Version 2006-03-14

# Effekt på skattade kreatininclearance och GFR vid övergång till bättre kreatininmetoder


## Sammanfattning

Många laboratorier i Sverige har under de senaste åren bytt eller förbättrat sina kreatininmetoder. SFKK (Svensk Förening för Klinisk Kemi) och EQUALIS har försökt påskynda att man övergår antingen till enzymatisk metod eller till korrigerad Jaffemetod. Sverige ligger långt framme och flera andra länder följer nu efter. Förändringen innebär att de kreatininresultat som rapporteras ligger närmare de sanna koncentrationerna. De referensintervall för S—Kreatinin, Kvinnor: 45 – 90 µmol/L och Män: 60 – 105 µmol/L, som tagits fram inom NORIP (Nordiska referensintervallprojektet) gäller för de förbättrade kreatininmetoderna.

S—Kreatininresultat används också för skattning av kreatininclearance eller GFR (eng. glomerular filtration rate). Man kan tycka att riktigare P/S—Kreatininresultat inte skulle vara något problem, men mycket av den erfarenhet som finns hos kliniskt verksamma läkare grundar sig på de äldre kreatininmetoderna enligt Jaffe som gav systematiskt för höga P/S—Kreatininresultat i och under referensintervallet. Vi vill med denna information peka på och minska risken för feltolkningar av kreatininclearance- och GFR-resultat som skattats från P/S—Kreatinin bestämt med de förbättrade metoderna.

I tabell 1 visar vi påverkan på skattat kreatininclearance vid övergång från klassisk Jaffemetod till korrigerat eller enzymatiskt P/S—Kreatinin då Cockcroft-Gaults formel för vuxna används.
I tabell 2 visar vi påverkan på skattat GFR vid övergång till korrigerat eller enzymatiskt P/S—Kreatinin då Schwartz formel för barn används.
Informationen i tabellerna kan sammanfattas så här:

| **Kategori** | **P/S—Kreatinin** | **Effekt på skattade kreatininclearance och GFR** |
|---|---|---|
| **Vuxna** | normalt | Måttligt högre |
| | förhöjt | Inte alls eller bara lite högre |
| **Barn** | normalt | Mycket högre |
| | förhöjt | Lite eller måttligt högre |

I tabell 3 visar vi referensintervall för kreatininclearance och GFR skattade från NORIP-data. Tabellen visar också att den gamla beslutsgränsen 60 mL/min sammanfaller med de låga referensintervallgränserna när enzymatisk eller korrigerad metod används.

Andra saker vi skriver om i detta dokument:

- Ange alltid om kreatinclearance eller GFR är kroppsytenormaliserat eller ej och använd alltid enheten mL/min.
- MDRD-formlerna för skattning av GFR (ytnorm) är inte validerade för att skatta höga (normala) GFR-värden. Därför förordar man i USA att rapportera alla höga GFR-värden som ”över 60 mL/min”.
  I vilket fall som helst ska man vara försiktig med att tolka höga skattade värden. Någon övre referensintervallgräns är heller inte meningsfull att ange.
- En ny modifierad MDRD 2005-formel har publicerats. Den är avsedd för P/S—Kreatininresultat från enzymatisk eller korrigerad metod.
- Den amerikanska rekommendationen att alltid rapportera skattat GFR när P/S—Kreatinin rapporteras.

## Om detta dokument

Denna information riktar sig i första hand till de laboratorier i Sverige som mäter eller skattar kreatininclearance eller GFR. Informationen får gärna spridas till de avdelningar eller läkare som själva gör beräkningar. Hela eller delar av detta dokument får då gärna användas och kan eventuellt anpassas till lokala förhållanden. När detta dokument är färdigt finns det på Internetadressen **www.equalis.se** under Projekt / NORIP / ”Dokument om NORIP” och vid behov kommer Internetversionen att rättas och kompletteras.

## Bakgrund

I Sverige har de flesta laboratorierna nu infört NORIP:s referensintervall (NORIP = Nordiska referensintervall-projektet) för vanliga kliniskt kemiska analyser. Samtidigt har många laboratorier ändrat sina metoder för P/S—Kreatinin. EQUALIS expertgrupp för Allmän kemi har rekommenderat att de laboratorier som använder Jaffemetod eller Vitrosmetod ska korrigera sin kalibrering med hjälp av EQUALIS kreatininfria serum. Förändringen innebär bättre överensstämmelse mellan olika kreatininmetoder och att alla kan använda samma referensintervall, Kvinnor: 45 – 90 µmol/L och Män: 60 – 105 µmol/L.

I analyscertifikatet för EQUALIS kreatininfria serum [1] står under stycket Riskanalys: ”En annan konsekvens av justeringen är att vissa resultat som t.ex. kreatininclearance och förhållandet mellan U—Albumin och U—Kreatinin också förändras och nya referensintervall och beslutsgränser kan behöva införas.” Vi vill nu med denna information bedöma och minska risken för feltolkningar av kreatininclearance- och GFR-resultat som skattats från P/S—Kreatinin bestämt med enzymatisk metod eller med korrigerad Jaffemetod. Den farhåga vi tog upp i certifikatet, att U—Kreatinin skulle påverkas, är troligen inte befogad. Se nedan under U—Kreatinin.

## Nomenklatur

| NPU-kod | Fullständigt svenskt namn IUPAC/IFCC syntax | Enhet | Trivialnamn |
|---|---|---|---|
| NPU18016 | Plasma—Kreatinin;substanskoncentration | µmol/L | S—Kreatinin |
| NPU04998 | Plasma—Kreatinin;substanskoncentration(enzymatisk) | µmol/L | S—Kreatinin (enz) |
| NPU01807 | Plasma—Kreatinin;substanskoncentration(Jaffe) [1] | µmol/L | S—Kreatinin (Jaffe) [1] |
| NPU01808 | Urin—Kreatinin;substanskoncentration | µmol/L | U—Kreatinin |
| NPU09102 | Urin—Kreatinin;substanskoncentration | mmol/L | U—Kreatinin |
| NPU03695 | Patient—Urin;volym(procedur) | mL | Pt—Urin, volym |
| NPU10324 | Patient—Urininsamling;duration | min | Pt—Urininsamling (min) |
| NPU14048 | Njure—Kreatininclearance;volymflöde(procedur) | mL/min [2] | Pt—Kreatininclearance |
| NPU18099 | Njure—Kreatininclearance;volymflöde(ytkorrigerat) [3] | mL/min | Pt—Krea-clearance (korr) [3] |
| – [4] | Njure—Glomerulär filtrationshastighet; volymflöde(procedur) | mL/min | Pt—GFR |
| – [4] | Njure—Glomerulär filtrationshastighet; volymflöde(ytkorrigerad) [3] | mL/min [2] | Pt—GFR (korr) [3] |

[1] Jaffe stavas inte med é [2].

[2] Enheten ska vara mL/min. I litteraturen är det dock vanligt att ”kroppsytenormaliserat kreatininclearance eller GFR” anges med enheten mL/min/1,73 $m^2$. Enligt matematiska skrivregler kan den enheten skrivas som mL/(min ×·1,73 $m^2$). I NPU-systemet ska dock även detta normaliserade volymflöde ha enheten mL/min. Normaliseringen innebär bara att man multiplicerat med en enhetslös kvot d.v.s. kvoten ”normal kroppsyta” genom ”aktuell kroppsyta” som båda uttryckts i $m^2$. Att använda enheten mL/(min ×·1,73 $m^2$) är dock ett fel som man kan tolerera.

[3] Denna tabell återger NPU-databasens term ”ytkorrigerat” förkortat ”korr”. I resten av detta dokument föredrar vi istället termen ”kroppsytenormaliserat” förkortat ”ytnormaliserat” eller ”ytnorm”. Enligt Svenska Akademiens ordlista betyder ordet normalisera: bringa (ngt) i överensstämmelse med en viss norm eller med det normala; åstadkomma enhetlighet i (ngt); standardisera (ngt). Enligt samma källa betyder korrigera: rätta till, förbättra. Det är alltså här fråga om en normalisering och inte en korrigering.

[4] I NPU-systemet finns ännu inga koder för GFR. I tabellen har dock förslag till namn och enhet som ansluter till NPU-systemet angivits.

## S—Kreatinin, metodöversikt

Fram till 1970-talet dominerade kreatininmetoder i vilka man antingen fällde eller dialyserade bort proteinerna före färgreaktionen med Jaffe-reagenset. Dessa metoder hade relativt bra förutsättningar att ge korrekta och överensstämmande resultat. Detta kan vara bra att komma ihåg när man läser gamla artiklar där kreatininmätningar ingår.

I och med att man började automatisera rutinanalyserna ville man mäta direkt i plasma eller serum. När man fortsatte att använda Jaffe-reagenset introducerades ett fel och man fick falskt för höga resultat orsakade av ”pseudokreatininer”, huvudsakligen protein som medbestämmes i Jaffemetodernas färgreaktion. Detta visar sig speciellt vid kreatininkoncentrationer inom och under referensintervallet. Känsligheten för pseudokreatininerna varierar från den ena Jaffemetoden till den andra vilket ökade kreatininresultatens spridning. Enligt EQUALIS försöksutskick 2003 så gav Jaffemetoderna som användes i Sverige mycket spridda resultat med ett normalt poolat serum som gjorts kreatininfritt. Resultaten var mellan 5 och 30 µmol/L falskt för höga och låg i genomsnitt på 18 µmol/L.

Under 1980-talet introducerades enzymatiska metoder för bestämning av kreatinin. Dessa metoder påverkas inte av pseudokreatininer och kan därför ge korrekta resultat i och under referensintervallet. Genom att enzymatiska och Jaffemetoder användes parallellt på olika laboratorier så ökade mellanlaboratoriespridningen ytterligare.

2003 började korrigerade Jaffemetoder att användas. Korrigeringen innebär att kreatininresultat som uppmätts med Jaffemetod och som ligger under högpunktskalibratorns värde korrigeras nedåt med hjälp av ett schablonavdrag för att de i genomsnitt ska komma närmare den sanna koncentrationen. Schablonavdragets storlek har bestämts på olika sätt. För de som använder fabrikatet Roche har tillverkaren i de nya applikationsbeskrivningarna (compensated method) bestämt avdraget. Övriga svenska laboratorier har i de flesta fall bestämt avdraget med hjälp av EQUALIS kreatininfria serum och i några fall genom att metoden ställts mot en referensmetod.

Idag kan de kreatininmetoder som rutinmässigt används i Sverige delas in i följande metodgrupper:

- Enzymatiska metoder, med undergrupperna:
  * Våtkemimetoder (där fabrikatet Roche dominerar)
  * Torrkemimetoder (fabrikat Ortho, instrument Vitros) , med undergrupperna.
    - Okorrigerade torrkemimetoder med vilka man följer fabrikantens anvisningar och justerar resultaten så att de blir Jaffe-liknande.
    - Korrigerade torrkemimetoder. Den justering som beskrivs under ”Okorrigerade torrkemimetoder” är borttagen och metoden är ställd mot referensmetod (HPLC).
- Jaffemetoder, med undergrupperna:
  * Okorrigerade metoder
  * Korrigerade metoder

För tolkare av kreatininresultat kan man förenkla metodgruppsindelningen och då räcker det med två grupper:

- Enzymatiska våtkemimetoder och korrigerade metoder, vilka idag är de enda som rekommenderas i Sverige.
- Okorrigerade Jaffemetoder och okorrigerade torrkemimetoder.

För enzymatiska våtkemimetoder bör man använda koden för specifikt bestämt kreatinin NPU18016 eller möjligen koden för enzymatisk metod NPU04998. För korrigerade torrkemimetoder bör man använda koden för specifikt bestämt kreatinin NPU18016 eller möjligen koden för enzymatisk metod NPU04998. För korrigerade Jaffemetoder bör man använda koden för specifikt bestämt kreatinin NPU18016. För okorrigerade Jaffemetoder ska man använda Jaffemetodkoden NPU01807. För okorrigerade torrkemimetoder ska man också använda Jaffekoden NPU01807, eftersom de ger Jaffeliknande analysresultat.

EQUALIS sammanställningar visar bra överensstämmelse i Sverige inom och mellan metodgrupperna enzymatiska, korrigerade Jaffe- och korrigerade torrkemimetoder, både inom referensintervallet och på förhöjd nivå.

IFCC:s kommitté för spårbarhet inom laboratoriemedicin, Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) har utnämnt några metoder, som använder sig av isotoputspädning, gaskromatografi och masspektrometri (ID/GC/MS), till referensmetoder för P/S—Kreatinin [3].

National Institute of Standards and Technology (NIST) i USA håller på att ta fram och testar en ny serie referensmaterial (SRM 967), som åsatts referensvärden med ID/GC/MS-metod. De börjar troligen säljas under första kvartalet 2006 [4].

## U—Kreatinin

Eftersom urin innehåller lite eller inget protein och koncentrationen av kreatinin är ca 100 gånger högre än i plasma, så är pseudokreatininfelet försumbart vid bestämning av U—Kreatinin.

## Clearance och GFR

Nivån på den glomerulära filtrationshastigheten (eng. glomerular filtration rate = GFR) är allmänt accepterat som det bästa måttet på njurfunktion både för friska och sjuka. Sjukvårdspersonal och patienter känner till att njuren kan liknas vid ett filter. GFR eller njurclearance är de bästa måtten på njurens förmåga att filtrera blod. GFR kan mätas med hjälp av olika exogena signalsubstanser eller endogena filtrationsmarkörer. När substansen X används som markör kallas det X-clearance. Man mäter medelkoncentrationen av markören i plasma och i en urinmängd som samlats en viss tid. Clearanceresultatet anger hur många milliliter av patientens plasma som kan tänkas bli helt befriad från signalsubstansen under en minut. I verkligheten är det en större volym plasma som passerar genom njurarna varje minut, och som renas partiellt. Clearance beräknas med den klassiska formeln:

$$Clearance = \frac{Urinkoncentration \quad x \quad Urinvolym}{Urinsamlingstid \quad x \quad Plasmakoncentration}$$

Urinkoncentrationen anges i mmol/L, urinvolymen anges i mL, uppsamlingstiden anges i minuter, plasmakoncentrationen anges mmol/L och clearance erhålls i mL/min

Doseringen av läkemedel är ofta baserad på clearance eller GFR. De pålitligaste metoderna (krom-EDTA, iohexol, inulin) för mätning av clearance eller GFR kräver intravenös tillförsel av ämnen och procedurerna upplevs ibland som onödigt arbetsamma och dyra. I rutinsjukvård har därför skattning av kreatininclearance blivit accepterat som ett enkelt sätt att få ett mått på GFR. Dock överskattas GFR något med kreatininclearance, beroende på att kreatinin inte bara filtreras fritt i glomeruli utan också utsöndras aktivt i proximala tubuli. Det innebär att för patientpopulationer med lätt njursvikt kan GFR överskattas med uppskattningsvis 10 – 20 % och vid svår njursvikt upp till 50 - 100 %, sannolikt med stora individuella variationer. Vid normala till höga GFR, å andra sidan, kan GFR underskattas med okorrigerade Jaffemetoder, beroende på att pseudokreatininer med-bestämmes och ger falskt för höga P/S—Kreatinin. Vid vissa tillstånd som akut njursvikt, intensivvård m.m., samt vid abnorm muskelmassa får man ofta en felaktig skattning av GFR med kreatininclearance.

Då övergång till enzymatiska eller korrigerade kreatininmetoder påverkar P/S—Kreatinin men inte U—Kreatinin måste referensintervallen för kreatininclearance justeras. För att få en uppfattning om hur stor förändringen är, se nedan under rubriken: Effekt vid övergång till enzymatiska eller till korrigerade kreatininmetoder (sida 6-7).

## Skattat kreatininclearance eller GFR

När man ska bestämma kreatininclearance på det klassiska sättet ska man mäta P/S—Kreatinin och bestämma mängden kreatinin som utsöndrats genom att samla urin under en bestämd tidsperiod. I praktiken är det svårt att säkerställa att man verkligen samlar all urin och därför blir urinmängden den största felkällan i denna bestämning.

För att slippa den osäkra urinsamlingen har man utvecklat formler för att skatta kreatininclearance eller GFR utifrån P/S—Kreatinin och någon/några av variablerna ålder, kön, kroppsvikt och kroppslängd. Bland de vanligaste formlerna kan nämnas Cockcroft-Gault [5] och förenklad (4 variablers) MDRD 2000 [6] [7] (MDRD är förkortning av ”Modification of Diet in Renal Disease Study”) för vuxna och Schwartz [8] och Counahan-Barratt för barn [9].

I Sverige används framförallt Cockcroft-Gaults formel [5]
som bl.a. återges i Läkemedelsboken 2005–2006 från Apoteket [10]:

$$Kreatininclearance\ (ej\ ytnorm, Cockcroft-Gault, män) = \frac{(140 - ålder) \times vikt \times 1{,}23}{P/S - Kreatinin}$$

För kvinnor multipliceras ovanstående skattade kreatininclearance med faktorn 0,85.
Ålder anges i år, kroppsvikt anges i kg och P/S—Kreatinin anges i µmol/L och ”ej kroppsytenormaliserat kreatininclearance” erhålls i mL/min.

I internationell och speciellt amerikansk litteratur används ofta den förenklade MDRD 2000-formeln [7]:

$$GFR\ (\ ytnorm, MDRD\ 2000, men\ \ med\ \ europeiskt\ \ ursprung\ ) = 186{,}3 \times \left[ \frac{P/S - Kreatinin}{88{,}4} \right]^{-1{,}154} \times ålder^{-0{,}203}$$

MDRD-formeln har i december 2005 publicerats i en modifierad version som förutsätter att P/S—Kreatinin är mätt med metod som är ställd mot ID/GC/MS-metod [4]:

$$GFR\ (\ ytnorm, MDRD\ 2005,\ men\ \ med\ \ europeiskt\ \ ursprung\ ) = 175 \times \left[ \frac{P/S - Kreatinin}{88{,}4} \right]^{-1{,}154} \times ålder^{-0{,}203}$$

För kvinnor multipliceras ovanstående GFR (ytnorm) med faktorn 0,742.
För de med afrikanskt ursprung multipliceras ovanstående GFR (ytnorm) dessutom med faktorn 1,212.
P/S—Kreatinin anges i µmol/L och ålder anges i år och GFR (ytnorm) erhålls i mL/min.

Den förstnämnda MDRD 2000-formeln är den av flera framtagna formler som visats korrelera bäst med $^{125}$I-iothalamateclearance och utgör alltså en skattning av ”kroppsytenormaliserat GFR” och inte en skattning av kreatininclearance. I den formeln ingår P/S—Kreatinin mätt med en viss okorrigerad Jaffemetod. Vid övergång till korrigerad eller enzymatisk metod ska man alltså byta till den sistnämnda MDRD 2005-formeln.
Båda MDRD-formlerna är utvärderade på och används i första hand för patienter med nedsatt njurfunktion och fungerar inte lika bra för skattning av GFR vid normal njurfunktion.

Kreatininclearance och GFR anges på olika sätt, som ”ej kroppsytenormaliserat” eller ”absolut” men också som ”kroppsytenormaliserat” eller ”relativt”. Båda bör anges i enheten mL/min men komponentnamnet måste ange om det är ”kroppsytenormaliserat” eller ej. I litteraturen är det vanligt att ”kroppsytenormaliserat GFR” anges med enheten mL/min/1,73 m$^2$. Detta är dock ej helt korrekt – se ovan under tabellen under rubriken ”Nomenklatur”. Observera att Cockcroft-Gault-formeln ger värden som inte är kroppsytenormaliserade och att formlerna enligt MDRD, Schwartz och Counahan-Barratt ger värden som är kroppsytenormaliserade.
Dessa olika GFR-värden har i klinisk praxis och i litteraturen fått olika användningsområden:

- ”Ej kroppsytenormaliserat kreatininclearance eller GFR” används främst när man vill beräkna dosering av toxiska läkemedel som elimineras via njurarna.
- ”Kroppsytenormaliserat kreatininclearance eller GFR” används när man vill uttrycka GFR normaliserat till den ”normala kroppsytan”, 1,73 m$^2$ (kroppsytenormaliserat = eng. body surface area (BSA) indexed, eller body surface corrected). Normaliseringen gör att man riktigare kan jämföra GFR hos olika individer och används när man vill sätta gränsen för normal njurfunktion och när man fastställer referensintervall.

Kroppsytan beräknas med den klassiska formeln [11]:

$$Kroppsyta\ =\ vikt^{0{,}425} \times\ längd^{0{,}725} \times\ 7{,}184 \times 10^{-3}$$

Kroppsvikten anges i kg, kroppslängden anges i cm och kroppsytan erhålls i m$^2$.

”Ej kroppsytenormaliserat GFR” kan omräknas till ”kroppsytenormaliserat GFR” genom att multiplicera med kvoten 1,73/”aktuella kroppsyta”. ”kroppsytenormaliserat GFR” kan på motsvarande sätt omvandlas till ”ej kroppsytenormaliserat GFR” genom att multiplicera med kvoten ”aktuell kroppsyta”/1,73. Se upp så att ett redan omräknat GFR inte räknas om en andra gång!

Från NORIP-data har vi räknat ut genomsnittskroppsytan för den nordiska befolkningen. För kvinnor är den 1,71 m$^2$ (95 %-igt parametriskt konfidensintervall: 1,45 – 2,23 m$^2$) och för män 1,97 m$^2$ (95 %-igt parametriskt konfidensintervall: 1,69 – 2,55 m$^2$). Konfidensintervallen kan betraktas som referensintervall.
Det betyder att för kvinnor som grupp ger kroppsytenormaliseringen nästan ingen ändring på nivån för skattat kreatininclearance eller GFR men för män som grupp sänker kroppsytenormaliseringen värdena.

Läkemedel doseras inte sällan per kg kroppsvikt eller per m$^2$ kroppsyta. Vid dosering av toxiska läkemedel som elimineras via njurarna anges ofta att patienten måste ha ett visst minsta GFR för att tåla den beräknade dosen. Det är då viktigt att veta om man ska använda ”ej kroppsytenormaliserat GFR” eller ”kroppsytenormaliserat GFR”.

Wuyts et al [12] har bl.a. utvärderat Cockcroft-Gaults formel med kreatininresultat från olika kreatininmetoder. De kreatininmetoder som testats är HPLC-, enzym-, korrigerad Jaffe- och okorrigerad Jaffemetod. Resultat för vuxna kan sammanfattas så här:

- Skattade kreatininclearance eller GFR baserade på resultat från olika kreatininmetoder korrelerar lika bra med resultat från referensmetoden $^{51}$Cr-EDTA-clearance, oavsett om metoden är HPLC-, enzym- eller korrigerad Jaffemetod.
- Kreatininresultat från okorrigerad Jaffemetod ger något sämre korrelation.
- De skattade värdena är (som förväntat) lite falskt för höga med samtliga metoder. Mest för höga är de med okorrigerad Jaffemetod.

Enligt Wuyts [12] kan Cockcroft-Gault-formeln modifieras för att ge clearanceresultat som överensstämmer något bättre med $^{51}$Cr-EDTA-clearance än vad den ursprungliga formeln ger. Dock föreslår varken Wuyts eller vi någon modifierad formel. Istället föreslår vi att den ursprungliga Cockcroft-Gault-formeln används och att svarsmottagare informeras om vad övergången från okorrigerade Jafferesultat till enzymatiska eller korrigerade Jafferesultat innebär vid skattning av kreatininclearance eller GFR. Viss klinisk betydelse kan övergången ha vid användning av beslutsgränser för kreatininclearance eller GFR vid läkemedelsdosering. Dessa gränser har ofta tagits fram utifrån kreatinin mätt med okorrigerad Jaffemetod. I dessa frågor är det erfarenhetsmässigt viktigt med en nära dialog med företrädare för i första hand klinisk farmakologi, medicinsk radiologi, onkologi, njurmedicin och geriatrik.

Vid användning av skattat GFR i forskningsprojekt och kliniska prövningar kan information om ändrade kreatininmetoder vara väsentlig, då även små förändringar kan ge signifikanta förändringar vid jämförelser mellan grupper.

## Skattat GFR för barn

För barn används, som nämnts, andra formler för skattning av GFR.

Schwartz formel* [8]:

$$GFR\ (ytnorm, Schwartz, barn) = \frac{0{,}55 \times kroppslängd \times 88{,}4}{P/S - Kreatinin}$$

Kroppslängden anges i cm, P/S—Kreatinin anges i µmol/L och GFR (ytnorm) erhålls i mL/min.
*Konstanten 0,55 gäller ursprungsformeln och används i huvudsak för barn 1 – 12 år. Varianter på Schwartz formel finns, med olika konstanter beroende på ålder och kön.
Counahan-Barratts formel är snarlik Schwartz. Faktorn 0,55 är ersatt med faktorn 0,43.

Påverkan av korrigering eller av ”övergång till enzymatiskt kreatinin” på skattat GFR är för barn oftast större än för vuxna, eftersom barn normalt har lägre P/S—Kreatinin. Wuyts et al [12] har även gjort en liten utvärdering av Schwartz formel med kreatininresultat från olika kreatininmetoder. De kreatininmetoder som testats är enzymatisk, korrigerad Jaffe- och okorrigerad Jaffemetod. Resultaten kan sammanfattas så här:

- GFR baserat på resultat från okorrigerad och korrigerad Jaffemetod korrelerar båda ungefär lika dåligt med referensmetoden inulinclearance. Motsvarande resultat från enzymatisk kreatininmetod är bättre.
- De skattade GFR-värdena är falskt mycket för höga med samtliga kreatininmetoder — mest för höga med okorrigerad Jaffemetod.

I en studie på barn, 5 – 18 år, där enzymatiskt kreatinin användes, jämfördes GFR från inulinclearance med GFR skattat med sex olika formler [13]. En del formler överskattade GFR medan andra underskattade GFR. Skillnaden mellan skattat GFR och inulinclearance var för alla formler större än 10 mL/min för mer än 40 % av patienterna.

## Effekt vid övergång till enzymatiska eller till korrigerade kreatininmetoder

I bifogad tabell 1 visar vi påverkan av korrigering eller ”övergång till enzymatiskt kreatinin” på skattat kreatininclearance då Cockcroft-Gaults formel för vuxna används. Som framgår av tabellen så påverkas de skattade kreatininclearanceresultaten måttligt om P/S—Kreatinin är i eller under referensintervallet. NORIP:s referensintervall för enzymatisk/”korrigerad metod” är för vuxna kvinnor 45 – 90 µmol/L. Bortsett från barnprov finns det sällan anledning att skatta clearance vid dessa kreatininnivåer. Vid högre P/S—Kreatinin, 200 – 300 µmol/L, då beräkning av skattat kreatininclearance är vanligt, har detta metodbyte eller denna kalibreringsändring ingen större klinisk betydelse.

I bifogad tabell 2 visar vi påverkan av korrigering eller ”övergång till enzymatiskt kreatinin” på skattat GFR då Schwartz formel för barn används. Som framgår av tabellen påverkas de skattade GFR-resultaten mycket om P/S—Kreatinin är i referensintervallet. Referensintervallet för en treåring är när enzymatisk/”korrigerad metod” används cirka 15 – 35 µmol/L.

För vissa prov kan påverkan vara större och för andra prov mindre än det medelvärde för påverkan som tabellerna anger.

Från data insamlade i NORIP har vi räknat ut referensintervall för skattade kreatininclearance och GFR. Beräkningarna är gjorda med icke-parametriska metod i dataprogrammet ”RefVal”, som i övriga NORIP. Totalt finns kreatininresultat från ca 1400 kvinnor och 1200 män i NORIP:s databas. Beräkningarna nedan grundar sig på samtliga referenspersoner med europeiskt ursprung (vita) för vilka vi har kompletta uppgifter. Mätresultaten kommer från sera som varit frusna och tinats. Mätningarna med enzymatisk metod var förhållandevis få, ca 120 resultat, för vardera könet medan mätningarna med Jaffemetod var många, ca 850 för vardera könet.

I bifogad tabell 3 gäller referensintervallen under ”Clearance eller GFR från okorrigerade kreatininresultat” för GFR skattat med den ”gamla” MDRD 2000-formeln [7] med de kreatininresultat som laboratorierna rapporterade in till NORIP. Referensintervallen under ”Clearance eller GFR från korrigerade kreatininresultat” gäller GFR skattat med den ”nya” MDRD 2005-formeln [4] med de kreatininresultat som laboratorierna teoretiskt skulle få om de först lågpunktskorrigerar med kreatininfritt serum och sedan högpunktskalibrerar med X. Man kan också uttrycka det som att värdena under okorrigerade kreatininresultat gäller före NORIP och att värdena under korrigerade kreatininresultat gäller nu efter NORIP har implementerats och kreatininmetoderna har samkalibrerats.

Den övre referensintervallsgränsen varierar lite svårförklarigt i de olika beräkningarna medan den nedre gränsen förblir väsentligen oförändrad. Den beslutsgräns för ”kroppsytenormaliserat GFR” på 60 mL/min som ofta används i klinisk praxis och i forskningsprojekt har därför inte påverkats nämnvärt.

Dessa referensintervall bör i första hand användas för att få en uppfattning om hur värdena har förändrats vid övergång till enzymatiska eller till korrigerade kreatininmetoder. För kliniskt bruk är de kliniska besluts-gränserna viktigare än referensintervallen. Se nedan.

## Bedömning av kreatininclearance och GFR

National Kidney Foundation (NKF) är en stor frivillig hälsovårdsorganisation i USA som vill hjälpa njursjuka. NKF har engagerat en professionell arbetsgrupp för att driva projektet ”Kidney Disease Outcome Quality Initiative” (KDOQI). KDOQI har på sin hemsida om evidens-baserade riktlinjer för njurmedicin [14] föreslagit en definition av kronisk njursjukdom och en stadieindelning baserad på ”kroppsytenormaliserat GFR” skattat med MDRD-formeln. Stadieindelningen, som är kopplad till en åtgärdsplan, har accepterats internationellt och även i svenska riktlinjer. Den återges i Läkemedelsboken 2005–2006 [10] och nedan. Gränsen för terminal njursvikt kan diskuteras, gräns för dialysstart varierar mellan olika centra internationellt och i Sverige. Det är antagligen bra att ha fixa gränser så som anges här.

Definition av kronisk njursjukdom enligt KDOQI:

| | |
|---|---|
| 1. | Njurskada som varat i minst 3 månader, bestående i strukturell eller funktionell avvikelse från det normala i njuren, med eller utan sänkt GFR, som manifesteras antingen genom<br>* patologiska förändringar visade genom t.ex. röntgen, datortomografi, ultraljud eller scintigrafi<br>* njurskademarkör, inklusive onormal koncentration i blod eller urin |
| 2. | GFR <60 mL/min som varat i minst 3 månader |

Patologiska förändringar kan vara t.ex. grovmorfologiskt påvisad patologi som t ex parenkymdestruktion med varierande genes. Njurskademarkör kan vara t.ex. protein i urin eller korniga cylindrar synliga vid urinmikro-skopi talande för parenkymskada.

Klassificering av kronisk njursjukdom enligt KDOQI:

| Stadie | Beskrivning | GFR (ytnorm) mL/min | Åtgärd |
|---|---|---|---|
| –* | Ökad risk med riskfaktorer för kronisk njursjukdom | >90 | Screena.<br>Reducera risk för kronisk njursjukdom. |
| 1. | Njurskada med normal njurfunktion | >90 | Ställ diagnos och behandla.<br>Behandla grundsjukdomen,<br>dämpa sjukdomsförloppet (gäller givetvis även senare stadier), minska risken för hjärtkärlsjukdom. |
| 2. | Mild, asymtomatisk njursvikt | 60 – 89 | Bedöm hur långt sjukdomsförloppet har framskridit. |
| 3. | Måttlig njursvikt | 30 – 59 | Bedöm och behandla komplikationer. |
| 4. | Avancerad njursvikt, symtomgivande | 15 – 29 | Förbered transplantation eller dialys. |
| 5. | Terminal njursvikt | <15 | Transplantera eller dialysera (vid uremi). |

* Patienter som klassificeras enligt första raden ”Stadie –” ska inte betraktas som njursjuka.

I en nyligen publicerad artikel av O'hare et al [15] föreslås att denna stadieindelning förbättras genom att ta mer hänsyn till åldern och genom att införa mer toleranta gränser för äldre.

## P/S—Kreatinin och GFR i USA

I USA finns organisationen NKDEP, ”National Kidney Disease Education Program” som startats på initiativ av NIH, ”National Institutes of Health”, som organiserar den federalt finansierade forskningen inom medicin. NKPED vill reducera sjukdom och död orsakad av njursjukdom och dess komplikationer. NKDEP vill öka medvetenheten om, att det är allvarligt att ha njursjukdom, att det är viktigt att testa riskgrupper (de med diabetes, högt blodtryck eller ärftlighet för njursjukdom) och att behandling kan förebygga eller fördröja att njurarna slås ut.

NKDEP:s Laboratoriearbetsgrupp är nu mycket tydlig i sin rekommendation att P/S—Kreatinin-mätningar skall standardiseras genom att ställas mot ID/GC/MS referensmetod [16]. Arbetsgruppen lägger huvudansvaret för att denna förändring genomförs hos diagnostikaleverantörerna.

NKDEP har en innehållsrik hemsida. Vissa sidor riktar sig direkt till laboratorier [4]. Där ges flera konkreta råd:

- Alla laboratorier bör alltid automatiskt rapportera ”kroppsytenormaliserat GFR” när P/S—Kreatinin är beställt. GFR ska skattas med någon av MDRD-formlerna.
- När ”kroppsytenormaliserat GFR” blir över 60 mL/min med MDRD-formlerna bör inte de exakta siffrorna rapporteras utan svaret bör vara ”över 60 mL/min” eller ”>60 mL/min”

I Kanada och USA säljer ett kvalitetssäkringsföretag, digitalPT, standardisering av P/S—Kreatinin-mätningar mot referensmetod till intresserade laboratorier [17].

## Mer information

Här refereras till ytterligare några artiklar i ämnet, samt till några artiklar om cystatin C-clearance.
Före varje referens återges en viktig mening från slutsatsen i respektive artikel:

- Mätfelen hos (okorrigerade) kreatininmetoder orsakar inte allvarliga feldoseringar av läkemedel [18]
- GFR kan hos vuxna i de flesta fall skattas med någorlunda riktighet och precision med hjälp av Cockcroft-Gaults formel. Helst med enzymatisk kreatininmetod och med sekretionen av kreatinin hämmad med cimetidin [19], [20]
- MDRD-formeln (kroppsytenormaliserat GFR) bör användas för att skatta GFR vid onkologisk terapi i allmänhet [21]
- För barn är cystatin C likvärdigt med kreatinin för skattning av GFR [22]
- Cystatin C ger ett bra mått på GFR [23]
- En enkel skattningsformel för ”kroppsytenormaliserat GFR” utgående enbart från cystatin C och en faktor för barn före puberteten kan kanske ersätta den förenklade MDRD 2000-formeln för vuxna och Schwartz och Counahan-Barratt formlerna för barn [24]

Observera att om man skattar GFR från mätningar av P/S—Cystatin C så får man ”kroppsytenormaliserade GFR-värden”. De beräkningsformler som vi känner till har nämligen tagits fram genom att på samma patienter mäta både P/S—Cystatin C och ”ej kroppsytenormaliserat GFR”. ”Ej kroppsytenormaliserat GFR” har bestämts

med någon av de pålitliga metoderna krom-EDTA, iohexol eller inulin och sedan har mätvärdena kroppsyte-normaliserats. Därefter har man i ett diagram på ena axeln avsatt uppmätt P/S—Cystatin C och på andra axeln ”kroppsytenormaliserat GFR”. Den ekvation som beskriver sambandet mellan värdena på de två axlarna används för att skatta ”kroppsytenormaliserat GFR” från uppmätta P/S—Cystatin C.

Tack till följande personer som hjälpt till att rätta eller förbättra detta dokument:
Sten-Erik Bäck, Barbro Klinteberg, KG Prütz, Peter Barany, Anders Christensson och Tom Lundahl.

Detta förslag till informationsdokument har diskuterats av styrelsen för SFKK (Svensk Förening för Klinisk Kemi) 2006-03-10. SFKK:s styrelse ställer sig bakom förslaget.

Arne Mårtensson
EQUALIS

Christian Löwbeer
Medilab

Hans Wallinder
Ordförande för SFKK

Per Simonsson
Ordförande i EQUALIS
expertgrupp för
Allmän klinisk kemi

Gunnar Nordin
EQUALIS

## Referenser


1 EQUALIS hemsida: **http://www.equalis.se/** Klicka vidare till / Kalibreringstjänster / Kreatinin / Analyscertifikat Lot 01 (pdf)

2 Lubran MM. To é or Not to é?. Clin Chem. 1995; 41: 1204–5

3 Internetadress: **http://www.bipm.org/utils/en/xls/jctlm_listI.xls**

4 Internetadress: **http://nkdep.nih.gov/labprofessionals/index.htm**

5 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16: 31–41

6 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

7 Levey AS, Greene T, Kusek JW. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. (Abstract) J Am Soc Nephrol. 2000; 11: A0828

8 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

9 Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children Journal: Arch Dis Child. 1976; 51: 875–8

10 Läkemedelsboken 2005–2006 från Apoteket. Internetadress: **http://www.apoteket.se/content/1/c4/78/27/Njurar_4.pdf**

11 du Bois D, du Bois EF, A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch intern Med. 1916; 17: 863–71

12 Wuyts B, Bernard D, van den Noortgate N, van de Walle J, van Vlem B, De Smet R, et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. Clin Chem. 2003; 49: 1011–4

13 van Rossum LK, Mathot RA, Cransberg K, Zietse R, Vulto AG. Estimation of the glomerular filtration rate in children: which algorithm should be used? Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1769–75

14 Internetadress: **http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p1_exec.htm**

15 O'hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: One size for all ages? J Am Soc Nephrol. 2006 Feb 1; [Epub ahead of print]

16 Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. Clin Chem. 2006; 52: 5-18

17 Internetadress: **http://www.digitalpt.com/HealthMetrx/public/prepareStandardization.do**

18 Schneider V, Henschel V, Tadjalli-Mehr K, Mansmann U, Haefeli WE. Impact of serum creatinine measurement error on dose adjustment in renal failure. Clin Pharmacol Ther. 2003; 74: 458–67

19 Kemperman FAW, Silberbusch J, Slaats EH, van Zanten AP, Weber JA, Krediet R T, et al. Glomerular filtration rate estimation from plasma creatinine after inhibition of tubular secretion: relevance of the creatinine assy. Nephrol Dial Transpant. 1999; 14: 1247–51

20 Kemperman FAW, Krediet R T, Arisz L. [Editorial review] Formula-derived prediction of the glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration. Nephron. 2002; 91: 547–58

21 Murray PT, Ratain MJ. [Editorial] Estimation of the glomerular filtration rate in cancer patients: a new formula for new drugs. J Clin Oncol. 2003; 21: 2633–5

22 Willems HL, Hilbrands LB, van de Calseyde JF, Monnens LA, Swinkels DW. Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? Ann Clin Biochem. 2003; 40: 60–4

23 Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 2024–31

24 Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. 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; 8: 1420–31

**Tabell 1. Cockcroft-Gaults formel för vuxna. Påverkan på skattat kreatininclearance vid övergång till korrigerat/enzymatiskt P/S—Kreatinin.**

**Några exempel för att visa vad övergång till korrigerat/enzymatiskt P/S—Kreatinin innebär för kreatininclearance skattat med Cockcroft-Gaults formel: Kreatininclearance (ej ytnorm) = (140 – ålder) x vikt x 1,23 x 0,85 (om kvinna) / P/S—Kreatinin.**
**De fyra första exemplen = de fyra första raderna avser den vanligaste metoden i Sverige nämligen Roche (Roche reagens, Hitachi/Modular instrument, Roche kalibrator).**
**De följande fyra raderna gäller för det laboratorium i Sverige som har högst korrektion. De sista fyra raderna gäller Vitros-användare.**
**Första raden för respektive metod visar en kvinna med indata ungefär mitt i referensintervallet.**

| **Indata** | | | | | | | **Skattat ”ej kroppsytenormaliserat kreatininclearance”** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Okorrigerat P/S—Kreatinin (µmol/L)** | **Korrektion (µmol/L)** | **Hög kalibrator (µmol/L)** | **Korrigerat P/S—Kreatinin (µmol/L)** | **Ålder (år)** | **Vikt (kg)** | **Kön** | **Okorrigerat kreatininclearance (mL/min)** | **Korrigerat kreatininclearance (mL/min)** | **Påverkan på kreatininclearance (mL/min)** |
| 87 | 27 | 346 | 67 | 60 | 69 | K | 56 | 73 | +17 |
| 100 | 27 | 346 | 81 | 60 | 69 | K | 49 | 61 | +12 |
| 200 | 27 | 346 | 189 | 60 | 69 | K | 24 | 26 | +1 |
| 300 | 27 | 346 | 296 | 60 | 69 | K | 16 | 17 | 0 |
| | | | | | | | | | |
| 93 | 36 | 346 | 67 | 60 | 69 | K | 53 | 73 | +21 |
| 100 | 36 | 346 | 74 | 60 | 69 | K | 49 | 66 | +17 |
| 200 | 36 | 346 | 185 | 60 | 69 | K | 24 | 27 | +2 |
| 300 | 36 | 346 | 295 | 60 | 69 | K | 16 | 17 | 0 |
| | | | | | | | | | |
| 77 | 11 | 1100 | 67 | 60 | 69 | K | 64 | 73 | +10 |
| 100 | 11 | 1100 | 90 | 60 | 69 | K | 49 | 54 | +5 |
| 200 | 11 | 1100 | 191 | 60 | 69 | K | 24 | 26 | +1 |
| 300 | 11 | 1100 | 292 | 60 | 69 | K | 16 | 17 | 0 |

**Tabell 2. Schwartz formel för barn. Påverkan på skattat GFR vid övergång till korrigerat/enzymatiskt P/S—Kreatinin.**

**Några exempel för att visa vad övergång till korrigerat/enzymatiskt P/S—Kreatinin innebär för GFR skattat med Schwartz formel: ”Kroppsytenormaliserat GFR” = 0,55 x kroppslängd x 88,4 / P/S—Kreatinin. De fyra första exemplen = de fyra första raderna avser den vanligaste metoden i Sverige nämligen Roche (Roche reagens, Hitachi/Modular instrument, Roche kalibrator). De följande fyra raderna gäller för det laboratorium i Sverige som har högst korrektion. De sista fyra raderna gäller Vitros-användare.**
**Första raden för respektive metod visar ett treårigt barn med indata ungefär mitt i referensintervallet.**

| **Indata:** | | | | | | **Skattat ”kroppsytenormaliserat GFR”:** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Okorrigerat P/S—Kreatinin (µmol/L)** | **Korrektion (µmol/L)** | **Hög kalibrator (µmol/L)** | **Korrigerat P/S—Kreatinin (µmol/L)** | **Ålder (år)** | **Kropps-längd (cm)** | **Okorrigerat GFR (ytnorm) (mL/min)** | **Korrigerat GFR (ytnorm) (mL/min)** | **Påverkan på GFR (ytnorm) (mL/min)** |
| 48 | 27 | 346 | 25 | 3 | 96 | 97 | 189 | +91 |
| 100 | 27 | 346 | 81 | 3 | 96 | 47 | 58 | +11 |
| 200 | 27 | 346 | 189 | 3 | 96 | 23 | 25 | +1 |
| 300 | 27 | 346 | 296 | 3 | 96 | 16 | 16 | 0 |
| | | | | | | | | |
| 55 | 36 | 346 | 25 | 3 | 96 | 85 | 189 | +104 |
| 100 | 36 | 346 | 74 | 3 | 96 | 47 | 63 | +16 |
| 200 | 36 | 346 | 185 | 3 | 96 | 23 | 25 | +2 |
| 300 | 36 | 346 | 295 | 3 | 96 | 16 | 16 | 0 |
| | | | | | | | | |
| 36 | 11 | 1100 | 25 | 3 | 96 | 130 | 184 | +54 |
| 100 | 11 | 1100 | 90 | 3 | 96 | 47 | 52 | +5 |
| 200 | 11 | 1100 | 191 | 3 | 96 | 23 | 24 | +1 |
| 300 | 11 | 1100 | 292 | 3 | 96 | 16 | 16 | 0 |

**Tabell 3. Referensintervall för kreatininclearance och GFR skattade från NORIP-data.**

| Fullständig beteckning | Referensintervall | | | | Enhet |
|---|---|---|---|---|---|
| | Clearance eller GFR från okorrigerade kreatininresultat | | Clearance eller GFR från korrigerade kreatininresultat | | |
| | Kvinnor | Män | Kvinnor | Män | |
| Njurar—Kreatininclearance, ej kroppsytenormaliserat, (Cockcroft-Gault, enzymatisk kreatininmetod) | 44 – 198 | 54 – 179 | 46 – 186 | 57 – 188 | mL/min |
| Njurar—Kreatininclearance, ej kroppsytenormaliserat (Cockcroft-Gault, kreatininmetod enligt Jaffe) | 44 – 128 | 52 – 158 | 51 – 152 | 57 – 184 | mL/min |
| Njurar—GFR, kroppsytenormaliserat (MDRD 2000, enzymatisk kreatininmetod) | 56 – 163 | 61 – 147 | – | – | mL/min |
| Njurar—GFR, kroppsytenormaliserat (MDRD 2000, kreatininmetod enligt Jaffe) | 53 – 108 | 59 – 115 | – | – | mL/min |
| Njurar—GFR, kroppsytenormaliserat (MDRD 2005, enzymatisk kreatininmetod) | – | – | 54 – 138 | 60 – 133 | mL/min |
| Njurar—GFR, kroppsytenormaliserat (MDRD 2005, kreatininmetod enligt Jaffe) | – | – | 59 – 128 | 61 – 130 | mL/min |