

Kronisk nyresygdom

**Analysemetoder til bestemmelse af
glomerulær filtrationsrate og albuminuri
(del 1)**

og

**Rekommandationer for klinisk
evaluering, behandling og kontrol af
kronisk nyresygdom
(del 2)**

**Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab,
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, Dansk Selskab for
Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin.**

2024

Indhold

Indledning	5
Anvendte forkortelser:	7
Del 1	9
Rapportens rekommandationer (Del 1).....	10
Alment om bestemmelse af nyrefunktion	14
Nyrenes funktioner	14
Glomerulære filtrationsrate	14
Urin-protein eller -albuminudskillelse	15
Andre mål for nyrens funktioner.....	15
De enkelte metoder til bestemmelse af GFR	16
Bestemmelse af GFR med eksogene markører	16
Princip	16
Markører.....	16
Plasma clearance.....	16
Voksne (> 15 år)	16
Børn (< 15 år).....	17
Besvarelse	17
Fejlkilder	18
Kliniske indikationer.....	18
Rekommandationer	19
Bestemmelse af GFR baseret på kreatinin	20
Rationalet bag anvendelse af kreatininmålinger til vurdering af GFR	20
Kreatinin-clearance som mål for GFR.....	20
<i>Referenceinterval for kreatinin-clearance hos voksne (> 18 år)</i>	20
<i>Referenceinterval for kreatinin-clearance hos børn (< 18 år)</i>	20
<i>Fejlkilder ved anvendelse af kreatinin-clearance som mål for GFR</i>	20
P-Kreatinin som mål for GFR.....	21
Fejlkilder ved anvendelse af P-Kreatinin som mål for GFR:.....	22
Referenceintervaller for P-Kreatinin.....	22
Rekommandationer:	23
P-cystatin C som mål for GFR.....	24
Rationalet bag anvendelse af P-Cystatin C målinger til vurdering af GFR	24
P-Cystatin C som mål for GFR	24
Fejlkilder ved anvendelse af P-Cystatin C som mål for GFR.....	24
Referenceintervaller for P-Cystatin C.....	25
Rekommandationer:	26
P-Karbamid og GFR	27
Karbamid.....	27
Urin-clearance af karbamid.....	27
Rekommandationer	27
Estimeret glomerulær filtrations rate (eGFR)	28
eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos voksne.....	28
eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos børn og unge.....	31
eGFR på baggrund af P-Cystatin C hos voksne.....	31
eGFR på baggrund af P-cystatin C hos børn og unge.....	32
eGFR på baggrund af kombineret P-kreatinin, P-cystatin C og P-karamid hos børn og unge	33
Rekommandationer	33

Analysemetoder til bestemmelse af P-Kreatinin og U-Kreatinin	35
Analyseprincipper og standardisering.....	35
Bias og imprecision.....	35
Point-Of-Care Test (POCT)-udstyr.....	35
Analysemetoder til bestemmelse af Cystatin C	36
Analyseprincip	36
Standardisering og referencemateriale.....	36
Rekommandationer.....	36
Alment om albuminuri/proteinuri	37
Fysiologi	37
Klinisk betydning og klassificering af albuminuri hos voksne:.....	37
Proteinuri eller albuminuri hos voksne	38
Døgnurin eller spoturin hos voksne:	39
Albuminuri og proteinuri hos børn og unge (< 18 år)	40
Urinsamling over tid på børn (multiple vandladninger):	41
Rekommandationer:	41
Metoder til bestemmelse af proteinuri/albuminuri.....	42
Point of care test (POCT).....	42
Stix til bestemmelse af U-Albumin.....	42
Stix til bestemmelse af U-Protein	42
POCT testudstyr til bestemmelse af U-Albumin og U-Kreatinin	43
Laboriemetoder	43
U-Albumin	43
U-Protein.....	43
U-Kreatinin	43
Kvalitetskrav	43
U-Albumin	43
Referencemateriale.....	44
Svrapportering.....	44
Fejlkilder	44
Rekommandationer	45
Urinmikroskopi.	46
Rekommandationer	46
Del 2.....	47
Rapportens rekommandationer (Del 2).....	48
Voksne >18 år	54
Formål og grundlag for vejledningen.....	54
Generelt om Nyresygdom	54
Kronisk nyresygdom.....	54
Kronisk nyresygdom hos voksne (≥ 18 år)	55
Forekomst	56
Progression, ændring i GFR og prognose ved kronisk nyresygdom.	56
Akut nyreskade	57
Rekommandationer	58
Undersøgelse for kronisk nyresygdom	59
Rekommandationer	59
Udredning af patienter med kronisk nyresygdom.....	60
Undersøgelser.....	60

Rekommandationer	61
Behandling af patienter med kronisk nyresygdom	61
Overordnede behandlingsmål.	61
Behandling af renal grundsygdom	62
Livsstilsintervention.....	62
Kost	63
Rekommandationer	63
Blodtryksskontrol	64
Blodtryksmåling.....	64
Behandlingsmål.....	64
Valg af antihypertensiva	65
Rekommandationer	65
Anden nyrebeskyttende behandling.....	66
RAS-blokade til patienter i nyrebeskyttende øjemed uanset blodtryk.....	66
Rekommandationer	67
Behandling med natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2)-hæmmere	67
Andre effekter af SGLT2-hæmmere	69
Opstart og ophør af SGLT2-hæmmerbehandling.	70
Rekommandationer	70
Behandling med non-steroid mineralokortikoidreceptor antagonist.....	70
Rekommandationer	71
Metabolisk kontrol og anden behandling ved diabetes mellitus	71
Rekommandationer	72
Lipidsænkende behandling	72
Rekommandationer	72
Henvisning til nefrolog.	72
Undersøgelser før henvisning til nefrolog	73
Rekommandationer	74
Opfølgning og kontrol.....	75
Rekommandationer	76
Dosering af lægemidler og brug af nefrotoksika	76
Rekommandationer	77
Børn og unge (0-18 år).....	78
Grundlag for vejledningen	78
Kronisk nyresygdom hos børn og unge	78
Forekomst	80
Overordnede behandlingsmål.	80
Undersøgelse for kronisk nyresygdom	80
Henvisning af børn og unge med kronisk nyresygdom	81
Rekommandationer vedr. henvisning til pædiatrisk vurdering.....	81
Referencer	82

Indledning

Denne rapport er udarbejdet af repræsentanter fra Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, som har ønsket en opdatering af guidelines for vurdering og behandling af kronisk nyresygdom hos børn og voksne. Rapporten indeholder to hovedelementer, der omfatter rekommandationer for i:

- Del 1: Analysemetoder til vurdering af glomerulær filtrationsrate (GFR) og albuminuri (proteinuri)
- Del 2: Definition, klassifikation, identifikation, udredning, behandling, kontrol og henvisning ved kronisk nyresygdom. Denne del af vejledningen retter sig primært mod behandling af patienter, der oftest følges udenfor nefrologisk regi.

Rapporten har baggrund i en tidligere rapport ”Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri” udgivet af Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi i 2015 (1). Rapporten er opdateret på en række punkter:

- Vurdering af nye P-kreatinin/P-cystatin C baserede formler til estimering af GFR.
- Reviderede referenceværdier for P-kreatinin og P-cystatin C hos børn
- Udvidet afsnit vedr. rekommandationer for klinisk evaluering, behandling og kontrol af kronisk nyresygdom inkluderende nye behandlinger.
- Afsnittet om biomarkører udgår.

Hovedafsnittene indledes med et resume af anbefalingerne og følges af flere underafsnit, som alle afsluttes med en række rekommandationer på det beskrevne område.

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

Det er arbejdsgruppens indstilling, at delafsnit af rapporten løbende skal kunne opdateres på initiativ af de enkelte selskaber uden at involvere hele arbejdsgruppen under forudsætning af, at ændringerne i de opdaterede afsnit ikke berører procedurer, arbejdsgange eller det kliniske arbejde for medlemmerne af de øvrige selskaber.

Arbejdsgruppen har bestået af:

Henrik Birn, Formand for Dansk Nefrologisk Selskab (formand for arbejdsgruppen). Nyresygdomme, Aarhus Universitetshospital

Claus Bistrup, Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab. Nyremedicinsk afdeling, Odense Universitets Hospital

Rikke Borg, Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab. Nyremedicinsk afsnit, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.

Niels Henrik Buus, Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab, Nyresygdomme, Aarhus Universitetshospital

Mads Hornum, Medlem af Dansk Nefrologisk Selskabs Bestyrelse. Afdeling for Nyresygdomme, Rigshospitalet

Morten Buus Jørgensen, Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab. Afdeling for Nyresygdomme, Rigshospitalet

Morten Kofod Lindhardt, Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab. Nefrologisk afsnit, Holbæk Sygehus

Kristine Dyhr Schandorff, Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab. Nyremedicinsk afdeling, Herlev Hospital

Charlotte Strandhave, Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab. Nyremedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Mette Neland, Udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab. H.C. Andersen Børne- og Ungehospital, Odense Universitetshospital

Ida Maria Schmidt, Udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab, Afdelingen for Børn og Unge, Rigshospitalet

Tove Kristjansen, Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin. Speciallæge i almen medicin, Odense.

Peter Rossing, Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab. Steno Diabetes Center, København

Søren Andreas Ladefoged, Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Peter Hovind, Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin. Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling, Bispebjerg Frederiksberg Hospital,

Anvendte forkortelser:

ACE-I: Angiotensin converting 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

CALIPER: Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals

CAKUT: Congenital anomalies of kidney and urinary tract

CANVAS: The Canagliflozin Cardiovascular Assessment

CKD: Chronic kidney disease (kronisk nyresygdom)

CREDENCE: Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation

CRM: Certified Reference Material

CRP: C-reaktivt protein

DAPA-CKD: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

DECLARE: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events

DTPA: Diethylen-triamin-penta-eddikesyre

EC4: European Communities Confederation of Clinical Chemistry

EDTA: Etylen-diamin-tetra-eddikesyre

EMPA-KIDNEY: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

EMPA-REG: The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose

eGFR: Estimeret GFR

GFR: Glomerulær filtrationsrate

HbA1c: Hæmoglobin A1c

IDMS: Isotope dilution mass spectrometry

JCTLM: Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

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

NIST: National Institute of Standards and Technology

NKDEP: National Kidney Disease Education Programme

NSAID: non-steroid, antiinflammatoriske lægemidler

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

P-: Plasma-

PCSK9: Proprotein-konvertase-subtilisin/kexin-type 9

POCT: Point-Of-Care Test

RAS: Renin-angiotensin system

SGLT2: Natrium (sodium)-glucose-cotransporter 2

SRM: Serum Reference Material

PAWG: Proteinuria Albuminuria Working Group

U-: Urin-

Kronisk nyresygdom

Del 1

Analysemetoder til bestemmelse af GFR og albuminuri.

**Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab,
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, Dansk Selskab for
Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin.**

2024

Rapportens rekommandationer (Del 1)

Nedenfor er resumeret del 1 af rapportens rekommandationer.

Bestemmelse og estimering af GFR:

Bestemmelse ved eksogene markører

- Plasma clearance af [^{99m}Tc]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 nydiagnosticeret nyresygdom hos børn > 1 år (se nedenfor).
- GFR anbefales opgivet i såvel ml/min som ml/min/1,73m² og relateret til et referenceområde.
- 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. Det bør fremgå af svaret, om der er foretaget korrektion for ekstrarenal clearance. Ved gentagne målinger bør anvendes samme korrektion.

Der anbefales, at der gennemføres en standardisering af undersøgelsesteknikken hos børn, herunder især antal og tidspunkterne for udtagning af blodprøver. *Bestemmelse ved P-kreatinin og/eller P-cystatin C*

For voksne ≥18 år:

- P-Kreatinin kan anvendes som mål for GFR og skal altid ledsages af eGFR som beregnes med CKD-EPI_{krea,2009} formlen uden racekorrektion.
- P-Cystatin C kan anvendes som mål for GFR, når der anvendes en standardiseret målemetode, og bør ledsages af et eGFR som baseres på 2012 CKD-EPI_{cysC}-ligningen uden racekorrektion.
- GFR-estimerer baseret på P-Cystatin C kan med fordel anvendes ved tilstande med så nedsat muskelmasse, at et estimat baseret på P-Kreatinin skønnes for upålideligt.
- eGFR baseret på en kombination af P-Cystatin C og P-kreatinin anvendes supplerende eller som alternativ til eGFR_{krea,2009} og 2012 CKD-EPI_{cysC}.
- Bestemmelse af GFR ved kreatinin-clearance anbefales kun hos personer, hvor eGFR skønnes upålideligt, og som kan gennemføre pålidelig urinopsamling.
- 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. Rapportering af eGFR bør ledsages af en beslutningsgrænse på ≥60 ml/min/1,73m².
- P-Karbamid kan ikke anbefales som markør for GFR.

For børn og unge 1-18 år:

- P-Kreatinin kan anvendes som mål for GFR
- P-Cystatin C kan anvendes som mål for GFR, når der anvendes en standardiseret målemetode.
- eGFR bør beregnes på baggrund af en af følgende 3 formler:

- Kid_{krea} formlen (inputvariable: P-Kreatinin, køn, alder og højde) i alderen 1-17 år
For unge 17-18 år anvendes CKD-EPI $_{krea,2009}$ -formlen,
- Kid_{CysC} formlen (inputvariable: P-Cystatin C) Alder 6-18 år
- CKiD $_{krea-cysC}$ -formel (inputvariable: P-Kreatinin, P-Cystatin C, P-Karbamid, køn og højde).
Alder 1-18 år
- De enkelte laboratorier bør etablere mulighed for ordination og rapportering af eGFR på basis af Kid_{krea} , Kid_{CysC} 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 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 for børn 1-18 år rapporteres som den numeriske værdi ved $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, og som ” $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ” ved værdier $> 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Rapportering af eGFR bør ledsages af en beslutningsgrænse på $\geq 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$

For børn 0-1 år:

- P-Kreatinin kan anvendes som mål for GFR
- P-Kreatinin skal ledsages af et alders- og kønskorregeret referenceinterval.

Bestemmelse af albuminuri/proteinuri:

For voksne ≥ 18 år

- Proteinuri kan diagnosticeres ved en Urin (U)-Albumin/Kreatinin ratio. Ved mistanke om sjældne tilstande domineret af non-albumin proteinuri kan U-Protein/Kreatinin ratio-bestemmelse supplere ovennævnte.
- En friskladt morgenurin (spoturin) foretrækkes til bestemmelse af U-Albumin/Kreatinin ratio, men en tilfældig spoturin kan anvendes.
- Urin-stix bør ikke anvendes til diagnosticering eller kvantitering af proteinuri/albuminuri. En positiv stix bør bekræftes ved en kvantitativ metode.
- Ved mistanke om nefrotisk albuminuri ($> 2200 \text{ g/døgn}$) bør albuminudskilleleshastigheden kvantiteres mere præcist ved døgnurinopsamling.
- Albuminuri klassificeres som:
 - 1) Normal til let ($< 30 \text{ mg/døgn}$ eller $< 30 \text{ mg/g}$).
 - 2) Moderat ($30 - 300 \text{ mg/døgn}$ eller $30-300 \text{ mg/g}$).
 - 3) Svær ($300 - 700 \text{ mg/døgn}$ eller $300-700 \text{ mg/g}$).
 - 4) Meget svær ($700 - 2200 \text{ mg/døgn}$ eller $700-2200 \text{ mg/g}$).
 - 5) Nefrotisk albuminuri ($> 2200 \text{ mg/døgn}$ eller $> 2200 \text{ mg/g}$).

For børn og unge <18 år:

- Proteinuri diagnosticeres og kvantiteres som en U-Albumin/Kreatinin ratio.
- En friskladt morgenurin (spoturin) foretrækkes til bestemmelse af U-Albumin/Kreatinin ratio, men en tilfældig spoturin kan anvendes.
- Urin-stix bør ikke anvendes til diagnosticering eller kvantitering af proteinuri/albuminuri. En positiv stix bør bekræftes ved en kvantitativ metode
- Proteinuri defineres ved forhøjet U-Albumin/Kreatinin ratio eller U-Protein-udskillelse som anført i tabel 4 nedenfor.

Vedr. analysemetoder og rapportering:**Bestemmelse af GFR med eksogene markører**

- GFR anbefales opgivet i såvel ml/min som ml/min/1,73m² og 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. Det bør fremgå af svaret, om der er foretaget korrektion for ekstrarenal clearance.
- Der anbefales, at der gennemføres en standardisering af undersøgelsesteknikken hos børn, herunder især antal og tidspunkterne for udtagning af blodprøver.

Bestemmelse af GFR med P-kreatinin og P-cystatin C:

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

Bestemmelse af albuminuri:

- U-Albumin/Kreatinin ratio og U-Protein/Kreatinin ratio skal angives i mg pr. g kreatinin og skal altid rapporteres med et kvantitativt svar. Beregning af ratio gennemføres med angivelse af < eller >, hvis et af de indgående resultater er lavere end 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 positiv stix bør bekræftes ved en kvantitativ metode.

Alment om bestemmelse af nyrefunktion

Nyrernes funktioner

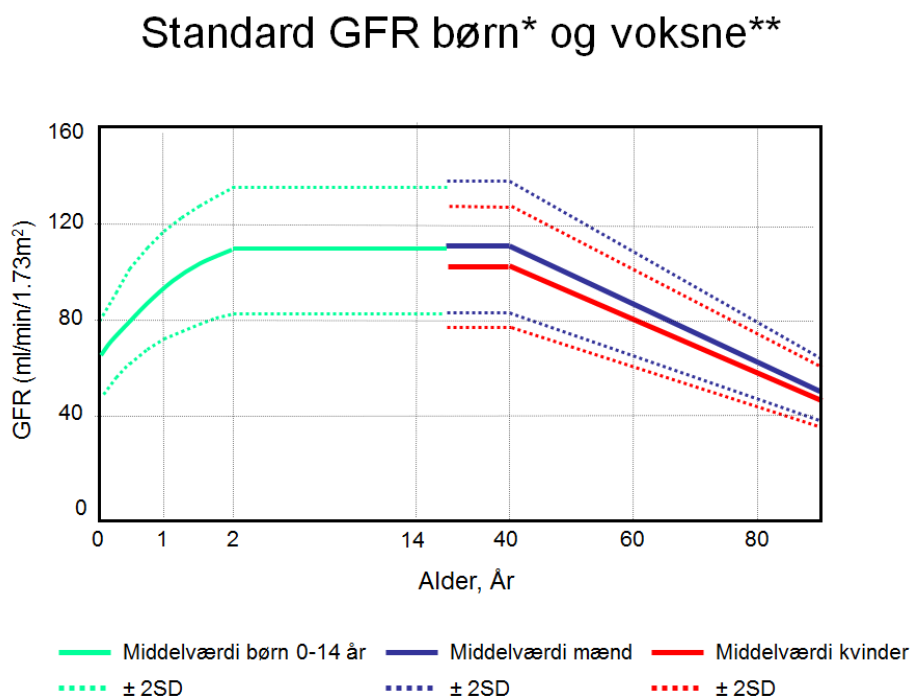
Nyrerne varetager en lang række essentielle, fysiologiske funktioner relateret til deres ekskretoriske, endokrine og metaboliske egenskaber. Nyrene har afgørende betydning for regulering af væskefasernes osmolalitet, volumen samt elektrolyt- og syre-base-balancen. De er hovedansvarlige for fjernelse 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 filtrationshastighed 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, og man derfor bør anvende begrebet GFR, når der refereres hertil.

GFR udtrykkes som det volumen ultrafiltrat, der dannes i nyrenes 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 $1,73\text{m}^2$. 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 (2). 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* (3) og voksne** (4).

Urin-protein eller -albuminudskillelse

U-protein eller U-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 (5). 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 (6). En døgnurinopsamling anses almindeligvis for ”guld standard” til bestemmelse af urin-protein eller -albuminudskillelsen, men er besværlig og behæftet med betydelig risiko for fejlopsamling. Metoder baseret på spot-urinopsamling er dog etableret og valideret og kan derfor anvendes hos langt de fleste personer.

Andre mål for nyrens funktioner

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 tørsteprobe samt plasma- og urin-osmolalitet kan bruges til at vurdere nyrens koncentreringsevne. Urin pH anvendes til vurdering af nyrenes acidificeringsevne. Bestemmelse af den fraktionelle natriumudskillelse og transtubulære kaliumgradient indgår i vurdering af nyrens transport af kationer, mens P-Fosfat, P-Parathyrin, og B-

Hæmoglobin indgår i vurdering af nyrens endokrine funktioner. Billeddiagnostiske undersøgelser kan anvendes til vurdering af anatomiske og fysiologiske forhold.

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. Ideelt bestemmes GFR som et stofs urin clearance under konstant infusion, defineret ved forholdet mellem udskilleleshastighed i urinen og plasmakoncentrationen. Kvantitativ urinopsamling er ofte svært at gennemføre og dermed upålidelig, hvorfor der sædvanligvis anvendes en teknik, hvor et stof 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 (7).

Markører

I Danmark anvendtes tidligere [⁵¹Cr]Cr-EDTA til bestemmelse af GFR, men da dette ikke længere kan skaffes i Danmark, er man overgået til at anvende [^{99m}Tc]Tc-DTPA (8). DTPA opfylder tilnærmelsesvis kravene til et ideelt filtrationsstof og er mærket med en radioaktiv isotop, som ved henfald udsender gammastråling således, at koncentrationen kan bestemmes ved simpel tælling af plasmaprøver i en gammatæller. Det er også muligt at anvende iohexol (OmnipaqueTM 300) eller andre røntgenkontraststoffer som udskilles alene ved glomerulær filtration (9), hvilket er en veletableret metode i Sverige og Norge og mange europæiske lande, men i Danmark indtil nu kun bruges ved videnskabelige projekter (10-12). Der anvendes plasmaprøver eller dried blood spot kapillær prøver til både børn og voksne (13, 14), inklusiv nyretransplanterede (9) og prøverne analyseres for iohexol med HPLC metoden.

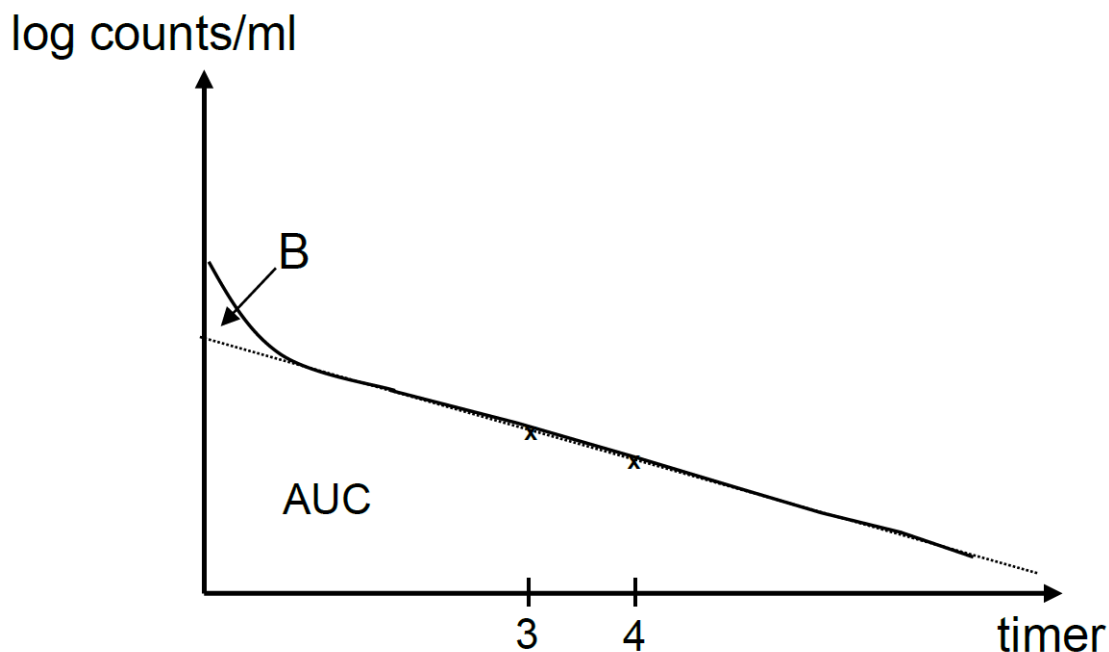
Plasma clearance

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. Efter en fordelingsfase på godt et par timer vil udskillelsen foregå monoeksponentielt.

Voksne (> 15 år)

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 (15). GFR overestimeres, såfremt beregningen alene hviler på tidlige prøver. Arealet under koncentrationskurven bestemmes ud fra den antagelse, at koncentration falder monoeksponentielt (Figur 2). Koncentrationstidsintegralet af den monoeksponentielle kurve er dog lavere end den faktiske plasmakurve, hvilket medfører, at den beregnede clearance, overestimerer GFR. Der kompenseres empirisk for dette. En forudsætning for GFR bestemmelse er, at patienten er i steady state. Plasma clearance af [^{99m}Tc]Tc-DTPA kan alternativt bestemmes ved blot en enkelt

blodprøve udtaget typisk 3-4 timer efter injektion. Denne metode kan anvendes rutinemæssigt hos de fleste patienter med skønnet GFR >30 ml/min, såfremt patienten ikke har et udvidet ekstracellulærvolumen som for eksempel ascites (se fejkilder). Ved anvendelse af blot en enkelt blodprøve reduceres pålideligheden af den beregnede GFR (16, 17).



Figur 2. Plasmaforsvindingskurve hos en voksen efter enkelt injektion af [^{99m}Tc]Tc-DTPA. 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.

Børn (< 15 år)

Hos børn udtages blodprøver efter 5, 15, 60, 90, 120 minutter, hvorfor der ikke efterfølgende skal korrigeres for manglende tidlige prøver (18). Plasma clearance af [^{99m}Tc]Tc-DTPA kan også hos børn bestemmes ud fra en enkelt blodprøve efter 2 timer, hvor bestemmelsen – som hos voksne - bliver behæftet med mere usikkerhed.

Besvarelse

GFR varierer med køn, alder og legemsstørrelse, hvorfor den udtrykkes som en normeret værdi i forhold til standard legemsoverflade ($1,73 \text{ m}^2$) og afgives i forhold til et referenceområde (4). Opmærksomheden henledes på, at GFR er påvirkelig af menstruationscyklus, visse farmaka, indtagelse af større proteinrige måltider, væskerestriktion, tobaksrygning og fysisk aktivitet, hvorfor omstændighederne bør standardiseres mest muligt ved undersøgelsen.

Fejlkilder

- Problemer ved kvantitativ injektion (spild, sprøjtevejning, subkutaninjektion, skylning af i.v. adgang).
- Problemer ved prøvetagning (forurening og fortynding af prøvemateriale, mangelfuld bortkast af spild fra slanger eller i.v. adgang).
- Infusion og transfusion mellem tidspunkt for tracer injektion og blodprøvetagning.
- Radioaktivitet i blodprøve fra anden nuklearmedicinsk undersøgelse.
- 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 (19, 20). Er dette tilfældet, bør prøver tages efter 5 og 24 timer. Mere nøjagtigt er det dog formentligt at supplere med urinopsamling for direkte bestemmelse af urin- og dermed renal clearance.
- GFR overvurderes også, hvis der ikke tages sene blodprøver ved beregning af GFR hos patienter med betydeligt nedsat GFR (< 15 ml/min/1,73 m²). Ved forventet lav GFR (<15 ml/min/1.73m²) bør der derfor foretages sene prøver efter 24 timer.

Bestemmelse af GFR ved plasma-clearance af [^{99m}Tc]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 og for den ca. 10 % lavere clearance af [^{99m}Tc]Tc-DTPA sammenlignet med inulin.

Dag til dagvariationen for bestemmelse af GFR med [⁵¹Cr]Cr-EDTA udtryk som variationskoefficient er fundet til at være 4% (21). Der findes ikke tilsvarende data for [^{99m}Tc]Tc-DTPA.

Kliniske indikationer

Bestemmelse af GFR med eksogene markører anvendes, når der er behov for et meget pålideligt måleresultat. Det kan f.eks. 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 (22).
- Før og efter kirurgiske indgreb på nyrer og urinveje med et formål at forudsige fald i GFR og eventuelt 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.
- Før levende-donor nyredonation.
- Personer 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 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 [^{99m}Tc]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 nydiagnosticeret nyresygdom hos børn > 1 år (se nedenfor).
- GFR anbefales opgivet i såvel ml/min som ml/min/1,73m² og 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. Det bør fremgå af svaret, om der er foretaget korrektion for ekstrarenal clearance. Ved gentagne målinger bør anvendes samme korrektion.
- 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 så længe muskelmassen er konstant. Kreatinin filtreres frit i nyrenes 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 nyrene, 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 udskilleleshastigheden og plasmakoncentration:

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

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

70-150 ml/min (23).

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

Der findes ikke publicerede referenceintervaller for kreatinin-clearance hos børn, der kan anvendes sammen med nutidens analysestandardisering af kreatininanalyser.

Fejlkilder ved anvendelse af kreatinin-clearance som mål for GFR

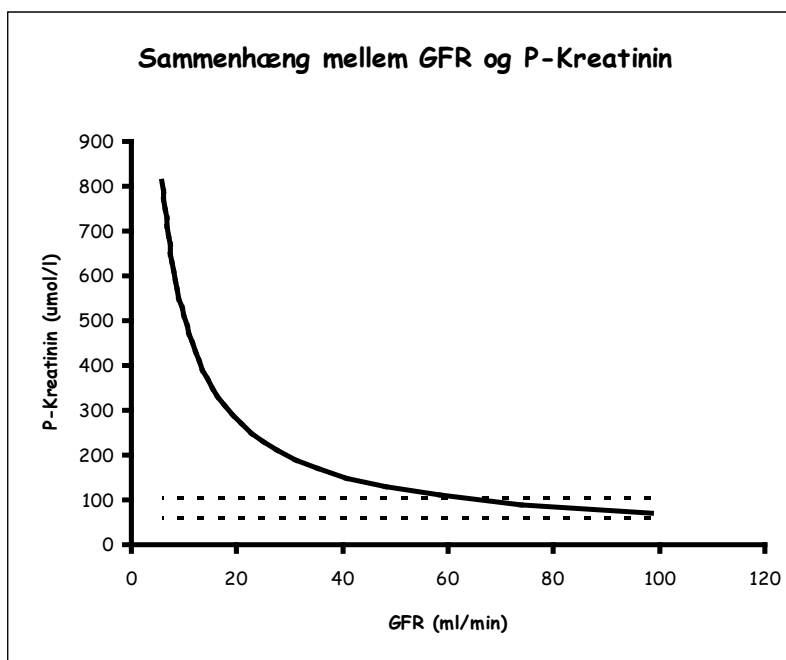
Siden Popper og Mandel i 1937 udviklede anvendelsen af endogen kreatinin-clearance til estimering af GFR (24), har metoden været meget anvendt i daglig klinik på trods af de usikkerheder, der er forbundet med bestemmelsen og tolkningen. Usikkerhederne knytter sig især til opsamling af urin over tid og kreatinins varierende sekretion i nyrenes proximale tubuli:

- Bestemmelse af kreatinin-clearance kræver opsamling af urin over tid, typisk i form af døgnurin. Flere studier har vist, at der i mange tilfælde er så store usikkerheder forbundet med opsamling af døgnurin, at det invaliderer undersøgelsen (25-27).

- Under normale forhold secernerer 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 relative tubulære sekretion af kreatinin stiger, således, at kreatinin-clearance kan antage det dobbelte af inulin-clearance (28).
- Den tubulære sekretion af kreatinin hæmmes af visse medikamina f.eks. cimetidin, trimetoprim og cisplatin. Behandling med disse stoffer medfører derfor, at forskellen mellem kreatinin-clearance og inulin-clearance bliver mindre. Cimetidin har været anvendt til at forbedre GFR-estimatet ved en kreatinin-clearance, men har dog aldrig vundet større udbredelse (29).

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 (25, 27), anvendes P-Kreatinin almindeligvis alene til vurdering GFR enten ved at udregne eGFR (se nedenfor) eller ved at sammenholde P-Kreatinin med et referenceinterval (Figur 3). Vurdering af GFR på baggrund af P-Kreatinin kræver, at der tages højde for patientens kreatininproduktion. Dette søges 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 (30, 31), som bliver mere markante fra puberteten til voksenalderen. I voksenlivet holder P-Kreatinin sig typisk konstant på trods af, at den gennemsnitlige muskelmasse falder med alderen førende til faldende kreatinin produktion. Det skyldes at man normalt ser et samtidigt fald i GFR med alderen (32, 33). Referenceintervallerne for P-Kreatinin er således konstante fra 18 år og opefter både for kvinder og mænd (Tabel 1).



Figur 3 Sammenhæng mellem GFR og P-Kreatinin. Området mellem de stiplede linjer repræsenterer referenceintervaller for P-Kreatinin for mænd i alderen over 18 år.

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

- Patienter med nedsat muskelmasse, f.eks. som følge af kronisk sygdom, længerevarende kortisolbehandling, lammelser, muskelsygdomme, 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 hurtige ændringer i GFR, herunder akut nyreskade.
- Patienter, der indtager præparater, som påvirker udskillelse af kreatinin i nyrerne (f.eks. trimetoprim).
- Indtagelse af kreatin og kødholdige måltider, især kød behandlet ved høje temperaturer i længere tid, vil medføre stigning i P-Kreatinin og dermed en underestimering af GFR.
- Den reciproke sammenhæng mellem P-Kreatinin og GFR (Figur 5) 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 når denne er tæt ved det normale.
- 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 (34). Kreatinindannelsen falder også med stigende P-Kreatinin. Mekanismen bag dette er ukendt (34-36). Både den ekstrarenale udskillelse og faldet i kreatinindannelse medfører en overestimering af GFR.

Referenceintervaller for P-Kreatinin

I det nordiske referenceinterval projekt (32) er der fastsat referenceintervaller for voksne (> 18 år) for P-Kreatinin (Tabel 1). Referencepopulationen bestod af voksne mellem 18 og 91 år (15% af referencepopulationen var over 70 år). På basis af en litteraturgennemgang er der tillige fastsat nationale referenceintervaller for P-Kreatinin i 0-18 års alderen (37). Alle referenceintervaller er bestemt med P-Kreatinin-metoder sporbare til IDMS referencemetoden.

Alder	Anbefalede reference-intervaller i Danmark 2015 ($\mu\text{mol/l}$) (37)	Ny litteratur vedr. referenceintervaller ($\mu\text{mol/l}$) (38)	Nye, anbefalede reference-intervaller i Danmark ($\mu\text{mol/l}$)*
0 - 1 dage	37 – 81	48 – 95	48 – 95
1 - 3 dage	29 – 69		29 – 69
3 - 7 dage	21 – 58		21 – 58
7 - 14 dage	21 – 46		21 – 46
14 – 2 mdr	17 – 41	11 – 28	11 – 28
2 mdr – 1 år	14 - 34		14 - 34
1 – 3 år	15 - 31		15 - 31
3 – 5 år	23 - 37		23 - 37
5 – 9 år	K 28 - 50 M 26 - 49		K 28 - 50 M 26 - 49
9 – 11 år	K 32-58 M 31-59		K 32-58 M 31-59
11 – 14 år	K 34-62 M 39-68		K 34-62 M 39-68
14 – 18 år	K 41-80 M 52-93		K 41-80 M 52-93
>18 år	K 45-90 M 60-105		K 45-90 M 60-105

Tabel 1. Anbefalede referenceintervaller for P-Kreatinin i Danmark (2,5 og 97,5 percentiler; K = kvinder/piger; M = mænd/drenge).

Rekommandationer:

For voksne ≥ 18 år:

P-Kreatinin kan anvendes som mål for GFR og skal altid ledsages af eGFR som beregnes med CKD-EPI_{krea,2009} formlen uden racekorrektio n (se nedenfor).

- P-Kreatinin skal ledsages af et alders- og kønskorregeret referenceinterval.
- Bestemmelse af GFR ved kreatinin-clearance anbefales kun hos personer, hvor eGFR skønnes upålideligt, og som kan gennemføres sikker urinopsamling.

For børn og unge 1-18 år:

- P-Kreatinin kan anvendes som mål for GFR
- P-Kreatinin skal ledsages af et alders- og kønskorregeret referenceinterval.
- Bestemmelse af GFR ved kreatinin-clearance anbefales kun hos personer, hvor eGFR skønnes upålideligt, og som kan gennemføre pålidelig urinopsamling.
- Det anbefales, at laboratorier etablerer mulighed for ordination og rapportering af eGFR på basis af CKiD_{krea} og/eller CKiD_{krea-cysC}-formlerne (se nedenfor).

For børn 0-1 år:

- P-Kreatinin kan anvendes som mål for GFR
- P-Kreatinin skal ledsages af et alders- og kønskorregeret referenceinterval.

- Der findes ikke formler til udregning af eGFR for børn < 1 år

P-cystatin C som mål for GFR

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 (39). Cystatin C produceres med konstant hastighed i alle kerneholdige celler (40). Koncentrationen af Cystatin C i plasma er i modsætning til kreatinin uafhængig af muskelmassen (41). På grund af den lave molekylvægt filtreres cystatin C frit i glomeruli, hvorefter det reabsorberes og kataboliseres i nyrens proximale tubuli (42, 43). Dermed opfylder cystatin C mange af kriterierne for en endogen markør til estimering af GFR (44). P-Cystatin C afhænger således primært af GFR (45), selvom der er en vis GFR-uafhængig, ekstrarenal elimination (41). P-Cystatin C er høj ved fødslen men falder indenfor de første levemåneder (46, 47). 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 typiske, aldersrelaterede fald i GFR (48, 49).

P-Cystatin C som mål for GFR

P-Cystatin C kan anvendes til estimering af GFR (45), hvilket har været kendt i mere end 25 år. P-Cystatin C er valideret som markør for GFR i en række 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 korreleret til GFR bestemt ved exogene markører i en række studier. En metaanalyse baseret på 54 studier såvel som nyere studier konkluderer, at P-Cystatin C er en bedre markør for GFR end P-Kreatinin. Forfatterne forklarer primært dette ud fra det forhold, at P-Cystatin C er uafhængig af muskelmassen (50, 51). P-Cystatin C er således velegnet som mål for GFR hos patienter, hvor GFR-estimerer baseret på P-Kreatinin er en mindre pålidelige f.eks. hos patienter med reduceret muskelmasse pga. amputationer, paraplegi, levercirrhose eller hjerteinsufficiens. KDIGO anfører, at GFR-estimerer baseret på P-Cystatin C tillige med fordel kan anvendes hos patienter med estimeret GFR mellem 45 og 59 ml/min (52). P-Cystatin C er, som P-Kreatinin, en risikomarkør for kardiovaskulær sygdom og risiko for død (53).

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 uafhængig af GFR (54, 55). Andre studier har dog ikke kunnet vise sammenhæng mellem inflammation og P-Cystatin C (41, 56, 57)
- P-Cystatin C er afhængig af stofskiftet, 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 (58, 59)
- Glukokortikoidbehandling øger koncentrationen af P-Cystatin C, og øgningen er dosisrelateret (60).

- Der er en vis ekstrarenal elimination af cystatin C, som er uafhængig af GFR (41). Betydningen heraf er usikker, men synes ikke afgørende for den kliniske brug af cystatin C.

Referenceintervaller for P-Cystatin C

Der er publiceret to studier med referenceintervaller for P-Cystatin C baseret på raske børn i alderen 0-19 år baseret på analysemetoder kalibreret til den internationale standardisering fra 2010 (47, 61). Der er ligeledes publiceret et studie med referenceintervaller for voksne. Det er udført i Danmark og baseret på raske bloddonorer i alderen 17-66 år (62). Der er ikke fundet kønsforskelle i de 2 studier. Med udgangspunkt i disse studier anbefales, at der fastsættes nationale referenceintervaller for P-Cystatin C (Tabel 2).

Reference	Ny litteratur vedr. referenceintervaller			Anbefalede referenceintervaller i Danmark **
Reference	(62)	(47)	(61)	Anbefalede referenceintervaller i Danmark
Antal	N=299	N=1.917	N=6.217	
Population	Raske bloddonorer, 17-66 år	0-1 år: Tilsyneladende raske børn fra fødeafdelinger og udvalgte ambulatorier. 1-19 år: Raske børn	Populationsbaseret kohortestudie	
Geografisk lokalisation	Danmark	Canada	Tyskland	
Alder	Referenceintervaller (mg/l)			
0-1 mdr.		1,49-2,85	K 0,80-1,30 M 0,80-1,33	1,49-2,85
1-5 mdr.		1,01-1,92		1,01-1,92
5 mdr-1 år		0,75-1,53		0,75-1,53
1-2 år		K 0,60-1,20 M 0,77-1,85	0,74-1,22*	0,74-1,22
2 - 3 år		0,62-1,11	0,67-1,10*	0,67-1,10
3 - 10 år			0,64-1,10*	0,64-1,10
10 – 18 år			K 0,61-1,16* M 0,66-1,24*	K 0,61-1,16 M 0,66-1,24
18-120 år	0,61-1,01			0,61-1,01

Tabel 2. Anbefalede referenceintervaller for P-Cystatin C i Danmark (2,5 og 97,5 percentiler; K = kvinder/piger; M = mænd/drenge. * Alders- og kønsgrupper i originalartiklen er sammenlagt. Referenceintervaller fastlagt som lavest 2,5 og højeste 97,5 percentil i aldersgrupperne.** Farver indikerer kilderne til de anbefalede referenceintervaller.

Rekommandationer:

- P-Cystatin C kan anvendes som mål for GFR, når der anvendes en standardiseret målemetode.
- Rapportering af P-Cystatin skal hos voksne altid ledsages af et estimeret GFR baseret på P-Cystatin C (se nedenfor).
- P-Cystatin C skal ledsages af et alderskorrigeret referenceinterval.
- GFR estimerer baseret på P-Cystatin C kan anvendes ved tilstande med en for alderen så afvigende muskelmasse, at et estimat baseret på P-Kreatinin i den konkrete situation skønnes for upålidelig.

P-Karbamid og GFR

Karbamid

Karbamid filtreres frit i nyrerne, men undergår en betydelig tubulær reabsorption.

Plasmakoncentrationen af karbamid er, foruden GFR, afhængig af mange forskellige forhold f.eks.

- Katabolisme
- Gastrointestinal blødning
- Infektion
- Steroidbehandling
- Proteinindtag i kosten/ernæringstilstand
- Leverfunktion
- Hydreringsgrad

P-Karbamid er således en dårlig markør for GFR. I mangel af bedre mål anvendes P-Karbamid undertiden 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 og kan ikke anbefales til vurdering af GFR.

Rekommandationer

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

Estimeret glomerulær filtrations rate (eGFR)

GFR kan estimeres på basis af P-Kreatinin, P-Cystatin C og/eller andre filtrerede, endogene plasma markører ved hjælp af empirisk udviklede formler (estimeret GFR, eGFR). Hovedformålet med beregning af eGFR er 1) at omsætte plasmakoncentrationen af kreatinin, cystatin C (eller andre markører) 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-markøren. eGFR angives typisk som ml/min korrigeret til en standard legemsoverflade på 1,73 m².

eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos voksne

Siden publicering af KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease i 2002 (63) 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 (for nærmere beskrivelse af kronisk nyresygdom se del 2) (64). I Danmark er eGFR igennem mere end 10 år rapporteret systematisk ved enhver måling af P-Kreatinin hos personer >18 år. Det er vist, at automatisk rapportering af eGFR sammen med P-Kreatinin frem for P-Kreatinin alene øger detektionsraten af kronisk nyresygdom (65, 66). 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.

Der er gennem årene publiceret talrige formler og nomogrammer til estimering af GFR baseret på P-Kreatinin og andre patientvariable (67-70). Frem til 2015 anbefaledes i Danmark automatisk rapportering af eGFR baseret på den simplificerede 4 variabel Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formel (71), dog uden korrektion for race (black race). Formlen bygger på P-Kreatinin målinger sporbare til den internationale referencemetode fra 2006. Fra 2015 anbefaledes MDRD-formlen erstattet af Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formelen (CKD-EPI_{krea,2009}-formlen, se nedenfor) (72), ligeledes baseret på P-kreatinin, alder og køn, uden korrektion for race (1). Anbefalingen var i overensstemmelse med internationale guidelines (67, 73).

CKD-EPI_{krea,2009}-formlen for personer over 18 år uden racekorrektion:

Kvinder:

P-Kreatinin ≤ 62 µmol/l:

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

P-Kreatinin > 62 µmol/l:

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

Mænd:

P-Kreatinin ≤ 80 µmol/l:

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

P-Kreatinin > 80 µmol/l:

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

(eGFR i ml/min/1.73m², P-Kreatinin i µmol/l, alder i år)

Formlen er udviklet på basis af et poollet datasæt fra 10 studier med i alt 8254 deltagere og efterfølgende er valideret i et separat datasæt med 3896 deltagere fra 16 studier. Dette viste en mindre, bias i forhold til MDRD formlen, specielt ved $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (middeldifference $-5,0$ vs $-2,5$), en lidt bedre præcision og en mindre bias ($eGFR$ inden for $\pm 30\%$ af målte GFR : $80,6\%$ vs $84,1\%$ for hhv. MDRD og $CKD-EPI_{krea}$). Efterfølgende studier, herunder studier på ældre over 70 år (74) har bekræftet dette. Flere undersøgelser tyder på at $CKD-EPI_{krea}$ -formlens performance målt på bias og akkuratess 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 (73).

Korrektionen for race afspejler, at personer af afroamerikansk oprindelse (black race) ved et givent P-Kreatinin har et højere GFR formodentligt 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 $CKD-EPI_{krea,2009}$ formlens performance, om end det i nogen grad kan forklares ved geografiske forskelle i levevis end egentlig racemæssige forhold (75). Som nævnt er der ikke ved systematisk rapportering af $eGFR$ fra de klinisk biokemiske afdelinger korrigeret for race. Baggrunden herfor er primært, at race i modsætning til alder og køn (baseret på cpr. nr.) ikke fremgår af de data, der tilgår de kliniske biokemiske afdelinger ved bestilling af P-kreatinin, hvorfor korrektionen ikke er mulig ved automatisk rapportering af $eGFR$. Det pointeres dog, at man ved patienter af afroamerikansk oprindelse skal være opmærksom på, at $eGFR$ forventeligt vil være ca. 15% højere end rapporteret (1).

Siden publicering af $CKD-EPI_{krea,2009}$ -formlen er der udviklet og valideret en række andre formler, hvoraf, Lund-Malmø (LM) formlen (76, 77) primært er baseret på en skandinavisk population, mens andre, primært baseret på en europæisk population, har haft til formål at kunne udstrække estimatet til også at omfatte børn < 18 år. Det gælder således Full age spectrum (FAS) formlen (78) og European Kidney Function Consortium (EKFC)-formlen (79). I modsætning til $CKD-EPI$ -formlen indgår race ikke i udtrykket, men i EKFC-formlen indgår i stedet en "rescaling" faktor, der for P-kreatinin afhænger af bl.a. race og køn. Med udgangspunkt i ønsket om at undgå raceforskelle i $eGFR$ -estimerer og dermed den potentielle risiko for forskelsbehandling i forhold til udredning og behandling er der udviklet en ny modificeret, racefri $CKD-EPI_{krea,2021}$ -formel (80). I et fælles udspil fra det Amerikanske Nefrologiske Selskab (ASN) og den amerikanske patientforening (NKF) anbefales det, at denne formel fremover anvendes ved rutinemæssig rapportering af $eGFR$ (81, 82). Anvendelsen af denne, nye racefri $CKD-EPI_{krea,2021}$ vil sammenlignet med den oprindelige $CKD-EPI_{krea,2009}$ indebære en større bias for ikke-sortede individer, der $eGFR$ overestimeres med ca. 4 ml/min/1,73m^2 (80, 83). Der er ikke i Europa konsensus om introduktion af den nye, racefri $CKD-EPI_{krea,2021}$ -formel, idet der efterlyses mere viden på området (84). Et studie på en blandet europæisk population bekræfter, at den nye racefri $CKD-EPI_{krea,2021}$ overestimerer GFR med 6 ml/min/1,73m^2 hos hvide europæere og underestimerer GFR med knap 4 ml/min/1,73m^2 hos sorte europæere (85). Parallelt hermed viser studier, at appliceringen af den nye formel på en europæisk population vil medføre en reklassifikation af mange patienter til en mindre grad af nyresygdom og en reduktion i prævalensen af kronisk nyresygdom (83). Tilsvarende ses en ca. 25% reduktion i prævalensen ved applicering af formlen på en dansk population af kronisk nyresyge patienter defineret på basis af laboratorieudtræk (86). Evnen til at forudsige såvel renal som kardiovaskulære outcomes er ens for den oprindelige og den nye racefri $CKD-EPI_{krea,2021}$ -formel, men kronisk nyresygdom vil baseret på den nye racefri $CKD-EPI_{krea,2021}$ være associeret med større 1-års mortalitet

og højere grad af komorbiditet, hvilket kan forklares ved, at den nye formel reklassificere mennesker med let grad af kronisk nyresygdom til ingen nyresygdom (86). Ovenstående har ført til, at såvel et ”Position statement fra the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (87) som en gruppe af hollandske, spanske, tyske franske og italienske eksperter (88) på nuværende tidspunkt ikke vil anbefale introduktionen af den nye racefri CKD-EPI_{krea,2021} i Europa, om end man anerkender værdien af at anvende samme formel i USA og Europa. I den europæiske analyse af overensstemmelsen mellem målt GFR og eGFR med anvendelse af den nye racefri CKD-EPI_{krea,2021} (85) indgik såvel svenske som norske populationer (N= 6610), men desværre er der ikke rapporteret særskilte resultater for disse populationer. Et dansk studie har på tilsvarende vis analyseret sammenhængen mellem målt GFR og eGFR baseret på henholdsvis den oprindelige CKD-EPI_{krea,2009}-formlen og den nye racefri CKD-EPI_{krea,2021} blandt 4688 personer, der i perioden 2010 til 2018 har fået målet GFR ved Aarhus Universitetshospital, idet hovedparten var patienter med cancersygdom (89). Studiet viser i modsætning til den europæiske analyse, relativ god overensstemmelse mellem målt GFR og den nye racefri CKD-EPI_{krea,2021}, når der sammenlignes med CKD-EPI_{krea,2009}-formlen fraset et lidt højere bias ved GFR <30 /min/1,73m². KDIGO fraråder i sine seneste guideline (90) korrektion for race ved beregning af eGFR, primært baseret på, at race som biologisk og kulturelt fænomen ikke er entydigt defineret. Som nævnt har race ikke indgået i rapportering af eGFR i Danmark, idet dette har været baseret på CKD-EPI_{krea,2009}-formlen med antagelse af ikke-sort race. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at denne rapportering bør fortsætte indtil der foreligger yderligere validering i danske og nordiske kohorter af andre og nyere racefri formler. Det vil være hensigtsmæssigt at sikre fælles nordisk og europæisk konsensus på området. Gruppen anbefaler derfor, at den nuværende rapportering med brug af den oprindelige CKD-EPI_{krea,2009}-formlen fastholdes indtil der foreligger supplerende viden.

Uanset formel vil tilstande hvor P-Kreatinin anses for et usikkert estimat af GFR også indebære, at eGFR baseret på P-Kreatinin kan afvige betydeligt fra faktisk GFR. Det gælder bl.a:

- 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/m²)(73).
- 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 nyrene (trimetroprim).
- 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 således en betydelig spændvidde i GFR indenfor en givet værdi af eGFR.

eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos børn og unge

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 (91). Formlen er siden testet og modificeret i utallige studier som beskrevet i en oversigt (92).

I et nyligt studie sammenlignes 6 forskellige formler for eGFR baseret alene på kreatinin og højde på en population af 3408 2-17 årige europæiske børn og unge med samtidigt målt og estimeret GFR (93). Her ses den tidligere anbefalede Schwartz formel $CKiD_{krea}$ at være mindre præcis end de øvrige. Formlen med mindst bias både i forhold til GFR-niveau og alder var Schwartz-Lyone formelen (94). Formlen er identisk med den tidligere når det gælder drenge > 13 år. For alle øvrige børn og unge ændres konstanten k fra 36.5 til 32.5. Det anbefales at man anvender den nye formel ved eGFR hvor alene P-kreatinin, højde, køn og alder er tilgængelig.

Schwartz-Lyone formelen (Kid_{krea}):

Piger 1-17 år og drenge 1-13 år

$$eGFR = 32.5 \times \text{højde}/P\text{-kreatinin}$$

Drenge 13-17 år

$$eGFR = 36.5 \times \text{højde}/P\text{-kreatinin}$$

(eGFR i ml/min/1.73m², højde i cm, P-Kreatinin i µmol/L)

For unge i alderen 17-18 år anbefaler arbejdsgruppen at CKD-EPI $_{krea,2009}$ -formlen anvendes til estimering af GFR

eGFR på baggrund af P-Cystatin C hos voksne

Estimeret GFR baseret på P-Cystatin C synes at være mindst 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 (95). Blandt 610 ældre patienter med målt GFR, var P-Cystatin C baserede estimater af GFR bedre end estimater baseret på P-Kreatinin alene (74). 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, 95, 96).

Tilsvarende P-Kreatinin, er der publiceret en række forskellige formler til estimering af GFR baseret på P-Cystatin C, valideret i forskellige kohorter (97). 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) (96). 2012 CKD-EPI $_{cysC}$ -formlen (se nedenfor) er baseret på måling af P-Cystatin C standardiseret i henhold til et internationalt referencemateriale (98, 99). Ialt 5352 patienter indgik i udvikling af formelen, 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:

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

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

(eGFR i ml/min/1.73m², P-Cystatin C i mg/l og alder i år.)

Der findes andre formler til beregning af eGFR baseret på P-Cystatin C, herunder den nyligt publicerede EKFC eGFR_{cys}, der er uafhængig af køn og race (100). Formlen er testet i forskellige populationer fra bl.a. Europa, Afrika og USA og er fundet mere præcis end 2012 CKD-EPI_{cysC}. Arbejdsgruppen anbefaler indtil videre uændret, at GFR estimerer baseret på P-Cystatin C og 2012 CKD-EPI_{cysC} anvendes ved tilstande med en for alderen så afvigende muskelmasse, at et estimat baseret på P-Kreatinin i den konkrete situation skønnes for upålideligt eller hvor validering af et estimat baseret på P-kreatinin i øvrigt skønnes indiceret.

Der er ligeledes udviklet formler til beregning af eGFR, hvor såvel P-Kreatinin som P-Cystatin C indgår, inklusiv 2012 CKD-EPI_{krea-cysC}. Denne formel giver et bedre estimat af GFR sammenlignet med eGFR baseret på henholdsvis 2012 CKD-EPI_{cysC} og CKD-EPI_{krea,2009} (96). I denne formel indgår race, og med udgangspunkt i samme betragtninger som beskrevet ovenfor (eGFR på baggrund af P-Kreatinin) er der i 2021 publiceret en ny, racefri formel til estimering af GFR baseret på såvel P-Kreatinin som P-Cystatin C (80). Denne formel viser med udgangspunkt i CKD-EPI kohorten bedre overensstemmelse med målt GFR på tværs af race, hvorfor der i de amerikanske anbefalinger indgår øget brug af måling af P-Cystatin C (81, 82). Formlen er endnu ikke valideret i større europæiske eller nordiske kohorter. Med baggrund i samme overvejelser som anført ovenfor (eGFR på baggrund af P-Kreatinin hos voksne) er det arbejdsgruppens opfattelse, at vi også i Danmark bør anvendes racefri kombinerede P/kreatinin og P-Cystatin C baserede formler til estimering af GFR, men at dette bør afvente yderligere validering og udredningsarbejde. Da estimerer baseret på såvel P-Kreatinin som P-Cystatin C generelt synes mere præcise end estimerer baseret på P-Cystatin C alene, anbefales, at estimatet baseres på begge, hvis ikke P-Kreatinin skønnes åbenbar fejlbetaget. I fald eGFR baseres på både P-Cystatin C og P-Kreatinin anbefales brug af 2012 CKD-EPI_{krea-cysC} uden brug af racekorrektion.

eGFR på baggrund af P-cystatin C hos børn og unge

Der er udviklet en række formler til estimering af GFR hos børn på basis af P-Cystatin C alene (101). Kun formler udviklet ved standardiseret måling af P-Cystatin C bør anvendes. I en sammenligning af 4 monovariabel cystatin C formler viste nedenstående formel af Berg et al sig at overestimere i meget beskeden grad (0-3 ml/min/1.73m²) ved GFR < 110 ml/min/1.73m² og underestimere 0-20 ml/min/1.73m² ved GFR > 110. Der var ingen bias i forhold til alder (93). Blandt både monovariabel og multivariabel formler for eGFR for børn og unge anbefaledes at anvende en valideret, monovariabel Cystatin C-formel. Da Berg_{CYST} er lavet i en svensk population foretrækkes denne anvendt i Danmark.

Berg_{CYST} formelen (Kid_{CysC}) (102):

Piger og drenge 6-18 år

$$e\text{GFR} = 91 \times \text{cystatin C}^{-1.213}$$

(eGFR i ml/min/1.73m², P-Cystatin C i mg/L)

eGFR på baggrund af kombineret P-kreatinin, P-cystatin C og P-karamid hos børn og unge

CKiD_{krea-cysC} er en formel til beregning af eGFR hos børn baseret på P-Kreatinin, P-Cystatin C, P-Karbamid, køn og højde (103). I sammenligning med 3 andre multivariable formler for eGFR er der sammenlignelig bias idet alle 4 overestimerer (3-5 ml/min/1.73m²) ved GFR < 70-90 ml/min/1.73m² og underestimerer (5-20 ml/min/1.73m²) ved GFR > 75-100 ml/min/1.73m² (93). Da der ikke er væsentlig forskel på de 4 formler anbefales det at fortsætte med den tidligere anbefalede CKiD_{krea-cysC}-formel. (67)

CKiD_{krea-cysC}-formlen (1-18 år):

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

(eGFR i ml/min/1.73m², højde i m, P-Kreatinin i µmol/l, P-Karbamid i mmol/l og P-Cystatin C i mg/l)

Rekommandationer**For voksne ≥18 år:**

- eGFR bør beregnes på baggrund af P-Kreatinin med CKD-EPI_{krea,2009}-formlen uden racekorrektio n og rapporteres sammen med P-Kreatinin.
- eGFR bør beregnes på baggrund af P-Cystatin C beregnes med 2012 CKD-EPI_{cysC}-ligningen og rapporteres sammen med P-Cystatin C. GFR-estimerer baseret på P-Cystatin C kan med fordel anvendes ved tilstande med så nedsat muskelmasse, at et estimat baseret på P-Kreatinin skønnes for upålideligt.
- eGFR baseret på på en kombination af P-Cystatin C og P-kreatinin anvendes supplerende eller alternativt til eGFR_{krea,2009} og 2012 CKD-EPI_{cysC}.
- 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. Rapportering af eGFR bør ledsages af en beslutningsgrænse på ≥60 ml/min/1,73m².

For børn og unge 1-18 år

- eGFR bør beregnes på baggrund af en af følgende 3 formler:
 - Kid_{krea} formlen (inputvariable: P-Kreatinin, køn, alder og højde) i alderen 1-17 år
For unge 17-18 år anvendes CKD-EPI_{krea,2009}-formlen,
 - Kid_{CysC} formlen (inputvariable: P-Cystatin C) Alder 6-18 år
 - CKiD_{krea-cysC}-formel (inputvariable: P-Kreatinin, P-Cystatin C, P-Karbamid, køn og højde). Alder 1-18 år
- De enkelte laboratorier bør etablere mulighed for ordination og rapportering af eGFR på basis af Kid_{krea}, Kid_{CysC} 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 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 for børn 1-18 år rapporteres som den numeriske værdi ved $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, og som "eGFR $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ " ved værdier $> 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Rapportering af eGFR bør ledsages af en beslutningsgrænse på $\geq 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Analysemetoder til bestemmelse af P-Kreatinin og U-Kreatinin

Rutinemetoder til bestemmelse af kreatinin baserer sig i Danmark stort set alle på 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 (32).

Analyseprincipper og standardisering

Den traditionelle metode til bestemmelse af kreatinin baseret på reaktionen beskrevet af Jaffé i 1886, er inden for de seneste år stort set udfaset i Danmark til fordel for enzymbaserede analysemetoder, der er meget specifikke for kreatinin. 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 (104). IDMS teknik (isotope dilution mass spectrometry) er indført som referencemetode, hvilket har medført, at analyseresultaterne på P-Kreatinin er blevet sammenlignelige på tværs af metoder og udstyr.

Bias og imprecision

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

NKDEP Laboratory Working Group har foreslået, at krav til bias og imprecision for P-Kreatinin i området fra 88,4-133 $\mu\text{mol/l}$ skal være af en størrelse, der sikrer, at den relative fejl på beregning af eGFR er mindre end 10% (104). Med udgangspunkt i dette kan det beregnes at kravet til maksimal imprecision for P-Kreatinin bliver 8 % udtrykt som CV under forudsætning af fravær af bias ((105). KDIGO har sat grænserne for maksimal tilladelig bias og imprecision for P-Kreatinin til henholdsvis 3,7% og 2,3% baseret af data for biologisk variation (90).

Point-Of-Care Test (POCT)-udstyr

Der optræder ofte et ønske om at bestemme eGFR baseret på P-Kreatinin på POCT-udstyr med kort svartid umiddelbart før billeddiagnostiske undersøgelser med kontrast. POCT-udstyr opfylder typisk ikke kravene til analysekvalitet jf. ovenstående afsnit om bias og imprecision. Anvendelse af POCT-udstyr kan derfor kræve korrektionsfaktorer på kreatininmålingerne eller brug af tolkningsalgoritmer til det specifikt anvendte POCT-udstyr, for at sikre at patienter med kronisk nyresygdom identificeres med en tilstrækkelig sikkerhed. Det anbefales at POCT-udstyr indføres i samarbejde med hospitalets POCT-ansvarlige (106-109).

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 (110-115). 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 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) (116). De kommercielle analysemetoder der anvendes i Danmark er nu standardiserede i henhold til referencematerialet, hvilket medfører at forskellige analysemetoder vil give sammenlignelige resultater. KDIGO foreslår grænserne for maksimal tilladelig bias og imprecision for P-Cystatin C fastsat til henholdsvis 3,2% og 2,0% baseret af data for biologisk variation (**ref KDIGO 2024**).

Rekommandationer

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

Alment om albuminuri/proteinuri

Fysiologi

Ved proteinuri forstås udskillelsen af abnorme mængder protein i urinen. Selvom visse proteiner secernerer 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. I sjældnere tilfælde ses en øget filtration af specifikke proteiner som følge af abnormt store mængder af proteinet i plasma, f.eks. ved rhabdomyolyse (myoglobin), svær hæmolyse (hæmoglobin) eller paraproteinæmier (typisk immunoglobulin lette kæder).
- *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 formodentlig 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 (5).

Klinisk betydning og klassificering af albuminuri hos voksne:

Tilstedeværelse og kvantitering af albuminuri 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 endotheldysfunktion og er en risikofaktor for tab af nyrefunktion, tidlig død og kardiovaskulær sygdom (Figur 4, (117, 118)) uanset den bagvedliggende årsag (119-121) og indgår således ved vurdering af risikoprofilen ikke kun ved primær nyresygdom, men også f.eks. ved diabetes og hypertension. Ganske let albuminuri har vist sig at være associeret med øget risiko for kardiovaskulær sygdom og død (122, 123). Skelnen mellem forskellige stadier af albuminuri (Figur 4 og 7) repræsenterer således ikke klinisk eller patofysiologisk forskellige tilstande, men forskellige grader af samme vaskulære og renale sygdomsmekanismer. Begreberne repræsenterer imidlertid almindeligt udbredte, kliniske beslutningsgrænser (67) og foreslås opretholdt, da et alment accepteret alternativ ikke foreligger for nuværende. I KDIGO guidelines klassificeres albumin i tre grupper, hvor den tredje gruppe (svær albuminuri) omfatter alle patienter med en albuminudskillelse >300 mg/døgn (67). I forbindelse med udredning og behandling af primære nefrologiske sygdomme, typisk glomerulopatii, er det imidlertid relevant at inddele patienter med proteinuri svarende til 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 størrelsesordenen 0,3 til 1 g/døgn (124, 125)

Der anbefales derfor følgende klassifikationer for voksne:

- 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).
 - 3) Svær 300 - 700 mg/døgn).
 - 4) Meget svær (700 - 2200 mg/døgn)
 - 5) Nefrotisk albuminuri (> 2200 mg/døgn)[#]

[#]Nefrotisk proteinuri defineres klassisk ved proteinuri >3,5 g/døgn hvilket modsvarer en albuminudskillelshastighed på ca. >2,2 g/døgn (67).

De tilsvarende U-Albumin/Kreatinin ratio-værdier er som anført i tabel 3:

Betegnelsen	U-Albumin udskillelshastighed	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*

Tabel 3. Klassifikation af albuminuri hos voksne (≥18 år). Begreberne ”Meget svær albuminuri” og ”Nefrotisk albuminuri” indgår ikke i klassifikationen af kronisk nyresygdom (se del 2 og figur 4), men skønnes hensigtsmæssig i forbindelse med udredning af primære nyresygdomme. *Ved mistanke om albumin udskillelshastigheder > 3 g/døgn anbefales albuminuri kvantiteret ved en tidsopsamling (se nedenfor).

Proteinuri eller albuminuri hos voksne

Historisk har man oprindeligt bestemt total protein i urinen (proteinuri) og senere mere specifikt albumin (albuminuri). Analysen af totalprotein 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 (126). Der er god korrelation mellem urin-albumin- og -proteinudskillelsen (127, 128) og direkte sammenligning af protein- og albuminudskillelsen har ikke dokumenteret forskelle i prognostisk værdi (129). Som beskrevet ovenfor, klassificeres kronisk nyresygdom med udgangspunkt i U-Albumin udskillelsen (67) primært med udgangspunkt i omfattende studier, der har dokumenteret den prognostiske betydning af albuminuri i store populationer. Selvom traditional nefrologisk praksis ofte har anvendt proteinuri, dvs. typisk udskillelser >0,5 g/døgn, som et væsentligt diagnostisk kriterium for valg af udredningsstrategi, f.eks. nyrebiopsi (129) foreligger der ingen evidens for at bestemmelse af proteinuri er bedre end albuminuri (126, 129). Ved udvalgte sygdomme i form af paraproteinæmier, f.eks. myelomatose med cast-nefropati, kan urin-

proteinudskillelsen være øget uden ledsagende, betydelig albuminuri (130), men oftest vil diagnostikken af disse tilstande være baseret på andre fund.

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

- Betydelig variation i den normale urin-protein og albuminudskillelse, herunder døgn og dag-til-dag variation, samt variation knyttet til legemsstilling, fysisk aktivitet og evt. feber (131).
- 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.

Døgnurin eller spoturin hos voksne:

Proteinudskillelsen varierer betydeligt fra dag til dag og over døgnet (132) bl.a. afhængig af legemsstilling og fysisk aktivitet. Som følge heraf udgør en ekskretionshastighed baseret på døgnurinopsamling den klassiske ”guld standard” for bestemmelse af albuminuri uden, at der i øvrigt foreligger egentlig (patofysiologisk 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 (133). En spoturin albumin- eller protein-koncentrationsbestemmelse anses generelt for mindre pålidelig end døgnurinopsamlinger, blandt andet på grund af variation i urinvolumen. Estimer baseret på protein/kreatinin ratio eller albumin/kreatinin ratio forsøger at korrigere for denne variation under antagelse af konstant kreatinin-udskillelse. En spoturin 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”).

Der er god korrelation mellem forhøjet spoturin albumin/kreatinin ratio og forekomsten af moderat albuminuri ved døgnurinopsamling (134-138). Et review af 10 studier viste, at albumin/kreatinin ratio er en acceptabel metode til screening for moderat albuminuri hos patienter med diabetes (139) uanset betydelig variation i albumin/kreatinin ratio over døgnet (140). 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 (141, 142), hos patienter med diabetes (143-145) og patienter med hypertension (146). Der er som nævnt ovenfor er køns- såvel som aldersvariation i kreatininudskillelsen betinget af forskelle i muskelmasse (147) og på den baggrund forskelle i de niveauer af albumin/kreatinin ratioer, der svarer til givne albuminudskillelser målt over tid (148-151). Imidlertid foreligger endnu ikke studier, der belyser evt. forskelle i effekt af interventioner baseret på køns- og/eller alderskorrigerede intervaller, og disse forskelle er ikke implementeret i eksisterende klassifikationer af kronisk nyresygdom. Tilsvarende er der 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 (152). Korrelationen mellem protein/kreatinin ratio og døgnurin-proteinudskillelse er bevaret både ved

normal og nedsat nyrefunktion (153, 154), (155-161). Korrelationen falder dog ved stigende proteinudskillelse (156, 162-165), hvorfor kvantitering ved døgnurin anbefales såfremt et præcist estimat ønskes ved nefrotisk albuminuri. Enkelte studier har vist manglende korrelation mellem U-Protein/Kreatinin ratio og døgnurin proteinudskillelsen ved svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 10 ml/min) (153) (156, 162-165).

Divergerende resultater er rapporteret vedrørende estimering af proteinuri hos gravide. Generelt er der god association mellem protein/kreatinin ratio og døgnurinproteinudskillelse (166-177). De fleste studier har endvidere vist høj sensitivitet og specificitet af protein/kreatinin ratio ved diagnostik af signifikant proteinuri (167, 172, 175, 176, 178), om end andre bedømmer denne som utilstrækkelig (179, 180).

Selvom en morgen spot-protein/kreatinin ratio varierer mindst og i visse (132, 153), men ikke alle (160), 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 (158). Dette gælder tilsyneladende uanset, at døgnvariationen i proteinudskillelsen er betydeligt større end døgnvariationen i kreatininudskillelsen (132).

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 prædikator for tab af nyrefunktion som døgnurin protein hhv. albumin udskillelse (162, 181). Meget få studier har analyseret sammenhængen mellem U-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 (157), mens andre studier har vist betydelig diskordans mellem U-Protein/Kreatinin ratio eller U-Albumin/Kreatinin ratioer og tidsopsamlinger hos patienter med diabetisk nefropati (156, 182).

Albuminuri og proteinuri hos børn og unge (< 18 år)

Proteinuri i barnealderen er oftest et benignt fænomen. Febersygdomme udløser forbigående utæthed i nyrerne, mens ortostatisk proteinuri er hyppigt forekommende hos ældre børn og unge. Guldstandarten for vurdering af nyreskade ved akut og kronisk nyresygdom hos børn har tidligere været måling af proteinuri og den renale prognose har være relateret U-Protein/Kreatinin ratio. (183-186). Gennem de sidste 10 år er der sket en validering af U-Albumin/Kreatinin ratio for de fleste aldersgrupper i pædiatrien. I praksis anvendes derfor i Danmark måling af U-Albumin/Kreatinin ratio på en spoturin til screening for albuminuri og proteinuri samt løbende monitorering af børn og unge med og uden kendt nyresygdom. Urin til kvantitativ U-albumin/Kreatinin ratio bør laves på den morgenurin.

Referenceintervallerne for U-Albumin/Kreatinin ratio, U-Protein/Kreatinin-ratio og døgnurin-proteinudskillelsen er defineret for næsten alle aldersgrupper. (Tabel 4).

Alder	Spoturin, morgenurin		Urin-Protein ekskretionshastighed	
	U-Albumin/Kreatinin ratio (mg/g)	U-Proteinin/Kreatinin ratio (mg/g)	pr. time, overfladekorrigeret (mg/m ² /time)	pr. døgn, overfladekorrigeret (mg/m ² /døgn)
0-6 mdr.	Ikke defineret	Ikke defineret	> 6-8	> 240
6-24 mdr.	>42	> 500	> 4	> 150
2-17 år	> 30	> 200	> 4	> 150
Nefrotisk proteinuri	>2200	> 2200	> 40	> 3000

Tabel 4: Grænseværdier for urin protein- og albuminudskillelse hos personer < 17 år (187-190) (187-190) samt definition af nefrotisk proteinuri. Der findes ingen referenceinterval for urin albumin-ekskretionshastighed i barnealderen.

Børn og unge med en normal U-albumin/kreatinin ratio i en morgen spoturin, men forhøjet U-albumin/kreatinin ratio i efterfølgende prøver i løbet af dagen, har ”Ortostatisk Albuminuri”. Dette er en benign tilstand, som ikke kræver henvisning eller yderligere udredning (191)

Urinopsamling over tid på børn (multiple vandladninger):

Urinopsamling over tid er generelt svært at gennemføre på små børn uden voluntær blærekontrol, idet de ikke kan samarbejde til 24-timers urinopsamlinger. Det samme er tilfældet hos større børn med dag og nat-inkontinens. For disse patientgrupper anvendes urinopsamlinger over en kortere periode f.eks. 4-6 timer. Det frarådes at lægge blærekateter alene med henblik på urinopsamling på børn uden nedsat GFR.

Rekommandationer:

- Proteinuri kan diagnosticeres ved en U-Albumin/Kreatinin ratio i en spoturin. Ved mistanke om sjældne tilstande domineret af non-albumin proteinuri kan U-Protein-bestemmelse anvendes supplerende.
- Om muligt foretrækkes en friskladt morgenurin til bestemmelse af U-Albumin/Kreatinin ratio, men en tilfældig spoturin kan anvendes.

For voksne ≥18 år:

- Ved mistanke om nefrotisk albuminuri (>2200 mg/døgn) bør albuminudskilleleshastigheden kvantiteres ved døgnurinopsamling.
- Albuminuri klassificeres jfr. ovenstående i
 - Normal til let (< 30 mg/døgn).
 - Moderat (30 - 300 mg/døgn).

- Svær (> 300 - 700 mg/døgn).
- Meget svær (700 - 2200 mg/døgn).
- Nefrotisk albuminuri (>2200 mg/døgn).

For børn og unge < 18 år:

- For børn og unge <18 år defineres proteinuri ved forhøjet U-Albumin/Kreatinin ratio eller U-Protein-udskillelse som anført i tabel 4 ovenfor.

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 til bestemmelse af U-Albumin

Stix til semikvantitativ bestemmelse af U-Albumin kan påvise koncentrationer fra 10 eller 20 mg/L, svarende til let til moderat albuminuri. Stix 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% (192-194)(38; 126; 203), og opfylder dermed ikke kravene i Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus (195)(202).

Stix til bestemmelse af 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 (170, 195, 196)(71; 202; 254).

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

POCT testudstyr til bestemmelse af 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 (131)(146). 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 efter fortynding med samme metode som plasmaprøver.

Kvalitetskrav

Analytiske kvalitetskrav fastsættes ofte ud fra den analyserede komponents intra- og interindividuelle biologiske variation (197)(189).

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 (197)(189). For U-Albumin/Kreatinin ratio i morgenurin angives den intraindividuelle variation til 31% (198)(97). 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% (195)(202). 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 $\pm 20\%$ 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.

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, (131, 133, 199)(141; 146; 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 (200)(136). Metoden angives til at kunne opnå en variationskoefficient $<5\%$ både intra- og interserielt (200)(136). 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 (200)(136). 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 enheden 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 rapporteresultatet 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 $\frac{1}{4}$ af de undersøgte mænd, men ingen af de undersøgte kvinder (201)(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 (202).

Rekommandationer

- U-Albumin/Kreatinin ratio og U-Protein/Kreatinin ratio skal angives i mg pr. g kreatinin og skal altid rapporteres med et kvantitativt svar. Beregning af ratio gennemføres med angivelse af < eller >, hvis et af de indgående resultater er lavere end 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 positiv stix bør bekræftes ved en kvantitativ metode.

Urinmikroskopi.

Urinmikroskopi er en klassisk analyse, der i både lærebøger og guidelines anbefales som led i udredning af nyresygdomme (67, 203, 204). Urinmikroskopi gennemføres på friskladt urin efter centrifugering med det formål at identificere erythrocytter, 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 (203) Urinmikroskopi kræver erfaring (205), og i nogle studier er påvist en betydelig inter-observatør variabilitet (206, 207).

Sensitiviteten og specificiteten af urinmikroskopi for diagnostik af glomerulopatii er evalueret i en række studier (67, 203, 208, 209) 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 i 2015 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. Trods tradition for at anbefale brugen af urinmikroskopi som led i udredningen af akut nyresvigt og glomerulopatii foreligger ingen kontrollerede studier, der dokumenterer betydningen heraf for udredningsforløb, behandling eller prognose, udover hvad der opnås ved evaluering af albuminuri, hæmaturi, eGFR, sygehistorie, serologiske analyser m.v. Arbejdsgruppen finder på den baggrund ikke anledning til at anbefale brugen af urinmikroskopi. Arbejdsgruppen anbefaler dog at undersøge for mikroskopisk hæmaturi ved brug af urinstix ved akut nyresvigt og mistanke om glomerulopatii, såfremt der ikke laves urinmikroskopi.

Rekommandationer

- Urinmikroskopi anbefales ikke generelt ved udredning af nyresygdom
- U-stix med undersøgelse for mikroskopisk hæmaturi bør indgå i udredningen, hvis der ikke laves urinmikroskopi.

Kronisk nyresygdom

Del 2

Rekommendationer for klinisk evaluering, henvisning, behandling og kontrol

**Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab,
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, Dansk Selskab for
Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin.**

2024

Rapportens rekommandationer (Del 2)

Nedenfor er resumeret del 2 af rapportens rekommandationer.

Voksne (18>år)

Rekommandationer for definition og klassifikation samt undersøgelser for kronisk nyresygdom

- Kronisk nyresygdom defineres ved anormaliteter i nyrenes funktion eller struktur, der har bestået i mere end 3 måneder. Der vil oftest være tale om strukturelle anormaliteter, nedsat GFR eller ændringer i urinen, f.eks. albuminuri.
- Klassifikation af kronisk nyresygdom (Figur 4) bør ske på baggrund af:
 - GFR eller et estimat heraf (eGFR)
 - Graden af albuminuri (U-Albumin/Kreatinin ratio)
 - Årsagen til nyresygdommen, hvis denne er kendt.
- Hastigt progredierende kronisk nyresygdom defineres ved fald i eGFR >5 ml/min/1,73m² pr. år.
- Online beregnere (kalkulatorer) kan anvendes til estimering af *risikoen for progression* kronisk nyresvigt (herunder ”The kidney failure risk equation”, <https://www.kidneyfailurerisk.com>) kan anvendes til vurdering af risikoen for forværring i nyresygdom.
- Følgende patientkategorier bør undersøges for kronisk nyresygdom med biokemiske undersøgelser (eGFR og U-Albumin/Kreatinin ratio, se nedenfor):
 - Diabetes mellitus
 - Hypertension
 - Hjertekarsygdom
 - Systemsygdomme med risiko for nyreinvolvering (eks. SLE, vaskulitis, systemisk sklerodermi, sarkoidose, amyloidose, myelomatose etc.)
 - Kendt arvelig nyresygdom i familien eller familiær disposition for kronisk nyresvigt (svarende til kronisk nyresygdom stadium 5)
 - Behandling med nefrotoksika (f.eks. lithium, calcineurin-hæmmere, og længerevarende, fast behandling med non-steroid, antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), specielt ved samtidig RAS-blokade)
 - Recidiverende, komplicerede urinvejsinfektioner.
- Online beregnere (kalkulatorer) kan anvendes til *at forudsige risikoen* for udvikling af kronisk nyresygdom indenfor en årrække (f.eks. <https://ckdpcrisk.org/ckdrisk>, der estimerer risikoen for eGFR <60 ml/min/1,73m²).
- De biokemiske undersøgelser for kronisk nyresygdom omfatter:
 - Måling af 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

- Biokemiske undersøgelser for kronisk nyresygdom bør ledsages af klassifikation og risikostratificering jfr. Figur 7.

Rekommandationer for udredning af konstateret kronisk nyresygdom

- Udredning af patienter med konstateret kronisk nyresygdom bør omfatte:
 - Faste P-Glukose og/eller HbA_{1c}
 - Blodtryk
 - Familiær disposition for nyresygdom
 - Sygdomshistorie (specielt systemiske, inflammatoriske sygdomme)
 - Medicin gennemgang
 - Urinstix for blod
 - Der anbefales ultralydsundersøgelse af nyrene hos følgende patienter med øget risiko for nyresygdom på baggrund af strukturelle ændringer i nyrene og/eller urinvejsobstruktion:
 - Kendt disposition for cystenyrresygdom
 - Symptomer på urinvejsobstruktion (flankesmerter, vandladningsbesvær, urgefornemmelse, recidiverende urinvejsinfektion)
 - Kendt urinvejs sygdom eller tidligere operationer i urinvejene
 - Ved uventet og uforklaret fald i eGFR

Rekommandationer for behandling af kronisk nyresygdom:

- Optimal behandling af den primære årsag bør sikres, hvis denne er kendt.

Livsstil:

- Patienter med kronisk nyresygdom bør følge de almindelig råd for sund livsstil, inkluderende:
 - Regelmæssig motion
 - Rygestop
 - Vægttab ved overvægt
 - Saltbegrænsning til maksimalt 5 g NaCl per dag, svt. 85 mmol natrium/døgn eller ca. 1 teskefuld køkkensalt.
- Ved eGFR >30 ml/min anbefales ”De officielle Kostråd – godt for sundhed og klima” baseret på de 7 kostråd fra Fødevarestyrelsen (210)

Blodtryk:

- Behandling af hypertension, idet der stiles mod et konsultationsblodtryk under 130/80 mmHg.
- Den antihypertensive behandling bør inkludere renin-angiotensin system (RAS)-blokade (ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor blokker), hvis
 - Diabetes.
 - U-Albumin/Kreatinin ratio >30 mg/g

- Den blodtryks-sænkendes behandling skal foregå under hensyntagen til bivirkninger og medicininteraktioner, i særlig grad risikoen for symptomatisk hypotension, og blodtryksmålet justeres i forhold hertil, ikke mindst blandt ældre patienter.

RAS-blokade til patienter i nyrebeskyttende øjemed uanset blodtryk

- RAS-blokade (ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor blokker) anbefales til patienter med diabetes og albuminuri baseret på anbefalingerne fra Dansk Endokrinologisk Selskab (211)- RAS-blokade (ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor blokker) kan overvejes til andre patienter med U-Albumin/Kreatinin ratio >300 mg/g
- Behandling med RAS-blokade skal foregå under hensyndtagen til bivirkninger og medicininteraktioner, i særlig grad risikoen for symptomatisk hypotension, og justeres i forhold hertil, ikke mindst blandt ældre patienter.

Natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2)-hæmmer:

- Behandling med SGLT2-hæmmere anbefales til patienter med
 - eGFR >20 ml/min/1.73 m² og U-albumin/kreatinin ratio >200 mg/g
- Behandling med SGLT2-hæmmere kan tillige overvejes til patienter med
 - eGFR 20-45 ml/min/1.73 m² uanset U-albumin/kreatinin ratio
 Der er vist større effekt på bevaring af GFR ved stigende albuminuri.
- For patienter med samtidig type 2 diabetes og/eller hjertessvigt henvises til relevante vejledninger for behandling af disse to tilstande med SGLT2-hæmmer.
- Det anbefales at anvende en SGLT2-hæmmer med dokumenteret effekt på nyrebeskyttelse.
- Såfremt dette tåles og hvis patienten har hypertension, anbefales det RAS-blokade er påbegyndt før tillæg af SGLT2-hæmmer.
- Behandling med SGLT2-hæmmere anbefales ikke ved polycystisk nyresygdom, immunsuppressiv behandling for lupus nefritis, ANCA vaskulitis eller anden nyresygdom, med mindre der foreligger anden indikation, f.eks. hjertesvigt eller type 2 diabetes.
- Det anbefales at opretholde behandling med RAS-blokade og SGLT2-hæmmer indtil opstart af dialyse eller nyretransplantation.

Non-steroid mineralocorticoid-receptorhæmmer:

- Fineronon anbefales til patienter med type 2 diabetes, eGFR 25 >ml/min/1.73 m² og U-Albumin/Kreatinin ratio >30 mg/g trods behandling med de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og SGLT2-hæmmer eller hvor SGLT2-hæmmere ikke tolereres/er kontraindiceret.

Glykæmiske kontrol ved diabetes:

- Et generelt behandlingsmål svarende til HgbA_{1c} på 53 mmol/mol, idet der i øvrigt henvises til behandlingsvejledninger for type 1 og type 2 diabetes

Lipidsænkende behandling:

- Der anbefales behandling med statin uanset P-Kolesterol hos:
 - Patienter med kronisk nyresygdom >50 år.
 - Patienter med kronisk nyresygdom i alderen 18-49 år med en estimeret 10-års risiko for hjertedød eller AMI større end 10 %.
 - Nyretransplanterede.
 - Patienter med kronisk nyresygdom og diabetes eller kendt aterosklerotisk sygdom.

Rekommandationer vedr. henvisning til nefrolog:

- Følgende patienter bør diskuteres med eller henvises til nefrolog.
 - Patienter, hvor der kan være mistanke om akut nyresvigt. Patienter, hvor der er mistanke om obstruktiv årsag, bør dog primært henvises til urinvejskirurgisk afdeling.
 - Patienter med kronisk nyresygdom anbefales almindeligvis henvist ved:
 - Betydelig albuminuri (U-Albumin/Kreatinin ratio >700 mg/g)
 - Persisterende hæmaturi og proteinuri hos patienter, hvor årsagen til proteinurien ikke er identificeret eller hvor der er tegn på reumatologisk systemsygdom.
 - Arvelig disposition (førstegrads slægtning) for svær nyresygdom (stadie 5) før 60 års alderen.
 - Verificeret hastigt progredierende eGFR-fald (> 5 ml/min/1,73 m² pr. år)
 - eGFR <30 ml/min/1,73 m² i mere end 3 mdr. med henblik på behandling af metaboliske komplikationer til nyresygdom og vurdering og forberedelse til evt. renal substitutionsterapi.

Kronisk nyresygdom og ikke- kontrolleret, svær hypertension.

Undtagelserne for henvisning kan være patienter:

- Patienter, der på baggrund af komorbiditet eller alder vurderes at have kort livshorizont, hvor yderligere udredning eller behandling ikke skønnes relevant med mindre nyresygdommen i sig selv medfører behov for specialiseret pallierende behandling (f.eks. særlig diætvejledning, intensiv diuretikabehandling, erythropoetinbehandling, acidose eller substitution med aktivt D-vitamin)..
 - Patienter med stabilt eller kun langsomt progredierende tab af eGFR, hvor årsagen forventes kendt og/eller yderligere udredning ikke skønnes relevant, og hvor der ikke skønnes behov for behandling af renal anæmi eller forstyrrelser i kalkstofskiftet.
- Følgende oplysninger bør foreligge ved henvisning:
 - Familiær disposition for nyresygdom
 - Sygdomshistorie
 - Blodtryk
 - Medicingennemgang

- eGFR
- U-Albumin/Kreatinin ratio
- Urinstix for blod
- B-Hæmoglobin

Rekommandationer vedr. kontrol af patienter med kronisk nyresygdom

- Klinisk kontrol af kontrol af kronisk nyresygdom bør som minimum omfatte:
 - Anamnese med fokus på kardiovaskulær sygdom
 - Måling af eGFR
 - Måling af U-Albumin/Kreatinin ratio
 - Kontrol af blodtryk
- Kontrolhyppigheden er individuel, idet nedenstående skema kan tjene som inspiration:

	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		Kontrol minimum 1 gang årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt
eGFR 60 – 90 ml/min/1,73 m ²		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 – 44 ml/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

Rekommandationer vedr. dosering af lægemidler ved kronisk nyresygdom:

- For voksne ≥ 18 år anbefales eGFR baseret på CKD-EPI_{krea,2009} eller CKD-EPI_{cysC}-formlen anvendt til vurdering af GFR ved medicindosering.
- Bestemmelse af GFR med eksogene markører anbefales anvendt, når eGFR ikke kan anses for pålidelig (se ovenfor, eller når en mere præcis GFR-måling er afgørende for korrekt dosering, f.eks. ved behandling med visse cystostatika.

Børn og unge (<18 år)

Rekommandationer for definition og klassifikation samt undersøgelser for kronisk nyresygdom

- Kronisk nyresygdom klassificeres (jfr, Figur 7) på baggrund af
 - GFR eller et estimat heraf
 - Graden af proteinuri
 - Kendt underliggende nyresygdom
 - Medfødte misdannelser af nyrer og urinveje (fx posterior uretralklap)
 - Arvelig nyresygdom (fx Alport sygdom, ADPKD)

Rekommandationer vedr, henvisning til pædiatrisk vurdering

Alle børn og unge

Følgende bør henvises til vurdering i pædiatrisk regi

- Kendt, arvelig disposition for terminalt nyresvigt (kronisk nyresygdom stadium 5)
- Kendt, arvelig disposition for medicinske nyrelidelser med risiko for udvikling af svær, kronisk nyresygdom (Alport Syndrom, ADPKD etc.)
- Medfødte nefro-urologiske misdannelser (hydronefrose, posterior uretralklap, renal cystisk dysplasi, renal hypoplasi etc.)

Børn og unge 1-<18 år

- Ved mere end 1 måned varende P-Kreatinin over øverste normalgrænse (Tabel 1) beregnes eGFR med $K_{id_{krea}}$ formlen ($eGFR = k * \text{højde(cm)} / P\text{-kreatinin}(\mu\text{mol/L})$). $k = 36.5$ drenge > 13 år, $k = 32.5$ hos alle øvrige).
 - Hvis $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ henvises til udredning i pædiatrisk regi.
 - Hvis $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ er der ikke behov for yderligere opfølgning med mindre der er albuminuri.
- Ved forhøjet U-Albumin/Kreatinin ratio (defineret ved nedenstående) varende mere end 3 måneder henvises til udredning i pædiatrisk regi
 - Alder 12-24 måneder: U-Albumin/Kreatinin ratio $> 42 \text{ mg/g}$
 - Alder 2 – 18 år: U-Albumin/Kreatinin ratio $> 30 \text{ mg/g}$

Børn < 1år

- Ved p-Kreatinin over øverste normalgrænse (tabel 7) henvises til udredning pædiatrisk regi.
- Ved U-Albumin/Kreatinin ratio $> 42 \text{ mg/g}$ henvises til udredning i pædiatrisk regi

Voksne >18 år

Formål og grundlag for vejledningen

Formålet med denne vejledning er at beskrive:

- 1) Definition, klassifikation og forekomst af kronisk nyresygdom
- 2) Hvem, der anbefales undersøgt for kronisk nyresygdom
- 3) Hvorledes, patienter med kronisk nyresygdom udredes uden for nefrologisk regi
- 4) Generelle principper for behandling af kronisk nyresygdom
- 5) Hvem, der anbefales henvist til nefrologisk vurdering og hvilke undersøgelser, der så vidt muligt skal foreligge ved henvisning til nefrologisk vurdering
- 6) Forslag til kontrolforløb ved kronisk nyresygdom.
- 7) Vejledning for dosering af lægemidler ved kronisk nyresygdom.

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.

Vejledningen bygger på den foreliggende evidens, men er på en række områder 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 og konsensusrapporter (67, 212-215) med tilpasning til danske forhold, især i forhold til organisation af sundhedsvæsenet. Der er søgt overensstemmelse med guidelines indenfor overlappende fagområder, f.eks. hypertension og diabetes, hvorfor der refereres til vejledninger indenfor disse områder.

Generelt om Nyresygdom

Nyresygdom omfatter tilstande, hvor en eller flere af nyrenes funktioner er abnorme, eller hvor strukturelle og/eller genetisk bestemte abnormiteter i nyrene medfører en øget risiko for helbredsproblemer. Definitivt skelnes mellem akutte og kroniske nyresygdomme baseret på varigheden af tilstanden. Akut nyreskade (acute kidney injury, AKI) og akut nyresygdom er normalt karakteriseret ved hurtige ændringer i GFR og urinproduktion. Vurdering af GFR og nyrefunktion ved akut nyreskade vil oftest inkludere andre parametre, end dem, der er indeholdt i denne vejledning, ligesom behandlingen ved akut nyreskade vil adskille sig fra behandlingen ved kronisk nyresygdom. Akut nyreskade er kort omtalt nedenfor, men berøres i øvrigt ikke i denne vejledning, idet der i stedet henvises til danske og internationale guidelines herfor (216, 217).

Kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom (engelsk: Chronic kidney disease, CKD) betegner abnormaliteter i nyrenes funktion eller struktur, der har bestået i mere end 3 måneder, og som har betydning for helbredet nu eller i fremtiden. I praksis defineres kronisk nyresygdom oftest ved nedsat GFR og/eller albuminuri, der har bestået i mere end 3 måneder (67, 124).

Kronisk nyresygdom hos voksne (≥ 18 år)

Kronisk nyresygdom klassificeres også på baggrund af GFR, graden af albuminuri og den bagvedliggende årsag i det omfang, denne er kendt og kan stadienddeles som defineret af Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, en international organisation, som har det formål at udarbejde retningslinier for udredning og behandling af nyresygdomme) (Figur 4). Klassifikationen er baseret på den fundene associerede risiko for en række negative helbreds komplikationer, herunder død, død af hjertekarsygdom samt kronisk og akut nyreskade (124), og er således ikke betinget af særlige symptomer eller specifikke behandlingsindikationer. Klassifikationen tager ikke 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.

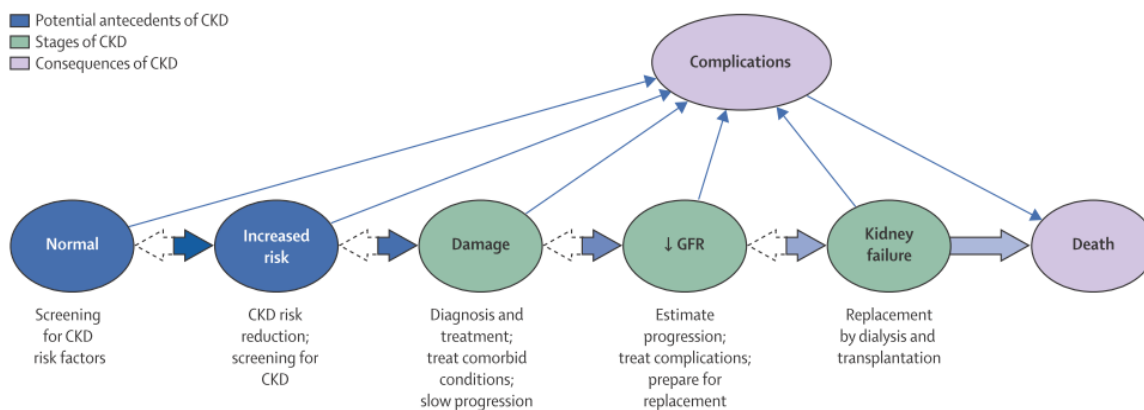
- Ingen CKD *
- CKD med moderat risiko
- CKD med høj risiko
- CKD med meget høj risiko

(KDIGO 2012)

				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
GFR (ml/min/1,73 m ²)	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 4. Stadienddeling af kronisk nyresygdom hos voksne 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 risikokategorier og angivet ved farver. Fra (218). *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 kronisk nyresvigt og/eller død (Figur 5).



Figur 5. 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 nyresvigt, men kan være en følge af andre komplikationer, herunder især kardiovaskulær sygdom. Fra (124).

Kronisk nyresygdom indebærer således ikke alene en risiko for et kontinuerligt tab af GFR over tid, men også en øget risiko for alvorlige komplikationer (Figur 4). Generelt gælder at jo lavere eGFR (hvis < 60 ml/min/1.73 m²) og jo større albuminuri, desto større risiko for progression af den kroniske nyresygdom, kronisk nyresvigt samt for udvikling af følgesygdomme og tidlig død. Stadieinddeling af kronisk nyresygdom (Figur 4) kan bidrage til vurdering af risikoen for komplikationer og forværring i nyresygdommen. Klassifikation muliggør identifikation af højrisikopatienter og danne baggrund for valg af behandlingsstrategi.

Forekomst

Kronisk nyresygdom er hyppig. Der foreligger ikke publicerede, nyere danske befolkningsundersøgelser, der kan afdække prævalensen, men bl.a. norske befolkningsundersøgelser indikerer, at 11-12 % af den voksne befolkning har kronisk nyresygdom baseret på eGFR og albuminuri (219). Udtræk fra danske registre viser, at mellem 5 og 8% af danskere har fået taget blodprøver foreneligt med kronisk nyresygdom afhængigt af, hvorledes dette defineres i udtrækket (220, 221). Det er således en betydelig underdiagnosticering, og det er formodentligt kun et mindretal bl.a. de personer, der ved blod- eller urinprøver har fået påvist kronisk nyresygdom, der er klar over, at de har kronisk nyresygdom. Prævalensen af kronisk nyresygdom stiger ganske betydeligt med alderen, og blandt mennesker over 85 er det over halvdelen, der forventes at have kronisk nyresygdom (219, 221).

Progression, ændring i GFR og prognose ved kronisk nyresygdom.

Det typiske tab af GFR i voksenalderen er stadig kontroversielt, men antages at være 0,5 til 1 ml/min/1,73 m² per år, dog med betydelig variabilitet og afhængigt af bl.a. population og målehyppighed (se også del 1, Figur 1).

Der findes ingen international anerkendte 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 kronisk nyresvigt. KDIGOs 2012 guidelines for kronisk nyresygdom definerer lidt arbitrært hastigt progredierende kronisk nyresygdom defineres ved et fald i eGFR $> 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pr. år. Denne er ikke inkluderet i de tilsvarende 2024 guidelines (90). Arbejdsgruppen anbefaler dog, at definitionen af praktiske årsager fastholdes, idet et tilsvarende fald indenfor en kortere periode 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 $> 700 \text{ mg/g}$. Det er vigtigt at være opmærksom på, at fald i GFR ofte medfører fald i albuminuri som følge af faldet i glomerulær filtration.

Prognosen for forværring i kronisk nyresygdom kan i nogen grad estimeres ud fra Figur 4, men variationen for den enkelte patient indenfor de nævnt kategorier er betydelig. Der er udviklet værktøjer, der med baggrund i kliniske og biokemiske oplysninger kan prædiktere tab af nyrefunktion og kronisk nyresvigt hos patienter med kendt kronisk nyresygdom. ”The kidney failure risk equation” er valideret i flere omgange og flere forskellige kohorter, inkl. almen praksis, og vurderes således at kunne anvendes som værktøj til vurdering af den renale prognose (222-224). En beregner (kalkulator) baseret på denne algoritme er tilgængelig online (<https://www.kidneyfailurerisk.com>).

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 SGLT2-hæmmere og RAS-hæmmere, indtræder almindeligvis et fald eGFR primært betinget af nedsat filtrationstryk i glomerulus. Denne effekt er forventelig og afspejler formodentligt en del af virkningsmekanismen. Derfor accepteres almindeligvis et fald i eGFR på op til 20-25% under forudsætning at eGFR ikke vedvarende falder. Pausering af ACE-I og ARB samt diuretika, inkl. mineralocorticoid receptor antagonist, kaliumtilskud, NSAID og lægemidler, der indebærer risiko for toksicitet ved fald i GFR (f.eks. metformin) skal overvejes ved risiko for blodtryksfald og/eller dehydrering, f.eks. i forbindelse med større operationer, kvalme, opkastning, diarre og højfebrilia.

Akut nyreskade

Akut nyreskade eller AKI er et dage til uger 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. Omkring 7% af patienter, der indlægges på sygehus (225) og 22% af patienter, der indlægges i intensiv regi udvikler akut nyresvigt (226).

Akut nyreskade defineres hos både børn og voksne ved en stigning i P-Kreatinin og/eller fald i diuresen (216) 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 den reelle GFR er svært nedsat. I den tidlige fase af akut nyrefunktionspåvirkning kan timediuressen være den eneste anvendelige markør for GFR. Ved længerevarende anuri er GFR $< 5 \text{ ml/min}$ uanset niveauet for P-Kreatinin. Flere biomarkører har

været undersøgt til tidlig diagnostik af akut nyreskade, men der er ikke evidens for at anbefale disse i klinisk rutine.

I daglig praksis kan nyrefunktionen ved akut nyreskade vurderes ved:

- Diurese
- 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 ofte ikke afspejler den reelle GFR 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 (227). For vurdering, udredning og behandling af akut nyreskade henvises til Dansk Nefrologisk Selskabs holdningspapir vedr. ”Akut nyrefunktionsnedsættelse” (217).

Rekommandationer

- Kronisk nyresygdom defineres ved anormaliteter i nyrenes funktion eller struktur, der har bestået i mere end 3 måneder. Der vil oftest være tale om strukturelle anormaliteter, nedsat GFR eller ændringer i urinen, f.eks. albuminuri.
- Kronisk nyresygdom klassificeres (jfr, Figur 4) på baggrund af
 - GFR eller et estimat heraf
 - Graden af albuminuri
 - Årsagen til nyresygdommen, hvis denne er kendt.
- Hastigt progredierende kronisk nyresygdom defineres ved fald i eGFR >5 ml/min/1,73m² pr. år.
- Validerede beregnere (kalkulatorer) til estimering af risikoen for *progression* kronisk nyresvigt (herunder ”The kidney failure risk equation”, <https://www.kidneyfailurerisk.com>) kan anvendes til vurdering af risikoen for forværring i nyresygdom.
- 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.

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 (228). Baggrunden for at anbefale screening for nyreinsufficiens i disse populationer er en forventning om, at intensiveret monitoring og behandling som følge heraf kan forebygge følgesygdomme og evt. død (214). Modelberegninger har vist, at screening er omkostnings effektiv blandt diabetikere og muligvis også blandt patienter med hypertension, men ikke på baggrund af alder alene (212).

Der anbefales biokemiske undersøgelser for kronisk nyresygdom ved (214):

- Diabetes mellitus
- Hypertension
- Hjertekarsygdom
- Systemsygdomme med risiko for nyreinvolvering (eks. SLE, vaskulitis, systemisk sklerodermi, sarkoidose, amyloidose, myelomatose etc.)
- Kendt arvelig nyresygdom i familien eller familiær disposition for kronisk nyresvigt (svarende til kronisk nyresygdom stadium 5)
- Behandling med nefrotoksika (f.eks. NSAID, lithium, calcineurin-hæmmere etc.)
- Recidiverende urinvejsinfektioner

Følgende patientgrupper har øget risiko kronisk nyresygdom, men der foreligger ikke evidens for varigheden af behovet for screening:

- Tidligere, dialysekrævende akut nyresvigt
- Tidligere præeklamsi
- Kendte strukturelle forandringer i nyren

Undersøgelsen for kronisk nyresygdom omfatter måling af P-Kreatinin med estimeret af GFR (eGFR), og måling af U-Albumin/Kreatinin idet en nedsat eGFR og/eller forhøjet U-Albumin/Kreatinin ratio, tidligere omtalt skal bekræftes efter 3 måneder. Undersøgelse bør af klassifikation og risikostratificering jfr. Figur 4.

Hyppigheden af screening bør individualiseres. For patienter med diabetes, hypertension og hjertekarsygdom anbefales som udgangspunkt årlig screening, I tvivlssituationer kan anvendes online beregnere (kalkulatorer) til estimering af risikoen for at *udvikle* kronisk nyresygdom indenfor en årrække (f.eks. <https://ckdpcrisk.org/ckdrisk>). Denne er primært er udviklet til at prædiktere udvikling af kronisk nyresygdom defineret ved $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (229).

Rekommandationer

- Følgende patientkategorier bør undersøges for kronisk nyresygdom med biokemiske undersøgelser (eGFR og U-Albumin/Kreatinin ratio, se nedenfor):
 - Diabetes mellitus
 - Hypertension

- Hjertekarsygdom
- Systemsygdomme med risiko for nyreinvolvering (eks. SLE, vaskulitis, systemisk sklerodermi, sarkoidose, amyloidose, myelomatose etc.)
- Kendt arvelig nyresygdom i familien eller familiær disposition for kronisk nyresvigt (svarende til kronisk nyresygdom stadium 5)
- Behandling med nefrotoksika (f.eks. lithium, calcineurin-hæmmere og længerevarende, fast behandling med non-steroid, antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), specielt ved samtidig RAS-blokade) etc.
- Recidiverende urinvejsinfektioner (inkluderer ikke asymptomatisk bakterieuri).
- Online beregnere (kalkulatorer) kan anvendes til at forudsige risikoen for udvikling af kronisk udvikle kronisk nyresygdom indenfor en årrække (f.eks. <https://ckdpcrisk.org/ckdrisk>, der estimerer risikoen for eGFR<60 ml/min/1,73m²).
- De biokemiske undersøgelser for kronisk nyresygdom omfatter:
 - Måling af 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
 - Biokemiske undersøgelser for kronisk nyresygdom bør ledsages af klassifikation og risikostratificering jfr. Figur 7.

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/eller 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 (212). 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 (230). Der anbefales ultralydsundersøgelse af nyrerne hos patienter med øget risiko for nyresygdom på baggrund af strukturelle ændringer i nyrerne og/eller urinvejsobstruktion, f.eks. ved kendt disposition for cystenyresygdom, symptomer på urinvejsobstruktion (flankesmerter, vandladningsbesvær, urgefornemmelse, recidiverende urinvejsinfektion eller kendt urinvejssygdom eller tidligere operationer i urinvejene. Tilsvarende bør et pludseligt og uforklaret stort fald i eGFR give anledning til ultralydsundersøgelse (alternativt CT-skanning) for at udelukke obstruktivt nyresvigt.

Rekommandationer

- Udredning af patienter med konstateret kronisk nyresygdom bør omfatte:
 - Faste P-Glukose og HbA1c
 - Blodtryk
 - Familiær disposition for nyresygdom
 - Sygdomshistorie (specielt inflammatoriske systemsygdomme)
 - Medicingennemgang
 - Urinstix for blod
 - Der anbefales ultralydsundersøgelse af nyrerne hos følgende patienter med øget risiko for nyresygdom på baggrund af strukturelle ændringer i nyrerne og/eller urinvejsobstruktion:
 - Kendt disposition for cystenyresygdom
 - Symptomer på urinvejsobstruktion (flankesmerter, vandladningsbesvær, urgefornemmelse, recidiverende urinvejsinfektion)
 - Kendt urinvejssygdom eller tidligere operationer i urinvejene
 - Ved uventet, uforklaret fald i eGFR

Behandling af patienter med kronisk nyresygdom

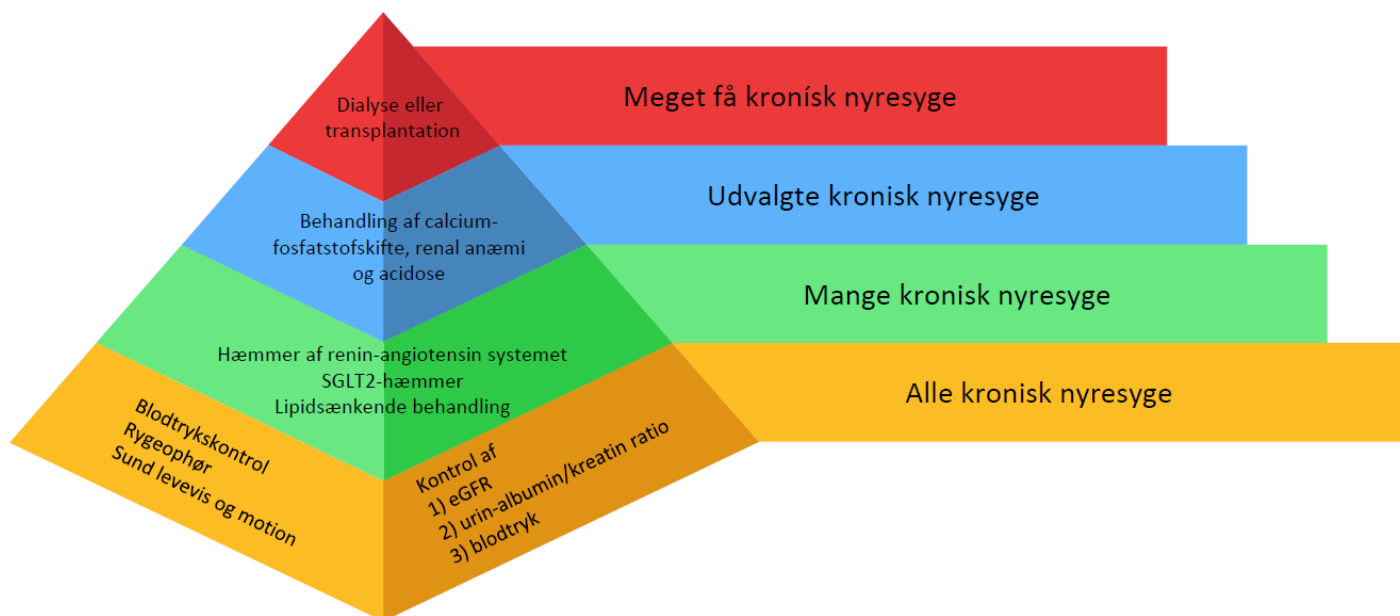
Overordnede behandlingsmål.

De overordnede mål for behandling af kronisk nyresygdom er:

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, herunder forstyrrelser i calcium-fosfat-stofskifte, syre-base-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 maksimal medicinsk uræmibehandling (symptomlindrende medicinsk behandling uden dialyse eller transplantation).

Behandlingen vil ofte afhænge af, stadiet af nyresygdom vurderet ved GFR og albuminuri samt omfanget af komorbiditeter. Denne vejledning tager sigte på udredning og behandling udenfor nefrologisk regi,

og omhandler derfor ikke den specialiserede behandling, som typisk kun vil være relevant for den mindre del af patienterne, der følges i nefrologisk regi (Figur 6).



Figur 6. Behandling og kontrol af kronisk nyresygdom. De fleste kronisk nyresyge patienter falder i kategorierne orange og grøn, der oftest følges og behandles udenfor nefrologisk regi. Behandlingerne i kategorierne blå og rød er typisk en nefrologisk specialopgave, hvorfor patienter med behov herfor oftest følges i nefrologisk regi

Behandling af renal grundsygdom

Optimal behandling af den primære nyresygdom må sikres, ikke mindst i tilfælde, hvor nefropatien mistænkes associeret til en systemisk lidelse, som f.eks. diabetes, SLE eller myelomatose. For behandling af type 2 diabetes ved kronisk nyresygdom henvises til særskilt vejledning fra Dansk Nefrologisk Selskab (231).

Livsstilsintervention

Da der er høj prævalens af hypertension og kardiovaskulær sygdom ved kronisk nyresygdom (232) anbefales generelt traditionelle livsstilsinterventioner som (233):

- Regelmæssig motion
- Rygestop
- Vægttab ved overvægt
- Saltreduktion til maksimalt 5 g natrium-klorid per dag

Dette gælder i samme udstrækning for patienter med kronisk nyresygdom som for almenbefolkningen (234) men med yderligere fordele i forhold til hæmning af progressionshastigheden af kronisk

nyresygdom. En nylig metaanalyse har vist, at regelmæssig aerob træning kan reducere U-Albumin/Kreatinin ratio og forbedre eGFR ved kronisk nyresygdom stadium 1-4, om end analysen kun omfatter 9 mindre RCT (235). Hvorvidt fysisk formåen, muskelstyrke og træningskapacitet, der er nedsat ved kronisk nyresvigt, kan bedres med regelmæssig motion er usikkert. Effekten af motion er lille til moderat i studier, men et nyligt publiceret umbrella review baseret på 31 RCT konkluderer, at motion er sikkert for personer med kronisk nyresygdom, og samlet set er der klare fordele herved både mht. livskvalitet, blodtryks-sænkning og fysik formåen (236).

Rygning kan påvirke nyrefunktionen bla. pga. øget oxidativt stress og cytokinfrigørelse, og rygning er vist at være forbundet med øget risiko for udvikling af kronisk nyresygdom (237). Ligeledes er der øget dødelighed blandt rygere med kronisk nyresygdom (238), og rygestop har vist at kunne forbedre nyrefunktionen blandt kronisk nyresyge patienter (233).

Fedme er forbundet med øget risiko for at udvikle kronisk nyresygdom (239), og et højt BMI og taljemål øger risikoen for progression af kronisk nyresygdom (240). Derfor kan vægttab anbefales ved overvægt hos patienter med kronisk nyresygdom i tidlige stadier (233). Derimod er fejl- og underernæring ved svær kronisk nyresygdom hyppig, og fedmeparadokset (reduceret risiko for død ved høj BMI i forhold til lav BMI) medfører, at intenderet vægttab ikke kan anbefales, medmindre det kræves f.eks. forud for nyretransplantation (233, 241).

Der er ingen evidens for, at reduktion i saltindtag kan forsinke progressionen af kronisk nyresvigt, om end studier med kort opfølgning har vist effekt på forhøjet blodtryk og albuminuri (242).

Kost

Generelt gælder ”De officielle Kostråd – godt for sundhed og klima” med de 7 kostråd som anbefalet af Fødevarerstyrelsen også for patienter med kronisk nyresygdom så længe eGFR >30 ml/min/1,73m² (243). Ved eGFR < 30 ml/min kan der være særlige hensyn at tage som følge af hyperfosfatæmi og hyperkaliæmi, og individualiserede kostanbefalinger kan være nødvendige.

Proteinrestriktion til patienter med eGFR <30 ml/min/1,73m² er kontroversielt og evidensen af blandet kvalitet. Rationalet for proteinreduktion er reduktion af hyperfiltration og produktion af uræmiske toksiner. Der er evidens for, at progression til kronisk nyresvigt kan bremses med stram proteinrestriktion (0,3-0,4 g/kg/dag) i forhold til normalt proteinindtag (0,8 – 1,0 g/kg/dag), mens der ingen effekt er af mindre proteinrestriktion (0,5 – 0,6 g/kg/dag) (244). Til gengæld er sikkerhed og bivirkninger såsom fejl- og underernæring og tab af muskelmasse ved stram proteinrestriktion dårlig belyst, og der er ingen data vedr. livskvalitet (233). KDIGO anbefaler, at proteinindtaget begrænses til 0,8 g/kg/dag og ikke overstiger 1,3 g/kg/dag ved eGFR <30 ml/min/1,73m² (245). Et stigende antal studier, om end ingen randomiserede kliniske studier, viser, at en kost baseret på hovedsageligt animalsk protein er forbundet med øget risiko for progression af kronisk nyresygdom, mens en kost baseret på >50 % plantebaseret protein kan hæmme progressionshastigheden af kronisk nyresygdom (246, 247).

Rekommandationer

- Patienter med kronisk nyresygdom bør følge de almindelig råd for sund livsstil, inkluderende:
 - Regelmæssig motion

- Rygestop
 - Vægttab ved overvægt
 - Saltbegrænsning til maksimalt 5 g NaCl per dag, svt. 85 mmol natrium/døgn eller ca. 1 teskefuld køkkensalt.
- Ved eGFR >30 ml/min anbefales ”De officielle Kostråd – godt for sundhed og klima” baseret på de 7 kostråd fra Fødevarestyrelsen (210).

Blodtryksskontrol

Blodtryksmåling

Al behandling af hypertension bør baseres på troværdige og reproducerbare målinger af blodtrykket og med udstyr der opfylder international standard (se f.eks. <https://stridebp.org/>). Kronisk nyresyge patienter kan have *white-coat* eller maskeret hypertension og konsultationsmålinger bør om muligt suppleres med hjemmemålinger i form af selv-målinger morgen og aften i mindst 3 dage eller en 24-timers måling (døgnblodtryksmåling) (248). Konsultationsmålinger (*office blood pressure*) laves bedst som automatiserede gentagne målinger (mindst 3 målinger med 1-2 minutters interval) med patienten siddende alene og uobserveret. Estimering af hjemmeblodtryk ved blot at trække 5 mmHg fra konsultationstrykket er for unøjagtigt og kan ikke anbefales. Er der væsentlig forskel på konsultations- og hjemmemålinger bør behandlingen primært justeres med baggrund i hjemmemålinger. Hos ældre patienter (>ca. 70 år), hjertesvigtspatienter og patienter der klager over svimmelhed, bør der udføres ortostatisk blodtryksmåling.

Behandlingsmål

Antihypertensiv behandling kan forebygge progression af kronisk nyresygdom og kardiovaskulære komplikationer. Det optimale blodtryksmål ved behandling er dog endnu uafklaret og varierer mellem guidelines (215, 249, 250). Ved fastlæggelse af behandlingsmålet for den enkelte patient bør målemetoden, variationer i blodtrykket og symptomer på hypotension altid tages i betragtning. Det amerikanske SPRINT studie (215, 251) ligger til grund for KDIGO's overordnede anbefaling om et systolisk konsultationsblodtryk (automatiserede gentagne målinger) på 120 mmHg eller lavere. Subpopulationen med nedsat nyrefunktion i SPRINT repræsenterer dog langt fra alle typer kronisk nyresygdom, idet personer med en lang række nyresygdomme, inklusiv diabetes, var ekskluderede, ligesom der kun var få med kronisk nyresygdom stadium 4 og ingen med kronisk nyresygdom stadium 5 (252). Arbejdsgruppen mener ikke SPRINT danner tilstrækkeligt grundlag for at ændre gældende anbefalinger vedr. behandlingsmål for konsultationsblodtryk eller selv-målinger i hjemmet. Det anbefales derfor at stile mod BT <130/80 mmHg uanset om patienten har albuminuri eller ej. Hos mange yngre og en del midaldrende personer kan man reducere blodtrykket yderligere (120-130/70-80 mmHg), hvilket især kan mindske urin-albuminudskillelsen, mens den ekstra kardiovaskulære beskyttelse vil være begrænset og risikoen for AKI forøget. Der er ikke sikker viden om det optimale natblodtryk, men manglende dipping på en døgnblodtryksmåling (forskell mellem systolisk dag- og nattryk mindre end 10 mmHg) er en risikofaktor der ofte ses hos kronisk nyresyge patienter. Fastsættelse af blodtryksmålet for den enkelte patient bør tage højde for risikoen for symptomatisk hypotension, fald m.v., specielt hos skrøbelige, ældre patienter, der i forvejen er i øget risiko herfor.

Valg af antihypertensiva

Hæmmere af RAS- systemet, dvs. ACEI) eller ARB, anbefales som førstevalgspræparater hos alle patienter med U-albumin/kreatinin ratio >30 mg/g, idet disse præparater har en antiproteinurisk og en specifik nyrebeskyttende virkning, som er delvis uafhængig af blodtryksreduktionen. Anbefalingen er i overensstemmelse med rekommandationer fra KDIGO ((213, 215), idet anbefalingen er stærkest for personer med diabetes og/eller svær albuminuri (>300 mg/g). ACEI eller ARB kan i øvrigt anvendes til alle patienter med kronisk nyresygdom uanset stadium eller tilstedeværelse af albuminuri med kontrol af eGFR og P-Kalium efter behandlingsstart. ACEI/ARB skal anvendes med forsigtighed hos patienter med funktionelt betydende nyrearteriestenose og bør ikke anvendes til patienter med tidligere angioneurotisk ødem udløst af behandlingen. Ved intolerans overfor både ARB og ACEI kan renin-hæmmeren aliskiren forsøges. Ved RAS-blokade er en stigning i P-Kreatinin på 25-30% acceptabel, mens større stigninger bør medføre overvejelser om dosisreduktion eller andre årsager end RAS-blokade som årsag. Ved udvikling af hyperkaliæmi (P-Kalium > 5.5 mM) bør dosisreduktion af ACEI/ARB eller andre tiltag, f.eks. reduktion af kostens indhold af kalium eller eventuelt kaliumbindere, til behandling af dette sættes i værk. ACEI/ARB-behandlingen kan med fordel kombineres med diuretika og reduceret saltindtag. Ved eGFR <25-30 ml/min/1,73 m² er det oftest nødvendigt med loop-diuretika for at opnå tilstrækkelig natriuretisk effekt, men den blodtryks-sænkende effekt af thiazider kan stadig være til stede ved kronisk nyresygdom stadium 4 og 5. Supplerende antihypertensiv behandling omfatter calcium antagonist (ofte af dihydropyridin typen) og β-blokkere og hos kronisk nyresyge patienter med hjerteinsufficiens, iskæmisk hjertesygdom eller atrieflimren vil β-blokade ofte være indiceret. Kombinationsbehandling med ACEI og ARB frarådes. Hos kronisk nyresyge patienter med behandlingsresistent hypertension kan tillæg af de steroide mineralokortikoid receptor antagonist spironolakton eller eplerenon forsøges, men behandling med disse kalium-besparende diuretika kræver omhyggelig kontrol med nyrefunktion og P-Kalium. På grund af risikoen for hyperkaliæmi anbefales det ikke ved eGFR <30 ml/min/1.73m². Til type 2 diabetikere hvor den nonsteroid-mineralokortikoid receptor antagonist finerenon skønnes indiceret af renoprotektive årsager (se afsnit nedenfor) kan behandlingen forventes at reducere blodtrykket i et vist omfang, især ved resistent hypertension (253) og man kan afvente effekten inden der iværksættes yderligere blodtryks-sænkende behandling. Finerenon har indikation for at bremse progression af nyresygdom og reducere hjertekarsygdom, især hjertesvigt ved type 2 diabetes med CKD, men bør dog ikke opfattes som et egentlig antihypertensivt lægemiddel og har ikke indikationen hypertension. De steroide mineralokortikoid receptor antagonist spironolakton eller eplerenon har dokumenteret effekt ved hjertesvigt og på blodtrykket ved resistent hypertension men har ikke dokumenteret effekt på progression af nyresygdom og bør ikke anvendes i kombination med finerenon.

Ved utilstrækkelig dipping kan man overveje at omlægge dele af den antihypertensive medicin fra morgen til aften, men der er ingen dokumenteret gevinst ved dette og det bør sikres at virkningen på blodtrykket i dagtiden ikke svækkes (254, 255).

Rekommandationer

- Behandling af hypertension, idet der stiles mod et konsultationsblodtryk på under 130/80 mmHg.

- Den antihypertensive behandling bør inkludere RAS-blokade (ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor blokker), hvis
 - Diabetes.
 - U-Albumin/Kreatinin ratio >30 mg/g
- Den blodtrykssænkendes behandling skal foregå under hensyntagen til bivirkninger og medicininteraktioner, i særlig grad risikoen for symptomatisk hypotension, og blodtryksmålet justeres i forhold hertil, ikke mindst blandt ældre patienter.
-

Anden nyrebeskyttende behandling.

RAS-blokade til patienter i nyrebeskyttende øjemed uanset blodtryk.

Der foreligger studier, der har vist at tidlig behandling med RAS-blokade kan forebygge udvikling og forværring i albuminuri hos patienter med diabetes (256). En del patienter i disse studier beskrives som normotensive, men i den citerede metanalyse kunne man ikke direkte skelne mellem effekten hos normotensive versus hypertensive, bl.a. fordi grænserne for normotension ikke var entydige. Andre, ældre kliniske studier ikke kunne vise effekt af RAS-blokade over 5 år på udviklingen af albuminuri eller tabe af nyrefunktion hos normotensive (blodtryk < 135/85 mmHg) eller overvejende normotensive patienter med type 1 diabetes (257, 258). Der hersker således fortsat nogen usikkerhed om effekten af RAS-blokade hos normotensive patienter med diabetes, hvilket også afspejler sig i guidelines. De amerikanske ADA samt KDIGO 2022 vejledning for behandling af diabetes forudsætter hypertension (blodtryk >130/80 mmHg) for at anbefales RAS-blokade (259, 260), idet KDIGO dog anfører, at behandlingen kan overvejes hos normotensive patienter med diabetes og albuminuri. I modsætning hertil anbefaler den nyeste KDIGO 2024 vejledning for behandling af kronisk nyresygdom behandling med RAS-blokade til alle patienter med U-albumin/kreatinin ratio > 300 mg/g samt patienter med diabetes og U-albumin/kreatinin ratio > 30 mg/g uanset blodtryk (90). Rationalet for anbefalingen af RAS-blokade til normotensive, albuminuriske patienter uden diabetes synes at være KDIGO arbejdsgruppens opfattelse, af at anbefalinger bør appliceres uden krav om albuminuri uden, at det er helt klart, hvilke undersøgelser eller fund, der ligger til grund herfor. Vejledninger fra Dansk Endokrinologisk Selskab anbefaler behandling af alle patienter med type 1 eller type 2 diabetes og tegn på kronisk nyresygdom med RAS-blokade uanset blodtryk (211).

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at der ikke foreligger sikker evidens baseret på afgørende, kliniske endepunkter for effekt af RAS-blokade hos normotensive patienter med kronisk nyresygdom og diabetes og/eller albuminuri, og at anbefalingerne heraf primært er baseret på studier af ændringer i albuminuri samt på ekstrapolation af observationer på patienter med hypertension. Det er dog også gruppens opfattelse, at rekommandationerne så vidt muligt bør følge anbefalinger fra andre faglige selskaber omhandlende samme patientgrupper. Med henvisning til anbefalingerne fra Dansk Endokrinologisk Selskab anbefales således RAS-blokade til patienter med diabetes uanset blodtryk. For normotensive patienter med albuminuri, men uden diabetes, foreligger ikke evidens for en generel anbefaling af RAS-blokade, men behandlingen kan overvejes til enkelte patienter baseret på graden af albuminuri samt en vurdering af risikoen ved behandling. Brug af RAS-blokade til normotensive vil foreventligt øge risikoen

for symptomatisk hypotension, fald m.v., og bør derfor gennemføres med forsigtighed hos skrøbelige, ældre patienter, der i forvejen er i øget risiko herfor.

Rekommandationer

- RAS-blokade (ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor blokker) anbefales til patienter med diabetes og albuminuri baseret på anbefalingerne fra Dansk Endokrinologisk Selskab (211).
- RAS-blokade (ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor blokker) kan overvejes til andre patienter med U-Albumin/Kreatinin ratio >300 mg/g.
- Behandling med RAS-blokade skal foregå under hensyndtagen til bivirkninger og medicininteraktioner, i særlig grad risikoen for symptomatisk hypotension, og justeres i forhold hertil, ikke mindst blandt ældre patienter.

Behandling med natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2)-hæmmere

Store kliniske studier med SGLT2-hæmmere har siden 2015 vist, at behandling med disse stoffer (empagliflozin (261, 262), canagliflozin (263, 264) og dapagliflozin (265, 266)) reducerer risiko for kardiovaskulær sygdom, mortalitet og nyrepåvirkning hos personer med type 2 diabetes med forskellige grader af kardiovaskulær risiko. Undersøgelser har tillige vist, at SGLT2-hæmmer-behandling reducerer blodtryk, kropsvægt og urin-albuminudskillelse også hos patienter med nedsat GFR (267, 268), hvilket tydede på en positiv effekt på renale endepunkter uafhængigt af plasma-glukoseniveau. I tråd med dette viste sekundære analyser af EMPA-REG (261, 262), CANVAS (263, 264) og DECLARE (269, 270) et signifikant nyrebeskyttende potentiale uafhængigt af glukosereduktion. Senere studier har vist, at SGLT2-hæmmere også hæmmer progression af nyresygdom hos patienter uden diabetes, både hos patienter med hjertesvigt (271, 272) og patienter uden (265, 273) (Tabel 4).

Studie akronym	Population	Primære endepunkt	Præparat/dosis	Deltagere, n	Varighed, år ^a	RAS-blokade, %	eGFR baseline ^b , ml/min/1,73 m ²	UACR ^c baseline, mg/g (% svær albuminuri)
EMPA-REG	T2D med etableret kardiovaskulær sygdom	CV-død, MI eller non-fatal stroke ^d (HR 0,86)	Empagliflozin 10-25 mg	7020	3,1	81	74,2	NA(10,9)
CANVAS	T2D med kardiovaskulær risiko	Død ^c (HR 0,86)	Canagliflozin 100-300 mg	10142	3,6	80	76,5	12,3 (7,6)
DECLARE	T2D med sygdom eller kardiovaskulær risiko	MACE (HR 0,93), samt CV-død eller indl. med hjertesvigt ^d (HR 0,73)	Dapagliflozin 10 mg	17160	4,2	81	85,2	NA

CREDESCENCE	T2D med eGFR 30-90 ml/min/1,73m ² og UACR >300 mg/g	Død el. KF (HR 0,70)	Canagliflozin 100 mg	4401	2,6	100	56,2	927 (100)
DAPA-CKD	T2D og ikke DM eGFR 25- 75 ml/min/1,73m ² og UACR ≥ 200 mg/g	eGFR fald≥50%, KF eller CV/nyredød ^h (HR 0,61)	Dapagliflozin 10 mg	4304	2,4	97	43	934 ⁱ
EMPA KIDNEY	T2D og ikke DM eGFR ≥45 to <90 ml/min/1,73m ² og UACR ≥200 mg/g eller eGFR ≥20 to <45 ml/min/1,73m ²	eGFR fald≥40%, KF eller CV/nyredød ^j (HR 0,72)	Empagliflozin 10 mg	6609	2,0	86	37,4	330

Table 4: Oversigt over væsentlige kliniske studier med SGLT2i hos personer med og uden diabetes. a: Median; b: Middelværdi; c: Median of U-Albumin/Kreatinin ratio (mg/g) og andel (%) med svær med albuminuri (> 300 mg/ g); d: Kombineret endepunkt med kardiovaskulær død eller indlæggelse med hjertesvigt; e: Kombineret endepunkt med død af kardiovaskulær årsag, samt non-fatal kardiell iskæmi eller non-fatal cerebral iskæmi; f: Kombineret endepunkt af 40 % reduktion i eGFR, behov for dialyse eller død af nyresvigt; g: Kombineret endepunkt af dialyse, transplantation, eller eGFR <15 ml, fordobling af p-kreatinin, eller død af nyresvigt eller kardiovaskulær årsag; h: Kombineret endepunkt af dialyse, transplantation, eGFR<15 ml/min/1,73m², fald i eGFR ≥50%, eller død af nyresvigt eller kardiovaskulær årsag; i: 48% i DAPA-CKD havde U-Albumin/Kreatinin ratio >1000 mg/ g; j: Kombineret endepunkt af dialyse, transplantation, eGFR<10 ml/min/1,73m², fald i eGFR ≥40%, eller død af nyresvigt eller kardiovaskulær årsag. CHF: Kronisk hjertesvigt; CV: Kardiovaskulær; HR: Hazard ratio; KF: kronisk nyresvigt; MACE: Major Kardiovaskulær Event; MI: myokardieinfarkt; NA: not answered; non-DM: uden diabetes; T2D: Type 2 diabetes; UACR: U-Albumin/Kreatinin ratio.

DAPA-CKD inkluderede 4304 deltagere med kronisk nyresygdom og albumuri (eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² og U-Albumin/Kreatinin ratio 200-5000 mg/g ved baseline), hvoraf ca. en tredjedel ikke havde diabetes. Studiet viste en gavnlig effekt af SGLT2-hæmmer på progression af nyresygdom og kardiovaskulær død samt død af enhver årsag, både hos deltagere med og uden diabetes (265). EMPA KIDNEY inkluderede 6609 personer med kronisk nyresygdom (eGFR 20-90 ml/min/1,73 m²), hvoraf lidt over halvdelen ikke havde diabetes. Studiet viste ligeledes gavnlig effekt af SGLT2-hæmmer på progression af nyresygdom og kardiovaskulær død, både hos deltagere med og uden diabetes (273). Omkring en tredjedel af patienterne i studiet havde ikke albuminuri og omkring 30% havde moderat albuminuri, idet patienter med U-Albumin/Kreatinin ratio < 200 mg/g blev inkluderet i studiet, hvis eGFR var mellem 20 og 45 ml/min/1,73 m². En subgruppeanalyse viste, at effekten på det primære endepunkt ikke kunne genfindes blandt patienter med U-Albumin/Kreatinin ratio <300 mg/g. Dette var muligvis betinget af, at væsentligt færre patienter i denne gruppe nåede det primære, renale endepunkt i behandlingsperioden på 2,5 år, idet der i samme gruppe var en effekt på faldhastigheden i eGFR efter

opstart af behandling med SGLT2-hæmmer. En subgruppe analyse baseret på EMPA KIDNEY-studiet viser en tendens til gunstig effekt på progression af kronisk nyresygdom associeret til stigende urin-albuminudskillelse, hvilket indikerer, at patienter med albuminuri kan have større fordel af behandlingen (tabel 5).

	Placebo (% og antal events/n sub-gruppe)	Aktiv behandling med empagliflozin (% og antal events/n sub-gruppe)	Absolut risikoreduktion (%)	Hazard ratio (95% CI)	Numbers needed to treat per år (n)
Alle	16,9 % (432/3304)	13,1 % (558/3305)	3,8 %	0,72 (0,64-0,82)	53
eGFR <30 ml/min/1,73m ²	27,5 % (247/1131)	21,8 % (317/1151)	5,7 %	0,73 (0,62-0,86)	35
eGFR >30 - 45 ml/min/1,73m ²	12,0 % (140/1467)	9,5 % (175/1461)	2,4 %	0,78 (0,62-0,97)	82
eGFR > 45 ml/min/1,73m ²	9,5 % (45/706)	6,4 % (66/693)	3,1 %	0,64 (0,44-0,93)	63
UACR < 30 mg/g	6,335 % (42/665)	6,316 % (42/663)	0,019 %	1,01 (0,66-1,55)	10498
UACR > 30-300 mg/g	8,3 % (67/927)	7,2 % (78/937)	1,1 %	0,91 (0,65-1,26)	182
UACR > 300 mg/g	25,7 % (323/1712)	18,9 % (438/1705)	6,8 %	0,67 (0,58-0,78)	29

Tabel 5: Udsnit af sub-gruppeanalyse fra EMPA KIDNEY-studiet (273) og baseret på eGFR og U-Albumin/Kreatinin ratio (UACR). Analysen viser risikoen for progression af kronisk nyresygdom vurderet ved det primære endepunkt i De oplyste eventrater er omregnet til absolut risikoreduktion og ”numbers needed to treat” per år.

Effekten af SGLT2-hæmmere er for nuværende ikke tilstrækkeligt undersøgt ved visse nyresygdomme, herunder nyretransplanterede og patienter med polycystisk nyresygdom, lupus nefritis og ANCA-vaskulitis.

Andre effekter af SGLT2-hæmmere

I studier med SGLT2-hæmmere til personer med type 2 diabetes er der observeret en øget risiko for diabetisk ketoacidose (261-263, 270). Dette er ikke set hos personer med non-diabetisk nyresygdom i DAPA-CKD og EMPA KIDNEY studiet (265, 273). SGLT2-hæmmer synes at mindske risikoen for

hyperkaliæmi hos patienter i samtidig behandling med RAS-hæmmer og/eller mineralocorticoid-receptorhæmmer (274), hvilket kan være relevant, specielt hos patienter med betydeligt nedsat GFR og dermed øget risiko for hyperkaliæmi. Der er observeret øget risiko for genitale svampeinfektioner under behandling med SGLT2-hæmmer på grund af den glukosuriske effekt hos personer med diabetisk nyresygdom (264, 275, 276), og samme forhold gør sig gældende ved personer med non-diabetisk nyresygdom (265, 266).

Opstart og ophør af SGLT2-hæmmerbehandling.

Alle større, randomiserede studier har introduceret SGLT2-hæmmer som tillæg til eksisterende optimal behandling inkl. antiproteinurisk behandling med RAS-blokade (ACEi eller ARB). Såfremt dette tåles, anbefales det derfor at RAS-blokade er påbegyndt før tillæg af SGLT2-hæmmer. Der er dog også observeret en nyrebeskyttende effekt af SGLT2-hæmmer behandling hos det fåtal af patienter, der ikke var i behandling med RAS-blokade, så manglende RAS-blokade udelukker ikke SGLT2-hæmmer behandling. SGLT2-hæmmer-behandling medfører øget natriurese og vandudskillelse, hvilket kan medføre dehydrering (264, 277). Derfor kan der hos skrøbelige patienter med tendens til hypotension og/eller dehydrering og hos patienter i samtidig behandling med diuretika være behov for reduktion i diuretikadosis og opfølgning af hydreringsgrad efter opstart af SGLT2-hæmmer (278). Det er forventeligt, at der sker et akut fald i eGFR inden for de første ugers behandling på linje med, hvad der kendes fra opstart RAS blokade. Det bør ikke foranledige behandlingsophør (278).

Rekommandationer

- Behandling med SGLT2-hæmmere anbefales til patienter med
 - eGFR >20 ml/min/1.73 m² og U-Albumin/Kreatinin ratio >200 mg/g
- Behandling med SGLT2-hæmmere kan tillige overvejes til patienter med
 - eGFR 20-45 ml/min/1.73 m² uanset U-Albumin/Kreatinin ratioDer er vist større effekt på bevaring af GFR ved stigende albuminuri.
- For patienter med samtidig type 2 diabetes og/eller hjertessvigt henvises til relevante vejledninger for behandling af disse to tilstande med SGLT2-hæmmer.
- Det anbefales at anvende en SGLT2-hæmmer med dokumenteret effekt på nyrebeskyttelse.
- Såfremt dette tåles og hvis patienten har hypertension, anbefales det RAS-blokade er påbegyndt før tillæg af SGLT2-hæmmer.
- Behandling med SGLT2-hæmmere anbefales ikke ved polycystisk nyresygdom, der er i fortsat immunosuppressiv behandling for lupus nefritis, ANCA vaskulitis eller anden nyresygdom, med mindre der foreligger anden indikation, f.eks. hjertessvigt eller type 2 diabetes.
- Det anbefales at opretholde behandling med RAS-blokade og SGLT2-hæmmer indtil opstart af dialyse eller nyretransplantation.

Behandling med non-steroid mineralokortikoidreceptor antagonist

Non-steroid mineralocorticoidreceptor antagonist, hvoraf aktuelt kun finerenone er godkendt i Danmark, har kortere halveringstid, synes at have en vis, men mindre antihypertensiv effekt, og

formodes at give mindre risiko for hyperkaliæmi sammenlignet med de steroide mineralokortikoidreceptor antagonist spironolakton og eplerenon (279). På baggrund af studierne FIDELIO og FIGARO, og i den tilhørende samlede analyse, FIDELITY, har finerenon vist at reducere forekomsten af nyre- og kardiovaskulære endepunkter hos personer med type 2 diabetes, kronisk nyresygdom og U-Albumin/Kreatinin ratio >30 mg/g (280-282). Spironolakton og eplerenon er foruden antihypertensive effekter vist at kunne reducere urin-albuminudskillelsen, men der er ikke for disse stoffer påvist renoprotektive effekter vurderet ved GFR eller risikoen for kronisk nyresvigt (279). Derfor bør finerenon foretrækkes i renoprotektiv øjemed fremfor spironolakton/eplerenon ved type 2 diabetes med CKD. Hvis formålet med behandlingen omvendt er blodtryksskontrol, er der bedst data for spironolakton og eplerenon. Ved kronisk hjertesvigt er spiron eller eplerenon også veldokumenteret mens hjertesvigt var en eksklusionsgrund i FIGARO og FIDELIO studierne. I de nævnte studier med finerenon var det kun 1,1% af de finerenon behandlede patienter, der udviklede alvorlig hyperkaliæmi under studiet og 1,7%, der måtte ophøre permanent med fineronon pga. hyperkaliæmi. Dette skal dog ses i lyset af, at studierne kun inkluderede med patienter med serum kalium $<4,8$ mmol/L (\sim p-Kalium $<4,5$ mmol/l). Aktuelt er finerenone tilskudsgodkendt til personer med diabetes, U-Albumin/Kreatinin ratio >30 mg/g og eGFR >25 ml/min/1.73m² i maksimalt tolereret RAS blokade og SGLT2-hæmmer behandling. Behandlingen kan fortsætte til eGFR 15 ml/min/1.73m². Der gælder særlige vejledninger for dosering og kontrol af plasma kalium ved opstart og under optitrering.

Rekommandationer

- Fineronon anbefales til patienter med type 2 diabetes, eGFR $25 >$ ml/min/1.73 m² og U-albumin/kreatinin ratio >30 mg/g trods behandling med de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og SGLT2-hæmmer eller hvor SGLT2-hæmmere ikke tolereres/er kontraindiceret.

Metabolisk kontrol og anden behandling ved diabetes mellitus

God glykæmisk kontrol kan forebygge udvikling og progression af albuminuri (67, 283-285), men det er mindre afklaret, om fald i GFR og udvikling af terminalt nyresvigt bremses (286). Overordnet anbefales et generelt behandlingsmål svarende til Hgb_{A1c} på 53 mmol/mol. Hos patienter med svingende B-Glukose, tendens til hypoglykæmi, langvarig diabetes og makrovaskulære komplikationer samt hos meget gamle, hvor livskvalitet og risiko for komplikationer taler for det, kan et højere niveau accepteres jfr. eksisterende behandlingsvejledninger for type 1 og type 2 diabetes (211).

Et nyligt publiceret, randomiseret studiet har vist reduceret risiko for progression af kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom og død med brug af GLP1-receptor agonist (semaglutid) hos patienter med type 2 diabetes og kronisk nyresygdom med albuminuri (U-Albumin/Kreatinin ratio >100 mg/g ved eGFR 25-50 ml/min/1.73m² og U-Albumin/Kreatinin ratio >300 mg/g ved eGFR 50-75 ml/min/1.73m²), der var i samtidig RAS-blokade (287). Det er endnu uafklaret, hvilken rolle GLP1-receptor agonister vil indtage i relation til progressionshæmmende behandling, herunder i hvilket omfang de bør kombineres med den øvrige progressionshæmmende behandling ved nyresygdom.

Rekommandationer

- Et generelt behandlingsmål svarende til Hgb_{A1c} på 53 mmol/mol, idet der i øvrigt henvises til behandlingsvejledninger for type 1 og type 2 diabetes

Lipidsænkende behandling

Der foreligger nogen evidens for, at lipidsænkende behandling kan forebygge udvikling af kardiovaskulær sygdom hos patienter med kronisk nyresygdom, men ikke for forebyggelse af dødsfald, idet denne effekt synes uafhængig af kolesterolniveauet ved behandlingsstart (90, 288). Undtaget herfra er patienter i dialyse, hvor flere studier ikke har vist positiv effekt af statinbehandling. Arbejdsgruppen har i overensstemmelse med internationale vejledninger valgt at fastholde anbefalingerne fra behandlingsvejledning, Dansk Nefrologisk Selskab (288). Ifølge medicinrådets vejledning (289) kan man overveje proprotein-konvertase-subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9) hæmmer som sekundær profylakse hos personer med familiær hyperkolesterolæmi, diabetes og mikrovaskulære komplikationer ved LDL kolesterol $\geq 3,0$ mmol/l trods maksimal lipidbehandling (dvs. højdosis statin og ezetemibe), og hos personer uden familiær hyperkolesterolæmi med diabetes og blandt andet moderat til svært forhøjet albuminuri og LDL kolesterol $> 3,5$ mmol/l trods maksimal lipidbehandling. Der er ingen erfaring ved eGFR < 30 ml/min/1.73 m² og det anbefales ikke ved ikke-diabetisk nyresygdom.

Rekommandationer

- Der anbefales lipidsænkende behandling med statin uanset P-Kolesterol hos:
 - Patienter med kronisk nyresygdom > 50 år.
 - Patienter med kronisk nyresygdom i alderen 18-49 år med en estimeret 10-års risiko for hjertedød eller AMI større end 10 %.
 - Nyretransplanterede.
 - Patienter med kronisk nyresygdom og diabetes eller kendt aterosklerotisk sygdom.

Henvisning til nefrolog.

Patienter, hvor der kan være mistanke om akut nyresvigt, bør konfereres med nefrolog med henblik på at afdække årsag og behov for supplerende udredning og behandling. Patienter, hvor der er mistanke om obstruktiv årsag, bør dog primært henvises til urinvejskirurgisk afdeling.

Formålet med henvisning af patienter med kronisk nyresygdom er dels 1) på samme måde at afdække årsagen i tilfælde, hvor dette kræver supplerende udredning, f.eks. særlige blodprøver eller nyrebiopsi, og/eller specialiseret behandling for at mindske yderligere tab af nyrefunktion. Det gælder f.eks. visse arvelige nyresygdomme, karakteriseret ved familieanamnese for kronisk nyresvigt, samt autoimmune nyresygdomme, oftest karakteriseret ved f.eks. betydelig albuminuri, samtidig mikroskopisk hæmaturi, hastigt aftagende nyrefunktion og/eller allerede kendt autoimmun sygdom, f.eks. vaskulitis eller

systemisk lupus erythematosus; 2) at varetage den specialiserede behandling af følgerne af svær kronisk nyresygdom, f.eks. anæmi, forstyrrelser i kalcium-fosfatstofskiftet samt acidose, hvilket typisk først bliver nødvendigt ved $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$; og/eller 3) at vurdere og forberede patienterne med henblik på renal substitutionsterapi, f.eks. dialyse eller transplantation.

På den baggrund anbefales patienter med kronisk nyresygdom henvist til nefrolog ved følgende tilstande:

- Betydelig albuminuri (U-Albumin/Kreatinin ratio $> 700 \text{ mg/g}$)
- Persisterende hæmaturi og proteinuri, hvor årsagen til proteinurien ikke er identificeret eller hvor der er tegn på reumatologisk systemsygdom.
- Arvelig (førstegradsslægtning) disposition for svær nyresygdom (stadie 5) før 60 års alderen.
- Verificeret hastigt progredierende $eGFR$ -fald ($> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pr. år}$)
- $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i mere end 3 mdr. med henblik på behandling af metaboliske komplikationer til nyresygdom og vurdering og forberedelse til evt. renal substitutionsterapi.
- Kronisk nyresygdom og ikke-kontrolleret, svær hypertension

Undtagelserne for henvisning kan være patienter:

- der på baggrund af komorbiditet eller alder vurderes at have kort livshorisont, hvor yderligere udredning eller behandling ikke skønnes relevant, medmindre nyresygdommen i sig selv medfører behov for specialiseret pallierende behandling (f.eks. særlig diætvejledning, (intensiv diuretikabehandling), erythropoetinbehandling, acidose eller substitution med aktivt D-vitamin).
- Patienter med stabilt eller kun langsomt progredierende tab af $eGFR$, hvor årsagen forventes kendt og/eller yderligere udredning ikke skønnes relevant, og hvor der ikke skønnes behov for behandling af renal anæmi eller forstyrrelser i kalkstofskiftet. Der vil oftest være tale om ældre patienter ($> 75 \text{ år}$) med normal eller nærnormal hæmoglobin.

Henvisning udenfor ovennævnte kriterier kan være relevant ved yngre patienter med uforklaret U-albumin/kreatinin ratio $> 300 \text{ mg/g}$ og/eller nedsat GFR og hvor udredning for nyresygdom skønnes relevant.

Undersøgelser før henvisning til nefrolog

Det anbefales, at alle patienter så vidt muligt afklares med følgende oplysninger og undersøgelser:

- Familiær disposition for nyresygdom
- Sygdomshistorik
- Blodtryk
- Medicingennemgang
- $eGFR$
- U-Albumin/Kreatinin ratio
- Urinstix for blod

- B-Hæmoglobin

Rekommandationer

- Følgende patienter bør diskuteres med eller henvises til nefrolog.
 - Patienter, hvor der kan være mistanke om akut nyresvigt.
 - Patienter med kronisk nyresygdom anbefales almindeligvis henvist ved:
 - Betydelig albuminuri (U-Albumin/Kreatinin ratio >700 mg/g)
 - Persisterende hæmaturi og proteinuri hos patienter, hvor årsagen til proteinurien ikke er identificeret eller, hvor der er tegn på reumatologisk systemsygdom.
 - Arvelig (førstegradsslægtninge) disposition for svær nyresygdom (stadie 5) før 60-års alderen.
 - Verificeret hastigt progredierende eGFR-fald (> 5 ml/min/1,73 m² pr. år)
 - eGFR <30 ml/min/1,73 m² i mere end 3 mdr. med henblik på behandling af metaboliske komplikationer til nyresygdom og vurdering og forberedelse til evt. renal substitutionsterapi.
 - Kronisk nyresygdom og ikke- kontrolleret, svær hypertension
 - Undtagelserne for henvisning kan være:
 - Patienter, der på baggrund af komorbiditet eller alder vurderes at have kort livshorisont, hvor yderligere udredning eller behandling ikke skønnes relevant med mindre nyresygdommen i sig selv medfører behov for specialiseret pallierende behandling (f.eks. særlig diætvejledning, intensiv diuretikabehandling, erythropoetinbehandling, acidose eller substitution med aktivt D-vitamin)...
 - Patienter med stabilt eller kun langsomt progredierende tab af eGFR, hvor årsagen forventes kendt, og/eller yderligere udredning ikke skønnes relevant, og hvor der ikke skønnes behov for behandling af renal anæmi eller forstyrrelser i kalkstofskiftet.
- Følgende oplysninger bør foreligge ved henvisning:
 - Familiær disposition for nyresygdom
 - Sygdomshistorie
 - Blodtryk
 - Medicingennemgang
 - eGFR
 - U-Albumin/Kreatinin ratio
 - Urinstix for blod
 - B-Hæmoglobin

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 (67). 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 kronisk nyresvigt som komplikationer (67), også når der korrigeres for såvel udgangspunktet som niveauet efter fald. Hastigt aftagende eGFR og fremskreden kronisk nyresygdom 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 kronisk nyresygdoms-stadie som anført i tabel 6 nedenfor.

	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		Kontrol minimum 1 gang årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt	Kontrol minimum 2 gange årligt
eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m ²		Kontrol minimum 1 gang årligt	Kontrol minimum 2 gange 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

Tabel 6. Oversigt over kontrolhyppighed hos patienter med kronisk nyresygdom afhængig af kronisk nyresygdoms-stadium. 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 stadium 4 og 5 anbefales generelt kontrol af eGFR ved interkurrent sygdom, som kan medføre en akut forværring, evt. med dialysebehov.

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.

Rekommandationer

- Klinisk kontrol af kontrol af kronisk nyresygdom bør som minimum omfatte:
 - Anamnese med fokus på kardiovaskulær sygdom
 - Måling af eGFR
 - Måling af U-Albumin/Kreatinin ratio
 - Kontrol af blodtryk
- Kontrolhyppigheden er individuel, idet ovenstående tabel 5 kan tjene som vejledning:

Dosering af lægemidler og brug af nefrotoksika

Dosering af en lang række lægemidler kræver kendskab til GFR, særligt ved renal udskillelse eller hvis lægemidlet har et snævert terapeutisk vindue eller toksisk interval. Vejledning i dosisjustering er ofte baseret på farmakokinetiske studier udført i forbindelse med lægemidlets godkendelse. European Medicines Agency (EMA) anbefaler brugen af eksogen markør til nøjagtig bestemmelse af GFR, men erkender, at i mange tilfælde er brugen af eGFR til vurdering af GFR tilstrækkelig (290). Over tid har farmakokinetiske studier været baseret på forskellige analysemetoder af P-Kreatinin samt på forskellige formler til estimering af GFR, hvilket kan medføre usikkerhed omkring anbefalinger for dosisjustering ved nedsat nyrefunktion baseret på især ældre studier (291).

En lang række lægemidler skal dosisjusteres eller endda seponeres/undgås ved nedsat GFR, særligt ved eGFR <30 ml/min/1,73m² (292, 293). Dosisjustering kan opnås ved øgning af dosisinterval, reduktion af den enkelte dosis eller en kombination af de to metoder.

Alle farmakokinetiske egenskaber kan være påvirket ved nedsat GFR lige fra nedsat gastrointestinal absorption (f.eks. ved diabetisk gastroparese), ændret fordelingsvolumen (både over- og underhydrering) og ændret proteinbinding til påvirket metabolisme i leveren og nedsat renal ekskretion. Jo større fraktion af et lægemiddel eller dets aktive metabolitter, der udskilles renalt, jo større er behovet for dosisreduktion. Desuden medfører hypoalbuminæmi og den nedsatte proteinbinding ved uræmi, at den frie fraktion af et lægemiddel øges og dermed risikoen for toksicitet.

Det gælder bla.:

- En lang række antibiotika bla. aminoglykosider, vancomycin, cefalosporiner og flurquinoloner
- Lægemidler med et smalt terapeutisk index f.eks. digoxin og lithium
- Analgetika f.eks. morfika og NSAID
- Vandopløselige B-blokkere som f.eks. atenolol kræver dosisreduktion, mens de hyppigt anvendte B-blokkere metoprolol og carvedilol kan doseres uændret

- Antidiabetika som insulin, metformin, SGLT2 inhibitorer, DDP4 inhibitorer og sulfonylurinstof
- Antikoagulation f.eks. direkte orale antikoagulantia (DOAK), warfarin og lavmolekylær heparin

Der opfordres generelt til at begrænse brugen af nefrotoksiske lægemidler. Der bør foretages en balanceret afvejning af indikation for lægemidlet i forhold til potentiel nefrotoksicitet, og hvis det er muligt, bør et ikke-nefrotoksisk alternativ benyttes. Særlig fokus i denne forbindelse bør der være på NSAID, lithium og aminoglykosider. Under dehydrering og andre tilstande med renal hypoperfusion er ACE-I/ARB og diuretika potentiel nefrotoksiske (294).

Rekommandationer

- For voksne ≥ 18 år anbefales eGFR baseret på CKD-EPI_{krea,2009} eller CKD-EPI_{cysC}-formlen anvendt til vurdering af GFR ved medicindosering.
- Bestemmelse af GFR med eksogene markører anbefales anvendt, når eGFR ikke kan anses for pålidelig (se ovenfor, eller når en mere præcis GFR-måling er afgørende for korrekt dosering, f.eks. ved behandling med visse cystostatika.

Børn og unge (0-18 år)

Grundlag for vejledningen

Vejledningen bygger på anbefalinger fra internationale studier og guidelines (67, 184, 286) og ”god klinisk praksis” på baggrund af anbefalinger fra Dansk Pædiatrisk Selskab vedrørende visitation af børn med forhøjet kreatinin, nedsat GFR, proteinuri, prænatal hydronefrose og andre urologiske anomalier, hæmaturi og hypertension (287).

En stor del af de anbefalinger, der gives for voksne, er også gældende for børn og unge, med den store forskel at al behandling af børn og unge med kronisk nyresygdom foregår i pædiatrisk regi. 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.


Kronisk nyresygdom hos børn og unge

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. Hos børn skal GFR skal derfor vurderes i forhold til alder (Figur 6).

Klassifikation og risikovurdering:

Klassifikation af kronisk nyresygdom hos børn og unge følger de samme principper som hos voksne, idet der dog ikke er etableret kategorier for børn <2 år (Figur 7). Klassifikationen er ikke valideret i forhold til prognose og risiko for patienter <18 år. I klinisk praksis opleves god sammenhæng mellem graden af GFR-nedsættelse, proteinuri og udviklingen af følgesygdomme. Nedsat GFR på baggrund af en glomerulær lidelse synes at progredierte hurtigere end ved non-glomerulær lidelse (220). Der er ikke samme evidens for sammenhængen mellem GFR, albuminuri og progression af nyresvigt som i voksenpopulationen, men nedenstående giver et godt indtryk af samme associationer hos børn som blandt voksne patienter (292).

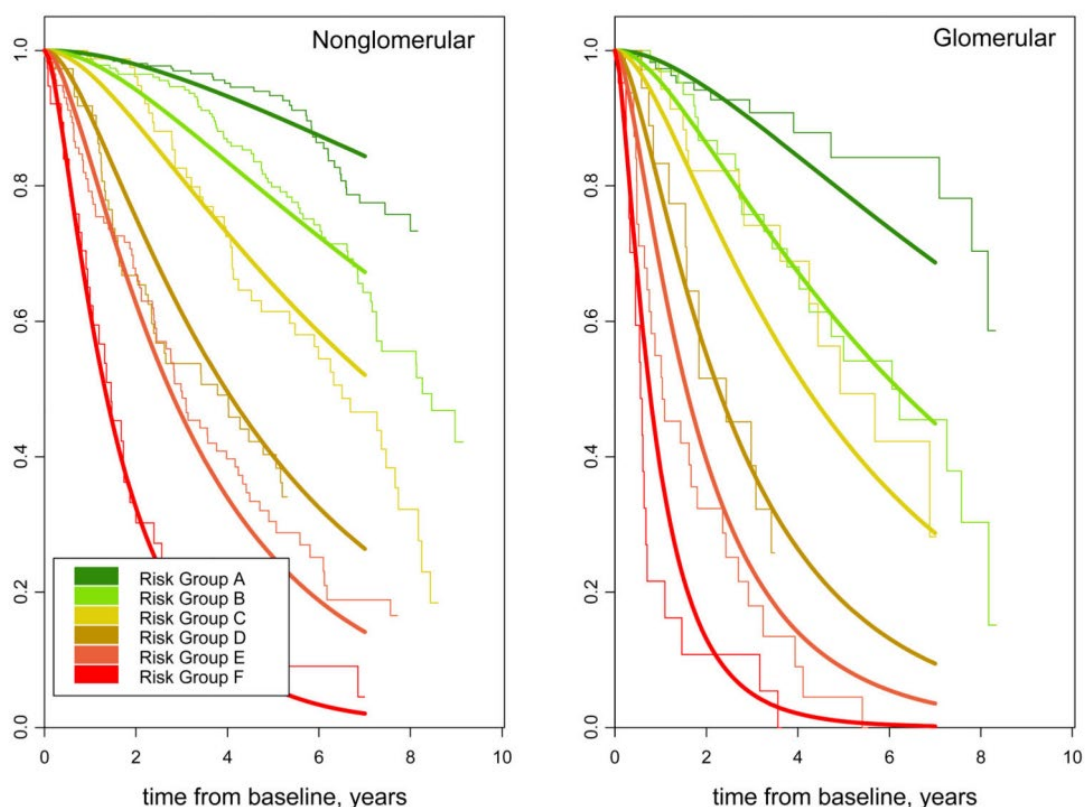
GFR stadie	GFR (ml/min/1.73m ²)	U-Protein/kreatin ratio (mg/g)		
		< 500	500 – 2000	> 2000
I	≥ 90		NA	NA
II	60-89			
IIIa	45-59			
IIIb	30-44			
IV	15-29			

 A: GFR stadie GI/II/IIIa og U-Protein/Kreatinin ratio < 500

- B: GFR stadiet GII/IIIa og U-Protein/Kreatinin ratio 500-2000 eller GFR stadiet GIIIb og U-Protein/Kreatinin ratio < 500
- C: GFR stadiet GIIIb og U-Protein/Kreatinin ratio 500-2000 eller GFR stadiet GII og U-Protein/Kreatinin ratio >2000
- D: GFR stadiet GIV og U-Protein/Kreatinin ratio < 500 eller GFR stadiet GIIIa og U-Protein/Kreatinin ratio > 2000
- E: GFR stadiet GIV og U-Protein/Kreatinin ratio 500-2000 or GFR stadiet GIIIb og U-Protein/Kreatinin ratio > 2000
- F: GFR stadiet GIV og U-Protein/Kreatinin ratio > 2000

Figur 7A: Risikostratificering i 5 grupper på baggrund af baseline GFR og proteinuri.

Klassifikation og risikostratificering af kronisk nyresygdom hos børn og unge på baggrund af GFR og U-Protein/Kreatinin ratio. Udarbejdet på baggrund af data fra (293)



Figur 7B: Overlevelseskurver for de seks pædiatriske risikostadier (A-F) fra baseline til komposit end-point (50 % GFR-fald, dialyse/nyretransplantation eller GFR mindre end 15 ml/min/1,73 m²), stratificeret på CKD-diagnose (N=868 ikke-glomerulære og N=285 glomerulære). Tilpasset fra (293)

Forekomst

Den gennemsnitlige, årlige incidens af dialyse- eller transplantationskrævende kronisk nyresvigt hos børn i alderen 0 til 19 år har i perioden 2010 til 2021 i Danmark været 10,5 børn per år svarende til ca. 8 per million pr år (222), hvilket ligger på linje med tal fra USA hvor incidensen er 14,3 pr. million 0-19 årige (223) 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 (221).

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% (288).

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% (288).

Der anbefales screening for kronisk nyresygdom hos børn med:

- Recidiverende urinvejsinfektioner med febrilia.
- 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.)
- Længerevarende (>2 uger) behandling med nefrotoksiske lægemidler (f.eks. NSAID, cytostatica, calcineurin-hæmmere etc.).

Undersøgelsen omfatter:

- Måling af P-Kreatinin og eGFR (Kid_{krea} formlen). Måling af urin-U-Albumin/Kreatinin ratio på morgenurin eller proteinudskillelsen ved en tidsopsamling, idet en forhøjet værdi skal bekræftes efter 3 måneder.

Henvisning af børn og unge med kronisk nyresygdom

Udredning og behandling af børn og unge med nedsat nyrefunktion bør foregå i pædiatrisk regi. I primærsektoren ligger en vigtig funktion med opsporing af risikopatienter og screening af disse. De relevante risikogrupper er anført ovenfor. Børn med kendt risiko for udvikling af kronisk nyresygdom bør følges i pædiatrisk regi. Dette er særlig vigtigt i de tilfælde hvor der er mulighed for ved medicinsk behandling at udskyde tidspunktet for terminalt nyresvigt.

Rekommandationer vedr. henvisning til pædiatrisk vurdering

Alle børn og unge

Følgende bør henvises til vurdering i pædiatrisk regi:

Børn med kendt risiko for udvikling af kronisk nyresygdom bør følges i pædiatrisk regi. Dette er særlig vigtigt i de tilfælde hvor der er mulighed for ved medicinsk behandling at udskyde tidspunktet for terminalt nyresvigt.

- Kendt, arvelig disposition for nyresvigt (kronisk nyresygdom stadium 5) før 60 års alderende samt arvelig disposition for medicinske nyrelidelser med risiko for udvikling af svær, kronisk nyresygdom (Alport Syndrom, ADPKD etc.)
- Medfødte nefro-urologiske misdannelser (hydronefrose, posterior uretralklap, renal cystisk dysplasi, renal hypoplasi etc.)
- Neurologisk betinget blæredysfunktion (myelomeningocele, tværslæssion etc.)
- Medfødte nefro-urologiske misdannelser (hydronefrose, posterior uretralklap, renal cystisk dysplasi, renal hypoplasi etc.)

Børn og unge 1-18 år

- Ved P-kreatinin over øverste normalgrænse (Tabel 1) bør eGFR bestilles efter en måned (Kid_{krea}).
 - Hvis $eGFR < 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$ henvises til udredning i pædiatrisk regi.
 - Hvis $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ er der ikke behov for yderligere opfølgning med mindre der er albuminuri.
 - Hvis $eGFR 80-90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ gentages målingen efter 1 mdr.
- Ved forhøjet U-Albumin/Kreatinin ratio (defineret ved nedenstående) varende mere end 3 måneder henvises til udredning i pædiatrisk regi
 - Alder 12-24 måneder: U-Albumin/Kreatinin ratio $>42 \text{ mg/}$
 - Alder 2 – 18 år: U-Albumin/Kreatinin ratio $>30 \text{ mg/g}$

Børn < 1år

- Ved P-kreatinin over øverste normalgrænse (tabel 1 henvises til udredning pædiatrisk regi).
- Ved U-Albumin/Kreatinin ratio $>42 \text{ mg/g}$ henvises til udredning i pædiatrisk regi

Referencer

1. Dansk Nefrologisk Selskab; Dansk Pædiatrisk Selskab; Dansk Selskab for Klinisk Biokemi. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. 2015.
2. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int.* 2008;74(6):710-20.
3. Brøchner-Mortensen J, Hammerich B, Christoffersen J. Assessment of renal function from plasma urea and plasma creatinine in children. *Scand J Urol Nephrol.* 1982;16(3):229-36.
4. Brochner-Mortensen J, Jensen S, Rodbro P. Delimitation of plasma creatinine concentration values for assessment of relative renal function in adult patients. *Scand J Urol Nephrol.* 1977;11(3):257-62.
5. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int.* 2016;89(1):58-67.
6. Islam TM, Fox CS, Mann D, Muntner P. Age-related associations of hypertension and diabetes mellitus with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2009;10:17.
7. Brøchner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults, with special reference to total [51Cr]EDTA plasma clearance. *Dan Med Bull.* 1978;25(5):181-202.
8. Rehling M. [Assessment of renal function by single injection of 99mTc-DTPA] Kliniske nyrefunktionsundersøgelser. Med enkelt-injektion af 99mTc-DTPA. Aarhus: Linde Tryk; 1993.
9. Luis-Lima S, Gaspari F, Negrin-Mena N, Carrara F, Diaz-Martin L, Jimenez-Sosa A, et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(9):1597-603.
10. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J.* 2016;9(5):682-99.
11. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, Back SE, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J.* 2016;9(5):700-4.
12. Gaspari F, Perico N, Matalone M, Signorini O, Azzollini N, Mister M, Remuzzi G. Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(2):310-3.
13. Salvador CL, Tondel C, Morkrid L, Bjerre A, Brun A, Bolann B, et al. Glomerular filtration rate measured by iohexol clearance: A comparison of venous samples and capillary blood spots. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(8):710-6.
14. Mafham MM, Niculescu-Duvaz I, Barron J, Emberson JR, Dockrell ME, Landray MJ, Baigent C. A practical method of measuring glomerular filtration rate by iohexol clearance using dried capillary blood spots. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(3):c104-12.
15. Brochner-Mortensen J, 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.* 1976;36:795-800.
16. Mårtensson J, Groth S, Rehling M, Gref M. Chromium-51-EDTA clearance in adults with a single-plasma sample. *J Nucl Med.* 1998;39(12):2131-7.
17. Rehling M, Rabøl A. Measurement of glomerular filtration rate in adults: accuracy of five single-sample plasma clearance methods. *Clin Physiol.* 1989;9(2):171-82.

18. Bröchner-Mortensen J, Haahr J, Christoffersen J. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1974;33(2):140-3.
19. Henriksen JH, Bröchner-Mortensen J, Malchow-Møller A, Schlichting P. Over-estimation of glomerular filtration rate by single injection [⁵¹Cr]EDTA plasma clearance determination in patients with ascites. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1980;40(3):279-84.
20. Rehling M, Stadeager C. Measurement of glomerular filtration rate in patients with ascites. In: Thomsen HS, Nally J, Britton K, Frøkiær J, editors. *Radionuclides in Nephrourology*: FadLs forlag; 1998.
21. Christensen PK, Hommel EE, Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Parving HH. Impaired autoregulation of the glomerular filtration rate in patients with nondiabetic nephropathies. *Kidney Int*. 1999;56(4):1517-23.
22. Hartlev LB, Boeje CR, Bluhme H, Palshof T, Rehling M. Monitoring renal function during chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(9):1478-82.
23. Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1-2):137-48.
24. Popper HM, E. Filtrations- und Resorptionsleistung in der Nierenpathologie. *Ergebn Inneren Med Kinderheilk*. 1937;53:685-794.
25. Payne RB. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem*. 1986;23 (Pt 3):243-50.
26. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(1):23-31.
27. Ricós C, Jiménez CV, Hernández A, Simón M, Perich C, Alvarez V, et al. Biological variation in urine samples used for analyte measurements. *Clin Chem*. 1994;40(3):472-7.
28. Miller BF, Winkler AW. THE RENAL EXCRETION OF ENDOGENOUS CREATININE IN MAN. COMPARISON WITH EXOGENOUS CREATININE AND INULIN. *J Clin Invest*. 1938;17(1):31-40.
29. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet*. 1992;340(8831):1326-9.
30. Hilsted L, Rustad P, Aksglæde L, Sørensen K, Juul A. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2013;73(1):1-9.
31. Ridefelt P, Aldrimer M, Rödöö PO, Niklasson F, Jansson L, Gustafsson J, Hellberg D. Population-based pediatric reference intervals for general clinical chemistry analytes on the Abbott Architect ci8200 instrument. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(5):845-51.
32. Rustad P, Felding P, Franzson L, Kairisto V, Lahti A, Martensson A, et al. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(4):271-84.
33. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(6):992-9.
34. Goldman R. Creatinine excretion in renal failure. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954;85(3):446-8.
35. Borsook H, Dubnoff JW. The hydrolysis of phosphocreatine and the origin of urinary creatinine. *J Biol Chem*. 1947;168(2):493-510.

36. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(3):478-94.
37. Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi: Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. 2015.
38. Mohr Lytsen R, Taageby Nielsen S, Kongsgaard Hansen M, Strandkjaer N, Juul Rasmussen I, Axelsson Raja A, et al. Markers of Kidney Function in Early Childhood and Association With Maternal Comorbidity. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2243146.
39. Grubb A, Löfberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79(9):3024-7.
40. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990;268(2):287-94.
41. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 1999;59(8):587-92.
42. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 1985;45(2):97-101.
43. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 1996;56(5):409-14.
44. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl.* 1994;47:S17-9.
45. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol.* 1992;38 Suppl 1:S20-7.
46. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem.* 1999;45(10):1856-8.
47. Kelly J, Raizman JE, Bevilacqua V, Chan MK, Chen Y, Quinn F, et al. Complex reference value distributions and partitioned reference intervals across the pediatric age range for 14 specialized biochemical markers in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents. *Clin Chim Acta.* 2015;450:196-202.
48. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(6):393-7.
49. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.* 1999;29(1):75-94.
50. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-6.
51. Groothof D, Post A, Polinder-Bos HA, Erler NS, Flores-Guerrero JL, Kootstra-Ros JE, et al. Muscle mass and estimates of renal function: a longitudinal cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(4):2031-43.
52. Group KDIGOKCW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
53. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2049-60.
54. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416-21.

55. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):395-406.
56. Grubb A, Björk J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Ostner G, Lindström V. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 2011;71(2):145-9.
57. Legrand H, Werner K, Christensson A, Pihlsgard M, Elmstahl S. Prevalence and determinants of differences in cystatin C and creatinine-based estimated glomerular filtration rate in community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):350.
58. Tsushita H, Tanaka R, Suzuki Y, Sato Y, Itoh H. Effects of dose and type of corticosteroids on the divergence between estimated glomerular filtration rates derived from cystatin C and creatinine. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(6):1390-7.
59. Xin C, Xie J, Fan H, Sun X, Shi B. Association Between Serum Cystatin C and Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:766516.
60. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta.* 2002;320(1-2):133-4.
61. Ziegelasch N, Vogel M, Muller E, Tremel N, Jurkutat A, Loffler M, et al. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(3):449-57.
62. Erlandsen EJ, Randers E. Reference intervals for plasma cystatin C and plasma creatinine in adults using methods traceable to international calibrators and reference methods. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(6):e22433.
63. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
64. Phillips LA, Phillips BM, Meran S, Russell J, Zouwail S, Riley SG, Phillips AO. The long-term impact of eGFR reporting on referral patterns. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):97-101.
65. Richards N, Harris K, Whitfield M, O'Donoghue D, Lewis R, Mansell M, et al. The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(2):556-61.
66. Akbari A, Grimshaw J, Stacey D, Hogg W, Ramsay T, Cheng-Fitzpatrick M, et al. Change in appropriate referrals to nephrologists after the introduction of automatic reporting of the estimated glomerular filtration rate. *Cmaj.* 2012;184(5):E269-76.
67. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
68. Johnson D. The CARI guidelines. Evaluation of renal function. *Nephrology (Carlton).* 2005;10 Suppl 4:S133-76.
69. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):51-64.
70. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):177-90.
71. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A.
72. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
73. Levey AS, Astor BC, Stevens LA, Coresh J. Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name? *Kidney Int.* 2010;78(1):19-22.
74. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):471-81.

75. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011;79(5):555-62.
76. Björk J, Jones I, Nyman U, Sjöström P. Validation of the Lund-Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(3):212-22.
77. Nyman U, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Nordin G, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(6):815-24.
78. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):798-806.
79. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):183-91.
80. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021.
81. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(2):268-88.e1.
82. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, Straseski JA, Wilhelms KW, Yu HE, et al. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories. *Clin Chem.* 2022;68(4):511-20.
83. Fu EL, Coresh J, Grams ME, Clase CM, Elinder CG, Paik J, et al. Removing race from the CKD-EPI equation and its impact on prognosis in a predominantly White European population. *Nephrol Dial Transplant.* 2022.
84. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Glassock RJ, Gemenne F, Pottel H. The « race » correction in estimating glomerular filtration rate: an European point of view. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30(6):525-30.
85. Delanaye P, Vidal-Petiot E, Björk J, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, et al. Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in White and Black populations in Europe, Brazil, and Africa. *Nephrol Dial Transplant.* 2022.
86. Vestergaard SV, Heide-Jørgensen U, Birn H, Christiansen CF. Effect of the Refitted Race-Free eGFR Formula on the CKD Prevalence and Mortality in the Danish Population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(3):426-8.
87. Delanaye P, Schaeffner E, Cozzolino M, Langlois M, Plebani M, Ozben T, Cavalier E. The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate glomerular filtration rate: is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chem Lab Med.* 2022.
88. Gansevoort RT, Anders HJ, Cozzolino M, Fliser D, Fouque D, Ortiz A, et al. What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant.* 2022.
89. Munch PV, Heide-Jørgensen U, Jensen SK, Birn H, Vestergaard SV, Frokiaer J, et al. Performance of the race-free CKD-EPI creatinine-based eGFR equation in a Danish cohort with measured GFR. *Clin Kidney J.* 2023;16(12):2728-37.

90. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.
91. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58(2):259-63.
92. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1839-48.
93. Bjork J, Nyman U, Berg U, Delanaye P, Dubourg L, Goffin K, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):1087-98.
94. De Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, Selistre L, Hadj-Aissa A, Kassai B, et al. Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012;7(12):e53439.
95. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad I, et al. The role of cystatin C in improving GFR estimation in the general population. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):32-40.
96. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-9.
97. Cheuiche AV, Queiroz M, Azeredo-da-Silva ALF, Silveiro SP. Performance of Cystatin C-Based Equations for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetes Patients: A Prisma-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):1418.
98. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, Leiendecker-Foster C, Rynders G, Manzi J, et al. 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.* 2011;58(4):682-4.
99. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *Jama.* 2011;305(15):1545-52.
100. Pottel H, Bjork J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, et al. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med.* 2023;388(4):333-43.
101. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(5):929-41.
102. Berg UB, Nyman U, Back R, Hansson M, Monemi KA, Herthelius M, Bjork J. New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8):1317-26.
103. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012;82(4):445-53.
104. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52(1):5-18.
105. Hansen AT, Schrøder AD, Bibby BM, Ladefoged S. Ny P-Kreatinin-baseret eGFR formel – fastsættelse af krav til maksimal variation for P-Kreatinin. *DSKB-Nyt.* 2016;2:22-3.
106. Mathur N, Lu ZX, MacKay L, Lau T, Kuganesan A, Lau KK. Is point of care renal function testing reliable screening pre-IV contrast administration? *Emerg Radiol.* 2021;28(1):77-82.
107. Bogaert L, Schiemy T, Van Hover P, De Schrijver P, Van Hoovels L. Analytical and diagnostic performance evaluation of five creatinine POCT devices in the identification of patients at risk for post-contrast acute kidney injury (PCAKI). *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(9):e214-e7.

108. NICE. Point-of-care creatinine devices to assess kidney function before CT imaging with intravenous contrast. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg372019>. p. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg37>.
109. Dansk Selskab for Klinisk Biokemi. Point-Of-Care-Testing på hospitaler, i kommuner og i patientens eget hjem. 2020.
110. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem*. 1997;43(6 Pt 1):1016-22.
111. Flodin M, Jonsson AS, Hansson LO, Danielsson LA, Larsson A. Evaluation of Gentian cystatin C reagent on Abbott Ci8200 and calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73 m² from the cystatin C values in mg/L. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2007;67(5):560-7.
112. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995;47(1):312-8.
113. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. 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*. 2014;60(7):974-86.
114. Ebert N, Delanaye P, Shlipak M, Jakob O, Martus P, Bartel J, et al. Cystatin C standardization decreases assay variation and improves assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta*. 2016;456:115-21.
115. Benoit SW, Kathman T, Patel J, Stegman M, Cobb C, Hoehn J, et al. GFR Estimation After Cystatin C Reference Material Change. *Kidney Int Rep*. 2021;6(2):429-36.
116. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, C IWGoSoC. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(11):1619-21.
117. de Jong PE, Gansevoort RT, Bakker SJ. Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength? *J Nephrol*. 2007;20(4):375-80.
118. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):581-90.
119. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662-73.
120. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *Jama*. 2012;308(22):2349-60.
121. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1649-61.
122. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106(14):1777-82.
123. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004;110(1):32-5.
124. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.

125. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123(10):754-62.
126. Lamb EJ, McTaggart MP, Stevens PE. Why albumin to creatinine ratio should replace protein to creatinine ratio: it is not just about nephrologists. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 4):301-5.
127. Atkins RC, Briganti EM, Zimmet PZ, Chadban SJ. Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the AusDiab Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2170-4.
128. Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, Gray MR, Price CP. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. *Clin Nephrol.* 1995;43(2):104-9.
129. Methven S, MacGregor MS. Empiricism or rationalism: how should we measure proteinuria? *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 4):296-300.
130. Leung N, Gertz M, Kyle RA, Fervenza FC, Irazabal MV, Eirin A, et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):1964-8.
131. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem.* 2009;55(1):24-38.
132. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(1):9-14.
133. Viswanathan G, Upadhyay A. Assessment of proteinuria. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(4):243-8.
134. Assadi FK. Quantitation of microalbuminuria using random urine samples. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(2):107-10.
135. Kruseman AC, van den Berg BW, Degenaar CP, Wolfenbuttel BH. Screening for microalbuminuria with Micro-Bumintest tablets and albumin/creatinine ratio. *Horm Metab Res Suppl.* 1992;26:71-5.
136. Eshøj O, Feldt-Rasmussen B, Larsen ML, Mogensen EF. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. *Diabet Med.* 1987;4(6):531-3.
137. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1987;10(4):414-8.
138. Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12 Suppl 2:6-9.
139. Ewald B, Attia J. Which test to detect microalbuminuria in diabetic patients? A systematic review. *Aust Fam Physician.* 2004;33(7):565-7, 71.
140. Townsend JC. Albumin to creatinine ratio: an unreliable index of 24 h albumin excretion in healthy adults. *N Z Med J.* 1987;100(817):66-7.
141. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Bakker SJ, de Zeeuw D, 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.* 2005(94):S28-35.
142. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, 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.* 2007;22(8):2194-200.
143. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2402-7.

144. Ahn CW, Song YD, Kim JH, Lim SK, Choi KH, Kim KR, et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J.* 1999;40(1):40-5.
145. Hutchison AS, O'Reilly DS, MacCuish AC. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clin Chem.* 1988;34(10):2019-21.
146. Derhaschnig U, Kittler H, Woisetschläger C, Bur A, Herkner H, Hirschl MM. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):81-5.
147. Ellam TJ. Albumin:creatinine ratio--a flawed measure? The merits of estimated albuminuria reporting. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c324-30.
148. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2120-6.
149. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1183-9.
150. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(4):1034-9.
151. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care.* 1999;22(2):307-13.
152. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005;51(9):1577-86.
153. Xin G, Wang M, Jiao LL, Xu GB, Wang HY. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. *Clin Chim Acta.* 2004;350(1-2):35-9.
154. Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1557-9.
155. Steinhäuslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol.* 1995;43(2):110-5.
156. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, 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.* 1995;26(6):904-9.
157. Torng S, Rigatto C, Rush DN, Nickerson P, Jeffery JR. The urine protein to creatinine ratio (P/C) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients. *Transplantation.* 2001;72(8):1453-6.
158. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, Lynn KL. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol.* 2001;55(6):436-47.
159. Ralston SH, Caine N, Richards I, O'Reilly D, Sturrock RD, 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.* 1988;47(9):759-63.
160. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983;309(25):1543-6.
161. Gai M, Motta D, Giunti S, Fop F, Masini S, Mezza E, et al. Comparison between 24-h proteinuria, urinary protein/creatinine ratio and dipstick test in patients with nephropathy: patterns of proteinuria in dipstick-negative patients. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 2006;66(4):299-307.
162. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, 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*. 1998;316(7130):504-9.
163. Morales JV, Weber R, Wagner MB, 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*. 2004;17(5):666-72.
 164. Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(3):245-9.
 165. Polkinghorne KR. Detection and measurement of urinary protein. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(6):625-30.
 166. Gangaram R, Naicker M, 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*. 2009;107(1):19-22.
 167. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, Magee LA. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *Bmj*. 2008;336(7651):1003-6.
 168. Gonsales Valério E, Lopes Ramos JG, Martins-Costa SH, Müller AL. Variation in the urinary protein/creatinine ratio at four different periods of the day in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 2005;24(3):213-21.
 169. Risberg A, Larsson A, Olsson K, Lyrenäs S, Sjöquist M. Relationship between urinary albumin and albumin/creatinine ratio during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2004;64(1):17-23.
 170. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16(5):275-9.
 171. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):883-6.
 172. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 1999;18(3):209-18.
 173. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(4):808-11.
 174. Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;90(6):893-5.
 175. Leañes-Miranda A, Márquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cárdenas-Mondragón GM, Rivera-Leañes R, Isordia-Salas I, 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*. 2007;53(9):1623-8.
 176. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(10):1159-64.
 177. Rizk DE, Agarwal MM, Pathan JY, Obineche EN. Predicting proteinuria in hypertensive pregnancies with urinary protein-creatinine or calcium-creatinine ratio. *J Perinatol*. 2007;27(5):272-7.
 178. Nisell H, Trygg M, Bäck R. Urine albumin/creatinine ratio for the assessment of albuminuria in pregnancy hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(11):1327-30.
 179. Wheeler TL, 2nd, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(5):465.e1-4.
 180. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3):848-52.

181. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, de Zeeuw D. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1355-60.
182. Younes N, Cleary PA, Steffes MW, de Boer IH, Molitch ME, Rutledge BN, et al. 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.* 2010;5(7):1235-42.
183. Burgert TS, Dziura J, Yeckel C, Taksali SE, Weiss R, Tamborlane W, Caprio S. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(2):273-80.
184. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr.* 2005;164(1):44-9.
185. Houser MT, Jahn MF, Kobayashi A, Walburn J. Assessment of urinary protein excretion in the adolescent: effect of body position and exercise. *J Pediatr.* 1986;109(3):556-61.
186. Trachtenberg F, Barregård L. The effect of age, sex, and race on urinary markers of kidney damage in children. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(6):938-45.
187. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. 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.* 2003;111(6 Pt 1):1416-21.
188. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, 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.* 2000;105(6):1242-9.
189. Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(3):246-51.
190. Brem AS. Neonatal hematuria and proteinuria. *Clin Perinatol.* 1981;8(2):321-32.
191. Rytand DA, 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.* 1981;305(11):618-21.
192. Sarafidis PA, Riehle J, Bogojevic Z, Basta E, Chugh A, Bakris GL. A comparative evaluation of various methods for microalbuminuria screening. *Am J Nephrol.* 2008;28(2):324-9.
193. Comper WD, Jerums G, Osicka TM. Deficiency in the detection of microalbuminuria by urinary dipstick in diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3195-6.
194. Le Floch JP, Marre M, Rodier M, Passa P. Interest of Clinitek Microalbumin in screening for microalbuminuria: results of a multicentre study in 302 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2001;27(1):36-9.
195. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Brun DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34(6):e61-99.
196. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24(2):117-23.
197. Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 1999;59(7):491-500.

198. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Biologic variation of urinary albumin: consequences for analysis, specimen collection, interpretation of results, and screening programs. *Am J Kidney Dis.* 1989;13(1):35-7.
199. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(2):97-102.
200. Lieske JC, Bondar O, Miller WG, Bachmann LM, Narva AS, Itoh Y, et al. A reference system for urinary albumin: current status. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(5):981-9.
201. Domachevsky L, Grupper M, Shochat T, Adir Y. Proteinuria on dipstick urine analysis after sexual intercourse. *BJU Int.* 2006;97(1):146-8.
202. Carter JL, Tomson CR, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3031-7.
203. Saxena R, Toto RD. Approach to the patient with kidney disease. In: Brenner BM, Levine SA, editors. *The Kidney.* Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 705-56.
204. Wald R. Urinalysis in the diagnosis of kidney disease. In: Curhan GC, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.; 2013.
205. Tsai JJ, Yeun JY, Kumar VA, Don BR. Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):820-9.
206. Wald R, Bell CM, Nisenbaum R, Perrone S, Liangos O, Laupacis A, Jaber BL. Interobserver reliability of urine sediment interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(3):567-71.
207. Venkat Raman G, Pead L, Lee HA, Maskell R. A blind controlled trial of phase-contrast microscopy by two observers for evaluating the source of haematuria. *Nephron.* 1986;44(4):304-8.
208. Offringa M, Benbassat J. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J.* 1992;68(802):648-54.
209. Marcussen N, Schumann JL, Schumann GB, Parmar M, Kjellstrand C. Analysis of cytodiagnostic urinalysis findings in 77 patients with concurrent renal biopsies. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(6):618-28.
210. Fødevarestyrelsen. De officielle Kostråd – godt for sundhed og klima. 2024.
211. Dansk Endokrinologisk Selskab. Nationale behandlingsvejledninger.
212. National Collaborating Centre for Chronic C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care.* London: Royal College of Physicians (UK)
- Copyright © 2008, Royal College of Physicians of London.; 2008.
213. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2023 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Public review draft. 2023.
214. Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99(1):34-47.
215. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3s):S1-s87.
216. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
217. Dansk Nefrologisk Selskab. Akut nyrefunktionsnedsættelse.
218. Birn H, Bro S. [Chronic kidney disease: new classification--new opportunities]. *Ugeskr Laeger.* 2013;175(12):803.

219. Hallan SI, Øvrehus MA, Romundstad S, Rifkin D, Langhammer A, Stevens PE, Ix JH. Long-term trends in the prevalence of chronic kidney disease and the influence of cardiovascular risk factors in Norway. *Kidney Int.* 2016;90(3):665-73.
220. Vestergaard SV, Christiansen CF, Thomsen RW, Birn H, Heide-Jørgensen U. Identification of Patients with CKD in Medical Databases: A Comparison of Different Algorithms. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(4):543-51.
221. Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, Mickley H, Wolff DL, Brandt F. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3-5 - results from KidDiCo. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):17.
222. Grams ME, Brunskill NJ, Ballew SH, Sang Y, Coresh J, Matsushita K, et al. The Kidney Failure Risk Equation: Evaluation of Novel Input Variables including eGFR Estimated Using the CKD-EPI 2021 Equation in 59 Cohorts. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(3):482-94.
223. Major RW, Shepherd D, Medcalf JF, Xu G, Gray LJ, Brunskill NJ. The Kidney Failure Risk Equation for prediction of end stage renal disease in UK primary care: An external validation and clinical impact projection cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(11):e1002955.
224. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305(15):1553-9.
225. Schytz PA, Blanche P, Nissen AB, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Nelveg-Kristensen KE, et al. Acute kidney injury and risk of cardiovascular outcomes: A nationwide cohort study. *Nefrologia (Engl Ed).* 2022;42(3):338-46.
226. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tønnesen E, Jespersen B, Sørensen HT. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care.* 2014;18(5):492.
227. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):672-9.
228. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister Rød Rapport. 2021.
229. Nelson RG, Grams ME, Ballew SH, Sang Y, Azizi F, Chadban SJ, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. *Jama.* 2019;322(21):2104-14.
230. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for kræft i urinvejene. Copenhagen; 2019.
231. Selskab DN. Diabetisk Nyresygdom ved Type 2 Diabetes. 2022.
232. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
233. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021;398(10302):786-802.
234. Sundhedsstyrelsen. www.sst.dk/da/viden: Sundhedsstyrelsen; 2022 [updated 2. august 2022].
235. Ma Q, Gao Y, Lu J, Liu X, Wang R, Shi Y, et al. The effect of regular aerobic exercise on renal function in patients with CKD: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2022;13:901164.
236. Zhang F, Bai Y, Zhao X, Huang L, Wang W, Zhou W, Zhang H. Therapeutic effects of exercise interventions for patients with chronic kidney disease: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2022;12(9):e054887.
237. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):475-87.
238. Staplin N, Haynes R, Herrington WG, Reith C, Cass A, Fellström B, et al. Smoking and Adverse Outcomes in Patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):371-80.

239. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2017;9(1):e1-e3.
240. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ.* 2019;364:k5301.
241. Naderi N, Kleine CE, Park C, Hsiung JT, Soohoo M, Tantisattamo E, et al. Obesity Paradox in Advanced Kidney Disease: From Bedside to the Bench. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):168-81.
242. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, Kelly JT. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):Cd010070.
243. Fødevarestyrelsen. De officielle Kostråd - godt for sundhed og klima <https://altomkost.dk/raad-og-anbefalinger/de-officielle-kostraad/2021> [updated Januar 2021].
244. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):Cd001892.
245. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
246. Mafra D, Borges NA, Lindholm B, Shiels PG, Evenepoel P, Stenvinkel P. Food as medicine: targeting the uraemic phenotype in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(3):153-71.
247. Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, Steffen LM, Grams ME, Coresh J, Rebholz CM. Plant-Based Diets and Incident CKD and Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(5):682-91.
248. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021;39(7):1293-302.
249. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
250. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3):559-69.
251. Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1921-30.
252. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2812-23.
253. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder RE, Anker SD, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2023;41(2):295-302.
254. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet.* 2022;400(10361):1417-25.
255. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, Kyriakoulis KG, Bursztyjn M, Khan N, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2022;40(10):1847-58.

256. Persson F, Lindhardt M, Rossing P, Parving HH. Prevention of microalbuminuria using early intervention with renin-angiotensin system inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016;17(3).
257. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(1):40-51.
258. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009;151(1):11-20, W3-4.
259. American Diabetes Association Professional Practice C. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S219-S30.
260. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.
261. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
262. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.
263. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):368-75.
264. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
265. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
266. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22-31.
267. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):751-9.
268. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int.* 2018;93(1):231-44.
269. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-17.
270. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
271. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
272. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143(4):337-49.

273. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
274. Palmer BF, Clegg DJ. SGLT2 Inhibition and Kidney Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023.
275. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
276. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G, et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(5):1128-39.
277. Zoungas S, de Boer IH. SGLT2 Inhibitors in Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(4):631-3.
278. Dubrofsky L, Srivastava A, Cherney DZ. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nephrology Practice: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7:2054358120935701.
279. Kobayashi M, Girerd N, Zannad F, . When to use either spironolactone, eplerenone or finerenone in the spectrum of cardiorenal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2024.
280. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29.
281. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-63.
282. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-84.
283. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419-30.
284. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al. 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.* 2009;32(11):2068-74.
285. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999;353(9153):617-22.
286. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11):Cd008143.
287. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391(2):109-21.
288. Dansk Nefrologisk Selskab. Lipidsænkende behandling hos patienter med kronisk nyresvigt. 2013.
289. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation baseret på RADS' behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi. 2021.
290. (CHMP) ECfMPfHu. Guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 2016.
291. Crass RL, Pai MP. Estimating Renal Function in Drug Development: Time to Take the Fork in the Road. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(2):159-67.
292. Reersted TM. medicin.dk - professionel: Dansk Lægemiddel Information A/S; 2022 [updated 16th september 2021].

293. Kim Brøsen US, Kim Dalhoff. Basal og klinisk farmakologi. 6. ed: FADL's forlag; 2019.
294. John Feehally JF, Marcello Tonelli, Richard J. Johnson. Comprehensive clinical nephrology. 6th ed: Elsevier; 2019.