

## Evaluering af Cystatin C som markør for nyresygdom

Kan P-Cystatin C erstatte P-Creatinin som markør for nyrefunktion hos børn?



**Stud. Med.:** Gruppe 3C ved Syddansk Universitet; **Supervisor:** Annebirthe Bo Hansen, overlæge, ph.d.,  
Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital

---

### Resume

**Introduktion:** Ændringer i glomerulær filtrationsrate (GFR) er ikke umiddelbart efterfulgt af parallelle ændringer i serum Creatinin. Cystatin C er foreslået som en alternativ endogen markør til måling af nyrefunktion. Formålet med denne artikel er at evaluere den diagnostiske styrke af Cystatin C som markør i forhold til Creatinin med Gold Standard som reference hos børn med forskellige nyresygdomme.

**Metode:** Vi tager udgangspunkt i fire fokusartikler fundet på Pubmed. Sammenlagt inkluderes 641 børn i alderen 1-18 år med en gennemsnitsalder 10,7 år med mistanke om eller bekræftet nedsat nyrefunktion. Cystatin C og Creatinin vurderes blandt andet ud fra arealet under ROC-kurver (AUC), prædiktive værdier og korrelationskoefficienter.

**Resultater:** 3 af 4 artikler viser højere korrelationskoefficient (r) mellem Cystatin C og GFR i forhold til Creatinin og GFR. ROC-kurverne (AUC) viser, at Cystatin C er signifikant bedre end Creatinin i 3 af 4 artikler. Cystatin C har ligeledes en højere sensitivitet end Creatinin i 3 af 4 artikler.

**Konklusion:** Cystatin C udgør en mere følsom endogen markør end Creatinin for vurdering af GFR og kan være en mulig erstatning. Vi mener, at mere forskning er påkrævet, før vi kan anbefale Cystatin-C som erstatning for Creatinin.

**Nøgleord:** Cystatin C, Creatinin, GFR, nyrefunktion, gold standard, sensitivitet, specificitet, prædiktive værdier

---

### Introduktion

Glomerulær filtrationsrate (GFR) anses for at være den vigtigste parameter for nyrefunktion og anvendes til diagnosticering og monitorering for at forebygge udviklingen af nyresygdomme [1, 2].

Bestemmelse af GFR kan foregå ved plasma clearance af inulin eller radioaktivt mærket <sup>51</sup>Cr-EDTA. Dette anses for Gold Standard (GS) for GFR-måling. Disse metoder er dog dyre, tidskrævende og besværlige, og kan have mulige bivirkninger ved anvendelsen f.eks. anafylaktisk chok.[3]

P-Creatinin (Cr) er den hyppigste anvendte endogene markør til estimering af GFR (eGFR) [1-4]. Metoden er dog ikke særlig akkurat. Der er nogle ulemper forbundet til Cr: dens produktion er afhængig af kroppens sammensætning, alder, køn og ikke mindst kost [3, 5]. Den både filtreres og secernerer i nyren, hvilket kan lede til overestimering af GFR. Derfor er det ønskværdigt at finde en bedre endogen markør.

Cystatin C (Cys-C) er foreslået som en anden endogen markør. Den produceres ved konstant rate af alle nukleare celler. Den filtreres frit i glomeruli og bliver nedbrudt i tubulus celler [1-3, 6].

Flere studier anbefaler Cys-C som markør for eGFR, da det tilsyneladende kan detektere fald i GFR tidligere end Cr [2, 3]. Cystatin C er uafhængig af kroppens sammensætning, højde, alder og køn, men kan påvirkes af ekstrarenale og farmakologiske faktorer. Derudover mangler der international standardisering af målemetoder til Cys-C. [2, 3]

## OVERSIGTSARTIKEL

Vores mål er at evaluere den diagnostiske styrke af Cys-C i forhold til Cr for GFR hos børn fra 1-18 år ved brug af GS som reference.

### **Metode**

For at finde relevant forskning har vi søgt på <http://pubmed.com> med søgeordene som vist i tabel 1. Kriterierne for artikeludvælgelse baserer vi på, om overskriften er relevant for vores mål. Efter gennemgang af abstracts udvælges artikler, som undersøger Cys-C og Cr i forhold til en GS.

**Tabel 1: Søgeord anvendt i Pubmed med antal hits, læste abstracts og læste artikler.**

Søgeord	Hits	Abstracts læst	Valgte
Cystatin C	1728	–	–
Cystatin C + Renal	644	–	–
Cystatin C + Renal + Pediatrics	31	10	5
Cystatin C + GFR + Pediatrics	30	6	4
GFR + Children	1060	–	–
GFR + Children + Cystatin C	80	30	11
GFR + Infants + Kidney + Cystatin C	21	8	4
GFR + Cystatin C + Creatinin + Criteria	28	8	1
Cystatin C + Children + Sensitivity	50	35	5
Cystatin C + Pediatric + Sensitivity	8	7	1
Cystatin C + Gold Standard + Children	11	1	1
Cystatin C + Prediction + Children	15	4	0

Artikler om dyr, voksne og ekstrarenale sygdomme er fravalgt. Efter gennemgang af artiklerne fravælges de artikler, der ikke indeholder mål for diagnostisk styrke såsom sensitivitet, specificitet eller prædiktion. Artikler med stikprøvestørrelser mindre end 50 fravælges pga. risiko for bias, lav statistisk power.

De resterende artikler gennemgås i fællesskab, og fire fokusartikler udvælges.

Udover forskellige forskningsartikler medtages enkelte reviews og metaanalyser som baggrundsmateriale, disse findes ligeledes i den ovenstående søgning.

Ved gennemgang af artikler vurderes de via en tjekliste for undersøgelser af diagnostiske tests fra Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) hos Sundhedsstyrelsen\*.

Inden for måling af GFR bruges udtrykket GS normalt for måling af inulin clearance, men generelt dækker GS over flere exogene markører, der er sammenlignelige med inulin. Disse er f.eks. <sup>99</sup>Tc-DTPA, <sup>51</sup>Cr-EDTA, Iohexol og Iothalamat.[7, 8]

Vi skelner herefter ikke mellem dem men betegner dem GS, og vi antager at de giver lige nøjagtige resultater for GFR.

Cystatin C og Creatinin vurderes blandt andet ud fra arealet under ROC-kurver (AUC), prædiktive værdier og korrelationskoefficienter.

---

\* [http://www.sst.dk/Planlaegning\\_og\\_behandling/SfR/Vejledning.aspx?lang=da](http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/SfR/Vejledning.aspx?lang=da) d. 26. feb 2009

# OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2: Gennemgang af tjekliste for diagnostiske tests

Pkt.	Sanchez et al. [2]	Martini et al. [6]	Ylinen et al. [1]	Filler et al. [4]
1.1 - anvendelse af Gold Standard	√	√	√	√
1.2 - testen er blindet	-*	-*	-*	-*
1.3 - deltager udvalgt uafhængig af resultatet	√	√	√	-
1.4 - både test og reference målt på pt.	√	√	√	√
1.5 – måling før interventions behandling**	√	√	√	√
1.6 - er designet ordentlig til sammenligning	√	√	√	√
2.1 - er risiko for bias er minimeret***	++ alder, eksklusionskriterier	+ alder, nyretransplantation	+ alder	+ alder
2.2 - kan bias påvirke resultatet****				
2.3 - er resultatet anvendelig på målgruppen	√	√	√	√
3.1 - var metoden til vurdering med reference tilstrækkelig	√	√	√	√

\* Hvorvidt undersøgelsen er blindet finder vi mindre relevant – omtales senere.

\*\* Vi antager, at der ikke er startet nogen behandling, da alle testpersoner er henvist til udredning. Derfor vides det endnu ikke, hvad man skal behandles for. Vi har ikke tilstrækkelig klinisk viden til at kunne evaluere dette.

\*\*\* "++" er godt, "+" er tilstrækkeligt

\*\*\*\* Vi kan ikke påvise selektionsbias, da disse vurderes elimineret ved hjælp af eksklusionskriterierne.

## Resultater

I alt undersøges 641 børn i alderen 1-18 år i de 4 udvalgte artikler [1, 2, 4, 6] (tabel 2). Børnene henvises til udredning af nyrefunktion. Gold Standard benyttes som reference i de 4 undersøgelser, og cut-off værdien (CO-værdien) ligger mellem 70 og 100 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>.

## Korrelation og ROC-kurver

I Narvaez-Sanchez et al. [2] ses en lille forskel mellem Cys-C og Cr's korrelation med GFR. Baseret på en CO-værdi på 70 og 90 ml/min pr. 1,73 m<sup>2</sup> findes arealet under ROC-kurverne (AUC) for Cys-C signifikant større end Cr ved begge CO (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Martini et al. [6] konkluderer ud fra ROC-kurven (AUC), at Cys-C har en højere sensitivitet end Cr (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Cystatin-C korrelerer bedre med inulin clearance i forhold til Cr. (Tabel 5).

Tabel 3: Samlet oversigt over fokus artikler og ROC analyse

Reference	n	Alder	GS;CO-værdi	Korrelation; p-værdi	ROC-kurve (AUC); p-værdi
Narvaez-Sanchez [2]	109	1-18	99Tc-DTPA (70, 90)	$\rho = -0,67$ (Cys-C) $p = 0,0001$ ; $\rho = -0,49$ (Cr) $p = 0,0001$	90 ml/min: 0,72 (Cr); 0,84 (Cys-C) $p = 0,0001$ 70 ml/min: 0,81 (Cr); 0,94 (Cys-C) $p = 0,0001$
Martini [6]	99	1-17,9	Inulin (100)	0,64 (Cys-C) $p = 0,0001$ 0,54 (Cr) $p = 0,0001$	0,595 (Cr); 0,725 (Cys-C) Ingen p-værdi
Filler [4]	381	1,7-18	Cr-EDTA (90)	0,64 (Cys-C) $p < 0,0001$ 0,55 (Cr) $p < 0,0001$	0,883 (Cr); 0,9035 (Cys-C) Ingen p-værdi
Ylinen [1]	52	2-16	Cr-EDTA (89)	0,89 (Cys-C); $p < 0,0001$ 0,80 (Cr); $p < 0,0001$ Cys-C vs. Cr; $p = 0,073$	0,9171 (Cr) vs. 0,9896 (Cys-C): $p = 0,0374$

Filler et al. [4] finder en positiv korrelation mellem GFR og Cys-C<sup>-1</sup>, Schwartz formlen og Cr<sup>-1</sup>. Ud fra ROC-kurven konkluderes, at Schwartz formlens eGFR ikke er signifikant bedre end Cys-C (P = 0,12). Ligeledes er

## OVERSIGTSARTIKEL

Cys-C ikke signifikant bedre end Cr (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) ved benyttelse af ROC-kurven.

Ylinen et al. finder ingen signifikant forskel mellem korrelation af Cys-C og GFR i forhold til Cr og GFR ( $p = 0,073$ ). Ud fra ROC-kurven (AUC) er Cys-C dog signifikant bedre end Cr ( $p = 0,037$ ) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).[1]

### Sensitivitet og specificitet

I Narvaez-Sanchez et al. beregnes sensitivitet, specificitet og prædiktive værdier af Cys-C samt Cr ud fra de to nævnte CO-værdier.[2]

Filler et al. viser, at sensitiviteten er lavere for Cys-C i forhold til Schwartz formelen. Det skal dog nævnes, at der er problemer med valg af CO-værdier her - dette omtales senere. [4]

Ylinen et al. viser, at sensitivitet og specificitet af Cys-C er højere end Cr. [1]

Tabel 4: Fokus artiklers angivelse af sensitivitet, specificitet og prædiktive værdier

Reference	Cut-off værdi	Sensitivitet(%)	Specificitet(%)	PPV(%)	NPV(%)	P-værdi
Narvaez-Sanchez [2]	70 ml/min (Cr)	77,4	91	77	91	< 0,0001
	70 ml/min (Cys-C)	100	48,4	58	100	< 0,0001
	90 ml/min (Cr)	46	100	70	100	< 0,0001
	90 ml/min (Cys-C)	75	83,6	78	81	< 0,0001
Filler [4]	1,38 mg/l (Cys-C)	67	95	91*	79*	-
	90 ml/min (Schwartz)	84	91	88*	88*	-
Ylinen [1]	1,31 mg/l (Cys-C)	100	97	95	100	-
	1,55 mg/l (Cys-C)	63	100	100	83	-
	56 mg/l (Cr)	100	55	56	100	-
	114 mg/l (Cr)	53	100	100	79	-
	91 mg/l (Cr)	74	97	93	86	-

\* Udregnet ud fra sensitivitet og specificitet efter beskrivelse af Rud et al. [9]

### Logistisk regression og Likelihood

Analyse med logistisk regression lavet af Martini et al. viser maksimal Likelihood for creatinin clearance (ClCr), efterfulgt af Schwartz formula, Cys-C og til sidst Cr. Martini et al. konkluderer, at Cys-C er en bedre prædiktiv markør end Cr. Når alle metoder holdes op mod inulin clearance, er ClCr stadig den bedste målemetode (Tabel 5).[6]

Tabel 5: Statistiske metoder: Logistisk og lineær regression

Målemetoder	Logistisk regression: ln likelihood ratio (p-værdier)	Lineær regression: korrelation med $Cl_{in} = 100$ ml/min (p-værdier)
ClCr	-34,56 (<0,0001)	0,85 (0,0001)
Haycock-Schwartz	-52,11 (<0,001)	0,69 (0,0001)
Cys-C	-58,93 (0,001)	0,64 (0,0001)
Cr	-65,41 (0,018)	0,54 (0,0001)

## Diskussion

### Tjekliste fra SfR

Ved brug af tjeklisten finder vi, at alle fire artikler opfylder de fleste kriterier (Tabel 2). De kriterier, der ikke er opfyldt, finder vi ikke væsentlige i forhold til at ekskludere de berørte artikler.

## OVERSIGTSARTIKEL

Vi får ikke oplyst, om testene er blindede i 3 af undersøgelserne [1, 4, 6]. Dog er samtlige tests foretaget, inden resultaterne forelægges. Desuden er målingerne målt automatisk af det angivet apparatur. Det vil sige, hvis der er nogen måle-bias, er den afhængig af unøjagtighed på apparaturet og evt. fejlkalibrering, ikke menneskeskabt.

Ylinen et al. [1] har en lille studiepopulation (n=52). Det kan medføre bias, lav statistisk power. Det betyder, at sandsynlighed en for accept af en nul-hypotese (type II-fejl) øges. Vi kunne f.eks. acceptere, at der ikke er nogen signifikant forskel mellem Cys-C og Cr som markør, men at der i virkeligheden er en forskel. Ylinen et al finder dog stadig en forskel mellem markørerne, selvom det er en lille population, de har valgt til undersøgelsen.

Filler et al. [4] har en større studiepopulation (n=381), hvilket isoleret set giver en bedre statistisk power, som dog er ikke nævnt i artiklen. Men de finder til gengæld ikke nogen signifikant forskel mellem markørerne.

### **Kriterier**

Undersøgelserne har "alder" og "henvisning til GFR udredning" som inklusionskriterier. Der er forskellige eksklusionskriterier: Martini et al. [6] udelukker nyretransplanterede patienter. De vælger dog at medtage patienter i kemoterapeutisk behandling (n = 26) med begrundelsen, at disse patienter ikke har højere niveau af Cys-C end de andre patienter i undersøgelsen. De mangler dog at dokumentere for det. Narvaez-Sanchez et al. [2] har andre eksklusionskriterier såsom akut infektion, lever/thyroidea-sygdomme og gastroenteritis. Der er mistanke om, at disse nævnte sygdomme kan influere på Cys-C og Cr i blodet. Ligeledes er der mistanke om, at visse medikamenter kan give en stigning i P-Cys-C. Men da disse patientgrupper er medtaget i både kontrol- og testgruppen, mener vi ikke, at det giver bias. Derimod bliver det sværere at sammenligne artiklernes resultater.

### **Markører**

Undersøgelser har givet forskellige resultater, hvorvidt Cys-C er bedre end Cr, alt efter hvilken analysemetode der blev anvendt til måling af Cr. Sanchez et al. og Filler et al. har anvendt enzymmetoden. Martini et al. har brugt Jaffe-metode. Ylinen et al. har benyttet sig af en tredje metode, kinetisk picrat metode, der er en modificeret form for Jaffe-metode. [1, 2, 4, 6] Tidligere studier, der har fundet Cys-C overlegen i forhold til Cr, har benyttet sig af Jaffe-metoden. Når enzymmetoden benyttes, er forbedringen af Cys-C i forhold til Cr mindre tydelig [2].

Forskelle i metoderne kan give sammenligningsproblemer. Vi efterlyser derfor en højere grad af standardisering.

Creatinin kan variere en del pga. højde, muskelmasse og køn. Tubulær sekretion spiller også en stor rolle ved nedsat filtration. Creatinin-produktion kan variere intra- og interindividuel [10]. Patienter med muskeldystrofi og fejlernæring kan lede til overestimering af GFR [5].

Derfor skal Cr-målinger justeres for højde og kroppens sammensætning hos børn. Både Martini et al. og Filler et al. bruger Schwartz formlen til at sammenligne med Cys-C udover creatinin. Martini et al. finder Schwartz formlen signifikant bedre end Cys-C, mens Filler et al. ikke finder nogen signifikant forskel. [4, 6]

## OVERSIGTSARTIKEL

Cys-C kan være fordelagtig, når patienter har misdannelser, muskeldystrofi og abnormal BMI [11, 12]. Dog kan Cys-C være misvisende som markør for nyrefunktion – eksempelvis ved behandling med glucocorticoider og cyclosporiner, og astma-patienter osv. [3, 5, 13, 14].

### **CO-værdier**

Narvaez-Sanchez et al. argumenterer for at benytte en CO-værdi på 90ml/min i forhold til en CO-værdi på 70 ml/min. Ud fra en sundhedsmæssig betragtning er det smart, da prognosen for en patient med kronisk nyresygdom er bedre med tidlig behandling. Ved en højere CO vil flere patienter fanges tidligt i forløbet, selvom flere patienter vil få en initial fejl diagnose – dette øger omkostningerne. [2]

I Martini et al. blev resultaterne undersøgt med CO mellem 80 og 102. Den valgte CO-værdi i artiklen er 100ml/min. CO-værdien er valgt på baggrund af forskernes daglige kliniske praksis. For at retfærdiggøre brugen af en CO på 100 ml/min argumenteres med, at beregningerne i artiklen er gennemført for samtlige CO-værdier mellem 80 og 102, som alle viser, at Cr er den svageste markør efterfulgt af Cys-C og Schwartz formlen. [6]

Filler et al. vælger CO-værdi på 90 ml/min, og sætter Schwartz formlen = 90 ml/min til at sammenligne med. Den estimerede GFR kan ikke forventes med sikkerhed at være lig med en GFR på 90 målt med GS.

Når man anvender Schwartz formlen, skal man selv finde koefficienten *k*. Dette undlader de at gøre i undersøgelsen og bruger 0,55 der passer til Jaffe analyse af Cr. De angiver, at de skulle have benyttet en *k* der var 80 % af de 0,55 (0,44), fordi de bruger en enzymatisk metode til at måle Cr. [4]

Med en faktor på 0,55 er der en god korrelation mellem GFR estimerede af ETDA og GFR estimerede af Schwartz formel ( $r = 0,78$ ). Det ville måske ikke være, hvis de havde valgt 0,44. De giver ikke nogen forklaring på, hvorfor de bruger 0,55, med mindre det er for at få en god korrelation.

Ved udregningen af Cys-C koncentrationen til deres CO-værdi hos kontrolgruppe bruger de IFCCs<sup>†</sup> vejledning, der kun bruger de centrale 95 % af dataene (parametrisk procedurer) og får således 1,47 mg/l. På trods af dette bruger de 90 % af dataene og resultatet 1,38 mg/l uden en forklaring (non-parametrisk procedurer).

Der ses to ulemper ved at lægge en bestemt diagnostisk cut-off værdi: klinikerne må tage højde for konsekvenserne af falsk positive og falsk negative diagnoser. Cut-off værdier tager heller ikke højde for supplerende informationer, som taler for eller imod sygdommen. Har man en behandling som er afgørende for prognosen, og som ikke har væsentlige bivirkninger, vil man vælge GFR med en høj cut-off værdi; har man kun en behandling med ringe effekt og med væsentlige bivirkninger, lægges grænsen lavere.

### **ROC (AUC), PPV og NPV**

Arealet under ROC-kurven er større for Cys-C end Cr i 3 af 4 artikler. Den fjerde artikel, Filler et al. [4], viser også denne forskel – dog er den ikke signifikant.

---

<sup>†</sup> International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine

## OVERSIGTSARTIKEL

Ylinen et al. finder, at Cys-C har bedre positiv prædiktiv værdi (PPV) end Cr. De finder til gengæld ingen nævneværdig forskel i den negative prædiktive værdi (NPV) mellem Cys-C og Cr.

I Narvaez-Sanchez et al er specificiteten for creatinin på 91 ved cut-off på 70 ml/min, hvilket vurderes til at være høj, da det betyder at børn i 91 % af tilfældene identificeres til at have normal GFR. Sensitiviteten er på 77,4 % til at detektere børn med nedsat GFR. PPV er 0,77 og NPV er 0,91, hvilket svarer til at der kun er 77 % sandsynlighed for at have nedsat GFR, hvis GFR er under 70 ml/min, og der er 91 % sandsynlighed for at have GFR over 70 ml/min.

Generelt er PPV ikke særlige høj for både cystatin C og creatinin ved begge cut-off værdier, når man tænker på at de er henvist til en specialklinik for nefrologi. Her burde man mene at PPV ville være høj, fordi alle har nyreproblemer. Men under diskussionsafsnit siger de, at i studiet har de valgt at tage næsten alle børn med som havde haft nogle episoder med nyreproblemer. Ergo kan det inkludere et højt antal af raske børn. Det vil sige, hvis prævalensen er lav for kroniske nyresygdomme, kan den give lave værdier af PPV og høje NPV. Samtidigt afhænger det også af, hvor man sætter cut-off værdien. De gør rede for at de har valgt de mest brugte cut-off værdier.

NPV er høj med cystatin C ved begge cut-off værdier. Vi mener at cystatin C er god til at identificere de patienter, der har en normal GFR og dermed en normal nyrefunktion.

Generelt er der en højere NPV for Cr i forhold til Cys-C. Dette hænger sammen med, at Cr koncentration pga. intra-individuelle variation holdes indenfor referenceintervallet og ligeledes en forsinket øgning i koncentration i blodet kan "skjule" mild til moderat nedsat GFR. Samtidigt kan Cr overestimere GFR som følge af øget tubulær sekretion ved nedsat filtration gennem glomeruli.

Filler et al. sammenligner de prædiktive værdier for Cys-C med Schwartz formelen. Som før nævnt finder vi problemer med anvendelsen af Schwartz formelen, hvorfor vi ikke vil diskutere disse værdier yderligere. (Tabel 4)

Martini et al. angiver ikke prædiktive værdier men benytter i stedet logaritmen til Likelihood-funktionen. Herved finder de, at Cys-C er en bedre markør end Cr.

Det vil være ønskværdigt med en høj sensitivitet, en høj PPV samt en maksimale LH for at sikre at alle børn med nedsat GFR identificeres. Det er konsekvenser med sig, om barnet identificeres som falsk positiv eller falsk negativ. Det har større konsekvenser for et barn, hvis det identificeres som falsk negativ, da dette medfører at barnet ikke modtager hjælp i tide eller slet ikke modtager hjælp. Omvendt det negative ved høj sensitivitet og falsk positive er risikoen for fejlagnostisering af barnet, ekstra økonomiske omkostninger til sundhedssystemet og unødige bekymring til forældrene. Dette vurderes dog til at have en mindre betydning ud fra en sundhedsmæssig sammenhæng, da konsekvensen for barnet vil være at barnet udredes yderligere med hensyn til nyrefunktion.

### **Økonomi**

Det er meget dyrere at anvende Cys-C som markør end Cr [2]. Det kunne være rart at få et indblik i, hvordan disse tal er udregnet. Måske vil forholdet mellem priserne ændres ved stordriftsfordele. Om de ekstra

## OVERSIGTSARTIKEL

omkostninger ved at benytte Cys-C kan betale sig ud fra en sundhedsmæssig betragtning kræver en Cost-Benefit analyse, som går ud over formålet med vores opgave.

### **Konklusion:**

Den diagnostiske styrke for nedsat GFR favoriserer Cys-C frem for Cr i 3 af 4 undersøgelser. Dertil kommer, at Cys-C har bedre prædiktive værdier, hvilken har en stor betydning i klinikken. Hverken Cys-C eller Cr kan dog leve op til GS præcision. På trods af flere læste artikler om Cys-C er der - også blandt os - delte meninger omkring Cys-C's egenskaber som markør. Vi mener alle sammen, at der skal forskes mere, inden man evt. kan gøre brug af Cys-C som markør i klinikken. Der skal laves flere undersøgelser globalt, da GFR kan variere i forskellige populationer med forskellige sygdomme. Vi efterspørger artikler, der opererer med større stikprøver end dem, vi hidtil har kunnet finde. En indsnævring af alderen ville også være ønskværdig – fysiske forskelle mellem en 1- og 18-årig er kolossal.

Metoderne og referenceværdier bør desuden standardiseres. I vores stræben efter at finde gode artikler har vi antaget, at de forskellige GS-metoder er lige gode med kun få % afvigelser. Det kan dog være et usikkerhedsmoment, der kan påvirke artiklernes konklusioner i forskellig retning.

Det er vigtigt også at tænke økonomisk, da måling af Cys-C er meget dyrere end Cr. På den baggrund mener vi ikke, at Cys-C på nuværende tidspunkt kan erstatte Cr som endogen markør for nyrefunktion hos børn.

---

### **English summery**

**Introduction:** Changes in glomerular filtration rate (GFR) is not followed by parallel changes in serum Creatinine. It has been suggested that Cystatin C could be used as an alternative endogenous marker for measuring kidney function. The purpose of this article is to evaluate the diagnostic accuracy of Cystatin C as opposed to Creatinine using a Gold Standard as reference for children with different kinds of kidney disease.

**Methods:** Our starting point is four focus articles found on Pubmed. All together they include 641 children with an interval of 1-18 years and average of 10.7 years with suspicion of, or confirmed, impaired kidney function. We evaluate Cystatin C and Creatinine by using Area under the ROC-Curve (AUC), predictive values, and correlation coefficients.

**Results:** 3 of 4 articles show a higher correlation coefficient between Cystatin C and GFR compared with Creatinine and GFR. However, the ROC-curves (AUC) show that Cystatin C is significantly better than Creatinine in 3 of 4 articles. Cystatin C does likewise show a higher sensitivity than Creatinine in 3 of the 4 articles.

**Conclusion:** Cystatin C is a more sensitive endogenous marker than Creatinine for assessing GFR and can be a possible replacement. We conclude more research is needed before we can recommend Cystatin C as a replacement for Creatinine.

---



### Referencer

1. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 1999 Aug;13(6):506-9.
2. Narvaez-Sanchez R, Gonzalez L, Salamanca A, Silva M, Rios D, Arevalo S, et al. Cystatin C could be a replacement to serum creatinine for diagnosing and monitoring kidney function in children. *Clin Biochem.* 2008 May;41(7-8):498-503.
3. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol.* 2008 Oct 7.
4. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 1999 Aug;13(6):501-5.
5. Hari P, Bagga A, Mahajan P, Lakshmy R. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. *Pediatr Nephrol.* 2007 Oct;22(10):1757-61.
6. Martini S, Prevot A, Mosig D, Werner D, van Melle G, Guignard JP. Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C! *Acta Paediatr.* 2003 Sep;92(9):1052-7.
7. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003 Oct;18(10):981-5.
8. Delanghe JR. How to establish glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008;241:46-51.
9. Rud B, Matzen P, Hilden J. [Measures for the performance of diagnostic tests]. *Ugeskr Laeger.* 2005 Aug 15;167(33):3018-22.
10. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics.* 1998 May;101(5):875-81.
11. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007 Mar;40(5-6):383-91.
12. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem.* 1998 Jun;44(6 Pt 1):1334-8.
13. Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 2006 Feb;21(2):235-8.
14. Gronroos MH, Jahnukainen T, Irjala K, Harkonen R, Hurme S, Mottonen M, et al. Comparison of glomerular function tests in children with cancer. *Pediatr Nephrol.* 2008 May;23(5):797-803.