Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering

Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri

Dansk Nefrologisk Selskab

Dansk Pædiatrisk Selskab

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

2015

Indholdsfortegnelse

Indledning 5
Anvendte forkortelser: 7
Rapportens rekommandationer 9
Alment om bestemmelse af nyrefunktion 11
Nyrernes funktioner 11
Glomerulære filtrationsrate 11
Urin-protein eller -albuminudskillelse 12
Andre mål for nyrens funktion 12
Nyresygdom og nyreinsufficiens 14
Kronisk nyresygdom 14
Akut nyreskade 15
Rekommandationer: 16
De enkelte metoder til bestemmelse af GFR 17
Bestemmelse af GFR med eksogene markører 17
Princip 17
Markører 17
Plasma-clearance 17
Voksne 17
Børn (< 14 år) 18
Besvarelse 18
Fejlkilder 19
Kliniske indikationer 19
Rekommandationer 19
Bestemmelse af GFR baseret på kreatinin 21
Rationalet bag anvendelse af kreatininmålinger til vurdering af GFR 21
Kreatinin-clearance som mål for GFR 21
Referenceinterval for kreatinin-clearance hos voksne (> 18 år) 21
Referenceinterval for kreatinin-clearance hos børn (< 18 år) 21
Fejlkilder ved anvendelse af kreatinin-clearence som mål for GFR 21
P-Kreatinin som mål for GFR 22
Fejlkilder ved anvendelse af P-Kreatinin som mål for GFR: 23
Referenceintervaller for P-Kreatinin hos voksne (> 18 år) 23
Referenceinterval for P-Kreatinin hos børn (0-18 år) 24
Rekommandationer: 26
Bestemmelse af GFR baseret på cystatin C 27
Rationalet bag anvendelse af P-Cystatin C målinger til vurdering af GFR 27
P-Cystatin C som mål for GFR 27
Fejlkilder ved anvendelse af P-Cystatin C som mål for GFR 27
Referenceintervaller 28
Rekommandationer: 28
Estimeret glomerulær filtrations rate (eGFR) 29
eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos voksne 29
eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos børn 31
eGFR på baggrund af P-Cystatin C hos voksne 32

eGFR på baggrund af P-cystatin C hos børn....33
Rekommandationer....34
Dosering af lægemidler....35
Rekommandationer:....35
Analysemetoder til bestemmelse af P-Kreatinin og U-Kreatinin....36
Analyseprincipper....36
Bias og impræcision....36
Analysemetoder til bestemmelse af Cystatin C....37
Rekommandationer....37
P-Karbamid og GFR....38
Karbamid....38
Urin-clearance af karbamid....38
Estimeret glomerulær filtrations rate (eGFR)....38
Rekommandationer....38
Alment om proteinuri/albuminuri....39
Fysiologi....39
Klinisk betydning....39
Proteinuri eller albuminuri hos voksne....40
Døgnurin eller spoturin hos voksne....41
Proteinuri hos voksne....42
Albuminuri hos voksne....42
Proteinuri hos børn (< 17 år)....43
Rekommandationer:....44
Metoder til bestemmelse af proteinuri/albuminuri....45
Point of care test (POCT)....46
Laboratoriemetoder....46
Kvalitetskrav....47
Svarrapportering....48
Fejlkilder....48
Rekommandationer....49
Biomarkører ved akut og kronisk nyresygdom....50
Princip....50
Patofysiologi.....50
Analysemetoder.....51
Biomarkører ved akut nyreskade....51
Biomarkører ved kronisk nyresygdom....52
Konklusion....53
Rekommandationer.....54
Urinmikroskopi.....55
Rekommandation.....55
Kliniske vejledninger vedr. tolkning, udredning, henvisning, behandling og opfølgning af kronisk nyresygdom (nedsat GFR og/eller albuminuri).....56
Voksne (> 17 år)....56
Grundlag for vejledningen....56
Definition, klassifikation og risikovurdering....56
Forekomst....57
Overordnede behandlingsmål.....57
Undersøgelse for kronisk nyresygdom....58

Udredning af patienter med kronisk nyresygdom 58
Henvisning til nefrolog 59
Undersøgelser før henvisning til nefrolog 60
Behandling af patienter med kronisk nyresygdom 61
Opfølgning og kontrol. 64
Børn og unge (0-17 år) 67
Grundlag for vejledningen 67
Definition, klassifikation og risikovurdering 67
Forekomst 67
Overordnede behandlingsmål. 68
Undersøgelse for kronisk nyresygdom 68
Udredning af børn og unge med kronisk nyresygdom 69
Henvisning til pædiatrisk afdeling: 69
Undersøgelser før henvisning til pædiatrisk afdeling: 70
Behandling af børn og unge med kronisk nyresygdom 70
Opfølgning og kontrol 71
Bilag 1. 73
Referencer 74

Indledning

Denne rapport er udarbejdet på foranledning af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, Dansk Nefrologisk Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab, som har ønsket en opdatering af guidelines til vurdering af kronisk nyresygdom hos børn og voksne med udgangspunkt i:

- Glomerulær filtrationsrate (GFR)
- Proteinuri/albuminuri

Rapporten har baggrund i en tidligere rapport "Metoder til vurdering af nyrefunktion og proteinuri" udgivet af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og Dansk Nefrologisk Selskab (10), der nu er opdateret og suppleret på en række punkter:

- Inddragelse af anbefalinger på det pædiatriske område, herunder forslag til nationale referenceintervaller for P-Kreatinin hos børn.
- Anbefaling af P-Cystatin til estimering af GFR
- Overgang til CKD-EPI-formlen fremfor den forkortede 4-variable MDRD formel til beregning af eGFR på baggrund af P-kreatinin hos voksne
- Anbefaling af inddragelse af albuminuri-graden ved klassifikation af kronisk nyresygdom
- Nye afsnit om urin-mikroskopi og biomarkører til vurdering af nyresygdom.
- Nye rekommandationer vedr. udredning og henvisning af patienter med kronisk nyresygdom.

Sidstnævnte er tilføjet i et tredje afsnit, der indeholder rekommandationer til metodernes kliniske anvendelse. Det har ligesom ved sidste rapport været formålet at beskrive fordele og ulemper ved de foreliggende metoder til bestemmelse af GFR og proteinuri. Hovedafsnittene indledes med et resume af anbefalingerne og følges af flere underafsnit, som alle afsluttes med en række rekommandationer på det beskrevne område. Vurdering af nyrefunktion ved akut nyreinsufficiens er kort omtalt, idet rapportens fokus ligger på vurdering af nyrefunktion ved kronisk nyresygdom.

Rapporten hviler på oversigtsartikler og internationale guidelines suppleret med udvalgte originalarbejder.

Arbejdsgruppen har bestået af:

Overlæge, dr.med. Henrik Birn, Nyremedicinsk afd. C, Aarhus Universitetshospital, og Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet (Formand)
Overlæge, dr.med. Anne-Lise Kamper, Nefrologisk Klinik P, Rigshospitalet
Overlæge dr.med. Søren A. Ladefoged, Klinisk Biokemisk afd., Aarhus Universitetshospital
Overlæge, Mette Neland, H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital
Overlæge PhD Else Randers, Medicinsk afd., Hospitalsenheden Midt (Regionshospitalet Viborg)

Dr.med. Michael Rehling, Nuklearmedicinsk Afdeling og PET-Center, Aarhus Universitetshospital
Kemiker, cand. pharm, Birgitte Reinholdt, Klinisk Biokemisk afd., Sygehus Lillebælt (Vejle Sygehus)
Professor, overlæge, dr.med. Peter Rossing, Steno Diabetes Center
Overlæge, PhD, Ida Maria Schmidt, BørneUngeklinikken, Rigshospitalet

Anvendte forkortelser:

ACE-I: Angiotensin coverting enzyme-inhibitor (hæmmer)

ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney

AKI: Akut kidney injury (akut nyreinsufficiens)

ARB: Angiotensin receptor antagonist

AUC: Arealet under kurven

B-: Blod-

BMI: Body mass index

BSA: Body surface area

CAKUT: Congenital anomalies of kidney and urinary tract

CKD: Chronic kidney disease (kronisk nyresygdom)

CRM: Certified Reference Material

CRP: C-reaktivt protein

DNS: Dansk Nefrologisk Selskab

DPS: Dansk Pædiatrisk Selskab

DTPA: Diethylen-triamin-penta-eddikesyre

EC4: European Communities Confederation of Clinical Chemistry

EDTA: Etylen-diamin-tetra-eddikesyre

eGFR: Estimeret GFR

ESRD: End Stage Renal Disease

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

GFR: Glomerulær filtrationsrate

HbA1c: Hæmoglobin A1c

ID-MS: Isotope dilution mass spectrometry

IL-18: Interleukin 18

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

JCTLM: Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KIM-1: Kidney injury molecule 1

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

L-FABP : Liver-fatty acid binding protein

NAGL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

NIST: National Institute of Standards and Technology

NKDEP: National Kidney Disease Education Programme

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

P-: Plasma-

POCT: Point-Of-Care Test

SD: Standarddeviation

SRM: Serum Reference Material

PAWG: Proteinuria Albuminuria Working Group

U-: Urin-

Rapportens rekommandationer

Nedenfor er resumeret en del af rapportens rekommandationer. For vejledninger vedr. tolkning, udredning, henvisning, behandling og opfølgning af kronisk nyresygdom henvises til rapportens sidste afsnit..

Kronisk nyresygdom:

- Klassifikation af kronisk nyresygdom (Figur 2 nedenfor) bør ske på baggrund af:
  1) GFR eller et estimat heraf
  2) Graden af albuminuri
  3)Årsagen til nyresygdommen, hvis denne er kendt.

Bestemmelse og estimering af GFR:

- Plasma-clearance med eksogen markør (^{51}Cr-EDTA eller ^{99}mTc-DTPA) anvendes, når der er behov for et meget nøjagtigt estimat af GFR eller ved usikkerhed om præcisionen af estimeret GFR, eksempelvis ved behov for at kende GFR hos børn <1 år samt i visse tilfælde af nykonstateret nyresygdom hos ældre børn > 1 år (se nedenfor).
- P-Kreatinin kan anvendes som mål for GFR og bør ledsages af eGFR som for personer >17 år beregnes med CKD-EPI$_{krea}$-formlen uden racekorrektion.
- P-Kreatinin bør bestemmes ved enzymatisk metode, som er sporbar til en anerkendt referencemetode (IDMS).
- P-Cystatin C kan anvendes som mål for GFR, når der anvendes en standardiseret målemetode, og bør ledsages af et eGFR som for personer >17 år baseres på CKD-EPI$_{cysC}$-ligningen uden racekorrektion.
- GFR estimater baseret på P-Cystatin C kan med fordel anvendes ved tilstande med en for alderen så nedsat muskelmasse, at estimater baseret på P-Kreatinin i den konkrete situation skønnes for upålidelige.
- Bestemmelse af GFR ved kreatinin-clearance anbefales kun hos personer, hvor der kan gennemføres en sikker urinopsamling og kun i situationer, hvor eGFR skønnes upålideligt.
- For personer 1-17 år anbefales, at eGFR beregnes ved CKiD$_{krea}$ eller CKiD$_{krea\text{-}cysC}$-formlen.
- For personer 1-17 år anbefales, at de enkelte laboratorier etablerer mulighed for ordination og rapportering af eGFR på basis af CKiD$_{krea}$ og/eller CKiD$_{krea\text{-}cysC}$-formlen.
- For personer 1-17 år med kendt nyresygdom og behov for nøjagtig bestemmelse af GFR anbefales det, at eGFR bestemmes samtidigt med GFR målt ved exogen markør for at kontrollere eGFR-estimatets præcision hos det enkelte barn
- Uanset den anvendte formel bør eGFR rapporteres som den numeriske værdi ved eGFR < 90 ml/min/1,73m2, og som "eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m2" ved værdier >90 ml/min/1,73m2. For personer >17 år bør eGFR ledsages af en beslutningsgrænse (≥60 ml/min/1,73m2).
- P-Karbamid kan ikke anbefales som markør for GFR.

Bestemmelse af albuminuri/proteinuri:

- For personer >17 år bør proteinuri diagnosticeres og kvantiteres som en U-albumin/Kreatinin ratio. Ved mistanke om sjældne tilstande domineret af non-albumin proteinuri kan U-Protein-bestemmelse være en fordel.
- For personer >17 år foretrækkes en friskladt morgenurin til bestemmelse af U-Albumin/Kreatinin ratio, men en tilfældig spoturin kan alternativt anvendes.
- For personer <17 år bør urin-proteinudskillelsen kvantiteres ved total proteinbestemmelse på en urinopsamling over tid. Hvis dette ikke er muligt anvendes U-Protein/Kreatinin ratio på en

tilfældig opsamlet urin. For personer < 17år med diabetes kan U-Albumin/Kreatinin ratio målt i en morgen spoturin anvendes til vurdering af døgnurin-proteinudskillelsen.

- Ved mistanke om meget svær albuminuri (>700 mg/døgn) bør albuminudskillelseshastigheden kvantiteres ved døgnurinopsamling.
- For personer >17 år klassificeres albuminuri som:
    1) Normal til let (< 30 mg/døgn).
    2) Moderat (30 - 300 mg/døgn).
    3) Svær (> 300 - 700 mg/døgn).
    4) Meget svær (700 - 2200 mg/døgn).
    5) Nefrotisk albuminuri (>2200 mg/døgn).
- Forhøjet U-Protein-udskillelse hos personer <17 år defineres som anført i Tabel 3 (se nedenfor).
- Urin-stix bør ikke anvendes til diagnosticering eller kvantitering af proteinuri/albuminuri. En positv stix bør bekræftes ved en kvantitativ metode.

Dosering af lægemidler:

- For voksne >17 år anbefales eGFR baseret på CKD-EPI$_{krea}$- eller CKD-EPI$_{cysC}$-formlen anvendt til vurdering af GFR ved medicindosering.
- For børn og unge 1-17 år anbefales eGFR baseret på CKiD$_{krea}$- eller CKiD$_{krea-cysC}$-formlerne anvendt til vurdering af medicindosering.
- Når eGFR ikke kan anses for pålidelig (se ovenfor) eller hvis et præcist GFR-estimat er afgørende for korrekt dosering og effekt, f.eks. ved behandling med visse cystostatika, anbefales brug af eksogene markører til bestemmelse af GFR.

Andre biomarkører:

- Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig evidens for at anvende nye biomarkører i almindelig klinisk diagnostik af nyresygdom.

Alment om bestemmelse af nyrefunktion

Nyrernes funktioner

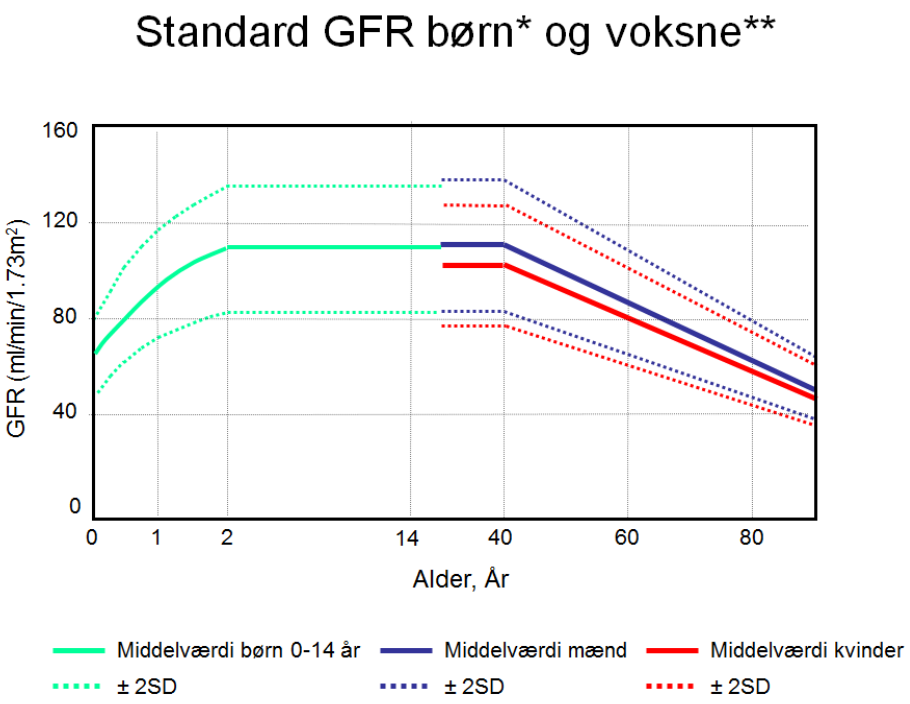
Nyrerne varetager en lang række essentielle, fysiologiske funktioner relateret til deres ekskretoriske, endokrine og metaboliske egenskaber. Nyrerne har afgørende betydning for regulering af væskefasernes osmolalitet og volumen samt elektrolyt- og syre-base-balancen. De er hovedansvarlige for fjernelse af metaboliske slutprodukter og involveret i omsætningen af essentielle hormoner og vitaminer samt i den endokrine sekretion af hormoner af betydning for eksempelvis blodtryksregulation, erythropoiesen og knoglemetabolismen.

Glomerulære filtrationsrate

Nyrernes ekskretoriske funktion er knyttet til produktionen af urin. Ultrafiltratet dannes ved filtration af plasma over filtrationsbarrieren i glomerulus. Ultrafiltratet modificeres kraftigt ved efterfølgende tubulær reabsorption og sekretion. Den glomerulære filtrations hastighed eller rate (GFR) anses traditionelt for den enkeltparameter, der bedst repræsenterer nyrernes forskellige funktioner, og den bruges derfor ofte som overordnet mål for nyrefunktionen. Dette på trods af at GFR ikke, eller kun i begrænset omfang, korrelerer med andre af nyrens mange funktioner.

GFR udtrykkes som det volumen ultrafiltrat, der dannes i nyrernes samlede antal glomeruli pr. tid. Almindeligvis bestemmes volumen ikke direkte, men estimeres med udgangspunkt i den filtrerede mængde af en vandopløselig markør, hvis koncentration i plasma er kendt eller kan måles. Inulin anses som ”guld standard” markør for bestemmelse af GFR, og den renale clearance af inulin definerer GFR. Bestemmelse af renal clearance af inulin er tidsrøvende og omkostningsfuld, og anvendes derfor ikke i klinisk praksis. Klinisk bruges i stedet såvel endogene som eksogent tilførte markører til bestemmelse af GFR. Almindeligvis vurderes GFR i forhold til kropsstørrelse ved at korrigere GFR til en standardpatient med en legemsoverflade på 1,73m^2. Herved kan der defineres et referenceinterval for GFR uafhængigt af kropsstørrelse. Mænd har lidt højere GFR end kvinder med samme alder og legemsoverflade, og den gennemsnitlige GFR falder fra 40-års alderen, om end der er betydelig individuel variation (257). Disse forhold afspejler sig i de anvendte referenceintervaller. Små børn har relativ umoden nyrefunktion således, at GFR hos børn under 2 år er lavere i forhold til deres overflade end hos større børn. Fra 2-års alderen øges GFR og legemsoverflade parallelt, så den overfladekorrigerede GFR er konstant (Figur 1).

GFR udviser fysiologisk variation over døgnet med lavere værdier om natten. Andre forhold, så som fysisk aktivitet, kan påvirke GFR. Bestemmelse af GFR bør derfor så vidt muligt udføres under standardiserede forhold for derved at reducere den fysiologiske variation og dermed dag-til-dag variationen.



Figur 1. Referenceområde for overfladekorrigeret GFR, børn (23) og voksne (24).

Urin-protein eller -albuminudskillelse

Urin(U)-protein eller –albuminudskillelsen afspejler balancen mellem glomerulær filtration af plasma-proteiner, bestemt dels af koncentrationen af protein i plasma, dels af GFR og dels af selektiviteten af den glomerulære filtrationsbarriere, og den reabsorptive kapacitet i nyrens proximale tubuli (35). Større mængder protein eller albumin i urinen er associeret med en defekt i den glomerulære filtrationsbarriere. U-protein eller -albumin udviser en stor fysiologisk variation over døgnet og fra dag til dag, bl.a. afhængig af fysisk aktivitet. Definitionen af forhøjet albumin hhv. proteinudskillelse (albuminuri hhv. proteinuri) hos voksne er alders- og størrelsesuafhængig, selvom forekomsten af albuminuri er højere blandt ældre (102). En døgnurinopsamling anses almindeligvis for ”guld standard” til bestemmelse af urin-protein eller -albuminudskillelsen. Metoder baseret på spot-urinopsamling er dog etableret og valideret og kan derfor anvendes hos de fleste personer.

Andre mål for nyrens funktion

En række andre metoder anvendes til vurdering af forskellige aspekter af nyrens funktion. Den proximale tubulus’ funktion kan vurderes mere specifikt ved undersøgelse af udskillelsen af bl.a. 1) lav-molekylære proteiner, der under normale omstændigheder filtreres frit, af 2) glukose (under forudsætning af normalt Plasma(P)-Glukose) og 3) aminosyrer samt ved 4) lithium-clearance. En tørsteprøve samt plasma- og urin-osmolalitet kan bruges til at vurdere nyrens koncentreringsevne. Bestemmelse af den fraktionelle natriumudskillelse og transtubulære kaliumgradient indgår i

vurdering af nyrens transport af kationer, mens P-Fosfat, P-Parathyroidea-hormon, og B-Hæmoglobin indgår i vurdering af nyrens endokrine funktioner. Billeddiagnostiske undersøgelser kan anvendes til vurdering af anatomiske og fysiologiske forhold.

Nyresygdom og nyreinsufficiens

Nyresygdom omfatter tilstande, hvor nyrens funktion er abnorm, eller hvor strukturelle og/eller genetisk bestemte abnormiteter medfører en øget risiko for senere abnorm nyrefunktion. Nyresvigt eller nyreinsufficiens refererer almindeligvis til tilstande, hvor GFR er nedsat. Definitorisk skelnes mellem akutte og kroniske nyresygdomme baseret på varigheden af tilstanden. Akut nyresygdom er normalt karakteriseret ved hurtige ændringer i bl.a. GFR, hvilket indebærer, at plasmakoncentrationen af endogene markører ikke når steady state i forhold til den renale clearance, og at GFR vurderet ved disse ofte vil være upræcis. Vurdering af GFR ved akut nyresvigt bør derfor ofte baseres på ændringer i en række parametre (se nedenfor).

Kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom (engelsk: Chronic kidney disease, CKD) betegner nyresygdom, der har bestået i mere end 3 måneder (130). Kronisk nyresygdom klassificeres på baggrund af GFR, graden af albuminuri og den bagvedliggende årsag i det omfang, denne er kendt. Kronisk nyresygdom kan stadieinddeles. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, en international organisation, som har det formål at udarbejde retningslinier for udredning og behandling af nyresygdomme) har i sine 2012 guidelines for klassifikation og håndtering af kronisk nyresygdom foreslået en inddeling baseret på GFR og graden af albuminuri (Figur 2) (112). Det bemærkes, at der i denne klassifikation ikke tages hensyn til, at GFR falder med stigende alder eller at U-Albumin/Kreatinin ratio foruden albumin udskillelsen afhænger af kreatinin-udskillelsen og dermed muskelmassen.

Prognose ved CKD afhængig af GFR-stadie og albuminuri-grad.

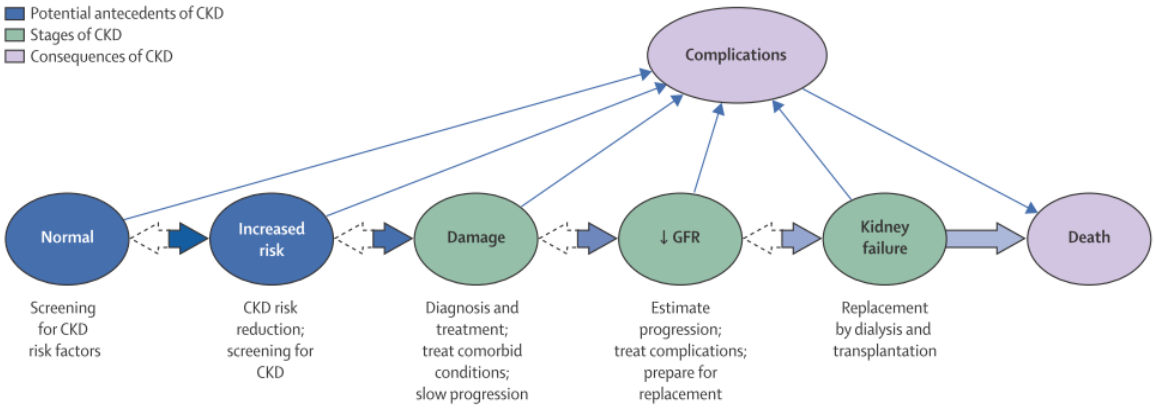
Ingen CKD *
CKD med moderat risiko
CKD med høj risiko
CKD med meget høj risiko

(KDIGO 2012)

GFR (ml/min/1,73 m²)				Albuminuri (persisterende) albumin/creatinin ratio (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal til let forhøjet	Moderat forhøjet	Svært forhøjet
				<30 mg/g	30- 300 mg/g	>300 mg/g
	G1	Normal eller høj	>90			
	G2	Let nedsat	60-89			
	G3a	Let/moderat nedsat	45-59			
	G3b	Moderat/svært nedsat	30-44			
	G4	Svært nedsat	15-29			
	G5	Terminalt nyresvigt	<15			

Figur 2. Stadieinddeling af kronisk nyresygdom baseret på GFR og graden af albuminuri vurderet ved en U-Albumin/kreatinin ratio. Den associerede, kombinerede, relative risiko for forskellige endepunkter (død, kardiovaskulær død, akut nyresvigt og progression af kronisk nyresygdom) er inddelt i fire risikokatagorier og angivet ved farver. Fra (15). *Under forudsætning af strukturelt normale nyrer uden kendt, genetisk disposition for nyresygdom.

Det er en almindelig antagelse, at kronisk nyresygdom gennemløber flere stadier, begyndende med en øget risiko for nyrepåvirkning og nyreskade, der i sidste ende kan føre til terminalt nyresvigt og/eller død (Figur 3).



Figur 3. Model for udviklingen af kronisk nyresygdom. Komplikationer omfatter ikke alene de direkte følger af nyresygdom, men også ledsagende skader på andre organsystemer, f.eks. hjerte og kar. Bemærk også, at død i forbindelse med kronisk nyresygdom ikke forudsætter forudgående terminal nyresvigt, men kan være en følge af andre komplikationer, herunder især kardiovaskulær sygdom. Fra (130).

Kronisk nyresygdom indebærer ikke alene en risiko for et kontinuerligt tab af nyrefunktion over tid, men også en øget risiko for alvorlige komplikationer, primært akut nyresvigt, død og kardiovaskulær sygdom (Figur 2+3). Stadieinddeling af kronisk nyresygdom kan bidrage til vurdering af risikoen for komplikationer og forværring i nyresygdommen. Den nye klassifikation er således ledsaget af en risikostratificering til identifikation af højrisikopatienter. Også behandlingsstrategi kan være relateret til stadiet af kronisk nyresygdom.

Akut nyreskade

Akut nyreskade (engelsk: AKI, acute kidney injury) er et hurtigt indsættende tab af nyrefunktion, der medfører øget mængde affaldsstoffer i blodet samt eventuelt ændringer i væske, elektrolyt- og

syre-basebalancen. Lette til middelsvære former ses ofte i forbindelse med akut sygdom. Prævalensen af akut nyrefunktionspåvirkning ved indlæggelse på intensiv afdeling er ca. 700 per million indbyggere per år (69). Incidensen af dialysekrævende, akut nyreinsuffciens er i USA >500 per million indbyggere per år og synes stigende (97). Tilsvarende danske tal foreligger ikke.

Akut nyreskade defineres hos både børn og voksne ved en stigning i P-Kreatinin og/eller fald i diuresen (111). Tiden fra den udløsende nyrepåvirkning til en stigning i P-Kreatinin er variabel. Initialt kan P-Kreatinin således være normal eller kun let forhøjet, selvom GFR er svært nedsat. I den tidlige fase af akut nyrefunktionspåvirkning, kan timediuresen være den eneste anvendelige markør for nyrefunktionen. Ved længerevarende anuri er GFR < 5 ml/min uanset niveauet for P-Kreatinin. Anvendelse af biomarkører til tidlig diagnostik af akut nyreskade kan endnu ikke anbefales i klinisk rutine (se nedenfor).

I daglig praksis kan nyrefunktionen ved akut nyreskade vurderes ved:

- Diurese, initialt evt. timediurese, efterfølgende døgnurinvolumen, samt ændringer heri
- P-Kreatinin og især ændringer i denne
- U-Kreatininudskillelsen og ændringer heri
- Kreatinin-clearance og ændringer heri
- Elektrolyt- og syrebaseforstyrrelser

Det er vigtigt at være opmærksom på, at eGFR ikke kan anvendes til vurdering af nyrefunktionen ved akut nyreskade.

Ved næsten ophævet GFR (GFR < 5 ml/min) vil stigningstakten i P-Kreatinin være højst hos patienter med høj katabolisme, f.eks. ved svær infektion. Den relative ændringshastighed i P-Kreatinin er afhængig af udgangspunktet således, at den relative stigningshastighed i P-Kreatinin ved akut nyrefunktionspåvirkning er lavere hos patienter med eksisterende nyresygdom og forhøjet P-Kreatinin (244).

Rekommandationer:

- Kronisk nyresygdom klassificeres (jfr, Figur 2) på baggrund af
    1) GFR eller et estimat heraf
    2) Graden af albuminuri
    3) Årsagen til nyresygdommen, hvis denne er kendt.
- Ved hurtige ændringer i GFR, f.eks. ved akut nyreskade, må GFR bedømmes ud fra flere parametre og især ændringer i disse. En enkelt bestemmelse af P-Kreatinin, P-Cystatin C eller eGFR vil ikke give et pålideligt estimat af GFR.

De enkelte metoder til bestemmelse af GFR

Bestemmelse af GFR med eksogene markører

Princip

GFR kan bestemmes ved indgift af eksogene markører, som udskilles ved glomerulær filtration. GFR bestemmes som stoffets urin-clearance under konstant infusion, defineret ved forholdet mellem udskillelseshastighed i urinen og plasmakoncentrationen. Kvantitativ urinopsamling er ofte upålidelig, hvorfor der sædvanligvis anvendes en teknik, hvor stoffet indgives som en enkelt injektion. GFR bestemmes da ved stoffets plasma-clearance som forholdet mellem indgiven mængde og arealet under plasmakoncentrationskurven fra injektion til tiden uendelig. Anvendelse af denne teknik forudsætter, at det pågældende stof ikke udskilles andre steder i kroppen (20).

Markører

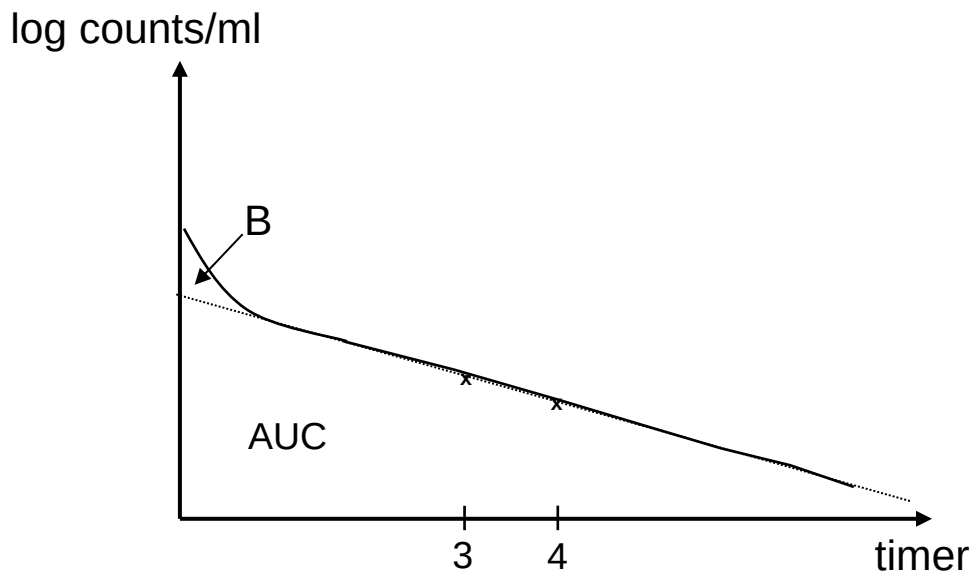
I Danmark anvendes ^{51}Cr-EDTA eller alternativt ^{99m}Tc-DTPA (184). Begge markører er mærket med en radioisotop, som udsender gammastråling, således at koncentrationen kan bestemmes ved simpel tælling af prøver i en gammatæller. Det er også muligt at anvende Iohexol eller andre røntgenkontraststoffer som udskilles alene ved glomerulær filtration (230). Koncentrationen af kontraststof kan bestemmes ved blodets absorption af røntgenstråling. Der findes simpelt apparatur til dette formål.

Plasma-clearance

Den væsentligste fordel ved plasma-clearance-teknikken er, at den alene hviler på blodprøver, idet plasma-clearance beregnes ved forholdet mellem den indgivne dosis og arealet under hele plasmakurven fra injektion til uendelig. Herved elimineres usikkerheden ved urinopsamling.

Voksne

Hos voksne udtages blodprøver i tidsrummet fra 3-4, 3-5 eller 5-24 timer efter injektion af markøren. Jo lavere GFR desto senere blodprøvetagning (26)GFR overestimeres, såfremt beregningen alene hviler på tidlige prøver. Arealet under koncentrationskurven bestemmes ud fra den antagelse, at koncentration falder monoeksponentielt (Figur 4). Der korrigeres efterfølgende for denne simplificerede antagelse, som ikke tager hensyn til den initiale opblanding. Den således beregnede plasma-clearance af ^{51}Cr-EDTA vil afvige fra en samtidigt målt renal clearance af inulin. Dels synes der at foregå en lille, konstant clearance af stoffet andre steder end i nyrerne svarende til 3,7 ml/min, dels er den renale clearance af EDTA ca. 10 % lavere end den renale clearance af inulin. Begge forhold bør der korrigeres for (25; 106; 148). Plasma-clearance af ^{51}Cr-EDTA kan bestemmes ved blot en enkelt blodprøve udtaget 3-24 timer efter injektion, jo lavere GFR desto senere udtages blodprøven. Ved anvendelse af blot en enkelt blodprøve reduceres pålideligheden af den beregnede GFR (139; 185).



Figur 4. Plasmaforsvindingskurve hos en voksen efter enkelt injektion af ^{51}Cr-EDTA. Arealet under kurven (AUC) fra injektionstidspunktet til uendelig bestemt på grundlag af blodprøver udtaget 3 til 4 timer efter injektion. Som følge af opblanding falder koncentrationen hurtigere initialt hvorfor arealet undervurderes og GFR overvurderes ganske lidt svarende til arealet B's relative bidrag til hele arealet. Dette bør der korrigeres for.

Børn (< 14 år)

Hos børn udtages blodprøver efter 5, 15, 60, 90 og 120 minutter (22). Arealet under kurven bestemmes under antagelse af, at faldet i plasmaaktivitet kan beskrives ved to eksponentialfunktioner baseret på prøverne udtaget til tiderne 5 og 15 minutter (den første, hurtige eksponentialfunktion) samt efter 60, 90 og 120 minutter (den anden, langsomme eksponentialfunktion). Som hos voksne overestimerer ^{51}Cr-EDTA plasma-clearance GFR hos børn med lav GFR, hvis der ikke udtages blodprøver efter 120 minutter. Der savnes detaljeret viden og konsensus om hvor meget GFR overvurderes og i hvilke tilfælde, der bør tages supplerende sene blodprøver. Plasma-clearance af ^{51}Cr-EDTA kan også hos børn estimeres ud fra en enkelt blodprøve, bestemmelsen bliver dog mindre korrekt (21)(62).

Besvarelse

Resultatet af GFR-bestemmelsen angives i ml/min korrigeret til en standard legemsoverflade på 1,73m^2 og afgives i forhold til et referenceområde (24). Dag-til-dag variationen afhænger af GFR.

Bestemmelse af GFR ved plasma-clearance af ^{51}Cr-EDTA eller ^{99m}Tc-DTPA udføres på alle nuklearmedicinske afdelinger i landet. Der er ikke konsensus om, hvorvidt det afgivne svar skal være korrigeret for ekstrarenal clearance af traceren, for den lavere clearance sammenlignet med inulin, eller om der skal suppleres med blodprøver efter 120 minutter hos børn med nedsat nyrefunktion, selvom dette anbefales i denne rapport.

Fejlkilder

Et ekspanderet ekstracellulærvolumen vil føre til en overvurdering af GFR, idet fordelingen af traceren til dette rum vil blive opfattet som renal clearance. Man bør derfor sikre, at patienter ikke har perifere ødemer eller ascites (88; 186). GFR overvurderes også, hvis der ikke tages sene (typisk 24 timers) blodprøver ved beregning af GFR hos patienter med betydeligt nedsat GFR (< 15 ml/min/1,73 m^2).

Kliniske indikationer

Bestemmelse af GFR med eksogene markører anvendes når der er behov for et meget pålideligt måleresultat. Det kan være aktuelt ved:

- Anvendelse af toksiske lægemidler, hvor dosering kræver præcis bestemmelse af GFR. Dette er bl.a. væsentligt hos visse onkologiske patienter, som behandles med nefrotoksiske cytostatika (85).
- Før og efter kirurgiske indgreb på nyrer og urinveje med et formål at forudsige faldet i GFR og evt. ved efterfølgende kontrol af dette. Såfremt indgrebet kun omfatter den ene nyre suppleres med renografi for at vurdere funktionsfordelingen, Måling af nyrefunktion hos en potentiel nyredonor udgør et eksempel herpå.
- Personer <17 år med nyligt diagnosticeret nyresygdom, hvor et præcist GFR mål ønskes til verificering af graden af GFR-nedsættelse, idet dette samtidigt sammenlignes med eGFR. Herefter kan eGFR anvendes til monitorering af GFR (se nedenfor).

Endvidere kan bestemmelse af GFR med eksogene markører anvendes, når andre mål for GFR skønnes upålidelige eller uegnede:

- I tilfælde hvor estimeret GFR (eGFR) baseret på P-Kreatinin og/eller P-Cystatin C er behæftet med større usikkerhed end sædvanligt (se nedenfor).
- Personer <1 år, idet formler for eGFR ikke er validerede (se nedenfor).

Rekommandationer

- Plasma-clearance af ^{51}Cr-EDTA eller ^{99m}Tc-DTPA anvendes, når der er behov for et meget nøjagtigt estimat af GFR eller ved usikkerhed om præcisionen af estimeret GFR,, eksempelvis ved behov for at kende GFR hos børn <1 år samt i visse tilfælde af nykonstateret nyresygdom hos børn > 1 år (se nedenfor).
- GFR anbefales opgivet i såvel ml/min som ml/min/1,73m^2 relateret til et referenceområde.
- Patienten må ikke have perifere ødemer eller ascites.

- Blodprøvetagning skal planlægges ud fra det forventede niveau af GFR.
- GFR anbefales korrigeret for ekstrarenal clearance af markøren og svarende til renal clearance af inulin.
- Der anbefales, at der gennemføres en standardisering af undersøgelsesteknikken hos børn, herunder især antal og tidspunkterne for udtagning af blodprøver.

Bestemmelse af GFR baseret på kreatinin

Rationalet bag anvendelse af kreatininmålinger til vurdering af GFR

Anvendelse af kreatininmålinger til vurdering af GFR bygger på antagelser, som kun i nogen grad er opfyldt. Kreatin syntetiseres i nyrer, lever og pankreas og transporteres via blodbanen til andre organer herunder muskler og hjerne. Under medvirken af kreatinkinase fosforyleres kreatin til fosfokreatin, der anvendes som energikilde i vævet. En lille del af kreatinmængden i muskelvævet (1-2% pr. dag) omdannes spontant og irreversibelt til kreatinin. Den mængde kreatinin, der produceres pr. tidsenhed, er således relateret til muskelmassen og dermed konstant hos den enkelte. Kreatinin filtreres frit i nyrernes glomeruli og undergår normalt ikke tubulær reabsorption i større omfang. Derimod udskilles en mindre mængde (7-10%) ved sekretion i proximale tubuli. Ved normale plasmakoncentrationer af kreatinin er den ekstrarenale elimination minimal, idet kun en ubetydelig mængde kreatinin passerer over tarmvæggen.

Da kreatinin således produceres spontant i kroppen medførende konstant koncentration i blodbanen samtidig med, at det filtreres frit i nyrerne, kan kreatinin-clearance anvendes som mål for GFR. Fordelen ved at anvende en endogen markør er, at der ikke kræves injektion, og at der kun skal tages én blodprøve.

Kreatinin-clearance som mål for GFR

I praksis bestemmes kreatinin-clearance ved opsamling af urin i en defineret tidsperiode oftest 24 timer. Urinvolumen og U-Kreatinin bestemmes. I løbet af urinopsamlingsperioden tages én blodprøve til bestemmelse af P-Kreatinin. Kreatinin-clearance bestemmes som forholdet mellem udskillelseshastigheden og plasmakoncentration:

$$\text{Kreatinin-clearance} = \frac{\text{U-Kreatinin x Urinproduktion pr. tid}}{\text{P-Kreatinin}}$$

Referenceinterval for kreatinin-clearance hos voksne (> 18 år)

70-150 ml/min (110)

Referenceinterval for kreatinin-clearance hos børn (< 18 år)

Der findes ikke et valideret referenceinterval for kreatinin-clearance hos børn.

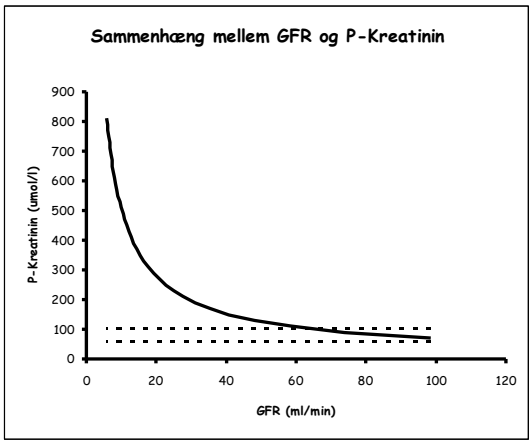
Fejlkilder ved anvendelse af kreatinin-clearence som mål for GFR

Siden Popper og Mandel i 1937 udviklede anvendelsen af endogen kreatinin-clearance til estimering af GFR (175), har metoden været meget anvendt i daglig klinik på trods af de usikkerheder, der er forbundet med bestemmelsen og tolkningen. Usikkerhederne knytter sig især til opsamling af urin over tid og kreatinins varierende sekretion i nyrernes proximale tubuli.

- Bestemmelse af kreatinin-clearance kræver opsamling af urin over tid, typisk døgnurin. Flere studier har vist, at der i mange tilfælde er så store usikkerheder forbundet med opsamling af døgnurin, at det invaliderer undersøgelsen (167; 189; 247).
- Under normale forhold secerneres en mindre mængde kreatinin fra tubuli. Ved GFR over 80-90 ml/min er kreatinin-clearance derfor typisk en faktor 1,1-1,2 højere end GFR bestemt ved inulin-clearance. Denne forskel øges hos nyresyge med forhøjet P-kreatinin, idet den tubulære sekretion af kreatinin stiger, således, at kreatinin-clearance kan antage det dobbelte af inulinclearance (144).
- Den tubulære sekretion af kreatinin hæmmes af visse medikamina f.eks. cimetidin, trimetroprim og cisplatin. Behandling med cimitidin medfører derfor, at forskellen mellem kreatinin-clearance og inulin-clearance bliver mindre. Dette har været anvendt til at forbedre GFR-estimatet ved en kreatinin-clearance, men har dog aldrig vundet større udbredelse (237).

P-Kreatinin som mål for GFR

På grund af det besvær og de usikkerheder, der knytter sig til opsamling af døgnurin og bestemmelse af kreatinin-clearance (167; 189), anvendes almindeligvis alene P-Kreatinin med et referenceinterval til estimering af GFR (Figur 5). Dette selv om alle krav til en ideel GFR-markør ikke er opfyldt. Vurdering af GFR på baggrund af P-Kreatinin kræver således, at der tages højde for patientens kreatininproduktion. Dette søges i et vist omfang imødekommet ved at sammenholde P-Kreatinin med køns- og aldersmatchede referenceintervaller for dermed at korrigere for forskelle i muskelmasse betinget af alder og køn. Hos børn stiger P-Kreatinin naturligt med alderen fra 0-18 år som følge af tiltagende muskelmasse. Der ses desuden kønsforskelle allerede fra 5-6 års alderen (91; 190), som bliver mere markante fra puberteten til voksenalderen. I voksenlivet holder P-Kreatinin sig ofte konstant på trods af en med alderen faldende muskelmasse og deraf følgende faldende kreatininproduktion. Det skyldes at man normalt ser et samtidigt fald i GFR med alderen (Figur 1) (109; 199).



Figur 5. Sammenhæng mellem GFR og P-Kreatinin. Området mellem de stiplede linier repræsenterer referenceintervaller for P-Kreatinin.

Fejlkilder ved anvendelse af P-Kreatinin som mål for GFR:

- Patienter med nedsat muskelmasse, f.eks. som følge af kronisk sygdom, længerevarende kortisolbehandling, lammelser, amputation eller underernæring, har en mindre kreatininproduktion end normalt for køn og alder. Dette medfører overestimering af GFR bedømt ved P-kreatinin. Tilsvarende underestimeres GFR bedømt ved P-kreatinin hos individer med øget muskelmasse, f.eks body-buildere.
- Patienter med hurtigt ændrende nyrefunktion, herunder akut nyreinsufficiens.
- Patienter, der indtager præparater, som påvirker udskillelse af kreatinin i nyrerne (trimetroprim, cimetidin).
- Indtagelse af kødholdige måltider, især kød behandlet ved høje temperaturer i længere tid, vil medføre stigning i P-Kreatinin og dermed en underestimering af GFR.
- Den reciprokke sammenhæng mellem P-Kreatinin og GFR (Figur 6) gør det vanskeligt intuitivt at omsætte en ændring i P-Kreatinin til en ændring i GFR. Sammenhængen betyder, at en relativ ændring i GFR følges af tilsvarende, men modsatrettet, relativ ændring i P-Kreatinin. Halveres GFR, fordobles P Kreatinin. Anderledes forholder det sig med absolutte ændringer. En reduktion i GFR på 10 ml/min vil give anledning til en meget mindre absolut ændring i P-Kreatinin hos en patient med normal GFR end hos en patient med lav GFR. Man skal derfor være opmærksom på, at selv mindre ændringer i P-Kreatinin kan afspejle betydelige ændringer i GFR ved normal nyrefunktion.
- Ved normalt P-Kreatinin passerer kun en ubetydelig mængde kreatinin over tarmvæggen. Ved stigende P-Kreatinin øges denne mængde, hvilket inducerer kreatinaseaktivitet i tarmens bakterieflora. Hos uræmiske patienter udskilles mellem 16% og 66% af den dannede kreatinin ekstrarenalt via tarmen, hvilket medfører til en betydelige overestimering af GFR (75).
- Kreatinindannelsen falder med stigende P-Kreatinin. Mekanismen bag dette er ukendt (18; 75; 89). Faldet i kreatinindannelse medfører en overestimering af GFR.

Referenceintervaller for P-Kreatinin hos voksne (> 18 år)

I det nordiske referenceinterval projekt (199) er der fastsat referenceintervaller for P-Kreatinin sporbart til ID-MS referencemetoden (Tabel 1). Referencepopulationen bestod af voksne mellem 18 og 91 år (15% af referencepopulationen var over 70 år):

- Kvinder: 45-90 µmol/l
- Mænd 60-105 µmol/l

Referenceinterval for P-Kreatinin hos børn (0-18 år)

Referencematerialer baseret på blodprøver fra raske børn er af etiske grunde sparsomme ikke mindst i de yngste aldersgrupper. På nuværende tidspunkt anvendes der fire forskellige referenceprofiler i landets fem regioner. Der er publiceret referenceintervaller for kaukasiske børn baseret på data fra et enkelt arbejde inkluderende i alt 521 børn i alderen 0-15 år henvist til en allergiklinik samt supplerende data fra navlesnorsblod og prøver fra neonatale børn (29). Inden for de 3 sidste år er der publiceret 3 artikler omhandlende P-Kreatinin på raske børn. To skandinaviske arbejder har indsamlet blodprøver på raske børn i daginstitutioner og skoler blandt andet med det formål at etablere et referencemateriale, herunder 692 svenske børn i alderen 6 måneder til 18 år (190) og 1429 danske børn i alderen 5-19 år (91). Det største studie er fra Canada, og indeholder data fra 2188 børn i alderen 0-18 år(37). For børn under 1 år foreligger tillige et stort studie baseret på et datasæt omfattende 442 ikke-nyresyge spæd- og småbørn (16). I alle disse arbejder er P-Kreatinin bestemt ved standardiseret, enzymatisk metode. Referenceintervaller er beskrevet i Tabel 1. Af tabellen ses at de svenske referenceværdier (190) ligger end del højere end tilsvarende danske, mens intervaller fra Ceriotti et al. (29) og Hilsted et al. (91) stemmer bedre overens. Det anbefales således, at der etableres nationale referenceintervaller for P-Kreatinin i 0-18 års alderen.

Tabel 1. Publicerede referenceintervaller (i µmol/l med angivelse af 2,5 og 97,5 percentiler) for børn og arbejdsgruppens forslag til nationale, danske referenceintervaller. Farvekoderne indikerer det referencemateriale, der danner baggrund for forslaget til nationale referenceintervaller (K = kvinder; M = mænd).

Reference	Ceriotti et al (29)	Hilsted et al (91)	Ridefelt et al (190)	Colantonio et al (37)	Boer et al (16)	**Anbefalede reference-intervaller i Danmark**
Antal	N=521	N=1421	N=692	N=2188	N=442	
Population	Ikke-nyresyge patienter	Raske børn	Raske børn	< 14 dage: Raske børn 14 d- 1 år: Ambulante kirurgiske pateinter > 1 år: Raske børn	Laboratorie-database. Ikke-nyresyge patienter	
Geografisk Lokalisation	Tyskland	Danmark	Sverige	Canada	Holland	
Alder	**Referenceinterval for P-Kreatinin (µmol/l)**					
Navlesnor	46 – 86					
0-21dage (præmatur)	28 – 87					
0 - 1 dage	27-81			29-82	37 – 81	**37 – 81**
1 - 2 dage					32 – 69	**29 – 69**
2 - 3 dage					29 – 62	
3 - 4 dage					27 – 58	**21 – 58**

<table>
<tr><td>4 - 5 dage</td><td rowspan="4"></td><td rowspan="13"></td><td rowspan="8"></td><td rowspan="4"></td><td>25 – 55</td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>5 - 6 dage</td><td>24 – 53</td></tr>
<tr><td>6 - 7 dage</td><td>23 – 51</td></tr>
<tr><td>7 - 14 dage</td><td>21 – 46</td><td>21 – 46</td></tr>
<tr><td>14 - 21 dage</td><td rowspan="3">Ikke oplyst</td><td rowspan="10">28-47</td><td>19 – 41</td><td rowspan="3">17 – 41</td></tr>
<tr><td>21 dage - 1 mdr</td><td>17 – 37</td></tr>
<tr><td>1 - 2 mdr</td><td>15 – 33</td></tr>
<tr><td>2 - 3 mdr</td><td rowspan="6">14 – 34</td><td rowspan="5">14 – 30</td><td rowspan="6">14 - 34</td></tr>
<tr><td>3 - 4 mdr</td></tr>
<tr><td>4 - 6 mdr</td></tr>
<tr><td>6 - 7 mdr</td><td rowspan="4">18 - 48</td></tr>
<tr><td>7 - 10 mdr</td></tr>
<tr><td>10 mdr. - 1 år</td><td>15 - 32</td></tr>
<tr><td>1 - 2 år</td><td rowspan="2">15 - 31</td><td rowspan="3">34-48</td><td rowspan="15"></td><td>15 - 31</td></tr>
<tr><td>2 - 3 år</td><td rowspan="4">22 - 53</td></tr>
<tr><td>3 - 4 år</td><td rowspan="2">23 - 37</td><td>23 - 37</td></tr>
<tr><td>4 - 5 år</td><td rowspan="3">39-57</td></tr>
<tr><td>5 - 6 år</td><td rowspan="2">25 - 42</td><td rowspan="3">K 28 – 50
M 26 - 49</td><td rowspan="3">K 28 - 50
M 26 - 49</td></tr>
<tr><td>6 - 7 år</td><td rowspan="4">K 31-70
M 31-76</td></tr>
<tr><td>7 - 8 år</td><td rowspan="2">30 - 48</td><td rowspan="5">46-61</td></tr>
<tr><td>8 - 9 år</td></tr>
<tr><td>9 - 10 år</td><td rowspan="2">28 - 57</td><td rowspan="2">K 32-58
M 31-59</td><td rowspan="2">K 32-58
M 31-59</td></tr>
<tr><td>10 - 11 år</td></tr>
<tr><td>11 - 12 år</td><td rowspan="2">37 - 63</td><td rowspan="3">K 34-62
39-68</td><td rowspan="4">K 36-70
M 44-90</td><td rowspan="3">K 34-62
M 39-68</td></tr>
<tr><td>12 - 13 år</td><td rowspan="3">50-71</td></tr>
<tr><td>13 - 14 år</td><td rowspan="2">40 - 72</td></tr>
<tr><td>14 - 15 år</td><td rowspan="5">K 41-80
M 52-93</td><td rowspan="5">K 41-80
M 52-93</td></tr>
<tr><td>15 - 16 år</td><td></td><td rowspan="4">K 49-86
M 55-106</td><td>K 52-76
M 58-92</td></tr>
<tr><td>16 - 17 år</td><td></td><td rowspan="2">K 53-78
M 61-97</td></tr>
<tr><td>17 - 18 år</td><td></td></tr>
<tr><td>18-200 år</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>K 45-90
M 60-105</td></tr>
</table>

Rekommandationer:

- P-Kreatinin kan anvendes som mål for GFR og bør
- Rapportering af P-Kreatinin bør ledsages af eGFR (se nedenfor).
- P-Kreatinin skal ledsages af et alders- og kønskorrigeret referenceinterval.
- Referenceintervaller for P-Kreatinin og Kreatinin clearance skal være baseret på data sporbare til referencemetoden til bestemmelse af kreatinin i plasma og urin (se nedenfor).
- Bestemmelse af GFR ved kreatinin-clearance anbefales kun hos personer, hvor der kan gennemføres en sikker urinopsamling f.eks. patienter med blærekateter, og kun i situationer, hvor eGFR skønnes upålideligt. eGFR giver normalt et bedre mål for GFR end kreatinin-clearance.

Bestemmelse af GFR baseret på cystatin C

Rationalet bag anvendelse af P-Cystatin C målinger til vurdering af GFR

Cystatin C er en 13.4 kDa, non-glykosyleret proteinase inhibitor bestående af 120 aminosyrer(81). Cystatin C produceres med konstant hastighed i alle kerneholdige celler (4). Koncentrationen af Cystatin C i plasma er i modsætning til kreatinin uafhængig af muskelmassen (241). På grund af den lave molekylvægt filtreres cystatin C frit i glomeruli, hvorefter det reabsorberes og kataboliseres i nyrens proximale tubuli (218; 229). Dermed opfylder cystatin C mange af kriterierne for en endogen markør til estimering af GFR (162). P-Cystatin C afhænger således også primært af GFR (77), selvom der er en vis GFR-uafhængig, ekstrarenal elimination (241). P-Cystatin C er høj ved fødslen men falder indenfor de første levemåneder (183). Fra omkring et-års alderen er koncentrationen af P-Cystatin C konstant indtil omkring 60-års alderen, hvorefter P-Cystatin C gradvist stiger, hvilket formentlig afspejler det aldersbetingede fald i GFR (56; 60).

P-Cystatin C som mål for GFR

P-Cystatin C kan anvendes til estimat af GFR (77), hvilket har været kendt i mere end 25 år. P-Cystatin C er valideret som markør for GFR i epidemiologiske studier inkluderende store grupper af patienter med en stor aldersspredning og patienter med en lang række forskellige kroniske sygdomme. P-Cystatin C og P-Kreatinin er sammenlignet med GFR bestemt ved exogene markører i en række, overvejende mindre tværsnitsstudier. En metaanalyse fra 2002 baseret på 54 studier konkluderede, at P-Cystatin C er en bedre markør for GFR end P-Kreatinin. Forfatterne forklarede primært dette ud fra det forhold, at P-Cystatin C er uafhængig af muskelmassen (49). P-Cystatin C er således velegnet som mål for GFR hos patienter, hvor GFR-estimater baseret på P-Kreatinin er en mindre pålidelige f.eks. hos patienter med reduceret muskelmasse pga. ampuationer, paraplegi, levercirrhose eller hjerteinsufficiens. KDIGO anfører, at GFR-estimater baseret på P-Cystatin C tillige med fordel kan anvendes hos patienter med estimeret GFR mellem 45 og 59 ml/min (112).

Der er fundet en bedre sammenhæng mellem GFR-estimater baseret på P-Cystatin C og kardiovaskulær sygdom, hypertension, hjertesvigt og mortalitet sammenlignet med GFR estimeret fra P-Kreatinin (142; 165; 214-216). P-Cystatin C er tillige, som P-Kreatinin, en risikomarkør for kardiovaskulær sygdom og risiko for død (216).

Fejlkilder ved anvendelse af P-Cystatin C som mål for GFR

- Studier har vist at alder, body mass index (BMI), cigaretrygning, P-Albumin samt højt P-CRP er associeret med højere P-Cystatin C (116; 224). Andre studier har dog ikke kunnet vise sammenhæng mellem inflammation og P-Cystatin C (78; 241).
- P-Cystatin C er afhængig af thyroideafunktionen, idet der hos patienter med hyperthyroidisme er påvist forhøjede P-Cystatin C værdier, og hos patienter med

hypothyroidisme nedsatte P-Cystatin C værdier. P-Cystatin C normaliseredes efter relevant medicinsk behandling (65).

- Glukokortikoidbehandling øger koncentrationen af P-Cystatin C, og øgningen er dosisrelateret (192).
- Der er en vis ekstrarenal elimination af cystatin C, som er uafhængig af GFR (241). Betydningen heraf er usikker, men synes ikke afgørende for den kliniske brug af cystatin C.

Referenceintervaller

Der er tidligere udarbejdet metodeafhængige referenceintervaller for P-Cystatin C for børn og voksne (56; 60; 182; 183). Referenceintervallerne er fastlagt, før den internationale standardisering af cystatin C måling blev tilgængelig. Efter standardisering af P-Cystatin C er der publiceret referenceintervaller for P-Cystatin C baseret på en amerikansk population. Referenceintervallerne er afhængige af alder og køn (243). Der findes endnu ikke referenceintervaller for P-Cystatin C kalibreret til den internationale standard og baseret på en skandinavisk befolkning.

Rekommandationer:

- P-Cystatin C kan anvendes som mål for GFR, når der anvendes en standardiseret målemetode.
- Rapportering af P-Cystatin bør ledsages af et estimeret GFR baseret på P-Cystatin C (se nedenfor).
- GFR estimater baseret på P-Cystatin C kan anvendes ved tilstande med en for alderen så nedsat muskelmasse, at et estimat baseret på P-Kreatinin i den konkrete situation skønnes for upålidelig.

Estimeret glomerulær filtrations rate (eGFR)

GFR kan estimeres på basis af P-Kreatinin eller P-Cystatin C ved hjælp af empirisk udviklede formler (estimeret GFR, eGFR). Hovedformålet med beregning af eGFR er 1) at omsætte plasmakoncentrationen af kreatinin til enheder, der naturligt beskriver GFR, 2) at korrigere for alders-, race-, og kønsbetingede forskelle i koncentrationen af markøren og 3) at synliggøre ændringer i GFR ved ændringer i P-Kreatinin og/eller P-Cystatin C. eGFR angives typisk som ml/min korrigeret til en standard legemsoverflade på 1,73 m^2.

eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos voksne

Siden publicering af KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease i 2002 (155) har eGFR hos voksne opnået en meget stor udbredelse såvel klinisk som videnskabeligt. Videnskabelige selskaber og organisationer verden over anbefaler at anvende eGFR ved identifikation, klassifikation og behandling af patienter med kronisk nyresygdom (172). I Danmark er eGFR igennem flere år rapporteret ved enhver måling af P-Kreatinin hos personer > 18 år.

Der er gennem årene publiceret mere end 50 formler og nomogrammer til estimering af GFR baseret på P-Kreatinin og andre patientvariable (for oversigt se (107; 112)).

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formlen (129; 131), som findes i flere versioner, har siden midt i 00'erne været den mest udbredte. Siden 2009 har den simplificerede 4 variabel MDRD variant af formlen (133), som bygger på P-Kreatininmålinger sporbare til den internationale referencemetode fra 2006, været anbefalet i Danmark (10; 150).

4-variabel-MDRD-formlen fra 2006 anbefalet i Danmark fra 2009:

$$eGFR = 175 \times (\text{P-Kreatinin}/88{,}4)^{-1{,}154} \times (\text{alder})^{-0{,}203} \times (0{,}742 \text{ hvis kvinde})$$

(eGFR i ml/min/1.73m^2; P-Kreatinin i µmol/l; alder i år)

Bemærk at korrektionen: x (1,21 hvis afroamerikanere) indgår ikke i de danske anbefalinger.

Patienterne i MDRD-studiet (114), der ligger til grund for formlen, var voksne med kronisk nyresygdom af varierende genese og nedsat GFR. Anvendes eGFR baseret på MDRD i stedet for den reciprokke P-Kreatinin ved sammenligning med en målt GFR, reduceres den uforklarede variation (f.eks. betinget af forskelle i alder og køn) fra 19,6 til 11,8% svarende til en forbedring på 40% (129; 131). Der indgik ikke patienter med normal GFR og kun få patienter med diabetes. Det er i flere studier vist, at MDRD-formlen systematisk underestimerer GFR hos personer med normal eller lettere nedsat GFR (177; 226).

CKD-EPI$_{krea}$-formlen

Efter udvikling af den internationale referencemetode for P-Kreatinin i 2006 publicerede Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration i 2009 en ny formel: CKD-EPI$_{krea}$-formlen, til estimering af GFR på basis af et poolet datasæt fra 10 studier med i alt 8254 deltagere (134). Formlen er valideret i et separat datasæt med 3896 deltagere fra 16 studier. Dette viste en mindre,

systematisk bias i forhold til MDRD formlen, specielt ved eGFR >60 ml/min/1,73m^2 (middeldifference -5,0 vs -2,5), en lidt bedre præcision og en mindre bias (eGFR inden for +/- 30 % af målte GFR: 80,6% vs 84,1% for hhv. MDRD og CKD-EPI$_{krea}$). Efterfølgende studier, herunder studier på ældre over 70 år (206). har bekræftet dette, og CKD-EPI$_{krea}$-formlen anbefales nu internationalt (112)(226).

2009 CKD-EPI$_{krea}$-formlen for personer over 18 år:

Kvinder:

P-Kreatinin ≤ 62 µmol/l:

$$eGFR = 144 \times (P\text{-Kreatinin}/(0{,}7 \times 88{,}4)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{alder} \text{ (x 1,159 hvis afroamerikaner)}$$

P-Kreatinin > 62 µmol/l:

$$eGFR = 144 \times (P\text{-Kreatinin}/(0{,}7 \times 88{,}4)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{alder} \text{ (x 1,159 hvis afroamerikaner)}$$

(eGFR i ml/min/1.73m^2, P-Kreatinin i µmol/l, alder i år)

Mænd:

P-Kreatinin ≤ 80 µmol/l:

$$eGFR = 141 \times (P\text{-Kreatinin}/(0{,}9 \times 88{,}4)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{alder} \text{ (x 1,159 hvis afroamerikaner)}$$

P-Kreatinin > 80 µmol/l:

$$eGFR = 141 \times (P\text{-Kreatinin}/(0{,}9 \times 88{,}4)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{alder} \text{ (x 1,159 hvis afroamerikaner)}$$

(eGFR i ml/min/1.73m^2, P-Kreatinin i µmol/l, alder i år)

Som det fremgår af formlen indgår, ligesom ved MDRD-formlen, en korrektionsfaktor for race (afroamerikanere). Korrektionen afspejler at disse ved et givent P-Kreatinin har en højere GFR, primært betinget af, at afroamerikanere indtager en lidt anden kost og i gennemsnit har en større muskelmasse end andre befolkningsgrupper. Flere studier har vist, at race påvirker CKD-EPI$_{krea}$ formlens performance, men meget tyder på, at det i højere grad er geografiske forskelle i levevis end egentlig racemæssige forhold, der ligger til grund for dette (223).

Flere undersøgelser tyder på at CKD-EPI$_{krea}$-formlens performance målt på bias og akkuratesse er ensartet i alle aldersgrupper fra helt unge voksne til 80 årige. Dette i modsætning til MDRD-formlen, der især underestimerer GFR hos personer under 65 år (226).

Tilstande hvor eGFR baseret på P-Kreatinin kan afvige betydeligt fra GFR afspejler i vid udstrækning situationer, hvor også P-Kreatinin anses for et usikkert estimat af GFR, herunder:

- Patienter med hurtigt ændrende nyrefunktion, herunder akut nyreinsufficiens.
- Patienter med afvigende muskelmasse i forhold til køn og alder (amputerede, lammelser, muskelsygdomme, bodybuildere), herunder patienter med lavt BMI (< 20 kg/m^2)(226).
- Patienter med højt/lavt indtag af kød (veganere, vegetarer) og patienter, der indtager kreatin som kosttilskud.

- Patienter, der indtager præparater, som påvirker udskillelse af kreatinin i nyrerne (trimetroprim, cimetidin).
- Gravide.
- Patienter af ikke kaukasisk herkomst, såfremt der ikke korrigeres herfor (se nedenfor).

Den kliniske bedømmelse af patienten, ikke mindst muskelmassen, er derfor meget vigtig i forbindelse med vurdering af eGFR. Der er en betydelig spændvidde i GFR indenfor en givet værdi af eGFR.

Der arbejdes på at udvikle formler, som gælder mere generelt, bl.a. ved en kombination med P-Cystatin C (se nedenfor). Som anført er formlerne udviklet på baggrund af tværsnitsstudier. Det er imidlertid vigtigt, at også ændringer i GFR hos den enkelte patient over tid kan påvises med estimaterne, hvilket ofte ikke undersøges (197). Det er således ikke dokumenteret, at eGFR er bedre end P-Kreatinin til at følge ændringer i GFR over tid.

Det er vist, at automatisk rapportering af eGFR sammen med P-Kreatinin frem for P-Kreatinin alene øger detektionsraten af kronisk nyreinsufficiens (6; 187). Der findes dog ikke randomiserede kontrollerede undersøgelser, som viser, at dette nedsætter morbiditet eller mortalitet, f.eks. i form af færre tilfælde af terminal nyresygdom. Automatisk rapportering af eGFR i Danmark er baseret på personnummer, der indeholder oplysninger om alder og køn. Da race ikke fremgår heraf, har man i tidligere anbefalinger valgt at se bort fra denne korrektion. Denne praksis anbefales fortsat, idet et krav om indtastning af race i forbindelse med rekvirering af P-Kreatinin forventes at ville indebære et betydeligt praktisk problem og risiko for ufuldstændig indtastning. Det er således nødvendigt at være opmærksom på, at patienter af afroamerikansk oprindelse forventeligt vil have en eGFR der er ca. 15 % højere end rapporteret.

eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos børn

Der er gennem årene udviklet en lang række algoritmer til estimering af GFR på basis af P-Kreatinin hos børn. Schwartz og kolleger publicerede 1976 den første formel for eGFR hos børn baseret på barnets højde og P-Kreatinin (208). Formlen er siden testet og modificeret i utallige studier som beskrevet i en oversigt (207).

I 2009 publiceredes $CKiD_{krea}$, som i dag er den mest anvendte formel. Denne er udviklet og internt valideret i forhold til GFR målt med Iohexol hos 349 børn i alderen 1-16 år med kronisk nyresygdom og GFR mellem 16 og 93 ml/min/1.73m^2 (209). Det er siden vist, at formlen er velegnet til estimering af nyrefunktionen også hos børn med normal GFR (220). Formlen overestimerer GFR hos børn < 3 år med en middeldifference på +9.1 ml/min/1.73m^2, mens den underestimerer tilsvarende hos børn $\geq$ 3 år middeldifference på - 5.8 ml/min/1.73m^2. 83 % af eGFR bestemt ved $CKiD_{krea}$ ligger indenfor ±30 % af GFR målt samtidigt med exogene markører.

$CKiD_{krea}$-formlen (1-17 år):

$$eGFR = 36.5 \text{ (højde/P-Kreatinin)}$$

(eGFR i ml/min/1.73m^2, højde i cm, P-Kreatinin i µmol/L)

For unge i alderen 17-18 år findes ingen valideret formel. Arbejdsgruppen anbefaler derfor at CKD-EPI$_{krea}$ anvendes til estimering af GFR fra og med alderen 17 år og CKiD$_{krea}$ anvendes til og med 16 år.

Sammenhæng mellem højde, P-Kreatinin og eGFR beregnet med CKiD$_{krea}$ er tabelleret i Bilag 1. Dette kan anvendes til at danne sig et hurtigt skøn over eGFR.

eGFR på baggrund af P-Cystatin C hos voksne

Estimeret GFR baseret på P-Cystatin C synes at være lige så præcist som eGFR på baggrund af P-Kreatinin, når det sammenlignes med målt GFR i en population af 3564 midaldrende personer fra Tromsøområdet uden kendt sygdom (55). Blandt 610 ældre patienter med målt GFR, var P-Cystatin C baserede estimater af GFR dog bedre end estimater baseret på P-Kreatinin alene (206). Andre studier, der har sammenlignet P-Cystatin C og P-Kreatinin baserede estimater af GFR, har ligeledes vist, at estimaterne er lige gode, men at estimater, der kombinerer P-Cystatin C og P-Kreatinin, giver et bedre mål for GFR (55; 101; 224).

2012 CKD-EPI$_{cysC}$ formlen til beregning af eGFR er udviklet på basis af data fra 13 kohorter i regi af The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (101). 2012 CKD-EPI$_{cysC}$ er baseret på måling af P-Cystatin C standardiseret i henhold til et internationalt referencemateriale. (100; 169). Ialt 5352 patienter indgik i udvikling af formlen, hvor 3522 patienter indgik i udviklingsdelen og 1830 patienter i den interne validering. Yderligere 1119 patienter fra 5 studier indgik i en ekstern validering.

2012 CKD-EPI$_{cysC}$-formlen (101):

$$\text{P-Cystatin C} \leq 0.8\ \text{mg/l:}\ \ eGFR_{cysC} = 133 \times (\text{P-Cystatin C}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{alder}\ \ [\times 0.932 \text{ hvis kvinde}]$$

$$\text{P-Cystatin C} > 0.8\ \text{mg/l:}\ \ eGFR_{cysC} = 133 \times (\text{P-Cystatin C}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{alder}\ \ [\times 0.932 \text{ hvis kvinde}]$$

(eGFR i ml/min/1.73m^2, P-Cystatin C i mg/l og alder i år.)

En alternativ formel til beregning af eGFR baseret på P-Cystatin C er udviklet ud fra prøver fra cohorter af kaukasere og asiatere inkluderende børn og voksne (80). Der indgik ialt 4950 individer, og P-Cystatin C er standardiseret i henhold til internationalt reference materiale. Formlen er uafhængig af køn.

$$eGFR = 130 \times \text{P-Cystatin C}^{-1.069} \times alder^{-0.117} - 7$$

(eGFR i ml/min/1.73m^2, P-Cystatin C i mg/l og alder i år.)

Der er ligeledes udviklet formler til beregning af eGFR, hvor såvel P-Kreatinin som P-Cystatin C indgår. Den bedst validerede af disse er 2012 CKD-EPI$_{krea\text{-}cysC}$. Denne algoritme giver et bedre estimat af GFR sammenlignet med eGFR baseret på henholdsvis 2012 CKD-EPI$_{cysC}$ og 2009 CKD-EPI$_{krea}$ (101)

2012 CKD-EPI$_{krea\text{-}cysC}$ ligning (101):

Kvinder:

P-Kreatinin ≤ 62µmol/l og P-Cystatin C ≤ 0.8 mg/l:

$$eGFR = 130 \times (P\text{-}Cr/62)^{-0.248} \times (P\text{-}Cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Alder}$$ [x 1.08 hvis afroamerikaner]

P-Kreatinin ≤ 62µmol/l og P-Cystatin C > 0.8 mg/l:

$$eGFR = 130 \times (P\text{-}Cr/62)^{-0.248} \times (P\text{-}Cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Alder}$$ [x 1.08 hvis afroamerikaner]

P-Kreatinin > 62µmol/l og P-Cystatin C ≤ 0.8 mg/l:

$$eGFR = 130 \times (P\text{-}Cr/62)^{-0.601} \times (P\text{-}Cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Alder}$$ [x 1.08 hvis afroamerikaner]

P-Kreatinin > 62µmol/l og P-Cystatin C ≥ 0.8 mg/l:

$$eGFR = 130 \times (P\text{-}Cr/62)^{-0.601} \times (P\text{-}Cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Alder}$$ [x 1.08 hvis afroamerikaner]

Mænd:

P-Kreatinin ≤ 80 µmol/l og P-Cystatin C ≤ 0.8 mg/l:

$$eGFR = 135 \times (P\text{-}Cr/80)^{-0.207} \times (P\text{-}Cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Alder}$$ [x 1.08 hvis afroamerikaner]

P-Kreatinin ≤ 80µmol/l og P-Cystatin C ≥ 0.8 mg/l:

$$eGFR = 135 \times (P\text{-}Cr/80)^{-0.207} \times (P\text{-}Cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Alder}$$ [x 1.08 hvis afroamerikaner]

P-Kreatinin > 80µmol/l og P-Cystatin C ≤ 0.8 mg/l:

$$eGFR = 135 \times (P\text{-}Cr/80)^{-0.601} \times (P\text{-}Cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Alder}$$ [x 1.08 hvis afroamerikaner]

P-Kreatinin > 80µmol/l og P-Cystatin C > 0.8 mg/l:

$$eGFR = 135 \times (P\text{-}Cr/80)^{-0.601} \times (P\text{-}Cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Alder}$$ [x 1.08 hvis afroamerikaner]

(eGFR i ml/min/1.73m^2, P-Kreatinin i µmol/l, P-Cystatin C i mg/l og Alder i år.)

eGFR på baggrund af P-cystatin C hos børn

$CKiD_{krea\text{-}cysC}$ er en formel til beregning af eGFR hos børn baseret på P-Kreatinin, P-Cystatin C, P-Karbamid, køn og højde, og udviklet på basis af den samme population, som dannede grundlag for $CKiD_{krea}$. Formlen er mere omfattende end $CKiD_{krea}$ med hensyn til antal variable, men har mindre middeldifference på -2.2 ml/min/1.73m^2 og samme akkuratesse, som $CKID_{krea}$. Både $CKiD_{krea}$-formlen og $CKID_{krea\text{-}cysC}$-formlen anbefales af KDIGO (112).

$CKiD_{krea\text{-}cysC}$-formlen (1-17 år):

$$eGFR = 39{,}1 \times (Højde/P\text{-}Kreatinin \times 0{,}0113)^{0{,}516} \times (1{,}8/P\text{-}CystatinC)^{0{,}294} \times (10{,}7/P\text{-}Karbamid)^{0{,}169} \times (Højde/1{,}4)^{0{,}188} \times 1{,}099 \text{ (hvis dreng)}$$

(eGFR i ml/min/1.73m^2, højde i m, P-Kreatinin i µmol/l, P-Karbamid i mmol/l og P-Cystatin C i mg/l)

Der er udviklet en række formler til estimering af GFR hos børn på basis af P-Cystatin C alene (8). Kun formler udviklet ved standardiseret måling af P-Cystatin C bør anvendes f.eks. nedenstående formel baseret på P-Cystatin C målt med en nyere, immunonephelometrisk metode (210). Formlen er udviklet og valideret på 965 ambulante kontroller blandt børn 1-16 år i The Chronic Kidney Disease in Children study (210):

$$eGFR = 70.69 \times (P\text{-}CystatinC)^{-0{,}931}.$$

(eGFR i ml/min/1.73m^2, P-Cystatin C i mg/L)

Rekommandationer

- For personer >17 år bør eGFR på baggrund af P-Kreatinin beregnes med CKD-EPI_{krea}-formlen uden racekorrektion og rapporteres sammen med P-Kreatinin.
- For personer >17 år bør eGFR på baggrund af P-Cystatin C beregnes med 2012 CKD-EPI_{cysC}-ligningen uden racekorrektion og rapporteres sammen med P-Cystatin C. eGFR baseseret på P-Cystatin C anvendes supplerende eller alternativt til $eGFR_{krea}$.
- For personer > 17 år bør rapportering af eGFR ledsages af en beslutningsgrænse (≥60 ml/min/1,73m^2) frem for et referenceinterval.
- For personer 1-17 år anbefales, at eGFR beregnes ved $CKiD_{krea}$ eller $CKiD_{krea-cysC}$-formlen. Begge kræver oplysning om P-Kreatinin og legemshøjde. $CKiD_{krea-cysC}$ kræver tillige måling af P-Cystatin C og P-Karbamid..
- For personer 1-17 år anbefales, at de enkelte laboratorier etablerer mulighed for ordination og rapportering af eGFR på basis af $CKiD_{krea}$ og/eller $CKiD_{krea-cysC}$-formlen. Dette indebærer at bestilling af eGFR skal ledsages af oplysning om personens højde og, at analysepakken skal indeholde de variable, der indgår i den valgte formel (P-Kreatinin og evt. P-Karbamid, P-Cystatin C). Den anvendte formel skal fremgå af rapporteringen.
- For personer 1-17 år med kendt nyresygdom og behov for nøjagtig bestemmelse af GFR anbefales det, at eGFR bestemmes samtidigt med GFR målt ved exogen markør for at kontrollere eGFR-estimatets præcision hos det enkelte barn (se afsnit om bestemmelse af GFR med exogene markører"). Herefter kan eGFR anvendes til monitorering af GFR.
- eGFR anbefales ikke anvendt til personer under 1 år.
- Uanset den anvendte formel bør eGFR rapporteres som den numeriske værdi ved eGFR < 90 ml/min/1,73m^2, og som "eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m^2" ved værdier >90 ml/min/1,73m^2 .

I forbindelse med overgang fra MDRD-formlen til CKD-EPI_{krea}-formlen kan P-Kreatinin være vejledende for at vurdere den ændring i den rapporterede eGFR, der er forbundet hermed.

Dosering af lægemidler

Dosering af en række lægemidler kræver kendskab til GFR. Det gælder i særlig grad medikamenter, der udskilles via nyrerne eller, som har et snævert terapeutisk eller toksisk vindue. Vejledninger i dosisjustering som de f.eks. fremgår af medicin.dk er oftest baseret på farmakokinetiske studier udført i forbindelse med lægemidlernes godkendelse. European Medicines Agency anbefaler GFR bestemt med en særlig nøjagtig metode, f.eks. ^{51}Cr-EDTA (54). I de fleste farmakokinetiske studier vurderes GFR dog på basis af P-Kreatinin eller afledte mål som kreatinin-clearance, estimeret kreatinin-clearance, f.eks. ud fra Cockcroft-Gault formlen, og eGFR baseret på MDRD-formlen.
I perioden frem til standardiseringen af kreatininanalyserne blev P-Kreatinin bestemt med analysemetoder, der varierede betydeligt mellem laboratorier, og de tidligere anvendte analysemetoder er ikke sporbare til nutidens, standardiserede kreatininmetoder (se nedenfor). Det medfører, at anbefalingerne fra de ældre farmakokinetiske studier rummer usikkerhed, når de appliceres på nutidens, kreatininbaserede GFR-mål. Anvendelse af standardiserede kreatininmetoder vil fremadrettet føre til en mere ensartet vurdering af nyrefunktion.
Der foreligger studier på voksne patienter, hvor man har sammenlignet medicindosering baseret på eGFR (MDRD) og estimeret kreatinin clearance (Cockcroft-Gault formlen) udregnet på basis af standardiseret P-Kreatinin i forhold til GFR bestemt med eksogene markører. Studierne tyder på, at valget af estimeringsmetode kun medfører små forskelle i medicindosering (225).
eGFR beregnet på basis af MDRD- og CKD-EPI-formlerne er normaliseret til et overfladeareal på 1,73 m^2. Flere steder anbefales, at beregne den enkelte patients individuelle eGFR ved at multiplicere den normaliserede eGFR med patientens overfladeareal, hvis det afviger betydeligt fra 1,73 m^2 (154). Der findes dog ikke publicerede studier, der viser om individuel beregnet eGFR giver en mere korrekt medicindosering end normaliseret eGFR.

Rekommandationer:

- For voksne >17 år anbefales eGFR baseret på CKD-EPI$_{krea}$- eller CKD-EPI$_{cysC}$-formlen anvendt til vurdering af GFR ved medicindosering.
- For børn og unge 1-17 år anbefales eGFR baseret på CKiD$_{krea}$- eller CKiD$_{krea-cysC}$-formlerne anvendt til vurdering af medicindosering.
- Hos voksne patienter med meget afvigende kropsstørrelse kan overvejes beregning af individuel, estimeret GFR:

  Individuel estimeret GFR (ml/min) = eGFR x BSA

  For personer > 17 år: BSA = (højde x vægt / 3600)$^{1/2}$ (149)

  For personer < 17 år: BSA = 0,024265 x højde$^{0.3964}$ x vægt$^{0.5378}$ (86)

  (eGFR i ml/min/1.73m^2, BSA i m^2, højde i cm, vægt i kg)

- Når eGFR ikke kan anses for pålidelig (se ovenfor) eller hvis et præcist GFR-estimat er afgørende for korrekt dosering og effekt, f.eks. ved behandling med visse cystostatika, anbefales brug af eksogene markører til bestemmelse af GFR.

Analysemetoder til bestemmelse af P-Kreatinin og U-Kreatinin

Rutinemetoder til bestemmelse af kreatinin baserer sig stort set alle på enten et kemisk eller et enzymatisk analyseprincip. Kreatinin kan måles i plasma, serum, urin og vævsvæsker. Der synes ikke at være væsentlig forskel på værdier målt i serum og i plasma (199)

Analyseprincipper

Den traditionelle metode til bestemmelse af kreatinin er baseret på en reaktion beskrevet af Jaffé i 1886, hvor kreatinin reagerer med pikrinsyre under dannelse af et orange-rødt farvekompleks. En lang række hyppigt forekommende stoffer interfererer med metoden, og nogle af disse kan medføre en betydelig overestimering af P-Kreatinin. Igennem de seneste år har enzymbaserede analysemetoder stort set erstattet Jaffe-metoden til rutinediagnostik i Danmark. Disse analysemetoder er generelt meget specifikke for kreatinin. Interferens fra bilirubin og askorbinsyre er et potentielt problem ved nogle metoder, men dette er i de kommercielt tilgængelige analysemetoder ofte løst ved tilsætning af hjælpereagenser. Siden år 2000 har The National Kidney Disease Education Program (NKDEP) Laboratory Working Group i samarbejde med International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), European Communities Confederation of Clinical Chemistry (EC4) og diagnostika-producenterne gennemført et standardiseringsprogram for kreatininanalysen (150). ID-MS teknik (isotope dilution mass spectrometry) blev indført som referencemetode, hvilket har medført, at analyseresultaterne på P-Kreatinin er blevet sammenlignelige på tværs af metoder og udstyr.

Bias og impræcision

De to hovedbidrag til måleusikkerhed er bias (akkuratesse) og impræcision (reproducerbarhed). Bias er systematiske forskelle mellem rutinemetoden og referencemetoden. Impræcision er tilfældige analytiske forskelle, der f.eks. kan skyldes fluktuation i fotometermålinger og afpipetteringer.

National Kidney Disease Education Program (NKDEP) Laboratory Working Group har foreslået, at krav til bias og impræcision for P-Kreatinin i området fra 88,4-133 µmol/l skal være af en størrelse, der sikrer, at den relative fejl på beregning af estimeret GFR er mindre end 10% (150).

Analysemetoder til bestemmelse af Cystatin C

Analyseprincip

Der findes adskillige kommercielt tilgængelige analysekits til bestemmelse af Cystatin C, som alle er hurtige, fuldautomatiske og anvendelige i daglig, klinisk biokemisk praksis (61; 63; 80; 157). Analyserne er immunoassayes med god præcision.

Standardisering og referencemateriale

Analysemetoder anvendt frem til 2010 har været baseret på forskellige standardiseringer og har derfor ikke været umiddelbart sammenlignelige. En arbejdsgruppe under International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) har arbejdet for en standardisering af Cystatin C. Det resulterede i 2010 i et certificeret referencemateriale til Cystatin C i humant serum (ERM-DA471/IFC) (79). De kommercielle analysemetoder er nu standardiserede i henhold til referencematerialet, hvilket medfører at forskellige analysemetoder vil give sammenlignelige resultater.

Rekommandationer

- Bestemmelse af P-Kreatinin skal foretages med en analysemetode, som er sporbar til en anerkendt referencemetode (isotop dilution mass spectometry, IDMS).
- P-Kreatinin skal analyseres med enzymatisk metode.
- Laboratorierne skal overholde internationale retningslinier for analytisk impræcision og bias for P-Kreatinin.
- Bestemmelse af P-Cystatin-C skal foretages med en analysemetode, som er sporbar til et anerkendt referencemateriale.

P-Karbamid og GFR

Karbamid

Karbamid filtreres i nyrerne, men undergår en betydelig tubulær reabsoption. Plasmakoncentrationen af karbamid er afhængig af mange forskellige forhold f.eks.

- Katabolisme
- Gastrointestinal blødning
- Infektion
- Steroidbehandling
- Fødeindtag
- Leverfunktion
- Hydreringsgrad
- GFR

P-Karbamid er således en tvivlsom markør for GFR. I mangel af bedre mål anvendes P-Karbamid som en markør for den uræmiske intoksikation. Der foreligger dog ingen evidens for dette og karbamid er i sig selv vidtgående atoksisk.

Urin-clearance af karbamid

Urin-clearance af karbamid underestimerer GFR betydeligt pga. den tubulære reabsorption. Urin-clearance af karbamid kan ikke anbefales til vurdering af GFR. Clearance af karbamid over dialysefiltre og peritonealmembran anvendes dog som mål for effektivitet af dialyse og bruges til justering af dialysedosis.

Estimeret glomerulær filtrations rate (eGFR)

En kombination af karbamid og kreatinin har været brugt som estimat for GFR. Baggrunden herfor er, at karbamid-clearance underestimerer GFR og kreatinin-clearance overestimerer GFR. For GFR-værdier under 15 ml/min vil metoden kunne give et præcisere estimat, men den bygger på den antagelse, at to fejl, som går i hver sin retning, ophæver hinanden, og kan derfor ikke anbefales.

P-Karbamid indgår i den oprindelige 6-variabel MDRD-formel til estimering af GFR samt i den anbefalede $CKiD_{krea\text{-}cysC}$-formel til eGFR hos børn (209) dog sammen med P-Kreatinin og andre parametre (129) (se afsnittet om eGFR).

Rekommandationer

- P-Karbamid kan ikke anbefales som markør for GFR.
- Urin-clearance af karbamid kan ikke anbefales som markør for GFR.

Alment om proteinuri/albuminuri

Fysiologi

Ved proteinuri forstås udskillelsen af abnorme mængder protein i urinen. Selvom visse proteiner secerneres i tubuli, er den renale udskillelse af protein væsentligst betinget af balancen mellem glomerulær filtration og tubulær reabsorption af protein.

Man skelner mellem:

- *Glomerulær proteinuri*, primært betinget af øget glomerulær filtration af proteiner som led i en hyperfiltrationstilstand eller som følge af ændringer i den glomerulære filtrationsbarriere, karakteriseret ved øget udskillelse af større proteinmolekyler.
- *Tubulær proteinuri*, betinget af nedsat tubulær reabsorption. Sidstnævnte er karakteriseret ved isoleret, øget udskillelse af relativt lavmolekylære proteiner.

Albumin er det dominerende plasmaprotein og typisk det dominerende protein ved proteinuri. Den normale, glomerulære filtration af albumin er ikke kendt, men formodentligt i størrelseordenen ~1 g per døgn. Udskillelsen af albumin i urinen overstiger normalt ikke 20 mg/døgn som følge af reabsorption og nedbrydning i nyrens proximale tubulus (34).

Klinisk betydning

Tilstedeværelse og kvantitering af proteinuri er afgørende for diagnostik og behandlingsstrategi samt vurdering af behandlingsrespons, progression og prognose ved nyresygdom og diabetes samt ved hypertension og graviditetsassocierede sygdomme (præeklampsi m.v.). Albuminuri er associeret med endothel-dysfunktion og er en risikofaktor for tab af nyrefunktion, død og kardiovaskulær sygdom (Figur 2, (46; 248)) uanset den bagvedliggende årsag (64; 84; 137) og indgår således ved vurdering af risikoprofilen ikke kun ved primær nyresygdom, men også f.eks. ved diabetes og hypertension. Også ganske let albuminuri har vist sig at være associeret med øget risiko for kardiovaskulær sygdom og død (90; 115). Skelnen mellem forskellige stadier (Figur 2) af albuminuri repræsenterer således formodentligt ikke klinisk eller patofysiologisk forskellige tilstande, men forskellige grader af samme vaskulære og renale sygdomsmekanismer. Begreberne repræsenterer imidlertid almindeligt udbredte, kliniske beslutningsgrænser (112) og foreslås opretholdt, da et alment accepteret alternativ ikke foreligger for nuværende. I de seneste KDIGO guidelines klassificeres albumin i tre grupper, hvor den tredje gruppe (svær albuminuri) omfatter alle patienter med en albuminudskillelse >300 mg/døgn (112). I forbindelse med udredning og behandling af primære nefrologiske sygdomme, typisk glomerulopatier, er det imidlertid relevant at inddele patienter med albuminuri >300 mg/døgn i flere grader. Proteinuri >1-2 g/døgn (modsvarende albuminuri >650-1300 mg/døgn) synes associeret med en ringere prognose sammenlignet med proteinuri i størrelsesorden 0,3 til 1 g/døgn (132; 171).

Der anbefales derfor følgende klassifikationer for personer > 17 år:

- Proteinuri betegner udskillelsen af abnorme mængder protein i urinen, > 300 mg/døgn.

- Albuminuri betegner udskillelsen af abnorme mængder albumin i urinen og gradueres i

    1) Normal til let (< 30 mg/døgn)
    2) Moderat (30 - 300 mg/døgn). Mikroalbuminuri er en hidtil ofte anvendt betegnelse for moderat albuminuri.
    3) Svær 300 - 700 mg/døgn).
    4) Meget svær (700 - 2200 mg/døgn)
    5) Nefrotisk albuminuri (> 2200 mg/døgn)[#]

    [#]Nefrotisk syndrom defineres klassisk ved proteinuri >3,5 g/døgn hvilket modsvarer en albuminudskillelseshastighed på > 2,2 g/døgn (112).

De tilsvarende U-Albumin/kreatinin ratio-værdier er som anført i tabel 2:

Tabel 2. Albuminuri. Definition hos voksne (> 17 år)

Betegnelse	U-Albumin udskillelseshastighed	U-Albumin/kreatinin ratio
Ingen albuminuri	< 30 mg/24 timer	<30 mg/g
Moderat albuminuri	30 – 300 mg/24 timer	30-300 mg/g
Svær albuminuri	>300 mg/24 timer	>300 mg/g
Meget svær albuminuri	700-2200 mg/24 timer	700-2200 mg/g*
Nefrotisk albuminuri	>2200 mg/24 timer	>2200 mg/g*

*Ved mistanke om albumin udskillelseshastigheder > 1 g/døgn anbefales albuminuri kvantiteret ved en tidsopsamling (se nedenfor).

Problemerne i forbindelse med bestemmelse og fortolkning af protein- og albuminuri knytter sig bl.a. til:

- Betydelig variation i den normale urin-proteinudskillelse, herunder døgn og dag-til-dag variation, samt variation knyttet til legemsstilling, fysisk aktivitet og evt. feber (145).
- Variation i den rapporterede korrelation mellem forskellige estimater, og dermed usikkerhed om den bedste opsamlingsmetode (morgenurin/spoturin/nat- eller døgnurin).
- Forskelle og usikkerheder i eksisterende definitioner og interventions-grænseværdier.

Proteinuri eller albuminuri hos voksne

Historisk har man oprindeligt bestemt total protein i urinen (proteinuri) og senere mere specifikt albumin (albuminuri). Analysen af total protein lader sig ikke standardisere og de anvendte metoder har forskellig følsomhed for de proteiner, der forekommer i urinen. Der anbefales derfor, at der primært bestemmes U-Albumin frem for U-Protein (122). Der er god korrelation mellem urin

albumin- og proteinudskillelsen (13; 158) og direkte sammenligning af protein- og albuminudskillelsen har ikke dokumenteret forskelle i prognostisk værdi (143). Internationale guidelines anbefaler imidlertid klassifikation af kronisk nyresygdom med udgangspunkt i urin-albumin udskillelsen (112) primært med udgangspunkt i omfattende studier, der har dokumenteret den prognostiske betydning af albuminuri i store populationer. I nefrologisk praksis har klinisk proteinuri, dvs. typisk udskillelser >0,5 g/døgn, indgået som et væsentligt diagnostisk kriteriumfor valg af udredningsstrategi, f.eks. nyrebiopsi (143).. Der foreligger ingen evidens for at bestemmelse af proteinuri er bedre end albuminuri (122; 143), om end der er rapporteret tilstande med paraproteinæmi, f.eks. myelomatose med cast nefropati, hvor urin-proteinudskillelsen er øget uden ledsagende, betydelig albuminuri (127).

Døgnurin eller spoturin hos voksne

Proteinudskillelsen varierer betydeligt fra dag til dag og over døgnet (118; 119), bl.a. afhængig af legemsstilling og fysisk aktivitet. Som følge heraf udgør en ekskretionshastighed baseret på døgnurinopsamling den klassiske "guld standard" for bestemmelse af proteinuri uden, at der i øvrigt foreligger egentlig (pato)fysiologisk evidens for at vælge netop dette estimat. Af praktiske årsager, og på grund af risikoen for unøjagtig urinopsamling over tid, anvendes ofte spoturiner, enten som morgenurin eller som tilfældig spoturin (242). En spoturin albumin eller protein-koncentrationsbestemmelse anses generelt for mindre pålidelig end døgnurinopsamlinger, blandt andet på grund af variation i urinvolumen. Estimater baseret på protein/kreatinin ratio eller albumin/kreatinin ratio forsøger at korrigere for denne variation under antagelse af konstant kreatinin-udskillelse**.** En spoturin protein/kreatinin eller albumin/kreatinin ratio vil således afhænge af kreatininudskillelsen, og personer med relativt lav kreatininproduktion og deraf følgende lavere udskillelse vil derfor alene som følge heraf have højere ratio. Hos personer med en betydeligt nedsat muskelmasse bør en forhøjet ratio derfor bekræftes ved døgnurinopsamling. (se afsnittet " Fejlkilder ved anvendelse af P-Kreatinin som mål for GFR").

Hovedparten af de større, kliniske studier, hvor proteinuri eller albuminuri indgår som effekt-parameter, har anvendt døgnurinopsamlinger, og kun få studier har sammenlignet værdien af døgnurinopsamling versus spoturin ved diagnostik, behandling og kontrol, eller vurdering af prognose ved nyre- eller anden sygdom. Morgen spoturin protein/kreatinin hhv. albumin/kreatinin ratio hos kronisk nyresyge hhv. diabetikere synes at være en mindst lige så god eller bedre prædiktor for tab af nyrefunktion som døgnurin protein hhv. albumin udskillelse (123; 198). Meget få studier har analyseret sammenhængen mellem protein/kreatinin ratio og døgnurinproteinudskillelsen over tid. Et studie på nyretransplanterede rapporterede god korrelation mellem protein/kreatinin ratio og døgnudskillelsen af protein inden for en to-årig periode (231), mens andre studier har vist betydelig diskordans mellem protein/kreatinin eller albumin/kreatinin ratioer og tidsopsamlinger hos patienter med diabetisk nefropati (195; 256).

Proteinuri hos voksne

En række studier på voksne har sammenlignet korrelationen mellem spoturin proteinkoncentration eller protein/kreatinin ratio og døgnurin protein-opsamlinger, hvor sidstnævnte *a priori* anses for at være det mest sikre, selvom problemerne med at opnå pålidelige opsamlinger og betydelige dag-til-dag variationer er velkendte (119). Undersøgelserne viser generelt god korrelation mellem protein/kreatinin ratio og døgnurin proteinudskillelse. Et review af 16 studier på meget forskellige patientpopulationer konkluderer, at protein/kreatinin ratio korrelerer med døgnurin proteinudskillelsen og pålideligt kan anvendes til at udelukke proteinuri trods forskellige cut-off værdier anvendt i de forskellige studier (176). Korrelationen mellem protein/kreatinin ratio og døgnurin proteinudskillelse er bevaret både ved normal og nedsat nyrefunktion (33; 36; 68; 73; 74; 124; 128; 180; 195; 198; 221; 231; 254). Enkelte studier har vist manglende korrelation mellem U-Protein/Kreatinin ratio og døgnurin proteinudskillelsen ved svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 10 ml/min) (254). Korrelationen falder dog ved stigende proteinudskillelse (124; 147; 174; 195; 198).

Divergerende resultater er rapporteret vedrørende estimering af proteinuri hos gravide. Generelt er der god association mellem protein/kreatinin ratio og døgnurinproteinudskillelse (40; 70; 76; 126; 156; 181; 191; 193; 194; 196; 203; 255). De fleste studier har endvidere vist høj sensitivitet og specificitet af protein/kreatinin ratio ved diagnostik af signifikant proteinuri (40; 126; 163; 181; 203), om end andre bedømmer denne som utilstrækkelig (7; 52; 249).

Selvom en morgen spot-protein/kreatinin ratio varierer mindst og i visse (254)(119), men ikke alle (74), studier synes at korrelere bedre med døgnurinprotein udskillelsen, er det vist, at en tilfældig spoturinprøve (morgen eller middag) giver et tilfredsstillende estimat af døgnurin proteinudskillelsen (33). Dette gælder tilsyneladende uanset, at døgnvariationen i proteinudskillelsen er betydeligt større end døgnvariationen i kreatininudskillelsen (119).

Albuminuri hos voksne

Der er god korrelation mellem forhøjet spoturin albumin/kreatinin ratio og forekomsten af moderat albuminuri ved døgnurinopsamling (12; 57; 105; 121; 152). Et review af 10 studier viste, at albumin/kreatinin ratio er en acceptabel metode til screening for moderat albuminuri hos patienter med diabetes (58) uanset betydelig variation i albumin/kreatinin ratio over døgnet (232). Albuminkoncentrationen i en morgen spoturin er i nogle studier vist at være acceptabel og på højde med albumin/kreatinin ratio til screening for moderat albuminuri i den almene befolkning (72; 104), hos patienter med diabetes (5; 98; 99) og patienter med hypertension (47). Det er vist, at der er køns- såvel som aldersvariation i kreatininudskillelsen (53) og på den baggrund differentierede referenceintervaller for albumin/kreatinin ratio (14; 45; 94; 141). Imidlertid foreligger endnu ikke dokumenteret effekt af interventioner baseret på køns- og/eller alderskorrigerede intervaller.

Proteinuri hos børn (< 17 år)

Protein- og albuminudskillelse i urinen i barnealderen påvirkes af bl.a. alder, køn, race og BMI. Desuden kan som hos voksne motion, feber og legemsstilling påvirke udskillelsen. Derfor kan et simpelt referenceinterval ikke anvendes (27; 41; 95; 233).

Nyfødte, spædbørn og småbørn har et større proteintab i urinen, da proximale tubuli er umodne og ikke absorberer protein i ultrafiltratet effektivt. Blandt 13-19-årige børn/unge, forekommer mild - moderat albuminuri oftere end i nogen anden aldersgruppe (108). Hyppigheden af albuminuri reduceres kraftigt efter 20-års alderen. Årsagen kendes ikke, og albuminurien som sådan synes ikke at korrelere til senere sygdom (108).

Den hyppigste årsag til proteinuri i barnealderen er kronisk nyresygdom som følge af medfødte misdannelser af nyre og urinveje (252). U-Albumin/kreatinin ratio menes at undervurdere urinprotein-udskillelsen hos disse børn, da børn har en højere non-albumin proteinudskillelse. De proximale tubulussegmenter er dysfungerende førende til en nedsat resorption af, og dermed øget udskillelse af lavmolekylære proteiner i urinen. Sekretionen af tubulære proteiner, f.eks. uromodulin, kan ligeledes være abnormt forøget og bidrage til non-albumin proteinuri (179).

I modsætning til den omfattende viden om den prognostiske betydning af albuminuri for progression af kronisk nyresygdom hos voksne, findes næsten ingen evidens vedrørende risikofaktorer for progression af kronisk nyresygdom hos børn. Der findes ingen studier, der tillader estimering af langtidsprognose hos børn med kronisk nyresygdom på baggrund af urin-albumin-udskillelsen (235). Enkelte prospektive og longitudinelle studier har vist, at børn med nefrotisk proteinuri har en 3 gange større progressionshastighed sammenlignet med børn med non-nefrotisk proteinuri (11; 173). Risikoen associeret med let albuminuri, defineret som en U-Albumin/kreatinin ratio i intervallet 10-30mg/g, i barnealderen, er ved at blive undersøgt (66; 178).

Almindeligvis anvendes U-Protein/kreatinin ratio ved kontrol af børn med nyresygdomme i pædiatrisk nefrologisk regi. Dette skyldes, at referenceintervallerne for urin-proteinudskillelsen og U-Protein/Kreatinin ratio er defineret for næsten alle aldersgrupper. Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at urin protein-udskillelsen hos børn og unge (<17 år) kvantiteres ved måling af protein-udskillelsen, enten over tid eller ved U-Protein/Kreatinin ratio.

Tabel 3 sammenfatter referenceintervallerne for U-protein og U-albumin-udskillelsen hos børn og unge indtil 17 år.

Tabel 3: Grænseværdier for urin protein- og albuminudskillelse hos personer < 17 år (19; 92; 93; 179) samt defintion af nefrotisk proteinuri. Der findes ingen referenceinterval for urinalbumin-ekskretionshastighed i barnealderen.

	Urin-protein ekskretionshastighed		Spoturin
Alder	pr. time, overfladekorrigeret (mg/m^2/time)	pr. døgn, overfladekorrigeret (mg/m^2/døgn)	U-Protein/Kreatinin ratio (mg/g) hhv. U-Albumin/Kreatinin ratio (mg/g)

0-6mdr.	< 6-8	< 150-200	Ikke defineret
6-24 mdr.	< 4	< 100	< 500 hhv. < 42
2-6 år	< 4	< 100	< 200 hhv. < 30
6- 17 år	< 4	< 100	< 200 hhv. < 10
Defintion af nefrotisk proteinuri hos børn uanset alder.			
Nefrotisk proteinuri	> 40	> 1000	> 3100 hhv. > 2200

Urinopsamling over tid på børn (multiple vandladninger):

Urinopsamling over tid er generelt svært at gennemføre hos børn. Hos små børn kan det være umuligt at foretage 24-timers urinopsamlinger, da de ikke har voluntær blærekontol. Det samme er tilfældet hos større børn med nat og evt. dag-inkontinens. Derfor anvendes urinopsamlinger over en kortere periode f.eks. 4-6 timer eller længere, hvis muligt. Det frarådes at lægge blærekateter alene med henblik på urinopsamling på børn uden nedsat GFR.

Spoturin hos børn:

Der er evidens for, at U-Albumin/Kreatinin ratio målt i en morgen spoturin kan anvendes til vurdering af døgnurin-proteinudskillelsen hos børn med diabetes (12; 31). For børn med andre nyresygdomme er der uenighed om, i hvilket omfang U-Protein/kreatinin ratio eller U-Albumin/Kreatinin ratio korrelerer til døgnudskillelsen af hhv. protein og albumin. Korrektion i forhold til overflade eller urin-osmolalitet er søgt valideret. Flere, små studier har vist at døgnurinproteinudskillelsen korrigeret for barnets køn og overflade korrelerer med morgen spot U-Protein/Kreatinin (151) , og at U-Protein/Kreatinin og U-Protein/Osmolaritet ratio korrelerer med døgnurinproteintabet hos børn med signifikant proteinuri, men ikke hos børn uden proteinuri (113; 211). Dette er dog ikke tilstrækkeligt valideret, og det anbefales derfor at anvende en urinopsamling over tid til bestemmelse af urin protein-ekskretionshastigheden hos børn, når dette er muligt. Såfremt dette ikke er muligt, bestemmes urin-proteinudskillelsen på en spoturin fra en tilfældig vandladning ved kvantitativ analyse af U-Protein/kreatinin ratio. Ligesom hos voksne anbefales det, at proteinurien kvantiteres, idet følsomheden ved urinstix er ringe (se nedenfor).

Børn og unge med en normal U-Protein/Kreatinin ratio i en morgen spoturin, men forhøjet U-Protein/Kreatinin ratio i efterfølgende prøver i løbet af dagen, har ortostatisk proteinuri. Dette er en benign tilstand, som ikke kræver henvisning eller yderligere udredning (200).

Rekommandationer:

- For personer >17 år bør proteinuri diagnosticeres og kvantiteres som en U-albumin/Kreatinin ratio. Ved mistanke om sjældne tilstande domineret af non-albumin proteinuri kan U-Protein-bestemmelse være en fordel.

- For personer >17 år foretrækkes en friskladt morgenurin til bestemmelse af U-Albumin/Kreatinin ratio, men en tilfældig spoturin kan alternativt anvendes.
- For personer <17 år bør urin-proteinudskillelsen kvantiteres ved total proteinbestemmelse på en urinopsamling over tid. Hvis dette ikke er muligt anvendes U-Protein/Kreatinin ratio på en tilfældig opsamlet urin
- For personer < 17år med diabetes kan U-Albumin/Kreatinin ratio målt i en morgen spoturin anvendes til vurdering af døgnurin-proteinudskillelsen.
- Ved mistanke om meget svær albuminuri (>700 mg/døgn) bør albuminudskillelseshastigheden kvantiteres ved døgnurinopsamling.
- Hos personer med en betydeligt nedsat muskelmasse bør en forhøjet U-albumin/kreatinin ratio medføre en døgnurinopsamling for at bekræfte og kvantitere albuminurien.
- For personer >17 år klassificeres albuminuri jfr. ovenstående i
    1. Normal til let (< 30 mg/døgn).
    2. Moderat (30 - 300 mg/døgn).
    3. Svær (> 300 - 700 mg/døgn).
    4. Meget svær (700 - 2200 mg/døgn).
    5. Nefrotisk albuminuri (>2200 mg/døgn).
- For nuværende anbefales ikke brug af alders- eller kønskorrigerede klassifikationer hos personer >17 år.
- Forhøjet U-Protein-udskillelse hos personer <17 år defineres som anført i tabel 3 ovenfor.
- Hos personer uden kendt nyresygdom bør et tilfældigt fund af positiv urinstix ≥1+ proteinuri, føre til kvantitering af urin-protein- eller albuminudskillelsen ved en U-Protein/Kreatinin hhv. U-albumin/Kreatinin ratio eller opsamling over tid jfr. ovenstående anbefalinger.

Metoder til bestemmelse af proteinuri/albuminuri

Bestemmelse af U-Albumin, U-Protein og U-Kreatinin kan udføres med

- Point-Of-Care Test (POCT)
    - Stix til semikvantitativ bestemmelse
    - Testudstyr til kvantitativ bestemmelse
- Laboratoriemetoder

Ved anvendelse af stix eller POCT udstyr er der således mulighed for at udføre analyse på sengeafdelinger, i ambulatorier og hos praktiserende læger. Anvendelse af stix giver semikvantitativ bestemmelse af komponenterne, mens patientnært testudstyr samt laboratoriemetoder kvantiterer indholdet.

Point of care test (POCT)

Stix

U-Albumin

Stix til semikvantitativ bestemmelse af U-Albumin kan påvise koncentrationer fra 10 eller 20 mg/L, svarende til let til moderat albuminuri. Stixene kan altid aflæses visuelt, men afhængig af fabrikat findes også aflæsningsudstyr. Stix til aflæsning i udstyr kan være forsynet med et stixfelt til kreatinin, så U-Albumin/Kreatinin ratio kan beregnes. Sensitivitet for påvisning af albuminuri er formodentlig mindre end 95% (38; 125; 202), og opfylder dermed ikke kravene i Guidelines and Recommandations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus (201).

U-Protein

Stix til semikvantitativ bestemmelse af den totale koncentration af protein er følsomme for albumin i området mellem 100 og 300 mg/L. Følsomheden for andre proteiner som globuliner og mucoproteiner er mindre, idet de først påvises ved koncentrationer fra ca. 600 mg/L. Flere studier har vist lav sensitivitet og specificitet for proteinuri, specielt i populationer med høj prævalens af proteinuri (71; 201; 255).

Stix til bestemmelse af U-Albumin, U-Kreatinin og eventuel ratioberegning, opfylder således ikke eksisterende kvalitetskrav.

POCT testudstyr

U-Albumin og U-Kreatinin

Udstyret kvantiterer U-Albumin alene eller med samtidig bestemmelse af U-Kreatinin, så U-Albumin/kreatinin ratio kan beregnes. Nedre målegrænse for albumin-metoderne er metodeafhængig, men ligger mellem 5 og 10 mg/L.

Albumin-metoderne er sporbare til CRM 470 (serumbaseret Certified Reference Material) og til SRM 914 (Serum Reference Material) mht U-Kreatinin.

Analytiske variationskoefficienter angives til under 10% for U-Albumin og under 5% for U-Kreatinin.

Laboratoriemetoder

U-Albumin

Metoderne er sporbare til CRM 470 (serumbaseret Certified Reference Material). Der anvendes således ligesom ved POCT-testudstyr et referencemateriale baseret på plasma. Metodernes nedre målegrænse ligger mellem 1,3 og 6 mg/L. I måleområdet mellem 10 og 25 mg/L angives analytiske variationskoefficienter at ligge mellem 5 og 10%, mens de i området over 25 mg/L angives at ligge under 5%.

U-Protein

Metoderne angives at have sporbarhed til NIST SRM927c (serumbaseret Standard Reference Material). Dette materiale er deklareret som en total protein-standard, men er en 7% albumin opløsning. Metoderne underbestemmer globuliner med ca. 30% i forhold til albumin. Det er ikke muligt at udarbejde en referencemetode eller -materiale til U-Protein, da proteinsammensætningen ikke kan standardiseres. Derfor må specifik bestemmelse af det dominerende protein, albumin, foretrækkes (145). Metodernes nedre målegrænse ligger mellem 0,01 og 0,07 g/L. I området omkring 0,1 g/L opnås variationskoefficienter mellem 2 og 8%.

U-Kreatinin

Kreatinin i urinprøver bestemmes med samme metode som plasmaprøver, men efter fortynding, da koncentrationen i urin er meget højere end i plasma. Langt de fleste urinprøver vil kunne måles, da en fortynding kan bringe prøvens koncentration inden for måleområdet. Sporbarheden er således den samme som til plasmaprøver.

Kvalitetskrav

Analytiske kvalitetskrav fastsættes ofte ud fra den analyserede komponents intra- og interindividuelle biologiske variation (188).

U-Albumin

Som tidligere omtalt er der betydelig variation i albuminudskillelsen. Den intra- og den interindividuelle variation er således estimeret til hhv. 36% og 55% for analyser på morgenurin (188). For U-Albumin/kreatinin ratio i morgenurin angives den intraindividuelle variation til 31% (96). Med en anslået variation i kreatininbestemmelsen på 5%, kan den tilladte analytiske variationskoefficient for U-albumin, når den indgår i ratio med U-kreatinin, beregnes til 15% (201). En australsk ekspertgruppe ”Proteinuria Albuminuria Working Group” (PAWG) har opstillet følgende krav til U-Albumin-bestemmelse: En variationskoefficient <10% og bias højst ±4 mg/L ved koncentrationer under 20 mg/L og højst ± 20% ved koncentrationer over 20 mg/L.

Kravene til analytisk variationskoefficient vurderes at være opfyldt både for kvantitative POCT-metoder og for laboratoriemetoder til bestemmelse af U-Albumin og U-Kreatinin. Eventuel bias i eksisterende metoder er imidlertid vanskelig at vurdere, når der ikke er etableret et referencemetode og materiale.

Referencemateriale

Både referencemateriale og -metode til bestemmelse af U-Albumin savnes på nuværende tidspunkt og behovet for et komplet referencesystem til U-Albumin og U-Kreatinin er fremhævet i flere publikationer, (140; 145; 242). I et samarbejde mellem IFCC og NKDEP er der i 2008 nedsat en arbejdsgruppe, som bl.a. skal etablere en referencemetode til bestemmelse af U-Albumin. Gruppens arbejde er ikke afsluttet, men en metode baseret på liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) er under udvikling som referencemetode. Flere undersøgelser sammenligner denne med de immunkemiske metoder. Problemerne ved de forskellige metoder er at skelne mellem intakte albuminmolekyler, albuminfragmenter, immunreaktivitet, og andre proteiner med samme molvægt. Dette behandles bl.a. i en statusartikel vedr. den nævnte, kandiderende referencemetode, herunder hvilke fragmenter af albumin, der skal måles og hvorledes den massespektrometriske analyse skal sættes op for at få den laveste variation (135). Metoden angives til at kunne opnå en variationskoefficient <5% både intra- og interserielt (135). Som referencemateriale er udarbejdet en opløsning af rekombinant humant albumin, som på sigt kan blive et certificeret referencemateriale. En japansk komite for kliniske laboratoriestandarder har udviklet et referencemateriale, som skal valideres med henblik på godkendelse af Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM). Materialet kan eventuel anvendes som sekundær standard. Desuden er der fremstillet et referencemateriale til bestemmelse af kreatinin i urin (135). Arbejdet med at udvikle et komplet referencesystem er således endnu ikke afsluttet. Der vil efterfølgende ligge et stort arbejde forude med at få de eksisterende U-Albumin og U-Kreatinin-analyser kalibreret til den kommende referencemetode.

Svarrapportering

Ved angivelse af U-Albumin/Kreatinin ratio i enhenden mg/g vil de etablerede, nedre grænseværdier for moderat og svær albuminuri (30 mg/døgn hhv. 300 mg/døgn) omtrent modsvares af numerisk enslydende ratioer (30 mg/g hhv. 300 mg/g). Det anbefales derfor, at resultater på U-Kreatinin omregnes fra mmol til g, således at U-Albumin/Kreatinin ratio kan opgives i enheden mg/g. Undertiden er U-Albumin (og/eller U-Kreatinin) uden for analysens måleområde og angives derfor som < eller > målegrænsen, hvilket vanskeliggør beregning af ratio. Af hensyn til registrering i kliniske databaser anbefales det, at rapportereresultatet af beregningen og sætte < eller > foran resultatet.

Fejlkilder

Det er almindeligt anerkendt, at undersøgelse for blod og protein eller albumin i urinen hos kvinder ikke bør foregå i forbindelse med menstruel blødning pga. risikoen for kontamination.

Det er vist i et mindre studie, at coitus kan medføre positiv urinstix for protein hos op mod ¼ af de undersøgte mænd, men ingen af de undersøgte kvinder (51). Man anbefaler på baggrund af undersøgelsen, at der bør gå 12 timer fra coitus til vandladningen.

Undersøgelse for proteinuri eller albuminuri betragtes oftest som inkonklusiv ved samtidig urinvejsinfektion. Et review af tidligere publicerede undersøgelser konkluderer, at der foreligger

evidens for at symptomatisk, men ikke asymptomatisk, urinvejsinfektion er associeret med proteinuri/albuminuri (28).

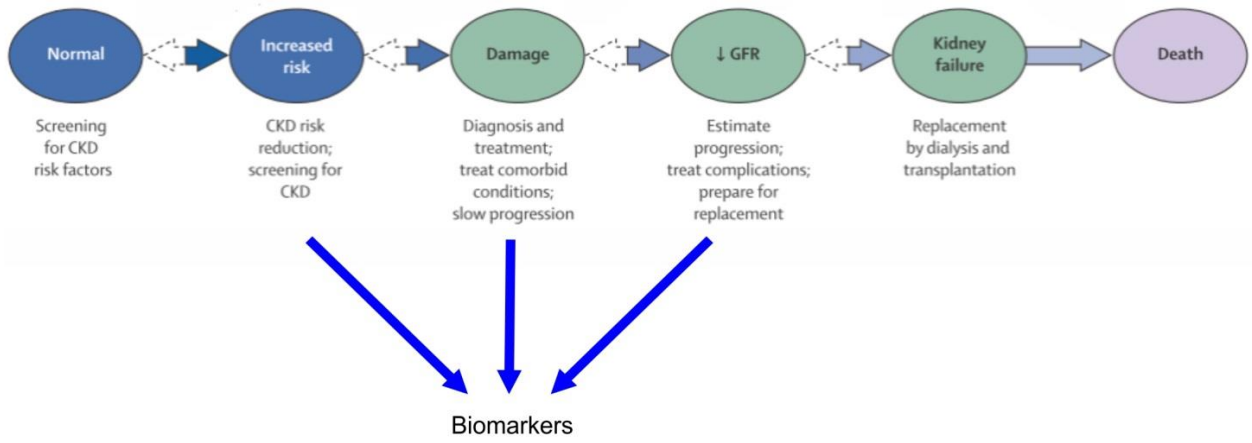
Rekommandationer

- Bestemmelse af albumin i urinen bør anvendes som den primære analyse ved screening og monitorering af proteinuri hos voksne.
- Bestemmelse af albumin i urin udføres med en metode, hvor variantionskoefficienten <15%
- U-Albumin/kreatinin ratio og U-Protein/Kreatinin ratio bør angives i mg pr. g kreatinin og altid rapporteres med et kvantitativt svar. Beregning af ratio gennemføres med angivelse af < eller >, hvis et af de indgående resultater er uden for måleområdet.
- En urin-ekskretionshastighed for albumin eller protein (tidsopsamling) bør ledsages af information om, hvor lang tid opsamlingen har varet.
- Urin-stix bør ikke anvendes til diagnosticering eller kvantitering af proteinuri/albuminuri. En porsitv stix bør bekræftes ved en kvantitativ metode.

Biomarkører ved akut og kronisk nyresygdom

Princip

Begrebet "biomarkører" anvendes i stigende omfang i forbindelse med såvel akut som kronisk nyresygdom som udtryk for parametre, der på et tidligt tidspunkt kan forudsige forløb og vurdere prognosen. Som sådan er begrebet ikke nyt, idet såvel f.eks. P-Kreatinin og U-Albumin analyser er veletablerede og alment anvendte biomarkører. En række studier har imidlertid afdækket en række andre molekyler i blod og urin, som har vist sig at være associeret med risiko for forskelligt udkomme ved nyresygdom, herunder risikoen for dialyseafhængighed, død, kardiovaskulære komplikationer, etc. Tilsvarende kan hurtig normalisering af biomarkører ved behandling afspejle forbedret prognose. Den konceptuelle forståelse af biomarkører er i vid udtrækning bygget på antagelsen om, at udvikling af nyresvigt, hvad enten der er tale om akut eller kronisk nyresvigt, gennemgår flere "stadier". En eksisterende risiko og/eller tidlige påvirkninger af nyrens funktion vil afspejle sig i ændringer i specifikke markører, og sådanne ændringer er relateret til risikoen for progression til mere avancerede stadier (Figur 6). Nogle biomarkører synes at afspejle cellulære ændringer i nyren, men andre afspejler systemiske forandringer. Ingen af de nye biomarkører har endnu vundet indpas i almindeligt klinisk brug.



Figur 6. Ændringer i biomarkører i forskellige stadier af nyresygdom, jfr. Figur 3. Modificeret fra (130).

Patofysiologi.

Mekanismen bag ændringer i biomarkører er kompleks og langt fra fuldt klarlagt. Visse biomarkører, f.eks. NGAL, L-FABP og KIM-1 udtrykkes i tubulusceller og opreguleres ved nyreskade (Tabel 4) (236). Nogle af disse molekyler er i eksperimentelle studier direkte impliceret i renale, patofysiologiske mekanismer (164; 240), omend deres betydning endnu er uafklaret.

Tilsvarende er såvel akut som kronisk nyreskade associeret med øget ekspression af inflammatoriske og fibrotiske signalmolekyler (236). Endelig udskilles en række molekyler i urinen i forbindelse med nyreskade som følge af øget filtration og/eller reduceret tubulær reabsorption og afspejler således indirekte patofysiologiske ændringer i nyrefunktionen.

Analysemetoder.

Biomarkører måles enten i blod/plasma eller urin, eller i visse tilfælde i begge dele (Tabel 4). Langt de fleste måles ved in-house eller kommercielt tilgængelige ELISA assays, der udbydes af forskellige leverandører uden at der er etableret fælles, internationalt anerkendte standarder. Mindre studier har vist acceptabel performance af de enkelte assays (32; 168; 170), men større, sammenlignende studier af forskellige assays mangler. Resultater er således ikke sikkert sammenlignelige over tid eller mellem laboratorier. For visse markører, først og fremmest NGAL, er der nu etableret såvel POCT samt assays til brug i automatiseret analyseudstyr baseret på såvel chemiluminescense micropartikel som på turbidimetrisk immunoassay teknik. Også for disse gælder, at der mangler fælles standarder, der muliggør sammenligning mellem laboratorier og mellem publicerede referenceintervaller.

Tabel. 4. Eksempler på biomarkører ved akut nyreskade (AKI) og kronisk nyresygdom (CKD).

Biomarkør	**Substrat for analyse**	**Patofysiologisk mekanisme**	**Markør for AKI**	**Markør for progression ved CKD**
NAGL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)	Plasma og urin	Tubulær sekretion Filtration	X	X
KIM-1 (Kidney injury molecule 1)	Urin	Tubulær sekretion	X	
IL-18 (interleukin 18)	Urin	Tubulær sekretion Filtration	X	
L-FABP (liver-fatty acid binding protein)	Plasma og urin	Tubulær sekretion Filtration	X	X
β2-mikroglobulin	Urin	Filtration	X	X
NAG (N-acetyl-glucosaminidase)	Urin	Tubulær skade	X	

Biomarkører ved akut nyreskade

De fleste biomarkører er primært evalueret ved akut nyreskade. Den diagnostiske sensitivt og specificitet afhænger i betydelig grad af de kliniske omstændigheder (82; 238). Generelt opnås den højeste sensitivitet og specificitet hos børn og ved en veldefineret intervention førende til akut nyreskade, f.eks. kirurgi. Enkelte studier har undersøgt effekten af at supplere den kliniske

vurdering og veletablerede biokemiske analyser, f.eks. P-Kreatinin, med biomarkører og vist, at dette bedrer den diagnostiske sikkerhed (50). Ændringer i en række markører er påvist før den akutte nyreskade defineret ved stigning i P-Kreatinin, men også her varierer sensitivitet og specificitet betydeligt (82; 238). Tilsvarende ses ved sammenligning af biomarkører i urin hhv. blod. Muligheden for at anvende biomarkører til at identificere patienter i risiko for akut nyrefunktionspåvirkning, f.eks. i akutmodtagelsen (159; 212), samt til at skelne mellem prærenal og renal nyreskade er undersøgt i flere studier (159; 219). Dette er dog primært baseret på efterfølgende, retrospektiv klassifikation af prærenal vs. renal, akut nyreskade og uden, at markøren er sammenlignet med den diagnostiske værdi af almindelig, klinisk diagnostik. Sammenligning af performance af forskellige biomarkører har vist forskellige resultater afhængigt af endepunkt, måletidspunkt og formodentligt også af de forskellige kliniske omstændigheder (120). Mindre studier har søgt at kombinere forskellige biomarkører med henblik på at opnå større diagnostisk sikkerhed (117; 117; 136), men dette er ikke valideret i større populationer. Sammenfattende er der i flere studier vist en statistisk signifikant og for kliniske formål acceptabel, association mellem ændringer i biomarkører og akut nyrefunktionspåvirkning. Det er dog endnu uafklaret i hvilket omfang måling af disse vil bidrage til tidligere eller højere diagnostisk sikkerhed sammenlignet med eksisterende analyser og kliniske vurdering (238). Endvidere mangler studier, der viser at måling af biomarkører vil påvirke observation og/eller behandling førende til forbedring i forløbet for patienter med akut nyreskade. Indtil videre har den diagnostiske værdi af nye biomarkører været holdt op mod eksisterende definitioner af akut nyreskade væsentligst baseret på ændringer i P-Kreatinin og behov for dialyse. Det er interessant, at studier har vist en sammenhæng mellem ændringer i biomarkører og væsentlige kliniske endepunkter, f.eks. mortalitet, uden ændringer i P-Kreatinin (83). Hvorvidt dette på sigt vil føre til ændringer i etablerede definitioner af klinisk betydende nyreskade er endnu uafklaret (217).

Biomarkører ved kronisk nyresygdom

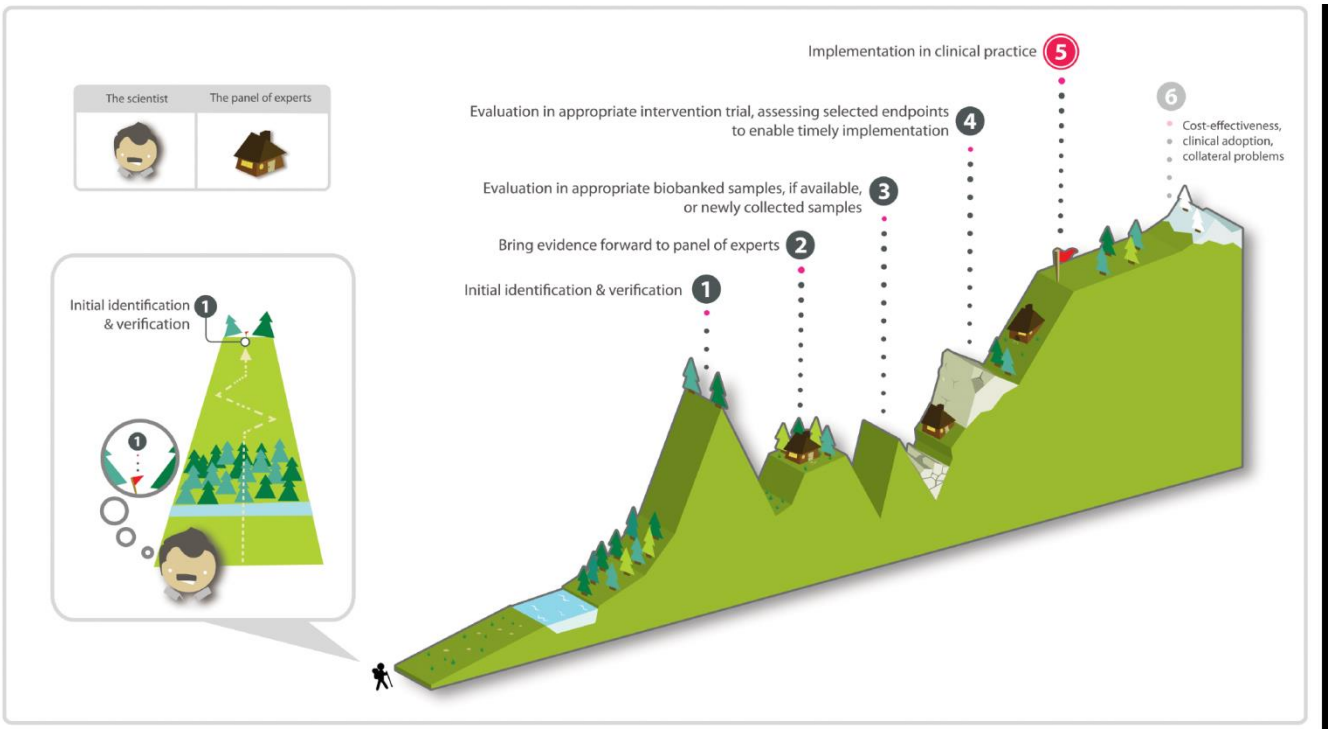
Med udgangspunkt i antagelsen om, at udviklingen fra normal tilstand til kronisk nyresygdom og terminal nyresvigt og/eller død typisk forløber over mange år, er nyresygdommen på det tidspunkt, hvor den konstateres, ofte ganske fremskreden (Figur 3). Der er derfor behov for biomarkører, som på et tidligt tidspunkt kan identificere patienter i risiko for udvikling af kronisk nyresygdom således, at der er mulighed for at intervenere mens GFR er normal. Udskillelsen af albumin i urinen har netop været anvendt som en tidlig biomarkør, hvor let til moderat albuminuri (tidligere betegnet ”mikroalbuminuri”) indebærer øget risiko for tab af nyrefunktion foruden en øget risiko for akut nyresvigt, hjertekarsygdom og død (se afsnit om albuminuri). Albuminuri har dog vist sig at have begrænsninger, idet ikke alle med let til moderat albuminuri, og dermed kronisk nyresygdom, progredierer til senere stadier, ligesom nogle personer normaliserer albuminudskillelsen spontant. Der er derfor behov for nye biomarkører, som kan supplere eller måske erstatte urin-albuminudskillelse med henblik på tidlig identifikation af risikoindivider samt indgå i vurdering af prognosen og kontrol af behandling ved kronisk nyresygdom. I bestræbelserne på at identificere sådanne nye biomarkører har man anvendt hypotese baserede studier med udgangspunkt i de ovenfor anførte markører oprindeligt identificeret ved akut nyreinsufficiens (Tabel 5) og/eller i

biomarkører, som reflekterer potentielt relevante sygdomsmekanismer, f.eks. inflammation, oxidativt stress, arteriosklerose, endotelcelle-dysfunktion, og fibrose (59; 227). Sådanne markører har også været anvendt til at prædiktere kardiovaskulær risiko ved kronisk nyresygdom (222).
På den baggrund er der identificeret en lang række biomarkører, som er relateret til kronisk nyresygdom. Selv om mange af disse studier er tværsnitsstudier med dertil hørende begrænsninger, er der også en del longitudinelle (og oftest retrospektive) studier. En tværsnitsundersøgelse af urin L-FABP ved diabetes har vist en association med U-Albumin-udskillesen og, at forhøjet urin L-FABP hos patienter med diabetes og normal albuminudskillelse prædikterede udvikling af albuminuri uafhængigt af andre risikofaktorer (9; 161). De forskellige markører for tubulus-skader nævnt i tabel 5 har også været undersøgt i relation til progression af mere fremskreden kronisk nyresygdom. I et studie fandt man association med progression af kronisk nyresygdom (17), mens et andet fandt en association, der dog forsvandt, når der blev justeret for almindelige risikofaktorer for progression (160). En række studier har undersøgt, om etablerede markører for kardiovaskulær sygdom også er relateret til progression af kronisk nyresygdom (222). Adiponectin er relateret til hjertekarsygdom, og synes at have patofysiologisk betydning i relation til overvægt og kronisk nyresygdom (213). Troponin T og N-terminal pro-brain natriuretic peptide er i en post-hoc analyse associeret med terminalt nyresvigt og død hos type 2 diabetes patienter med kronisk nyresygdom og anæmi. (48). Ofte mangler validering af markørerne i uafhængige kohorter, og i en række studier er der som anført ikke taget hensyn til kendte risikofaktorer. Således er det ved diabetisk nefropati vist, at en række af de ovenfor nævnte tubulære markører er relateret til udvikling af kronisk nyresygdom, men at det yderligere bidrag til vurdering af prognose i forhold til albuminuri og eGFR har været beskedent. Dette illustrerer betydningen af korrektion for kendte risikofaktorer, og optimalt en analyse af hvad de nye markører bidrager i forhold til kendte faktorer.

Som alternativ til den hypotesedrevne forskning er anvendt åbne eller hypotesefri metoder, hvor man ved analyse af plasma eller urin proteom eller metabolom, har forsøgt at finde peptider eller metabolitter, der karakteriserer personer med dårlig prognose. Sådanne teknikker giver potentielt mulighed for samtidig analyse af multiple markører, og har været anvendt til at udvikle risikoprofiler som måske er mindre variable end enkelte biomarkører. Desuden giver de mulighed for at identificere nye markører, der repræsenterer ikke-erkendte sygdomsmekanismer eller behandlingsmål. Selvom der har været store forhåbninger til disse metoder, gælder også her, at manglende validering af resultaterne i prospektive studier, problemer med standardisering af metoderne, og dertil høje omkostninger hidtil har begrænset anvendeligheden i klinisk praksis.

Konklusion

En række biomarkører i såvel plasma som urin er vist at være associeret med udvikling og prognose ved såvel akut som kronisk nyresygdom. Endnu er ingen af disse i almindelig klinisk brug. Dette er bl.a. betinget af manglende standardisering, og at associationer mellem markør og risiko skal bekræftes i uafhængige studier (59), ligesom det skal dokumenteres, at metoderne bidrager signifikant til udredning, behandlingsvalg og/eller estimering af prognose vurderet i forhold til eksisterende og ofte billigere analyser og tilgængelige kliniske data (Figur 7).



Figur 7. Introduktion af nye biomarkører. Efter den initiale identifikation af en ny biomarkør følger validering og evaluering i klinisk brug, hvilket udgør en væsentlig større udfordring end oftest antaget (= opfattelsen som illustreret til venstre) Fra (146)

Rekommandationer.

- Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig evidens for at anvende nye biomarkører i almindelig klinisk diagnostik af nyresygdom.
- Generel introduktion af nye biomarkører forudsætter validerede og standardiserede assays, som er sammenlignelige over tid og mellem laboratorier.
- Der er behov for videnskabelige studier, der evaluerer den diagnostiske værdi af nye biomarkører i store og heterogene populationer med kronisk nyresygdom, herunder:
  - deres evne til at forudsige forløbet ved kronisk nyresygdom inkl. sygdomsaktivitet ved fluktuerende nyresygdomme og akut-i-kronisk nyresvigt
  - deres evne til at skelne mellem forskellige, bagvedliggende årsager til nyreskade
  - deres evne til at forudsige effekten af behandling

Urinmikroskopi.

Urinmikroskopi er en klassisk analyse, der i både lærebøger og guidelines anbefales som led i udredning af nyresygdomme (112; 204; 245). Urinmikroskopi gennemføres på friskladt urin efter centrifugering med det formål at identificere erytrocytter, leukocytter, herunder eosinofile granulocytter, cylindere, lipider, krystaller og mikroorganismer. Urinmikroskopi indgår i nyremedicinsk sammenhæng primært som led i diagnostik af glomerulære sygdomme, men også tilstande som interstitiel nefritis, nefrotisk syndrom, infektion, forgiftninger og nefrolithiasis (204). Urinmikroskopi kræver erfaring (234), og i nogle studier er påvist en betydelig inter-observatør variabilitet (239; 246).

Sensitiviteten og specificiteten af urinmikroskopi for diagnostik af glomerulopatier er evalueret i en række studier (112; 138; 166; 204) og afhænger givetvis af såvel den undersøgte patientpopulation som den valgte indikation for mikroskopi. Betydningen af urinmikroskopi for patientforløb, øvrige diagnostiske tiltag, herunder nyrebiopsi, samt prognose synes ikke at være evalueret i kontrollerede studier. En rundspørge blandt danske, nefrologiske afdelinger viser betydelig variation i brugen af og procedurer i forbindelse med urinmikroskopi. Det er uvist om denne variation er associeret med andre forskelle i diagnostisk praksis eller patientforløb.

Rekommandation.

Trods tradition for at anbefale brugen af rutinemæssig urinmikroskopi som led i udredningen af akut nyresvigt og glomerulopatier foreligger ingen kontrollerede studier, der dokumenterer betydningen heraf for udredningsforløb, behandling eller prognose, idet denne skal sammenholdes med den diagnostiske information, der opnås ved evaluering af albuminuri, hæmaturi, eGFR, sygehistorie, serologiske analyser m.v. Arbejdsgruppen finder på den baggrund ikke anledning til at komme med rekommandationer vedr. brugen af urinmikroskopi. Arbejdsgruppen anbefaler dog at undersøge for mikroskopisk hæmaturi ved brug af urinstix ved akut nyresvigt og mistanke om glomerulopatier, såfremt der ikke laves urinmikroskopi.

Kliniske vejledninger vedr. tolkning, udredning, henvisning, behandling og opfølgning af kronisk nyresygdom (nedsat GFR og/eller albuminuri).

Voksne (> 17 år)

Formålet med denne vejledning er at beskrive:

1) Hvem, der anbefales undersøgt for kronisk nyresygdom
2) Hvorledes, der bør udredes uden for nefrologisk regi
3) Hvem, der anbefales henvist til nefrologisk vurdering
4) Hvilke undersøgelser, der så vidt muligt skal foreligge ved henvisning til nefrologisk vurdering
5) Generelle principper for behandling og kontrol

Anbefalingerne gælder alene udredning og behandling af kronisk nyresygdom. Ved mistanke om muligt akut nyresvigt bør patienten konfereres med nefrolog eller henvises til nefrologisk vurdering.

Grundlag for vejledningen

Der er taget udgangspunkt i den foreliggende evidens, idet vejledningen dog på en række områder er baseret på "god klinisk praksis" bl.a. ud fra ekstrapolation af data fra patienter med specifikke nyresygdomme, f.eks. diabetes, eller andre patientgrupper med øget risiko for specielt kardiovaskulær sygdom.
Vejledningen bygger i vid udstrækning på internationale guidelines (112; 153) med tilpasning til danske forhold, især i forhold til organisation af sundhedsvæsnet. Det er ønsket at skabe god overensstemmelse med guidelines indenfor overlappende fagområder, f.eks. hypertension og diabetes, hvorfor der refereres til vejledninger indenfor disse områder.

Definition, klassifikation og risikovurdering

Definition af kronisk nyresygdom:

- Strukturelle (f.eks arvelig cystenyresygdom, medfødt misdannelser m.v.) eller funktionelle forandringer (f.eks. albuminuri) i nyrerne i mere end 3 måneder uanset GFR niveau,
  eller
- GFR < 60 ml/min/1,73 m2, uanset strukturelle eller funktionelle forandringer i nyrerne

Klassifikation:
Kronisk nyresygdom inddeles på baggrund af GFR (i praksis ofte eGFR), graden af albuminuri (proteinuri) og den bagvedliggende årsag, hvis denne er kendt.
GFR-stadier og albuminuri-grader fremgår af Figur 1.
Denne klassifikation er valideret som prognostisk faktor for såvel progression af nyresygdom som risikoen for følgesygdomme. I stadium 5, hvor GFR er < 15 ml/min/1,73 m^2 vil dialysebehandling ofte komme på tale.

Risikovurdering:
Generelt gælder at jo lavere eGFR (hvis < 60 ml/min/1.73 m^2) og jo større albuminuri, desto større risiko for progression af den kroniske nyresygdom samt for udvikling af følgesygdomme og tidlig død.

Figur 1. Risikostratificering ved kronisk nyresygdom på baggrund af GFR-niveau og grad af albuminuri. Farverne angiver den kombinerede risiko for progression af den kroniske nyresygdom, udvikling af følgesygdomme og tidlig død.

Prognose ved CKD afhængig af GFR-stadie og albuminuri-grad.

Ingen CKD *
CKD med moderat risiko
CKD med høj risiko
CKD med meget høj risiko

(KDIGO 2012)

GFR (ml/min/1,73 m^2)				Albuminuri (persisterende) albumin/creatinin ratio (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal til let forhøjet	Moderat forhøjet	Svært forhøjet
				<30 mg/g	30- 300 mg/g	>300 mg/g
	G1	Normal eller høj	>90			
	G2	Let nedsat	60-89			
	G3a	Let/moderat nedsat	45-59			
	G3b	Moderat/svært nedsat	30-44			
	G4	Svært nedsat	15-29			
	G5	Terminalt nyresvigt	<15			

*under forudsætning af, at der ikke forligger genetisk disposition eller strukturelt abnorme nyrer

Forekomst

Med ovennævnte definition er andelen af den voksne befolkning med kronisk nyresygdom formodentligt 10-15% og stigende med alderen. Ikke alle patienter med kronisk nyresygdom har behov for nefrologisk vurdering. Kun en meget lille del af patienterne (<1%) vil udvikle nyresvigt med behov for dialyse eller transplantation.

Overordnede behandlingsmål.

1. At bremse eller begrænse progression i den kroniske nyresygdom
2. At forebygge og behandle følgesygdomme, herunder:
    a. hypertension, kardiovaskulær sygdom, lipidforstyrrelser og tidlig død
    b. akut nyresvigt som komplikation til kronisk nyresygdom

   c. forstyrrelser i calcium-fosfat-stofskifte, syrebase-balancen, uratomsætning og anæmi
3. At sikre tilstrækkelig tid til information og forberedelse til renal erstatningsterapi (dialyse og nyretransplantation), alternativt at identificere patienter, som ønsker terminal uræmibehandling (symptomlindrende medicinsk behandling uden dialyse)

Undersøgelse for kronisk nyresygdom

En række tilstande disponerer for nyresygdom, hvilket danner baggrund for identifikation af risikopopulationer. De hyppigste, kendte årsager til terminalt nyresvigt i Danmark er diabetes og karsygdom/hypertension (44). Baggrunden for at anbefale screening for nyreinsufficiens i disse populationer er en antagelse om, at intensiveret monitering og behandling som følge heraf kan forebygge følgesygdomme og evt. død. Modelberegninger har vist, at screening er omkostnings effektiv blandt diabetikere og muligvis også blandt patienter med hypertension, men ikke på baggrund af alder alene (153). Der anbefales biokemiske undersøgelser for kronisk nyresygdom ved:

- Diabetes mellitus
- Hypertension
- Kendt hjertekarsygdom
- Systemsygdomme med risiko for nyreinvolvering (eks. SLE, vaskulitis, systemisk sklerodermi, sarkoidose, amyloidose, myelomatose etc.)
- Kendt arvelig nyresygdom i familien eller familiær disposition for terminalt nyresvigt (CKD 5)
- Behandling med nefrotoksika (f.eks. NSAID, lithium, calcineurin-hæmmere etc.)
- Recidiverende urinvejsinfektioner
- Kendte strukturelle forandringer i nyren

Undersøgelsen omfatter:

- Måling af P-Kreatinin med estimeret af GFR (eGFR), idet en nedsat eGFR skal bekræftes efter 3 måneder.
- Måling af U-Albumin/Kreatinin ratio, idet en forhøjet værdi skal bekræftes efter 3 måneder.

Undersøgelse anbefales ledsaget af klassifikation og risikostratificering jfr. Figur 1.

Udredning af patienter med kronisk nyresygdom

Undersøgelser

Om mulig bør den bagvedliggende årsag identificeres. Dette omfatter undersøgelser med henblik på diabetes mellitus, arteriel hypertension, arvelige nyresygdomme, medicininduceret nyresygdom, obstruktiv nyresygdom (f.eks. ved prostatahypertrofi) og systemsygdomme.

Det anbefales, at alle patienter med konstateret kronisk nyresygdom undersøges med:

1) Faste blodsukker og HbA_{1c} med henblik på at identificere diabetes (DES guidelines)
2) Blodtryk
3) Familiær disposition for nyresygdom

4) Sygdomshistorie
5) Medicingennemgang
6) Urinstix for blod

Værdien eller cost-effektiviteten af billeddiagnostiske undersøgelser ved kronisk nyresygdom er ikke afklaret (153). Disse undersøgelser, hvoraf ultralydsundersøgelse er hyppigst anvendt, kan afdække strukturelle defekter i nyren, arvelige cystenyresygdomme, samt obstruktiv nefropati. Et bifund kan være nyretumores og -cancer. For udredning af patienter på mistanke om blære- og nyrecancer henvises til eksisterende guidelines (”pakkeforløb”) udarbejdet af Sundhedsstyrelsen (228).

Der anbefales ultralydsundersøgelse af nyrerne hos patienter med øget risiko for nyresygdom på baggrund af strukturelle ændringer i nyrerne og/eller urinvejsobstruktion:

1) Alder >30 år og kendt disposition for cystenyresygdom
2) Symptomer på urinvejsobstruktion (flankesmerter, vandladningsbesvær, urgefornemmelse, recidiverende urinvejsinfektion)
3) Kendt urinvejssygdom eller tidligere operationer i urinvejene
4) Patienter, hvor nyrebiopsi overvejes (oftest skanning i nefrologisk regi)
5) Ved pludseligt, uforklaret stort fald i eGFR

Henvisning til nefrolog

Patienter, hvor der kan være mistanke akut nyresvigt, bør konfereres med nefrolog.
Patienter med kronisk nyresygdom anbefales almindeligvis henvist ved følgende tilstande:

1) Vedvarende eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 i mere end 3 mdr. med henblik på behandling af metaboliske komplikationer til nyresygdom og vurdering og forberedelse til evt. renal substitutionsterapi (112).
2) Arvelig disposition for svær nyresygdom (stadie 5)
3) Hastigt progredierende eGFR-fald (> 5 ml/min/1,73 m^2 pr. år)
4) Betydelig albuminuri (U-Albumin/Kreatinin ratio > 700 mg/g)
5) Persisterende hæmaturi og proteinuri, hvor årsagen ikke er identificeret eller optimal behandlet
6) Kronisk nyresygdom og ikke- kontrolleret, svær hypertension. (112; 153)

Undtagelsen kan være patienter, der på baggrund af komorbiditet eller alder vurderes at have meget kort livshorisont med mindre nyresygdommen i sig selv medfører behov for pallierende behandling (f.eks. særlig diætvejledning, intensiv diuretikabehandling, erythropoetinbehandling eller substitution med aktivt D-vitamin)

Undersøgelser før henvisning til nefrolog

Det anbefales, at alle patienter med eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2 og/eller albuminuri så vidt muligt afklares med følgende oplysninger og undersøgelser inden henvisning:

1) Familiær disposition for nyresygdom
2) Sygdomshistorie
3) Medicingennemgang
4) U-Albumin/Kreatinin ratio
5) Urinstix for blod
6) B-hæmoglobin

Figur 2. Oversigt over udredning af patienter med kronisk nyresygdom afhængig af stadie og fund. Bemærk, at alle patienter med kendt, genetisk disposition for nyresygdom anbefales konfereret med nefrolog uanset eGFR og albuminuri.

	Urin albumin/kreatinin ratio < 30 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio 30-300 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio 300-700 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio >700 mg/g
eGFR > 90 ml/min/1,73 m^2	Ikke kronisk nyresygdom	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i GFR** og/eller hæmaturi samt kendt systemsygdom og/eller ikke-kontrolleret svært forhøjet BT	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i GFR** og/eller hæmaturi og/eller ikke-kontrolleret svært forhøjet BT	Henvises til nefrolog***
eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m^2	Ikke kronisk nyresygdom	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i GFR** og/eller hæmaturi samt kendt systemsygdom og/eller ikke-kontorolleret svært forhøjet BT	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i GFR** og/eller hæmaturi og/eller ikke-kontorolleret svært forhøjet BT	Henvises til nefrolog***
eGFR 45 - 59 ml/min/1,73 m^2	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i GFR** og/eller hæmaturi samt kendt systemsygdom og/eller ikke-kontrolleret svært forhøjet BT	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i GFR** og/eller hæmaturi samt kendt systemsygdom og/eller ikke-kontrolleret svært forhøjet BT	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i GFR** og/eller hæmaturi og/eller ikke-kontrolleret svært forhøjet BT	Henvises til nefrolog***
eGFR 30 - 44ml/min/1,73 m^2	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i	Udredes* Henvises, hvis progredierende fald i	Henvises til nefrolog***

	GFR** og/eller hæmaturi samt kendt systemsygdom og/eller ikke-kontrolleret svært forhøjet BT	GFR** og/eller hæmaturi samt kendt systemsygdom og/eller ikke-kontrolleret svært forhøjet BT	GFR** og/eller hæmaturi og/eller ikke-kontrolleret svært forhøjet BT	
eGFR <30 ml/min/1,73 m^2	Henvises til nefrolog***	Henvises til nefrolog***	Henvises til nefrolog***	Henvises til nefrolog***

*Udredning omfatter

1) Faste B-glucose og HbA_{1c}
2) Blodtryk
3) Familiær disposition for nyresygdom
4) Sygdomshistorie (specielt systemiske, inflammatoriske sygdomme)
5) Medicingennemgang
6) Urinstix for blod
7) Ultralyd af nyrer og urinveje hos patienter med symptomer på urinvejsobstruktion (flankesmerter, vandladningsbesvær, urgefornemmelse, recidiverende urinvejsinfektion) eller kendt urinvejssygdom eller tidligere operationer i urinvejene

**Progredierende fald i GFR = Fald i eGFR > 5 ml/min/1,73m^2 pr. år (se nedenfor)

***Ved henvisning anbefales så vidt muligt oplyst:

1) Familiær disposition for nyresygdom
2) Sygdomshistorie
3) Medicingennemgang
4) U-Albumin/Kreatinin ratio
5) Urinstix for blod
6) B-Hæmoglobin, P-Calcium og P-Fosfat

Behandling af patienter med kronisk nyresygdom

Behandling af renal grundsygdom

Optimal behandling af den primære nyresygdom må sikres, ikke mindst i tilfælde, hvor nefropatien er associeret til en systemisk lidelse, som f.eks. SLE eller myelomatose.

Blodtrykskontrol

God blodtrykskontrol kan forebygge progression af kronisk nyresygdom og kardiovaskulære komplikationer (153). Nogle studier tyder på, at patienter med betydelig proteinuri opnår en højere grad af nyrebeskyttelse ved lavere behandlingsmål (<125/75 mmHg), men der hersker ikke konsensus herom. En række studier har således vist, at lave blodtryksmål kan være associeret med øget mortalitet (153).

Behandlingsmål

Det optimale behandlingsmål ved kronisk nyresygdom er ikke præcist afklaret. En række mindre studier indikerer, at reduktion af blodtrykket til et niveau på 130/80 mmHg eller derunder kan reducere hastigheden af GFR-faldet hos patienter med betydelig proteinuri (> 0,5 - 1 g/døgn). På baggrund dette anbefales følgende behandlingsmål for konsultationsblodtryk:

Ingen albuminuri (A1 og A2): 140/90 mmHg

Ved albuminuri (A3) og/eller diabetes: 130/80 mmHg

idet der i øvrigt henvises til guidelines fra Dansk Hypertensionsselskab og Dansk Endokrinoloigsk Selskab (ved diabetes).

Ældre og svært karsyge patienter er i øget risiko for bivirkninger, især ortostatisk blodtryksfald, ved reduktion af konsultationsblodtrykket til 130/80 mmHg eller derunder, hvorfor man her ofte må accepter højere behandlingsmål.

Valg af antihypertensiva

Angiotensin converting enzyme-hæmmer (ACEI) *eller* angiotensin II receptor antagonister (ARB) anbefales som førstevalgspræparater hos:

- Patenter med diabetes og U-Aalbumin/Kreatinin ratio >30 mg/g
- Patienter uden diabetes og U-Albumin(Kreatinin ratio >300 mg/g

idet disse præparater har en antiproteinurisk og en specifik nyrebeskyttende virkning, som er uafhængig af blodtryksreduktionen. ACEI eller ARB kan i øvrigt anvendes til alle patienter med kronisk nyresygdom uanset stadium efter vanlige retningslinjer med kontrol af P-Kreatinin og P-Kalium efter behandlingsstart. Behandlingen skal anvendes med forsigtighed hos patienter med funktionelt betydende nyrearteriestenose og bør ikke anvendes til patienter med ikke-kontrolleret hyperkaliæmi og patienter med angioneurotisk ødem udløst af behandlingen. Behandlingen kombineres med fordel med diuretika. Ved eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 anbefales loop-diuretika. Supplerende antihypertensiv behandling omfatter calciumantagonist og evt. β-blokker. Behandlingsmålet kan være vanskeligt at nå trods multiple blodtryksnedsættende lægemidler. Kombinationsbehandling med ACEI og ARB frarådes.

Metabolisk kontrol ved diabetes mellitus

God glykæmisk kontrol kan forebygge udvikling og progression af albuminuri (67; 103; 112; 258), men det er mindre afklaret, om fald i GFR og udvikling af terminalt nyresvigt bremses (87).

Der anbefales:

- Et generelt behandlingsmål svarende til HgbA1c på 53 mmol/mol (112).
- Hos patienter med svingende P-Glukose, tendens til hypoglykæmi, langvarig diabetes og makrovaskulære komplikationer samt hos meget gamle, hvor livskvalitet og risiko for komplikationer taler for det, kan det være nødvendigt at acceptere et højere niveau.

jf. behandlingsvejledninger for type 1 og type 2 diabetes (42). Særlig opmærksom bør rettes på ophør med eller dosisreduktion af perorale antidiabetika ved nedsat GFR.

Begrænsning af nefrotoksika

Almindeligt anvendte nefrotoksiske lægemidler er NSAID, lithium og aminoglykosider.
Det anbefales:

- At foretage en balanceret afvejning af indikation vs. nefrotoksisitet.
- At være opmærksom på ikke-nefrotoksiske alternativer (f.eks. til NSAID og lithium) .
- At sikre korrekt dosering i forhold til eGFR (eller GFR) jfr. retningslinier for de enkelte lægemidler.

Lipidsænkende behandling

Der foreligger nogen evidens for, at lipidsænkende behandling kan forebygge kardiovaskulær sygdom hos patienter med kronisk nyresygdom, men ikke for forebyggelse af dødsfald.
Der anbefales behandling med statin uanset P-Kolesterol hos:

- Kronisk nyresyge patienter >50 år.
- Nyretransplanterede.
- Alle patienter i alderen 18-49 år med en estimeret 10-års risiko for hjertedød eller AMI større end 10 %.

Undtaget herfra er patienter i dialyse, hvor flere studier ikke har vist positiv effekt af statinbehandling. Jf. behandlingsvejledning, Dansk Nefrologisk Selskab (43)

Livsstilsintervention

Der foreligger ingen evidens for gavnlig effekt af livsstilsintervention, kost- eller vitamintilskud ved kronisk nyresygdom. Saltrestriktion kan reducere blodtrykket, og muligvis reducere fald i GFR og albuminuri hos kronisk nyresyge (112).
I lyset af den høje prævalens af hypertension og kardiovaskulære risiko samt nedsat evne til at udskille natrium ved kronisk nyresygdom anbefales

- Rygeophør
- Reduceret saltindtagelse
- Regelmæssig motion
- Vægttab ved adipositas

Dosisjustering af lægemidler ved nedsat nyrefunktion

En række lægemidler skal dosisjusteres (evt. seponeres) ved nedsat nyrefunktion, herunder metformin, digoxin, atenolol, sotalol, morfika og en del antibiotika.

Figur 3. Oversigt over behandling af patienter med kronisk nyresygdom afhængig af stadie og fund. Ved diabetes mellitus anbefales optimal glukoseregulation og lipidsænkende behandling uanset stadie

	Urin albumin/kreatinin ratio < 30 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio 30 til 299 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio 300 til 700 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio >700 mg/g
eGFR > 90 ml/min/1,73 m^2	Ikke kronisk nyresygdom	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål:	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende

		140/90 Hvis diabetes: ACE-I/ARB og evt. 130/80	behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 Hvis diabetes: ACE-I/ARB	behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 ACE-I/ARB
eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m^2	Ikke kronisk nyresygdom	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 140/90 Hvis diabetes: : ACE-I/ARB og evt. 130/80	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 Hvis diabetes: ACE-I/ARB	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 ACE-I/ARB
eGFR 45 - 59 ml/min/1,73 m^2	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 140/90	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 140/00 Hvis diabetes: ACE-I/ARB og evt. 130/80	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 Hvis diabetes: ACE-I/ARB	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 ACE-I/ARB
eGFR 30 - 44ml/min/1,73 m^2	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 140/90	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 140/90 Hvis diabetes: ACE-I/ARB og evt. 130/80	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 Hvis diabetes: ACE-I/ARB	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 ACE-I/ARB
eGFR <30 ml/min/1,73 m^2	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 140/90	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 140/90 Hvis diabetes: ACE-I/ARB** og evt. 130/80	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 Hvis diabetes: ACE-I/ARB**	Livsstilsintervention Begrænsning af nefrotoksika Lipidsænkende behandling* Anti-hypertensiva, BT-mål: 130/80 ACE-I/ARB**

*Jfr. DNS guidelines (43)

** Brug af ACE-I og ARB hos patienter med svært nedsat GFR kræver hyppig kontrol af P-Kreatinin/eGFR og P-Kalium.

Opfølgning og kontrol.

Der findes ikke studier, der afdækker den optimale form eller frekvens af kontrol for kronisk nyresygdom. I lyset af sygdommens kroniske og progressive natur samt manglen på biomarkører,

der med sikkerhed kan identificere patienter i risiko for progression, synes det dog hensigtsmæssigt at anbefale regelmæssig kontrol. Baseret på internationale guidelines anbefales mindst én årlig kontrol af patienter med kronisk nyresygdom (112). Der foreligger ikke evidens for at patienter med mere fremskreden kronisk nyresygdom har gavn af hyppigere kontroller, men der synes at være en association mellem faldhastigheden af eGFR og risikoen for såvel terminalt nyresvigt (ESRD) som komplikationer (112) , også når der korrigeres for såvel udgangspunktet som niveauet efter fald. Hastigt aftagende eGFR og fremskreden kronisk nyresygom medfører i reglen behov for yderligere udredning og/eller behandling´og dermed hyppigere kontroller. Med udgangspunkt i internationale guidelines anbefales derfor en minimum kontrolhyppighed afhængig af CKD-stadie som anført i skemaet nedefor.

Figur 4. Oversigt over kontrolhyppighed hos patienter med kronisk nyresygdom afhængig af CKD-stadie. Visse nyresygdomme, f.eks. diabetisk nyresygdom og glomerulonefritis, eller ledsagende sygdomsmanifestationer, herunder forstyrrelser i calcium-fosfatstofskiftet og anæmi, og den ledsagende behandling kan indebære behov for væsentligt hyppigere kontroller. Disse må således også afpasses efter den bagvedliggende sygdom og komorbiditeter. For patienter med kronisk nyresygdom stadie G4-G5 anbefales generelt kontrol af nyrefunktionen ved interkurrent sygdom, som kan medføre en akut forværring, evt. med dialysebehov.

	Urin albumin/kreatinin ratio < 30 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio 30 til 299 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio 300 til 700 mg/g	Urin albumin/kreatinin ratio >700 mg/g
eGFR > 90 ml/min/1,73 m^2	Ingen kontrol med mindre der er andre tegn til kronisk nyresygdom	Kontrol minimum 1 gang årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt
eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m^2	Ingen kontrol med mindre der er andre tegn til kronisk nyresygdom	Kontrol minimum 1 gang årligt	Kontrol minimum 2 gang årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt
eGFR 45 - 59 ml/min/1,73 m^2	Kontrol minimum 1 gang årligt	Kontrol minimum 1 gang årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt
eGFR 30 - 44ml/min/1,73 m^2	Kontrol minimum 2 gange årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt	Kontrol minimum 3 gange årligt
eGFR <30 ml/min/1,73 m^2	Kontrol minimum 3 gange årligt	Kontrol minimum 3 gange årligt	Kontrol minimum 3 gange årligt	Kontrol minimum 3 gange årligt

Kontrollen bør som minimum omfatte:

1) anamnese med fokus på kardiovaskulær sygdom
2) måling af eGFR
3) måling af U-Albumin/Kreatinin ratio
4) kontrol af blodtryk

Supplerende undersøgelser (f.eks. urinstix, urindyrkning, ultralydsskanning og supplerende sygdomsmarkører) kan være relevante afhængig af grundsygdommen.

Progression af kronisk nyresygdom.

Det "normale" tab af GFR i voksenalderen er stadigt kontroversielt, men antages at være 0,5 til 1 ml/min/1,73 m^2 per år, dog med betydelig variabilitet og afhængigt af bl.a. population og målehyppighed.

Klinisk erfaring viser, at der er en betydelig intraindividuel variation i eGFR, betinget blandt andet akutte ændringer i GFR, renal hæmodynamik og hydreringsgrad, uden at dette nødvendigvis er udtryk for progression i kronisk nyresygdom. Det anbefales på den baggrund at gentage kontrollen af patienter med større ændringer i eGFR førend dette tages som udtryk for ændringer i nyresygdommen. Ved opstart af medicin, der hæmmer renin-angiotensin-systemet, indtræder almindeligvis et fald eGFR primært betinget af nedsat filtrationstryk i glomerulus. Denne effekt er forventelig og afspejler formodentligt en del af virkningsmekanismen uden at der er mistanke om betydende nyrearteriestenose. Derfor accepteres almindeligvis et fald i eGFR på op til 20-25% under forudsætning at eGFR ikke vedvarende falder. Pausering med ACE-I og ARBsamt diuretika, inkl. kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, NSAID og metformin må overvejes ved risiko for blodtryksfald og/eller dehydrering, f.eks. i forbindelse med større operationer, kvalme, opkastning, diarre og højfefrilia

Der findes ingen international anerkendt eller valideret definition af hastigt progredierende nyresygdom, hverken når det gælder fald i eGFR eller stigning i albuminuri, men som anført synes der at være en association mellem hastigheden af faldet i eGFR og risikoen for ESRD. Graden af albuminuri ved baseline synes associeret med større risiko for tab af nyrefunktion, mens evidensen for betydningen af spontane ændringer i graden af albuminuri er sparsom, især hos patienter uden diabetes.

På basis af internationale guidelines (112) anbefales følgende defintion:

- hastigt progredierende kronisk nyresygdom defineres ved et fald i eGFR > 5 ml/min/1,73m2 pr. år, idet et tilsvarende fald indenfor en kortere periode således også må opfattes som udtryk for hastigt progredierende nyresygdom.

Der er for nuværende ikke grundlag for at definere hastigt progredierende nyresygdom ud fra ændringer i U-Albumin/Kreatinin ratio, idet der i øvrigt henvises til anbefalingerne ovenfor vedr. henvisning til nefrolog ved U-Albumin/Kreatinin ratio > 700 mg/g. Det er vigtigt at være opmærksom på, at fald i GFR ofte medfører fald i albuminuri som følge af faldet i glomerulær filtration.

Børn og unge (0-17 år)

En stor del af de anbefalinger, der gives for voksne, er også gældende for børn og unge. Det er dog generelt accepteret, at der er en lavere tærskel (højere GFR) for henvisning af børn og unge til pædiater og eventuelt pædiatrisk nefrolog.
Nedenfor fremhæves de forhold hvor årsager til, udredning, behandling og visitation af børn adskiller sig fra voksne. Som for voksne gælder anbefalingerne alene udredning og behandling af kronisk nyresygdom. Ved mistanke om muligt akut nyresvigt bør patienten konfereres med pædiater eller henvises til pædiatrisk vurdering.

Grundlag for vejledningen

Vejledningen bygger på anbefalinger fra internationale studier og guidelines (92; 112; 205) og "god klinisk praksis" på baggrund af anbefalinger fra Dansk Pædiatrisk Selskab vedrørende visitation af børn med nedsat GFR, proteinuri, prænatal hydronefrose og andre urologiske anomalier, hæmaturi og hypertension (3).

Definition, klassifikation og risikovurdering

Definition af kronisk nyresygdom:
Kronisk nyresygdom hos børn defineres som udgangspunkt som hos voksne (se ovenfor). Hos børn <2 år er overfladekorrigeret GFR lavere end hos større børn og voksne, hvorfor grænsen for reduceret nyrefunktion er tilsvarende nedsat. GFR skal derfor vurderes i forhold til alder (Figur 1)

Klassifikation og risikovurdering:
Klassifikation af kronisk nyresygdom hos børn og unge følger de samme kriterier som hos voksne, dog er der ikke etableret kategorier for børn < 2 år. Klassifikationen er ikke valideret i forhold til prognose og risiko for patienter < 18 år. I klinisk praksis opleves dog god sammenhæng mellem graden af GFR-nedsættelse, proteinuri og udviklingen af følgesygdomme. Nedsat GFR på baggrund af en glomerulær lidelse synes at progrediere hurtigere end ved non-glomerulær lidelse (173). En nyligt publiceret model til forudsigelse af progression af nyresygdom er endnu ikke tilstrækkeligt valideret (30).

Forekomst

Den gennemsnitlige, årlige forekomst af terminal, kronisk nyresygdom (CKD G5) hos børn har de seneste 13 år i Danmark været 13,4 børn (range 7-21) svarende til 11.6 pr million <18 år (44), hvilket ligger på linje med tal fra USA hvor incidensen er 14,3 pr. million 0-19 årige (2). Incidensen af de lettere grader af nyreinsufficiens kendes ikke. Den årlige forekomst af medfødt hydronefrose er 5 pr. tusinde, hvoraf dog kun 25% får behov for operation, og endnu færre udvikler nedsat GFR (39).

Overordnede behandlingsmål.

1. At bremse eller begrænse progression i den kroniske nyresygdom
2. At forebygge og behandle følgesygdomme, herunder:
    a. dårlig trivsel / fejlernæring med væksthæmning til følge
    b. forstyrrelser i calcium-fosfat stofskifte, i syrebase-balancen samt hyperurikæmi, og anæmi
    c. hypertension, kardiovaskulær sygdom, lipidforstyrrelser og tidlig død
    d. akut nyresvigt som komplikation til kronisk nyresygdom
3. At sikre barnet (og familien) bedst mulige vilkår for optimal opvækst og udvikling.
4. At sikre tilstrækkelig tid til information og forberedelse til renal erstatningsterapi (dialyse og nyretransplantation) samt at identificere patienter, som skal tilbydes terminal uræmibehandling (symptomlindrende medicinsk behandling uden dialyse).

Undersøgelse for kronisk nyresygdom

De hyppigste årsager til terminalt nyresvigt blandt børn i den vestlige verden (USA) er arvelige, cystiske nyresygdomme og medfødte misdannelser (36%) og glomerulære lidelser 23% (2).
En single center, dansk opgørelse på nyretransplanterede børn viser relativt flere med medfødte dysplasier og andre urinvejsmisdannelser (52 %), mens de glomerulære lidelser udgør 15-20% (251).
Der anbefales screening for kronisk nyresygdom hos børn med:

- Kendt, arvelig disposition for terminalt nyresvigt (CKD 5)
- Kendt, arvelig disposition for medicinske nyrelidelser med risiko for udvikling af svær, kronisk nyresugdom (Alport Syndrom, ADPKD etc.)
- Medfødte nefro-urologiske misdannelser (hydronefrose, posterior uretralklap, renal cystisk dysplasi, renal hypoplasi etc.)
- Neurologisk betinget blæredysfunktion (myelomeningocele, tværsnitslæssion etc)
- Recidiverende urinvejsinfektioner
- Hypertension
- Kendt, kompleks hjertekarsygdom (cyanotisk hjertesygdom og/eller gennemført hjerteoperation med anvendelse af hjerte-lungemaskine).
- Kendt metabolisk lidelse med risiko for nyreinvolvering
- Systemsygdomme med risiko for nyreinvolvering (eks. SLE, vaskulitis, systemisk sklerodermi, sarkoidose, amyloidose, myelomatose etc.)
- Behandling med nefrotoksike lægemidler (f.eks. NSAID, cytostatica, calcineurin-hæmmere etc.).

Undersøgelsen omfatter:

- Måling af P-Kreatinin og eGFR ($CKiD_{krea}$). Er P-Kreatinin forhøjet og/eller eGFR nedsat suppleres evt. med måling af P-Karbamid og P-CystatinC med fornyet estimering af GFR ($CKiD_{krea\text{-}cysC}$). Ved nedsat eGFR overvejes tillige bestemmelse af GFR med exogene markører.
- Måling af urin-proteinudskillelsen ved en tidsopsamling eller U-Protein/kreatinin ratio, idet en forhøjet værdi skal bekræftes efter 3 måneder.

Udredning af børn og unge med kronisk nyresygdom

Undersøgelser

Udredning af børn og unge med nedsat nyrefunktion bør foregå i pædiatrisk regi.

Det anbefales at udredningen omfatter:

1) Blodtryk
2) Vækstkurve
3) Anamnese inkl. familiær disposition for nyresygdom, præ- og perinatale forhold.
4) Urinstix for blod
5) U-Protein/Kreatinin ratio
6) Ultralydskanning af nyrer og urinveje
7) Medicingennemgang
8) Blodprøver til udredning af specifikke lidelser hvor disse mistænkes (glomerulonefritis, vaskulitis, ect.)
9) Urinprøver til udredning af specifikke lidelser hvor disse mistænkes (metabolisk sygdom, tubulopatier, ect.)

Henvisning til pædiatrisk afdeling:

Som udgangspunkt anbefales henvisning ved følgende tilstande

1) Ved hastigt progredierende tab af eGFR (tab > 5 ml/min/1,73 m^2) uanset eGFR eller forværring af kendt proteinuri.
2) Vedvarende eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 i mere end 3 mdr.
3) Børn med persisterende proteinuri. Ved betydelig proteinuri (> 300mg/m^2/dag) henvises til pædiater med børnenefrologisk ekspertise.
4) Arvelig disposition for svær nyresygdom (CKD stadie 5)
5) Kendt strukturel nyresygdom eller medfødt misdannelse.
6) Persisterende hæmaturi og proteinuri.
7) Kronisk nyresygdom og hypertension.
8) Kronisk nyresygdom og metabolisk lidelse
9) Kronisk nyresygdom og reumatologisk lidelse
10) Ved behov for nyrebiopsi som led i udredning

Undersøgelser før henvisning til pædiatrisk afdeling:
Det anbefales, at alle patienter med eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 og/eller proteinuri, og/eller kendt strukturel nyresygdom så vidt muligt afklares med følgende oplysninger og undersøgelser inden henvisning:

1) Blodtryk
2) Vækstkurve
3) Familiær disposition for nyresygdom
4) Anamnese inkl. prænatale forhold
5) Urinstix for blod
6) Bestemmelse af urin-proteinudskillelsen ved tidsopsamling eller U-Protein/kreatinin ratio
7) Ultralydskanning af nyrer og urinveje
8) Medicingennemgang

Behandling af børn og unge med kronisk nyresygdom

Behandling af renal og/ eller urologisk grundsygdom
Optimal behandling af den primære nyresygdom må sikres, ikke mindst i tilfælde, hvor nefropatien er associeret til en systemisk lidelse eller urologisk misdannelse.

Blodtrykskontrol
Forhøjet blodtryk kan være den primære årsag til kronisk nyresygdom. Udredning af årsagen til hypertension har derfor høj prioritet. Jo yngre barnet er, des hyppigere er der tale om sekundær hypertension. For udredning og behandling henvises til DPS´s klaringsrapport "Hypertension hos børn" (250).
God blodtrykskontrol kan som hos voksne forebygge progression af kronisk nyresygdom (253).

Behandlingsmål
Det anbefalede, optimale blodtryksmål hos børn med kronisk nyresygdom er:

- < 50 percentilen for blodtryk vurderet på baggrund er af alder og højde) (1).

Valg af antihypertensiva
Farmalogisk behandling af et barn med hypertension sekundært til kronisk nyresygdom er en specialistopgave. Angiotensin converting enzyme-hæmmer (ACEI) eller angiotensin II receptor bloker (ARB) er førstevalgspræparater hos børn med proteinuri. Der stiles mod en reduktion i proteinurien til < 300mg/m^2/dag.
Behandlingen kan med fordel kombineres med blodtryksænkende præparater af andre klasser i form af calciumantagonist eller β-blokker. Ved eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 anbefales loop-diuretika ved overhydrering. Hæmmere af renin-angiotensinsystemet er normalt kontraindiceret ved nyrearteriestenose.

Begrænsning af nefrotoksika
Almindeligt anvendte nefrotoksiske lægemidler er NSAID og aminoglykosider.
Det anbefales:

- at foretage en balanceret afvejning af indikation vs. nefrotoksisitet
- at være opmærksom på ikke-nefrotoksiske alternativer (f.eks. til NSAID)
- at sikre korrekt dosering i forhold til eGFR (eller GFR) jfr. retningslinier for de enkelte farmaka.

Forebyggende/kurativ behandling ved recidiverende urinvejsinfektion

- Udredning og behandling af misdannelser, når dette er muligt. Indikationen for kirurgisk behandling bør konfereres med en børneafdeling med højtspecialiseret funktion inden for pædiatrisk nefro-urologi.
- Eventuelt forebyggende antibiotika

Optimering af ernæring
Nedsat appetit er udbredt blandt patienter med kronisk nyreinsufficiens. Optimering af kosten med hjælp fra diætist er derfor essentiel af hensyn til barnets/den unges vækst. Når GFR falder til <60 ml/min/1.73m^2 vil der ofte være behov for særlig vejledning mht kalium og fosfat begrænsning samt supplerende vitamintilskud.

Livsstilsintervention
I lighed med voksenpopulationen er der ingen undersøgelser der dokumenterer den gavnlige effekt af livsstilsintervention. Dog syntes det rimeligt at antage at følgende anbefalinger har en gavnlig effekt

- reduceret saltindtagelse
- regelmæssig motion
- vægttab ved adipositas
- rygeophør

Dosisjustering af lægemidler ved nedsat nyrefunktion
En række lægemidler skal dosisjusteres (evt. seponeres) ved nedsat nyrefunktion, herunder atenolol, sotalol, morfika og en del antibiotika.

Opfølgning og kontrol
Ved kronisk nyresygdom stadie G1-G2 anbefales kontrol hver 3-6 måned afhængig af alder og tilgrundliggende sygdom, idet børn <2 år bør ses hyppigere, mens børn med arvelige nyrelidelser, der indebærer sen udvikling af nedsat GFR og/eller betydelig proteinuri, kan ses med længere intervaller.
Ved kronisk nyresygdom stadie G3-G5 bør barnet følges i pædiatrisk nefrologisk regi med individuelle kontrolintervaller afhængig af sygdommens karakter.

Alle børn og unge med kronisk nyreinsufficiens bør vurderes i forbindelse med interkurrente lidelser med risiko for akut forværring af nyresygdommen. I den forbindelse bør pausering med hæmmere af renin-angiotensinsystemet overvejes, især ved risiko for dehydrering.

Bilag 1.

Sammenhængen mellem højde (cm), P-Kreatinin (µmol/l) og eGFR (ml/min/1,73 m^2) beregnet på baggrund af $CKiD_{krea}$ for børn < 17 år (209). Farverne angiver stadiet af kronisk nyresygdom vurderet ved GFR alene (G1 til G5). For børn < 2år findes ingen internationalt anerkendt klassifikation.

		eGFR (ml/min/1.73 m^2)											
		>90	80	70	60	50	40	30	25	20	15	10	5
CKD-stadie (jfr. KDIGO) For børn > 2 år		G1	G2		G3			G4			G5		
Alder (anslået)	**Højde (cm)**	**P-Kreatinin (µmol/l)**											
	50	20	23	26	30	37	46	61	73	91	122	183	365
	60	24	27	31	37	44	55	73	88	110	146	219	438
ca 1 år	70	28	32	37	43	51	64	85	102	128	170	256	511
	80	32	37	42	49	58	73	97	117	146	195	292	584
ca 2 år	90	37	41	47	55	66	82	110	131	164	219	329	657
	100	41	46	52	61	73	91	122	146	183	243	365	730
	110	45	50	57	67	80	100	134	161	201	268	402	803
	120	49	55	63	73	88	110	146	175	219	292	438	876
	130	53	59	68	79	95	119	158	190	237	316	475	949
	140	57	64	73	85	102	128	170	204	256	341	511	1022
	150	61	68	78	91	110	137	183	219	274	365	548	1095
	160	65	73	83	97	117	146	195	234	292	389	584	1168
	170	69	78	89	103	124	155	207	248	310	414	621	1241
	180	73	82	94	110	131	164	219	263	329	438	657	1314
	190	77	87	99	116	139	173	231	277	347	462	694	1387
	200	81	91	104	122	146	183	243	292	365	487	730	1460

Vejledning:

- Vælg den **højde** som ligger nærmest den aktuelle patient.
- Vælg den **kreatinin**værdi på linjen til højre for højden der ligger nærmest den målte værdi.
- Aflæs **eGFR** på øverste linje i kolonnen over det valgte P-Kreatinin.
- Stadiet af nyrefunktionsnedsættelse (G-stadie) fremgår af tilhørende CKD-stadie

Eksempel – et barn med højden 127 cm og P-Kreatinin 160 µmol/l:

- Vælg højden 130 cm og P-Kreatinin 158 µmol/l
- Aflæs eGFR: 30ml/min/1.73m^2
- Aflæs graden af nyresygdom (G-stadie): Stadie 4

Referencer

1. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents**.** *Pediatrics* 114: 555-576, 2004.
2. **U.S. Renal Data System, USRDS 2013.** Annual Data Report. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States**.** National Institutes of Health,National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013.
3. Nefrourologi. Gældende retningslinier. 2014. Dansk Pædiatrisk Selskab.
4. **Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O and Grubb A**. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 268: 287-294, 1990.
5. **Ahn CW, Song YD, Kim JH, Lim SK, Choi KH, Kim KR, Lee HC and Huh KB**. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J* 40: 40-45, 1999.
6. **Akbari A, Grimshaw J, Stacey D, Hogg W, Ramsay T, Cheng-Fitzpatrick M, Magner P, Bell R and Karpinski J**. Change in appropriate referrals to nephrologists after the introduction of automatic reporting of the estimated glomerular filtration rate. *CMAJ* %20;184: E269-E276, 2012.
7. **Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S and Dolen I**. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 104: 367-371, 2004.
8. **Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J and Brochner-Mortensen J**. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 24: 929-941, 2009.
9. **Araki S, Haneda M, Koya D, Sugaya T, Isshiki K, Kume S, Kashiwagi A, Uzu T and Maegawa H**. Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 36: 1248-1253, 2013.
10. **Arbejdsgruppe under Dansk Nefrologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi**. Metoder til vurdering af nyrefunktion og proteinuri. 2009.
11. **Ardissino G, Testa S, Dacco V, Vigano S, Taioli E, Claris-Appiani A, Procaccio M, Avolio L, Ciofani A, Dello SL and Montini G**. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 19: 172-177, 2004.
12. **Assadi FK**. Quantitation of microalbuminuria using random urine samples. *Pediatr Nephrol* 17: 107-110, 2002.
13. **Atkins RC, Briganti EM, Zimmet PZ and Chadban SJ**. Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the AusDiab Study. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2170-2174, 2003.
14. **Bakker AJ**. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 22: 307-313, 1999.
15. **Birn H and Bro S**. [Chronic kidney disease: new classification--new opportunities]. *Ugeskr Laeger* 175: 803, 2013.
16. **Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K and Dorresteijn EM**. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol* 25: 2107-2113, 2010.
17. **Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A and Buemi M**. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 52: 595-605, 2008.
18. **Borsook H and Dubnoff JW**. The hydrolysis of phosphocreatinine and the origin of urinary creatinine. *J Biol Chem* 168: 493-510, 1947.
19. **Brem AS**. Neonatal hematuria and proteinuria. *Clin Perinatol* 8: 321-332, 1981.
20. **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* 25: 181-202, 1978.
21. **Brochner-Mortensen J and Christoffersen J**. Single injection (51Cr)EDTA plasma clearance determination in children using capillary blood samples. *Scand J Clin Lab Invest* 37: 631-633, 1977.

22. **Brochner-Mortensen J, Haahr J and Christoffersen J**. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest* 33: 140-143, 1974.

23. **Brochner-Mortensen J, Hammerich B and Christoffersen J**. Assessment of renal function from plasma urea and plasma creatinine in children. *Scand J Urol Nephrol* 16: 229-236, 1982.

24. **Brochner-Mortensen J, Jensen S and Rodbro P**. Delimitation of plasma creatinine concentration values for assessment of relative renal function in adult patients. *Scand J Urol Nephrol* 11: 257-262, 1977.

25. **Brochner-Mortensen J and Jodal L**. Reassessment of a classical single injection 51Cr-EDTA clearance method for determination of renal function in children and adults. Part II: Empirically determined relationships between total and one-pool clearance. *Scand J Clin Lab Invest* 69: 314-322, 2009.

26. **Brochner-Mortensen J and Rodbro P**. Optimum time of blood sampling for determination of glomerular filtration rate by single-injection [51Cr]EDTA plasma clearance. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 795-800, 1976.

27. **Burgert TS, Dziura J, Yeckel C, Taksali SE, Weiss R, Tamborlane W and Caprio S**. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 30: 273-280, 2006.

28. **Carter JL, Tomson CR, Stevens PE and Lamb EJ**. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 21: 3031-3037, 2006.

29. **Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V and Panteghini M**. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem* 54: 559-566, 2008.

30. **Cerqueira DC, Soares CM, Silva VR, Magalhaes JO, Barcelos IP, Duarte MG, Pinheiro SV, Colosimo EA, Simoes e Silva AC and Oliveira EA**. A predictive model of progression of CKD to ESRD in a predialysis pediatric interdisciplinary program. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 728-735, 2014.

31. **Chae HW, Shin JI, Kwon AR, Kim HS and Kim DH**. Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients. *J Korean Med Sci* 27: 784-787, 2012.

32. **Chaturvedi S, Farmer T and Kapke GF**. Assay validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. *Int J Biol Sci* 5: 128-134, 2009.

33. **Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M and Lynn KL**. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 55: 436-447, 2001.

34. **Christensen EI, Nielsen R and Birn H**. Renal Filtration, Transport, and Metabolism of Albumin and Albuminuria. In: The Kidney, edited by Alpers R and Hebert S. Academic Press, 2012.

35. **Christensen EI and Birn H**. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 256-266, 2002.

36. **Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC and Fine D**. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatol* 31: 1557-1559, 2004.

37. **Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, Pasic MD, Armbruster D and Adeli K**. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 58: 854-868, 2012.

38. **Comper WD, Jerums G and Osicka TM**. Deficiency in the detection of microalbuminuria by urinary dipstick in diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 3195-3196, 2003.

39. **Cortes D, Jorgensen TM, Rittig S, Thaarup J, Hansen A, Andersen KV, Thorup J, Jorgensen C, Sogaard K, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Horlyk A and Jensen F**. [Prenatal diagnosed hydronephrosis and other urological anomalies]. *Ugeskr Laeger* 168: 2544-2550, 2006.

40. **Cote AM, Brown MA, Lam E, von DP, Firoz T, Liston RM and Magee LA**. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 336: 1003-1006, 2008.

41. **Csernus K, Lanyi E, Erhardt E and Molnar D**. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 164: 44-49, 2005.

42. **Dansk Endokrinologisk Selskab.** Nationale Behandlingsvejledninger for Endokrinologi. 2014.

43. **Dansk Nefrologisk Selskab**. Lipidsænkende behandling hos patienter med kronisk nyresvigt. 2013. Dansk Nefrologisk selskab.

44. **Dansk Nefrologisk Selskabs Landregister og Kompetencecenter for Epidemiologi og Biostatistik Syd**. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) Årsrapport 2012. 2013. Dansk Nefrologisk Selskab.

45. **de Jong PE and Curhan GC**. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 17: 2120-2126, 2006.

46. **de Jong PE, Gansevoort RT and Bakker SJ**. Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength? *J Nephrol* 20: 375-380, 2007.

47. **Derhaschnig U, Kittler H, Woisetschlager C, Bur A, Herkner H and Hirschl MM**. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients? *Nephrol Dial Transplant* 17: 81-85, 2002.

48. **Desai AS, Toto R, Jarolim P, Uno H, Eckardt KU, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McMurray JJ, Parving HH, Solomon SD and Pfeffer MA**. Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD. *Am J Kidney Dis* 58: 717-728, 2011.

49. **Dharnidharka VR, Kwon C and Stevens G**. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40: 221-226, 2002.

50. **Di SS, Magrini L, De BB, Marino R, Ferri E, Moscatelli P, Ballarino P, Carpenteri G, Noto P, Gliozzo B, Palladino L and Di SE**. Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department. *Crit Care* 17: R29, 2013.

51. **Domachevsky L, Grupper M, Shochat T and Adir Y**. Proteinuria on dipstick urine analysis after sexual intercourse. *BJU Int* 97: 146-148, 2006.

52. **Durnwald C and Mercer B**. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 189: 848-852, 2003.

53. **Ellam TJ**. Albumin:creatinine ratio--a flawed measure? The merits of estimated albuminuria reporting. *Nephron Clin Pract* 118: c324-c330, 2011.

54. **EMA Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)**. Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function. 2013.

55. **Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njolstad I, Solbu MD and Toft I**. The role of cystatin C in improving GFR estimation in the general population. *Am J Kidney Dis* 59: 32-40, 2012.

56. **Erlandsen EJ, Randers E and Kristensen JH**. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 36: 393-397, 1998.

57. **Eshoj O, Feldt-Rasmussen B, Larsen ML and Mogensen EF**. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. *Diabet Med* 4: 531-533, 1987.

58. **Ewald B and Attia J**. Which test to detect microalbuminuria in diabetic patients? A systematic review. *Aust Fam Physician* 33: 565-7, 571, 2004.

59. **Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA and Hoy WE**. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 80: 806-821, 2011.

60. **Finney H, Bates CJ and Price CP**. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 29: 75-94, 1999.

61. **Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P and Price CP**. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 43: 1016-1022, 1997.

62. **Fjeldborg P and Brochner-Mortensen J**. Determination of 51Cr-EDTA clearance in infants by a single capillary blood sample. *Scand J Clin Lab Invest* 46: 335-340, 1986.

63. **Flodin M, Jonsson AS, Hansson LO, Danielsson LA and Larsson A**. Evaluation of Gentian cystatin C reagent on Abbott Ci8200 and calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73 m(2) from the cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 67: 560-567, 2007.

64. **Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP and Nelson RG**. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 380: 1662-1673, 2012.

65. **Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B and Schmid C**. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney* 63: 1944-1947, 2003.

66. **Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, Wong C, Munoz A and Warady BA**. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1006-1015, 2006.

67. **Gaede P, Vedel P, Parving HH and Pedersen O**. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* %20;353: 617-622, 1999.

68. **Gai M, Motta D, Giunti S, Fop F, Masini S, Mezza E, Segoloni GP and Lanfranco G**. Comparison between 24-h proteinuria, urinary protein/creatinine ratio and dipstick test in patients with nephropathy: patterns of proteinuria in dipstick-negative patients. *Scand J Clin Lab Invest* 66: 299-307, 2006.

69. **Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tonnesen E, Jespersen B and Sorensen HT**. One-year mortality among Danish intensive care patients with acute kidney injury: a cohort study. *Crit Care* 16: R124, 2012.

70. **Gangaram R, Naicker M and Moodley J**. Comparison of pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy using 24-hour urinary protein and urinary microalbumin to creatinine ratio. *Int J Gynaecol Obstet* 107: 19-22, 2009.

71. **Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J and Maharaj D**. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 24: 117-123, 2005.

72. **Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Bakker SJ, de Zeeuw D and de Jong PE**. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int Suppl* S28-S35, 2005.

73. **Gaspari F, Perico N and Remuzzi G**. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 47: 1-7, 2006.

74. **Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA and Garella S**. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 309: 1543-1546, 1983.

75. **Goldman R**. Creatinine excretion in renal failure. *Proc Soc Exp Biol Med* 85: 446-448, 1954.

76. **Gonsales VE, Lopes Ramos JG, Martins-Costa SH and Muller AL**. Variation in the urinary protein/creatinine ratio at four different periods of the day in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 24: 213-221, 2005.

77. **Grubb A**. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 38 Suppl 1: S20-S27, 1992.

78. **Grubb A, Bjork J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Ostner G and Lindstrom V**. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 71: 145-149, 2011.

79. **Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H and Zegers I**. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 48: 1619-1621, 2010.

80. **Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, Larsson A, Bokenkamp A, Yasuda Y, Blufpand H, Lindstrom V, Zegers I, Althaus H, Blirup-Jensen S, Itoh Y, Sjostrom P, Nordin G, Christensson A, Klima H, Sunde K, Hjort-Christensen P, Armbruster D and Ferrero C**. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* 60: 974-986, 2014.

81. **Grubb A and Lofberg H**. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79: 3024-3027, 1982.

82. **Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P and Haase-Fielitz A**. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 54: 1012-1024, 2009.

83. **Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Ikizler TA and Mertens PR**. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 57: 1752-1761, 2011.

84. **Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP and Coresh J**. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 308: 2349-2360, 2012.

85. **Hartlev LB, Boeje CR, Bluhme H, Palshof T and Rehling M**. Monitoring renal function during chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39: 1478-1482, 2012.

86. **Haycock GB, Schwartz GJ and Wisotsky DH**. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 93: 62-66, 1978.

87. **Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C and Wetterslev J**. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.: CD008143, 2013.

88. **Henriksen JH, Brochner-Mortensen J, Malchow-Moller A and Schlichting P**. Over-estimation of glomerular filtration rate by single injection [51Cr]EDTA plasma clearance determination in patients with ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 40: 279-284, 1980.

89. **Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J and Moffitt S**. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 37: 478-494, 1983.

90. **Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de ZD, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE and de Jong PE**. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777-1782, 2002.

91. **Hilsted L, Rustad P, Aksglaede L, Sorensen K and Juul A**. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest* 73: 1-9, 2013.

92. **Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G and Levey AS**. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 111: 1416-1421, 2003.

93. **Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A and Ingelfinger J**. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105: 1242-1249, 2000.

94. **Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A and Jerums G**. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 39: 1183-1189, 2002.

95. **Houser MT, Jahn MF, Kobayashi A and Walburn J**. Assessment of urinary protein excretion in the adolescent: effect of body position and exercise. *J Pediatr* 109: 556-561, 1986.

96. **Howey JE, Browning MC and Fraser CG**. Biologic variation of urinary albumin: consequences for analysis, specimen collection, interpretation of results, and screening programs. *Am J Kidney Dis* 13: 35-37, 1989.

97. **Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ and Hsu CY**. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 24: 37-42, 2013.

98. **Hutchison AS, O'Reilly DS and MacCuish AC**. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clin Chem* 34: 2019-2021, 1988.

99. **Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL and de Azevedo MJ**. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2402-2407, 2005.

100. **Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, Leiendecker-Foster C, Rynders G, Manzi J, Waheed S and Coresh J**. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis* 58: 682-684, 2011.

101. **Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van LF, Zhang YL, Coresh J and Levey AS**. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 367: 20-29, 2012.

102. **Islam TM, Fox CS, Mann D and Muntner P**. Age-related associations of hypertension and diabetes mellitus with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 10:17. doi: 10.1186/1471-2369-10-17.: 17-10, 2009.

103. **Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH, Jr., Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D and Hramiak I**. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 376: 419-430, 2010.

104. **Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J and Levey AS**. Use of albumin creatinine ratio and urine albumin concentration as a screening test for albuminuria in an Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant* 22: 2194-2200, 2007.

105. **Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, Jensen G and Feldt-Rasmussen B**. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant* 12 Suppl 2:6-9.: 6-9, 1997.

106. **Jodal L and Brochner-Mortensen J**. Reassessment of a classical single injection 51Cr-EDTA clearance method for determination of renal function in children and adults. Part I: Analytically correct relationship between total and one-pool clearance. *Scand J Clin Lab Invest* 69: 305-313, 2009.

107. **Johnson D**. The CARI guidelines. Evaluation of renal function. *Nephrology (Carlton)* 10 Suppl 4: S133-S176, 2005.

108. **Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, Kusek JW, Byrd-Holt D, Narayan KM, Herman WH, Jones CP, Salive M and Agodoa LY**. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 39: 445-459, 2002.

109. **Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP and Agodoa LY**. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 32: 992-999, 1998.

110. **Junge W, Wilke B, Halabi A and Klein G**. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffe method. *Clin Chim Acta* 344: 137-148, 2004.

111. **KDIGO AKI Work Group**. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2: 1-138, 2012.

112. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group**. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 3: 1-150, 2013.

113. **Kim HS, Cheon HW, Choe JH, Yoo KH, Hong YS, Lee JW and Kim SK**. Quantification of proteinuria in children using the urinary protein-osmolality ratio. *Pediatr Nephrol* 16: 73-76, 2001.

114. **Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW and Striker G**. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.

115. **Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M and Jensen JS**. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110: 32-35, 2004.

116. **Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de ZD, Curhan GC and de Jong PE**. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney* 65: 1416-1421, 2004.

117. **Kokkoris S, Parisi M, Ioannidou S, Douka E, Pipili C, Kyprianou T, Kotanidou A and Nanas S**. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. *Ren Fail* 34: 1100-1108, 2012.

118. **Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ and Arisz L**. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 77: 105-111, 1989.

119. **Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, Strackee J and Arisz L**. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 4: 9-14, 1989.

120. **Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV and Murray PT**. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2154-2165, 2010.

121. **Kruseman AC, van den Berg BW, Degenaar CP and Wolfenbuttel BH**. Screening for micro-albuminuria with Micro-Bumintest tablets and albumin/creatinine ratio. *Horm Metab Res Suppl* 26:71-5.: 71-75, 1992.

122. **Lamb EJ, McTaggart MP and Stevens PE**. Why albumin to creatinine ratio should replace protein to creatinine ratio: it is not just about nephrologists. *Ann Clin Biochem* 50: 301-305, 2013.

123. **Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S and de ZD**. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 21: 1355-1360, 2010.

124. **Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J and Mangos G**. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology (Carlton)* 11: 245-249, 2006.

125. **Le Floch JP, Marre M, Rodier M and Passa P**. Interest of Clinitek Microalbumin in screening for microalbuminuria: results of a multicentre study in 302 diabetic patients. *Diabetes Metab* 27: 36-39, 2001.

126. **Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cardenas-Mondragon GM, Rivera-Leanos R, Isordia-Salas I and Ulloa-Aguirre A**. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chem* 53: 1623-1628, 2007.

127. **Leung N, Gertz M, Kyle RA, Fervenza FC, Irazabal MV, Eirin A, Kumar S, Cha SS, Rajkumar SV, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Buadi FK, Hayman SR, Nasr SH, Sethi S, Ramirez-Alvarado M, Witzig TE, Herrmann SM and Dispenzieri A**. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1964-1968, 2012.

128. **Leung YY, Szeto CC, Tam LS, Lam CW, Li EK, Wong KC, Yu SW and Kun EW**. Urine protein-to-creatinine ratio in an untimed urine collection is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 46: 649-652, 2007.

129. **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and 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* 130: 461-470, 1999.

130. **Levey AS and Coresh J**. Chronic kidney disease. *Lancet* 2011.

131. **Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW and Van LF**. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145: 247-254, 2006.

132. **Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El NM, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL and Eckardt KU**. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney* 80: 17-28, 2011.

133. **Levey, A. S., Greene, T., Kusek, J. W., and Beck, G. J**. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc.Nephrol. 11, 155A. 2000.

134. **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, III, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van LF, Greene T and Coresh J**. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150: 604-612, 2009.

135. **Lieske JC, Bondar O, Miller WG, Bachmann LM, Narva AS, Itoh Y, Zegers I, Schimmel H, Phinney K and Bunk DM**. A reference system for urinary albumin: current status. *Clin Chem Lab Med* 51: 981-989, 2013.

136. **Luo Q, Zhou F, Dong H, Wu L, Chai L, Lan K and Wu M**. Implication of combined urinary biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury following percutaneous coronary intervention. *Clin Nephrol* 79: 85-92, 2013.

137. **Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, Rossing P, Sarnak MJ, Stengel B, Yamagishi K, Yamashita K, Zhang L, Coresh J, de Jong PE and Astor BC**. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 380: 1649-1661, 2012.

138. **Marcussen N, Schumann JL, Schumann GB, Parmar M and Kjellstrand C**. Analysis of cytodiagnostic urinalysis findings in 77 patients with concurrent renal biopsies. *Am J Kidney Dis* 20: 618-628, 1992.

139. **Martensson J, Groth S, Rehling M and Gref M**. Chromium-51-EDTA clearance in adults with a single-plasma sample. *J Nucl Med* 39: 2131-2137, 1998.

140. **Martin H**. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev* 32: 97-102, 2011.

141. **Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S and Curhan G**. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 13: 1034-1039, 2002.

142. **Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, Kusek JW, Beck GJ, Collins AJ, Levey AS and Sarnak MJ**. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 147: 19-27, 2007.

143. **Methven S and MacGregor MS**. Empiricism or rationalism: how should we measure proteinuria? *Ann Clin Biochem* 50: 296-300, 2013.

144. **Miller BF and Winklel AW**. The renal excreation of endogenous creatinine in man: Comparison with exogenous creatinine and insuline. *J Clin Invest* 17: 31-40, 1938.

145. **Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, Itoh Y, Lieske JC, Seccombe DW, Jones G, Bunk DM, Curhan GC and Narva AS**. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 55: 24-38, 2009.

146. **Mischak H, Ioannidis JP, Argiles A, Attwood TK, Bongcam-Rudloff E, Broenstrup M, Charonis A, Chrousos GP, Delles C, Dominiczak A, Dylag T, Ehrich J, Egido J, Findeisen P, Jankowski J, Johnson RW, Julien BA, Lankisch T, Leung HY, Maahs D, Magni F, Manns MP, Manolis E, Mayer G, Navis G, Novak J, Ortiz A, Persson F, Peter K, Riese HH, Rossing P, Sattar N, Spasovski G, Thongboonkerd V, Vanholder R, Schanstra JP and Vlahou A**. Implementation of proteomic biomarkers: making it work. *Eur J Clin Invest* 42: 1027-1036, 2012.

147. **Morales JV, Weber R, Wagner MB and Barros EJ**. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol* 17: 666-672, 2004.

148. **Mortensen JB and Rodbro P**. Comparison between total and renal plasma clearance of [51Cr] EDTA. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 247-249, 1976.

149. **Mosteller RD**. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317: 1098, 1987.

150. **Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M and Eckfeldt JH**. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 52: 5-18, 2006.

151. **Nagasako H, Kiyoshi Y, Ohkawa T, Kaku Y, Koriyama C, Hamada K and Kawano Y**. Estimation of 24-hour urine protein quantity by the morning-urine protein/creatinine ratio. *Clin Exp Nephrol* 11: 142-146, 2007.

152. **Nathan DM, Rosenbaum C and Protasowicki VD**. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care* 10: 414-418, 1987.

153. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease:** national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. 2008. London, Royal College of Physicians.

154. **National Kidney Disease Education Program (NKDEP)**. CKD and Drug Dosing: Information for Providers Estimation of Kidney Function for Prescription Medication Dosage in Adults. 2013.

155. **National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease**. Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-S266, 2002.

156. **Neithardt AB, Dooley SL and Borensztajn J**. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol* 186: 883-886, 2002.

157. **Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO and Price CP**. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney* 47: 312-318, 1995.

158. **Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, Gray MR and Price CP**. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. *Clin Nephrol* 43: 104-109, 1995.

159. **Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P and Barasch J**. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148: 810-819, 2008.

160. **Nielsen SE, Andersen S, Zdunek D, Hess G, Parving HH and Rossing P**. Tubular markers do not predict the decline in glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients with overt nephropathy. *Kidney* 79: 1113-1118, 2011.

161. **Nielsen, S. E., Sugaya, T., Hovind, P., Baba, T., Parving, H-H., and Rossing, P.** Urinary liver-type fatty acid-binding protein (u-LFABP) predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 33: 1320-1324, 2010.

162. **Nilsson-Ehle P and Grubb A**. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl* 47: S17-S19, 1994.

163. **Nisell H, Trygg M and Back R**. Urine albumin/creatinine ratio for the assessment of albuminuria in pregnancy hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85: 1327-1330, 2006.

164. **Nozaki Y, Nikolic-Paterson DJ, Snelgrove SL, Akiba H, Yagita H, Holdsworth SR and Kitching AR**. Endogenous Tim-1 (Kim-1) promotes T-cell responses and cell-mediated injury in experimental crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 81: 844-855, 2012.

165. **Odden MC, Chertow GM, Fried LF, Newman AB, Connelly S, Angleman S, Harris TB, Simonsick EM and Shlipak MG**. Cystatin C and measures of physical function in elderly adults: the Health, Aging, and Body Composition (HABC) Study. *Am J Epidemiol* 164: 1180-1189, 2006.

166. **Offringa M and Benbassat J**. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J* 68: 648-654, 1992.

167. **Payne RB**. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem* 23: 243-250, 1986.

168. **Pedersen KR, Ravn HB, Hjortdal VE, Norregaard R and Povlsen JV**. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): Validation of commercially available ELISA. *Scand J Clin Lab Invest* 2010.

169. **Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, Safford MM, Zhang X, Muntner P and Warnock D**. 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* %20;305: 1545-1552, 2011.

170. **Peters CD, Jespersen B and Norregaard R**. AlphaLISA versus ELISA-based detection of interleukin 18 in healthy subjects and patients with end-stage renal disease. *Scand J Clin Lab Invest* 72: 583-592, 2012.

171. **Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG and Seifter JL**. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.

172. **Phillips LA, Phillips BM, Meran S, Russell J, Zouwail S, Riley SG and Phillips AO**. The long-term impact of eGFR reporting on referral patterns. *Eur J Intern Med* 10, 2013.

173. **Pierce CB, Cox C, Saland JM, Furth SL and Munoz A**. Methods for characterizing differences in longitudinal glomerular filtration rate changes between children with glomerular chronic kidney disease and those with nonglomerular chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 174: 604-612, 2011.

174. **Polkinghorne KR**. Detection and measurement of urinary protein. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 625-630, 2006.

175. **Popper H and Mandel E**. Filtrations- und Resorptionsleistung in der Nierenpathologie. *Ergebn Inneren Med Kinderheilk* 53: 685-794, 1937.

176. **Price CP, Newall RG and Boyd JC**. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 51: 1577-1586, 2005.

177. **Prigent A**. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med* 38: 32-46, 2008.

178. **Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK, Bakkaloglu AS, Bilginer Y, Caliskan S, Civilibal M, Doyon A, Duzova A, Kracht D, Litwin M, Melk A, Mir S, Sozeri B, Shroff R, Zeller R, Wuhl E and Schaefer F**. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1642-1648, 2010.

179. **Rademacher ER and Sinaiko AR**. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18: 246-251, 2009.

180. **Ralston SH, Caine N, Richards I, O'Reilly D, Sturrock RD and Capell HA**. Screening for proteinuria in a rheumatology clinic: comparison of dipstick testing, 24 hour urine quantitative protein, and protein/creatinine ratio in random urine samples. *Ann Rheum Dis* 47: 759-763, 1988.

181. **Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL and Barros EG**. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 18: 209-218, 1999.

182. **Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C and Danielsen H**. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 54: 203-209, 2000.

183. **Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H and Hansen LG**. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 45: 1856-1858, 1999.

184. **Rehling M**. [Assessment of renal function by single injection of 99mTc-DTPA] Kliniske nyrefunktionsundersøgelser. Med enkelt-injektion af 99mTc-DTPA. Aarhus, Denmark: Linde Tryk, 1993.

185. **Rehling M and Rabol A**. Measurement of glomerular filtration rate in adults: accuracy of five single-sample plasma clearance methods. *Clin Physiol* 9: 171-182, 1989.

186. **Rehling M and Stadeager C**. Measurement of glomerular filtration rate in patients with ascites. In: Radionuclides in Nephrourology, edited by Thomsen HS, Nally J, Britton K and Frøkiær J. Copenhagen: FadLs forlag, 1998.

187. **Richards N, Harris K, Whitfield M, O'Donoghue D, Lewis R, Mansell M, Thomas S, Townend J, Eames M and Marcelli D**. The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrol Dial Transplant* 23: 556-561, 2008.

188. **Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C and Simon M**. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 59: 491-500, 1999.

189. **Ricos C, Jimenez CV, Hernandez A, Simon M, Perich C, Alvarez V, Minchinela J and Macia M**. Biological variation in urine samples used for analyte measurements. *Clin Chem* 40: 472-477, 1994.

190. **Ridefelt P, Aldrimer M, Rodoo PO, Niklasson F, Jansson L, Gustafsson J and Hellberg D**. Population-based pediatric reference intervals for general clinical chemistry analytes on the Abbott Architect ci8200 instrument. *Clin Chem Lab Med* 50: 845-851, 2012.

191. **Risberg A, Larsson A, Olsson K, Lyrenas S and Sjoquist M**. Relationship between urinary albumin and albumin/creatinine ratio during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest* 64: 17-23, 2004.

192. **Risch L and Huber AR**. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta* 320: 133-134, 2002.

193. **Rizk DE, Agarwal MM, Pathan JY and Obineche EN**. Predicting proteinuria in hypertensive pregnancies with urinary protein-creatinine or calcium-creatinine ratio. *J Perinatol* 27: 272-277, 2007.

194. **Robert M, Sepandj F, Liston RM and Dooley KC**. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 90: 893-895, 1997.

195. **Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP and Lewis EJ**. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 26: 904-909, 1995.

196. **Rodriguez-Thompson D and Lieberman ES**. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 185: 808-811, 2001.

197. **Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O and Parving HH**. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 29: 1024-1030, 2006.

198. **Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A and Remuzzi G**. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 316: 504-509, 1998.

199. **Rustad P, Felding P, Franzson L, Kairisto V, Lahti A, Martensson A, Hyltoft PP, Simonsson P, Steensland H and Uldall A**. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest* 64: 271-284, 2004.

200. **Rytand DA and Spreiter S**. Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. *N Engl J Med* 305: 618-621, 1981.

201. **Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE and Nathan DM**. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34: e61-e99, 2011.

202. **Sarafidis PA, Riehle J, Bogojevic Z, Basta E, Chugh A and Bakris GL**. A comparative evaluation of various methods for microalbuminuria screening. *Am J Nephrol* 28: 324-329, 2008.

203. **Saudan PJ, Brown MA, Farrell T and Shaw L**. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 104: 1159-1164, 1997.

204. **Saxena R and Toto RD**. Approach to the patient with kidney disease. In: Brenner & Rector's The Kidney, edited by Brenner BM and Levine SA. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008, p. 705-756.

205. **Schaefer B and Wuhl E**. Educational paper: Progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr* 171: 1579-1588, 2012.

206. **Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, Kuhlmann MK, Schuchardt M, Tolle M, Ziebig R, van der Giet M and Martus P**. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 157: 471-481, 2012.

207. **Schwartz GJ and Furth SL**. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22: 1839-1848, 2007.

208. **Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr. and Spitzer A**. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58: 259-263, 1976.

209. **Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA and Furth SL**. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20: 629-637, 2009.

210. **Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, Furth SL and Munoz A**. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney* 82: 445-453, 2012.

211. **Serdaroglu E and Mir S**. Protein-osmolality ratio for quantification of proteinuria in children. *Clin Exp Nephrol* 12: 354-357, 2008.

212. **Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, Moretti E, Nguyen HB, Gunnerson K, Milzman D, Gaieski DF, Goyal M, Cairns CB, Kupfer K, Lee SW and Rivers EP**. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med* 56: 52-59, 2010.

213. **Sharma K**. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney* 76: 145-148, 2009.

214. **Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP and Siscovick DS**. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 145: 237-246, 2006.

215. **Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS and Gansevoort RT**. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 369: 932-943, 2013.

216. **Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS and Stehman-Breen C**. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 19;352: 2049-2060, 2005.

217. **Siew ED, Ware LB and Ikizler TA**. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 22: 810-820, 2011.

218. **Simonsen O, Grubb A and Thysell H**. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 45: 97-101, 1985.

219. **Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, Luft FC and Schmidt-Ott KM**. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 80: 405-414, 2011.

220. **Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C and Brandt J**. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol* 25: 2321-2326, 2010.

221. **Steinhauslin F and Wauters JP**. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 43: 110-115, 1995.

222. **Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimburger O and Massy Z**. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 505-521, 2008.

223. **Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, Nelson RG, Van DM, Wang HY, Zuo L, Zhang YL and Levey AS**. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney* 79: 555-562, 2011.

224. **Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van LF, Bruce RD, III, Zhang YL, Greene T and Levey AS**. 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* 51: 395-406, 2008.

225. **Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, Townsend R, Okparavero A, Zhang YL, Schmid CH and Levey AS**. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 54: 33-42, 2009.

226. **Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J and Levey AS**. 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* 56: 486-495, 2010.

227. **Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, de Jong PE, Gans RO and de ZD**. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 20: 497-508, 2005.

228. **Sundhedsstyrelsen.** Pakkeforløb for kræft i blære og nyrer. 2013. København, Sundhedsstyrelsen.

229. **Tenstad O, Roald AB, Grubb A and Aukland K**. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 56: 409-414, 1996.

230. **Thomsen HS and Hvid-Jacobsen K**. Estimation of glomerular filtration rate from low-dose injection of iohexol and a single blood sample. *Invest Radiol* 26: 332-336, 1991.

231. **Torng S, Rigatto C, Rush DN, Nickerson P and Jeffery JR**. The urine protein to creatinine ratio (P/C) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients. *Transplantation* 72: 1453-1456, 2001.

232. **Townsend JC**. Albumin to creatinine ratio: an unreliable index of 24 h albumin excretion in healthy adults. *N Z Med J* 100: 66-67, 1987.

233. **Trachtenberg F and Barregard L**. The effect of age, sex, and race on urinary markers of kidney damage in children. *Am J Kidney Dis* 50: 938-945, 2007.

234. **Tsai JJ, Yeun JY, Kumar VA and Don BR**. Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory. *Am J Kidney Dis* 46: 820-829, 2005.

235. **Tsioufis C, Mazaraki A, Dimitriadis K, Stefanidis CJ and Stefanadis C**. Microalbuminuria in the paediatric age: current knowledge and emerging questions. *Acta Paediatr* 100: 1180-1184, 2011.

236. **Vaidya VS, Ferguson MA and Bonventre JV**. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:463-93.: 463-493, 2008.

237. **van Acker BAC, Koome GCM, Koopman MG, de Waart DR and Arisz L**. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *lanc* 340: 1326-1329, 1992.

238. **Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E and Van BW**. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 28: 254-273, 2013.

239. **Venkat RG, Pead L, Lee HA and Maskell R**. A blind controlled trial of phase-contrast microscopy by two observers for evaluating the source of haematuria. *Nephron* 44: 304-308, 1986.

240. **Viau A, El KK, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, Pillebout E, Berger T, Mak TW, Knebelmann B, Friedlander G, Barasch J and Terzi F**. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* 120: 4065-4076, 2010.

241. **Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P and Grubb A**. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 59: 587-592, 1999.

242. **Viswanathan G and Upadhyay A**. Assessment of proteinuria. *Adv Chronic Kidney Dis* 18: 243-248, 2011.

243. **Voskoboev NV, Larson TS, Rule AD and Lieske JC**. Analytic and clinical validation of a standardized cystatin C particle enhanced turbidimetric assay (PETIA) to estimate glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 50: 1591-1596, 2012.

244. **Waikar SS and Bonventre JV**. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 20: 672-679, 2009.

245. **Wald, R**. Urinalysis in the diagnosis of kidney disease. Curhan, G. C. 2013. Philadelphia, USA, Wolters Kluwer Health.

246. **Wald R, Bell CM, Nisenbaum R, Perrone S, Liangos O, Laupacis A and Jaber BL**. Interobserver reliability of urine sediment interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 567-571, 2009.

247. **Walser M**. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32: 23-31, 1998.

248. **Weir MR**. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 581-590, 2007.

249. **Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH and Ramsey PS**. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196: 465-4, 2007.

250. **Winding, L, Wason, M., Nørgaard, H., Schmidt, I. M., Rittig, S., Neland, M., and Cortes, D**. DPS Klaringsrapport. Hypertension hos børn. 2014. Dansk Pædiatrisk Selskab.

251. **Wittenhagen P, Thiesson HC, Baudier F, Pedersen EB and Neland M**. Long-term experience of steroid-free pediatric renal transplantation: effects on graft function, body mass index, and longitudinal growth. *Pediatr Transplant* 18: 35-41, 2014.

252. **Wuhl E and Schaefer F**. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 23: 705-716, 2008.

253. **Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozdz D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O and Schaefer F**. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 361: 1639-1650, 2009.

254. **Xin G, Wang M, Jiao LL, Xu GB and Wang HY**. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. *Clin Chim Acta* 350: 35-39, 2004.

255. **Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B and Tolosa J**. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 16: 275-279, 2004.

256. **Younes N, Cleary PA, Steffes MW, de Boer IH, Molitch ME, Rutledge BN, Lachin JM and Dahms W**. Comparison of urinary albumin-creatinine ratio and albumin excretion rate in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1235-1242, 2010.

257. **Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND and Silva FG**. The aging kidney. *Kidney* 74: 710-720, 2008.

258. **Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancia G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V and Travert F**. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 32: 2068-2074, 2009.