

# 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 noggrannhet<sup>1</sup> 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

---

<sup>1</sup> Tillräcklig noggrannhet för en eGFR-formel definieras enligt vedertagen praxis som att minst 75 procent av skattningarna ska ligga inom  $\pm 30$  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 IDMS<sup>2</sup>-spårbara kreatininanalyser (MDRD, CKD-EPI och LM-rev) bör användas. LM-rev är utveck-

---

<sup>2</sup> 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),  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (radioaktivt märkt etylendiamintetraacetat), jhexol (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  $^{51}\text{Cr}$ -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 m<sup>2</sup>) 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 m<sup>2</sup> och P30 är 75 procent, innebär det att 75 procent av skattningarna ligger mellan 42 och 78 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (±30 % av 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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 <sup>51</sup>Cr-EDTA, jotalamat, DTPA, johexol samt plasmaclearance av <sup>51</sup>Cr-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	⊕⊕⊕⊕
<sup>51</sup> Cr-EDTA renalt clearance	Ja	⊕⊕⊕○
<sup>51</sup> 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 m<sup>2</sup>). 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  $\geq 75$  %) för att skatta njurfunktionen hos vuxna, med undantag för patienter med GFR  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eller BMI  $<20$  kg/m<sup>2</sup>. Kreatininformeln Cockcroft-Gault (CG) har otillräcklig noggrannhet (P30  $<75$  %), i synnerhet vid GFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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 m<sup>2</sup>) 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		
<b>Vuxna</b>						
Överordnade resultat	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕
<u>GFR-intervall (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</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/m<sup>2</sup>)</u>						
<20	– ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	Nej ↑ ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
20–39	– ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	Ja ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
≥40	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
Specifika etniska grupper i Sverige	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
<b>Barn</b>						
	<b>CG, MDRD, CKD-EPI</b>	<b>Schwartz original</b>	<b>Schwartz IDMS</b>	<b>LM-original LM-reviderad</b>	<b>Cystatin C-formler</b>	<b>Kombinationsformler</b>
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  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA eller johexol 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](http://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 m<sup>2</sup> och vid lågt BMI ( $<20$  kg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup> 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.