procent och 92 procent för en kreatinin-, cystatin C- respektive en komposit-formel med både kreatinin och cystatin C [52]. P30 för formlerna blev 90 procent, 87 procent respektive 94 procent när jämförelse gjordes med medelvärdet av tre jotalamat-mätningar. Sammantaget talar dessa resultat för att noggrannheten av en enskild GFR-mätning med exogen markör inte behöver vara avgjort bättre än vad de bästa formlerna presterar idag.

Individuell och analytisk variation av kreatinin och cystatin C

Säkerheten av ett skattat GFR måste också bedömas i ljuset av begreppet ”kritisk skillnad”, dvs den minsta förändringen av ett resultat som med hög (95 %) säkerhet inte kan tillskrivas slumpen. Den kritiska skillnaden är cirka 3 gånger ($2 \times 1,4$) så stor som den totala osäkerheten uttryckt i procent [77]. Den är beroende av såväl inomindividuell variation som analytisk osäkerhet [78].

Medianvärdet för den inomindividuella variationskoefficienten under ett dygn har rapporterats vara 4,2 och 5,5 procent för kreatinin respektive cystatin C på friska individer med standardiserat matintag och välkontrollerad blodprovstagning [79]. I klinisk rutin, kommer dessa värden sannolikt att vara högre. Utöver dygnsvariationen finns också en mellandagsvariation som framför allt för kreatinin kan påverkas av variationer i kostintag (kött och kreatintillskott).

Det finns ett antal studier där man studerat mellandagsvariationen för kreatinin och cystatin C [80–84]. Den rapporterade mellandagsvariationen i dessa fem studier varierade mellan 4,7 och 6,1 procent för kreatinin respektive 4,5 och 13,3 procent för cystatin C. I två av studierna var mellandagsvariationen högre för cystatin C medan i de andra tre studierna var mellandagsvariationen högre för kreatinin. I samtliga fall är det små

studiematerial (10–31 individer). Dessa studier baseras på friska individer med goda provtagningsrutiner och korta observationsperioder. Det medför att vi sannolikt kan räkna med total CV (variationskoefficient) för intraindividuell variation och analysvariation på minst 10 procent i dagligt sjukvårdsarbete. Ett CV på 10 procent innebär att cirka två tredjedelar av resultaten kommer att ligga inom ± 10 procent och 95 procent av resultaten kommer att ligga inom ± 20 procent.

Den analytiska variationen har rapporterade variationskoefficienter för både kreatinin och cystatin C på cirka 2–5 procent [12,59,78,85]. Delanaye och medarbetare kalkylerade den kritiska skillnaden för kreatinin till cirka 20 procent baserat på antaganden om såväl inom individuell variation som analytisk osäkerhet [78], dvs två provtagningar från samma patient bör skilja sig åt med ≥ 20 procent för att man ska vara någorlunda säker på att det är en sann skillnad. Vid låga kreatininivåer innebär detta att endast stora förändringar i skattat GFR i mL/min/1,73 m² mellan två provtagningar är säkerställda med 95 procents säkerhet.

Beräkning av absolut GFR utifrån relativt GFR

De flesta GFR-formler resulterar i ett relativt GFR-värde i mL/min/1,73 m². Detta värde kan räknas om till absolut GFR (mL/min) (= relativt GFR x beräknad kroppsytta/1,73). När man använder en formel för relativt GFR och räknar om till absolut GFR ändras inte felet uttryckt i procent. Därmed påverkas inte heller noggrannheten i form av P30. Omräkning av LM-rev till absolut GFR i Örebro-kohorten (opublicerade data) resulterade i endast minimala förändringar i bias uttryckt i mL/min, oavsett GFR-intervall. Däremot försämrades precisionen något, särskilt vid höga GFR-nivåer. Detta beror helt enkelt på att absolut GFR har en större variationsvidd än kroppsytjusterat GFR.

Rapportering av skattat GFR

Tidigare internationella rekommendationer har avrått laboratorier från att rapportera ut enskilda eGFR-värden ≥ 60 mL/min/1,73 m² skattade utifrån kreatininformler pga bristande noggrannhet, utan enbart som

”eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m²” [47]. Våra beräkningar baserade på data från Örebro-kohorten visar emellertid att såväl LM-rev som MDRD och CKD-EPI har god noggrannhet uttryckt som P30 och ingen betydelsefull bias, vid skattat GFR ≥ 60 mL/min/1,73 m². Har man tillgång till det faktiska skattade GFR-värdet kan man också bedöma sannolikheten för t ex CKD-stadium 3–5 hos enskilda patienter med större tillförlitlighet [46]. Vid läke- och kontrastmedelsdosering torde ett skattat GFR på 61 mL/min ställa högre krav på anpassning av dos till njurfunktion för att undvika toxiska effekter jämfört med ett skattat GFR på 120 mL/min. Således bör även skattningar av GFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² kunna rapporteras som enskilda numeriska värden av laboratorierna, åtminstone upp till 90 mL/min/1,73 m², vilket också redan rekommenderas bl a i Storbritannien [26].

Sammanfattning

Njurfunktionen (GFR) kan i allmänhet skattas med god och likvärdig noggrannhet med formler baserade på kreatinin eller cystatin C. Medelvärden av skattningarna ger vanligen högst noggrannhet, men resultatet måste värderas med hänsyn till faktorer som kan påverka kreatinin (t ex avvikande muskelmassa och stort köttintag) respektive cystatin C (t ex medicinering med kortikosteroider).

Skattning med kreatininbaserade formler ger otillräcklig noggrannhet hos individer med lågt GFR (<30 mL/min/1,73 m²), lågt BMI (<20 kg/m²) och hos barn. Kombinerad skattning med cystatin C uppnås tillräcklig noggrannhet, åtminstone vid lågt GFR och hos barn.

Formler baserade på IDMS-spårbara kreatininanalyser (MDRD-IDMS, CKD-EPI och LM-rev) ger avsevärt noggrannare skattning än Cockcroft-Gaults formel. LM-rev har fördelen att vara utvecklad och validerad på patienter i Sverige.

Table 3.2.12 Creatinine based equations in adults. Studies evaluating GFR prediction equations with creatinine assay calibration traceable to the original MDRD laboratory or to isotope dilution mass spectrometry (IDMS) in both the development and validation set. An exception was made for the commonly used Cockcroft-Gault equation. Ethnicity is given in percentage if ≥ 10 % of the total population, mean/median age and mean/median GFR in mL/min/1.73 m²

(default) or mL/min. Results are given as percentage of GFR estimates within 30 % (P30) of measured GFR. Measures of variability are given as range (default), percentiles (eg 95 % = 2.5; 97.5), interquartile range (IQR) or standard deviation (SD). Confidence intervals (CI) for P30 were calculated by us when not available.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Bevc et al 2011 [48] Slovenia	To compare two creatinine-based formulas (MDRD formula and CKD-EPI creatinine formula), the CKD-EPI creatinine and cystatin formula, and the simple cystatin C formula (100/serum cystatin C) against ⁵¹ Cr-EDTA clearance in the elderly (>65 years)	Part of Hojs et al [28] Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre GFR referrals (n=317) CKD Females: 54% Age: 73 (65–90) years GFR: 35 (±23)	1. CKD-EPI MDRD-original excluded since IDMS-traceable assay was used Equations including cystatin C excluded due to non-traceable assay	Plasma Cr-EDTA, multiple samples	1. 61 (56; 66*)	Moderate 100–499 examinations and 6 quality criteria fulfilled
Björk et al 2007 [36] Sweden	To evaluate newly developed equations to predict GFR in adult Swedish-Caucasians and to compare with the MDRD and Mayo Clinic equations in patients referred for GFR measurements	Cross-sectional Retrospective External validation (Eq 1,2), Development validation (Eq 3,4) Consecutive Multicentre (n=2) GFR referrals (n=850) Transplants: 5% Females: 44% Age: 60: (95% 28; 85) years GFR: 55 (95% 9; 121)	1. CG relative# 2. MDRD-IDMS 3. LM original 4. LM-LBM Mayo Clinic equation excluded since it is based on non-traceable creatinine assay	Plasma iohexol, single sample	1. 70 (67; 73) 2. 80 (77; 83) 3. 84 (82; 87) 4. 86 (83; 88)	Moderate Non-external validation of Eq 3,4
Björk et al 2012 [5] Sweden	To validate externally the Swedish Lund-Malmö creatinine based GFR equations (LM original and revised) in a Swedish cohort in comparison with the North American MDRD and CKD-EPI equations	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre GFR referrals (n=1 397) Females: 44% Age: 61 (95% 19–83) years GFR 44 (95% 12–116)	1. CG relative# 2. LM original 3. LM revised 4. MDRD-IDMS 5. CKD-EPI	Plasma iohexol, single sample	1. 67 (65; 69) 2. 82 (80; 84) 3. 84 (82; 86) 4. 80 (77; 82) 5. 79 (77; 81)	High

The table continues on the next page

Table 3.2.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality/ Comments
Brown et al 2011 [24] Australia	To determine, in an Australian population, which of the CG, MDRD or CKD-EPI formula aligned most closely with a gold standard measurement of GFR in patients with estimated GFR <60 mL/min/1.73 m ²	Cross-sectional Prospective External validation Consecutive Single centre eGFR <60 mL/min/1.73 m ² (n=139) Caucasian: 65% European: 15% Diabetes: 26% Females: 45% Age: 64 (±15) years GFR: 47 (±28)	1. CG relative 2. MDRD 3. CKD-EPI <i>Bias</i> 1. -10 mL/min 2. -15 mL/min 3. -14 mL/min	Plasma Cr-EDTA, multiple samples	NR	Low Inclusion criteria eGFR <60 mL/min/ 1.73 m ² implies large risk for biased estimates of formula per- formance
Eriksen et al 2010 [42] Norway	To compare published cystatin C equations with the most commonly used creatinine equation and to validate both against iohexol clearance in a representative sample of middle-aged persons from the general population	Cross-sectional Prospective External validation Random population Single centre Health survey (n=1 621) Female: 51% Age: 57 (50–62) GFR: 92 (SD 14)	1. CG relative 2. MDRD-IDMS 3. CKD-EPI External cystatin C equations excluded due to non-traceable assays	Plasma iohexol, single sample	1. 91 (90; 92) 2. 93 (92; 94) 3. 95 (94; 96)	High
Fehrman- Ekholm et al 2009 [25] Sweden	To evaluate creatinine and cystatin C GFR equations in very old people	Cross-sectional Prospective External validation Non-consecutive Single centre Healthy elderly (n=50) Female: 38% Age: 83 (71–110) years GFR: 68 (38–113)	1. CG relative MDRD-original excluded since IDMS-traceable creatinine assay was used Cystatin C equations reported in separate table	Plasma iohexol, multiple samples	1. 46 (32; 60)	Moderate <100 examinations

The table continues on the next page

Table 3.2.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality/ Comments
Froissart et al 2005 [1] France	To evaluate the performance of the 4-variable MDRD and CG equations in a cohort of 2 095 Europeans	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre CKD/healthy kidney donors (n=1 933/162) Non-black Females: 41% Age: 53 (IQR 40–67) years GFR: 61 (IQR 34–87)	1. CG relative 2. MDRD-original	Plasma Cr-EDTA, multiple samples	1. 78 (76; 80) 2. 87 (86; 88)	High
Hojs et al 2011 [28] Slovenia	To compare three serum creatinine based equations (CG, MDRD and CKD-EPI) and two serum cystatin C-based equations (local cystatin C formula and simple cystatin C formula) against ⁵¹ Cr-EDTA clearance in a population of patients with different stages of CKD	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre GFR referrals (n=764) Caucasian CKD Diabetes: 20% Females: 42% Age: 58 (18–90) years GFR: 48 (2–130)	1. CG relative 2. CKD-EPI MDRD-original excluded since IDMS-traceable creatinine assay was used Cystatin C equations excluded due to due to non-traceable assay/development validation	Plasma Cr-EDTA, multiple samples	1. 59 (56; 62*) 2. 54 (50; 58*)	Moderate 6 quality criteria fulfilled
Ibrahim et al 2006 [39] USA	To evaluate the performance of the MDRD, CG and Mayo Clinic equations in predicting GFR in former renal donors	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre Former renal donors (n=112) White: 98% Females: 59% Age: 40 (SD 10) GFR: 72 (SD 12)	1. CG relative 2. MDRD-original	Plasma iohexol, multiple samples	1. 87 (81; 93) 2. 96 (92; 100)	Moderate 100–499 examinations and 5 quality criteria fulfilled

The table continues on the next page

Table 3.2.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality/ Comments
Issa et al 2008 [30] USA	To evaluate the performance of the MDRD and CG equations in living kidney donors and to evaluate whether these GFR estimations correlate equally with post-transplant graft function	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre Kidney donors (n=423) White: 83% Females: 59% Age: 41 (19–64) years GFR: 106 (73–166)	1. CG relative 2. MDRD-IDMS MDRD-original excluded since IDMS-traceable creatinine assay was used	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 88 (85; 91) 2. 86 (83; 89)	Moderate 100–499 examinations and 4 quality criteria fulfilled
Lamb et al 2003 [26] United Kingdom	To evaluate the accuracy of the MDRD and CG equations in an ambulatory outpatient population of older people with CKD	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre Elderly individuals (n=52) Caucasians Females: 48% Age: 79 (69–92) years GFR: 53 (16–100)	1. CG relative 2. MDRD-original	Plasma Cr-EDTA, multiple samples	NR	Moderate <100 examinations
Lane et al 2010 [40] USA	To evaluate which GFR equation provides the most accurate renal function assessment in patients before and after nephrectomy	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre Nephrectomy patients (n=425) White: 91% Females: 33% Age: 58 (IQR 49–66) years GFR: 50 (4–142)	1. CG relative 2. MDRD-original 3. MDRD-IDMS 4. CKD-EPI	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 68 (64; 72*) 2. 75 (71; 79*) 3. 75 (71; 79*) 4. 80 (76; 84*)	Moderate 100–499 examinations and 5 quality criteria fulfilled

The table continues on the next page

Table 3.2.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality/ Comments
Levey et al 2006 [29] USA	To describe the performance of the reexpressed 4-variable MDRD (IDMS) study equation and compare it with the 6-variable MDRD equation and the CG equation, with particular attention to the level of GFR in the MDRD. Study cohort of CKD patients	Cross-sectional Retrospective Development validation (Eq 1,3) External validation (Eq 2) Consecutive Multicentre (n=15) MDRD study cohort (n=1 628) White or other: 81% Black: 12% Females: 40% Age: 51 (SD 13) years GFR: 40 (SD 21)	1. MDRD-IDMS 2. CG relative 3. CG relative bias-corrected (factor 0.8)	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 90 (89; 91) 2. 60 (58; 62) 3. 83 (81; 85)	Moderate Non-external validation of MDRD-IDMS
Levey et al 2009 [33] USA	To develop and validate a new estimating equation for GFR, the CKD-EPI equation, that would be as accurate as the MDRD Study equation at GFR <60 and more accurate at a higher GFR	Cross-sectional Retrospective Internal validation Pooled data Multicentre (n=10) CKD-EPI internal validation cohort (n=2 750, appendix 5, Table 6 to this reference) White or other: 64% Black: 31% Diabetes: 30% Transplants: 4% Renal donors: 12% Females: 44% Age: 47 (SD 15) years GFR: 67 (SD 40)	1. CKD-EPI 2. MDRD-IDMS Validation of MDRD regarded as internal since about 20% of the cohort originated from the MDRD study cohort	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 84 (82; 85) 2. 82 (81; 84)	High Very large number of examinations despite non-external validation

The table continues on the next page

Table 3.2.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality/ Comments
Levey et al 2009 [33] USA	To develop and validate a new estimating equation for GFR, the CKD-EPI equation, that would be as accurate as the MDRD Study equation at GFR <60 and more accurate at a higher GFR	Internal validation (Eq 1) External validation (Eq 2) Pooled data Multicentre (n=16) CKD-EPI external validation cohort (n=3 896) White or other: 87% Black: 10% Diabetes: 28% Transplants: 29% Renal donors: 16% Females: 45% Age: 50 (SD 15) years GFR: 68 (SD 36)	1. CKD-EPI 2 MDRD-IDMS Validation of CKD-EPI regarded as internal since the results of this validation influenced which of the primary models that were finally selected as the CKD-EPI equation	Urinary iothalamate, multiple samples. Iohexol, NS EDTA, NS	1. 84 (83; 85) 2. 81 (80; 82)	High Very large number of examinations despite non-external validation
Murata et al 2011 [6] USA	To compare the accuracy of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating GFR in a large group of patients having GFR measurements for diverse clinical indications	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre GFR referrals (n=5 238) Caucasians: 89% Kidney donors (n=583) Postnephrectomy kidney donors (n=97) Native CKD (n=2 324) Kidney recipients (n=1 375) Other organ recipients (n=859) Females: 45% Age: 56 (±15) years GFR: 56 (±30)	1. MDRD-IDMS 2. CKD-EPI	Urinary iothalamate, multiple samples	78 (76; 79*) 78 (77; 80*)	High
Nyman et al 2006 [2] Sweden	To evaluate the CG equation with various body weight expressions and the Sawyer equation with LBM in predicting absolute GFR (mL/min) and to derive a new equation using various body weight expressions in adult Swedish-Caucasians referred for GFR measurements	Same as reference [36] Lund-Malmö cohort (n=850)	1. LM absolute 2. CG absolute 3. CG absolute with adjusted body weight	Plasma iohexol, single sample	1. 86 (84; 89) 2. 70 (67; 73) 3. 79 (76; 81)	Moderate Non-external validation of absolute LM

The table continues on the next page

Table 3.2.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality/ Comments
Nyman et al 2011 [3] Sweden	To compare the CKD-EPI equation to estimate GFR in an adult Swedish-Caucasians with the MDRD equation in patients referred for GFR measurements	Same as reference [36] Lund-Malmö cohort (n=850)	1. MDRD-IDMS 2. CKD-EPI	Plasma iohexol, single sample	1. 80 (77; 83) 2. 80 (77; 82)	High
Sebasky et al 2009 [41] USA	To evaluate the performance of the MDRD-IDMS equation in comparison with Mayo Clinic equation and bias-corrected CG in kidney donors	Cross-sectional Retrospective External validation Random selection Single centre Post kidney donation (n=255) White: 99% Females: 62% Age: 53 (SD 10) years GFR: 72 (SD 12)	1. CG relative bias-corrected (factor 0.8) 2. MDRD-IDMS	Plasma iohexol, multiple samples	1. 89 (85; 93) 2. 94 (91; 97)	Moderate 100–499 examinations
Segarra et al 2011 [34] Spain	To evaluate the CKD-EPI equation and four cystatin C-based equations to estimate GFR in hospitalized patients	Cross-sectional Prospective External validation Random selection Single centre Hospitalized (n=3 114) Amputation or malnutrition 46% Females: 45% Age: 63 (SD 19) years GFR: 88 (SD 33)	1. CKD-EPI Equations containing cystatin C excluded due to non-traceable assay	Plasma iohexol, sampling NS	1. 82 (81; 83*)	High
Stevens et al 2007 [37] USA	To evaluate the performance of the MDRD-IDMS in a large diverse population and with particular attention to the level of GFR and participants characteristics in the CKD-EPI cohort	Cross-sectional Retrospective Internal validation Pooled data Multicentre (n=10) CKD-EPI development validation cohort (n=5 504) White and other: 63% Black: 32% Diabetes: 29% Females: 44% Age: 47 (SD 15) years GFR: 68 (SD 39)	1. MDRD-IDMS Validation of MDRD regarded as internal since about 20% of the cohort originated from the MDRD study cohort	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 83 (83; 84)	High Very large number of examinations despite non- external validation

The table continues on the next page

Table 3.2.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality/ Comments
Stevens et al 2007 [27] USA	To assess the impact of creatinine calibration on performance of the MDRD and CG equations in the CKD-EPI cohort	Same as reference [37]	1. MDRD original (non-calibrated creatinine) 2. MDRD-IDMS (IDMS-calibrated creatinine) 3. CG relative (non-calibrated creatinine) 4. CG relative (IDMS-calibrated creatinine)	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 80 (80; 81) 2. 83 (83; 84) 3. 74 (74; 75) 4. 69 (69; 70) Same result of Eq 2 as in reference [37]	High Very large number of examinations despite non-external validation
Stevens et al 2010 [31] USA, Europe	The purpose was to describe bias of the CKD-EPI and MDRD equations according to clinical characteristics and discuss clinical implications of reporting estimated GFR >60	Same as reference [33] CKD-EPI external validation cohort (n=3 896)	1. CKD-EPI 2. MDRD-IDMS	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 84 (83; 85) 2. 81 (80; 82) Same results of Eq 1,2 as in reference [33]	High Very large number of examinations despite non-external validation
Tent et al 2010 [32] The Netherlands	To compare the pre- and post donation performance of estimated GFR in high and lower ranges of GFR in the same individual within a limited time frame	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre Kidney donors (n=253) Females: 57% Age: 50 (IQR 43–56) years GFR: 102 (IQR 92–113)	1. CG relative 2. MDRD-IDMS 3. CKD-EPI	Urinary iothalamate, single sample	1. 90 (86; 94) 2. 73 (68; 79) 3. 89 (85; 93)	Moderate 100–499 examinations
Tent et al 2010 [32] The Netherlands	Same as above	Post-kidney donation (n=253) Caucasians Females: 57% Age: 51 (IQR 44–57) years GFR: 66 (IQR 59–72)	1. CG relative 2. MDRD-IDMS 3. CKD-EPI	Same as above	1. 93 (90; 96) 2. 71 (65; 76) 3. 89 (85; 93)	Same as above

The table continues on the next page

Table 3.2.12 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality/ Comments
Tidman et al 2008 [4] Sweden	To validate currently used formulas to estimate GFR upon creatinine and cystatin C and to compare two different methods for determination of cystatin C in patients referred for GFR measurement	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre GFR referrals (n=322) Females: 41% Age: 57 (SD 15) years GFR: 50 (SD 28)	1. CG relative 2. MDRD-IDMS Cystatin C equations reported in separate table	Plasma iohexol, single sample	1. 69 (64; 74) 2. 80 (76; 84)	Moderate 100–499 examinations
Tsinalis et al 2009 [86] Switzerland	To assess the accuracy of the MDRD-IDMS, the quadratic equation by Rule, CG and bias-corrected CG equations to predict GFR before and after kidney donation	Cross-sectional Retrospective External validation Consecutive Single centre Pre- and post-kidney donation (n=281) Females: 64% Age: 50 (22–73) years GFR: 69 (37–148)	1. MDRD-IDMS absolute Only external validation with IDMS-calibrated creatinine assay considered	Urinary inulin, multiple samples	1. NR	Moderate 100–499 examinations and 4 quality criteria fulfilled

* Results calculated by us based on published data.

** High study quality requires ≥ 500 examinations resulting in 95% CI $\leq \pm 3.5\%$ at 80% P30 in an external validation and ≥ 7 of 11 modified QUADAS criteria fulfilled, moderate study quality requires 100–499 examinations resulting in 95% CI $\leq \pm 8\%$ at 80% P30 and ≥ 4 of 11 of modified QUADAS criteria fulfilled. All other studies were classified as low quality.

Result calculated by us based on unpublished original data.

CG = Cockcroft-Gault equation; CKD = Chronic kidney disease; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; Eq = Equation; ⁵¹CR-EDTA = Chromium Ethylenediaminetetraacetate acid; GFR = Glomerular filtration rate; IQR = Interquartile range; LM = Lund-Malmö Study equation without body weight measure; LM-LBM = Lund-Malmö Study equation with lean body mass; MDRD = Modification of diet in renal disease study; MDRD-original = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to the original MDRD laboratory; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS; NR = Not reported; NS = Not specified; P30 = Percentage of GFR estimates within 30% of measured GFR; SD = Standard deviation

External validation: Validation in a different cohort and laboratory than where the equation was developed. Validation results must not influence the final equation presented.

Internal validation: Validation other than developmental but which could not fulfill the criteria for external.

Development validation: Results for the same cohort in which the equation was developed with the prerequisite that the cohort was initially divided into a development and validation set during equation modelling. Results where the entire cohort without subdivision was used for equation modelling are excluded.

Table 3.2.13 Creatinine and cystatin C equations in various adult ethnic groups. Studies evaluating GFR prediction equations with creatinine assay calibration traceable to the original MDRD laboratory or to isotope dilution mass spectrometry (IDMS) in both the development and validation set and cystatin C assay calibration traceable to the laboratory where the equation was developed. An exception was made for the commonly used Cockcroft-Gault equation. Ethnicity

is given in percentage if $\geq 10\%$ of the total population, mean/median age and mean/median GFR in mL/min/1.73 m². Results are given as percentage of GFR estimates within 30 % (P30) of measured GFR. Measures of variability are given as range (default), percentiles (eg 95 % = 2.5 to 97.5), interquartile range (IQR) or standard deviation (SD). Confidence intervals (CI) for P30 were calculated by us when not available.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Emara et al 2008 [53] Egypt	To compare the performance of old and recent creatinine and cystatin C GFR equations (n=14 & 11, respectively) and to estimate the sensitivity and specificity of the current equations to correctly identify GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ²	Cross-sectional External validation Consecutive Single centre Prospective CKD (n=101) Female: 45% Age: 52 (SD 12) years GFR: 54 (5–134)	1. MDRD-IDMS 2. CG relative External cystatin C equations excluded due to non-traceable assays	Urinary inulin, multiple samples	1. 53 (44; 63) 2. 54 (45; 64)	Moderate 100–499 examinations
Kwong et al 2010 [52] USA	To quantify the effect of measured GFR on the accuracy of creatinine and cystatin C GFR prediction equations	Cross-sectional External validation (Eq 1) Development validation (Eq 2,3) Consecutive Multicentre (NS) African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK, n=949) African Americans Females: 39% Age: 55 (SD 11) years GFR 46 (90% 24; 64)	1. MDRD-IDMS 2. CKD-EPI cystatin C 3. CKD-EPI cystatin C-creatinine	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 84 (82; 87) 2. 83 (80; 85) 3. 90 (88; 92)	Moderate Non-external validation
Lee 2010 [56] Republic of Korea	To derive the ethnic coefficients of the MDRD equations for Korean and to obtain novel proper estimating equations	Cross-sectional External validation Non-consecutive Single centre Prospective CKD and healthy volunteers (n=147) Koreans Females: 49% Age: 48 (19–80) years GFR: 56 (5–121)	MDRD-IDMS with Korean coefficient 0.99 (Eq 7) Remaining equations excluded since they do not fulfill our selection criteria or data difficult to interpret	Plasma inulin, multiple samples	1. 61 (53; 69*)	Moderate <50% quality criteria fulfilled, non-external validation and 100–499 examinations

The table continues on the next page

Table 3.2.13 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Matsuo et al 2009 [55] Japan	To evaluate MDRD-IDMS with Japanese coefficients and establish new 3- and 5-variable Japanese equations using standardized creatinine assays	Cross-sectional External validation (Eq 1) Internal validation (Eq 2,3) Consecutive Multicentre (n=80) Prospective Mostly nephrology in patients with CKD (n=350) Glomerulonephritis 55% Diabetes: 13% Females: 42% Mean age: 54 (19–91) years Mean GFR: 57 (3–229)	1. MDRD-IDMS 2. MDRD-IDMS with new Japanese coefficient (0.808, Eq 3 in the study) 3. New 3-variable Japanese equation (Eq 4 in the study) Eq 1, 2, 5, 6 in authors' Table 3 in the article did not fulfill inclusion criteria	Urinary inulin, multiple samples	1. 59 (54; 64) 2. 73 (59; 78) 3. 75 (70; 79)	Moderate Non-external validation, 100–499 examinations and 6 quality criteria fulfilled
Stevens et al 2007 [37] USA	To evaluate the performance of the MDRD-IDMS in a large diverse population and with particular attention to the level of GFR and participants characteristics in the CKD-EPI cohort	Cross-sectional Retrospective Internal validation Pooled data Multicentre (n=10) CKD-EPI development validation cohort (n=5 504) a) White and other (n=3 462) b) Black (n=1 737) c) Asian Americans (n=62) d) Native Americans/Pacific Islanders/Hispanic (n=243) Diabetes: 29% Females: 44% Age: 47 (SD 15) years GFR: 68 (SD 39)	1. MDRD-IDMS Validation of MDRD regarded as internal since about 20% of the cohort originated from the MDRD study cohort	Urinary iothalamate, multiple samples	1a. 83 (82; 84) 1b. 84 (82; 86) 1c. 87 (79; 95) 1d. 85 (81; 89)	High Very large number of examinations despite non-external validation

The table continues on the next page

Table 3.2.13 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Stevens et al 2011 [51] USA, Europe, China, Japan, South Africa	To report on the development of a GFR-estimating equation that includes a four-level race variable from the United States and Europe, and its evaluation compared with the CKD-EPI (two-level race) equation in separate populations from the United States and Europe as well as in populations from other countries	Cross-sectional Internal validation (cohorts a–d) External validation (cohorts e–g) Pooled data Multicentre (n=19) CKD-EPI external validation cohort (n=4 014, USA and Europe) a) White and other (n=3 378) Females: 45% Age: 49 (SD 15) years GFR: 69 (SD 36) b) Black (n=384) Females: 48% Age: 50 (SD 15) years GFR: 62 (SD 34) c) Asian Americans (n=67) Females: 48% Age: 61 (SD 15) years GFR: 53 (SD 31) d) Native Americans & Hispanic (n=185) Females: 70% Age: 45 (SD 12) years GFR: 105 (SD 47) Non-USA and non-Europe e) Chinese (n=675) Females: 49% Age: 50 (SD 15) years GFR: 55 (SD 35) f) Japanese (n=248) Females: 45% Age: 50 (SD 18) years GFR: 53 (SD 31) g) Black South Africans (n=99) Females: 49% Age: 47 (SD 17) years GFR: 61 (SD 32)	1. CKD-EPI with two ethnic factors 2. CKD-EPI with four ethnic factors	Urinary iothalamate, multiple samples Iohexol, NS EDTA, NS DTPA, NS (used in Chinese, n=675) Inulin, NS	1a. 84 (83; 86) 2a. 84 (83; 85) 1b. 82 (78; 85) 2b. 82 (80; 85) 1c. 85 (76; 93) 2c. 85 (76; 93) 1d. 80 (74; 85) 2d. 81 (76; 87) 1e. 73 (70; 77) 2e. 72 (69; 76) 1f. 29 (24; 35) 2f. 36 (31; 42) 1g. 56 (47; 65) 2g. 56 (47; 65)	High Very large number of examinations despite non-external validation

The table continues on the next page

Table 3.2.13 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Van Deventer et al [54] 2008 South Africa	To examine the applicability of the 4-variable MDRD and CG equations for estimating GFR in black South Africans and to evaluate whether the ethnicity factor established for Africans Americans is appropriate for black South Africans	Included in reference [51] Cross-sectional External validation (Eq 1,2,3) Development validation (Eq 4) Consecutive Single centre Prospective CKD/risk factors for CKD (n=100) Black Hypertension: 36% Diabetes: 25% HIV: 20% Females: 49% Age: 47 (18–86) years GFR: 62 (3–132)	1. MDRD-IDMS with ethnic factor for African Americans 2. MDRD-IDMS without ethnic factor for African Americans 3. CG relative Bias-corrected CG excluded since adjustment was based on the present cohort	Plasma Cr-EDTA, multiple samples	1. 52 (42; 62) 2. 74 (65; 83) 3. 58 (48; 68)	Moderate 100–499 examinations

* Results calculated by us based on published data.

** High study quality requires ≥ 500 examinations resulting in 95% CI $\leq \pm 3.5\%$ at 80% P30 in an external validation and ≥ 7 of 11 modified QUADAS criteria fulfilled, moderate study quality requires 100–499 examinations resulting in 95% CI $\leq \pm 8\%$ at 80% P30 and ≥ 4 of 11 of modified QUADAS criteria fulfilled. All other studies were classified as low quality.

CG = Cockcroft-Gault equation; CKD = Chronic kidney disease; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $^{51}\text{Cr-EDTA}$ = Chromium Ethylene-diaminetetracetate acid; DTPA = Diethylene triamine penta acetic acid; EDTA = Ethylene-diaminetetracetate acid; Eq = equation; GFR = Glomerular filtration rate; HIV = Human immunodeficiency virus; MDRD = Modification of diet in renal disease study; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS; NS = Not specified; P30 = Percentage of GFR estimates within 30% of measured GFR; SD = Standard deviation

External validation: Validation in a different cohort and laboratory than where the equation was developed. Validation results must not influence the final equation presented.

Internal validation: Validation other than developmental but which could not fulfill the criteria for external.

Development validation: Results for the same cohort in which the equation was developed with the prerequisite that the cohort was initially divided into a development and validation set during equation modelling. Results where the entire cohort without subdivision was used for equation modelling are excluded.

Table 3.2.14 Creatinine, cystatin C and combined creatinine/cystatin C equations in adults. Studies evaluating GFR prediction equations with creatinine assay calibration traceable to the original MDRD laboratory or to isotope dilution mass spectrometry (IDMS) in both the development and validation set and cystatin C assay calibration traceable to the laboratory where the equation was developed. An exception was made for the commonly used Cockcroft-Gault equation. Ethnicity is given in percentage if $\geq 10\%$ of the total population, mean/median

age and mean/median GFR in mL/min/1.73 m² (default) or mL/min. Results are given as percentage of GFR estimates within 30 % (P30) of measured GFR (in some instances P10 is also given). Measures of variability are given as range (default), percentiles (eg 95 % = 2.5 to 97.5), interquartile range (IQR) or standard deviation (SD). Confidence intervals (CI) for P30 were calculated by us when not available.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Eriksen et al 2011 [57] Norway	To investigate whether regression models using cystatin C level alone or in combination with creatinine level in principle would improve GFR estimation in the general population compared with using creatinine level alone	Same population as reference [42] Cross-sectional Prospective Internal validation Random sample Single centre Healthy (n=1 621) Female: 51% Age: 58 (50–62) years GFR: 92 (22–139)	1. Local creatinine (age, sex) 2. Local cystatin C (age, sex) 3. Local creatinine + cystatin C (age, sex) 4. Local creatinine + cystatin C (age, sex, height, weight)	Plasma iohexol, single sample	97 (96; 98) 97 (97; 98) 98 (97; 99) 98 (97; 98) <u>P10</u> 62 (59; 64) 61 (58; 63) 66 (64; 68) 68 (65; 70)	Moderate Non-external validation
Fehrman-Ekholm et al 2009 [25] Sweden	To compare the performance of 7 different GFR estimates using cystatin C, creatinine and urea in 50 healthy individuals with plasma clearance of iohexol	Cross-sectional Prospective External validation Consecutive Single centre Healthy elderly (n=50) Female: 38% Age: 83 (71–110) years GFR: 68 (38–113)	1. CG relative 2. CKD-EPI cystatin C I 3. CKD-EPI cystatin C II For Eq 2,3 see reference [12] MDRD-original excluded since IDMS-traceable creatinine assay was used Grubb and Hoek external cystatin C equations excluded due to non-traceable assays	Plasma iohexol, multiple samples	1. 46 (32; 60) 2. 94 (87; 100) 3. 86 (76; 96)	Moderate <100 examinations

The table continues on the next page

Table 3.2.14 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Grubb et al 2005 [87] Sweden	To investigate the possibility of introducing cystatin C formulas without anthropometric variables to predict GFR and to compare the diagnostic efficiency with Cockcroft-Gault	Cross-sectional Retrospective External validation (Eq 1) Internal validation (Eq 2) Consecutive Single centre GFR referrals (n=149) Female: 50% Age: 58 (95% 24; 83) years GFR: 67 (95% 11; 142) mL/min Included in reference [59] and [11]	1. CG absolute (creatinine) 2. Grubb absolute (cystatin C, sex)	Plasma iohexol, single sample	1. 64 (60; 68) 2. 75 (71; 79)	Moderate Non-external validation, 100–499 examinations and 6 quality criteria fulfilled
Grubb et al 2005 [59] Sweden	To analyze if creatinine based GFR prediction equations for adults and children can be replaced by a simple equation based on cystatin C	Cross-sectional Retrospective Internal validation (Eq 2) Development validation (Eq 1) Consecutive Single centre GFR referrals (n=451) Transplants: 10% Female: 50% Age: 58 (95%, 24; 83) years GFR: 63 (95%, 11; 124) Included in reference [11]	1. MDRD bias-corrected 2. Grubb (cystatin C, sex, without juvenile factor) 3. Arithmetic mean Eq 1 & Eq 2	Plasma iohexol, single sample	1. 79 (75; 83) 2. 82 (79; 86) 3. 89 (86; 92) [#]	Moderate Non-external validation and 100–499 examinations
Nyman et al 2009 [11] Sweden	To test various ways of combining creatinine and cystatin C in equations to predict GFR	Cross-sectional Retrospective Development validation Consecutive Multicentre (n=2) GFR referrals (n=857) Transplants: 5% Females: 44% Age: 59 (95%, 26; 85) GFR: 55 (95%, 9; 121)	1. LM (creatinine) 2. Grubb (cystatin C, sex) 3. Arithmetic mean Eq 1 & Eq 2 4. Geometric mean Eq 1 & Eq 2 5. Linear regression on Eq 1 & Eq 2 6. Linear regression on Eq 1 and cystatin C 7. Linear regression on creatinine, cystatin C, age and gender	Plasma iohexol, single sample	1. 83 (81; 86) 2. 80 (77; 82) 3. 90 (87; 92) 4. 89 (87; 91) 5. 90 (88; 92) 6. 90 (88; 92) 7. 89 (87; 91)	Moderate Non-external validation

The table continues on the next page

Table 3.2.14 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Sterner et al 2009 [58] Sweden	To validate a cystatin C based GFR prediction equation in a different population from the derivation set but using the cystatin C assay of a single laboratory, and to compare the results with that of the creatinine based MDRD equation	Cross-sectional Prospective External validation (Eq 1) Internal validation (Eq 2,3) Consecutive Single centre GFR referrals (n=406) Females: 37%	1. MDRD-IDMS (creatinine) 2. Grubb (cystatin C, sex) 3. Arithmetic mean Eq 1 & Eq 2	Plasma iohexol, single sample	1. 80 (76; 84) 2. 79 (75; 83) 3. 85 (81; 89) [#]	Moderate Non-external validation and 100–499 examinations
Stevens et al 2008 [12] USA and Europe	To develop and evaluate GFR-estimating equations using cystatin C alone and cystatin C, creatinine, or both with demographic variables	Cross-sectional Retrospective Extern validation (MDRD) Internal validation (Eq 2–6) Pooled data Multicentre (n=4) Part of CKD-EPI cohort (n=438) White: 79% Black: 8% Other: 13% Females: 29% Age: 59 (SD 15) years GFR: 34 (90%, 11; 66)	1. MDRD-IDMS (creatinine) 2. Model 1 (cystatin C) 3. Model 2 (cystatin C, age, sex, race) 4. Model 3 (cystatin C, creatinine, age, sex, race) 5. Model 6 Arithmetic mean Eq 1 & Eq 2 in this list See Table 2 for Eq 2–4 in the original paper [12]	Urinary iothalamate, multiple samples	1. 85 (82; 88) [*] 2. 73 (69; 77) [*] 3. 79 (75; 83) [*] 4. 90 (87; 83) [*] 5. 90 (87; 93) [*]	Moderate Non-external validation, 100–499 examinations and 6 quality criteria fulfilled
Stevens et al 2008 [12] USA and Europe	Same as above	Development validation Pooled data Multicentre (n=4) Part of CKD-EPI cohort (n=3 418) White: 43% Black: 43% Females: 37% Age: 52 (SD 13) years GFR: 48 (90%, 15–95)	1. Local MDRD 2. CKD-EPI Cys 1 (cystatin C) 3. CKD-EPI Cys 2 (cystatin C, age, sex, race) 4. CKD-EPI Cys 3 (cystatin C, creatinine, age, sex, race) See Table 4 for Eq 2–4 in the original paper [12]	Same as above	1. 85 (84; 86) 2. 81 (80; 82) 3. 83 (82; 84) 4. 89 (88; 90)	

The table continues on the next page

Table 3.2.14 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%, 95% CI)	Study quality** Comments
Tidman et al 2008 [4] Sweden	To validate currently used formulas to estimate GFR based upon creatinine and cystatin C with two different methods for determination of cystatin C	Cross-sectional Retrospective External validation (Eq 1–3) Internal validation (Eq 4–7) Consecutive Single centre GFR referrals (n=322) Females: 41% Age: 57 (SD 15) GFR: 50 (SD 28)	1. CG relative (creatinine) 2. MDRD-IDMS (creatinine) 3. Local cystatin C (Dako) 4. Local cystatin C (Gentian) 5. Arithmetic mean Eq 3 and Eq 4 6. Arithmetic mean Eq 3 and Eq 5	Plasma iohexol, single sample	1. 69 (64; 74) 2. 80 (76; 85) 3. 66 (61; 72) 4. 82 (78; 86) 5. 81 (77; 85) 6. 87 (83; 91)	Moderate Non-external validation and 100–499 examinations

* Corrected results calculated by us based on published data.

** High study quality requires ≥ 500 examinations resulting in 95% CI $\leq \pm 3.5\%$ at 80% P30 in an external validation and ≥ 7 of 11 modified QUADAS criteria fulfilled, moderate study quality requires 100–499 examinations resulting in 95% CI $\leq \pm 8\%$ at 80% P30 and ≥ 4 of 11 of modified QUADAS criteria fulfilled. All other studies were classified as low quality.

Results calculated by us based on unpublished original data.

CG = Cockcroft-Gault equation; GFR = Glomerular filtration rate; CKD = Chronic kidney disease; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; Eq = Equation; LM = Lund-Malmö Study equation without body weight measure; MDRD = Modification of diet in renal disease study; MDRD-original = 4-variable equation based on non-IDMS-traceable creatinine assays, MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS-traceable creatinine; SD = Standard deviation

External validation: Validation in a different cohort and laboratory than where the equation was developed. Validation results must not influence the final equation presented.

Internal validation: Validation other than developmental but which could not fulfill the criteria for external. Development validation: Results for the same cohort in which the equation was developed with the prerequisite that the cohort was initially divided into a development and validation set during equation modelling. Results where the entire cohort without subdivision was used for equation modelling are excluded.

Table 3.2.15 Creatinine, cystatin C and combined creatinine/cystatin C equations in children. Studies evaluating GFR prediction equations with creatinine assay calibration traceable to the original MDRD laboratory or to isotope dilution mass spectrometry (IDMS) in both the development and validation set, or traceable to the laboratory where the equation was developed, and cystatin C assay calibration traceable to the laboratory where the equation was developed. Ethnicity is given in percentage if $\geq 10\%$ of the total population,

mean/median age and mean/median GFR in mL/min/1.73 m². Results are given as percentage of GFR estimates within 30 % (P30) of measured GFR (in some instances P10 is also given). Measures of variability are given as range (default), percentiles (eg 95 % = 2.5 to 97.5), interquartile range (IQR) or standard deviation (SD). Confidence intervals (CI) for P30 were calculated by us when not available.

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%. 95% CI)	Study quality** Comments
Andersen et al 2011 [13] Denmark	To develop a more accurate cystatin C-based model to estimate GFR in children by inclusion body cell mass (not including in the present analysis as it requires bio-impedance measurements – exclusion criteria)	Cross-sectional Retrospective Internal validation (n=60) Multicentre (n=2) Nephrologic disorders (n=119) Female: 41% Mean age: 9 (2–15) years Mean GFR: 98 (14–147)	1. Schwartz (creatinine) ^a 2. Bökenkamp (cystatin C) ^a 3. Filler (cystatin C) ^a 4. Bouvet (creatinine + cystatin C) ^a 5. Zapitelli (creatinine + cystatin C) ^a 6. Local model (creatinine + cystatin C)	Plasma Cr-EDTA, multiple samples	1. 95 (n=60) 2. 88 (n=60) 3. 90 (n=60) 4. 96 (n=60) 5. 97 (n=60) 6. 98 (n=60) <i>P10</i> 1. 50 (n=60) 2. 42 (n=60) 3. 40 (n=60) 4. 56 (n=60) 5. 60 (n=60) 7. 62 (n=60)	Moderate 100–499 examinations and 5 quality criteria fulfilled
Bacchetta et al 2011 [7] France	To evaluate the new creatinine based Schwartz formula, some cystatin C formulas and combined formula using both cystatin C and creatinine	Cross-sectional Retrospective External validation (Eq 1,3) Internal validation (Eq 2) Pooled data Multicentre (n=2) Moderate CKD & normal GFR (n=252) Renal transplants: 17% Non-renal transplants: 10% Female: 48% Mean age: 11 (4–20) years GFR: 101 (SD 32)	1. Schwartz-IDMS (creatinine, k=36.5) 2. Schwartz local (creatinine, k=29, boys >13 years k=33) 3. Schwartz-original (creatinine, k=49, boys >13 years k=62) External cystatin C equations excluded due to non-traceable assay	Urinary inulin, multiple samples	1. 84 (79; 89) 2. 91 (87; 95) 3. 23 (18; 28)	Moderate Non-external validation and 100–499 individuals

The table continues on the next page

Table 3.2.15 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%. 95% CI)	Study quality/ Comments
Berg et al 2011 [8] Sweden	To measure GFR simultaneously using renal inulin, plasma iohexol and creatinine clearance, and to estimate GFR according to the new Schwartz formula in children with different kidney disorders	Cross-sectional Prospective External validation Pooled data Single centre GFR referrals of children with kidney disorders (n=60) CKD Transplants: 27% Age: 12 (SD 5) years GFR: 71 (SD 41)	Schwartz-IDMS (Crea, k = 36.5)	Urinary inulin, multiple samples	1. 78 (68; 88)	Moderate <100 individuals
Blufpand et al 2011 The Netherlands [61]	To compare the diagnostic performance of a creatinine equation and a cystatin C equation in pediatric patients with malignancy compared with controls	Cross-sectional Retrospective External validation Single centre Controls; GFR referrals kidney disorders (n=97) and long-term follow-up after treatment of cancers (n=24) Females: 40% Age: 13 (8–16) years GFR: 79 (SD 31)	Schwartz-IDMS Cystatin C-equation excluded due to non-traceable assay	Plasma inulin, multiple samples	1. 84 (77; 91)*	High
Nyman et al 2008 [9] Sweden	To evaluate the performance of the Lund-Malmö equations in a pediatric population compared with that of MDRD and the Counahan-Barratt equations as well as to that of the Grubb cystatin C equation	Cross-sectional Retrospective External validation (Eq 1,2,3,6) Development validation (Eq 4,5,7) Consecutive Multicentre (n=2) GFR referrals (n=85) Females: 44% Age: 12 (95%, 1; 17) years GFR: 108 (95%, 23; 221)	1. MDRD-IDMS (creatinine) 2. LM original (creatinine) 3. LM-LBM (creatinine) 4. LM-revised 5. Grubb (cystatin C, juvenile, sex) 6. Schwartz-IDMS (creatinine, k=36.5) 7. Arithmetic mean Eq 2+5 Bias-corrected Counahan-Barratt formula don't meet inclusion criteria	Plasma iohexol, single sample	1. 14 (7; 22) 2. 76 (67; 85) 3. 73 (64; 82) 4. 71 (61; 80)# 5. 82 (74; 90) 6. 68 (58; 78)# 7. 86 (78; 93)#	Moderate <100 individuals

The table continues on the next page

Table 3.2.15 continued

Author Year Reference Country	Aim	Study design Population characteristics	Index method Equations (numbering corresponds to numbering in result column)	Reference method Measured GFR	Results P30 (%. 95% CI)	Study quality/ Comments
Pottel et al 2010 [10] Belgium	To evaluate the validity of the updated Schwartz, other published and a new equation for healthy children (BCCH1)	Cross-sectional Retrospective External validation Random selection Single centre CKD (n=182) Females: 42% Mean age: 5 (2–9) years Mean GFR: 88 (11–144)	Schwartz-IDMS (creatinine, k= 36.5) Flanders (creatinine) LM original (creatinine) BCCH1 (creatinine) Leger (creatinine)	Plasma Cr-EDTA, multiple samples	1. 54 (47; 61) 2. 62 (55; 69) 3. 65 (58; 72) 4. 60 (53; 76) 5. 58 (51; 65)	Moderate 100–499 individuals and 6 quality criteria fulfilled
Schwartz et al 2009 [14] USA, Canada	To develop a formula that could be applied to the clinical treatment of children with CKD and to generate in clinical laboratories an estimated GFR (eGFR) from endogenous serum markers	Cross-sectional Retrospective Internal validation (all but Eq 5) Development validation (Eq 5) Multicentre (NS) CKiD Study cohort (n=168) White: 69% Black: 15% Hispanic: 15% Females: 39% Mean age: 11 (1–16) years GFR: 41 (IQR 32–52)	Schwartz-IDMS (creatinine, k=36.5) Leger (creatinine) ^a Filler (cystatin C) ^a Grubb (cystatin C) ^a creatinine + cystatin C (Eq 1A in authors' Table 3) Bouvet (creatinine + cystatin C) ^a Zapitelli (creatinine + cystatin C)	Plasma iohexol, multiple samples	1. 73 (66; 80) 2. 71 (64; 78) 3. 72 (65; 79) 4. 72 (65; 79) 5. 82 (76; 88) [#] 6. 80 (74; 86) 7. 82 (76; 88)	Moderate Non-external validation, 100–499 individuals and 5 quality criteria fulfilled

* Results calculated by us based on published data.

** High study quality requires ≥500 examinations resulting in 95% CI ≤±3.5% at 80% P30 in an external validation and ≥7 of 11 modified QUADAS criteria fulfilled, moderate study quality requires 100–499 examinations resulting in 95% CI ≤±8% at 80% P30 and ≥4 of 11 of modified QUADAS criteria fulfilled. All other studies were classified as low quality.

Results calculated by us or by the authors on our request based on unpublished original data.

^a Constants and/or coefficients recalculated to fit present study data.

BCCH = British Columbia Children's Hospital; CKD = Chronic kidney disease; CKiD = Chronic kidney disease in children; ⁵¹Cr-EDTA = Chromium Ethylenediaminetetraacetate acid; Eq = Equation; GFR = Glomerular filtration rate; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; IQR = Interquartile range; k = The factor in GFR equation k x height/Crea with creatinine expressed in mmol/L; LM = Lund-Malmö Study equation without body weight measure; LM-LBM = Lund-Malmö Study equation with lean body mass; MDRD = Modification of diet in renal disease study; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS; NS = Not specified; SD = Standard deviation

External validation: Validation in a different cohort and laboratory than where the equation was developed. Validation results must not influence the final equation presented.

Internal validation: Validation other than developmental but which could not fulfill the criteria for external.

Development validation: Results for the same cohort in which the equation was developed with the prerequisite that the cohort was initially divided into a development and validation set during equation modelling. Results where the entire cohort without subdivision was used for equation modelling are excluded.

Tabell 3.2.16 Kreatininbaserade formler hos vuxna avseende bias (medel-/medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) att skatta GFR i stora patientgrupper. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten. Spridningsmått för uppmätt GFR anges som variationsvidd (range; förval), percentiler (t ex 95 % = 2,5 till 97,5), kvartilavstånd (interquartile range, IQR) eller standarddeviation (SD).

Förste-författare År Referens	Antal	GFR (mL/min/ 1,73 m ²)	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/ reviderad
Björk 2007 [36] Nyman 2006 [2] Nyman 2011 [3]	850	55 (95%, 9;121)	13%	3%	5%	-5% (U)/ER
Björk 2007 [36]	414 ^s	42 (95%, 8; 114)		3%	4% [#]	-4% (I)/ER
Björk 2012 [5] [#]	1 397	44 (95%, 12; 116)	14%	-2%	2%	-10%/-6%
Froissart 2005 [1]	2 095	61 (IQR 34-87)	2	-1		
Hojs 2011 [28]	764	48 (2-130)	-3		-27	
Lane 2010 [40]	425	50 (4-142)	4	-1	-2	
Levey 2006 [29]	1 628	40 (SD 21)	24%	-1% (U)		
Levey 2009 [33]	2 750	67 (SD 40)		-2 (I)	0 (I)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.16 fortsättning

Förste-författare År Referens	Antal	GFR (mL/min/ 1,73 m ²)	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/ reviderad
Levey 2009 [33] Stevens 2010 [31]	3 896	68 (SD 36)		-10 % (I)	-4 % (I)	
Murata 2011 [6]	5 238	56 (SD 30)		-4	-1	
Segarra 2011 [34]	3 114	88 (SD 33)			2,3**	
Stevens 2007 [37] Stevens 2007 [27]	5 504	68 (SD 39)	11%	-6% (I)		
Tidman 2008 [4]	322	50 (SD 28)	6%	-1%		
Tsinalis 2009 [86]	281	69 (37-148)		-9%		

** Korrigerade resultat beräknade av oss baserat på publicerade data.

Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

€ Resultaten avser njursjuka/njurdonatorer.

§ Delmängd av 850 [2,3,36].

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;
ER = Ej rapporterad; GFR = Glomerular filtration rate; IQR = Interquartile range;
SD = Standard deviation

Tabell 3.2.17 Kreatininbaserade formler hos vuxna avseende noggrannhet (P30 i procent) att skatta GFR i stora patientgrupper. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten. Spridningsmått för uppmätt GFR anges som variationsvidd (range; förval), percentiler (t ex 95 % = 2,5 till 97,5), kvartilavstånd (interquartile range, IQR) eller standarddeviation (SD).

Förste-författare År Referens	Antal	GFR (mL/min/ 1,73 m ²)	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/ reviderad
Björk 2007 [36] Nyman 2006 [2] Nyman 2011 [3]	850	55 (95%, 9; 121)	70	80	80	84 (U)/ER
Björk 2007 [36]	414 ^s	42 (95%, 8; 114)		79	78 [#]	84 (I)/ER
Björk 2012 [5]	1 397	44 (95%, 12; 116)	67 [#]	80	79	82/84
Froissart 2005 [1]	2 095	61 (IQR 34–87)	79	87		
Hojs 2011 [28]	764	48 (2–130)	59		54	
Lane 2010 [40]	425	50 (4–142)	68	75	80	
Levey 2006 [29]	1 628	40 (SD 21)	60	90 (U)		
Levey 2009 [33]	2 750	67 (SD 40)		82 (I)	84 (I)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.17 fortsättning

Förste-författare År Referens	Antal	GFR (mL/min/ 1,73 m²)	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/ reviderad
Levey 2009 [33] Stevens 2010 [31]	3 896	68 (SD 36)		81 (I)	84 (I)	
Murata 2011 [6]	5 238	56 (SD 30)		78	78	
Segarra 2011 [34]	3 114	88 (SD 33)			82	
Stevens 2007 [37] Stevens 2007 [27]	5 504	68 (SD 39)	69	83 (I)		
Tidman 2008 [4]	322	50 (SD 28)	69	80		

Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

§ Delmängd av de 850 [2,3,36].

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;
ER = Ej rapporterad; GFR = Glomerular filtration rate; IQR = Interquartile range;
MDRD = Modification of diet in renal disease; SD = Standard deviation

Tabell 3.2.18 Kreatininbaserade formler hos vuxna uppdelat på olika njurfunktionsnivåer avseende bias (medel-/medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) och noggrannhet (P30) att skatta GFR baserat på uppmätt GFR i mL/min/1,73 m². Resultat uppdelade utifrån skattat GFR har inte beaktats. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Försteförfattare År Referens	mGFR	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad		
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	
Kraftig GFR-reduktion											
Björk 2012 [5]	<15	112	39%#	32#	26%	54	18%	61	13%/16%	70/63	
Froissart 2005 [1]	<15	128	5		2						
Björk 2012 [5]	15–29	370	29%#	51#	7%	65	7%	64	–5%/–1%	74/75	
Froissart 2005 [1]	15–29	312	5		2						
Björk 2007 [36] Nyman 2011[3]	<30	241	28%	53	10%	70	7%	71	0% (U)/ER	81 (U)/ER	
Björk 2012 [5]	<30	482	32%#	46#	11%	62	9%	63	–1%/5%	73/73	
Stevens 2010 [31]#	<30	600			6% (I)	69 (I)	7% (I)	69 (I)			

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.18 fortsättning

Försteförfattare År Referens	mGFR	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Måttlig GFR-reduktion										
Björk 2007 [36] Nyman 2011 [3]	30–59	232	13%	68	5%	84	9%	75	–3% (U)/ER	78 (U)/ER
Björk 2012 [5]	30–59	414	13%#	71#	–1%	84	2%	79	–10%/–5%	81/82
Froissart 2005 [1]	30–59	597	3		1					
Stevens 2010 [31]#	30–59	1 202			–6% (I)	86 (I)	–2% (I)	83 (I)		
Björk 2007 [36] Nyman 2011 [3]	<60	473	20%	60	7%	77	8%	73	–2% (U)/ER	79 (U)/ER
Björk 2012 [5]#	<60	896	22%	58	3%	72	5%	71	–5%/0%	77/77
Froissart 2005 [1]	<60	1 051	4	69	1	83				
Lane 2010 [40]	<60	276					0	78		
Murata 2011 [6]	CKD 46 (SD 30)	2 324			–2 % ¹	75	1% ¹	75		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.18 fortsättning

Försteförfattare År Referens	mGFR	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Stevens 2010 [31] [#]	<60	1 802			-4% (I)	80 (I)	0% (I)	79 (I)		
Lätt GFR-reduktion										
Björk 2007 [36] Nyman 2011 [3]	60–89	219	7%	82	2%	87	9%	85	-5% (U)/ER	95 (U)/ER
Björk 2012 [5]	60–89	313	5% [#]	84 [#]	-8%	93	0%	92	-11%/-7%	94/96
Froissart 2005 [1]	60–89	576	1		-1					
Stevens 2010 [31] [#]	60–89	964			-13%	84 (I)	-5% (I)	87 (I)		
Ibrahim 2006 [39]	Efter njurdonation Medel 72 (SD 12)	112	6%	87	-8%	96				
Murata 2011 [6]	Efter njurdonation Medel 66 (SD 17)	97			-16% ¹	82	-9 % ¹	94		
Sebasky 2009 [41]	Efter njurdonation Medel 72 (SD 12)	255			0%	94				
Tent 2010 [32]	Efter njurdonation Medel 66 (SD 11)	253	-6%	93	-23%	71	-16%	89		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.18 fortsättning

Försteförfattare År Referens	mGFR	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Froissart 2005 [1]	≥60	1 044	0	88	-3	92				
Lane 2010 [40]	>60	149					-7	83		
Segarra 2011 [34]	>60	2 813					-1,5	82		
Stevens 2010 [31]#	≥60	2 094			-16%	82	-8%	89		
Normalt/nära normalt GFR										
Björk 2007 [36] Nyman 2011 [3]	≥90	158	4%	80	-6%	79	-3%	93	-17% (U)/ER	84 (U)/ER
Björk 2012 [5]	≥90	188	7%#	83#	-10%	90	-2%	96	-20%/-16%	89/94
Froissart 2005 [1]	≥90	482	0		-6					
Stevens 2010 [31]#	≥90	1 130			-18%	80 (I)	-10% (I)	92 (I)		
Eriksen 2010 [42]	Medel 92 (SD 14)	1 621	-15	91	1	93	3	95		
Issa 2008 [30]	Före njurdonation Medel 106 (73-166)	423	0%	88	-16%	86				

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.18 fortsättning

Försteförfattare År Referens	mGFR	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Murata 2011 [6]	Före njurdonation Medel 99 (SD 20)	583			-19% ¹	76	-10% ¹	89		
Tent 2010 [32]	Före njurdonation Medel 103 (SD 15)	253	-10%	90	-22%	73	-13%	89		

¹ Bias beräknad på logaritmisk skala.

Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

CG = Cockcroft-Gault; CKD = Chronic kidney disease; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ER = Ej rapporterad; GFR = Glomerular filtration rate; IQR = Interquartile range; LM = Lund-Malmö; MDRD = Modification of diet in renal disease; SD = Standard deviation

Tabell 3.2.19 Klassificeringsförmåga av kreatininbaserade GFR-formler hos vuxna. Procent korrekt skattade GFR baserat på uppmätt GFR uppdelat på olika njurfunktionsnivåer. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Förste-författare År Referens	mGFR	Antal	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/ reviderad
Kraftig GFR-reduktion						
Björk 2012 [5] [#]	<15	112	25	49	54	60/54
Froissart 2005 [1]	<15	128	43	65		
Levey 2009 [33]	<15	163		64 (I)	66 (I)	
Nyman 2011 [3]	<15	98		70	76	
Tidman 2008 [4]	<15	13	62	69		
Björk 2012 [5] [#]	15–29	370	64	63	63	71/74
Froissart 2005 [1]	15–29	312	68	79		
Levey 2009 [33]	15–30	473		69 (I)	65 (I)	
Nyman 2011 [3]	15–30	143		71	72	
Tidman 2008 [4]	15–29	81	46	58		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.19 fortsättning

Förste- författare År Referens	mGFR	Antal	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/ reviderad
Måttlig GFR-reduktion						
Björk 2012 [5] [#]	30–59	414	71	77	73	69/72
Froissart 2005 [1]	30–59	597	78	78		
Levey 2009 [33] [*]	30–59	1 198		82 (I)	77 (I)	
Nyman 2011 [3]	30–59	232		74	68	
Tidman 2008 [4]	30–59	114	75	76		
Levey 2006 [29]	<60	1 368	85			
Lätt GFR-reduktion						
Björk 2012 [5] [#]	60–89	313	67	62	69	66/75
Froissart 2005 [1]	60–89	526	60	63		
Levey 2009 [33] [*]	60–89	963		58 (I)	59 (I)	
Nyman 2011 [3]	60–89	219		58	54	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.19 fortsättning

Förste-författare År Referens	mGFR	Antal	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/ reviderad
Tidman 2008 [4]	60–89	75	63	57		
Levey 2006 [29]*	≥60	260	88			
Normalt GFR						
Björk 2012 [5]#	≥90	188	83	55	78	29/42
Froissart 2005 [1]	≥90	370	69	66		
Levey 2009 [33]*	≥90	1 099		53 (I)	73 (I)	
Nyman 2011 [3]	≥90	158		64	79	
Tidman 2008 [4]	≥90	39	74	36		
Samtliga GFR-intervall						
Björk 2012 [5]#		1 397	66	65	69	63/68
Froissart 2005 [1]		2 095	68	71		
Levey 2009 [33]*		3 896		65 (I)	70 (I)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.19 fortsättning

Förste- författare År Referens	mGFR	Antal	CG	MDRD	CKD-EPI	LM-original/ reviderad
Nyman 2011 [3]		850		67	68	
Tidman 2008 [4]		322	64	62		

* Vissa resultat beräknade med hjälp av data i artikeln.

Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR = Glomerular filtration rate; LM = Lund-Malmö; MDRD = Modification of diet in renal disease

Tabell 3.2.20 Kreatininbaserade formler hos vuxna i olika åldersintervall avseende bias (medel-/medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) och noggrannhet (P30) att skatta GFR. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Försteförfattare År Referens	Ålder (år)	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Unga vuxna										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	18–29	37	38%	43	14%	70	22%	62	–5% (U)/ER	78 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	16–29	105	18%	69	–1%	90	8%	85	–18%/–12%	89/90
Stevens 2010 [31] [#]	18–29	402			–9%	86	2% (I)	90 (I)		
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	30–39	74	21%	58	–3%	87	8%	82	–5% (U)/ER	84 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	30–39	116	22%	63	–13%	81	–1%	84	–15%/–7%	83/88
Stevens 2010 [31] [#]	30–39	652			–15%	83	–5% (I)	89 (I)		
Murata 2011 [6]	<40 ¹	265			8%		18%			
Stevens 2007 [37]	<40	2 058				83 (I)				

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.20 fortsättning

Försteförfattare År Referens	Ålder (år)	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Medelålders										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	40–49	113	14%	71	–6%	84	4 %	79	–11% (U)/ER	81 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	40–49	170	18%	67	–12%	86	–3%	85	–15%/–9%	80/89
Stevens 2010 [31] [#]	40–49	811			–13%	81	–5% (I)	86 (I)		
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	50–59	196	16%	66	2%	79	4%	81	–3% (U)/ER	85 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	50–59	236	12%	70	–6%	86	0%	84	–11%/–6%	83/86
Stevens 2010 [31] [#]	50–59	1 009			–11%	78	–5% (I)	81 (I)		
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	60–69	199	10%	73	3%	79	4%	78	–7% (U)/ER	83 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	60–69	381	16%	64	0%	77	3%	75	–7%/–3%	81/81
Stevens 2010 [31] [#]	60–69	661			–8%	80	–5% (I)	81 (I)		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.20 fortsättning

Försteförfattare År Referens	Ålder (år)	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Froissart 2005 [1]	Män <65	870	25%/4% [£]		7%/0% [£]					
Froissart 2005 [1]	Kvinnor <65	630	33%/4% [£]		10%/–5% [£]					
Murata 2011 [6]	40–69 ¹	1 399			0%		4%			
Stevens 2007 [37]	40–65	2 751				83 (I)				
Äldre										
Froissart 2005 [1]	Män ≥65	362	0%/–20% [£]		6%/–8% [£]					
Froissart 2005 [1]	Kvinnor ≥65	233	8%/–12% [£]		8%/–1% [£]					
Bevc 2011 [48]	>65	317					–22	61		
Stevens 2007 [37]	>65	695				83 (I)				
Murata 2011 [6]	≥70 ¹	660			9%		5%			
Segarra 2011 [34]	>70 år	1 307					0,7**	78		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.20 fortsättning

Författare År Referens	Ålder (år)	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	70–79	167	6%	75	8%	82	6%	81	–5% (U)/ER	84 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	70–79	298	9%	69	8%	72	6%	74	–6%/–3%	79/79
Stevens 2010 [31] [#]	70–79	313			–3%	83	–4% (I)	81 (I)		
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	≥80	64	6%	84	18%	72	8%	83	0% (U)/ER	95 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	≥80	91	3%	70	16%	67	11%	74	–3%/–2%	77/77
Stevens 2010 [31] [#]	≥80	48			0%	75	–7% (I)	83 (I)		
Lamb 2003 [26]	80 (SD 5)	52	–10%		8%					
Fehrman-Ekholm 2009 [25]	82 (71–110)	50	–31%	46						

** Korrigerade resultat beräknade av oss baserat på publicerade data.

¹ Enbart patienter med kronisk njursjukdom.

[#] Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

[‡] Data representerar GFR <60/≥60 mL/min/1,73 m².

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;
ER = Ej rapporterad; LM = Lund-Malmö; MDRD = Modification of diet in renal disease;
SD = Standard deviation

Tabell 3.2.21 Kreatininbaserade formler hos vuxna kvinnor i olika BMI-intervall avseende bias (medel-/medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) och noggrannhet (P30) att skatta GFR. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Försteförfattare År Referens	BMI (kg/m ²)	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Undervikt										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	<20	51			7%	76	8%	76	6% (U)/ER	88 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	<20	45			5%	71	14%	67	-5%/-4%	69/69
Froissart 2005 [1]	<18,5	56	7		12					
Stevens 2010 [31] [#]	<20	148			-6%	79	2% (I)	76 (I)		
Normalvikt										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	20-24	146			4%	81	7%	82	-6% (U)/ER	90 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	20-24	202			-1%	76	6%	77	-8%/-4%	81/84
Froissart 2005 [1]	18,5-25	460	-2		-4					
Stevens 2010 [31] [#]	20-24	657			-13%	79	-5% (I)	86 (I)		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.21 fortsättning

Försteförfattare År Referens	BMI (kg/m ²)	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Övervikt										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	25–29	119			–2%	81	0%	81	–9% (U)/ER	84 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	25–29	196			–6%	81	0%	78	–10%/–6%	84/85
Froissart 2005 [1]	25–30	218	5		–2					
Stevens 2010 [31] [#]	25–29	526			–13%	80	–6% (I)	85 (I)		
Fetma										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	≥30	60			3%	75	10%	75	–1% (U)/ER	75 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	≥30	170			–7%	76	–2%	80	–13%/–9%	80/82
Froissart 2005 [1]	>30	129	12		–2					
Stevens 2010 [31] [#]	≥30	436			–9%	81	–4% (I)	84 (I)		

[#] Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

BMI = Body mass index, CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ER = Ej rapporterad; LM = Lund-Malmö; MDRD = Modification of diet in renal disease; SD = Standard deviation

Tabell 3.2.22 Kreatininbaserade formler hos vuxna män i olika BMI-intervall avseende bias (medel-/medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) och noggrannhet (P30) att skatta GFR. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Försteförfattare År Referens	BMI (kg/m ²)	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Undervikt										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	<20	24			46%	38	36%	42	19% (U)/ER	67 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	<20	18			22%	56	24%	45	-4%/-1%	50/50
Froissart 2005 [1]	<18,5	38	5		12					
Stevens 2010 [31] [#]	<20	98			7%	74	12% (I)	68 (I)		
Normalvikt										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	20-24	172			5%	83	7%	83	-4% (U)/ER	86 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	20-24	219			6%	80	9%	78	-6%/-1%	87/83
Froissart 2005 [1]	18,5-25	550	1		2					
Stevens 2010 [31] [#]	20-24	698			-9%	87	-3% (I)	89 (I)		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.22 fortsättning

Försteförfattare År Referens	BMI (kg/m ²)	Antal	CG		MDRD		CKD-EPI		LM-original/reviderad	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Övervikt										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	25–29	188			4%	84	4%	79	–6% (U)/ER	85 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	25–29	329			–3%	82	0%	82	–11%/–6%	84/86
Froissart 2005 [1]	25–30	494	0		–3					
Stevens 2010 [31] [#]	25–29	814			–11%	80	–7% (I)	84 (I)		
Fetma										
Björk 2007 [36] [#] Nyman 2011 [3]	≥30	90			–5%	86	–3%	79	–12% (U)/ER	78 (U)/ER
Björk 2012 [5] [#]	≥30	218			–5%	84	–2%	84	–15%/–10%	83/87
Froissart 2005 [1]	>30	150	6		–3					
Stevens 2010 [31] [#]	≥30	519			–10%	80	–5%	81		

[#] Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

BMI = Body mass index; CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ER = Ej rapporterad; LM = Lund-Malmö; MDRD = Modification of diet in renal disease

Tabell 3.2.23 Kreatininbaserade formler hos olika etniska vuxna grupper avseende bias (medel-/medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) vid skattning av GFR. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Förste-författare År Referens	Etnicitet	Antal	CG	MDRD	CKD-EPI	Övriga formler	
Emara 2008 [53]	Egyptier	101	36%	-10%			
Kwong 2010 [52]	Afroamerikaner	949	ER	ER			
Lee 2010 [56]	Sydkoreaner	147		-5			
Matsuo 2009 [55]	Japaner	350		12		-1.3 (I)/-2.1 (I) MDRD-IDMS med japansk koefficient (ekv. 3)/japansk MDRD-IDMS (ekv. 4)	
Stevens 2007 [37]	Vita och andra Afroamerikaner Asiatamerikaner Infödda amerikaner, stillahavsbor & latinamerikaner	3 462 1 737 62 243		-2%/-12% ¹ (I) -3%/0% ¹ (I) -11%/-12% ¹ (I) -6%/-1% ¹ (I)			
Stevens 2011 [51]	Vita & andra (amerikaner & européer) Afroamerikaner Asiatamerikaner Infödda amerikaner & latinamerikaner Kineser Japaner Svarta sydafrikaner	3 378 384 67 185 675 248 99			-3 (I) 1 (I) -2 (I) -2 (I) -3 18 12	-3 (I) 1 (I) -1 (I) -2 (I) -1 21 13	CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.23 fortsättning

Förste-författare År Referens	Etnicitet	Antal	CG	MDRD	CKD-EPI	Övriga formler
van Deventer 2008 [54]	Svarta sydafrikaner Samma kohort som i Stevens [51]	100	19%	27%	5%	MDRD utan afro-amerikansk faktor

¹ Siffrorna representerar bias för GFR <60/≥60 mL/min/1,73 m².

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;
ER = Ej rapporterad; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; MDRD = Modification
of diet in renal disease

Tabell 3.2.24 Kreatininbaserade formler hos olika etniska vuxna grupper avseende noggrannhet (P30 i procent) att skatta GFR. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Förste-författare År Referens	Etnicitet	Antal	CG	MDRD	CKD-EPI	Övriga formler	
Emara 2008 [53]	Egyptier	101	54	53			
Kwong 2010 [52]	Afroamerikaner	949		84		83 (U)/90 (U)	CKD-EPI Cys/CKD-EPI Cys-Crea
Lee 2010 [56]	Sydkoreaner	147		61			
Matsuo 2009 [55]	Japaner	350		59		73 (I)/75 (I)	MDRD-IDMS med japansk koefficient (ekvation 3)/ japansk MDRD-IDMS (ekvation 4)
Stevens 2007 [37]	Vita och andra Afroamerikaner Asiatamerikaner Infödda amerikaner, Stillahavsbor & latinamerikaner	3 462 1 737 62 243		83 (I) 84 (I) 87 (I) 85 (I)			
Stevens 2011 [51]	Vita & övriga (amerikaner & européer) Afroamerikaner Asiatamerikaner Infödda amerikaner & latinamerikaner Kineser Japaner Svarta sydafrikaner	3 378 384 67 185 675 248 99			84 (I) 82 (I) 85 (I) 80 (I) 73 29 56	84 (I) 82 (I) 85 (I) 81 (I) 72 36 56	CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter CKD-EPI med fyra etniska koefficienter Formler med två/fyra etniska koefficienter
Van Deventer 2008 [54]	Svarta sydafrikaner Samma kohort som i Stevens [51]	100	58	52		74	MDRD utan afro-amerikansk faktor

CG = Cockcroft-Gault; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; MDRD = Modification of diet in renal disease

Tabell 3.2.25 Cystatin C-, kreatinin- och kombinationsformler hos vuxna. Noggrannhet (P30) och bias (medel-/medianfelet i procent) av GFR-formler baserade på kreatinin, cystatin C respektive kombinationer av kreatinin och cystatin C och som i varje enskild studie som gav högst noggrannhet enligt Tabell 3.2.14. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Författare År Referens	Formler	Antal	Cystatin C-formler		Kreatininformler		Kombinationsformler	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Eriksen 2011 [57]	Kreatinin: Lokal (+ kön, ålder) Cystatin C: Lokal (+ kön, ålder) Kombination: Lokal (+ kön, ålder)	1 621	-1% (I)	97 (I)	-1% (I)	97 (I)	-1% (I)	98 (I)
Fehrman-Ekholm 2009 [25]	Kreatinin: CG Cystatin C: CKD-EPI Cys 1 Endast individer >70 år	50	-5% (I)	94 (I)	-31%	46	ER	ER
Grubb 2005 [87]	Kreatinin: CG Cystatin C: Grubb (+ kön) Patientmaterialet inkluderat i referens [11,59]	149	1% (I)	75 (I)	17%	64	ER	ER
Grubb 2005 [59]#	Kreatinin: MDRD bias-justerad Cystatin C: Grubb (+ kön, ≥18 år) Kombination: Aritmetiskt medelvärde Patientmaterialet inkluderat i referens [11]	451	2% (I)	82 (I)	0% (U)	79 (U)	0% (U)	89 (U)
Nyman 2009 [11]	Kreatinin: LM utan viktfaktor Cystatin C: Grubb (+ kön, ≥18 år) Kombination: Aritmetiskt medelvärde	857	1% (I)	80 (I)	-5% (U)	83 (U)	-2% (U)	90 (U)
Sterner 2009 [58]#	Kreatinin: MDRD Cystatin C: Grubb (+ kön ≥18 år) Kombination: Aritmetiskt medelvärde Patientmaterialet inkluderat i referens [11]	406	1% (I)	79 (I)	3%	80	2% (I)	85 (I)
Stevens 2008 [12]	Kreatinin: MDRD Cystatin C: Modell 2 (+ ålder, kön, ras) Kombination: Aritmetiskt medelvärde	438	6% (I)	79 (I)	-8%	85	-1% (I)	90 (I)
Stevens 2008 [12]	Kreatinin: Lokal MDRD Cystatin C: CKD-EPI Cys 2 (+ ålder, kön, ras) Kombination: CKD-EPI Cys 3 (+ Krea, ålder, kön, ras)	3 418	0% (U)	83 (U)	0% (U)	85 (U)	0% (U)	89 (U)
Tidman 2008 [4]	Kreatinin: MDRD Cystatin C: Lokal Cys (Gentian) Kombination: Aritmetiskt medelvärde	322	1% (I)	82 (I)	-1%	80	0% (I)	87 (I)

Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; MDRD = Modification of diet in renal disease

Tabell 3.2.26 Cystatin C-, kreatinin- och kombinationsformler i olika GFR-intervall hos vuxna. Bias (medel-/medianfelet i procent) och noggrannhet (P30) i olika GFR-intervall (mL/min/1,73 m²) av formler baserade på kreatinin, cystatin C, aritmetiskt medelvärde av redovisad kreatinin- och cystatin C-formel samt

kompositformel som innehåller både kreatinin och cystatin C. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten. Redovisade kreatinin och cystatin C-formler framgår av Tabell 3.2.25. Kompositformeln framgår av formelsamlingen.

Försteförfattare År Referens	Uppmätt GFR	Antal	Cystatin C-formel		Kreatininformel		Medelvärdesformel		Kompositformel	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Kraftig GFR-reduktion										
Nyman 2009 [11]	<30	242	8% (I)	67 (I)	0% (U)	81 (U)	5% (U)	84 (U)	2% (U)	83 (U)
Tidman 2008 [4] [#]	<30	94	-1% (I)	88 (I)	12%	67	6% (I)	80 (I)		
Måttlig GFR-reduktion										
Nyman 2009 [11]	30–59	229	3% (I)	76 (I)	-3% (U)	78 (U)	0% (U)	89 (U)	-4% (U)	89 (U)
Tidman 2008 [4] [#]	30–59	114	-2% (I)	87 (I)	0%	89	2% (I)	94 (I)		
Lätt GFR-reduktion										
Nyman 2009 [11]	60–89	225	1% (I)	94 (I)	-5% (U)	92 (U)	-2% (U)	96 (U)	-4% (U)	95 (U)
Tidman 2008 [4] [#]	60–89	75	1% (I)	95 (I)	-8%	96	-3% (I)	97 (I)		
Normalt/nära normalt GFR										
Eriksen 2011 [57]	92 (SD 14)	1 621	-1% (I)	97 (I)	-1% (I)	97 (I)			-1% (I)	98 (I)
Nyman 2009 [11]	≥90	161	-8% (I)	84 (I)	-16% (U)	83 (U)	-12% (U)	90 (U)	-12% (U)	90 (U)
Tidman 2008 [4] [#]	≥90	39	3% (I)	95 (I)	-14%	98	-2% (I)	98 (I)		

[#] Resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

SD = Standard deviation

Tabell 3.2.27 Klassificeringsförmåga av cystatin C-, kreatinin- och kombinationsformler hos vuxna. Procent korrekt skattade GFR uppdelat på olika njurfunktionsnivåer av kreatinin- och cystatin C-formler, som i varje enskild studie som gav högst noggrannhet enligt Tabell 3.2.14, samt bästa kombinationsformel. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Förste-författare År Referens	Uppmätt GFR	Antal	Cystatin C-formel	Kreatinin-formel	Kombinationsformel
Kraftig GFR-reduktion					
Nyman 2009 [11] [#]	<15	99	75 (I)	79 (U)	76 (U)
Tidman 2008 [4]	<15	13	85 (I)	69	77 (I)
Nyman 2009 [11] [#]	15–29	146	66 (I)	79 (U)	81 (U)
Tidman 2008 [4]	15–29	81	68 (I)	58	77 (I)
Måttlig GFR-reduktion					
Nyman 2009 [11]	30–59	231	69 (I)	71 (U)	78 (U)
Tidman 2008 [4]	30–59	114	71 (I)	76	81 (I)
Lätt GFR-reduktion					
Nyman 2009 [11]	60–89	223	66 (I)	67 (U)	81 (U)
Tidman 2008 [4]	60–89	75	71 (I)	57	71 (I)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.27 fortsättning

Förste-författare År Referens	Uppmätt GFR	Antal	Cystatin C- formel	Kreatinin- formel	Kombinations- formel
Normalt GFR					
Eriksen 2011 [57]	92 (SD 14)	1 621	75 (I)	73 (I)	76 (I)
Nyman 2009 [11]	≥90	158	61 (I)	46 (U)	55 (U)
Tidman 2008 [4]	≥90	39	82 (I)	36	64 (I)
Samtliga					
Nyman 2009 [11]		857	67 (I)	68 (U)	75 (U)
Tidman 2008 [4]		322	72 (I)	62	74 (I)

Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

GFR = Glomerular filtration rate; SD = Standard deviation

Tabell 3.2.28 Medelvärdes- och kompositformler hos vuxna. Noggrannhet (P30 i procent) att skatta GFR hos oselekterade patienter med formler baserade på cystatin C, kreatinin, aritmetiskt medelvärde av bästa kreatinin- och cystatin C-formel enligt Tabell 3.2.25 och kompositformler (kreatinin och cystatin C i en och samma formel) enligt Tabell 3.2.14. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Förste-författare ¹ År Referens	Antal	Cystatin C-formel	Kreatinin-formel	Medelvärdes-formel	Komposit-formel
Nyman 2009 [11] ¹	857	80 (I)	83 (U)	90 (U)	89 (U)
Stevens 2008 [12]	438	79 (I)	85	90 (I)	90 (I)
Stevens 2008 [12]	3 418	83 (U)	85 (U)	ER	89 (U)
Tidman 2008 [4]	322	82 (I)	80	87 (I)	ER

¹ Resultaten i Eriksen och medarbetare [57] är inte inkluderade då studien inkluderar friska individer med huvudsakligen normal njurfunktion. Patientmaterialet i Grubb och medarbetare [59] samt Sterner och medarbetare [58] ingår i Nyman och medarbetare [11].

Tabell 3.2.29 Kreatininbaserade GFR-formler hos barn. Bias (medel-/ medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) och noggrannhet (P30 i procent). Ommarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Förste-författare År Referens	Formler	Antal	Bias	P30 (%)
Andersen 2011 [13]	Schwartz lokal	60	ER	95 (I)
Bacchetta 2011 [7]	Schwartz-IDMS Schwartz lokal Schwartz original	252	8 -1 (I) 50	84 (I) 91 (I) 23
Berg 2011 [8]	Schwartz-IDMS	60	-2	78
Blufpand 2011 [61]	Schwartz-IDMS	121	ER	84
Nyman 2008 [9]	LM-original LM-LBM LM-rev# Schwartz-original# Schwartz-IDMS# MDRD	85	-7% (I) 10% (I) 0% (I) 51% 13% 95%	76 (I) 73 (I) 71 (I) 25 68 14%
Pottel 2010 [10]	Schwartz-IDMS Flanders metadata LM-original BCCH1 Leger	182	-15 -4 -13 -9 17	54 62 65 60 58
Schwartz 2009 [14]	Schwartz-IDMS Leger CKiD	168	-2 (I) -2	73 (I) 71 (I)

Resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

BCCH1 = British Columbia children hospital equation 1; CKiD = Chronic kidney disease in children; ER = Ej rapporterad; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; LM = Lund-Malmö; LM-LBM = Lund-Malmö – lean body mass; MDRD = Modification of diet in renal disease

Tabell 3.2.30 Kreatininbaserade GFR-formler hos barn. Bias (medel-/medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) och noggrannhet (P30) uppdelat på olika njurfunktionsnivåer. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Förste-författare År Referens	Formler	GFR	Antal	Bias	P30 (%)
Kraftig GFR-reduktion					
Berg 2011 [8]	Schwartz-IDMS	<30	14	3	79
Måttlig GFR-reduktion					
Berg 2011 [8]	Schwartz-IDMS	30–59	12	7	58
Lätt GFR-reduktion					
Berg 2011 [8]	Schwartz-IDMS	≥60	34	-7	85
Nyman 2008 [9] [#]	LM-original Schwartz-IDMS	<90	29	20% (I) 25%	62 (I) 55
Pottel 2010 [10]	Schwartz-IDMS Flanders metadata LM-original BCCH1 Leger	<90	93	ER ER ER ER	61 72 40 55 58
Normalt GFR					
Nyman 2008 [9] [#]	LM-original Schwartz-IDMS	≥90	56	-14% (I) 12%	84 (I) 75
Pottel 2010 [10]	Schwartz-IDMS Flanders metadata LM BCCH1 Leger	≥90	89	ER ER ER ER ER	47 51 91 70 57

[#] Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

BCCH1 = British Columbia children hospital equation 1; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; LM = Lund-Malmö

Tabell 3.2.31 Cystatin C-, kreatinin- och kombinationsformler hos barn. Bias (medel-/medianfelet i mL/min/1,73 m² eller procent) och noggrannhet (P30) av GFR-formler som i varje enskild studie gav högst noggrannhet enligt Tabell 3.2.15. Omarkerade data innebär extern validering, I = Validering i intern kohort och U = Godkänd validering i utvecklingskohorten.

Försteförfattare År Referens	Formler	Antal	Cystatin C-formler		Kreatiniformler		Kombinationsformler	
			Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)	Bias	P30 (%)
Andersen 2011 [13]	Kreatinin: Schwartz lokal Cystatin C: Filler lokal Kombination: Lokal kompositformel	60		90 (I)		95 (I)		98 (I)
Nyman 2008 [9] [#]	Kreatinin: LM-original Cystatin C: Grubb Kombination: Aritmetiskt medelvärde	85	-1% (U)	82 (U)	-7% (I)	76 (I)	-1% (U)	86 (U)
Schwartz 2009 [14]	Kreatinin: Schwartz-IDMS Cystatin C: Grubb/Filler CKiD Kombination: Komposit Zappitelli CKiD	168	-2 (I)	72 (I)	-2 (I)	73 (I)	-2 (I)	82 (I)

[#] Vissa resultat beräknade med hjälp av originaldata som inte framgår av artikeln.

CKiD = Chronic kidney disease in children; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry;
LM = Lund-Malmö

Referenser

1. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
2. Nyman U, Bjork J, Sterner G, Back SE, Carlson J, Lindstrom V, et al. Standardization of p-creatinine assays and use of lean body mass allow improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:451-68.
3. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmo Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:129-38.
4. Tidman M, Sjoström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154-60.
5. Bjork J, Jones I, Nyman U, Sjoström P. Validation of the Lund-Malmö, CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:212-22.
6. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1963-72.
7. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:552-60.
8. Berg UB, Back R, Celsi G, Halling SE, Homberg I, Krmar RT, et al. Comparison of plasma clearance of iohexol and urinary clearance of inulin for measurement of GFR in Children. *Am J Kidney Dis* 2011;57:55-61.
9. Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Grubb A. The Lund-Malmo creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:568-76.
10. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:927-34. Epub 2009 Dec 15.
11. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex combinations. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:619-27.
12. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.
13. Andersen TB, Jodal L, Boegsted M, Erlandsen EJ, Morsing A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. GFR prediction from cystatin C and creatinine in

- children: Effect of including body cell
Mass. Am J Kidney Dis 2012;59:50-7.
Epub 2011 Oct 29.
14. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
 15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
 16. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:9.
 17. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
 18. Campens D, Buntinx F. Selecting the best renal function tests. A meta-analysis of diagnostic studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1997;13:343-56.
 19. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
 20. van Pottelbergh G, van Heden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: A systematic literature review. *Age Ageing* 2010;39:542-8.
 21. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1617-22.
 22. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51:1005-15.
 23. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
 24. Brown MA, Pirabahar S, Kelly JJ, Mangos GJ, Mackenzie C, McConachie P, et al. Inaccuracies in estimated glomerular filtration rate in one Australian renal centre. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:486-94.
 25. Fehrman-Ekholm I, Seeberger A, Bjork J, Sterner G. Serum cystatin C: a useful marker of kidney function in very old people. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:606-11.
 26. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, O'Riordan SE. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1012-7.

27. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysher AE, Greene T, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis* 2007;50:21-35.
28. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Kidney function estimating equations in patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Pract* 2011;65: 458-64.
29. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145: 247-54.
30. Issa N, Meyer KH, Arrigain S, Choure G, Fatica RA, Nurko S, et al. Evaluation of creatinine-based estimates of glomerular filtration rate in a large cohort of living kidney donors. *Transplantation* 2008;86:223-30.
31. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang Y, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010;56:486-95.
32. Tent H, Rook M, Stevens LA, Van Son WJ, Van Pelt LJ, Hofker HS, et al. Renal function equations before and after living kidney donation: A within-individual comparison of performance at different levels of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1960-8.
33. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-12.
34. Segarra A, de la Torre J, Ramos N, Quiroz A, Garjau M, Torres I, et al. Assessing Glomerular Filtration Rate in Hospitalized Patients: A Comparison Between CKD-EPI and Four Cystatin C-Based Equations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2411-20.
35. Cirillo M, Lombardi C, Luciano MG, Bilancio G, Anastasio P, De Santo NG. Estimation of GFR: a comparison of new and established equations. *Am J Kidney Dis* 2010;56:802-4.
36. Bjork J, Back SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, et al. 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;67:678-95.
37. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2749-57.
38. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njolstad I, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int* 2010;78:1305-11.
39. Ibrahim HN, Rogers T, Tello A, Matas A. The performance of three serum creatinine-based formulas in estimating GFR in former kidney donors. *Am J Transplant* 2006;6:1479-85.

40. Lane BR, Demirjian S, Weight CJ, Larson BT, Poggio ED, Campbell SC. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol* 2010;183:896-902.
41. Sebasky M, Kukla A, Leister E, Guo H, Akkina SK, El-Shahawy Y, et al. Appraisal of GFR-estimating equations following kidney donation. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:1050-8.
42. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njolstad I, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int* 2010;78:1305-11.
43. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
44. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmo Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232-39.
45. Bjork J, Grubb A, Nyman U. Variability in diagnostic accuracy can be estimated using simple population weighting. *J Clin Epidemiol* 2009;62:54-7.
46. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. A new tool for predicting the probability of chronic kidney disease from a specific value of estimated GFR. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:327-33.
47. Levey AS, Stevens LA, Hostetter T. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate--just what the doctor ordered. *Clin Chem* 2006;52:2188-93.
48. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavac L. Simple cystatin C formula compared to sophisticated CKD-EPI formulas for estimation of glomerular filtration rate in the elderly. *Ther Apher Dial* 2011;15:261-8.
49. Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, et al. Estimation of GFR by different creatinine- and cystatin-C-based equations in anorexia nervosa. *Clin Nephrol* 2009;71:482-91.
50. Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Coresh J, Manzi J, Landis R, et al. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:449-57.
51. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011;79:555-62.
52. Kwong YT, Stevens LA, Selvin E, Zhang YL, Greene T, Van Lente F, et al. Imprecision of urinary iothalamate clearance as a gold-standard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2010;56:39-49.
53. Emara M, Zahran A, Abd El Hady H, Shoker A. How to best define patients with moderate chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c195-206.
54. van Deventer HE, George JA, Paiker JE, Becker PJ, Katz IJ. Estimating glomerular

- ular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem* 2008;54:1197-202.
55. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-92.
56. Lee CS, Cha RH, Lim YH, Kim H, Song KH, Gu N, et al. Ethnic coefficients for glomerular filtration rate estimation by the Modification of Diet in Renal Disease study equations in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2010;25:1616-25.
57. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad I, et al. The role of cystatin C in improving GFR estimation in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012;59:32-41. Epub 2011 Oct 15.
58. Sterner G, Bjork J, Carlson J, Grubb A, Nyman U. Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:242-9.
59. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420-31.
60. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
61. Blufpand HN, Tromp J, Abbink FC, Stoffel-Wagner B, Bouman AA, Schouten-van Meeteren AY, et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:262-7.
62. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:297-304.
63. Stokes P, O'Connor G. Development of a liquid chromatography-mass spectrometry method for the high-accuracy determination of creatinine in serum. *J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;794:125-36.
64. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-21.
65. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:242-9.
66. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:785-95, W-270, W-71, W-72, W-73, W-74, W-75, W-76, W-77, W-78.

67. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2937-44.
68. Horio M, Yasuda Y, Imai E. Ethnic factors of the glomerular filtration rate estimating equation. *Kidney Int* 2012;81:799; author reply 99-800.
69. Dai SS, Yasuda Y, Zhang CL, Horio M, Zuo L, Wang HY. Evaluation of GFR measurement method as an explanation for differences among GFR estimation equations. *Am J Kidney Dis* 2011;58:496-8.
70. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani M, Roberts G, Kumwenda MJ, Glover R, et al. Bioelectrical impedance can be used to predict muscle mass and hence improve estimation of glomerular filtration rate in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3481-7. Epub 2006 Sep 5.
71. Macdonald JH, Marcora SM, Kumwenda MJ, Jibani M, Roberts G, Glover R, et al. The relationship between estimated glomerular filtration rate, demographic and anthropometric variables is mediated by muscle mass in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3488-94. Epub 2006 Aug 25.
72. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
73. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013;61:197-203. Epub 2012 Aug 11.
74. Foundation NK. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-266.
75. Grubb A, Nyman U, Bjork J. Improved estimation of glomerular filtration rate (GFR) by comparison of eGFR cystatin C and eGFRcreatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:73-7. Epub 2011 Nov 28.
76. Biglarnia AR, Wadstrom J, Larsson A. Decentralized glomerular filtration rate (GFR) estimates in healthy kidney donors show poor correlation and demonstrate the need for improvement in quality and standardization of GFR measurements in Sweden. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:227-35.
77. Björk J. *Praktisk statistik för medicin och hälsa*. Liber; 2011.
78. Delanaye P, Cohen EP. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c48-53; discussion c54.
79. Larsson A, Akerstedt T, Hansson LO, Axelsson J. Circadian variability of cystatin C, creatinine, and glomerular filtration rate (GFR) in healthy men during normal sleep and after an acute shift of sleep. *Chronobiol Int* 2008;25:1047-61.

80. Bandaranayake N, Ankrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intra-individual variation in creatinine and cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1237-9.
81. Delanaye P, Cavalier E, Depas G, Chapelle JP, Krzesinski JM. New data on the intraindividual variation of cystatin C. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c246-8.
82. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998;44:1535-9.
83. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:831-6.
84. Toffaletti JG, McDonnell EH. Variation of serum creatinine, cystatin C, and creatinine clearance tests in persons with normal renal function. *Clin Chim Acta* 2008;395:115-9.
85. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53: 766-72.
86. Tsinalis D, Thiel GT. An easy to calculate equation to estimate GFR based on inulin clearance. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3055-61.
87. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:153-62.

3.3 Jämförelse av samtidig kreatinin- och cystatin C-baserad skattning av GFR i specifika patientgrupper

Inledning

I Kapitel 3.3 validerar vi hur skattningar av njurfunktionen (eGFR) fungerar vid specifika sjukdomstillstånd jämfört med referensmetod. En sådan jämförelse är viktig att göra, eftersom olika sjukdomsförlopp och den behandling som ges, kan påverka biomarkörernas tillförlitlighet vid skattning av GFR. Noggrann skattning av GFR krävs efter njurtransplantation för att tidigt påvisa tecken på avstötning. Vid behandling av patienter med andra akuta eller kroniska sjukdomstillstånd, t ex vid intensivvård och diabetes, behöver man kunna följa njurfunktionen för att tidigt påvisa förändringar som kräver åtgärd. Det är också angeläget att skatta njurfunktionen vid läkemedelsdosering. Det bör understrykas att den GFR-metod som använts vid utveckling av ett läkemedel också är den "bästa" att använda vid dosering av detta läkemedel. Det är angeläget att noggrant skatta GFR för att påvisa påverkan på GFR av t ex läkemedel eller andra toxiska substanser.

I detta kapitel värderas studier som undersöker olika sjukdomstillstånd, och där simultana analyser av kreatinin och cystatin C använts för att skatta njurfunktionen (eGFR) och jämförts med uppmätt GFR (accepterad referensmetod enligt Kapitel 3.1). Studier som endast jämfört skattningar utifrån en av biomarkörerna med en referensmetod har inte inkluderats.

Evidensgraderade resultat

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att:

- Bedöma om noggrannheten vid skattning av GFR skiljer sig mellan kreatinin- och cystatin C-baserade formler hos patienter som genomgått njur-, lever- eller hjärttransplantation.

- Bedöma om noggrannheten vid skattning av GFR skiljer sig mellan kreatinin- och cystatin C-baserade formler hos patienter med diabetes (typ 1- eller typ 2-diabetes).
- Bedöma om noggrannheten vid skattning av GFR skiljer sig mellan kreatinin- och cystatin C-baserade formler hos övriga studerade sjukdomstillstånd eller behandlingar (levercirrhos, HIV, anorexia nervosa, Fabrys sjukdom, hjärtsvikt, koronarsjukdom, tumörsjukdom eller litiumbehandling).

Kunskapsunderlag saknas för att:

- Avgöra om cystatin C-baserade formler är bättre än kreatininbaserade formler för att skatta GFR vid vissa specifika sjukdomstillstånd.
- Bedöma om skattning av GFR med kreatinin- eller cystatin C-baserade formler är att föredra vid något specifikt GFR-intervall för något sjukdomstillstånd eller vid specifik läkemedelsbehandling.

Tabell 3.3.1 Sammanfattande resultat- och GRADE-tabell. Bedömning av det sammanvägda vetenskapliga underlaget (evidensstyrkan) avseende noggrannheten (accuracy) mätt som P30 hos kreatinin- jämfört med cystatin C-baserade formler för att skatta njurfunktionen (GFR) hos organtransplanterade patienter (studier med medelhög eller hög kvalitet).

Typ av transplantation	Förste-författare År Referens Land	Antal patienter	Effektmått P30* % (95% KI)	Effektmått P30* % (95%KI)	Konklusion/ kommentar	Vetenskapligt underlag**
			Medelbias mL/min/1,73 m ² Kreatinin (MDRD)	Medelbias mL/min/1,73 m ² Cystatin C medelvärde		
Njure	Maillard et al 2008 [1] Frankrike	120	58 (49; 67) 8,7	Hoek 82 (75; 89)/-4,0 Larsson 68 (60; 76)/-5,9 Filler 71 (63; 79)/5,1 Le Bricon 78 (71; 86)/2,8 Rule 81 (74; 88)/-5,0	Cystatin C statistiskt signifikant bättre än kreatinin (MDRD)	
	Zahran et al 2007 [2] Kanada	GFR >60 mL/min/ 1.73 m ² n=23	61 (52; 71) -0,04	Hoek 45 (25; 65)/-23,5 Larsson 36 (16; 56)/-23,9 Filler 45 (25; 65)/-25,5 Le Bricon 50 (30; 70)/-16,9 Rule 41 (21; 61)/-18,2 Maclsaac 36 (16; 56)/-24,8	Ingen statistisk jämförelse gjord Cystatin C inte bättre än kreatinin (MDRD)	
		GFR <60 mL/min/ 1.73 m ² n=80	69 (59; 79) 3,4	Hoek 58 (47; 69)/3,3 Larsson 54 (43; 65)/-2,3 Filler 57 (46; 68)/6,9 Le Bricon 53 (42; 64)/10,3 Rule 54 (43; 65)/-0,9		⊕○○○ Studiekvalitet -1 Samstämmighet -1 Precision i data -1
	Yeo et al 2010 [3] Sydkorea	102	94 (89; 99) 0,3	Hoek 76 (68; 84)/-12,7 Larsson 65 (56; 74)/-8,2 Filler 78 (70; 86)/0,03 Le Bricon 85 (78; 92)/-6,4 Rule 75 (67; 83)/-12,8 Maclsaac 82 (74; 90)/-8,0	Ingen statistisk jämförelse gjord. Kreatinin (MDRD) bättre än cystatin C. Nyligen transplanterade koreanska patienter (3-5 dagar) med höga doser kortikosteroider	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.3.1 fortsättning

Typ av transplantation	Förste-författare År Referens Land	Antal patienter	Effektmått P30* % (95% KI) Medelbias mL/min/1,73 m ²	Effektmått P30* % (95%KI) Medelbias mL/min/1,73 m ²	Konklusion/ kommentar	Vetenskapligt underlag**
			Kreatinin (MDRD)	Cystatin C medelvärde		
Njure	Metaanalys av studie 1–3 ovan	325	<u>Effektmått P30</u> 72 (67; 77) <u>Variation medelbias</u> (-0,04; 8,7)	<u>Effektmått P30</u> Hoek 68 (63; 73) Larsson 57 (52; 62) Filler 65 (60; 77) Le Bricon 72 (67; 77) Rule 66 (61; 71) <u>Variation medelbias</u> Hoek (-23,5; -3,3) Larsson (-29,3; -2,3) Filler (-25,5; 6,9) Le Bricon (-16,9; 10,3) Rule (-18,2; -0,9) Maclsaac (-0,8; 24,8)	Skattningar av GFR utgående från plasmakreatinin eller plasmacystatin C ger en måttligt god noggrannhet jämfört med en referensmetod hos patienter efter organtransplantation	⊕○○○ Studiekvalitet -1 Samstämmighet -1 Precision i data -1
Lever	Boudville et al 2009 [4] Australien	41 (kreatinin) varav 30 (cystatin C) GFR <60 mL/min/1,73 m ² (n=23)	80 (68; 92) -7,6 86 (72; 100) -1,7	Hoek 73 (59; 87)/10,2 Larsson 60 (45; 75)/12,8 Filler 23 (10; 36)/23,5 Le Bricon 86 (75; 97)/3,4 Hoek 93 (83; 100)/0,98 Larsson 71 (52; 90)/4,0 Filler 21 (4; 38)/19,5 Le Bricon 79 (62; 96)/-6,0	Ingen statistisk jämförelse gjord. Cystatin C inte bättre än kreatinin. Alla patienter medicinerade med kortikosteroider; doser inte angivna	⊕○○○ Studiekvalitet -1 Samstämmighet -1 Precision i data -1

* Den procentuella andelen av skattade GFR som ligger inom 30% av uppmätt GFR.

** Faktorer som kan minska evidensstyrkan: studiekvalitet, överförbarhet (generaliserbarhet till andra populationer), samstämmighet (överensstämmelse mellan studieresultat), precision i data (snäva konfidensintervall, avdrag för vida intervall eller få studier), publikationsbias.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall; MDRD = Modification of diet in renal disease

Tabell 3.3.2 Sammanfattande resultat- och GRADE-tabell. Bedömning av det sammanvägda vetenskapliga underlaget (evidensstyrkan) avseende noggrannheten (accuracy) mätt som P30 hos kreatinin- jämfört med cystatin C-baserade formler för att skatta njurfunktionen (GFR) hos patienter med diabetes (studier med medelhög eller hög kvalitet).

Typ av sjukdom	Förste-författare År Referens Land	Antal patienter	Effektmått P30*% (95% KI)	Effektmått P30*% (95% KI)	Konklusion/kommentar	Vetenskapligt underlag**
			Medelbias mL/min/1,73 m ² Kreatinin (MDRD)	Medelbias mL/min/1,73 m ² Cystatin C		
Diabetes	Chudleigh et al 2009 [5] Storbritannien	106	65 (56; 74) -27,1	Arnal-Dade 75 (66; 83)/-2,8 Maclsaac 85 (78; 92)/-2,4 Perkins 64 (55; 73)/20,0 Rule 68 (59; 77)/14,5 Stevens (age) 75 (66; 83)/-8,5 Stevens 78 (70; 86)/-18,9 Tan 84 (77; 91)/-2,9	Cystatin C (Stevens och Tan-formler) statistiskt signifikant bättre än kreatinin (MDRD)	
	Beauvieux et al 2007 [6] Frankrike	124	68 (60; 76)	Arnal-Dade 64 (56; 72) Rule 67 (59; 75) Maclsaac 55 (46; 64) Tan 59 (50; 68) Medelbias inte presenterat	Ingen statistisk jämförelse gjord. Kreatinin (MDRD) jämförbar med cystatin C-formler. Arnal-Dade-formel bättre vid låga GFR	⊕○○○ Studiekvalitet -1 Samstämmighet -1 Precision i data -1
	Iliadis et al 2011 [7] Grekland	460	79 (75; 83) 7,5	Perkins 35 (31; 39)/24,6 Arnal-Dade 72 (68; 76)/1,1 Rule 74 (70; 78)/-6,9 Maclsaac 71 (67; 75)/6,3 Stevens 78 (74; 82)/-3,3 Stevens (age) 87 (84; 90)/5,1 Tan 71 (67; 75)/5,1 Grubb 47 (42; 52)/12,5 Tidman 62 (58; 66)/10,6 Flodin 60 (56; 64)/6,7	Ingen statistisk jämförelse gjord. Kreatinin (MDRD) jämförbar med de flesta av cystatin C-formlerna. Ett försök att kalibrera cystatin C-mätningarna med hjälp av en regressions-ekvation förbättrade inte precisionen hos de cystatin C-baserade formlerna	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.3.2 fortsättning

Typ av sjukdom	Förste-författare År Referens Land	Antal patienter	Effektmått P30*% (95% KI) Medelbias mL/min/1,73 m ²	Effektmått P30*% (95% KI) Medelbias mL/min/1,73 m ²	Konklusion/kommentar	Vetenskapligt underlag**
			Kreatinin (MDRD)	Cystatin C		
Diabetes	Metaanalys av studie 5-7 ovan	690	<u>Effektmått P30</u> 75 (72; 78) <u>Variation medelbias</u> (-27.1; 7.5)	<u>Effektmått P30</u> Arnal-Dade 71 (68; 74) – (-2,8; 1,1) Rule 72 (69; 75) – (-6,9; 14,5) Maclsaac 70 (67; 73) – (-2,4; 6,3) Tan 71 (68; 74) – (-2,9; 5,1) <u>Variation medelbias</u> Arnal-Dade (-2,8; 1,1) Rule (-6,9; 14,5) Maclsaac (-2,4; 6,3) Tan (-2,9; 5,1)	Skattningar av GFR utgående från plasmakreatinin eller plasmacystatin C ger en måttligt god noggrannhet jämfört med en referensmetod hos patienter med diabetes	⊕○○○ Studiekvalitet -1 Samstämmighet -1 Precision i data -1

* Den procentuella andelen av skattade GFR som ligger inom 30% av uppmätt GFR.

** Faktorer som kan minska evidensstyrkan: studiekvalitet, överförbarhet (generaliserbarhet till andra populationer), samstämmighet (överensstämmelse mellan studieresultat), precision i data (snäva konfidensintervall, avdrag för vida intervall eller få studier), publikationsbias.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall; MDRD = Modification of diet in renal disease

Frågeställning

Vilken kreatinin- eller cystatin C-formel ger den noggrannaste skattningen av GFR vid specifika sjukdomstillstånd, t ex organtransplantation, diabetes och levercirrhos?

P –	Patienter som remitterats för mätning av GFR
I –	GFR skattat med kreatininbaserad formel
C – (jämförelse)	GFR skattat med cystatin C-baserad formel
O – (intermediär)	GFR mätt med renalt clearance av inulin eller annan likvärdig referensmetod

Utfallsmått: Överensstämmelse mellan I och O samt C och O uttryckt som systematiskt fel (bias) och noggrannhet (engelska: accuracy).

Avgränsning

Studier som endast jämför en biomarkörs formel med referensmetod har inte inkluderats, dvs det måste finnas såväl cystatin C- och kreatininbaserade formler samt en godkänd referensmetod.

Inklusionskriterier

- Njurfunktion ska ha skattats med både kreatinin- och cystatin C-baserade formler.
- Referensmetod med tillräcklig noggrannhet ska ha använts för att mäta njurfunktionen (Kapitel 3.1).
- Analysmetoden för kreatinin bör vara spårbar till en oberoende och kvalitetssäkrad metod för analys av kreatinin (som regel IDMS). I de fall det inte tydligt anges om analysmetoden för kreatinin är spårbar och/eller kvalitetssäkrad, men så ändå bedöms vara fallet, inkluderas studien men bedöms då vara av lägre kvalitet.
- Samtidig provtagning av biomarkörer och mätning med referensmetod (inom 48 timmar).

- Minst 20 patienter ska ingå i studien.
- Relevanta effektmått ska finnas redovisade i studien, som regel noggrannhet (P30) jämfört med en godkänd referensmetod.

Kvalitetskriterier

Hög kvalitet

IDMS-spårbar kreatininmetod, redovisad formel för eGFR-beräkning för såväl kreatinin som cystatin C. Minst 100 patienter. Uppgift om P30 ska vara möjligt att utläsa för eGFR jämfört med referensmetod. Statistisk jämförelse mellan de olika metoderna ska vara redovisad.

Medelhög kvalitet

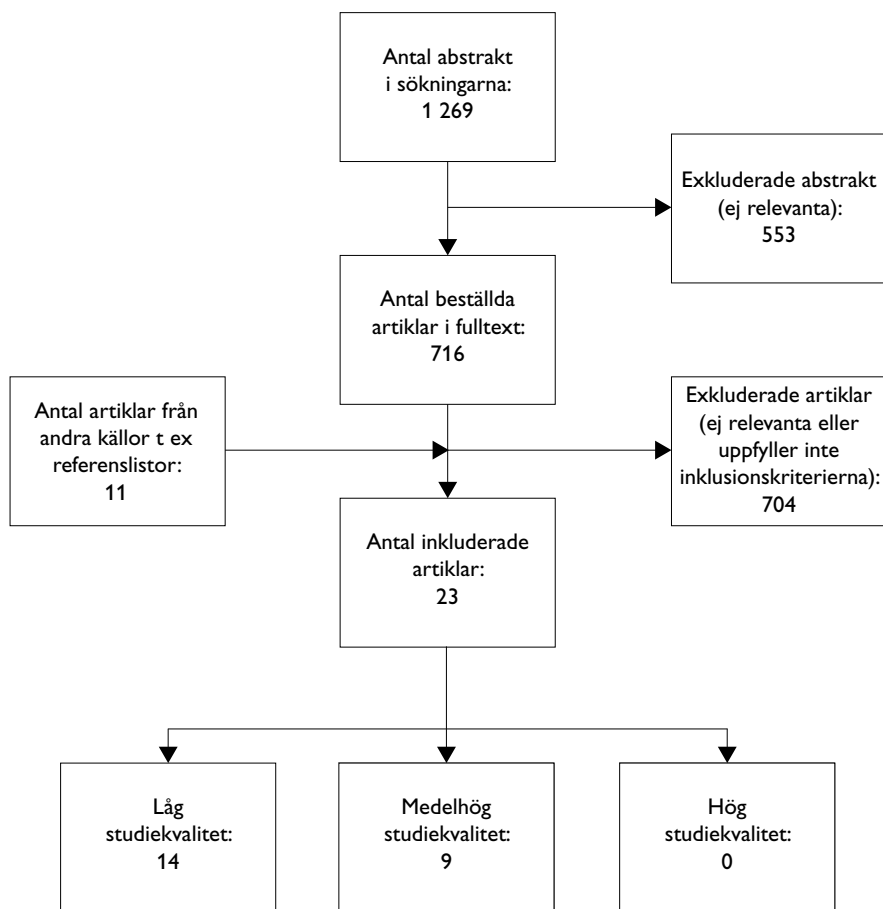
IDMS-spårbar kreatininmetod, redovisad formel för eGFR för såväl kreatinin som cystatin C. Minst 40 patienter. Uppfyller inte kraven på hög studiekvalitet.

Låg kvalitet

Inkluderade studier som inte uppfyller kraven för hög eller medelhög studiekvalitet.

Litteratursökning och urval av studier

Litteratursökningen resulterade i 1 269 abstrakts. Den slutgiltiga granskningen omfattade 727 fulltextartiklar. Av dessa var tre systematiska översikter, som bedömdes med en granskningsmall enligt AMSTAR, (Bilaga 2, www.sbu.se/214) [8]. Övriga fulltextartiklar bedömdes enligt på förhand uppställda inklusions- och exklusionskriterier. Tjugotre artiklar uppfyllde inklusionskriterierna och bedömdes med hjälp av en granskningsmall med något modifierade QUADAS-frågor (Bilaga 2, www.sbu.se/214) [9] till hög, medelhög eller låg kvalitet. Nio bedömdes vara av medelhög kvalitet och fjorton bedömdes vara av låg kvalitet, se flödesschema Figur 3.3.1. Exkluderade artiklar listades med angivande av huvudsakligt skäl till exklusion (Bilaga 3, www.sbu.se/214).



Figur 3.3.1 Flödesschema över urvalsprocessen.

Resultat

Totalt inkluderades 23 studier [1–7,10–25].

För följande sjukdomstillstånd fann vi studier som kunde inkluderas:

- Organtransplantation [1–4,10,15,17].
- Diabetes [5–7,19,20,24].
- Andra specificerade sjukdomstillstånd [11–14,16,18,21–23,25].

Organtransplanterade patienter

Sammanlagt inkluderades sju studier (Tabell 3.3.3). Fyra av studierna avsåg njurtransplanterade, en studie hjärttransplanterade och två studier levertransplanterade patienter varav en inkluderade levertransplanterade barn.

Andelen skattningar inom ± 30 procent (P30) av det uppmätta värdet hos organtransplanterade var 70 procent för kreatininbaserade formler och 57–72 procent för fyra olika cystatin C-baserade formler.

Fyra studier hade medelhög kvalitet [1–4]. I en studie visades att fyra (av fem) cystatin C-baserade formler hade signifikant bättre noggrannhet (P30, 68–82 %) än MDRD (P30, 58 %) hos njurtransplanterade patienter [1]. Alla patienter hade immunosuppressiv behandling, och 63 procent av patienterna behandlades med kortikosteroider. Medeldosen av kortikosteroider i denna studie var låg, 4,4 mg/dygn.

Ingen av de övriga studierna kunde belägga att cystatin C-baserade formler var signifikant bättre än kreatininbaserade formler för att skatta GFR. Zahran och medarbetare fann att de flesta kreatininbaserade formlerna var bättre än cystatin C-baserade för skattning av njurfunktionen, men noggrannheten (P30) var överlag låg och understeg 75 procent [2].

Det saknas studier som systematiskt undersöker steroiddosens påverkan på skattning av njurfunktionen. De högsta kortikosteroiddoserna redovisas av Yeo och medarbetare, där patienterna undersöktes tidigt (2–29 dagar) efter njurtransplantation [3]. I den undersökta gruppen hade 92 procent av patienterna pågående behandling med kortikosteroider, och medeldosen var 24 mg/dygn (prednison). I denna studie var noggrannheten (P30) för MDRD 94 procent och 89 procent för Cockcroft-Gault (CG), medan P30 var 65–82 procent för sju olika cystatin C-baserade formler. Inga statistiska jämförelser gjordes.

Det föreligger systematisk underskattning av eGFR med cystatin C-baserade formler hos njurtransplanterade patienter. Denna under-

skattning var tydligast hos patienter som undersökts tidigt efter transplantationen, och som stod på höga doser kortikosteroider (Tabell 3.3.1).

Tre studier bedömdes ha låg kvalitet [10,15,17]. Hos hjärttransplanterade patienter (n=27) fann Delanaye och medarbetare ingen skillnad i noggrannhet mellan cystatin C- och kreatininbaserade formler för att skatta GFR. Båda metoderna visade dålig överensstämmelse med uppmätt GFR ($^{51}\text{Cr-EDTA}$ plasmaclearance) med P30 lägre än 75 procent [17]. Hos levertransplanterade barn fann Berding och medarbetare [10] att cystatin C-formel (Filler) hade lägre bias än kreatininformel (Schwartz) för att skatta njurfunktionen, 6 procent respektive 31 procent. Daniel och medarbetare fann inga signifikanta skillnader i sensitivitet och specificitet mellan kreatinin- och cystatin C-baserad skattning (1/cystatin C) av GFR hos njurtransplanterade [15].

Patienter med diabetes

Sex studier på patienter med diabetes inkluderades [5–7,19,20,24]. Tre av dessa inkluderade endast patienter med typ 2-diabetes [5,7,19] medan övriga studier inkluderade patienter med både typ 1- och typ 2-diabetes, men majoriteten hade typ 2-diabetes [6,20,24].

Ingen av de inkluderade studierna bedömdes ha hög kvalitet. Tre av studierna hade medelhög kvalitet [5–7], medan de övriga tre hade låg kvalitet [19,20,24]. Beauvieux och medarbetare fann ingen skillnad mellan cystatin C- och kreatininbaserade formler oavsett njurfunktionsnivå (subgrupper GFR <60 ml/min/1.73 m² och GFR <30 ml/min/1.73 m²) [6]. Såväl cystatin C- som kreatininbaserade skattningar av GFR hade låg noggrannhet (P30 <75 procent för samtliga). Chudleigh och medarbetare [5] jämförde sex olika cystatin C-baserade formler med MDRD och fann att två cystatin C-baserade formler (MacIsaac och Tan) hade bättre noggrannhet än MDRD, medan övriga cystatin C-formler inte hade bättre noggrannhet. Dessa två formler (MacIsaac och Tan) är utvecklade i patientpopulationer med typ 2-diabetes med endast lätt nedsatt njurfunktion, dvs samma typ av patienter som undersöktes i studien.

Iliadis och medarbetare fann ingen skillnad mellan cystatin C- och kreatininbaserade formler vad gäller noggrannhet (P30) [7]. I denna studie som omfattade 460 patienter utvärderades många olika formler för eGFR (två för kreatinin och tio för cystatin C). Variationen i P30 mellan olika formler var stor. Även efter kalibrering av de olika metoderna för analys av cystatin C kvarstod stor variation mellan olika formler vid skattning av GFR. Två kreatininbaserade formler och två av de tio cystatin C-formlerna hade en noggrannhet (P30) som översteg 75 procent.

Andra patientgrupper med specifika sjukdomstillstånd

Kranskärlsopererade

Wang och medarbetare fann att reciprokt cystatin C (1/cystatin C) var bättre än både MDRD och CG som markör för nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min) hos patienter som nyligen genomgått kranskärlsoperation [23]. Denna studie använde AUC (engelska: Area Under the Curve) som jämförelsemått och bedömdes ha låg kvalitet.

Hjärtsvikt

Damman och medarbetare visade att reciprokt cystatin C (1/cystatin C) och cystatin C-baserad formel (Hoek) var jämförbara med kreatininbaserad formel (MDRD) för att klassificera njurfunktion hos patienter med hjärtsvikt (AUC) [14]. Denna studie bedömdes ha låg kvalitet.

Tumörsjukdom

Bölke och medarbetare undersökte patienter med tumörsjukdom i huvud- och halsregionen och fann att en av tre cystatin C-baserade formler (Hoek) skattade njurfunktionen ungefär lika bra som den bästa kreatininbaserade formeln (Wright) [13]. Denna kreatininformel är mindre generaliserbar eftersom den inte används i så stor utsträckning och hade i studien störst bias av alla formler. Patienter med höga steroiddoser exkluderades i studien. Studien bedömdes ha medelhög kvalitet.

Blufpand och medarbetare undersökte barn som fick behandling pga malignitet och fann att cystatin C-baserade formler var bättre för att skatta GFR jämfört med kreatininbaserade (P30, 82,4 % respektive

72,1 %), och att bias var lägre för cystatin C baserade formler ($-7,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ jämfört med $-14,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) för kreatininbaserade formler [12]. Denna studie bedömdes ha medelhög kvalitet.

Levercirrhos

Två studier avseende levercirrhos inkluderades, båda med låg kvalitet. Xirouchakis och medarbetare undersökte patienter med levercirrhos av olika etiologi och fann ingen skillnad mellan cystatin C- och kreatininbaserade formler för att skatta GFR [25]. Den använda referensmetodens tillförlitlighet ($^{51}\text{Cr-EDTA}$ plasmaclearance), kan ha varit osäker eftersom 38 procent av patienterna i studien hade ascites. Samtliga formler hade en noggrannhet (P30) som var mindre än 75 procent.

Segarra och medarbetare studerade sjukhusvårdade patienter och undergrupper av dessa [22]. En av dessa undergrupper var patienter med levercirrhos ($n=63$). Man fann inga skillnader mellan cystatin C- och kreatininbaserade formler, referensmetoden var plasmaclearance av johexol och P30 varierade mellan 77 och 80 procent. Den överordnade studien bedöms i Kapitel 3.2 som hög kvalitet. För subgruppen patienter med levercirros finns dock flera svagheter; det saknas beskrivning av subgruppen, statistisk jämförelse, och det är tveksamt om plasmaclearance är en lämplig metod för patienter med levercirros och eventuell ascites (Tabell 3.3.5).

Fabrys sjukdom

Rombach och medarbetare studerade patienter med Fabrys sjukdom. De fann ingen markant skillnad i noggrannhet mellan cystatin C- och kreatininbaserade formler vid skattning av GFR. P30 för cystatin C-formler varierade mellan 78 och 88 procent och för kreatinin-formler varierade P30 mellan 69 och 78 procent. Ingen statistisk test av skillnader redovisades [21]. Studien bedömdes ha låg kvalitet.

HIV

Beringer och medarbetare undersökte skattning av GFR med två kreatininbaserade formler (MDRD, CG) och en cystatin C-baserad formel (Rule) hos patienter med HIV-infektion [11]. Man fann ingen skillnad i noggrannhet, P30 för samtliga låg under 70 procent, utom för en

kombinationsformel (Stevens), som hade P30 på 77 procent. Studien bedömdes ha låg kvalitet.

Anorexia nervosa

Delanaye och medarbetare drog slutsatsen att vare sig cystatin C- eller kreatininbaserade formler har tillräcklig noggrannhet (P30 varierade mellan 15 och 63 procent) för att skatta GFR hos patienter med anorexia nervosa (BMI 15 ± 2 kg/m²) [16]. Samtliga formler överskattade njurfunktionen i förhållande till referensmetoden. Studien bedömdes ha låg kvalitet.

Patienter med litiumbehandling

Olsson och medarbetare undersökte cystatin C- och kreatininbaserade skattningar av GFR hos patienter inom psykiatri som behandlades med läkemedlet litium [18]. Studien visade ingen tydlig skillnad mellan cystatin C- och kreatininbaserade skattningsmetoders förmåga att påvisa njurfunktionspåverkan (sensitivitet och specificitet), men det fanns skillnader i bias (Grubb 2005 + 14,6 och MDRD -3,3 ml/min/1,73 m²). Plasmakreatinin, men inte cystatin C togs samtidigt som referensmetoden utfördes. Cystatin C togs i median efter 7 månader. Flera av patienterna hade också en påverkan på sköldkörtelfunktionen (lätt-måttligt stegrad TSH) av litiumbehandlingen, något som kan ha påverkat resultaten. Studien bedömdes ha låg kvalitet.

Diskussion

Antalet redovisade undersökningar med samtidig skattning av GFR utgående från plasmakreatinin och cystatin C jämfört med en godkänd referensmetod för specifika patientgrupper och sjukdomstillstånd är relativt litet. Tjugotre studier som uppfyllde våra inklusionskriterier har tabellerats; nio med medelhög och fjorton med låg kvalitet. Spridningen i rapporterad noggrannhet för skattat GFR (eGFR), uttryckt som noggrannhet 30 procent (P30), var stor. Noterbart är att många studier har bristfällig redovisning av vilka analysmetoder som använts för bestämning av kreatinin och cystatin C, vilket försvårar bedömningen.

Skattningar av GFR utgående från såväl plasmakreatinin som plasmacystatin C ger en måttligt god noggrannhet jämfört med en referensmetod hos patienter efter njurtransplantation eller med diabetes. Detta är i linje med vad som redovisas i Kapitel 3.2.

Spridningen mellan skattat GFR och uppmätt GFR med godkänd referensmetod är dock stor i de flesta studier. Hos två patientgrupper där ett större antal undersökningar redovisats (organtransplanterade och patienter med diabetes) visar en samlad redovisning att kreatinin- (MDRD) respektive cystatin C-baserade skattningarna av GFR (Arnal-Dade, Rule, MacIsaac och Tan) till 70–75 procent respektive 57–72 procent ligger inom ± 30 procent (P30) av det uppmätta värdet.

Det går alltså inte att dra några övergripande och generella slutsatser om skattning av GFR baserad på analys av plasmakreatinin eller cystatin C vid olika sjukdomstillstånd med nuvarande kunskapsunderlag. Det finns en rad skäl till detta. Ett skäl är att antalet studier är begränsade när det gäller vilka väl etablerade och undersökta beräkningsformler utgående från kreatinin och cystatin C för skattning av GFR som har använts samtidigt som njurfunktionen (GFR) bestämts med en godkänd referensmetod. Vid beräkning av eGFR utgående från kreatinin har vi haft som ett av kraven för hög studiekvalitet att analysmetoden ska vara spårbar (som regel IDMS, i tabellerna ofta angivet som IDMS-traceable). Om sådan spårbarhet inte framgår i artikeln har kvaliteten bedömts som lägre.

När det gäller cystatin C-analyserna är situationen än mer besvärlig. För cystatin C har det inte funnits någon internationellt godkänd standard, en så kallad kalibrator. Olika laboriemetoder för att bestämma cystatin C ger olika värden, något som fått till följd att många laboratorier, vilka rapporterat eGFR utgående från plasmacystatin C, använt sig av egna skattningsformler. Ett stort antal skattningsformler för eGFR utgående från plasmacystatin C har tagits fram och många av dem har redovisats i den vetenskapliga litteraturen. Beroende på vilken analysmetod som använts för att kvantifiera cystatin C, kommer olika skattningsformler att ge den bästa noggrannheten. I de föregående kapitlen diskuteras dessa metodproblem mer utförligt.

I detta kapitel har vi valt att i tabellerna redovisa studier som skattat eGFR samtidigt med minst en cystatin C- och en kreatininbaserad formel. Som jämförelse har vi krävt en oberoende referensmetod med tillräckligt god noggrannhet (Kapitel 3.1).

Patienter som genomgått organtransplantation redovisas i Tabell 3.3.1. Efter transplantation behandlas patienter alltid med någon form av immunhämmande läkemedel, som minskar risken för avstötning av det nya organet (transplantatet), så kallad immunosuppressiv behandling. Ett av de oftast använda immunosuppressiva läkemedlen är kortison vilket, åtminstone i höga doser, påverkar (ökar) plasmakoncentrationen av cystatin C [26]. Detta kan medföra att eGFR underskattar det sanna värdet för njurfunktionen. Vi har därför noterat information om mediciner med kortison i den undersökta populationen, när sådan fanns tillgänglig. Det framgår av Tabell 3.3.1 att cystatin C-baserade formler ofta underskattar GFR hos njurtransplanterade patienter.

En ytterligare svårighet i jämförelsen mellan cystatin C- och kreatininbaserade formler för skattningar av eGFR i olika patientgrupper är att de undersökta populationerna i studierna som regel varit små och ofta heterogena avseende ålder, samtida sjukdomstillstånd och njurfunktion. Detta medför att den statistiska tillförlitligheten blir begränsad. Materialet tillåter inte heller några slutsatser om hur väl njurfunktionen skattas i olika GFR-intervall eller bedömning om någon eGFR-metod systematiskt över- eller underskattar njurfunktionen vid något sjukdomstillstånd eller i någon patientgrupp med undantag för njurtransplanterade patienter. En annan brist är att uppgifter om läkemedelsbehandling ofta är otillräckliga.

Vi fann nio studier med medelhög [1–7,12,13] och fjorton med låg kvalitet [8–11,14–17,20–25] (Figur 3.3.1). Maillard och medarbetare visar i sin studie på njurtransplanterade patienter, som omfattar störst antalet patienter (n=120), att flera ofta använda cystatin C-baserade skattningsformler för eGFR är signifikant bättre än MDRD [1]. Författarna kalibrerade dock själva kreatininanalyserna, efter instruktion från tillverkaren av reagenset, vilket skulle kunna medföra osäkerhet i skattningen

av GFR (MDRD). Flera andra studier på liknande patientgrupper visar motsägande resultat.

För levertransplanterade är resultaten från de olika studierna inte konklusiva. Den enda inkluderade studien på hjärttransplanterade patienter visade att ingen av skattningsmetoderna fungerade tillfredsställande [17].

Studier som undersöker patienter med diabetes ger inte heller någon enhetlig bild av vilken skattningsmetod som är bäst. Inte heller för patienter med andra specifika sjukdomstillstånd såsom levercirros eller HIV-infektion går det att dra några generella slutsatser.

Vid anorexia nervosa, ett sjukdomstillstånd där kroppsvikten och muskelmassan är onormalt låg, framstår vare sig cystatin C- eller kreatininbaserade skattningsformler som tillförlitliga metoder för att skatta GFR. Båda skattningsmetoderna överskattar kraftigt njurfunktionen [16]. Dock baseras detta på en enda studie av låg kvalitet [16]. Endast en studie vid cellgiftsbehandling av tumörsjukdom i huvud- och halsområdet hos vuxna redovisas [13]. Cystatin C-baserade formler befanns här vara bättre än kreatininbaserade formler. Generaliserbarhet av denna enda studie är begränsad, eftersom man exkluderat patienter med steroidbehandling.

En studie hos barn som behandlades pga malignitet visade likaledes att cystatin C-baserade formler hade bättre noggrannhet än kreatininbaserade formler [12]. Även i denna studie exkluderades patienter med steroidbehandling.

Det saknas studier där den direkta patientnyttan utvärderats. Vi har således inte funnit några studier där kliniska utfallsmått såsom död, sjuklighet, livskvalitet etc använts.

Det saknas studier med kliniskt relevanta effektmått som jämför cystatin C- och kreatininbaserade formler vid läkemedelsbehandling och som samtidigt uppfyller våra inklusionskriterier. Sådana undersökningar hade varit av stort värde för patienter aktuella för läkemedelsbehandling med potentiellt svåra biverkningar vid överdosering eller bristande effekt vid

underdosering. En sådan situation är t ex cytostatikabehandling där korrekt skattning av GFR är särskilt betydelsefullt för en optimal dosering.

Läkemedelsbehandling vid nedsatt njurfunktion bör studeras separat, eftersom generaliseringar utgående från olika skattningsmetoder inte är möjliga. Varje enskilt läkemedel bör behandlas separat och idealt bör dosjustering göras utgående från den skattningsmetod som användes när läkemedlet utvecklades. Om detta inte är möjligt, bör man använda den skattnings- eller mätmetod som överensstämmer mest med densamma. För att minimera risk för toxicitet och optimera behandlingseffekten är det säkrast att följa läkemedelsbehandlingen, där det är tillämpligt, med plasmahaltsbestämningar, så kallad TDM (therapeutic drug monitoring). Det behövs ökad kunskap om olika skattningsmetoders förmåga att korrekt skatta GFR vid specifika sjukdomstillstånd.

Sammanfattning

De inkluderade studierna visar att det saknas vetenskapligt underlag att hävda att antingen cystatin C- eller kreatininbaserade formler är bättre vid skattning av GFR i förhållande till den uppmätta njurfunktionen vid olika sjukdomstillstånd. För att förbättra kunskapsläget behövs mer forskning och särskilt väl designade jämförande studier som innefattar stora grupper av patienter med t ex onormal kroppsvikt, metabola rubbningar, inflammatoriska sjukdomar, infektionssjukdomar, leversjukdom och olika typer av läkemedelsbehandling, särskilt steroider. Det är också nödvändigt att använda väl beskrivna, kalibrerade och reproducerbara analysmetoder, något som hittills saknats helt för cystatin C. En viktig kunskapslucka gäller intensivvårdspatienter där studier saknas, vilket kan bero på att det är svårt att genomföra mätning av GFR i den kliniska situationen.

Table 3.3.3 Solid organ transplant patients.

Author Year Country Reference	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%; 95% CI)/ Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Berding et al 2010 [10] Germany	To assess creatinine and cystatin C-based estimation of GFR in children after liver transplantation	Cross-sectional Liver-transplanted children (n=48, 32 M/16 F) Mean age at follow-up: 12 (5–18) Mean age at liver transplantation: 6 (5–16) years GFR: 62±20 (11–114) mL/min/1.73 m ² All patients were on immunosuppressive treatment including corticosteroids. 62% were on corticosteroids (type and doses not given)	p-creatinine (Crea Plus®, not specified if IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equation</u> Schwartz (modified according to Filler) s-cystatin C (PENIA, nephelometer BN2) <u>eGFR (cystatin C) equation</u> Filler	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	P30 not given Individual bias (%; 95% CI) Schwartz 31 (–323; 103) Filler 6 (–31; 45) eGFR (cystatin C) Filler appears better than eGFR (creatinine) Schwartz	Low p-creatinine method not specified if IDMS-traceable. No formal statistical testing between methods reported
Boudville et al 2009 [4] Australia	To compare creatinine and cystatin C-based estimation of GFR in liver transplant patients	Cross-sectional Liver transplant patients (n=41, 22 M/19 F) Age: 56±13 years GFR: 58±20 mL/min/1.73 m ² s-cystatin C only analysed in 30 patients. GFR: <60 mL/min/1.73 m ² (n=23) All patients were on immunosuppressive treatment including corticosteroids (proportion of patients on corticosteroids, type and doses not given)	<u>s-creatinine (kinetic colorimetric, IDMS-traceable), eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD s-cystatin C (immuno-nephelometry Dade Behring BNII) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Hoek Larsson Filler Le Bricon	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	CG 63 (48; 78)/–7.3 MDRD 80 (68; 92)/–7.6 Hoek 73 (59; 87)/10.2 Larsson 60 (45; 75)/12.8 Filler 23 (10; 36)/23.5 Le Bricon 86 (75;97)/3.4 GFR <60 mL/min/1.73 m ² CG 55 (35; 75)/–10.1 MDRD 86 (72; 100)/–1.7 Hoek 93 (83; 100)/0.98 Larsson 71 (52; 90)/4.0 Filler 21 (4; 38)/19.5 Le Bricon 79 (62; 96)/–6.0	Moderate s-cystatin C only analysed in 30 patients. Small subgroup <60 mL/min/1.73 m ² , n=23. No formal statistical testing between different methods or formulas

The table continues on the next page

Table 3.3.3 continued

Author Year Country Reference	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%; 95% CI)/ Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Daniel et al 2004 [15] France	To compare cystatin C and creatinine clearance for detection of renal failure in renal transplant patients	Cross-sectional Renal transplant patients (n=60, 39 M/21 F) 103 blood samples Age: 40±12 years GFR: 25–130 mL/min/1.73m ² All patients were on immuno-suppressive treatment, including corticosteroids (proportion of patients on corticosteroids, type and doses not given)	s-creatinine (kinetic colorimetric technique using picric acid, not specified if IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equation</u> CG s-cystatin C (immuno-nephelometry Dade Behring BNII Automat) Crude 1/cystatin C	Renal inulin clearance	Specific numerical data not given No significant differences in sensitivity and specificity using ROC curves at GFR 60 and 90 mL/min/1.73 m ² between different methods and formulas reported	Low s-creatinine method not specified if IDMS-traceable. Only eGFR (creatinine). CG and crude 1/ cystatin C No numerical data. No formal statistical testing presented
Delanaye et al 2007 [17] Belgium	To compare eGFR estimates using creatinine and cystatin C-based formulas in heart transplant patients	Cross-sectional Heart transplant patients (n=27, 22 M/5 F) Age not given GFR: 8–75 mL/min/1.73 m ² All patients were on immuno-suppressive treatment including corticosteroids. 73% were on corticosteroids (type and doses not given)	s-creatinine (kinetic rate compensated Jaffe method, not specified if IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equation</u> MDRD s-cystatin C (particle-enhanced nephelometric method) <u>eGFR (cystatin C) equation</u> Rule	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	MDRD 43 (24; 62)/2.2 Rule 67 (49; 85)/6.9 No statistical difference between methods Overall poor predictive performance of both eGFR (creatinine) and eGFR (cystatin C) vs measured GFR	Low s-creatinine method not specified if IDMS-traceable Small sample, n=27. Patient characteristics poorly described

The table continues on the next page

Table 3.3.3 continued

Author Year Country Reference	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%; 95% CI)/ Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Maillard et al 2008 [1] France	To compare eGFR estimates using cystatin C- and creatinine-based formulas in renal transplant patients	Cross-sectional Renal transplant patients (n=120, 82 M/38 F) Mean age: 53 (22–77) years GFR: 13–119 mL/min/1.73 m ² All patients were on immuno-suppressive treatment, including corticosteroids. 63% of patients on corti-costeroids (type not given), mean dose 4.4 mg/day	s-creatinine (enzymatic, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equation</u> MDRD s-cystatin C (immuno-nephelometry Dade Behring BNII) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Hoek Larsson Filler Le Bricon Rule	Renal inulin plasma clearance	MDRD 58 (49; 67)/8.7 Hoek 82 (75; 89)/–4.0 Larsson 68 (60; 76)/–5.9 Filler, 71 (63; 79)/5.1 Le Bricon 78 (71; 86)/2.8 Rule 81 (74; 88)/–5.0 eGFR (cystatin C) equations Hoek, Filler, Le Bricon and Rule were significantly more accurate than eGFR (creatinine) MDRD, p<0.01	Moderate Creatinine analysis calibrated by the authors which might contribute to uncertainty
Yeo et al 2010 [3] Republic of Korea	To compare creatinine and cystatin C-based eGFR renal transplant patients	Cross-sectional Renal transplant patients (n=102, 58 M/44 F, early post-operative (2–29 days), stable patients) Age: 42±10 years GFR: 41–124 mL/min/1.73 m ² GFR <60 mL/min/1.73 m ² (n=16) All patients were on immuno-suppressive treatment. 92% were on corticosteroids (prednisone), average dose 24 mg/day	s-creatinine (compensated kinetic Jaffe method, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD s-cystatin C (particle-enhanced turbidometric immunoassay) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Hoek Larsson Filler Le Bricon Rule Maclsaac Orebro-cys	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	All patients CG 89 (83; 95)/4.2 MDRD 94 (89; 99)/0.3 Hoek 76 (68; 84)/–12.7 Larsson 65 (56; 74)/–8.2 Filler 78 (70; 86)/0.03 Le Bricon 85 (78; 92)/–6.4 Rule 75 (67; 83)/–12.8 Maclsaac 82 (74; 90)/–8.0 Orebro-cys 76 (68; 84)/0.9 GFR <60 mL/min/1.73 m ² CG 62 (38; 86)/10.7 MDRD 94 (82; 100)/3.7 Hoek 81 (62; 100)/–2.1 Larsson 69 (46; 92)/–1.0 Filler 69 (46; 92)/6.5 Le Bricon 75 (67; 83)/4.7 Rule 81 (62; 100)/–3.4 Maclsaac 69 (46; 92)/1.7 Orebro-cys 69 (46; 92)/0.9	Moderate No formal statistical testing between methods and formulas. High corti-costeroids doses may have influenced s-cystatin C levels

The table continues on the next page

Table 3.3.3 continued

Author Year Country Reference	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%), 95% CI/ Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Zahran et al 2007 [2] Canada	To compare creatinine- and cystatin C-based eGFR in renal transplant patients	Cross-sectional Renal transplant patients (n=103, 63 M/40 F) Age: 47±14 years GFR: 12–122 mL/min/1.73 m ² GFR <60 mL/min/1.73 m ² (n=80) All patients were on immuno- suppressive treatment. 100% of patients on corticoste- roids (type and doses not given)	s-creatinine (enzymatic, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD s-cystatin C (enzyme linked immunosorbent) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Hoek Larsson Filler Le Bricon Rule Maclsaac	Renal silustrin (an inulin analogue) clearance	GFR >60 mL/min/1.73 m ² CG 61 (41; 81)/–0.04 MDRD 61 (41; 81)/–19.9 Hoek 45 (25; 65)/–23.5 Larsson 36 (16; 56)/–23.9 Filler 45 (25; 65)/–25.5 Le Bricon 50 (30; 70)/–16.9 Rule 41 (21; 61)/–18.2 Maclsaac 36 (16; 56)/24.8 GFR <60 mL/min/1.73 m ² CG 44 (33; 55)/15.5 MDRD 69 (59; 79)/3.4 Hoek 58 (47; 69)/3.3 Larsson 54 (43; 65)/–2.3 Filler 57 (46; 68)/6.9 Le Bricon 53 (42; 64)/10.3 Rule 54 (43; 65)/–0.9 Most eGFR (creatinine) equations were more accurate than eGFR (cystatin C)	Moderate No formal statistical testing between methods or formulas was reported

CG = Cockcroft-Gault; CI = Confidence interval; ⁵¹CR-EDTA = Chromium Ethylenedia-
minetetracetate acid; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; F = Female; GFR =
Glomerular filtration rate; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; M = Male;
MDRD = Modification of diet in renal disease; p-creatinine = Plasma-creatinine;
ROC = Receiver operating curve; s-creatinine = Serum-creatinine; s-cystatin C =
Serum-cystatin C

Table 3.3.4 Patients with diabetes.

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design, Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test, eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%; 95% CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Beauvieux et al 2007 [6] France	To compare creatinine and cystatin C-based equations to predict GFR in patients with diabetes	Cross-sectional Patients with diabetes (n=124, 78 M/46 F, 36 T1D/88 T2D) Age: 62±13 (19–83) years GFR: 56.1±35.3 (8–164) mL/min/1.73 m ² (same patients as in [19])	s-creatinine (Jaffe, bichromatic, not specified if IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD rMDRD MC s-cystatin C (particle-enhancing immunonephelometry, N latex CysC, Dade Behring) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Arnal-Dade Rule Maclsaac Tan	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	CG 50 (41; 59) MDRD 68 (60; 76) rMDRD 64 (56; 72) MC 62 (54; 70) Arnal-Dade 64 (56; 72) Rule 67 (59; 75) Maclsaac 55 (46; 64) Tan 59 (50; 68) Mean bias not given	Moderate s-creatinine method not specified if IDMS-traceable No formal statistical testing between methods

The table continues on the next page

Table 3.3.4 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design, Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test, eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%), 95% CI Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Chudleigh et al 2009 [5] United Kingdom	To compare the performance of the MDRD equation with a selection of cystatin C-based formulas for estimation of GFR in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes	Cross-sectional Normoalbuminuric T2D (n=106, 83 M/23 F) Age: 60.9±8.7 years GFR: 104.5±20.1 (~50–160) mL/min/1.73 m ²	s-creatinine (Johnson & Johnson dry-slide system, not specified if IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equation</u> MDRD s-cystatin C (colorimetric immunoassay) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Perkins Arnal Rule Maclsaac Tan Stevens (age) <u>eGFR (combined creatinine and cystatin C)</u> Stevens (combined)	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	MDRD 65 (56; 74)/-27.1 Perkins 64 (55; 73)/20.0 Arnal 75 (66; 83)/-2.8 Rule 68 (59; 77)/-14.5 Maclsaac 85 (78; 92)/-2.4 Tan 84 (77; 91)/-2.9 Stevens (age) 75 (66; 83)/-8.5 Stevens (combined) 78 (70; 86)/-18.9 Maclsaac and Tan performed better than MDRD, p<0.05	Moderate s-creatinine method not specified if IDMS-traceable

The table continues on the next page

Table 3.3.4 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design, Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test, eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%), 95% CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Iliadis et al 2011 [7] Greece	To compare eGFR values with measured GFR in patients with type 2 diabetes and a broad range of renal function	Cross-sectional Type 2 diabetes patients (n=460, 216 M/244 F) Age: 65±10 years GFR: 73±23 mL/min/1.73 m ² GFR 30–59 mL/min/1.73 m ² (n=145)	p-creatinine (Roche, Jaffe Gen.2, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> MDRD CKD-EPI S-Cystatin C (Tina- quant, particle-enhanced immunoturbimetric) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Perkins Arnal Rule Maclsaac Stevens Stevens (age) Tan Grubb Tidman Flodin	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	All patients MDRD 79 (75; 83)/7.5 CKD-EPI 81 (77; 85)/7.1 Perkins 35 (31; 39)/24.6 Arnal 72 (68; 76)/1.1 Rule 74 (70; 78)/-6.9 Maclsaac 71 (67; 75)/6.3 Stevens 78 (74; 82)/-3.3 Stevens (age) 87 (84; 90)/5.1 Tan 71 (67; 75)/5.1 Grubb 47 (42; 52)/12.5 Tidman 62 (58; 66)/10.6 Flodin 60 (56; 64)/6.7 GFR 30–59 mL/min/ 1.73 m ² MDRD 69 (65; 73)/7.5 CKD-EPI 63 (59; 67)/9.1 Perkins 24 (20; 28)/23.9 Arnal 68 (64; 72)/1.0 Rule 70 (66; 74)/-3.3 Maclsaac 64 (60; 68)/9.6 Stevens 77 (73; 81)/-0.3 Stevens (age) 84 (81; 87)/4.2 Tan 64 (60; 68)/7.7 Grubb 54 (49; 59)/2.0 Tidman 57 (52; 62)/9.9 Flodin 61 (54; 70)/2.9	Moderate No formal statistical testing between methods or formulas. An attempt to calibrate cystatin C measurements using a regres- sion equation did not improve the accuracy of cystatin C- based formulas consistently

The table continues on the next page

Table 3.3.4 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design, Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test, eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%), 95% CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Perkins et al 2005 [19] USA	To assess how well serum cystatin C detect trends in renal function over time when GFR is normal or elevated in patients with type 2 diabetes	Cross-sectional Patients with T2D (Pima Indians/native American, n=30, 18 M/12 F) with GFR >120 mL/min/1.73 m ² Age: 40±9 years BMI: 33±7 kg/m ² GFR: 153±27 mL/min/1.73 m ² (all measurements, n=144)	s-creatinine (modified picrate method of Jaffe calibrated to Cleveland clinic) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD s-cystatin C (Dade Behring) 100/s-cystatin C	Renal iothalamate clearance	P30 and mean bias not given 95% CI of difference between index and reference method (Bland-Altman) CG -42; 73 MDRD -43; 39 100/cystatin C -30; 32	Low Only crude 100/cystatin C Small population, n=30. No formal statistical testing between methods
Rigalleau et al 2008 [20] France	To assess if analysis of cystatin C improves the estimation of glomerular filtration rate (GFR) in patients with diabetes	Cross-sectional Patients with diabetes (n=124, 78 M/46 F, 36 T1D/88 T2D) with a wide range of GFR Age: 62±13 (19–83) years GFR: 56±35.3 (8–164) mL/ min/1.73 m ² GFR <60 mL/min/1.73 m ² (n=76) (same patients as in [6])	s-creatinine (Jaffe method, not specified if IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD MC s-cystatin C (N Latex) Crude cystatin C eGFR (combined creatinine and cystatin C) Rule (composite)	Renal ⁵¹ Cr-EDTA clearance	All patients P30 and mean bias not given AUC (%), 95% CI) GFR <60 mL/min/1.73 m ² CG 87 (81; 93) MDRD 94 (90; 98) MC 94 (90; 98) Cystatin C 96 (93; 99) Both s-cystatin C and eGFR (creatinine) MDRD perform better than eGFR (creatinine) CG, p<0.05 eGFR (combined crea- tinine and cystatin C). Rule (composite) has high precision (difference from measured GFR p=NS, but underestimate high GFR Bland-Altman p<0.001)	Low s-creatinine method not specified if IDMS- traceable. Only crude cystatin C

The table continues on the next page

Table 3.3.4 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design, Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test, eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%; 95% CI)/ Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Willems et al 2009 [24] Belgium	To assess the predictive value of serum cystatin C in patients with diabetes with normal serum creatinine	Cross-sectional Patients with diabetes (n=67, 29 M/38 F, 21 T1D/46 T2D) with normal creatinine (men 0.72–1.17, women 0.55–0.96 mg/dL) Mean age: 52 (21–74) years GFR: 118±40 (44–328) mL/ min/1.73 m ²	s-creatinine (Jaffe rate, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD s-cystatin C (BNII) Crude cystatin C	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	P30 and mean bias not given AUC (%; 95% CI) GFR <80 mL/min/1.73 m ² CG 63 (51; 75) MDRD 83 (74; 92) s-cystatin C 75 (65; 85) s-cystatin C equal to MDRD and better than but no p-value reported	Low Only crude s-cystatin C. No formal statistical testing between methods reported

AUC = Area under the curve; BMI = Body mass index; CG = Cockcroft-Gault; CI = Confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ⁵¹CR-EDTA = Chromium Ethylenediaminetetraacetate acid; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; F = Female; GFR = Glomerular filtration rate; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; M = Male; MC = Mayo clinic equation; MDRD = Modification of diet in renal disease; p-creatinine = Plasma-creatinine; RMDRD = Revised modification of diet in renal disease; s-creatinine = Serum-creatinine; s-cystatin C = Serum-cystatin C; T1D = Type 1 diabetes; T2D = Type 2 diabetes

Table 3.3.5 Patients with various diseases.

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%; 95%CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Beringer et al 2010 [11] USA	To compare the predictive performance of four equations for estimating GFR relative to measured GFR in patients with HIV	Cross-sectional HIV infected patients on treatment (n=22, 16 M/6 F) Mean age: 51 (42–60) years BMI: 27 (22–30) kg/m ² GFR: 50–145 mL/min/1.73 m ²	s-creatinine (enzymatic, not specified if IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD s-cystatin C (Dade Behring) <u>eGFR (cystatin C) equation</u> Rule eGFR (combined creatinine and cystatin C) equation Stevens (combined)	¹²⁵ Iothalate plasma clearance	CG 50 (29; 71)/–9.2 MDRD 64 (44; 84)/–13.2 Rule 68 (48; 88)/–23.4 Stevens (combined) 77 (59; 95)/–16.8 No statistical differences between methods	Low s-creatinine method not specified if IDMS-traceable Small study, n=22. 2 patients with low BMI
Bölke et al 2011 [13] Germany	To determine the best method for GFR estimation in head neck cancer (HNC) patients in order to discriminate for the cut-off of 60 mL/min/1.73 m ²	Cross-sectional Patients with head and neck cancer (HNC) (n=52, 22 M/30 F) No age given GFR: 37–105 mL/min/1.73 m ² Patients with high-dose steroids (type and dose not defined or given) were excluded from the study	p-creatinine (Crea Plus®, enzymatic, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD Wright s-cystatin C (particle-enhancing immunonephelometry, N latex CysC, Siemens) eGFR (cystatin C) equations Hoek Larsson Dade-Behring	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	CG 50 (36; 64) MDRD 63 (50; 76) Wright 79 (68; 90) Hoek 81 (70; 92) Larsson 48 (34; 64) Dade-Behring 40 (27; 53) Mean bias not given	Moderate Some uncertainty regarding s-creatinine method

The table continues on the next page

Table 3.3.5 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%; 95%CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Blufpand et al 2011 [12] The Netherlands	To assess the relationship of cystatin C and creatinine- based equations with renal function in children receiving treatment for malignancy	Cross-sectional Children during, or up to 3 months after, treatment for malignancy (n=68, 50 M/18 F) Mean age: 3.2 (1.4–7.8) years <u>GFR 114±25.5 mL/min/1.73 m²</u> >90 mL/min/1.73 m ² (n=53) 60–90 mL/min/1.73 m ² (n=13) <60 mL/min/1.73 m ² (n=2) <u>Aetiology of malignancy</u> Leukemia/lymphoma (n=9) Brain tumour (n=18) Neuroblastoma (n=3) Osteosarcoma (n=2) Hepatoblastoma (n=5) Rhabdomyosarcoma (n=4) Wilms tumour (n=1) Retinoblastoma (n=26) Patients were excluded if they had received gluco- corticosteroids within 10 days prior to clearance	p-creatinine (kinetic Jaffe method converted to IDMS standard) <u>eGFR (creatinine) equation</u> “new” Schwartz (2009) s-cystatin C (particle-enhancing immu- nonophelometry assay PENIA; Siemens on a Behring Nephelometer II) <u>eGFR (cystatin C) equation</u> Filler	Plasma Inulin clearance	Schwartz 72 (61; 83)/–14.3 Filler 82 (73; 91)/–7.3	Moderate Some uncertainty regarding p-creatinine method No formal statistical testing between methods reported

The table continues on the next page

Table 3.3.5 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%), 95%CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Damman et al 2012 [14] The Netherlands	To assess the relationship of cystatin C and creatinine-based equations with renal function in patients with chronic heart failure	Cross-sectional Clinically stable systolic CHF patients with a left ventricular ejection fraction (LVEF) <45% (n=102) GFR: 75±27 mL/min/1.73 m ² GFR ≥60 mL/min/1.73 m ² (n=not given) GFR ≥30 mL/min/1.73 m ² (n=not given)	p-creatinine (automated enzymatic method, Eastman Kodak) <u>eGFR (creatinine) equations</u> MDRD MDRD (simplified) s-cystatin C (immuno-nephelometry, Dade Behring BNII) 1/cystatin C	¹²⁵ Iothalate renal clearance during constant infusion	P30 and mean bias not given AUC (%) (95%CI) GFR ≥60 mL/min/1.73 m ² MDRD 98 (96; 100) MDRDs 98 (96; 100) 1/cystatin C 95 (90–100) GFR ≥30 mL/min/1.73 m ² MDRD 98 (95; 100) MDRDs 98 (95; 100) 1/cystatin C 99 (98; 100) No significant differences between AUCs at any level of GFR	Low p-creatinine method not specified if IDMS-traceable
Delanaye et al 2009 [16] Belgium	To study precision of cystatin C-based equations in patients with anorexia nervosa	Cross-sectional Patients with anorexia nervosa (n=27, 2 M/25 F) Age: 30±13 years BMI: 15±2 kg/m ² GFR: 68±23 (13–134) ml/min	s-creatinine (compensated Jaffe, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD s-cystatin C (immuno-nephelometric, Dade Behring) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Rule Larsson Levey1 Levey2 Levey3	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	CG 63 (45; 81) MDRD 30 (13; 47) Rule 56 (37; 75) Larsson 30 (13; 47) Levey1 30 (13; 47) Levey2 26 (10; 42) Levey3 15 (2; 28) Both eGFR (creatinine) and eGFR (cystatin C) overestimate GFR in anorexia especially when GFR ≤60 ml/min (mean bias 18–51 ml/min)	Low Small study. No formal statistical testing between groups. P30 not given in subgroup ≤60 ml/min

The table continues on the next page

Table 3.3.5 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%; 95%CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Olsson et al 2010 [18] Sweden	To decide whether cystatin C or creatinine eGFR is preferred in monitoring lithium treated patients	Cross-sectional All patients on lithium treatment in a psychiatric clinic (n=201, 84 M/117 F) Age: 53±14 (23–90) years Duration of lithium treatment Age: 12±9 (0.3–42) years GFR: 82±19 (25–138) mL/min/1.73 m ² 111 patients performed iohexol plasma clearance	s-creatinine (enzymatic, not specified if IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equation</u> MDRD s-cystatin C (Dako) <u>eGFR (cystatin C) equation</u> Grubb 2005	iohexol plasma clearance	P30 not given AUC (%; 95% CI) MDRD Sensitivity 72 (66; 78) Specificity 85 (80; 90) Mean bias –3.3 (–33; 27) Grubb 2005 Sensitivity 61 (54; 68) Specificity 94 (91; 97) Mean bias 14.6 (–26; 55) eGFR (cystatin C) not superior to eGFR (creatinine) MDRD in monitoring lithium treated patients	Low s-creatinine, but not s-cystatin C blood sampling timed with iohexol clearance. No formal statistical testing between methods and formulas presented
Rombach et al 2010 [21] The Netherlands	To determine the value of creatinine and cystatin C-based formulas for the estimation of GFR in Fabry patients	Cross-sectional Patients with Fabrys disease treated with algasidase α or β (n=36, 20 M/16 F) Mean age: 46.5 (17.1–72.5) years GFR: 15.5–148.6 mL/min/1.73 m ²	S- creatinine (enzymatic, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD aMDRD CKD-EPI s-cystatin C (N latex kit) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Larsson Hoek Rule <u>eGFR (combined creatinine and cystatin C) equation</u> Stevens (combined)	¹²⁵ Iothalate plasma clearance	Mean bias not given CG 69 (54; 84) MDRD 74 (60; 88) aMDRD 78 (64; 92) CKD-EPI 74 (60; 88) Larsson 78 (64; 92) Hoek 80 (67; 93) Rule 88 (77; 99) Stevens (combined) 82 (69; 95)	Low Small study. Plasma samples not drawn at the same time as reference test was performed. No formal statistical testing between methods and formulas presented

The table continues on the next page

Table 3.3.5 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (%), 95%CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Segarra et al 2011 [22] Spain	To evaluate the performance of the CKD-EPI equation and four cystatin C-based equations compared with measured GFR in hospitalized patients with stable renal function including malnourished patients and patients with liver cirrhosis	Cross-sectional Random sample of hospitalized patients (n=3114) Malnourished patients (biochemical definition*) (n=1 555) GFR: 76±26 mL/min/1.73 m ² Liver cirrhosis or Child's Class C** (n=63) GFR: 89±41 mL/min/1.73 m ² * Elmore's equation (total lymphocyte count, serum albumin level) ** Child-Pugh classification	p-creatinine (Roche Lab "compensated" IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equation</u> CKD-EPI s-cystatin C (immune-nephelometry, Dade Behring BNII) <u>eGFR (cystatin C) equations</u> Stevens Stevens (age) Grubb <u>eGFR (combined creatinine and cystatin C) equation</u> Stevens (combined)	Iohexol plasma clearance	Malnourished patients CKD-EPI 70 (66; 74)/5.9 Stevens 78 (74; 82)/0.6 Stevens (age) 85 (82; 88)/1.0 Grubb 86 (83; 89)/1.3 Stevens (combined) 58 (54; 62)/7.8 Liver cirrhosis or Child's Class C CKD-EPI 77 (73; 81)/4.2 Stevens 80 (76; 84)/0.1 Stevens (age) 79 (75; 83)/-0.7 Grubb 79 (75; 83)/-0.3 Stevens (combined) 76 (72; 80)/8.7	Low No population characteristics in subgroups. Definition of malnutrition questionable. Plasma clearance may be inappropriate in patients with severe ascites. No formal statistical testing between different methods or formulas
Wang et al 2009 [23] China	To assess cystatin C as an early marker of renal dysfunction (GFR) after CABG operation	Cross-sectional Early postoperative CABG-patients (n=61, 35 M/26 F) Age: 65.1±11.7 years GFR: 104±25 mL/min/1.73 m ² GFR <60 mL/min/1.73 m ² (n not given)	s-creatinine (kinetic Jaffe, IDMS-traceable) <u>eGFR (creatinine) equations</u> CG MDRD s-cystatin C (particle-enhanced immuno-nephelometric method Dade Behring) 1/s-cystatin C	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	P30 and mean bias not given GFR <60 mL/min/1.73 m ² AUC (%), 95% CI) CG 85 (76; 94) MDRD 84 (75; 93) 1/s-Cystatin C 96 (91; 100) 1/s-Cystatin C performed better than CG and MDRD, p=0.033	Low Only crude 1/s-cystatin C

The table continues on the next page

Table 3.3.5 continued

Author Year Reference Country	Aim(s)	Study design Population-characteristics (number of subjects/patients, male/female, age, GFR) Setting	Index test eGFR (creatinine) equations eGFR (cystatin C) equations	Reference test	Results P30 (% , 95%CI) Mean bias mL/min/ 1.73 m ²	Study quality Comments
Xirouchakis et al 2011 [25] United Kingdom	To compare cystatin C and creatinine GFR formulas with measured GFR by ⁵¹ Cr-EDTA in cirrhotic patients of different aetiology	Cross-sectional Pooled patients with liver cirrhosis (n=74, 46 M/28 F) Age: 49±9.2 years GFR: 15–156 mL/min/1.73 m ² 26 patients with GFR ≤70 mL/min/1.73 m ² <u>Aetiology of liver cirrhosis</u> Alcohol (n=12) Viral (n=28) Cryptogenic (n=13) PBC (n=14) Autoimmune (n=3) HCC (n=15) Other (n=4)	s-creatinine (compen- sated kinetic Jaffe, enzymatic Jaffe, not specified if IDMS- traceable) <u>eGFR (creatinine) equation</u> MDRD s-cystatin C (immuno- nephelometry, Dade Behring) <u>eGFR (cystatin C) equation</u> Hoek	⁵¹ Cr-EDTA plasma clearance	Mean bias not given MDRD 64 (53; 75) Hoek 68 (57; 79) p<0.05 GFR ≤70 mL/min/1.73 m ² P30 (% , 95% CI) CG 61 (42; 80) MDRD 46 (27; 65) Hoek 42 (23; 61) eGFR (cystatin C) Hoek no additional benefit over eGFR (creatinine) MDRD Both eGFR (cystatin C) and eGFR (creatinine) overestimate measured GFR especially in patients with GFR ≤70 mL/min/1.73 m ² (no data given)	Low Different crea- tinine methods, not specified if IDMS-traceable. No statistics given. No formal statistical testing between methods and formulas presented. Plasma clearance may be in- appropriate in patients with severe ascites. Heterogeneous population. Small subgroup

aMDRD = Abbreviated modification of diet in renal disease; AUC = Area under the curve; BMI = Body mass index; CABG = Coronary artery bypass graft; CG = Cockcroft-Gault; CHF = Chronic heart failure; CI = Confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ⁵¹CR-EDTA = Chromium Ethylenediaminetetracetate acid; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; F = Female; GFR = Glomerular filtration rate; HIV = Human immunodeficiency virus; IDMS = Isotope dilution mass spectrometry; M = Male; MDRD = Modification of diet in renal disease; p-creatinine = Plasma-creatinine; s-creatinine = Serum-creatinine; s-cystatin C = Serum-cystatin C

Referenser

1. Maillard N, Mariat C, Bonneau C, Mehdi M, Thibaudin L, Laporte S, et al. Cystatin C-based equations in renal transplantation: moving toward a better glomerular filtration rate prediction? *Transplantation* 2008; 85:1855-8.
2. Zahran A, Qureshi M, Shoker A. Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 2659-68.
3. Yeo Y, Han DJ, Moon DH, Park JS, Yang WS, Chang JW, et al. Suitability of the IDMS-Traceable MDRD Equation Method to Estimate GFR in Early Postoperative Renal Transplant Recipients. *Nephron Clin Pract* 2010;114:108-17.
4. Boudville N, Salama M, Jeffrey GP, Ferrari P. The inaccuracy of cystatin C and creatinine-based equations in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 2926-30.
5. Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Luzio S, Owens DR. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1274-8.
6. Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1988-94.
7. Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, Makedou A, Moraliadis E, Gotzamani-Psarakou A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia* 2011;54: 2987-94.
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
9. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:9.
10. Berding G, Geisler S, Melter M, Marquardt P, Luhr A, Scheller F, et al. Estimation of glomerular filtration rate in liver-transplanted children: comparison of simplified procedures using ⁵¹Cr-EDTA and endogenous markers with Sapirstein's method as a reference standard. *Pediatr Transplant* 2010;14:786-95.
11. Beringer PM, Owens H, Nguyen A, Mordwinkin N, Louie S, Mak M, Sattler F. Estimation of glomerular filtration rate by using serum cystatin C and serum creatinine concentrations in patients with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2010;30:1004-10.
12. Blufpand HN, Tromp J, Abbink FC, Stoffel-Wagner B, Bouman AA, Schouten-

- van Meeteren AY, et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:262-7.
13. Bölke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K, et al. Cystatin C – a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011;187:191-201. Epub 2011 Feb 24.
14. Damman K, van der Harst P, Smilde TDJ, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure. *Heart* 2012;98:319-24.
15. Daniel JP, Chantrel F, Offner M, Moulin B, Hannedouche T. Comparison of cystatin C, creatinine and creatinine clearance vs. GFR for detection of renal failure in renal transplant patients. *Ren Fail* 2004;26:253-7.
16. Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, et al. Estimation of GFR by different creatinine- and cystatin-C-based equations in anorexia nervosa. *Clin Nephrol* 2009;71:482-91.
17. Delanaye P, Nellessen E, Cavalier E, Depas G, Grosch S, Defraigne JO, et al. Is cystatin C useful for the detection and the estimation of low glomerular filtration rate in heart transplant patients? *Transplantation* 2007;83:641-4.
18. Olsson CL, Rippe B, Bendz H. A comparison of plasma cystatin C and plasma creatinine for the screening of renal function in lithium-treated patients. *Clin Nephrol* 2010;74:132-40.
19. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-12.
20. Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:482-9.
21. Rombach SM, Baas MC, ten Berge IJ, Krediet RT, Bemelman FJ, Hollak CE. The value of estimated GFR in comparison to measured GFR for the assessment of renal function in adult patients with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2549-56.
22. Segarra A, de la Torre J, Ramos N, Quiroz A, Garjau M, Torres I, et al. Assessing Glomerular Filtration Rate in Hospitalized Patients: A Comparison Between CKD-EPI and Four Cystatin C-Based Equations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2411-20.
23. Wang QP, Gu JW, Zhan XH, Li H, Luo XH. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Clin Biochem* 2009;46:495-500.

24. Willems D, Wolff F, Mekhali F, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem* 2009;42:108-10.
25. Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E, Manousou P, Calvaruso V, Pleguezuelo M, et al. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:84-92.
26. Pöge U, Gerhardt T, Bokenkamp A, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period--influence of corticosteroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2858-63.

4. Etiska aspekter

Bedömning av etiska och sociala aspekter är en viktig del av SBU:s utvärderingar. Efter en sammanfattande beskrivning av bakgrunden, diskuteras i detta kapitel etiska frågor som kan uppkomma vid rutinmässig skattning av njurfunktionen.

De etiska aspekterna diskuteras med utgångspunkt från de etablerade vårdetiska principerna att sträva efter att göra gott, att inte skada, att respektera patientens autonomi och att behandla alla patienter rättvist utifrån var och ens medicinska behov, med hänsyn tagen till totala vårdresurser och andra patientgruppers intressen.

Bakgrund

Mätning av njurfunktionen är en viktig del i utredningen av misstänkt primär njursjukdom eller av njurkomplikationer vid andra sjukdomar och för att följa förändring i funktionen hos patienter med konstaterad njursjukdom. Den vanligaste orsaken till provtagning är dock att njurfunktionsprov ingår i ett större ”provpaket”, t ex inför olika medicinska ingrepp, inläggning på sjukhus och vid mera allmänna hälsoundersökningar.

Som beskrivits ovan uttrycks njurarnas samlade funktion bäst genom bestämning av GFR och formler har utarbetats under senare år för att på basen av plasmakoncentrationen av kreatinin och/eller cystatin C skatta GFR (eGFR). När eGFR används som mått på njurfunktionen rapporteras resultatet av undersökningen med en siffra som direkt går att placera i intervallet 120 (fullgod njurfunktion) – 0 (helt upphävd njurfunktion) och det är då enklare både för läkaren och patienten att värdera undersökningsresultatet och eventuella förändringar i detta vid upprepad provtagning.

Rapportens syfte är att värdera noggrannheten och den kliniska användningen av sådana skattningar av GFR. Vid första påseende kan rutinmässig rapportering av eGFR som mått på njurfunktionen förefalla enbart fördelaktig och därför oproblematiske ur etisk synpunkt. En övergång till att generellt använda eGFR som mått på njurfunktionen kan dock vara förenat med vissa etiska problem som diskuteras i detta kapitel.

Vidare kan rutinmässig rapportering av ett skattat GFR-värde (eGFR) som mått på njurfunktionen vara förenat med fördelar och nackdelar som varierar beroende på om man utgår från den enskilda patienten eller vårdorganisationen. Dessa aktörers intressen måste vägas mot varandra.

Godhetsprincipen innebär att en diagnostisk eller terapeutisk åtgärd bör medföra något gott.

I de fall beräkning av eGFR tidigt avslöjar en kliniskt betydelsefull och behandlingskrävande njurfunktionsnedsättning som annars skulle ha missats uppstår inga etiska betänkligheter. Genom adekvat behandling och uppföljning kan hos en sådan patient en progredierande försämring av njurfunktionen stoppas eller åtminstone bromsas. Om utveckling av terminal njursvikt med behov av dialysbehandling eller njurtransplantation kan förhindras innebär detta en stor vinst för patienten. Eftersom behandling vid terminal njursvikt är mycket resurs- och kostnadskrävande medför det samtidigt en betydande ekonomisk vinst.

Många farmaka som i ometaboliserad form eller vilkas terapeutiskt aktiva eller potentiellt toxiska metaboliter utsöndras via njurarna doseras med hänsyn till njurfunktionen. En enkel och samtidigt tillförlitlig skattning av njurfunktionen som grund för dosering av såväl läkemedel som radiologiska kontrastmedel, så att avsedd behandlingseffekt och diagnostisk effekt uppnås samtidigt som risken för biverkningar minimeras, kan därför medföra uppenbara fördelar för såväl patient som vårdorganisation.

För att godhetsprincipen ska uppfyllas är det nödvändigt att skattningen av GFR är av god kvalitet. I stora oselektade patientpopulationer visar

eGFR beräknat med de mest använda kreatinin- respektive cystatin C-baserade formlerna god överensstämmelse med direkt uppmätt GFR. I flera vårdssituationer kan dock användandet av formler baserade på kreatinin eller cystatin C vara förenade med olika problem. Beräkning av eGFR baseras delvis på epidemiologiska data, vilket medför risk för systematisk överskattning eller underskattning av GFR hos individer som markant avviker från "normalpersonen" med avseende på kroppssammansättning, framför allt muskelmassa, eller följer en strikt vegetarisk diet. Detta gäller särskilt formler baserade på kreatinin. Beräkningar av eGFR med cystatin C-baserade formler påverkas mindre av muskelmassa eller diet men viss osäkerhet har rapporterats hos kraftigt överviktiga liksom hos individer med rubbad sköldkörtelfunktion. Den osäkerhet som följer av detta förefaller dock vara mindre än den som föreligger då man direkt försöker översätta en plasmakoncentration av kreatinin eller cystatin C till ett mått på GFR. I sig förefaller således rutinmässig rapportering av eGFR ha praktiska medicinska fördelar. Orden, eller i detta sammanhang snarare siffrorna, har dock en makt över tanken, och det är viktigt att det erhållna värdet för eGFR inte direkt tas för sanning utan bedöms i relation till den aktuella patienten och eventuella faktorer som kan påverka skattningen.

Inte skada

Kan införande av eGFR som rutinmetod för att skatta njurfunktionen skada patienten? Vid sidan om de problem som följer av osäkerheten (metodfelet) i eGFR kan "användningen" av eGFR för att klassificera en individ som njurfrisk eller njursjuk, enligt de riktlinjer som vunnit bred internationell acceptans, medföra problem. Som beskrivits ovan kan plasmakoncentrationen av kreatinin, den mest använda njurfunktionsmarkören, hos vissa individer, framför allt de med liten muskelmassa, ligga inom normalgränserna trots att GFR är sänkt. Hittills har flertalet läkare i sådana fall inte ansett att kriterierna för diagnos av kronisk njursvikt uppfyllts. Hos många äldre individer med åldersberoende minskning av muskelmassan ligger således plasmakoncentrationen av kreatinin kvar inom normalintervallet, trots att GFR minskat som följd av det normala åldrandet. I synnerhet hos äldre kan därför rutinmässig rapportering av eGFR medföra ett dilemma i och med att den normala

åldersberoende minskningen av GFR kan uppfattas som orsakad av en bakomliggande njursjukdom. I själva verket kommer 10–20 procent av uppenbarligen friska individer över 70 år att ha eGFR <60 mL/min/1,73 m² och, enligt gällande klassning, kronisk njursvikt grad 3. Hos vissa av dessa kommer det måttligt låga eGFR-värdet att avspegla en väl bevarad muskelmassa snarare än kronisk njursjukdom. Om ett lågt eGFR hos en äldre individ avspeglar en reell sänkning av GFR och i så fall, om den är ett led i det normala åldrandet eller är en följd av en progredierande njursjukdom kan enbart avgöras genom upprepad och/eller utvidgad provtagning och diagnostik. Hos ett litet antal individer kan sådan utredning avslöja aktiv progredierande njursjukdom som kräver speciell behandling och uppföljning. Den åldersberoende minskningen av GFR är däremot inte förenad med fortsatt minskning av njurfunktionen till terminalt stadium eller med ökad risk för en för tidig död. Hos ett, antagligen, väsentligt större antal äldre patienter kan rapportering av eGFR därför medföra omotiverad utredning och orsaka ökade vårdkostnader och risk för onödig ångslan hos patienterna.

I och med att ett eGFR-värde tydligare än en kreatinin- eller cystatin C-koncentration kan klassificera en individ som njurfrisk eller njursjuk, kan ett rapporterat eGFR-värde som falskklassificerar patienten som njursjuk motivera vidare utredning med olika potentiellt riskabla diagnostiska undersökningar. En sådan felaktig klassificering kan också orsaka ekonomisk skada, t ex kan patienten vägras liv- och sjukförsäkring eller gå miste om anställning som kräver friskintyg. Även ett korrekt eGFR-värde som avspeglar en måttligt sänkt njurfunktion kan naturligtvis medföra samma konkreta problem, men ett korrekt undersökningsresultat kan rimligen inte sägas utgöra ett etiskt dilemma. Ett ”falskt” normalt eGFR kan medföra att motiverad utredning och behandling inte genomförs, eller att läkemedel doseras felaktigt. Risken för felaktig klassificering förefaller dock vara mindre när njurfunktionen skattas och rapporteras som eGFR, än då den bedöms enbart utifrån plasmakoncentrationen av kreatinin eller cystatin C.

Autonomi

Autonomiprincipen innebär att man bör respektera individens rätt att bestämma över sig själv. I vårdsituationen betyder detta att en patient måste ges nödvändig information för att kunna ge sitt informerade samtycke till utredning och behandling. Det är dock knappast rimligt att låta en enskild patient bestämma vilken metod som ska användas för rutinmässig undersökning av sin njurfunktion. Men det är viktigt att komma ihåg att ord och siffror är laddade. Uppgift om eGFR innebär ett direkt och för patienten väsentligt mer lättfattligt mått på njurfunktionen jämfört med en uppgift om kreatinin- eller cystatin C-koncentrationen i plasma. Detta bör underlätta för behandlande läkaren att informera patienten, och också göra det lättare för patienten att få en riktig uppfattning om njurfunktionen. Med uppgiften om eGFR kan patienten också enkelt klassa sin njursjukdom enligt de riktlinjer som finns allmänt tillgängliga på internet och i andra medier. Läkaren måste därför ägna tillräcklig tid för adekvat information, så att inte patienter i onödan skräms av att kanske ha fått ett allmänt lugnande besked av sin läkare men själv eller via anhörig finner att deras eGFR klassas som tecken på allvarlig kronisk njursjukdom. Patienten måste förstå och acceptera att eventuell utredning eller behandling är nödvändig, eller varför vidare utredning och behandling inte behövs, trots att vederbörande klassificerats som njursjuk.

Rättvis principen

Rättvis principen innebär att alla har samma rätt till kvalificerad utredning och behandling vid sjukdom oavsett kön, ålder, etnicitet (ursprung), etc. Ur samhällets synvinkel är det också angeläget att tillgängliga resurser används så effektivt som möjligt. I allmänhet kan eGFR användas som rutinmässigt mått på njurfunktionen, men mer resurskrävande njurfunktionsundersökning kan behövas i särskilda fall. Rapportering av eGFR baserad på bestämning av kreatinin och cystatin C medför i sig obetydliga kostnader och bör kunna genomföras generellt. Det finns ett värde i att samma metod används över hela landet. Kostnaden för analys av cystatin C är för närvarande högre än för kreatinin men med ökat utnyttjande av cystatin C, kan prisskillnaden sannolikt minska.

Efter systematisk genomgång av litteraturen finner projektgruppen starkt vetenskapligt underlag för att endogent kreatininclearance inte är en tillförlitlig metod för mätning av njurfunktionen. Utmönstring av denna metod, som fortfarande används i stor omfattning, kan medföra betydande resursbesparing. Sett ur ett könsperspektiv kan som nämnts rutinmässig användning av eGFR som mått på njurfunktionen medföra att kliniskt betydelsefull sänkning av GFR upptäcks tidigare hos framför allt kvinnor där förekomsten av kronisk njursjukdom tidigare inte uppmärksammas i adekvat omfattning.

Ett problem rörande eGFR är att beräkningar baserade på kreatinin visar 10–20 procent skillnad mellan populationer av olika etnicitet. Det är inte klarlagt om dessa skillnader är genetiskt betingade, eller om de beror på annorlunda genomsnittlig kroppssammansättning eller på t ex miljö-, diet- eller andra livsstilsfaktorer. För att uppnå god överensstämmelse mellan skattat och uppmätt GFR, används vid beräkning med de formler som tagits fram i USA en korrektionsfaktor för ”afro-amerikaner”. Registrering av patientens etniska tillhörighet för beräkning av eGFR kan inte komma ifråga i Sverige. I USA rapporteras rutinmässigt eGFR med två värden, ett för ”afro-americans” och ett för ”all other races”, och den behandlande läkaren använder det ”passande” värdet. Kreatininbaserade beräkningar av eGFR (enligt MDRD) har också rapporterats ha sämre noggrannhet i japanska patientgrupper. Tillgängliga data antyder att noggrannheten i eGFR baserat på cystatin C däremot inte tycks påverkas av etnicitet. I Sverige med dess etniskt mera homogena population är dessa förhållanden ett mindre praktiskt problem, men cystatin C kan ändå i detta sammanhang ha en fördel framför kreatinin för skattning av eGFR. Samtidigt bör man notera att den osäkerhet i eGFR som kan bero på etnicitet delvis kan bero på skillnader i kroppskonstitution och kvantitativt inte är större än den som råder då njurfunktionen skattas hos individer som avviker från genomsnittspopulationen med avseende på t ex kroppssammansättning och andra medicinska faktorer.

En fråga av vidare omfattning är i vilken mån införande av rutinmässig rapportering av eGFR medför patientnytta och hur vårdresurser och sjukvårdskostnader påverkas. Tydlig ökning av antalet patienter som

remitterats till specialistklinik har rapporterats från bl a Australien, Kanada och USA [1]. Ökningen av remitterade patienter har i första hand gällt kvinnor och äldre. Sedan år 2006 är alla kliniskt kemiska laboratorier i Storbritannien skyldiga att rapportera eGFR som svar på alla analyser av plasmakreatinin. Detta har lett till en inte avsedd allmän screening av patienter utan uppenbara riskfaktorer för njur- eller hjärt- och kärlsjukdom. De närmast följande åren ökade antalet patienter som remitterades för njurmedicinsk utredning med drygt 250 procent, vilket medförde en markant ökning av väntetiderna för utredning [2]. Efter information till laboratorerna, primärvårdsläkarna och implementering av tydliga och enkla riktlinjer för omhändertagande av patienter med kronisk njursjukdom minskade denna siffra markant. Analys av data från drygt 160 000 patienter registrerade inom primärvården i olika delar av Storbritannien identifierade under ett år 147 incidenta patienter med eGFR <60 ml/min/1,73 m² per 10 000 individer. Enligt riktlinjerna var remittering till specialistklinik motiverad för en handfull patienter med CKD i stadium 4–5 och ett femtontal i stadium 3, medan drygt 125 patienter med CKD-stadium 3 bedömdes ha stabil njurfunktion och inte vara fall för remittering [3].

Framför allt i USA har många forskare och kliniker uppfattat det stora antalet patienter som med användande av eGFR i kombination med det nuvarande klassificeringssystemet bedöms ha kronisk njursjukdom som ett försummat och omfattande folkhälsoproblem och t o m talat om en epidemisk ökning av njursvikt. Den faktiska grunden för denna bedömning är dock mycket osäker eftersom uppgifter om motsvarande prevalenstal före införandet av nuvarande klassningssystem av njursjukdom saknas. Från vissa håll ifrågasätts också om den åldersberoende minskningen av GFR fortsatt ska bedömas som normal och inte som en behandlingsbar förändring. Det är också viktigt att notera att den kliniska effekten liksom kostnadseffektiviteten av ”tidig” upptäckt av nedsatt njurfunktion hos patienter utan kända riskfaktorer är osäker. Det finns ännu inga studier av effekten av blodtryckssänkning eller andra riskreducerande åtgärder hos patienter med lågt GFR som identifierats enbart genom laboratoriescreening. eGFR i kombination med det nuvarande klassifikationssystemet har liknats vid en trålar som fiskar med alltför finmaskig nät. Det kan finnas risk för misshushållning av

sjukvårdsresurser om generellt införande av eGFR som mått på njurfunktionen medför en icke avsedd storskalig screening.

Med användande av en Markovmodell jämförde man kostnad–nyttoförhållandet av rapportering av eGFR jämfört med enbart plasmakreatinin hos en hypotetisk grupp av 10 000 män i 60-årsåldern som under 18 år följdes med årliga kontroller [4]. Rapportering av eGFR medförde en liten ekonomisk fördel, men denna utplånades helt redan av en mycket obetydlig minskning av livskvaliteten som en följd av falskt diagnostiserad njursvikt. Vidare har screening avseende kronisk njursjukdom med användande av plasmakreatinin inte visat sig vara kostnadseffektiv i oselektade populationer eller subgrupper av individer med hypertoni eller hög ålder. Däremot har sådan screening av diabetespatienter visats medföra klinisk nytta till en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) som i andra sammanhang anses rimlig i den samhällsfinansierade hälsovården [5]. En säkrare riskprediktion tycks dock kunna uppnås om skattning av eGFR baseras på cystatin C och kombineras med bestämning av urinalbumin och andra rutinprover [6].

Sammanfattning

Generellt införande av eGFR som rutinmässigt mått på njurfunktionen kan medföra stora praktiska fördelar och är inte förenat med några betydande etiska problem. För att minimera risken för de tänkbara olägenheter, som diskuterats ovan, bör dock ett generellt införande av eGFR förenas med tydliga och enkla riktlinjer, liknande dem som finns i Storbritannien. Dessa bör riktas till framför allt primärvårdsläkare och röra värdering av eGFR, primär utredning, uppföljning och eventuell remittering av patienter med nedsatt njurfunktion till specialistklinik.

Referenser

1. Jain A, Hemmelgarn BR. Impact of estimated glomerular filtration rate reporting on nephrology referrals: a review of the literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:218-23.
2. Richards N, Harris K, Whitfield M, O'Donoghue D, Lewis R, Mansell M, et al. The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:556-61.
3. Klebe B, Irving J, Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Cooley R, et al. The cost of implementing UK guidelines for the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2504-12.
4. den Hartog JR, Reese PP, Cizman B, Feldman HI. The costs and benefits of automatic estimated glomerular filtration rate reporting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:419-27.
5. Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, Chiasson TC, Dong J, et al. Population based screening for chronic kidney disease: cost effectiveness study. *BMJ* 2010;341:c5869.
6. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011;305:1545-52.

5. Ekonomiska aspekter

Slutsats

Kostnadsberäkningar visar att kombinationen av cystatin C- och kreatininbaserade formler är kostnadseffektiv jämfört med formler som enbart använder cystatin C eller kreatinin för skattning av GFR hos patienter som remitterats för utredning av misstänkt nedsatt njurfunktion. Slutsatsen har inte evidensgraderats eftersom beräkningarna är baserade på en ekonomisk kalkyl.

Bakgrund och syfte

Nedsatt njurfunktion eller njursvikt (GFR <60 ml/min/1,73 m²) beräknas förekomma hos cirka 8 procent av befolkningen [1] och utgör därmed ett betydande hälsoproblem. Patienter med nedsatt njurfunktion löper ökad risk för framtida allvarlig njursjukdom liksom andra sjukdomar utanför området njursjukdomar. I Sverige tillkommer årligen cirka 1 100 behandlingskrävande fall med irreversibel njursvikt. Vid bestående terminal njursvikt fordras aktiv uremivård med dialys eller njurtransplantation. För närvarande behandlas i Sverige årligen cirka 8 500 patienter med dialys eller njurtransplantation till en kostnad på över 4 miljarder kronor. I det sammanhanget utgör analyskostnaden för att skatta njurfunktion med kreatinin och/eller cystatin C en mindre andel.

Med tidig upptäckt och behandling av nedsatt njurfunktion kan patientens livskvalitet förbättras, och tiden till eventuell allvarlig njursvikt förlängas. Falskt positiva diagnoser kan å andra sidan leda till onödiga utredningar och kostnader. De totala kostnaderna påverkas av såväl analysmetodens noggrannhet och kostnad, som kostnader som uppstår till följd av falskt positiva eller falskt negativa diagnoser.

Syftet med denna ekonomiska analys är att få en uppfattning om konsekvenserna när man inkluderar både kostnaden för själva analysen, analysmetodens noggrannhet och följderna av falskt positiva och falskt negativa utfall. Beräkningarna fokuserar på att jämföra kostnader för att diagnostisera nedsatt njurfunktion beroende på vilken analysmetod som används. Kostnaden för medelvärdet av skattat GFR utifrån en kreatinin- respektive cystatin C-formel jämförs med formler som enbart baseras på en av markörerna.

Frågeställningar

Vad är den totala kostnaden respektive kostnadseffektiviteten för skattat GFR med kreatinin-, cystatin C- respektive medelvärdesformel, dvs medelvärdet av de två formelskattningarna?

Metod

En litteratursökning baserad på de för projektet använda medicinska söktermerna, i kombination med hälsoekonomiska söktermer genererade 384 abstrakt varav fyra beställdes i fulltext. Ingen av studierna visade sig vara relevant enligt gällande frågeställningar och tillämpade kriterier för projektet.

Kostnadsberäkningarna avser jämförelser mellan kreatinin- och cystatin C med tillhörande formler eller ett medelvärde av de båda biomarkörerna, vilka samtliga används för att skatta GFR. Jämförelser görs inte med metoder som används för att mäta GFR, dvs plasmaclearance av ^{51}Cr -EDTA och jhexol, respektive renalt clearance av ^{51}Cr -EDTA och jhexol, eftersom dessa analysmetoder har avsevärt högre kostnad och inte används rutinmässigt.

Egna beräkningar

Beräkningarna baseras på patientdata från två studier, där man undersökte noggrannheten i skattningen av GFR med kreatinin-, cystatin C-, och medelvärdesformler jämfört med uppmätt GFR [2,3]. Båda studierna fann att medelvärdet gav högre noggrannhet än formler baserade på

de enskilda markörerna. Detta är också en generell slutsats i rapporten. Patienterna i de båda studierna hade remitterats för utredning av nedsatt njurfunktion (n=1 179). En viktad prevalens av nedsatt njurfunktion för de två populationerna beräknades till 58 procent. En sammantagen sensitivitet och specificitet beräknades, och värdena viktades baserat på antalet patienter i respektive studie. Brytpunkten (cut-off) för nedsatt njurfunktion sattes till GFR <60 ml/min/1,73 m². Tabell 5.1 visar sensitivitet och specificitet för cystatin C-, kreatinin- och medelvärdesformel.

Tabell 5.1 Sensitivitet och specificitet för cystatin C-, kreatinin- och medelvärdesformel. Data är baserade på två studier [2,3].

	Sensitivitet	Specificitet
Cystatin C-formel	91,3	89,4
Kreatininformel	92,9	87,2
Medelvärdesformel	94,3	92,6
Differens (medelvärdesformel jämfört med kreatininformel)	1,4	5,4
Konfidensintervall differens ¹	(-0,4; 3,0)	(2,9; 7,9)

¹ Differens avseende sensitivitet respektive specificitet för medelvärdesformel jämfört med kreatininformel.

Kostnader för analysmetoder

Kostnaden per analysmetod antogs motsvara de som tillämpas i Region Skåne år 2008 [5]. I kostnaden per analysmetod ingår inte själva provtagningskostnaden, som antogs vara densamma oavsett analysmetod.

Cystatin C	53 SEK
Kreatinin	18 SEK
Kombination cystatin C + kreatinin	71 SEK

För att kontrollera om kostnaderna är relevanta, gjordes en jämförelse med uppgifter i ett konsensusdokument [6], där en kreatininanalys beräknades kosta cirka 15–20 kronor och en cystatin C-analys beräknades vara 2–4 gånger dyrare än den för kreatinin.

Kostnader för falskt positivt respektive falskt negativt test

Baserat på diskussioner i projektgruppen antogs konsekvensen av ett falskt positivt test innebära ytterligare ett läkarbesök på specialistklinik för mätning av GFR, till en kostnad av 2 500 kronor. Detta utgör huvudalternativet i beräkningarna. För en känslighetsanalys antogs en lägsta kostnad motsvarande ett besök för mätning av GFR (1 000 kronor), och en högsta kostnad motsvarande tre läkarbesök och ytterligare mätning (10 000 kronor).

Konsekvensen av falskt negativt test antogs bli ett större behov av slutenvård när den korrekta diagnosen väl ställts. Som huvudalternativ användes två extra vård dagar (10 000 kronor), som lägst ytterligare en vård dag (5 000 kronor), och som mest fyra extra vård dagar (20 000 kronor).

Utfall

Kostnadsberäkningarna görs per sant positivt utfall respektive per sant utfall (sant positiva utfall och sant negativa utfall).

Kalkylerna är gjorda ur ett sjukvårdsperspektiv. Den oro som patienter kan känna vid falskt positivt testresultat bör beaktas, men inkluderas inte här beroende på avsaknad av uppgifter om påverkan på t ex livskvalitet. Inte heller beaktas ett samhällsperspektiv, då det saknas uppgifter om exempelvis frånvaro från arbetet vid läkarbesök eller till följd av oro för aktuella patientgrupper.

Resultat

1. Kostnaden för analysmetoderna för att fastställa nedsatt njurfunktion

Med det begränsade perspektivet att enbart kostnader för analysmetoderna jämförs, är kostnaden för kreatinin lägre än för cystatin C, och cystatin C i sin tur lägre än kostnaden för kombinationen av de båda markörerna hos patienter som remitterats för utredning av misstänkt nedsatt njurfunktion (Tabell 5.2).

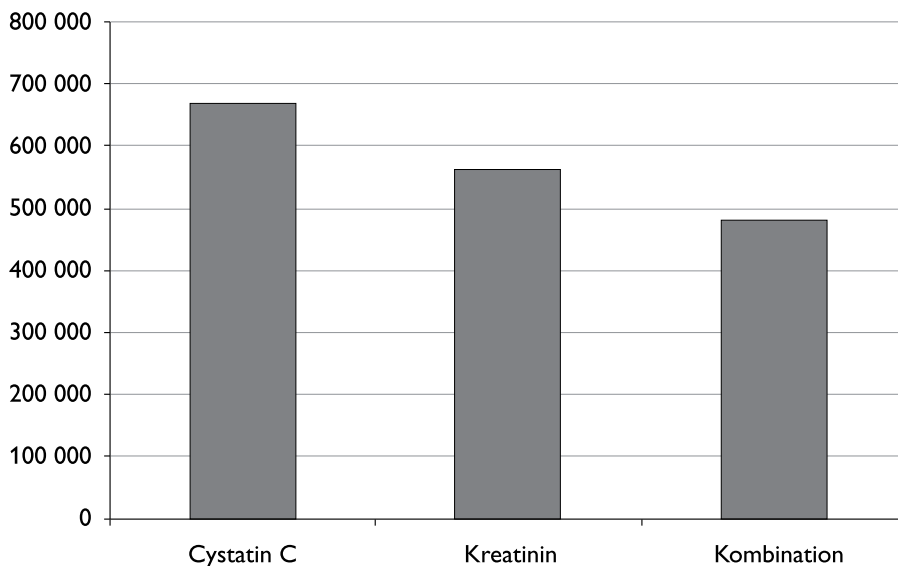
Tabell 5.2 Analysmetodens kostnad per sant positivt utfall respektive per sant utfall (positivt och negativt). Skattat GFR baserat på enbart cystatin C eller kreatinin respektive medelvärde av de två skattningarna.

Analysmetod	SEK/sant positivt utfall	SEK/sant utfall (positivt och negativt)
Cystatin C	100	59
Kreatinin	33	20
Medelvärde	130	76

2. Den totala kostnaden för att fastställa nedsatt njurfunktion inklusive förväntade kostnader för falskt positiva fall respektive falskt negativa fall

När även förväntade kostnader för falskt positiva fall respektive falskt negativa fall (enligt förutsättningarna redovisade ovan) inkluderas i totalkostnaden, ger den kombinerade analysmetoden lägre kostnad än cystatin C respektive kreatinin, Figur 5.1 och Tabell 5.3 A. Av den beräknade totalkostnaden uppgår kostnadsandelen för analysmetoden till 7,9 procent med cystatin C, till 3,2 procent med kreatinin, och 14,8 procent för kombinationen hos remitterade patienter. Den förväntade besparingen är 85 kronor (95 % konfidensintervall kostnads-

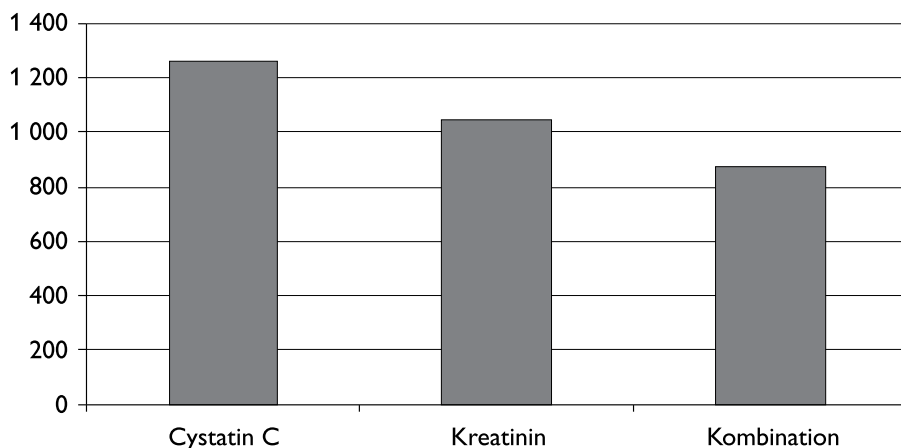
ökning med 11 kronor till kostnadsminskning med 226 kronor) per testad patient i den studerade situationen om kombinationen används jämfört med endast kreatinin.



Figur 5.1 Totalkostnad i SEK för 1 000 testade personer.

3. Kostnaden per sant positivt utfall inklusive förväntade kostnader för falskt positiva respektive falskt negativa utfall

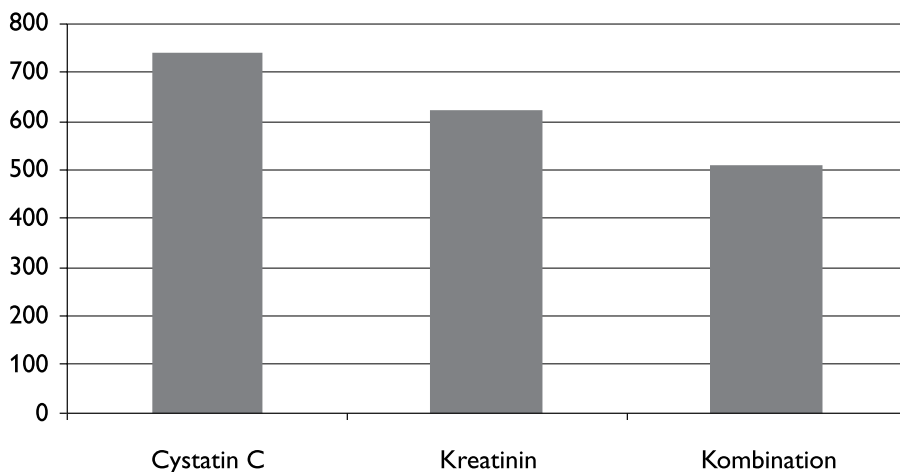
Kombinationen av cystatin C och kreatinin ger lägst kostnad per sant positivt utfall, 876 kronor hos patienter som remitterats för utredning av misstänkt nedsatt njurfunktion (Figur 5.2).



Figur 5.2 Kostnad i SEK per sant positivt utfall.

4. Kostnaden per sant utfall (sant positiva + sant negativa) inklusive förväntade kostnader för falskt positiva respektive falskt negativa utfall

Kombinationen av cystatin C och kreatinin ger lägst kostnad per sant utfall, 512 kronor hos patienter som remitterats för utredning av misstänkt nedsatt njurfunktion (Figur 5.3).



Figur 5.3 Kostnad i SEK per sant utfall (sant positivt och sant negativt).

Kostnadseffektiviteten av kombinationen (cystatin C + kreatinin)

Baserat på förutsättningarna för kostnadsberäkningarna framgår att kostnaden per sant positivt utfall (Figur 5.2), respektive sant utfall (Figur 5.3) är lägst för kombinationen cystatin C + kreatinin. Figur 5.1 visar dessutom att den totala kostnaden blir lägst med en kombinerad analysmetod. Det innebär att när även förväntade kostnader för falskt positiva och falskt negativa utfall beaktas, är kombinationen kostnadseffektiv jämfört med enbart kreatinin- eller enbart cystatin C-analys, (Tabell 5.3 A). Detta är i motsats till när enbart kostnaden för analysmetoderna beaktas.

I dessa beräkningar har inte patientens livskvalitet inkluderats. Om man antar att patientens livskvalitet påverkas positivt av en korrekt utredning blir kombinationen av cystatin C och kreatinin dominerande i jämförelse med de enskilda markörerna, eftersom den totala kostnaden sjunker och patientens livskvalitet ökar.

Känslighetsanalyser

I vilken utsträckning påverkas kalkylerna om kostnaderna för falskt positivt utfall respektive falskt negativ utfall skattas högre respektive lägre än huvudalternativet? Enligt "minialternativet" för konsekvenser av falskt positivt utfall respektive falskt negativt utfall halveras (-49 till -56 %) den förväntade kostnaden för olika beräknade utfall (Tabell 5.3 B). För "maxalternativet" mer än fördubblas (+118 till +145 %) den förväntade kostnaden för de olika utfallen jämfört med huvudalternativen (Tabell 5.3 C).

Vid vilken nivå för sensitivitet och specificitet blir kostnaden per positivt utfall respektive kostnaden per sant utfall lika för kombinationsalternativet jämfört med kreatinin- respektive cystatin C-formel? Vid en för medelvärdet sänkt sensitivitet och specificitet med 0,014 vardera blir kostnaderna ungefär lika mellan medelvärdet och formel som enbart baseras på kreatinin. Vid en för medelvärdet sänkt sensitivitet och specificitet med 0,025 vardera blir kostnaderna relativt lika mellan medelvärdet och formel som baseras enbart på cystatin C. Marginalerna är således ganska små mellan de olika analysmetoderna.

Diskussion

Beräkningarna visar att förväntade kostnader blir lägst om kombinationen med kreatinin och cystatin C används för att skatta njurfunktionen i en population med misstänkt nedsatt njurfunktion. Det beror på att kombinationen ger flest korrekta diagnoser. Även om den direkta kostnaden för enskilda analyser (kreatinin respektive cystatin C) är lägre än för kombinationen (kreatinin + cystatin C), leder den sämre noggrannheten hos formler som baseras på de enskilda markörerna till att fler felaktiga bedömningar görs, vilket i förlängningen medför högre kostnader.

Det är viktigt att påpeka att beräkningarna är baserade på en patientpopulation som remitterats för utredning av misstänkt nedsatt njurfunktion, och där prevalensen av GFR <60 mL/min/1,73 m² var 58 procent. Det är inte säkert att resultaten är applicerbara på en patientpopulation med lägre prevalens av nedsatt njurfunktion, t ex inom primärvården. Motsvarande kostnadsjämförelse mellan de olika analysmetoderna

hos en sådan population är angelägen, men vi saknade underlag för att kunna göra detta. I huvudsak berodde det på att vi inte hade tillgång till data på en tillräckligt stor population med lägre prevalens av nedsatt njurfunktion, och där man jämfört noggrannheten vid skattning av GFR samtidigt med både kreatinin-, cystatin C- och kombinationsformler.

Diagnostiska metoder med låg specificitet kommer att missa att identifiera friska individer vilket kan medföra onödiga utredningar. På motsvarande vis riskerar begränsad sensitivitet att missa att identifiera sjuka, vilket kan medföra att behandlingsbehovet ökar när njursjukdom i ett senare skede har bekräftats. Detta kan även antas påverka patientens livskvalitet.

Den ekonomiska analysen visar att sjukvårdens totala kostnad kan förväntas minska om kombinationen av cystatin C och kreatinin används för att utreda patienter med misstänkt nedsatt njurfunktion, jämfört med att skatta GFR utifrån endast en av markörerna. Däremot uppkommer extra kostnader för laboratorieanalyser. Eftersom kombinationen antas kosta 71 kronor jämfört med 18 kronor för endast kreatinin uppstår en direkt merkostnad om 53 kronor. Denna merkostnad är emellertid av underordnad betydelse jämfört med förväntade kostnadskonsekvenser av falskt positiva fynd respektive falskt negativa fynd.

Hälsoekonomiska analyser bör helst ha ett samhällsperspektiv, dvs beakta även konsekvenser i form av påverkan på livskvalitet, lidande, sjukfrånvaro och förtida död. Nödvändiga uppgifter för att tillämpa ett sådant samhällsperspektiv föreligger för närvarande inte för jämförelsen mellan cystatin C, kreatinin eller kombinationer av dessa. Givet är att patienterna har nytta av att få en säkerställd diagnos förstärker dock detta slutsatsen att den kostnadseffektiva strategin är en kombination av cystatin C och kreatinin.

Tabell 5.3 Huvudanalys samt känslighetsanalyser inklusive kostnader för felklassificering.

Beräknat för 1 000 patienter.

Huvudalternativ baserat på att ett falskt positivt utfall (FP) = 1 extra läkarbesök (= 2 500 SEK) och ett falskt negativt utfall (FN) = 2 extra vård dagar (= 10 000 SEK). Prevalens nedsatt njurfunktion (GFR <60 mL/min/1,73 m²) = 58 procent.

A. Beräkningar baserade på huvudalternativet

Analysmetod	SEK totalt	Varav SEK för analysmetoden (% av total)	SEK/Sant positivt utfall	SEK/Sant positivt och sant negativt utfall
Cystatin C	668 900	53 000 (7,9)	1 263	739
Kreatinin	564 200	18 000 (3,2)	1 047	623
Kombination	479 300	71 000 (14,8)	876	512

B. Känslighetsanalys I ("min"): ett FP = 1 extra sköterskebesök (= 1 000 SEK), ett FN = 1 extra vård dag (= 5 000 SEK). Prevalens nedsatt njurfunktion (GFR <60 mL/min/1,73 m²) = 58 procent.

Analysmetod	SEK totalt	Varav SEK för analysmetoden (% av total)	SEK/Sant positivt utfall	SEK/Sant positivt och sant negativt utfall
Cystatin C	349 820	53 000 (15,8)	661	387
Kreatinin	277 660	18 000 (6,6)	515	307
Kombination	267 380	71 000 (27,1)	489	286

C. Känslighetsanalys II ("max"): ett FP = 3 extra läkarbesök och provtagningar (=10 000 SEK), ett FN = 4 extra vård dagar (= 20 000 SEK). Prevalens 58 procent.

Analysmetod	SEK totalt	Varav SEK för analysmetoden (% av total)	SEK/Sant positivt utfall	SEK/Sant positivt och sant negativt utfall
Cystatin C	1 507 400	53 000 (3,5)	2 847	1 666
Kreatinin	1 379 200	18 000 (1,3)	2 560	1 524
Kombination	1 043 000	71 000 (6,8)	1 907	1 114

Referenser

1. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-84.
2. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex combinations. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:619-27.
3. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154-60.
4. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmo Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:129-38.
5. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2008. Södra Regionvårdsnämnden; 2008.
6. Christensson A, Erlandsen E, Grubb A, Hansson LO, Larsson A, Lindström K, et al. Konsensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken Svensk förening för klinisk kemi; 2008.

6. Praxisundersökning

Introduktion

Eftersom det saknades aktuell information om vilka metoder som används för att skatta respektive mäta njurfunktionen i Sverige, gjordes en praxisundersökning inom ramen för projektet. Syftet var att belysa vilka och i vilken omfattning njurfunktionsanalyser görs, samt hur analysresultaten rapporteras till beställaren. Undersökningen gjordes som en enkät och omfattade åren 2007–2009. En komplettering gjordes senare för åren 2010 och 2011.

Material och metoder

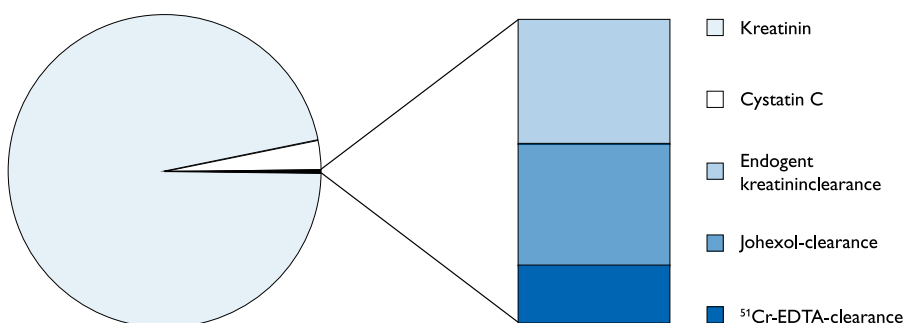
I juni 2010 sändes en enkät med 20 frågor till verksamhetsansvariga för samtliga laboratorier för klinisk kemi (n=22) vid svenska sjukhus och privata laboratorier (n=2). De första frågorna avsåg antal analyser med plasmakreatinin, plasmacystatin C, endogent kreatininclearance och plasmaclearance av johexol som utfördes under åren 2006–2009. Övriga frågor ställdes specifikt om kreatinin- och cystatin C-analyser. Svar på enkäten erhöles från samtliga enheter inom respektive landsting/region. Information om antal ^{51}Cr -EDTA-analyser inhämtades från Strålskyddsmyndigheten. Eftersom det saknades uppgifter från några landsting/regioner för år 2006, valde vi att enbart studera perioden mellan åren 2007 och 2009. Sammanställningen redovisas per landsting/region. En uppföljning av delar av enkäten från 2010 gjordes i maj 2012. Uppföljningen avsåg antal analyser med kreatinin, cystatin C och johexol, vilken metod som användes för mätning av kreatinin, samt om skattat GFR (eGFR) rapporterades automatiskt till beställaren. Också här inhämtades uppgifter om antal analyser med ^{51}Cr -EDTA från Strålskyddsmyndigheten. Enkäterna finns på SBU:s webbplats (www.sbu.se/njurfunktionsenkät).

I sammanställningen ingår inte analyser som hade utförts patientnära, och som inte hade registrerats i landstingens/regionernas laboratoriedatasystem. Andelen kreatininanalyser som utförs med denna typ av analysinstrument är förhållandevis låg i förhållande till totala antalet kreatininanalyser. Det innebär att en del kreatininanalyser utförda på blodgasinstrument inte är inkluderade. I dessa fall ingår kreatinin ofta som en del i ett större paket av analyser, och det är ofta osäkert i vilken grad man har använt sig av resultatet. Vi har därför valt att inte ta med dessa analyser i denna sammanställning.

Resultat

Resultaten redovisas i Tabell 6.1–6.3 och Figur 6.1–6.3. Tabell 6.3 och Figur 6.3 avser år 2009, medan övriga tabeller och figurer avser år 2011. De första frågorna i enkäten avsåg antal gjorda undersökningar per år med kreatinin, cystatin C, endogent kreatininclearance och johexolclearance. Uppgifter om ⁵¹Cr-EDTA-clearance erhöles från Strålsäkerhetsmyndigheten (Tabell 6.1). Fördelningen av de olika analysmetoderna som användes för att skatta respektive mäta GFR år 2011 illustreras i Figur 6.1 och visar att kreatininanalyser för att skatta GFR dominerar.

De flesta landsting/regioner använder numera enzymatiska kreatininmetoder (våtkemimetoder) (Tabell 6.3). Endast fem landsting/regioner använde fortfarande någon av de äldre Jaffe-baserade metoderna år 2009, och alla landsting/regioner utom tre hade standardiserat sina kreatininmetoder enligt Equalis rekommendation (www.equalis.se). Vid uppföljningen år 2011 hade bara två landsting/regioner kvar Jaffe-baserade metoder; en av dem hade enzymatiska metoder inom delar av sin verksamhet.



Figur 6.1 Fördelning av antalet njurfunktionsanalyser för plasmakreatinin, plasmacystatin C, endogent kreatininclearance, plasmaclearance av johexol respektive ⁵¹Cr-EDTA i Sverige år 2011 (endogent kreatininclearance avser år 2009). Antalet analyser för respektive markör redovisas i Tabell 6.1.

Endast sex landsting/regioner rapporterade automatiskt ut kreatininresultaten som eGFR år 2009, och frekvensen hade inte ökat år 2011. För denna rapportering använde man sig i Region Skåne av den så kallade Lund-Malmö-ekvationen [1]. De övriga fem landstingen/regionerna använde MDRD-formler; tre använde MDRD-ekvationen från år 2005 [2] och två använde MDRD-ekvationen från år 2000 [3]. Ett landsting rapporterade även eGFR enligt Cockcroft-Gault [4].

Alla landsting/regioner utom ett rapporterade automatiskt resultaten för cystatin C som eGFR. Rapporteringen baserades på lokala formler eller formler rekommenderade av analysleverantören. Alla landsting/regioner utom ett rapporterade relativt eGFR (kroppsytenormerat i enheten mL/min/1,73 m²).

Trender för njurfunktionsanalyser i Sverige åren 2007–2009

Kreatininanalyserna visde den största absoluta ökningen (antal analyser/1 000 invånare), medan cystatin C-analyserna visde den procentuellt största ökningen (Tabell 6.1). Antalet kreatininanalyser ökade med cirka

5 procent per år. Antalet analyser med endogent kreatinin - respektive ⁵¹Cr-EDTA-clearance minskade, medan antalet johexolclearance-analyser ökade något.

Trender för njurfunktionsanalyser i Sverige åren 2010 till 2011

Vid uppföljningen 2011 visade det sig att samtliga sjukhus vid respektive landsting/region inte rapporterats i enkäten för perioden 2007–2009. Trenderna påverkas dock inte av detta, eftersom samma sjukhus ingår i redovisningen åren 2007–2011. Antalet kreatininanalyser fortsatte att öka med cirka 5 procent per år, medan cystatin C-analyser, som tidigare uppvisat den procentuellt största ökningen, endast ökade med cirka 3 procent åren 2010–2011. Antalet analyser med johexol och ⁵¹Cr-EDTA uppvisade dock inga större skillnader under denna period (Tabell 6.1). Uppgifter om endogent kreatininclearance har inte insamlats för år 2010 och 2011.

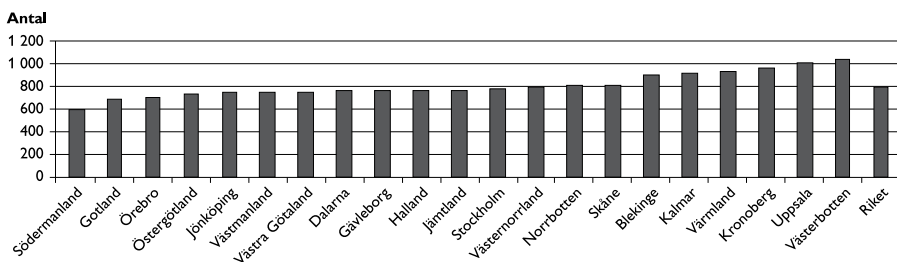
Tabell 6.1 Antalet analyser av plasmakreatinin, cystatin C, endogent kreatininclearance, johexol - och ⁵¹Cr-EDTA-clearance i Sverige åren 2007–2011. Resultaten från åren 2010–2011 är inte helt jämförbara med resultaten från åren 2007–2009, eftersom analyser från några sjukhus saknades i den första enkäten.

Markör	År 2007	År 2008	År 2009	År 2010	År 2011
Kreatinin	5 159 208	5 462 833	5 620 087	7 241 052	7 557 380
Cystatin C	114 144	165 672	196 331	234 513	240 777
Endogent kreatininclearance	17 127	15 127	12 077	–*	–*
Johexolclearance	8 964	9 383	9 976	12 098	11 861
⁵¹ Cr-EDTA-clearance	6 232	5 509	5 345	5 549	5 479

* Uppgifter inhämtades inte.

Skillnader mellan landsting/regioner år 2011

Användning av kreatininanalyser år 2011 varierade ungefär med en faktor 1,5; i Uppsala och Västerbottens läns landsting utfördes cirka 1 000 analyser per 1 000 invånare, medan man i Södermanland gjorde 600 analyser per 1 000 invånare. Riksgenomsnittet var 800 analyser per 1 000 invånare (Figur 6.2).

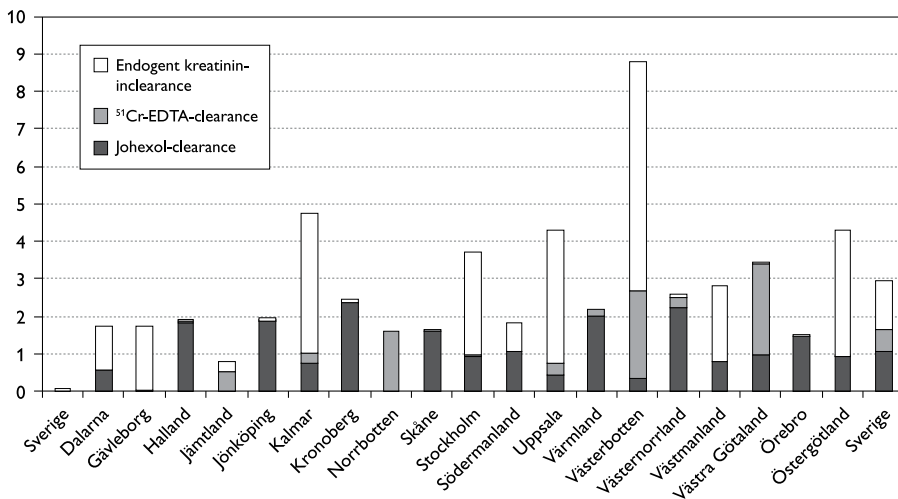


Figur 6.2 Antalet kreatininanalyser per 1 000 invånare år 2011 fördelade på landsting/region samt för riket som helhet.

Uppsala hade det högsta antalet cystatin C-analyser (155 per 1 000 invånare), medan andra landsting/regioner, t ex Västra Götaland, Västerbotten och Västmanland utförde relativt få cystatin C-analyser (Tabell 6.2). Antalet analyser med exogena njurfunktionsmarkörer varierade också avsevärt mellan olika landsting/regioner; från 0 i Blekinge till 346 per 100 000 invånare i Västra Götaland. Det förefaller som om man inom respektive landsting/region valt antingen den ena eller den andra av analysmetoderna johexol- och ⁵¹Cr-EDTA-clearance. Användningen av endogent kreatininclearance var störst i Västerbotten (611 per 100 000 invånare), medan de flesta andra landsting/regioner inte alls eller bara i liten utsträckning använde denna metod (Tabell 6.2). De svenska metoderna för johexolclearance utvecklades i södra Sverige och ledde här till en relativt hög användning av denna metod och samtidigt ingen användning av endogent kreatininclearance. Ett omvänt förhållande kan noteras i de norra delarna av Sverige. Fördelning och användning av dessa tre markörer i olika landsting/regioner år 2009 illustreras i Figur 6.3.

Tabell 6.2 Antalet njurfunktionsanalyser med cystatin C, endogent kreatininclearance, johexol- respektive ⁵¹Cr-EDTA- clearance per 100 000 invånare redovisade per landsting eller region. Uppgifterna avser år 2011 med undantag för endogent kreatininclearance som är från 2009.

Region	Cystatin C	Endogent kreatininclearance (år 2009)	Johexol-clearance	⁵¹ Cr-EDTA-clearance
Blekinge	987	9	0	0
Dalarna	3 533	113	52	0
Gotland	4 991	0	0	0
Gävleborg	1 956	170	0	8
Halland	645	0	209	3
Jämtland	3 999	29	0	73
Jönköping	2 984	7	155	0
Kalmar	830	378	140	23
Kronoberg	1 729	10	260	0
Norrbottn	861	0	0	142
Skåne	4 256	0	268	3
Stockholm	2 874	263	115	3
Södermanland	236	72	81	0
Uppsala	15 533	316	32	42
Värmland	1 276	0	200	14
Västerbotten	367	611	35	239
Västernorrland	2 597	7	273	30
Västmanland	192	197	55	0
Västra Götaland	219	0	96	250
Örebro	904	2	129	0
Östergötland	1 582	335	80	0



Figur 6.3 Antal analyser med endogen kreatininclearance, plasmaclearance med johexol och ⁵¹Cr-EDTA per 1 000 invånare för respektive landsting/region år 2009 (uppgift saknas för Gotland).

Diskussion

Användning av njurfunktionsmarkörer för att skatta GFR är omfattande och motsvarade år 2011 i genomsnitt 0,8 laboratorieprover per år och individ i Sverige. Mätning av plasmakreatinin är den helt dominerande analysmetoden, och antalet kreatininanalyser fortsätter att öka med cirka 5 procent årligen. Detta kan möjligen bero på ett ökat fokus på kronisk njursjukdom, nedsatt njurfunktion, läkemedelsbiverkningar och kontroll av njurfunktion inför radiologiska kontrastmedelsundersökningar.

Skillnaden i antalet kreatininanalyser mellan olika landsting/regioner är intressant (Figur 6.2). Det är naturligtvis svårt att säga vilket antal som är optimalt och mest kostnadseffektivt. De påtagliga skillnaderna talar för att det finns anledning att göra en kostnads–nyttoanalys avseende användningen av dessa analyser.

Relativt få laboratorier rapporterade kreatininanalyserna som eGFR år 2009 och frekvensen hade inte ökat år 2011. Det kan bero på att formelerna för beräkning av eGFR i regel är baserade på studier med i första hand amerikanska individer [5], och att det finns få svenska studier som har undersökt om dessa formler skattar njurfunktionen med tillräcklig noggrannhet också hos svenska patienter. En GFR-formel baserad på en svensk population finns nu tillgänglig, den så kallade Lund-Malmö-formeln, som är IDMS-spårbar [1]. En reviderad Lund-Malmö-formel har också nyligen publicerats [6]. Några laboratorier använde den äldre MDRD-ekvationen (2000), som inte är baserad på IDMS-spårbara kreatininmetoder. Denna metod ger högre värden, vilket medför att om man använder den ekvationen med dagens enzymatiska kreatininmetoder erhålls en systematisk överskattning av njurfunktionen, framför allt vid låga eller normala kreatininvärden. Det är således viktigt att välja formler som är baserade på kreatininmetoder som är IDMS-spårbara, t ex Lund-Malmö-, MDRD-IDMS- eller CKD-EPI-formeln. Ett landsting använder också MDRD-formeln för barn. Oavsett om det är den ursprungliga eller IDMS-spårbara MDRD-formeln riskerar man mycket kraftiga överskattningar (>100 %) av GFR hos barn [7].

En publicerad systematisk översikt visar att konsekvenserna av ökad rapportering av eGFR resulterar i ett större antal njurmedicinska konsultationer [8]. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Om ett ökat antal konsultationer leder till att patienterna i större utsträckning behåller sin njurfunktion är det positivt. Om det däremot i huvudsak leder till ett ökat antal konsultationer utan någon förbättring av patienternas njurfunktion, innebär det ökade kostnader men inga hälsovinster. Det är viktigt att njurmedicin och primärvården tillsammans klargör vilka patienter som bör remitteras till njurmedicin, innan man inför automatiskt rapporterat eGFR baserat på kreatinin. Riktlinjer för när patienter bör remitteras till njurmedicinsk klinik har gjorts i t ex Södra sjukvårdsregionen.

De regionala skillnaderna för cystatin C-analyser är större än för kreatininanalyser (Tabell 6.2). Det kan delvis förklaras av att analys av cystatin C är en förhållandevis ny metod [9]. Vid införandet av en ny analysmetod finns flera faktorer som påverkar användningen, t ex om

analysen tillför ny och mer tillförlitlig information, priset, tillgängligheten, hur svaret utformas och beställarens uppfattning om metodens användbarhet. I Uppsala, som har högst antal cystatin C-analyser, är priset för analys av cystatin C detsamma som för kreatinin. Analysen blev här tidigt tillgänglig med samma svarstider som för kreatinin, och svaret rapporteras både som mg/L och som relativt eGFR (mL/min/1,73 m²).

En viss minskning av ⁵¹Cr-EDTA-clearance-mätningar kan troligen förklaras av en allmän strävan att minska användningen av radioaktiva substanser i sjukvården. Denna strävan leder sannolikt till att en del mätningar med ⁵¹Cr-EDTA-clearance ersätts med johexolclearance, som är ett icke-radioaktivt röntgenkontrastmedel. Ur kvalitetssynpunkt är ⁵¹Cr-EDTA och johexolclearance jämförbara i klinisk praxis, under förutsättning att man är noggrann vid mätningen. Nackdelen med johexol är att det kan orsaka allergiska reaktioner. I Fass anges att försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. De doser som ges i samband med mätning av johexolclearance är dock betydligt lägre än de som används vid röntgenundersökningar, och risken för njurskada bedöms som liten [10]. Dosen vid t ex datortomografi och hjärtangiografi är endast 1/20 till 1/30 av den dos som potentiellt kan ge njurskador hos njursjuka individer. Skillnaden mellan olika landsting/regioner avseende användningen av exogena substanser för mätning av GFR är dock intressant och kan inte förklaras på något enkelt sätt. Kanske kan den bero på lokala traditioner på de njurmedicinska klinikerna.

Resultaten visar också en tydlig minskning av användningen av endogent kreatininclearance. Denna metod ger en signifikant och varierande övervärdering av GFR pga tubulär sekretion av kreatinin. Metoden kräver dessutom en mycket noggrann urinsamling, vilket är besvärligt framför allt inom öppenvården. Detta gör att metoden blir förhållandevis dyr i förhållande till analyskvaliteten. Därför är det både rimligt och önskvärt att användningen minskar. Metoden används dock i en del forskningssammanhang och i läkemedelsstudier, varför det är svårt att avskaffa den helt.

Sammanfattningsvis visar vår praxisundersökning att det finns betydande regionala skillnader avseende både frekvens och metod för att skatta GFR i Sverige. I de flesta fall rapporteras svaren endast som en kreatininkoncentration. Några landsting/regioner rapporterar också eGFR baserat på kreatinin. I de fall cystatin C analyseras, rapporteras såväl koncentration som eGFR. En bättre samsyn och enhetlighet avseende metoder och formler för att skatta respektive mäta njurfunktion förefaller angelägen.

Tabell 6.3 Enkätfrågor och svar fördelade på landsting/region år 2009 (uppgifter från Gotland saknas). De första frågorna redovisas i text och tabeller.

Landsting/ region/fråga	3a.	3a.	3b.	4.	5a.	5b.	5c.	5d.	6a.	6b.
Blekinge	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Dalarna	Våtkemimetoder		Nej	Nej						
Gävleborg	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Halland	Våtkemimetoder		Ja	Ja	MDRD-IDMS	Nej, rapporterar inte eGFR för barn		mL/min/1,73 m ²	>60	
Jämtland	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Jönköping	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Kalmar	Torrkemimetoder		Ja	Nej						
Kronoberg	Våtkemimetoder		Nej	Nej						
Norrbottnen	Torrkemimetoder		Ja	Nej						
Skåne	Våtkemimetoder	Ja	Ja	Ja/Nej	LM-original	Nej, samma formel för barn och vuxna		mL/min/1,73 m ²	>90	
Stockholm	Våtkemimetoder	Ja	Nej	Nej						
Södermanland	Våtkemimetoder		Ja	Ja	MDRD-original	Nej, samma formel för barn och vuxna		mL/min/1,73 m ²	>70	
Uppsala	Våtkemimetoder		Ja	Ja	MDRD-IDMS	Nej, rapporterar inte eGFR för barn		mL/min/1,73 m ²	>60	<5
Värmland	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Västerbotten	Torrkemimetoder		Ja	Nej						
Västernorrland	Våtkemimetoder		Ja	Ja	MDRD-IDMS	Nej, rapporterar inte eGFR för barn		mL/min/1,73 m ²	>60	
Västmanland		Ja	Ja	Nej						
Västra Götaland	Våtkemimetoder	Ja	Ja/Nej	Nej						
Örebro	Torrkemimetoder		Ja	Nej						
Östergötland	Våtkemimetoder	Ja	Ja	Ja	MDRD-original alternativt CG	Nej, vi rapporterar inte eGFR för barn		mL/min/1,73 m ²	>60	

Fråga 3a. Vilken kreatinin-analys metod används?

3a. Jaffemetoder?

Fråga 3b. Är den Equalis-standardiserad?

Fråga 4. Rapporteras eGFR automatiskt vid Kreatininanalyser? Om nej gå till Fr. 7

Fråga 5a. Vilken kreatininformel för eGFR används?

Fråga 5b. Används annan formel för eGFR bland barn?

Fråga 5c. Om ja, vilken formel används?

Fråga 5d. Enhet för eGFR?

Fråga 6a. Vilka eGFR bland vuxna skrivs som >?

Fråga 6b. Vilka eGFR bland vuxna skrivs som <?

	7.	8.	9a.	9b.	10a.	10b.
Blekinge	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Nej, samma formel för barn och vuxna		
Dalarna	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna	>100	<5
Gävleborg	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Nej, samma formel för barn och vuxna	>120	<4
Halland	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna		<90
Jämtland	Roche	Ja	Från Lund	Ja: vuxna x 0,94	>100	<20
Jönköping	Siemens	Ja	Från Lund	Ja: enligt Lund, för barn <14 x 1,384	>90	<10
Kalmar	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Nej, samma formel för barn och vuxna	>90	<10
Kronoberg	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Nej, samma formel för barn och vuxna		
Norrbottn	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Ja: eGFR = 79,901 x cystatin C ^{-1,4389 x 1,376} (<14 år)	>90	<10
Skåne	Roche	Ja	Från Lund	Ja: Värdet multipliceras med 1,376	>90	
Stockholm	Gentian/Abott	Ja	Rekommenderad av leverantören + egen	Ja: Vuxenformel x 1,33 samt egen formel	>90	<4
Södermanland	Dade-Behring	Nej	Egen jmf tillgänglig i tabellform	Nej, samma formel för barn och vuxna	>93	<14
Uppsala	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna	>120	<4
Värmland	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna	>120	<4
Västerbotten	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna	>90	<20
Västernorrland	Roche	Ja	Från Lund	Ja: Lund för barn resp. vuxna (<14 år)	>90	
Västmanland	Dako	Ja	Från Lund	Ja: Pojkar <14 år: 1,376 x (87,62 x cystatin C ^{-1,693})*	>120	<20
Västra Götaland	Gentian/Dako	Ja	Från Lund samt egen validerad	Nej: Vi rapporterar ej och Ja: Formel som ovan x 1,384	>100	<15
Örebro	Gentian	Ja	Egen	Vi rapporterar inte eGFR för barn	>150	<15
Östergötland	Dako	Ja	Från Lund	Ja: Korrektion av Lundformeln enligt Grubb	>90	

* Flickor <14 år: 1,376 x (0,94 x (87,62 x Cystatin C^{-1,693})).

Fråga 7. Vilken reagens används vid Cystatin C analys?

Fråga 8. Rapporteras eGFR automatiskt vid Cystatin C analys? Om nej färdig.

Fråga 9a. Vilken cystatin C-formel för eGFR används?

Fråga 9b. Används annan formel för eGFR bland barn?

Fråga 9c. Enhet för eGFR? Samtliga har svarat: mL/min/1.73 m²

Fråga 10a. Vilka eGFR bland vuxna skrivs som > ?

Fråga 10b. Vilka eGFR bland vuxna skrivs som < ?

Referenser

1. Bjork J, Back SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, et al. 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;67:678-95.
2. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
3. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
6. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232-39.
7. Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Grubb A. The Lund-Malmö creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;1-9.
8. Kagoma YK, Weir MA, Iansavichus AV, Hemmelgarn BR, Akbari A, Patel UD, et al. Impact of estimated GFR reporting on patients, clinicians, and health-care systems: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2011;57:592-601.
9. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:65-70.
10. Frennby B, Sterner G, Almen T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure – a comparison between different clearance techniques. *Clin Nephrol* 1995;43:35-46.

7. Sammanfattande bedömning

Det framhålls i denna rapport att det är viktigt för patientsäkerhet, medicinsk utredning, vård och dosering av läkemedel att behandlingsansvarig läkare har kunskap om en patients njurfunktion (GFR). Noggranna metoder för att mäta GFR med jhexol eller ^{51}Cr -EDTA finns att tillgå på många sjukhus i Sverige, men de är kostsamma, komplicerade och tidskrävande att utföra. Svaret erhålls inte heller direkt utan först efter en eller flera dagar. Tjugofyra timmars urinsamling med beräkning av endogent kreatininclearance bör inte användas för att mäta njurfunktionen, eftersom metoden överskattar GFR.

Med utnyttjande av formler kan analys av plasmakreatinin eller plasmacystatin C användas för att skatta GFR (eGFR), var för sig eller i kombination. För att beräkna eGFR utgående från plasmakreatinin behövs uppgift om ålder, kön och i vissa formler etnicitet eller längd och vikt. För beräkning av eGFR från cystatin C behövs endast uppgift om kön, men inte ålder, vikt och etnicitet.

Den tidigare ofta använda kreatininbaserade formeln av Cockcroft-Gault från år 1976 ger, bl a mot bakgrund av att metoderna för analys av kreatinin utvecklats, mindre tillförlitliga resultat och bör därför inte användas för att skatta GFR. De senare utvecklade formlerna som beräknar eGFR från kreatinin (MDRD, CKD-EPI och LM-rev), som alla ger den relativa njurfunktionen i mL/min/1,73 m², ger tillförlitligare resultat. LM-rev har tagits fram och validerats på stora populationer i Sverige och har minst lika god noggrannhet som MDRD- och CKD-EPI-formlerna.

I vissa fall finns intresse av att beräkna den absoluta njurfunktionen (mL/min). Denna kan enkelt räknas fram med uppgift om uppskattad kroppsytta där absolut GFR = relativt GFR × kroppsytta (m²)/1,73 m². Som regel är dock kunskap om den relativa njurfunktionen tillräcklig

också för dosering av läkemedel och kontrastmedel, om man beaktar kroppsvikten.

Skattning av GFR från kreatinin eller cystatin C ger i allmänhet tillräcklig noggrannhet (P30 >75 %), och eGFR bör regelmässigt presenteras i resultatlistor från kemiska laboratorier eller motsvarande tillsammans med andra, för den enskilda patienten specifika resultat. Idag presenterar de flesta laboratorier endast eGFR från plasmakoncentrationen av cystatin C, men inte från plasmakoncentrationen av kreatinin. Vi bedömer att eGFR beräknat också från kreatinin skulle tillföra värdefull information till behandlingsansvarig läkare. En bättre kunskap om eGFR borde också minska risken för felaktig bedömning och dosering av läkemedel och kontrastmedel som utsöndras via njurarna. Erfarenheter från andra länder tyder på att följsamhet till vårdprogram för patienter med njursvikt blir bättre om eGFR presenteras i laboratoriesvaren.

För cystatin C förelåg ännu år 2011 påtagliga skillnader i rapporterade resultat från olika laboratorier i Sverige. En viktig orsak till detta var brist på noga kalibrerade och internationellt certifierade standards. Idag, år 2013 finns sådana att tillgå [1]. Det är därför angeläget att laboratorier så snart som möjligt kalibrerar cystatin C-metoderna mot denna standard. Dessutom måste rapporteringen av eGFR baseras på formler som är baserade på standardiserat cystatin C.

Ett skattat GFR utgående från kreatinin eller cystatin C ger dock inte alltid korrekta värden. För eGFR baserat på kreatinin kan en felaktig bedömning av njurfunktionen göras hos personer med avvikande muskelmassa i relation till ålder. I synnerhet hos avmagrade och undernärda patienter med liten muskelmassa kan ett eGFR baserat på kreatinin kraftigt överskatta GFR. Ju lägre GFR är, desto större blir osäkerheten och risken att överskatta GFR. Vid beräkning av eGFR utgående från cystatin C föreligger risk för felaktig skattning av GFR främst vid medicinerings med kortikosteroider. För barn, gravida och patienter med vissa kroniska sjukdomar är skattning av GFR också mindre noggrann och tillförlitlig. Detta gäller såväl om eGFR beräknas från kreatinin som från cystatin C.

Genom att kombinera eGFR beräknat från kreatinin och cystatin C och beräkna medelvärdet av skattningarna, får man en betydligt noggrannare skattning av GFR, framför allt för barn och vuxna patienter med lågt GFR (<30 mL/min/1,73 m²), där skattning baserad på de enbart kreatinin ger otillräcklig noggrannhet. En ökad användning av kombinationen av kreatinin och cystatin C för att skatta GFR är därför önskvärd. Att kombinera kreatinin och cystatin C för säkrare skattning av GFR medför en viss ökning av laboratoriekostnaderna. Beräkningar i Kapitel 5 visar emellertid att kombinationen av kreatinin och cystatin C ändå blir kostnadseffektiv, tack vare att en mer korrekt skattning av njurfunktionen minskar kostnader för vårdkomplikationer och onödiga undersökningar. Beräkningarna är baserade på en population med misstänkt nedsatt njurfunktion, dvs patienter som remitterats till specialist.

Ofta är det viktigare att för en enskild patient att kunna följa hur njurfunktionen förändras över tid än att ha noga kunskap om GFR. Det kan då räcka med att följa plasmakoncentrationen av kreatinin, cystatin C eller eGFR över tid. Används väl kalibrerade metoder för att analysera kreatinin, vilket numera är regel i Sverige, erhålls stabila och över tid jämförbara mätningar.

Sammanfattningsvis är det viktigt att den som bedömer laboratorie-svaren har kunskap om de felkällor som kan finnas vid skattning av GFR, i synnerhet om eGFR baserat på kreatinin respektive cystatin C ger olika resultat. Även om medelvärdet ofta ger högst noggrannhet, kan läkaren med kännedom om patienten välja att lita mer på eGFR utifrån enbart en av markörerna. I de fall det är särskilt viktigt att få en noggrann bestämning av njurfunktionen, bör GFR mätas med hjälp av exogena substanser som johexol eller ⁵¹Cr-EDTA.

Referens

1. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. Clin Chem Lab Med 2010;48:1619-21.

8. Kunskapsluckor och framtida forskning

I rapporten har vi valt att ansluta till National Kidney Foundations tumregel (Kapitel 2), som anger att formler som skattar GFR bör ha P30 på minst 75 procent för att noggrannheten ska anses vara tillräckligt hög för att kunna användas som underlag för kliniskt beslutsfattande. Detta är emellertid en tumregel som behöver underbyggas med empiriska studier. Man behöver undersöka i vilka kliniska situationer skattning av GFR är tillräckligt noggrann med avseende på patientutfall, som t ex terapeutisk effekt och toxicitet vid dosering av läkemedel som utsöndras via njurarna. Longitudinella studier av patientnyttan behövs också som undersöker om ovanstående krav på noggrannhet är tillräckligt för att korrekt kunna identifiera individer med kronisk njursjukdom med målet att reducera sjuklighet och dödlighet.

I Kapitel 3.2 och 3.3 utvärderas formler för att skatta njurfunktionen baserade på kreatinin eller cystatin C. En brist i kunskapsunderlaget är att merparten av de inkluderade studierna är retrospektiva studier som baseras på redan insamlade patientdata ifrån vårdssituationer där GFR både skattas och mäts. I sådana studier kommer patientgrupper och kliniska situationer där mätningar av GFR sällan eller aldrig utförs att vara underrepresenterade, vilket kan påverka giltigheten och generaliserbarheten hos resultaten. För framtiden är därför prospektiva studier, särskilt i populationer som sällan genomgår mätning av njurfunktionen, av stort värde. Rapporteringen i framtida studier av metoder för att mäta och skatta GFR bör följa internationella riktlinjer inom området [1–3]. En transparent rapportering är visserligen ingen garanti mot fel i studieupplägg, urval av patienter, genomförande, statistisk analys eller tolkning, men gör att sådana fel går att upptäcka. Konsekvenserna för resultatens giltighet och generaliserbarhet blir då också möjliga att bedöma.

I Kapitel 3.1 utvärderas metoder för att mäta GFR. Många av de grundläggande metodstudierna genomfördes och publicerades för många decennier sedan. I vissa studier är metodbeskrivning och redovisning av resultat bristfälliga. Likaså är antalet undersökta individer ofta få och spridningen i uppmätt GFR otillräcklig. Detta medför en osäkerhet i vissa referensmetoders tillförlitlighet. Nya studier behövs som jämför olika mätmetoder för GFR med renalt clearance av inulin i tillräckligt stora populationer med varierande njurfunktion.

Brist på standardisering av de kemiska analysmetoderna har varit en betydande begränsning i jämförelserna av skattat GFR baserat på kreatinin respektive cystatin C. Sedan början av 2000-talet finns visserligen en certifierad standard för kreatinin, men antalet studier som använt kreatininformler som är spårbara till denna standard är fortfarande begränsat. För cystatin C har en certifierad standard tagits fram först år 2010 [4]. Ett antal laboratorier har därför tagit fram egna formuler för att skatta GFR utgående från cystatin C. Dessa formuler har sedan utvärderats vid andra laboratorier, trots skillnader i kalibreringarna. Med en internationell kalibrator för cystatin C finns nu förutsättningar för att ta fram generaliserbara formuler också för cystatin C. Mer korrekta jämförelser med kreatininbaserade skattningar av GFR blir då också möjliga. Det innebär att nya studier kan komma att förändra rapportens slutsatser avseende skattning av GFR, exempelvis i specifika patient- och diagnosgrupper, inte minst barn samt patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, avvikande BMI och personer äldre än 80 år.

Skattning av GFR från cystatin C kan, till skillnad från skattning från kreatinin, göras med tillräcklig noggrannhet utan uppgift om ålder, kön och etnicitet, eftersom cystatin C i ringa grad påverkas av muskelmassan. Cystatin C påverkas emellertid av vissa andra faktorer än GFR, bl a medicinering med kortikosteroider och sköldkörtelfunktionen. Det finns sannolikt också andra förhållanden och läkemedel som påverkar cystatin C som behöver utredas. Exempel på detta är olika blod- och systemsjukdomar samt behandling med immunmodulerande läkemedel.

Vid komplicerade sjukdomstillstånd med längre vårdförlopp, vilket inte minst gäller intensivvårdspatienter, kan en drastisk minskning av

muskelmassan leda till reducerad plasmakoncentration av kreatinin och falskt högt eGFR-värde [5,6]. Cystatin C påverkas däremot i ringa grad av förändrad muskelmassa och kan ge tillförlitligare GFR-skattning. Jämförande studier som undersöker noggrannheten hos skattat GFR utgående från kreatinin respektive cystatin C hos denna patientgrupp är därför angeläget.

Under graviditet ökar GFR, men underskattas ofta med formler utgående från såväl kreatinin som cystatin C. Under graviditeten förändras förhållandet mellan vätskevolym, muskelmassa och metabol aktivitet. Dessutom påverkas basalmembranets genomsläpplighet i glomeruli för olika substanser. Allt detta påverkar sambandet mellan GFR och plasmakoncentrationen av kreatinin och cystatin C. Specifika skattningsformler, eller korrektionsfaktorer, behöver därför utvecklas för gravida.

Ytterligare studier behövs som undersöker vilken skattning av GFR som är bäst lämpad för att följa förändring i GFR hos patienter med tilltagande njursjukdom. Hos patienter med diabetes är det viktigt att kunna värdera och följa njurfunktionen, då tilltagande njursvikt är en allvarlig komplikation vid såväl typ 1 som typ 2-diabetes. Ett ökat GFR, så kallad glomerulär hyperfiltration ($>125 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), förekommer tidigt i sjukdomsförloppet vid typ 2-diabetes. I denna och flera andra patientgrupper är det viktigt att tidigt kunna iaktta förändringar i GFR. Noggrannheten hos kreatinin- och cystatin C-baserade formler, samt hos formler som utnyttjar båda markörerna, behöver därför värderas i longitudinella studier.

Många läkemedel inklusive radiologiska kontrastmedel utsöndras via njurarna. För att nå adekvat terapeutisk effekt och undvika biverkningar är det viktigt att kunna skatta GFR så noggrant som möjligt, speciellt i situationer när det inte finns möjlighet att mäta GFR. Rekommendationer för dosering av läkemedel som utsöndras via njurarna och som finns t ex i FASS-texter är ofta bristfälliga. Inte sällan ges doseringsråd efter plasmakreatinin, utan beräkning av eGFR, vilket är otillräckligt. I andra fall hänvisas till ett GFR skattat med äldre kreatininformler, t ex Cockcroft-Gault (CG), och utan att det klargjorts om kreatinin

uppmätts med de idag använda kalibrerade metoderna. Övergången till IDMS-kalibrerade metoder resulterar i lägre plasmakreatinivärden, vilket bidrar till att äldre formler som CG väsentligt överskattar GFR hos patienter med nedsatt njurfunktion. Detta kan medföra risk för överdosering av läkemedel, vilket framför allt är kritiskt vid låga GFR. Det finns därför behov av läkemedelsstudier som utnyttjar GFR-formler baserade på standardiserade kreatinin- och cystatin C-analyser.

Nedsatt njurfunktion utgör en allvarlig riskfaktor för vårdkomplikationer, förlängt vårdförlopp, risk att insjukna i olika sjukdomar däribland hjärt- och kärlsjukdom, kronisk njursvikt och förtida död. Då förekomst av nedsatt njurfunktion (GFR <60 mL/min/1,73 m²) är relativt vanligt i den vuxna befolkningen (cirka 5 %) har frågan om allmän screening aktualiserats. Om detta verkligen leder till minskad sjuklighet och dödlighet är emellertid inte visat [7]. Nyttan av en diagnos måste också sättas i relation till kostnad för utredning, eventuell behandling och oro för patienten. Värdet av screening av hela eller delar av befolkningen, exempelvis äldre, bör därför nogra undersökas innan det införs generellt.

Sammanfattningsvis innebär införandet av en internationell kalibrator för cystatin C att nya formler för cystatin C-skattat GFR behöver utvecklas och valideras. Valideringen behöver göras i såväl stora patientgrupper som för specifika diagnoser och andra undergrupper och i jämförelse med kreatininbaserade formler och formler som baseras på båda markörerna. Jämförelserna av formlernas noggrannhet bör i större utsträckning än idag göras prospektivt och inkludera patientgrupper och kliniska situationer där GFR normalt inte mäts med referensmetoder.

Referenser

1. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Clin Chem* 2003;49:1-6.
2. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003;49:7-18.
3. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2008;21:797-807.
4. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-21.
5. Heimbürger O, Stenvinkel P, Barany P. The enigma of decreased creatinine generation in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3973-4.
6. Wilson FP, Sheehan JM, Mariani LH, Berns JS. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4088-94.
7. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, Macdonald R, Rossini D, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the u.s. Preventive services task force and for an american college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2012;156:570-81.

9. Ordförklaringar, förkortningar och formler

Ordförklaringar

Absolutfel	Skillnad mellan skattat och uppmätt GFR utan hänsyn till tecken. Uttrycks i mL/min, mL/min/1,73 m ² eller procent.
Absolut GFR	GFR utan normering till en standardiserad kroppsytta. Uttrycks i mL/min.
Accuracy	Noggrannheten hos uppskattningen av GFR som påverkas av både det systematiska felet (bias) och det slumpmässiga felet (precisionen). Kan exempelvis mätas som P30, medianvärdet av absolutfelet, RMSE (root mean square error) eller klassificeringsförmåga.
Bias	Systematiskt fel i skattat GFR, uttrycks i den här rapporten som medel- eller mediandifferensen mellan skattat och uppmätt GFR, i absoluta (mL/min eller mL/min/1,73 m ²) eller relativa tal (procent).
Extern validering	Validering som görs i en annan population och vid ett annat laboratorium än där formeln utvecklades. För att en validering ska kallas extern får inte resultatet av valideringen påverka formeln utseende (funktionsform eller koefficienter) eller vilken av alternativa formler som redovisas.

Internvalidering	Formel vars utseende (funktionsform; t ex logaritmiskt eller linjärt samband, val av antropometriska/demografiska faktorer och brytpunkter för kreatininnivåer) och koefficienter bestäms utifrån en delmängd av datamaterialet (utvecklingskohort) och sedan testas och redovisas för annan delmängd av datamaterialet (testkohort). Validering som görs i annan kohort än den ursprungliga men vid samma laboratorium anses också vara intern. I en intern validering får valideringsresultaten påverka formelns utseende, koefficienter eller vilken av alternativa formler som redovisas.
Klassificeringsförmåga	Andelen av formelns GFR-skattningar som hamnar inom korrekt uppmätt intervall, t ex motsvarande stadierna för kronisk njursjukdom enligt National Kidney Foundation <15, 15–29, 30–59, 60–89, ≥ 90 mL/min/1,73 m ² . Uttrycks ofta som sensitivitet och specificitet när endast en gräns används, exempelvis skattat GFR över eller under 60 mL/min/1,73 m ² .
Kombinationsformel	Medelvärdes- eller kompositformel
Kompositformel	Sammansatt formel för att skatta GFR som innehåller både kreatinin och cystatin C.
Konfidensintervall	Intervall som beskriver osäkerheten, den statistiska felmarginalen, hos ett utfallsmått, exempelvis osäkerheten i uppskattad noggrannhet mätt som P30 hos olika formler. Tillförlitligheten hos konfidensintervallet bestäms av konfidensgraden; i den här rapporten används genomgående 95 procent konfidensintervall vilket innebär att konfidensintervallen i frånvaro av systematiska fel kommer att innehålla det verkliga populationsgenomsnittet i 95 undersökningar av 100.

Korrelation	Mäter samvariation mellan två olika mätningar, i detta sammanhang vanligen mellan skattat och uppmätt GFR.
Korsvalidering	Intern validering enligt en procedur som innebär att man upprepade gånger delar upp datamaterialet i utvecklings- och testkohort. Resultaten som redovisas bygger på sammanfattning av de korsvaliderade testkohorterna.
Medelvärdesformel	Skattning av GFR som bildas som medelvärdet mellan en kreatinin- och cystatin C-baserad formel. Normalt används det vanliga aritmetiska medelvärdet för medelvärdesbildningen.
Metaanalys	En ”studie av studier”, dvs en undersökning som syftar till att dra slutsatser utifrån samtliga publicerade undersökningar inom ett bestämt område. I metaanalysen vägs de publicerade resultaten från de enskilda studierna samman till ett samlat resultat. Sammanvägningen görs så att statistiskt säkra resultat (ofta från stora studier) ges större tyngd än mer osäkra resultat.
MPE	Mean prediction error.
Noggrannhet	Grad av överensstämmelse mellan mätt värde och sant värde, se accuracy.
P10	Den procentuella andelen av skattade GFR som ligger inom 10 procent av uppmätt GFR.
P30	Den procentuella andelen av skattade GFR som ligger inom 30 procent av uppmätt GFR.

Precision	Mått på det slumpmässiga felet (litet slumpmässigt fel = hög precision) som beskriver spridningen hos de individuella felen kring genomsnittsfelet. Kan exempelvis mätas som korrelation, standardavvikelse eller kvartilavståndet (interquartile range = IQR) hos differenserna mellan skattat och uppmätt GFR.
Referensintervall	Anger intervall (medelvärde + spridning) för GFR hos friska individer i olika åldrar.
Relativt GFR	GFR normerat till en standardiserad kroppsytta på $1,73 \text{ m}^2$. Uttrycks i $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.
RMSE	Root mean square error, kvadratroten av medelvärdet av de individuella felskattningarna i kvadrat. Brukar beräknas utifrån logaritmerade GFR-värden.
ROC-kurva	En kurva som visar alla tänkbara kombinationer av sensitivitet och specificitet som en formel kan anta genom att olika tröskelvärden för skattat GFR används för att klassa njurfunktionen som sänkt.
Sensitivitet	Andelen patienter med uppmätt GFR under en bestämd gräns, exempelvis under $60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, som klassas korrekt av en GFR-formel.
Specificitet	Andelen patienter med uppmätt GFR över en bestämd gräns, exempelvis över $60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, som klassas korrekt av en GFR-formel.
Utvecklingsvalidering	Resultat som redovisas för samma kohort av patienter som används för att ta fram formelns slutgiltiga utseende och koefficienter.

Validering	Studie eller delstudie som syftar till att utvärdera en eller flera formlers förmåga att skatta GFR (systematiskt fel, precision eller noggrannhet) jämfört med uppmätt GFR.
Variationskoefficient	Mått för relativ spridning. Det beräknas som standardavvikelsen dividerat med medelvärdet.

Förkortningar

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ARB	Angiotensinreceptorblockerare
AUC	Area under the curve
BCCH1	British Columbia Children's Hospital equation 1, formel för skattning av GFR
BMI	Body mass index
CG	Cockcroft-Gault, formel för skattning av GFR
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, formel för skattning av GFR
CKiD	Chronic kidney disease in children
Cr	Krom (chromium)
DTPA	Dietyltriäminpentaacetat
EDTA	Etylendiamintetraacetat
eGFR	Skattat (estimated) GFR baserat på plasmakreatinin eller plasmacystatin C
ESRD	End stage renal disease
EQA	External quality assessment

EQUALIS	Svensk extern kvalitetssäkringsorganisation (External Quality Assessment for Clinical Laboratory Investigations)
GFR	Glomerulär filtrationshastighet (glomerular filtration rate)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation.
IDMS	Isotope dilution mass spectrometry, internationell certifierad standard för plasmakreatininanalyser
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IQR	Kvartilavstånd (interquartile range)
KI	Konfidensintervall
LBM	Lean body mass
LM	Lund-Malmö, formel för skattning av GFR
LM-rev	Reviderad Lund-Malmöformel för skattning av GFR
ln	Naturliga logaritmen
MDRD	Modification of diet in renal disease study, formel för skattning av GFR
mGFR	Mätt GFR med exogen markör
PAH	Paraaminohippursyra
PICO	Patient, indextest, referenstest (control) och utfall (outcome)
RCT	Randomised controlled trial

SD	Standardavvikelse (standard deviation)
Tc	Technetium

Formelsamling för skattning av GFR

Här listas de kreatininformler som inkluderats för analys i denna rapport inklusive det geografiska ursprunget för patientpopulationerna som formelerna är baserade på. För en mer komplett förteckning över framför allt historiska kreatininformler hänvisas till Kemperman och medarbetare [1].

Cystatin C-baserade formler har i avsaknad av internationell standard varit mer eller mindre laboratoriespecifika. Därför har endast exempel på formler som används i Sverige tagits med i denna förteckning som illustration. Ingen av dessa formler är avsedda att användas för cystatin C-metoder som är kalibrerade mot den nya internationella standarden. De helt nyligen publicerade formelerna som utvecklats på amerikanska och franska patientpopulationer och som bygger på standardiserat cystatin C listas också. Utseendet av den bästa standardiserade cystatin C-formeln som utvecklats och validerats i ett svenskt material enligt Bilaga 4 kan inte redovisas då resultaten ännu är opublicerade.

Plasmakreatinin uttrycks i mmol/L (för att omvandla mmol/L till mg/dL, divideras med 88,4), cystatin C i mg/L, ålder i år, kroppsvikt i kilogram, längd i centimeter och kroppsyta i kvadratmeter. Skattat GFR uttrycks i mL/min/1,73 m² om inte absolut sort anges, dvs mL/min. För omvandling av absolut till kroppsyterelaterat GFR används formler baserade på längd och vikt som t ex Du Bois och medarbetares formel från 1916 [2]:
 Kroppsyta (m²) = (vikt^{0,425} × längd (cm)^{0,725}) × 0,007184.

Kreatininbaserade formler för vuxna

Cockcroft-Gault (mL/min), Kanada

Cockcroft-Gault original [3]

$(140 - \text{ålder}) \times [\text{vikt} / (72 \times \text{krea} / 88,4)] \times 0,85$ (om kvinna)

Cockcroft-Gault med anpassad kroppsvikt

Anpassad kroppsvikt = minsta vikt av total och ideal kroppsvikt (beräknas enligt Devine [4]):

Kvinnor: $45,5 + [2,3 \times (\text{längd} / 2,54 - 60)]$

Män: $50 + [2,3 \times (\text{längd} / 2,54 - 60)]$

Bias-justerad Cockcroft-Gault enligt kreatininkalibrering i MDRD-studien [5]

$0,84 \times \text{Cockcroft-Gault}$

Bias-justerad Cockcroft-Gault enligt IDMS-spårbar kreatininkalibrering [6]

$0,80 \times \text{Cockcroft-Gault}$

I studier där CG jämförs med t ex MDRD- och CKD-EPI-formlerna har skattat GFR justerats till $1,73 \text{ m}^2$ kroppsytta.

MDRD, USA

Förkortad MDRD-original med fyra variabler [7]

$186 \times (\text{krea} / 88,4)^{-1,154} \times \text{ålder}^{-0,203} \times 0,742$ (om kvinna) $\times 1,210$ (om afroamerikan)

Förkortad MDRD med fyra variabler och IDMS-spårbar kreatininkalibrering [6]

$175 \times (\text{krea} / 88,4)^{-1,154} \times \text{ålder}^{-0,203} \times 0,742$ (om kvinna) $\times 1,210$ (om afroamerikan)

MDRD-IDMS med ny korrektionkoefficient för japaner, Japan [8]

$175 \times (\text{krea} / 88,4)^{-1,154} \times \text{ålder}^{-0,203} \times 0,742$ (om kvinna) $\times 0,808$ (om japan)

Ny japansk MDRD med tre variabler, Japan [8]

$$194 \times (\text{krea} / 88,4)^{-1,094} \times \text{ålder}^{-0,287} \times 0,739 \text{ (om kvinna)}$$

CKD-EPI, USA [9]

CKD-EPI

$$\text{Kvinnor och krea} \leq 62: 144 \times [\text{krea} / (0,7 \times 88,4)]^{-0,329} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

$$\text{Kvinnor och krea} > 62: 144 \times [\text{krea} / (0,7 \times 88,4)]^{-1,209} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

$$\text{Män och krea} \leq 80: 141 \times [\text{krea} / (0,9 \times 88,4)]^{-0,411} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

$$\text{Män och krea} > 80: 141 \times [\text{krea} / (0,9 \times 88,4)]^{-1,209} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

Faktorerna 141 och 144 ersätts med 163 respektive 166 för afroamerikaner. För formler som baseras på fyra olika etniska grupper (kaukasier/övriga, afroamerikaner, asiater och infödda amerikaner/latinamerikaner) hänvisas till originalarbetet [10].

CKD-EPI uttryckt som en enda formel

$$141 \times \min[(\text{krea} / 88,4) / \kappa, 1]^{\alpha} \times \max[(\text{krea} / 88,4) / \kappa, 1]^{-1,209} \times 0,993^{\text{ålder}} \times 1,1018 \text{ (om kvinna)} \times 1,159 \text{ (om afroamerikan)} \text{ där}$$

$\kappa = 0,7$ för kvinnor och $0,9$ för män

$\alpha = -0,329$ för kvinnor och $-0,411$ för män

Uttrycket $\min[(\text{krea} / 88,4) / \kappa, 1]$ betyder att om $[(\text{krea} / 88,4) / \kappa]$ blir >1 så används värdet 1

Uttrycket $\max[(\text{krea} / 88,4) / \kappa, 1]$ betyder att om $[(\text{krea} / 88,4) / \kappa]$ blir <1 så används värdet 1

Lund-Malmö (LM), Sverige

Ursprunglig relativ LM-formel (LM-original) utan viktfaktor [11]

$$e^{X-0,0124 \times \text{ålder} + 0,339 \times \ln(\text{ålder}) - 0,226 \text{ (om kvinna)}}$$

$$X = 4,62 - 0,0112 \times \text{krea} \quad (\text{om krea} < 150 \mu\text{mol/L})$$

$$X = 8,17 + 0,0005 \times \text{krea} - 1,07 \times \ln(\text{krea}) \quad (\text{om krea} \geq 150 \mu\text{mol/L})$$

Reviderad LM-formel (LM-rev) utan viktfaktor [12]

$$e^{X-0,0158 \times \text{ålder} + 0,438 \times \ln(\text{ålder})}$$

$$\text{Kvinnor: } X = 2,50 + 0,0121 \times (150 - \text{krea}) \quad (\text{om krea} < 150 \mu\text{mol/L})$$

$$X = 2,50 - 0,926 \times \ln(\text{krea} / 150) \quad (\text{om krea} \geq 150 \mu\text{mol/L})$$

$$\text{Män: } X = 2,56 + 0,00968 \times (180 - \text{krea}) \quad (\text{om krea} < 180 \mu\text{mol/L})$$

$$X = 2,56 - 0,926 \times \ln(\text{krea} / 180) \quad (\text{om krea} \geq 180 \mu\text{mol/L})$$

Absolut LM-formel (mL/min) med lean body mass* (LM-LBMABS) [4]

$$e^{X-0,0128 \times \text{ålder} + 0,387 \times \ln(\text{ålder}) + 1,10 \times \ln(\text{LBM})}$$

$$X = -0,0111 \times \text{krea} \quad (\text{om krea} < 150 \mu\text{mol/L})$$

$$X = 3,55 + 0,0004 \times \text{krea} - 1,07 \times \ln(\text{krea}) \quad (\text{om krea} \geq 150 \mu\text{mol/L})$$

Relativ LM-formel med lean body mass* (LM-LBMREL) [11]

$$e^{X-0,00587 \times \text{ålder} + 0,00977 \times \text{LBM}}$$

$$X = 4,95 - 0,0110 \times \text{krea} \quad (\text{om krea} < 150 \mu\text{mol/L})$$

$$X = 8,58 + 0,0005 \times \text{krea} - 1,08 \times \ln(\text{krea}) \quad (\text{om krea} \geq 150 \mu\text{mol/L})$$

Formel för fettfri vikt (lean body mass, LBM) [4]

$$\text{LBM kvinnor: } 1,07 \times \text{vikt} - 148 \times (\text{vikt} / \text{längd})^2$$

$$\text{LBM män: } 1,10 \times \text{vikt} - 120 \times (\text{vikt} / \text{längd})^2$$

Observera att faktorn 120, som är given i den referens till James LBM-formeln i arbetet av Nyman och medarbetare [4], ska vara 128 enligt originalstudien [13].

Eriksen, Norge [14]

$$485 \times \text{ålder}^{-0,429} \times (\text{krea} / 88,4)^{-0,573} \times 0,805 \quad (\text{om kvinna})$$

Kreatininbaserade formler för barn

Formler enligt Schwartz modell, USA

Formlerna bygger på uttrycket $k \times \text{längd} / \text{krea}$, där k är en konstant beroende av lokal kreatininmetod och dess kalibrering.

Schwartz-original [15,16]

$$\text{Barn 2–12 år: } k = 0,55 \text{ (krea i mg/dL); } k = 49 \text{ (krea i } \mu\text{mol/L)}$$

$$\text{Flickor 13–21 år: } k = 0,55 \text{ (krea i mg/dL); } k = 49 \text{ (krea i } \mu\text{mol/L)}$$

$$\text{Pojkar 13–21 år: } k = 0,70 \text{ (krea i mg/dL); } k = 62 \text{ (krea i } \mu\text{mol/L)}$$

Counahan-Barratt [18]

$$k = 0,43 \text{ (krea i mg/dL); } k = 38,0 \text{ (krea i } \mu\text{mol/L)}$$

Bias-korrigerad Counahan-Barratt med IDMS-spårbar kreatininkalibrering, Sverige [19]

$$k = 0,43 / 1,18 \text{ (krea i mg/dL); } k = 32,2 \text{ (krea i } \mu\text{mol/L)}$$

**Schwartz med IDMS-spårbar kreatininkalibrering,
USA och Kanada [17]:**

$k = 0,413$ (krea i mg/dL); $k = 36,5$ (krea i $\mu\text{mol/L}$)

Övriga kreatiniformler för barn

Léger original, (mL/min), Frankrike [20]

$56,7 \times \text{vikt} + 0,142 \times \text{längd}^2 / \text{krea}$

**IDMS-korrigerad Léger enligt Schwartz
CKiD, USA och Kanada [17]**

$0,542 \times \text{vikt} / (\text{krea}/88,4) + 0,0009948 \times \text{längd}^2 / (\text{krea}/88,4)$

Flanders metadataformel, Belgien [21]

$(0,0414 \times \ln(\text{ålder}) + 0,3018) \times \text{längd} / (\text{krea} / 88,4)$

British Columbia Children's Hospital formel 1, Kanada [21]

$\text{GFR} = \text{EXP} [1,18 + 0,0016 \times \text{vikt} + 0,01 \times \text{längd} + (149,5 / \text{krea}) - (2141 / \text{krea}^2)]$

Cystatin C-baserade formler

Grubb absolut (DakoCytomation), mL/min, Lund [22]

Utan kön ≥ 18 år: $89,12 \times \text{cys}^{-1,675}$

Med kön ≥ 18 år: $99,19 \times \text{cys}^{-1,713} \times 0,823$ (om kvinna)

Grubb relativ (DakoCytomation), Lund [23]

Utan kön ≥ 18 år: $83,93 \times \text{cys}^{-1,676}$

Med kön ≥ 18 år: $86,49 \times \text{cys}^{-1,686} \times 0,948$ (om kvinna)

Juvenil faktor utan kön: $84,69 \times \text{cys}^{-1,680} \times 1,384$ (om < 14 år)
(Abbott, Dako, Roche, Siemens)

Juvenil faktor med kön: $87,62 \times \text{cys}^{-1,693} \times 1,376$ (om < 14 år) $\times 0,940$
(om kvinna)

Örebro, Universitetssjukhuset (Gentian) [24]

$(100/\text{cys}) - 14$

Uppsala, Akademiska sjukhuset (Gentian) [25]

$$79,901 \times \text{cys}^{-1,4389}$$

**Stockholm, Karolinska Universitetslaboratoriet (Gentian),
Karolinska Universitetssjukhuset, uppgift från Equalis**

$$79,137 \times \text{cys}^{-1,2321}$$

CKD-EPI (Dade Behring/Siemens), USA och Frankrike

Icke standardiserad cystatin C [26]

Formel 1: $76,7 \times \text{cys}^{-1,19}$

Formel 2: $127,7 \times \text{cys}^{-1,17} \times \text{ålder}^{-0,13} \times 0,91$ (om kvinna) \times
 $1,06$ (om afroamerikan)

Standardiserad cystatin C [27]

Cystatin C $\leq 0,8$ mg/L $133 \times (\text{cys} / 0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Ålder}} \times$
 $0,932$ (om kvinna)

Cystatin C $> 0,8$ mg/L $133 \times (\text{cys} / 0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Ålder}} \times$
 $0,932$ (om kvinna)

Kompositformler baserade på cystatin C och kreatinin

Lund-Malmö (DakoCytomation) [28]

$$e^X - 0,718 \times \ln(\text{cys}) - 0,00452 \times \text{ålder} + 0,0549 \times \ln(\text{ålder}) - 0,153$$

(om kvinna)

$$X = 5,02 - 0,00716 \times \text{krea} \quad (\text{om krea} < 150 \mu\text{mol/L})$$

$$X = 7,07 + 0,0004 \times \text{krea} - 0,636 \times \ln(\text{krea}) \quad (\text{om krea} \geq 150 \mu\text{mol/L})$$

CKD-EPI (Dade Behring/Siemens), USA och Frankrike

Icke standardiserad cystatin C [26]

Formel 3: $177,6 \times \text{krea}^{-0,65} \times \text{cys}^{-0,57} \times \text{ålder}^{-0,20} \times 0,82$ (om kvinna) \times
 $1,11$ (om afroamerikan)

Standardiserad cystatin C [27]

Kvinnor

$$\leq 62 \text{ mmol/L} \leq 0,8 \text{ mg/L} \quad 130 \times (\text{krea}/62)^{-0,248} \times (\text{cys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Ålder}}$$

$$\leq 62 \text{ mmol/L} > 0,8 \text{ mg/L} \quad 130 \times (\text{krea}/62)^{-0,248} \times (\text{cys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Ålder}}$$

$$> 62 \text{ mmol/L} \leq 0,8 \text{ mg/L} \quad 130 \times (\text{krea}/62)^{-0,601} \times (\text{cys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Ålder}}$$

$$> 62 \text{ mmol/L} > 0,8 \text{ mg/L} \quad 130 \times (\text{krea}/62)^{-0,601} \times (\text{cys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Ålder}}$$

Män

≤ 80 mmol/L $\leq 0,8$ mg/L	$135 \times (\text{krea}/62)^{-0,207} \times (\text{cys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Ålder}}$
≤ 80 mmol/L $> 0,8$ mg/L	$135 \times (\text{krea}/62)^{-0,207} \times (\text{cys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Ålder}}$
> 80 mmol/L $\leq 0,8$ mg/L	$135 \times (\text{krea}/62)^{-0,601} \times (\text{cys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Ålder}}$
> 80 mmol/L $> 0,8$ mg/L	$135 \times (\text{krea}/62)^{-0,601} \times (\text{cys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Ålder}}$

För afroamerikaner multipliceras med faktorn 1,08.

Referenser

1. Kemperman FA, Krediet RT, Arisz L. Formula-derived prediction of the glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration. *Nephron* 2002;91: 547-58.
2. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area of height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
4. Nyman U, Bjork J, Sterner G, Back SE, Carlson J, Lindstrom V, et al. Standardization of p-creatinine assays and use of lean body mass allow improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:451-68.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
6. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145: 247-54.
7. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
8. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-92.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
10. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011;79:555-62.
11. Björk J, Bäck SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, et al. 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;67:678-95.
12. Björk J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71:232-9.
13. Research on obesity: a report of the DHSS/MRC group / compiled by James WPT; [for the] Department of Health and Social Security [and the] Medical Research

- Council. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
14. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad I, et al. The Role of Cystatin C in Improving GFR Estimation in the General Population. *Am J Kidney Dis* 2012;59:32-41. Epub 2011 Oct 15.
15. Schwartz GJ. Does kL/PCr estimate GFR, or does GFR determine k? *Pediatr Nephrol* 1992;6:512-5.
16. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
17. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
18. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976;51:875-8.
19. Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Grubb A. The Lund-Malmö creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:568-76.
20. Leger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:903-7.
21. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:927-34.
22. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:153-62.
23. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420-31.
24. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154-60.
25. Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR_{CystC}) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:801-9.
26. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al.

Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.

27. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from

serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.

28. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex combinations. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:619-27.

10. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

Projektgrupp

Carl-Gustaf Elinder (ordförande)

Avdelningschef, professor, Hälso- & sjukvårdsförvaltningen Stockholms läns landsting och Karolinska Institutet, Stockholm

Maria Ahlberg (projektassistent)

SBU, Stockholm

Susanne Vilhelmsdotter Allander (biträdande projektledare september 2008–september 2011)

SBU, Stockholm

Anders Alvestrand (etiker)

Professor emeritus, Njurmedicin, Stockholm

Charlotte Asker-Hagelberg

Docent, biträdande överläkare, Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Max Bell

Biträdande överläkare, medicine doktor, Centrala Intensivvårdsavdelningen, ANOPIVA, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Ulla Berg

Professor emerita, Sektionen för barnnefrologi, Enheten för pediatrik, Astrid Lindgrens Barnsjukhus Huddinge, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Jonas Björk

Docent i epidemiologisk metodik, FoU-centrum Skåne, Lund

Agneta Brolund

Informationsspecialist, SBU, Stockholm

Sten-Erik Bäck

Dr med vet, Sjukhuskemist, Klinisk kemi, Labmedicin Skåne

Thomas Davidson (biträdande projektledare januari 2011–mars 2013)

SBU, Stockholm

Nasim Farrokhnia (projektledare februari 2009–november 2010)

SBU, Stockholm

Anders Grubb

Professor, överläkare, Klinisk kemi, Skånes Universitetssjukhus,
22185, Lund

Anders Larsson

Professor, överläkare, Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska
Sjukhuset, Uppsala

Lars-Åke Marké

Hälsoekonom, SBU, Stockholm

Ingegerd Mejäre (projektledare januari 2011–mars 2013)

SBU, Stockholm

Patrik Midlöv

Universitetslektor, docent, Institutionen för kliniska vetenskaper Malmö,
Allmänmedicin, Lunds universitet

Magnus Nord (projektledare september 2008–februari 2009)

SBU, Stockholm

Anders Norlund

Hälsoekonom, SBU, Stockholm

Ulf Nyman

Docent, överläkare, Röntgen Öst, Trelleborg, Centralsjukhuset
Kristianstad

Karin Rydin

Informationspecialist, SBU, Stockholm

Per Sjöström

Docent, f.d. Överläkare, Medicinkliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Inga Soveri

MD, PhD, ST-läkare i intern- och njurmedicin, Akademiska Sjukhuset,
Uppsala

Gunnar Sterner

Docent, överläkare, Njur och transplantationskliniken, SUS Malmö

Maria Svensson

Docent, Specialistläkare, Njurmedicinkliniken, Sahlgrenska Universi-
tetssjukhuset, Göteborg

Sara Wickström

Informationspecialist, SBU, Stockholm

Övriga författare

Gunnar Nordin (adjungerad för Kapitel 1)

Leg läkare, VD Equalis, Uppsala

Externa granskare

Peter Bárány

Docent, överläkare, Njurmedicinkliniken, Karolinska Universitets-
sjukhuset Huddinge

Lars Bernfort

Fil dr, hälsoekonom, Avdelningen för hälso- och sjukvårdsanalys (HSA),
Institutionen för medicin och hälsa (IMH)

Monica Edholm

Farmakokinetiker, senior expert, Läkemedelsverket, Uppsala

Ola Samuelsson

Docent, överläkare, Njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg

Ellen Vinge

Docent, specialistläkare, Landstinget Kalmar län

Carl-Johan Östgren

Professor, Institutionen för medicin och hälsa, Allmänmedicin,
Linköping

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part med intressen i vad gruppen kommit fram till. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder.

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATIONER rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att jäv inte föreligger.

Bilaga 4. Skattning av GFR med formler baserade på standardiserat cystatin C – opublicerade data

I denna bilaga redovisas en nyligen genomförd validering på ett stort svenskt material av nya formler baserade på cystatin C standardiserat mot den nya internationella kalibratoren (Bilaga 4). Samma material har även använts för validering av de vanligaste kreatininformlerna med dagens svenska kreatininmetoder (Bilaga 5). Eftersom studierna ännu inte är publicerade har de inget inflytande på de evidensgraderade slutsatserna. Vi drar inte heller några slutsatser kring jämförelser mellan cystatin C och kreatininformler.

Sammanfattning

Syfte

Härledning och intern validering av GFR-formler baserade på cystatin C kalibrerad mot den nya internationella kalibratoren (ERM-DA471/IFCC) efter samkalibrering av reagenserna från olika diagnostikabolag.

Material och metoder

Tretusenfyrahundranittiofem cystatin C-mätningar på vuxna patienter (≥ 18 år), som remitterats för plasmaclearance av johexol (enpunktsprov) vid Skånes universitetssjukhus, Lund, 2008–2010, analyserades vid Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Resultat

Enkla formler för vuxna baserade på standardiserat cystatin C kan etableras utan koefficienter för ålder, kön, längd eller vikt. Till skillnad mot kreatininbaserade formler var noggrannheten för de bästa cystatin C-formlerna tillräcklig för GFR < 30 mL/min/1,73 m² och det fanns ingen

tendens till överskattning av GFR för personer med låga BMI (<20 kg/m²). Däremot nådde inte noggrannheten för skattning av GFR hos patienter ≥80 år inte helt upp till 75 procentnivån (P30 = 74 %).

Konklusion

Förutsättningar finns nu för en cystatin C-formel som bör kunna användas generellt i Sverige när laboratorierna ställt in sina cystatin C-metoder mot den internationella kalibratoren.

Introduktion

Analys av studier avseende cystatin C-baserade GFR-formler i detta SBU-projekt har varit ett stort problem då standardiserade cystatin C-mätningar har saknats. Därför har undersökta formler varit mer eller mindre laboratoriespecifika. Equalis AB:s externa kvalitetssäkring av svenska kemiska laboratorier visar också att mellanlaboratorievariationerna av cystatin C-nivåerna inte har minskat under perioden 2005–2011, utan tenderat att öka (Kapitel 1, Figur 1.6). Anledningen till den ökade variationen är en växande skillnad i kalibreringsnivå mellan de fem olika kommersiella metoder som för närvarande finns på den svenska marknaden och att antalet laboratorier/metoder som utför analysen också har ökat under de senaste åren. Tillkomsten av en internationell kalibrator (ERM-DA471/IFCC) 2010 för cystatin C [1] har nu gett förutsättningar att avsevärt öka överensstämmelsen mellan de olika metoderna och att utveckla cystatin C-formler, som kan bli väsentligen oberoende av det enskilda laboratoriet.

Andra analysparametrar, utöver använd kalibrator, kan emellertid påverka överensstämmelsen. Således spelar sammansättningen av utspädningsbuffert, antigen-antikroppsinkubationstid, volymförhållande mellan antigen- och antikroppslösning samt vald utspädningskurva för kalibratoren roll för hur god överensstämmelsen blir mellan olika metoder. Kalibratorkommittén för cystatin C inbjöd därför sex av de dominerande diagnostikabolagen att, tillsammans med kommittén, arbeta fram en gemensam metod för att bestämma cystatin C-halten

i plasma/serum. De deltagande bolagen var Dako, Gentian, Siemens, Roche, Abbott och Sentinel. Utarbetandet av en gemensam metod skedde vid Avdelningen för klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, och vid Siemens utvecklingsenhet i Marburg med plasmaprover från patienter med känt GFR bestämt genom johexol-clearance vid Skånes universitetssjukhus, Lund, mellan 2008 och 2010. Först genomfördes en samkalibrering av de olika reagenserna med hjälp av den nya cystatin C-kalibratoren. När en gemensam kalibrering etablerats, användes materialet från Lund för att generera nya, mindre metodberoende, cystatin C-baserade GFR-formler. Den formel som uppvisade högst noggrannhet kan inom en snar framtid bli användbar vid samtliga laboratorier i Sverige. Trots att resultaten ännu inte är publicerade är det därför intressant att kortfattat presentera dessa i denna SBU-rapport samt principerna för hur formlerna tagits fram även om formelns slutgiltiga utseende inte kan redovisas.

Material och metoder – kortfattad beskrivning

Materialet omfattar 3 495 undersökningar på vuxna patienter (≥ 18 år) som remitterats för plasmaclearance av johexol (enpunktsprov) vid Skånes universitetssjukhus, Lund, mellan 2008 och 2010 och där man samtidigt har registrerat ålder, kön, vikt och längd. Samma material har även använts för att på nytt validera de kreatininbaserade LM-, MDRD-IDMS- och CKD-EPI-formlerna (Bilaga 5).

Frusna plasmaprover, från samma tillfälle som johexolclearance utfördes, har under perioden maj 2011 till mars 2012 analyserats för cystatin C vid Avdelningen för Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Vanliga orsaker för remittering till johexolclearance var patienter med manifest eller misstänkt diabetesnefropati, interstitiell nefrit, glomerulonefrit, nefrotiskt syndrom, hematuri, proteinuri, refluxnefropati, maligna plasmacellssjukdomar (t ex multipelt myelom och morbus Waldenström) vaskulit, inför ställningstagande till hemodialysis, potentiella njurdonation, kontroll efter njurtransplantation, och bestämning av GFR inför behandling med läkemedel eller diagnostik med radiologiska kontrastmedel som utsöndras via njurarna.

Patientmaterialet delades slumpmässigt upp i en kohort för utveckling (n=2 295; 66 %) och en för intern validering (n=1 200; 34 %) av de framtagna formlerna. Patientkaraktistika, som var likartat i de två kohorterna, presenteras i Tabell 1. Sju olika typer av formler utvecklades baserade på linjär regression. Tre av dessa utvaldes för intern validering. Nyligen publicerade GFR-formler baserade på standardiserat cystatin C har inkluderats för jämförelse [2,3].

Resultat – kortfattad beskrivning

Inkludering av ålder, kön, längd eller vikt hade ingen betydelsefull effekt på formlernas noggrannhet att prediktera uppmätt GFR med johexol-clearance. Tre formler med följande principiella utseende utvaldes för intern validering:

- | | | |
|--|--|----------|
| 1. Linjär | $GFR = (b_{11}/C_{ysC}) - b^{12}$ | Formel-1 |
| 3. Exponentiell, viktad för låga GFR | $GFR = b_{31} \times C_{ysC} b^{32}$ | Formel-3 |
| 6. Exponentiell med tröskelvärde (k) | $C_{ysC} < k: GFR = b_{61} \times C_{ysC} b^{62}$ | Formel-6 |
| | $C_{ysC} \geq k: GFR = b_{63} \times C_{ysC} b^{64}$ | |

Tröskelvärdet (k) representerar ett visst cystatin C-värde som bestäms så att de båda delformlerna som ingår i Formel-6 ger samma GFR-skattning vid detta tröskelvärde.

Resultaten av den interna valideringen avseende bias och noggrannhet (P30) för skattning av GFR är sammanfattade i Tabell 2–5. Största nackdelen med Formel-1 var hög positiv bias och låg noggrannhet vid $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Formel-3 och Formel-6 uppvisade ingen bias i någon av de undersökta GFR-, ålders- eller BMI-intervallen. Båda formlerna hade tillräcklig hög noggrannhet (nedre 95 % konfidensintervall ≥ 75 %) i samtliga undergrupper med undantag för patienter ≥ 80 år (P30 = 74 %). Formel-6 hade fördelen av högre P30 (85 %, Tabell 2), speciellt för $GFR \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (Tabell 3). Materialet för patienter $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ är för litet för att kunna bedömas formlernas prestanda.

Formel-6 fungerade också bättre än nyligen publicerade formler baserade på standardiserat cystatin C i vår valideringskohort. Den nordamerikanska CKD-EPI cystatin C-formeln; [3] underskattade GFR med 13 procent (medianvärde) och med P30 = 80 procent (95 % KI 78 till 82), vilket var 4,7 procentenheter (95 % KI 2,4 till -6,9; $p < 0,001$) lägre än för Formel-6. Underskattningen var speciellt uttalad bland äldre patienter (bias -21 % och P30=62 % för patienter ≥ 80 år; inte redovisat i tabeller). Den bästa japanska formeln ("Eq-Cys2") [2] uppvisade en liknande överordnad underskattning (-15 % i medianvärde) och noggrannhet (P30=78 %; 95 % KI 76 till 80) som CKD-EPI cystatin C-formeln och för patienter ≥ 80 år (bias -25 % and P30=54 %).

Diskussion

Resultaten tyder på att enkla formler för vuxna baserade på standardiserat cystatin C kan etableras utan koefficienter för ålder, kön, längd eller vikt. Till skillnad mot kreatininbaserade formler var noggrannheten för de bästa cystatin C-formlerna tillräcklig för GFR < 30 mL/min/1,73 m² och det fanns ingen tendens till överskattning av GFR för personer med låga BMI (< 20 kg/m²). Däremot nådde inte noggrannheten för skattning av GFR hos patienter ≥ 80 år inte helt upp till 75 procentnivån (P30 = 74 %).

Underskattningen och den bristande noggrannheten hos de redan publicerade internationella GFR-formlerna baserat på standardiserat cystatin C [2,3] kan bero på att metoderna som användes inte var korrekt kalibrerade trots att de bygger på den nya IFCC-kalibratorn.

En cystatin C-formel enligt Formel-6 bör kunna användas generellt i Sverige när laboratorierna hunnit ställa in sina cystatin C-metoder mot den nya internationella kalibratorn. Det bör dock betonas att redovisade resultat är preliminära och bör verifieras i externa valideringar. Alla firmor som idag finns representerade på svenska sjukhuslaboratorier deltog i detta arbete och man är långt framme när det gäller omkalibrering av metoderna. Det innebär att metoder kalibrerade enligt den internationella kalibratorn bör vara tillgängliga för de svenska laboratorierna år 2013.

Tabell 1 Patientkaraktistika i utvecklings- och valideringskohorten av patienter remitterade för plasmaclearance av johexol vid Skånes universitetssjukhus, Lund, 2008–2010. Data ges som medianvärden (2,5 och 97,5 percentiler).

Variabler	Utvecklingskohort			Valideringskohort		
	Alla (n=2 295)	Kvinnor (n=1 082, 47%)	Män (n=1 213)	Alla (n=1 200)	Kvinnor (n=565, 47%)	Män (n=635)
Ålder (år)	63 (21–86)	63 (24–86)	63 (19–86)	63 (21–85)	62 (24–85)	63 (20–85)
Kroppsvikt (kg)	77 (49–115)	68 (46–107)	82 (57–118)	77 (46–116)	69 (43–109)	83 (55–120)
Längd (cm)	170 (152–190)	164 (150–176)	176 (162–193)	170 (152–190)	163 (150–176)	177 (161–192)
Kroppsyta (m ²)	1,88 (1,49–2,34)	1,74 (1,42–2,15)	1,99 (1,65–2,39)	1,89 (1,43–2,34)	1,75 (1,39–2,15)	2,00 (1,62–2,38)
Body mass index (kg/m ²)	26 (18–38)	25 (18–40)	26 (19–37)	26 (18–40)	26 (17–41)	26 (19–38)
Cystatin C (mg/L)	1,52 (0,77–4,49)	1,35 (0,74–4,19)	1,70 (0,80–4,81)	1,58 (0,77–4,47)	1,41 (0,72–4,21)	1,73 (0,84–4,76)
Uppmätt GFR (mL/min/1,73 m ²)	53 (9–116)	60 (10–116)	46 (9–115)	51 (10–114)	57 (11–116)	47 (10–113)

GFR = Glomerular filtration rate

Tabell 2 Jämförelse mellan de olika cystatin C-formlerna avseende bias och noggrannhet i den interna valideringskohorten (n=1 200) relativt plasmaclearance av johexol.

Variabler	Formel 1 Linjär	Formel 3 Exponentiell viktad för låga GFR	Formel 6 Exponentiell med tröskelvärde
Bias			
Medianskillnaden, mL/ min/1,73 m ² (95% KI)	1,9 (1,4 till 2,5)	-1,4 (-1,9 till -0,8)	-0,8 (-1,3 till -0,4)
Medianskillnaden i procent av uppmätt GFR (95% KI)	4,1 (2,9 till 5,7)	-4,2 (-5,2 till -2,5)	-2,3 (-3,4 till -1,2)
Noggrannhet, procent (95% KI)			
P10*	38,3 (35,6 till 41,0)	37,9 (35,2 till 40,7)	40,1 (37,3 till 42,9)
P30*	79,8 (77,6 till 82,1)	82,0 (79,8 till 84,2)	84,7 (82,6 till 86,7)

* P10 och P30 avser andelen skattningar inom $\pm 10\%$ respektive 30% av uppmätt GFR med plasmaclearance av johexol.

GFR = Glomerular filtration rate; KI = Konfidensintervall

Tabell 3 Jämförelse mellan de olika cystatin C-formlerna avseende bias (medianfelet i procent av uppmätt GFR) och noggrannhet (P30, andelen fel-skattningar i procent inom ± 30 procent av uppmätt GFR) i olika GFR-intervall i den interna valideringskohorten (n=1 200) relativt plasmaclearance av johexol.

GFR-intervall	Antal (procent)	Formel 1 Linjär	Formel 3 Exponentiell viktad för låga GFR	Formel 6 Exponentiell med tröskelvärde
Bias				
<30 mL/min/1,73 m ²	335 (28)	29	-3	0
30-59 mL/min/1,73 m ²	362 (30)	4	-8	-4
60-89 mL/min/1,73 m ²	334 (28)	-3	-2	-3
≥90 mL/min/1,73 m ²	169 (14)	-8	3	-2
P30				
<30 mL/min/1,73 m ²		51	79	77
30-59 mL/min/1,73 m ²		88	82	85
60-89 mL/min/1,73 m ²		94	86	90
≥90 mL/min/1,73 m ²		92	82	88

GFR = Glomerular filtration rate

Tabell 4 Jämförelse mellan de olika cystatin C-formlerna avseende bias (medianfelet i procent av uppmätt GFR) och noggrannhet (P30, andelen felskattningar i procent inom ± 30 procent av uppmätt GFR) i olika åldersintervall i den interna valideringskohorten (n=1 200) relativt plasmaclearance av johexol.

Åldersintervall	Antal (procent)	Formel 1 Linjär	Formel 3 Exponentiell viktad för låga GFR	Formel 6 Exponentiell med tröskelvärde
Bias				
18–29 år	70 (6)	–7	–6	–5
30–39 år	91 (8)	–4	–1	–3
40–49 år	141 (12)	–2	–5	–5
50–59 år	209 (17)	5	–2	–2
60–69 år	332 (28)	6	–3	0
70–79 år	240 (20)	11	–5	–2
≥80 år	117 (10)	12	–6	–3
P30				
18–29 år		84	86	89
30–39 år		84	84	87
40–49 år		89	84	89
50–59 år		82	84	87
60–69 år		82	80	83
70–79 år		74	85	85
≥80 år		65	74	74

GFR = Glomerular filtration rate

Tabell 5 Jämförelse mellan de olika cystatin C-formlerna avseende bias (medianfelet i procent av uppmätt GFR) och noggrannhet (P30, andelen felskattningar i procent inom ± 30 % av uppmätt GFR) i olika BMI-intervall i den interna valideringskohorten (n=1 200) relativt plasmaclearance av johexol.

BMI-intervall	Antal (procent)	Formel 1 Linjär	Formel 3 Exponentiell viktad för låga GFR	Formel 6 Exponentiell med tröskel- värde
Bias				
Alla (kvinnor/män)	565 (100)/635 (100)	6/3	0/-6	0/-4
<20 kg/m ²	47 (8)/22 (3)	11/-4	2/-5	1/-5
20-24 kg/m ²	179 (32)/169 (27)	7/2	4/-5	3/-3
25-29 kg/m ²	202 (36)/290 (46)	5/5	0/-5	2/-2
≥ 30 kg/m ²	137 (24)/154 (24)	1/3	-6/-10	-5/-8
P30				
All (kvinnor/män)		81/79	80/84	84/85
<20 kg/m ²		81/86	79/82	87/82
20-24 kg/m ²		79/85	83/84	87/85
25-29 kg/m ²		82/76	77/86	83/86
≥ 30 kg/m ²		81/77	80/81	82/84

GFR = Glomerular filtration rate

Referenser

1. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. Clin Chem Lab Med 2010;48:1619-21.
2. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. Am J Kidney Dis 2013;61:197-203. Epub 2012 Aug 11.
3. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012;367:20-9.

Bilaga 5. Validering av Cockcroft-Gault, MDRD-IDMS, CKD-EPI och LM-formlerna i ett nytt svenskt material 2008–2010 – opublicerade data

Sammanfattning

Syfte

Att validera de vanligaste kreatininbaserade formlerna för skattning av GFR med moderna svenska kreatininmetoder och prover från svenska patienter.

Material och metoder

Tretusenfyrahundranittiofem undersökningar på vuxna patienter (≥ 18 år), som remitterats för plasmaclearance av johexol (enpunktsprov) vid Skånes universitetssjukhus, Lund, 2008–2010. Plasmakreatinin analyserades under 2011–2012 vid Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Resultat

P30 för CG, MDRD, CKD-EPI och LM-formlerna var 63 procent, 75 procent, 76 procent respektive 84–85 procent. LM-reviderad uppvisade stabilare resultat avseende bias och noggrannhet i olika GFR-, ålders- och BMI-intervall än de nordamerikanska formlerna. Endast LM-formlerna baserade på lean body mass resulterade i tillfredställande P30-värden (P30 > 80 %) utan avsevärd bias ($< \pm 10$ %) för vare sig män eller kvinnor med BMI < 20 kg/m².

Konklusion

Resultaten torde vara mer representativ för dagens kreatininkalibrering i Sverige och LM-reviderad rekommenderas för laboratorier vars kreatininmetoder motsvarar den certifierade koncentrationen av Equalis utskickade provmaterial. Vid lågt BMI är LM-formlerna baserad på lean body mass att föredra.

Introduktion

Ett nytt svenskt material i Lund har tagits fram under år 2008–2010, primärt för utveckling och validering av formler för skattning av GFR baserade på cystatin C kalibrerad mot den internationell kalibrator (ERM-DA471/IFCC) [1]. Detta stora material har under år 2012 utnyttjats för validering av de kreatininbaserade formlerna Cockcroft-Gault, LM-reviderad, MDRD-IDMS och CKD-EPI. Dessutom utnyttjas materialet för att validera två LM-formler som är baserade på lean body mass (Kapitel 9) bland lågviktiga ($\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$), en formel som skattar absolut GFR ($\text{LM-LBM}_{\text{ABS}}$) i mL/min [2] och en som skattar relativt GFR ($\text{LM-LBM}_{\text{REL}}$) i mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ [3]. Valideringen av LM-reviderad och LM-LBM-formlerna är, trots att den baseras på en ny patientserie, intern (Faktaruta 2.3) eftersom den genomförs i delar av den population (Lund) som där dessa formler ursprungligen utvecklades och johexolclearance utfördes vid samma laboratorium. Däremot är valideringen av MDRD-IDMS och CKD-EPI extern. Resultaten har betydelse för värdering av formlernas prestanda i Sverige idag med kreatininmetoder som motsvarar den certifierade koncentrationen av Equalis utskickade provmaterial och presenteras därför kortfattat i denna SBU-rapport trots att de ännu inte är publicerade.

Material och metoder – kortfattad beskrivning

Materialet omfattar 3 495 undersökningar på patienter som remitterats för plasmaclearance av johexol (enpunktsprov) vid Skånes universitetssjukhus, Lund, mellan år 2008 och 2010 och där man samtidigt har registrerat ålder, kön, vikt och längd. Patientkaraktistika är sammanfattade i Tabell 1. De uppmätta GFR-nivåerna i det nya materialet ($52 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ i median) är likartade som de i Lund-Malmö-

kohorten (55 mL/min/1,73 m² i median) [4] men högre än i Örebro-kohorten [5], där medianvärdet var 44 mL/min/1,73 m² (Kapitel 3.2, Tabell 3.2.1).

Frusna plasmaprover, från samma tillfälle som johexolclearance utfördes, har under perioden maj 2011 till mars 2012 analyserats för kreatinin vid Avdelningen för klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, med en enzymatisk kolorimetrisk metod (reagent 8L24–41, Architect Ci8200-analysator, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Metoden är kalibrerad mot ett certifierat referensmaterial som är spårbart till IDMS (isotoputspädning masspektrometri). Variationskoefficienten för kreatininmetoden var 1,2 procent vid 92 mmol/L och 0,9 procent vid 346 mmol/L.

I 3 259 fall förelåg också kreatininanalyser i Lund i samband med att johexolclearance utfördes och dessa har jämförts med analyserna i Uppsala. Kreatininmetoden vid Kemiska laboratoriet, Lund, är en enzymatisk kolorimetrisk metod (Hitachi Modular P analysator, Roches Cobas-system, CREP2 Cobas 501 2010-05 och V8/CREP2 Cobas 701 2011-01, V3, Roche Diagnostics, Mannheim, Tyskland). Även denna metod är kalibrerad mot ett certifierat referensmaterial som är spårbart till IDMS med spårbara värden till det primära referensmaterialet SRM 914a. Variationskoefficienten var 1,4–1,7 procent vid kreatininhalter mellan 70 och 600 mmol/L.

Vanliga orsaker för remittering till johexolclearance var patienter med manifest eller misstänkt diabetesnefropati, interstitiell nefrit, glomerulonefrit, nefrotiskt syndrom, hematuri, proteinuri, refluxnefropati, maligna plasmacellssjukdomar (t ex multipelt myelom och morbus Waldenström) vaskulit, inför ställningstagande till hemodialys, potentiell njurdonation, kontroll efter njurtransplantation, och bestämning av GFR inför behandling med läkemedel eller diagnostik med radiologiska kontrastmedel som utsöndras via njurarna.

Resultat

Resultaten avseende bias och noggrannhet (P30) för skattning av GFR är sammanfattade i Tabell 2–6. LM-reviderad uppvisade ingen nämnvärd bias, medan den för MDRD-IDMS och CKD-EPI var +8 procent respektive +11 procent i median. Noggrannheten för LM-reviderad var densamma som i Örebro-kohorten (P30 = 84 %) medan den för MDRD-IDMS och CKD-EPI sjunkit från 79–80 procent i Örebro- [5] och Lund-Malmö-kohorterna [4] till cirka 75 procent (Tabell 2). Cockcroft-Gault uppvisar avsevärd bias ($\geq +10$ %) och otillräcklig noggrannhet i de flesta GFR- och åldersintervall (Tabell 4–5).

Det mönster som noterades i Örebro-kohorten för samtliga tre ekvationer att felskattningar över 30 procent för patienter med uppmätta GFR-nivåer <60 och speciellt <30 mL/min/1,73 m² oftare är över- än underskattningar (Kapitel 3.2, Figur 3.2.8) sågs också i detta nya material. I den kliniska situationen måste man däremot utgå från det skattade GFR-värdet, eftersom den verkliga njurfunktionen är okänd. Det är då rimligt att uttrycka skattningsfelet i procent av det skattade värdet. I den nya studien noterades liksom i Örebro-kohorten (Kapitel 3.2, Figur 3.2.10) en avsevärt mindre eller ingen uppenbar skillnad i andelen felskattningar över +30 procent eller under -30 procent.

Båda de nordamerikanska formlerna MDRD-IDMS och CKD-EPI överskattade uppmätt GFR med mer än 10 procent och med otillräcklig noggrannhet hos patienter med GFR <30 mL/min/1,73 m² (Tabell 4), hos unga och gamla individer (Tabell 5) samt bland både kvinnor och män med BMI <20 kg/m² (Tabell 6). Överskattningen bland kvinnor med lågt BMI var inte lika tydlig i de tidigare svenska studierna.

LM-reviderad uppvisade stabilare resultat avseende bias och noggrannhet i olika GFR-intervall, och ålders- och BMI-grupper än MDRD-IDMS och CKD-EPI. LM-reviderad uppvisade emellertid också otillräcklig noggrannhet för patienter med GFR <30 mL/min/1,73 m² (P30 = 73 %) och patienter med BMI <20 kg/m² (P30 kvinnor/män = 72 %/59 %), men noggrannheten i båda dessa grupper var dock betydligt bättre än för MDRD-IDMS och CKD-EPI (Tabell 4 och 6). Noterbart är att

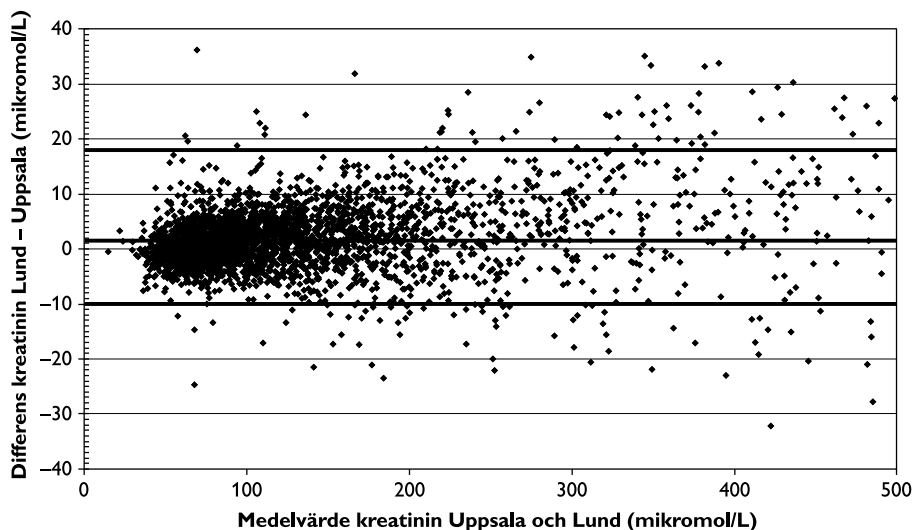
LM-LBM-formlerna resulterade i tillfredsställande P30-värden (P30 >80 %) och utan någon avsevärd bias (<±10 %) för vare sig män eller kvinnor med BMI <20 kg/m² (Tabell 6). P30-värdena för absolut och relativ LM-LBM i hela materialet (n=3 495; P30 = 84,9 % respektive 83,8 %) och i olika GFR- och åldersintervall var dessutom likvärdiga med LM-reviderad, som inte är baserad på lean body mass. LM-LBM-formlerna uppvisade dock ingen fördel framför LM-reviderad (utan LBM) för patienter med BMI ≥40 kg/m² men resultaten är baserade på få observationer och därför osäkra.

En viktig iakttagelse är att de inbördes skillnaderna i bias mellan de tre olika formlerna är tämligen likartad i de tre svenska kohorterna. Däremot är nivåerna för bias olika med högst positiv bias i den nya Lund-kohorten följt av den ursprungliga Lund-Malmö-kohorten medan bias var negativ för två av de tre utvärderade formlerna i Örebro-kohorten (Tabell 2). En analys i Örebro-kohorten [5] visade att för kreatininnivåer under 150 mmol/L tenderade kreatininnivåerna i Lund-Malmö-kohorten att vara lägre än i Örebro-kohorten för samma uppmätta GFR efter korrigering för kön, ålder och BMI i de två kohorterna. Detta innebär högre skattade GFR i Lund-Malmö-kohorten, dvs högre biasnivåer än i Örebro-kohorten. Eftersom biasnivåerna för MDRD-IDMS och CKD-EPI i den aktuella studien i sin tur är högre än i Lund-Malmö-kohorten kan det tyda på ytterligare lägre kreatininnivåer för samma uppmätta GFR. Detta är väl förenligt med att kalibreringsnivåerna för kreatinin har sjunkit de senaste åren och närmast sig det certifierade värdet enligt Equalis AB (se nedan) och att resultaten i denna nya studie bättre speglar dagens situation.

En jämförelse av kreatininanalyserna utförda i Lund och Uppsala på samma patient i 3 259 fall visar på god överensstämmelse och resulterade i regressionskvationen:

y (kreatinin Lund) = 1,01 x (kreatinin Uppsala) + 0,56 ($R^2 = 0,9927$) där lutningskoefficienten (1,01) är nära ett och interceptet (0,56) är nära noll, vilket innebär liten systematisk skillnad mellan de två metoderna.

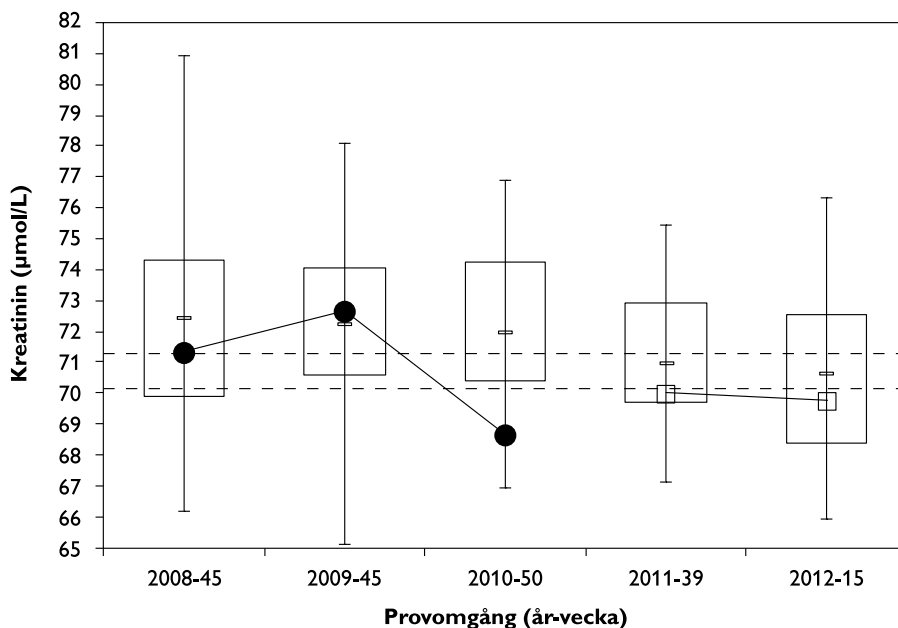
Medianvärdet (2,5–97,5 percentiler) för kreatininanalyserna i Lund var endast 1,3 procent (–7 % till 11 %) högre än i Uppsala. Samstämmighetsintervallet (95 %; Figur 1) visade på viss asymmetri, –10,1 till 18,3 $\mu\text{mol/L}$, med tendens till högre kreatininvärden i Lund för mätningar som skiljer sig åt. Skattning av GFR baserat på de 3 259 kreatininanalyserna i Lund respektive Uppsala med LM-reviderad, MDRD-IDMS och CKD-EPI visade emellertid endast marginella skillnader i bias och P30 mellan de två sjukhusen (Tabell 3).



Figur 1 Bland-Altman-diagram avseende jämförelsen av plasmakreatininanalyserna mellan Lund 2008–2010 och Uppsala 2011–2012. Medianvärdet för differensen (+1,5 mmol/L; heldragen linjen) och 2,5 och 97,5 percentilerna (–10,1 och +18,3 mmol/L; streckade linjer) är utlagda. För upplösningens skull är skalorna begränsade vilket resulterat i att 7 differenser < –40, 11 differenser > +40 samt 57 medelvärden >500 $\mu\text{mol/L}$ inte är illustrerade.

Equalis AB externa kvalitetssäkring av svenska kemiska laboratorier visar att mellanlaboratorievariationerna av kreatininnivåerna, beräknad som variationskoefficient, successivt har minskat från 10 procent till 5 procent mellan år 2003 och 2011 och medianvärdet har närmast sig det certifierade

värdet (Kapitel 1, Figur 1.5) och ligger år 2012 ytterst nära det certifierade värdet (Figur 2). Resultaten från analysmetoderna för kreatinin i Uppsala år 2011–2012 och för Lund år 2008–2010 ligger också nära det certifierade värdet av Equalis provmaterial.



Figur 2 Jämförelser utförda av Equalis. Rapporterad koncentration av kreatinin i nationella jämförelser från år 2008–2012, där identiska provmaterial har använts. De streckade linjerna anger 95 procent konfidensintervall för den certifierade koncentrationen 70,7 (70,1–71,3) mmol/L. I diagrammet är medianvärde, 25- respektive 75-percentil (lådan) och 5- och 95-percentilvärden markerade för de ungefär 100 laboratorier som har deltagit i jämförelserna. Fyllt svart cirkel är rapporterade koncentrationer från Lund 2008–2010 (–2,9 % till 0,9 % avvikelse från den certifierade koncentrationen) och ofyllt fyrkant är Uppsalas resultat 2011–2012 (–1,3 % till –1,0 % avvikelse från den certifierade koncentrationen).

Diskussion

Resultaten från Lund-kohorten år 2008–2010 visar att LM-reviderad ger högre noggrannhet än MDRD-IDMS och CKD-EPI vid skattning av GFR utifrån en enzymatisk kreatininmetod som är spårbar till IDMS. Valideringen av LM-reviderad var intern, vilket kan ha påverkat resultaten. Å andra sidan är Lund-kohorten sannolikt mer representativ för andra svenska populationer än de företrädesvis nordamerikanska populationer där MDRD-IDMS och CKD-EPI utvecklades. Studien visar återigen den bristande noggrannheten av Cockcroft-Gaults formel med dagens kreatininstandardisering.

Jämförelsen av kreatininanalyserna mellan Uppsala och Lund samt resultatet av Equalis utskick visar att kreatininmetoderna i Sverige idag är väl samkalibrerade. Jämförelsen mellan Uppsala och Lund baseras på enzymatiska metoder och 94 procent av de deltagande laboratorierna i Equalis jämförelser rapporterar nu resultat från enzymatiska metoder. Detta talar för att resultaten i den nya studien är mer representativ för dagens kreatininkalibrering i Sverige än tidigare valideringar i Örebro och Lund-Malmö. LM-reviderad bör därför kunna användas generellt i Sverige under förutsättning att den lokala kreatininmetoden inte klart skiljer sig från de gängse enzymatiska metoderna. För patienter med lågt BMI kan LM-formlerna baserad på lean body mass vara att föredra (Kapitel 9). LM-LBM-formlerna tycks dock inte ha någon fördel i något BMI-intervall ≥ 20 kg/m² inklusive de ≥ 40 kg/m².

Tabell 1 Patientkaraktistika för 3 495 undersökningar med johexolclearance vid Skånes universitetssjukhus, Lund, 2008–2010. Data ges som medianvärden (2,5 och 97,5 percentiler) om inte annat anges.

Parametrar	Alla (n=3 495)	Kvinnor (n=1 647, 47%)	Män (n=1 848, 53%)
Ålder (år)	63 (21–86)	63 (24–86)	63 (19–86)
Kroppsvikt (kg)	77 (48–115)	68 (45–107)	83 (57–119)
Längd (cm)	170 (152–190)	164 (150–176)	176 (162–193)
Kroppsyta (m ²)	1,88 (1,47–2,34)	1,75 (1,41–2,15)	1,99 (1,64–2,39)
Body mass index (kg/m ²)	26 (18–39)	25 (18–40)	26 (19–37)
Plasma kreatinin (mmol/L)	102 (46–465)	80 (42–365)	123 (55–505)
Uppmätt GFR (mL/min/1,73 m ²)	52 (10–115)	59 (11–116)	46 (9–114)
<i>Skattat GFR (mL/min/1,73 m²)</i>			
LM-reviderad	57 (11–110)	63 (12–111)	51 (10–110)
MDRD-IDMS	57 (10–138)	64 (11–137)	53 (10–138)
CKD-EPI	60 (10–125)	68 (11–122)	54 (9–127)

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR = Glomerular filtration rate; LM = Lund-Malmö; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS

Tabell 2 Extern validering av kreatininbaserade formler hos vuxna avseende bias (medianfelet i procent av uppmätt GFR) och noggrannhet (P30, andelen felskattningar i procent inom ± 30 % av uppmätt GFR) vid skattning av GFR hos patienter som har remitterats för mätning av GFR med plasmaclearance av johexol i olika svenska studier (insamlingsår).

Variabler	LM-reviderad	MDRD-IDMS	CKD-EPI
Bias (95% KI)			
Lund-kohorten (2008–2010)	1,6 (0,8 till 2,6)	7,8 (6,8 till 8,9)	10,8 (9,9 till 11,6)
Lund-Malmö-kohorten (2003–2004) [4]	EA	3,4 (1,3 till 5,5)	5,4 (3,9 till 7,9)
Örebro-kohorten (2005–2009) [5]	-5,8 (-6,6 till -4,6)	-2,2 (-3,3 till -0,9)	1,7 (0,4 till 3,7)
Noggrannhet, P30 (95% KI)			
Lund-kohorten	83,6 (82,4 till 84,8)	75,3 (73,9 till 76,7)	75,6 (74,2 till 77,0)
Lund-Malmö-kohorten [4]	EA	79,9 (77,2 till 82,6)	79,5 (76,8 till 82,2)
Örebro-kohorten [5]	83,5 (81,6 till 85,5)	79,5 (77,3 till 81,6)	79,1 (77,0 till 81,2)

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EA = Ej applicerbart, utvecklingskohort för LM-reviderad; KI = Konfidensintervall; LM = Lund-Malmö; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS

Tabell 3 Validering av kreatininbaserade formler hos vuxna avseende (medianfelet i procent av uppmätt GFR) och noggrannhet (P30, andelen felskattningar i procent inom ± 30 % av uppmätt GFR) vid skattning av GFR baserat på kreatininanalyser i Lund respektive Uppsala på samma patienter som remitterats för mätning av GFR med plasmaclearance av johexol i Lund 2008–2010 (n=3 259; observera att resultaten för ”kreatininanalys i Uppsala” inte stämmer exakt med dem för ”Lund-kohorten” i Tabell 2, vilket beror på olika antal GFR-undersökningar i de två grupperna (3 259 versus 3 495), då dubbla kreatininprover saknades i 236 fall).

Variabler	LM-reviderad	MDRD-IDMS	CKD-EPI
Bias (95% KI)			
Kreatininanalys i Uppsala år 2011–2012	1,6 (0,7 till 2,6)	7,5 (6,4 till 8,8)	10,7 (9,6 till 11,6)
Kreatininanalys i Lund år 2008–2010	0,4 (–0,2 till 1,2)	6,3 (5,2 till 7,2)	9,1 (8,14 till 10,1)
Noggrannhet, P30 (95% KI)			
Kreatininanalys i Uppsala år 2011–2012	83,7 (82,5 till 85,0)	75,8 (74,3 till 77,2)	75,8 (74,3 till 77,3)
Kreatininanalys i Lund år 2008–2010	84,5 (83,3 till 85,8)	77,9 (76,5 till 79,3)	77,5 (76,1 till 79,0)

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; KI = Konfidensintervall; LM = Lund-Malmö; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS

Tabell 4 Extern validering av kreatininbaserade formler hos vuxna avseende bias (medianfelet i procent av uppmätt GFR) och noggrannhet (P30, andelen felskattningar i procent inom ± 30 % av uppmätt GFR) vid skattning av GFR hos patienter som har remitterats för mätning av GFR med plasmaclearance av jhexol i Lund 2008–2010 (n=3 495 undersökningar).

GFR-intervall	Cockcroft-Gault	LM-reviderad	MDRD-IDMS	CKD-EPI
Bias				
Alla	18	2	8	11
<30 mL/min/1,73 m ² (n=920)	32	7	15	13
30–59 mL/min/1,73 m ² (n=1 077)	20	6	8	14
60–89 mL/min/1,73 m ² (n=987)	13	2	7	13
≥ 90 mL/min/1,73 m ² (n=511)	12	-8	2	2
P30				
Alla	63	84	75	76
<30 mL/min/1,73 m ²	46	73	63	64
30–59 mL/min/1,73 m ²	62	77	77	71
60–89 mL/min/1,73 m ²	73	94	81	82
≥ 90 mL/min/1,73 m ²	75	97	83	95

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; LM =Lund-Malmö; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS

Tabell 5 Extern validering av kreatininbaserade formler hos vuxna avseende bias (medianfelet i procent av uppmätt GFR) och noggrannhet (P30, andelen felskattningar i procent inom ± 30 % av uppmätt GFR) vid skattning av GFR hos patienter som har remitterats för mätning av GFR med plasmaclearance av johexol i Lund år 2008–2010 (n=3 495 undersökningar).

Åldersintervall	Cockcroft-Gault	LM-reviderad	MDRD-IDMS	CKD-EPI
Bias				
18–29 år (n=195)	37	4	12	22
30–39 år (n=271)	30	3	3	14
40–49 år (n=391)	24	2	0	7
50–59 år (n=604)	23	2	3	9
60–69 år (n=942)	17	3	9	11
70–79 år (n=755)	13	1	12	10
≥80 år (n=337)	0	-3	16	9
P30				
18–29 år	41	87	72	65
30–39 år	51	83	80	73
40–49 år	57	87	84	81
50–59 år	58	85	80	78
60–69 år	66	82	74	75
70–79 år	70	83	72	75
≥80 år	76	80	66	74

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; LM =Lund-Malmö; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS

Tabell 6 Extern validering av kreatininbaserade formler hos kvinnor/män avseende bias (medianfelet i procent av uppmätt GFR) och noggrannhet (P30, andelen felskattningar i procent inom $\pm 30\%$ av uppmätt GFR) vid skattning av GFR hos patienter som har remitterats för mätning av GFR med plasma-clearance av jodhexol i Lund år 2008–2010 (n=1 647/1 848 undersökningar). Den absoluta och relativa LM-formeln med lean body mass (LM-LBM_{ABS/REL}) är inlagda som jämförelse.

BMI-intervall	LM-reviderad	MDRD-IDMS	CKD-EPI	LM-LBM _{ABS}	LM-LBM _{REL}
Bias (kvinnor/män)					
<20 kg/m ² (n=134/71)	10/22	19/33	20/39	-2/1	2/5
20–24 kg/m ² (n=581/520)	1/4	6/12	11/15	-4/-6	-2/-4
25–29 kg/m ² (n=527/828)	-1/-1	5/6	7/8	-4/-5	1/-4
30–34 kg/m ² (n=249/311)	0/2	3/7	8/8	-2/-1	5/2
35–39 kg/m ² (n=107/97)	6/9	7/13	11/16	-3/4	11/11
≥40 kg/m ² (n=49/21)	0/1	2/3	6/8	-21/-5	6/9
P30					
<20 kg/m ²	72/59	66/39	65/37	82/85	82/83
20–24 kg/m ²	87/82	76/71	78/73	87/85	88/85
25–29 kg/m ²	88/84	81/78	81/77	89/85	85/85
30–34 kg/m ²	84/83	78/76	76/77	83/84	82/81
34–39 kg/m ²	81/80	75/69	74/69	83/80	70/76
≥40 kg/m ²	78/76	78/71	78/71	59/81	73/67

BMI = Body mass index; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; LM = Lund-Malmö; MDRD-IDMS = 4-variable equation based on creatinine assays traceable to IDMS

Referenser

1. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-21.
2. Nyman U, Bjork J, Sterner G, Back SE, Carlson J, Lindstrom V, et al. Standardization of p-creatinine assays and use of lean body mass allow improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:451-68.
3. Bjork J, Back SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, et al. 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;67:678-95.
4. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:129-38.
5. Bjork J, Jones I, Nyman U, Sjostrom P. Validation of the Lund-Malmö, CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:212-22.

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter (2007–2013)

-
- Skattning av njurfunktion (2013), nr 214
-
- Schizofreni – läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation (2012), nr 213
-
- Metoder för diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom (2012), nr 212
-
- Implementeringsstöd för psykiatrisk evidens (2012), nr 211
-
- Arbetets betydelse för uppkomst av besvär och sjukdomar – nacken och övre rörelseapparaten (2012), nr 210
-
- Godartad prostataförstoring med avflödes hinder (2011), nr 209
-
- Medicinska och psykologiska metoder för att förebygga sexuella övergrepp mot barn (2011), nr 207
-
- Blödande magsår (2011), nr 206
-
- Tandförluster (2010), nr 204
-
- Rotfyllning (2010), nr 203
-
- Program för att förebygga psykisk ohälsa hos barn (2010), nr 202
-
- Mat vid diabetes (2010), nr 201
-
- Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp (2010), nr 200
-
- Behandling av sömnbesvär hos vuxna (2010), nr 199
-
- Rehabilitering vid långvarig smärta (2010), nr 198
-
- Triage och flödesprocesser på akutmottagningen (2010), nr 197
-
- Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
-
- Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
-
- Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
-
- Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
-
- Transkraniell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 192. *Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se*
-
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
-
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
-
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
-
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
-
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
-
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. *Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se*
-
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
-

Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183

Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U

Vita rapporter (2003–2013)

Volym och resultat (2011), nr 205

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

Volym och kvalitet (2005), nr 179

ADHD hos flickor (2005), nr 174

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

SBU Alert-rapporter (2007–2013)

Blodprov för tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom, nr 2012-01

Vakuummassisterad sårbehandling, nr 2011-09

Perifert inlagd central venkateter (PICC), nr 2011-08

Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning, nr 2011-07

Molekylärdiagnostiska test för män med ökad sannolikhet för prostatacancer, nr 2011-06

Datorassisterad granskning inom mammografiscreening (CAD), nr 2011-05

Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer, nr 2011-04

Datortomografi för misstänkt kranskärlssjukdom, nr 2011-03

Perkutan vertebroplastik och ballongkyfoplastik vid ryggsmärta pga kotkompression som orsakats av osteoporos, nr 2011-02

Lasermedierad värmebehandling av levermetastaser, nr 2011-01

Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2010-06

Urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor, nr 2010-05

Hem blodtrycksmätning, nr 2010-04

Tidig och riktad ultraljudsundersökning efter fysiskt trauma, nr 2010-03

Silverförband vid behandling av kroniska sår, nr 2010-02

Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens), nr 2010-01

Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05

Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04

Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03

Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02

Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05

Screening för bukaortaanerysm, nr 2008-04

Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck,
nr 2008-03

EEG-baserad anestesidjupsmonitorering, nr 2008-02

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga
livmoderhalscancer, nr 2008-01

Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel,
nr 2007-05

Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression,
nr 2007-03

Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk
hjärtsvikt, nr 2007-01

Rapporter på engelska (2001–2013)

Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease (2011), no 208E

Medical and Psychological Methods for Preventing Sexual Offences Against
Children (2011), no 207E

Dementia (2008), three volumes, no 172E

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification
Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
