



Nieuwe formules voor de schatting van de GFR:

Een verbetering??

Marc G Vervloet
Amsterdam UMC



Disclosures

- Pharmaceutical industry
 - Lecture fees (all to institution), scientific support and advisor for: VFMCRP and Vifor, Shire, Bayer, Kissei, Cablon Medical; all companies involved in marketing or developing phosphate-lowering drugs
 - Scientific support from: Amgen, NedMag (all to institution) and FMC
 - Advisory board of: Otsuka, Astra-Zeneca, Vifor, Unicycive, Inozyme (fees to institution)
- Member of
 - KDIGO committee on CKD-MBD

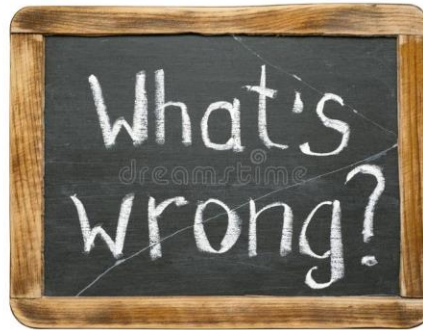


Waarom willen we GFR (precies) weten?

- Medicatie doses
- Risico-stratificatie: wel/niet initiëren CVRM
- Wanneer starten RRT
- Geschikte donor?
- ...



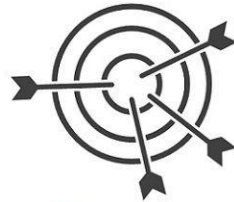
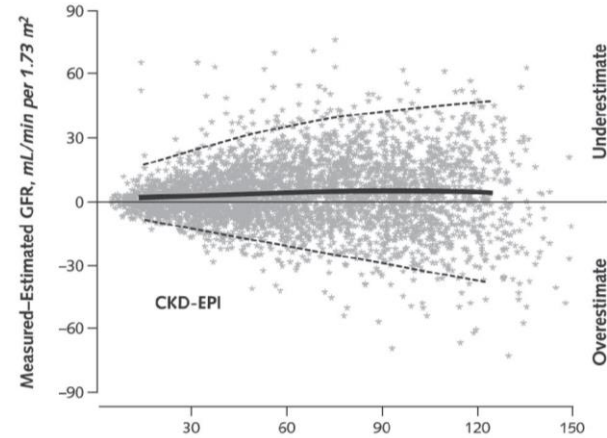
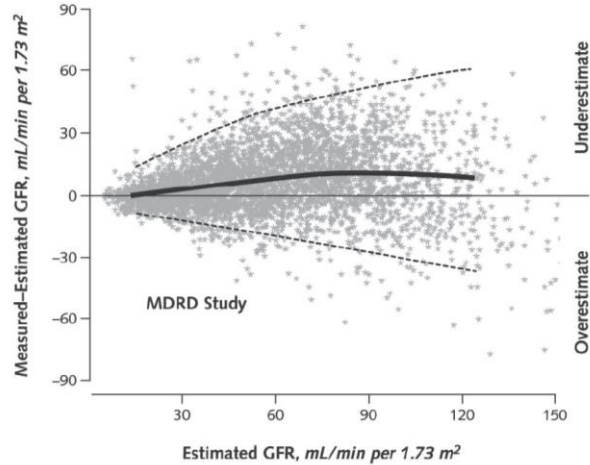
Wat is er dan mis met de CKD-epi_{kreat}?





MDRD versus CKD-epi:

Beide gebaseerd op serum kreatinine



Accuracy Vs Precision



CKD-epi formule

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \\ \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$$

- Scr is serum creatinine,
- κ is 0.7 for females and 0.9 for males
- α is 0.329 for females and 0.411 for males
- min indicates the minimum of 1
- max indicates the maximum of 1

De formule is het “best-fit” model op gemeten GFR met beschikbare parameters



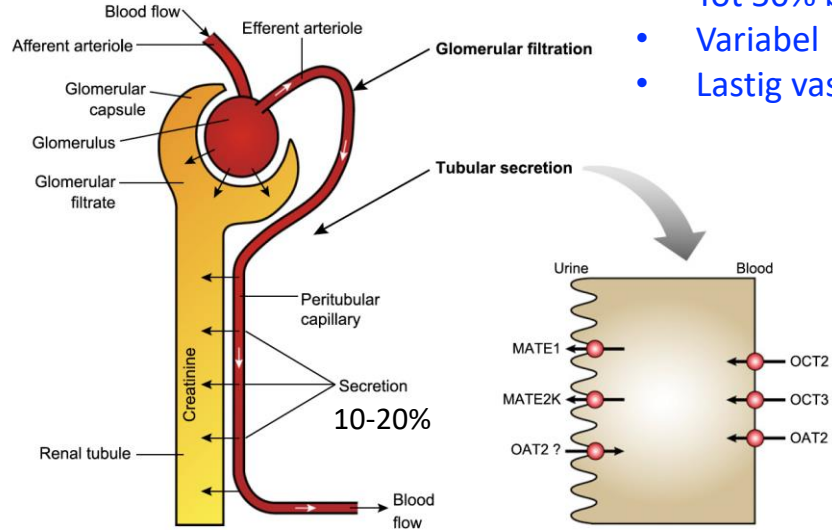
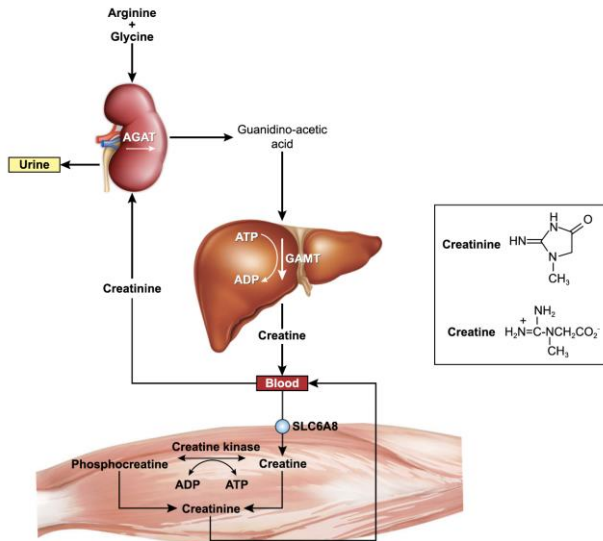
Problemen met “kreatinine”

- De assay: voorheen Jaffé, nu enzymatisch en gecalibreerd
- Endogene productie is onbekend en variabel: spiermassa*
- Exogene bron (voeding) kan van invloed zijn
- Er bestaat ook extra-renale klaring (microbioom)
- Tubulaire secretie: de fractie hiervan is onbekend, waarschijnlijk variabel binnen individu, en hoger bij lagere GFR*, en wordt beïnvloedt door medicatie
- Indexering naar BSA (generiek probleem)

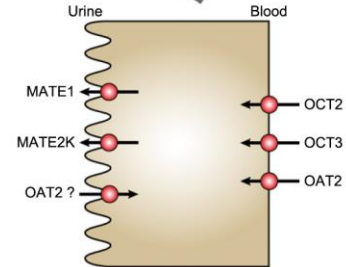
*Verdisconteerd in CKD-epi formule (empirisch)



Tubulaire secretie van kreatinine



- 10-20% bij gezonden
- Tot 50% bij ouderen en CKD
- Variabel
- Lastig vast te stellen





Invloed vlees in de maaltijd

Table 1 Comparison of median eGFR, serum creatinine concentration (using 3 different analytical methods) and cystatin C concentration

	Time	Creatinine (kinetic Jaffe) ($\mu\text{mol/L}$)	Creatinine (IDMS) ($\mu\text{mol/L}$)	Creatinine (enzymatic) ($\mu\text{mol/L}$)	Cystatin C (mg/L)
Meat meal ($n=32$)	Preprandial	80.5	77.8	76.9	0.87
	(95% CI)	(71.0–94.0)	(64.1–89.3)	(62.0–86.0)	(0.75–1.13)
	1–2 h postprandial	101.0	100.1	95.9	0.87
	(95% CI)	(89.0–110.0)	(79.8–107.0)	(79.1–105.0)	(0.76–1.11)
	<i>P</i> value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.45
	3–4 h postprandial	99.0	93.5	93.1	0.83
	(95% CI)	(87.0–114.0)	(85.4–108.0)	(86.4–106.0)	(0.74–1.11)
	<i>P</i> value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.06



Indexering: Wat is zijn eGFR (ml/min/1,73 m²)?



- 0,2 ml/min
- BSA: 28 cm²
- eGFR: 124 ml/min/1,73m²

nephron
**Clinical
Practice**

The Opposite View

Nephron Clin Pract 2011;119:c289–c292
DOI: [10.1159/000330276](https://doi.org/10.1159/000330276)

Published online: September 20, 2011

Indexing of Renal Function Parameters by Body Surface Area: Intelligence or Folly?

Pierre Delanaye Jean-Marie Krzesinski

Department of Nephrology-Dialysis, University of Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium



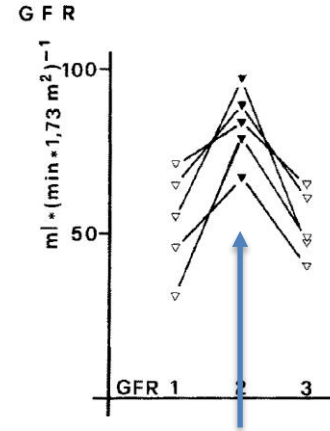
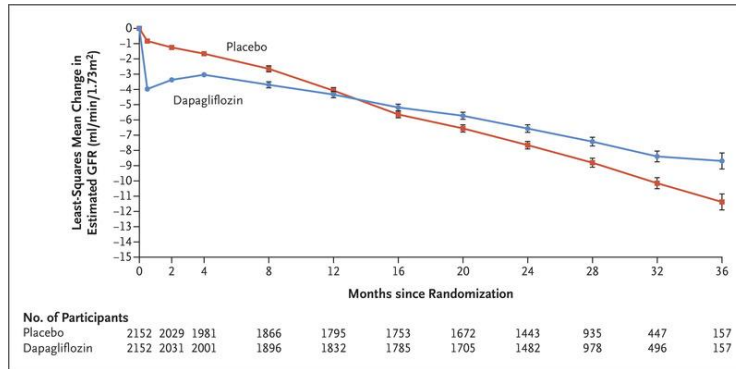
Een geïndexeerde eGFR is niet de
ware



Problemen met *gemeten* GFR

(en dat geldt dus ook voor eGFR)

- Het houdt geen rekening met “reserve”-capaciteit



Vegetable protein load



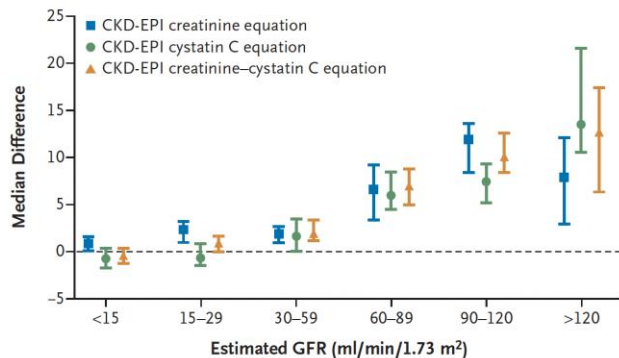
Cystatine C





Formules gebaseerd op kreat, CysC of beide

A Bias



Serum
Cystatin C
mg/liter

Equation for Estimating GFR

$$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$$

$$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$$

$$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$$

$$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$$

≤0.8

133 ×

>0.8

133 ×

≤0.8

$$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$$

>0.8

$$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$$

≤0.8

$$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$$

>0.8

$$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$$

≤0.8

$$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$$

>0.8

$$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$$

≤0.8

$$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$$

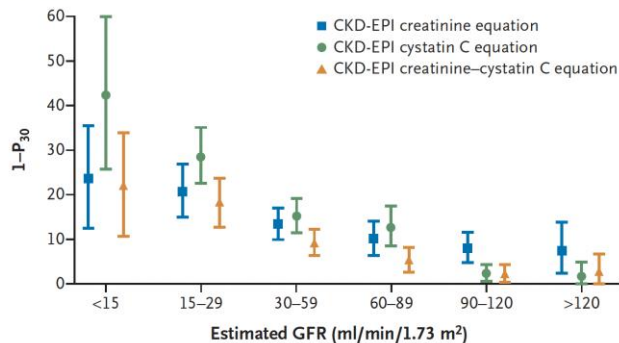
>0.8

$$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$$

Reclassificatie naar stadium CKD met gecombineerde formule vaker correct dan incorrect

Factor voor "zwart"

B Accuracy





eGFR bepalen zonder ras als factor

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race

L.A. Inker, N.D. Eneanya, J. Coresh, H. Tighiouart, D. Wang, Y. Sang, D.C. Crews, A. Doria, M.M. Estrella, M. Froissart, M.E. Grams, T. Greene, A. Grubb, V. Gudnason, O.M. Gutiérrez, R. Kalil, A.B. Karger, M. Mauer, G. Navis, R.G. Nelson, E.D. Poggio, R. Rodby, P. Rossing, A.D. Rule, E. Selvin, J.C. Seegmiller, M.G. Shlipak, V.E. Torres, W. Yang, S.H. Ballew, S.J. Couture, N.R. Powe, and A.S. Levey, for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*



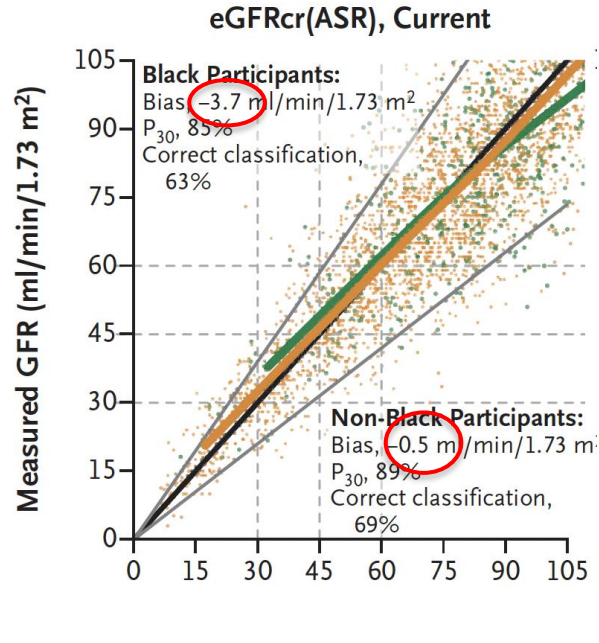
- Ras: Voorheen vermeende clustering van fysieke karakteristieken op genetische basis (die niet bestaat). Nu onderkent als sociale verbondenheid die kan zijn gebaseerd op overeenkomstige (fysieke) karakteristieken.
- Ethniciteit: Identiteit gebaseerd op taal, cultuur, religie, regio, gewoontes



Resultaten in validatie cohort: kreat-based

- Lowess curve fitted for Black population
- Lowess curve fitted for non-Black population

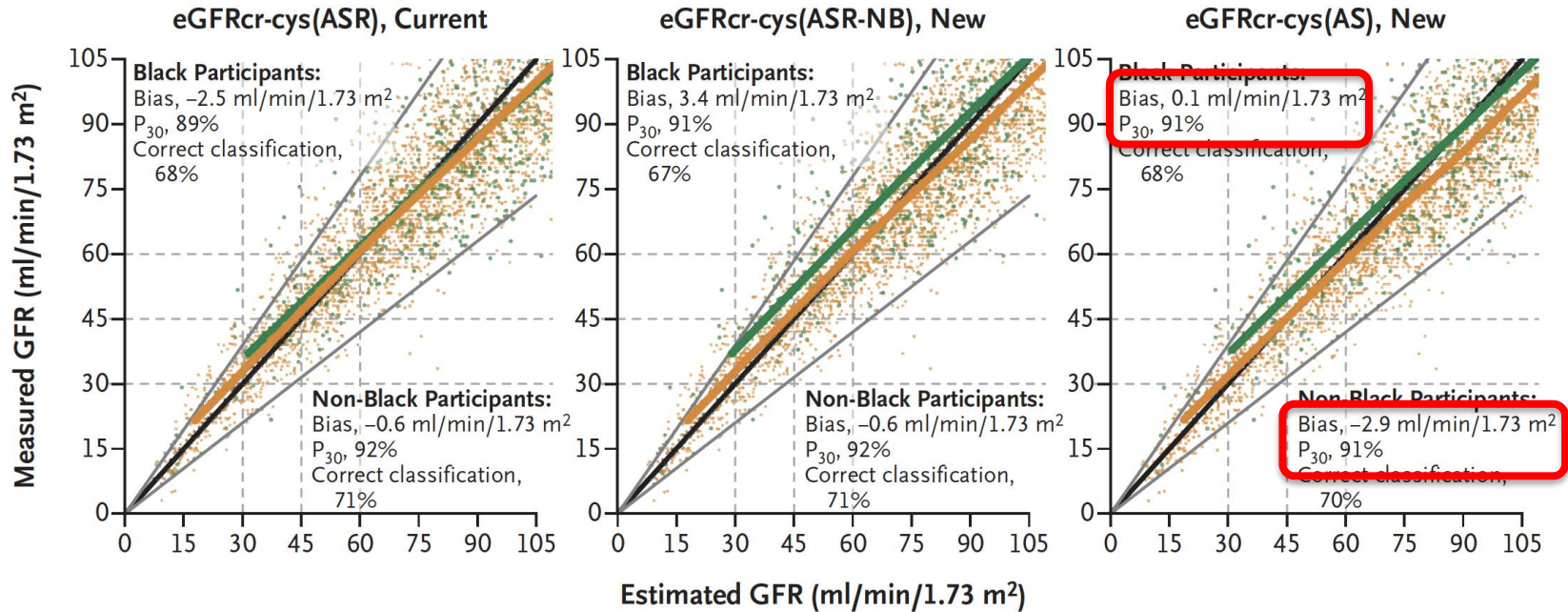
A Creatinine Equations





Kreat-CysC based

B Creatinine–Cystatin C Equations



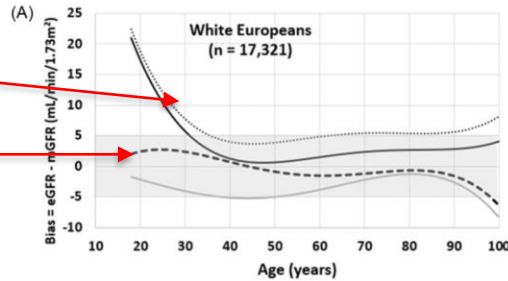
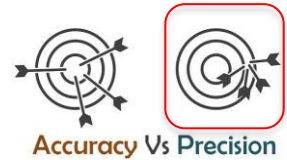


De nieuwe formule in EU (en Congo)

(Bias/imprecision)

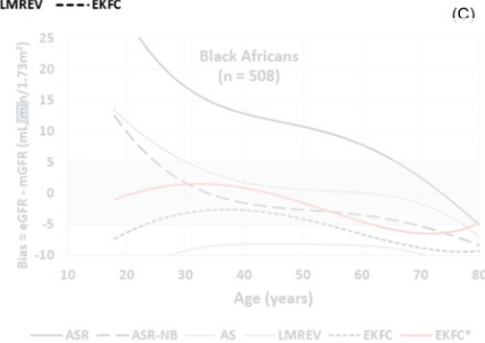
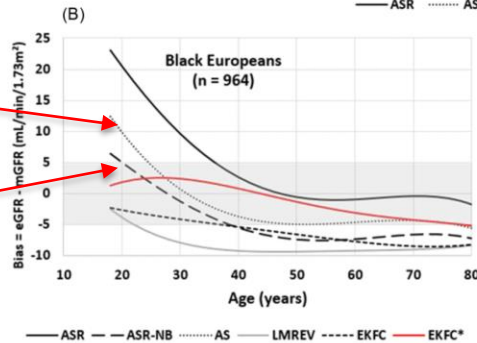
Nieuwe formule

Dit doen we nu



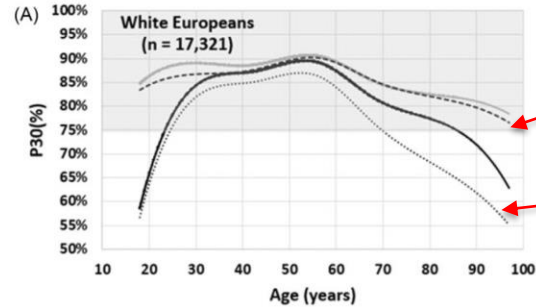
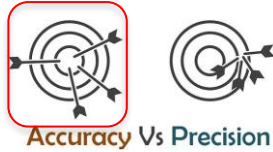
Nieuwe formule

Dit doen we nu



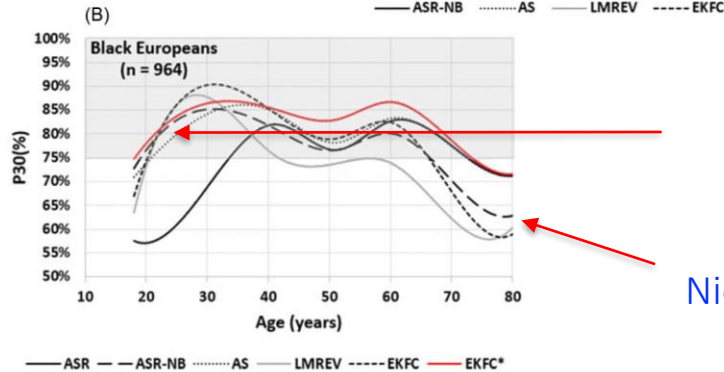


De nieuwe formule in EU (en Congo) (Accuracy)



Dit doen we nu

Nieuwe formule

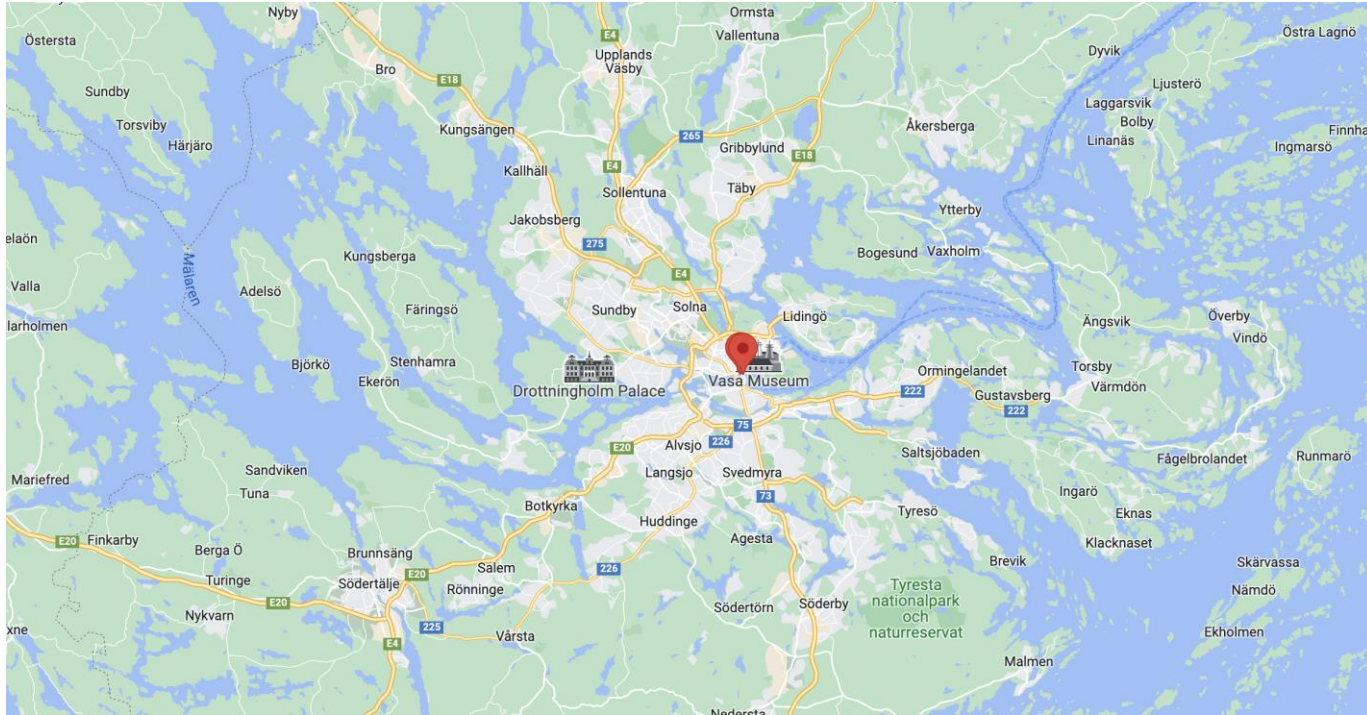


Nieuwe formule

Dit doen we nu :
Niet gebruiken ras-factor is beter in de EU!

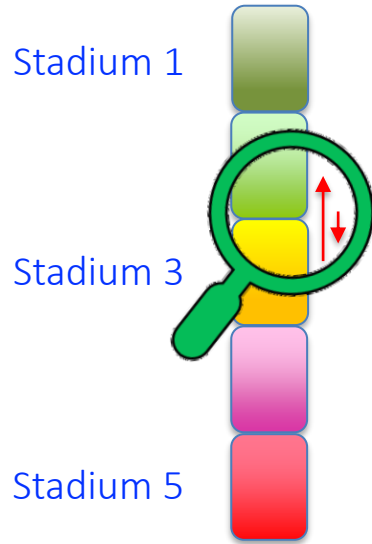


Gevolgen reclassificatie?





Gevolgen risico-reclassificatie



- Gemiddeld was eGFR hoger met nieuwe formule (3,9 ml/min/1,73m²)
- Stijging vooral bij ouderen, en bij mannen
- 36,2% van mensen in 3a-5 schuift naar hogere/betere categorie



Nieuwe “bewoners” van een beter stadium

Vergeleken met de mensen die daar al waren



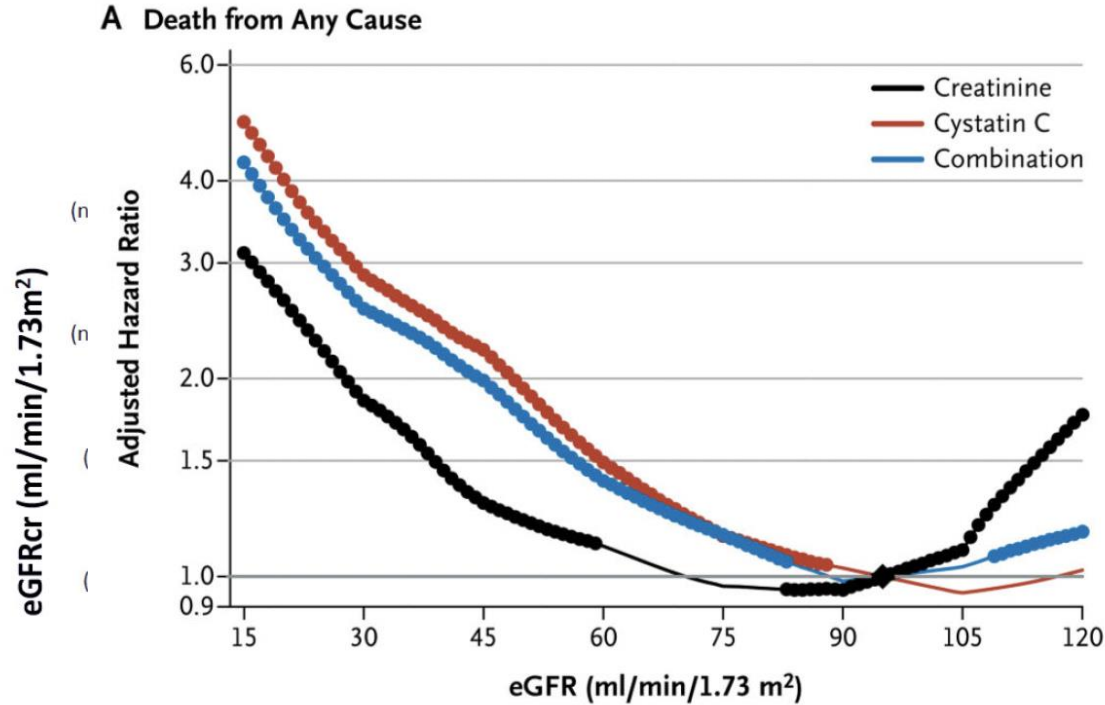
Panel B: HR of reclassified vs. non-reclassified, adjusted for 2009 eGFR level

eGFR Category with the 2009 equation (mL/min/1.73m ²)	KFRT, HR (95% CI)	All-cause mortality, HR (95% CI)	Cardiovascular mortality, HR (95% CI)	MACE, HR (95% CI)
60-89	1.16 (0.82-1.65)	1.28 (1.25-1.31)	1.14 (1.10-1.19)	1.32 (1.28-1.35)
45-59	0.62 (0.42-0.92)	1.45 (1.39-1.50)	1.51 (1.42-1.60)	1.40 (1.33-1.47)
30-44	0.62 (0.46-0.85)	1.23 (1.17-1.30)	1.30 (1.21-1.40)	1.25 (1.17-1.33)
15-29	0.65 (0.47-0.90)	1.13 (1.04-1.23)	1.12 (0.99-1.25)	1.15 (1.03-1.28)
<15	0.71 (0.50-1.01)	1.29 (1.07-1.56)	1.33 (0.99-1.78)	1.26 (0.97-1.64)

- Hadden vaker het CV en sterfte risico van hun oorspronkelijke stadium
- Voor een groot deel door hun hogere leeftijd

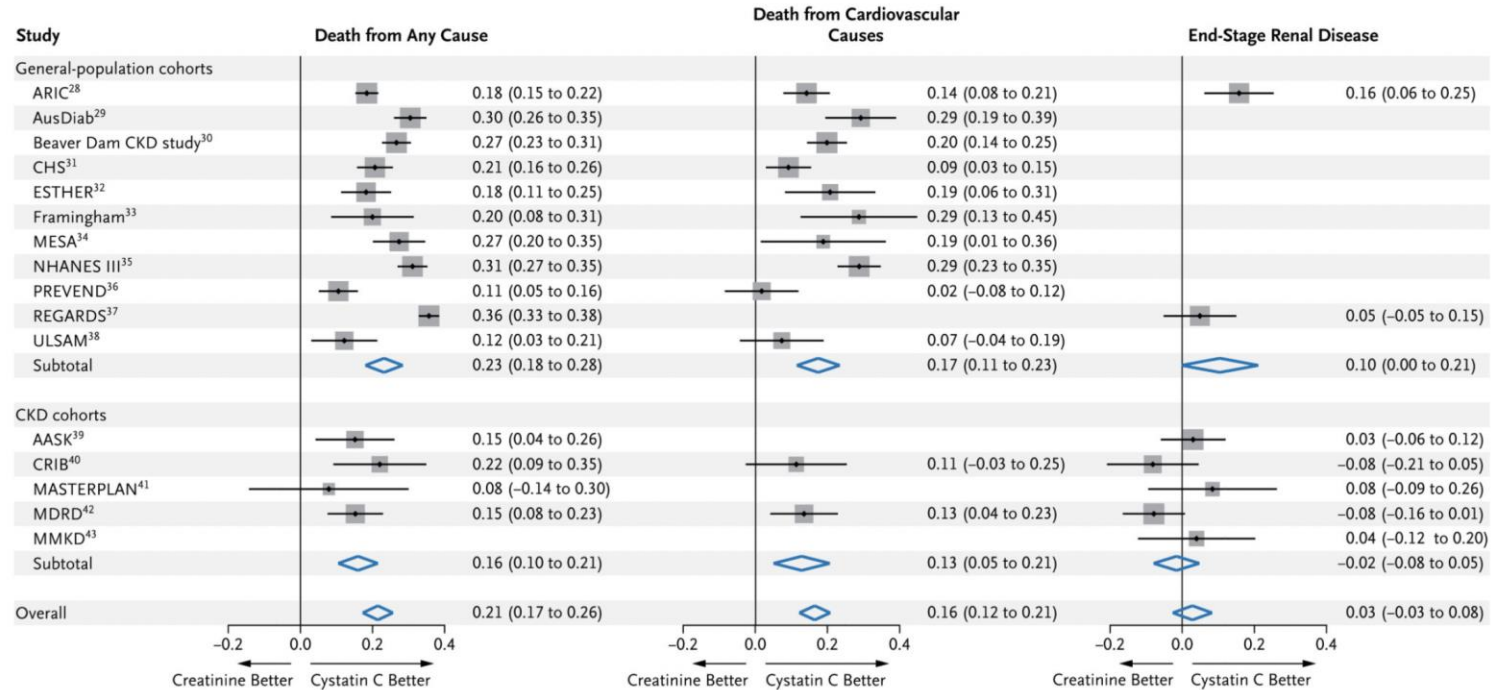


Moeten we over naar cystatine alleen?





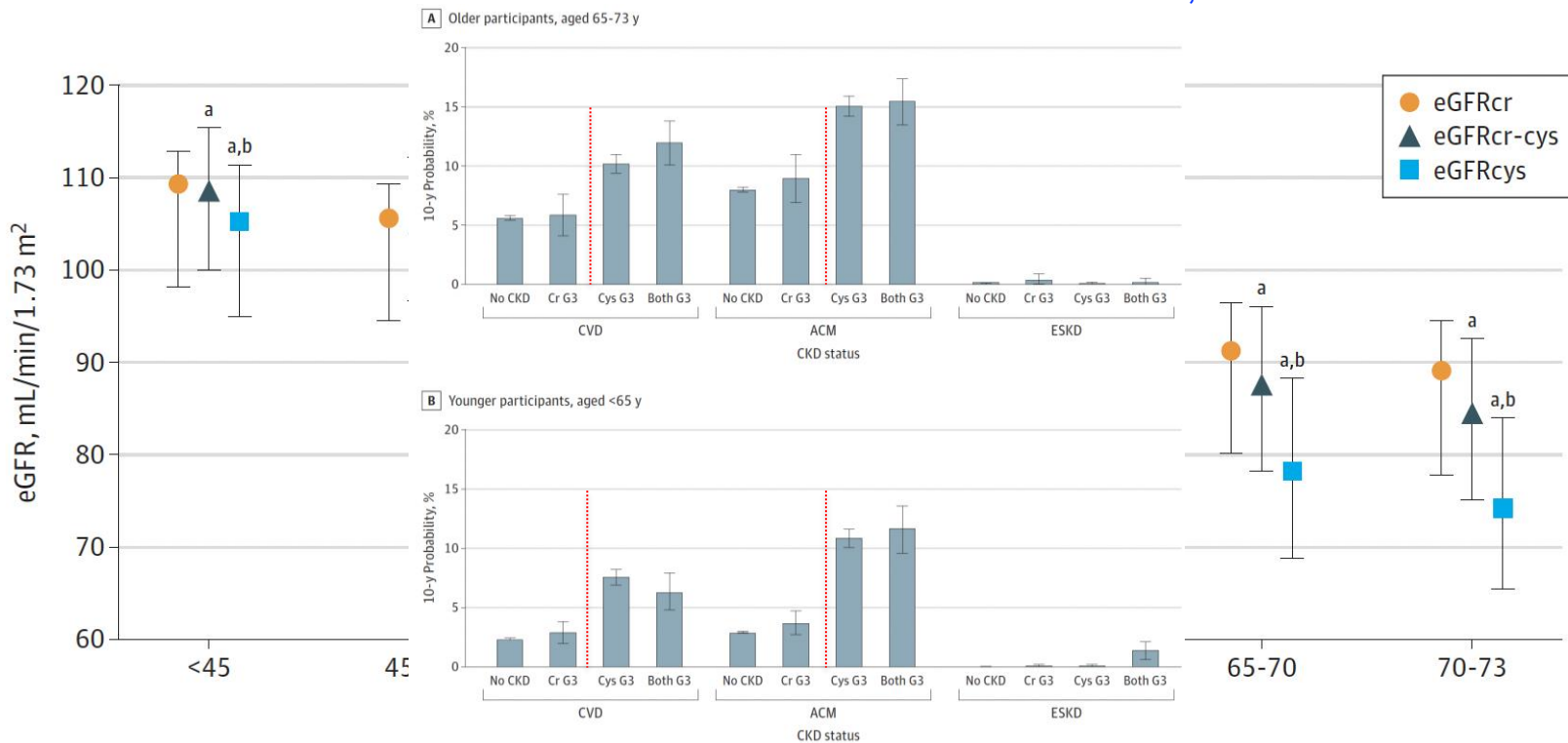
Effect reclassificatie op drie uitkomsten





Cystatine C en risico-predictie

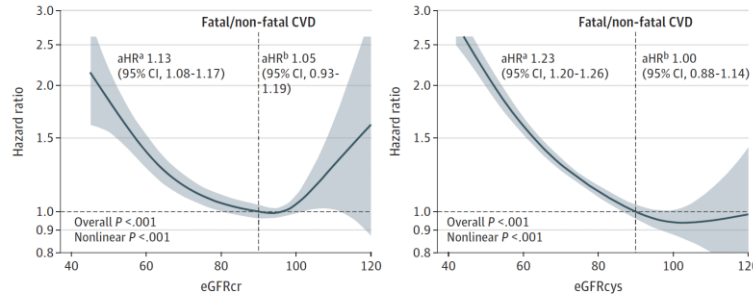
n=428402, allen hadden eGFR>45



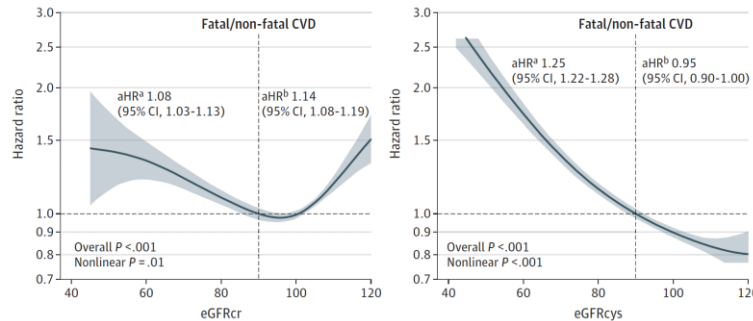


Risico CV event/sterfte: kreatinine vs CysC

A Older participants, aged 65-73 y



B Younger participants, aged <65 y



Adjusted voor:

- CV risico (Framingham)
- Hypertensie medicatie
- Statine gebruik
- Albuminurie



Conclusie 1/2

- De nieuwe formule voor $eGFR_{(kreat)}$ is een achteruitgang voor veruit de meeste Europeanen
- Herkennen wanneer $eGFR_{(kreat)}$ imprecies zal zijn op individuele basis: dan is het logisch om alleen $eGFR_{(cys)}$ te gebruiken (maar kreat wel meten svp)
- Cystatine C is niet beter dan kreat om de GFR te schatten
- Cystatine C is beter dan kreat als risico-predictor voor CV events, all-cause sterfte en CV sterfte



Conclusie 2/2: GFR holy grail

- Indexering naar analyte productie (genormaliseerd serum kreat, 24 uurs productie)
- Analyte met verwaarloosbaar GFR-onafhankelijke determinaten van metabolisme
- Combinatie van analytes die elkaars zwakheden opheffen (kreat + cys?)
- Exogene tracer (bewerkelijk en duur)

