

eGFR a problémy interpretace rovnic CKD-EPI

Krátké sdělení - datové rozšíření a komentář k článku „Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients“ autorů Šálek, T. a Ponižil, P.

Jabor A.¹, Franeková J.¹, Kubíček Z.¹, Šálek T.²

¹Pracoviště laboratorních metod, IKEM Praha

²Oddělení klinické biochemie, Baťova nemocnice, Zlín

SOUHRN

Autoři navázali na sdělení „Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients“ autorů Šálek, T. a Ponižil, P. a expandovali původní datový soubor (N=565) o dalších 950 vyšetření. Porovnali rovnice pro odhad glomerulární filtrace (eGFR) podle doporučení KDIGO 2012 (rovnice CKD-EPI ve verzi 2009 jen pro kreatinin, verzi 2012 jen pro cystatin C a verzi 2012 pro kombinaci kreatinin + cystatin C). Autoři konstatují, že CKD-EPI rovnice poskytují odlišné hodnoty v různých pásmech glomerulární filtrace. Rovnice vycházející z cystatinu C (CKD-EPI 2012, cystatin C) poskytuje vyšší hodnoty eGFR v pásmu nad 1,5 ml/s na 1,73 m² než rovnice CKD-EPI 2009 (kreatinin), v pásmu pod 1,5 ml/s na 1,73 m² je tomu opačně. V kombinované rovnici CKD-EPI 2012 (kreatinin + cystatin C) je větší váha položena na koncentraci cystatinu C. Tato zjištění mají význam pro interpretaci a strategii použití odhadu GFR v klinické praxi.

Klíčová slova: kreatinin, cystatin C, glomerulární filtrace.

SUMMARY

Jabor A., Franeková J., Kubíček Z., Šálek T.: Estimated glomerular filtration rate and problems in the interpretation of CKD-EPI equations. (Short communication - data expansion and comments to the article „Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients“ published by Šálek, T. and Ponižil, P.)

Authors followed the article „Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients“ published by Šálek, T. and Ponižil, P. We expanded original data set (N=565) with additional 950 examinations and compared equations for glomerular filtration rate estimation (eGFR) from KDIGO 2012 Guidelines (equation CKD-EPI, version 2009 for creatinine only, version 2012 for cystatin C only and version 2012 for the combination of creatinine + cystatin C). Authors concluded, that CKD-EPI equations offer different results in different intervals of glomerular filtration. Cystatin C based equation (CKD-EPI 2012, cystatin C) offers higher values of eGFR in the interval above 1.5 ml/s per 1.73 m² in comparison to the equation CKD-EPI 2009 (creatinine) and vice versa in the interval below 1.5 ml/s per 1.73 m². Combined equation CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C) is more related to the concentration of cystatin C than to the concentration of creatinine. These results may have impact on the interpretation and strategy of GFR estimation in clinical practice.

Keywords: creatinine, cystatin C, glomerular filtration.

Úvod

Ve sdělení „Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients“ [1] předkládají autoři Šálek, T. a Ponižil, P. výsledky sledování odhadované glomerulární filtrace (eGFR) odhadované pomocí recentně doporučených rovnic CKD-EPI [2]. Na skupině 565 konsekutivně vyšetřených pacientů diabetologické ambulance zjistili, že běžně používaná rovnice CKD-EPI (2009) pro odhad eGFR pouze z hodnoty sérového kreatininu, věku a pohlaví poskytuje průměrně nižší hodnoty eGFR než výpočet podle rovnice CKD-EPI (2012) ze sérového cystatinu C, věku a pohlaví. Konstatovali dále, že tento rozdíl je patrný především v oblasti hodnot nad 1,5 ml/s na 1,73 m² tělesného povrchu. Grafické znázornění hodnot pomocí rozdílového grafu naznačilo, že naopak v oblasti hodnot pod 1,5 ml/s na 1,73 m² tělesného povrchu může být výpočet využívající sérový cystatin C spojen s nižšími hodnotami eGFR. Protože Pracoviště laboratorních metod IKEM, Praha, a Oddělení klinické biochemie Krajské nemocnice T. Bati, Zlín, používají stejnou technologii a stejné principy metod,

pokusili jsme se ověřit naznačený trend v rozdílech na širším souboru pacientů s výraznějšími poruchami glomerulární filtrace.

Metodika

Z dat laboratorního informačního systému byli vybráni všichni pacienti, u nichž bylo k dispozici současné stanovení sérového kreatininu a cystatinu C z jednoho vzorku. Někteří pacienti byli vyšetřeni opakovaně (na rozdíl od souboru ze Zlína, kde byl každý pacient pouze jedenkrát). Analyzátor Abbott Architect byl použit na obou pracovištích (Praha, Zlín), stejně jako enzymové stanovení kreatininu a cystatinu C originálními postupy firmy Abbott se stejnou návazností (NIST SRM 967, resp. DA ERM 471). Pro výpočet jsme použili rovnice CKD-EPI po otestování shody rovnic na obou pracovištích. Vzhledem k postupu použitému v původní publikaci [1] jsme rovněž použili rozdílový graf Blanda a Altmana. Terminologicky označujeme rovnice v souladu s doporučením KDIGO 2012 [2] jako:

- CKD-EPI 2009 (kreatinin) pro rovnici vycházející z kreatininu, věku a pohlaví
- CKD-EPI 2012 (cystatin C) pro rovnici vycházející z cystatinu C, věku a pohlaví
- CKD-EPI 2012 (kreatinin + cystatin C) pro kombinovanou rovnici vycházející z kreatininu, cystatinu C, věku a pohlaví.

Výsledky

Populace pacientů IKEM zahrnovala pacienty v těžším stavu s mediánem hodnot sérového kreatininu 95,7 $\mu\text{mol/l}$ a cystatinu C 1,34 mg/l (Tabulka 1). Vyloučili jsme hodnoty šesti pacientů s hodnotami sérového kreatininu pod 40 $\mu\text{mol/l}$.

Table 1. Comparison of both sexes in the IKEM population of patients

	Men (N=721)		Women (N=229)	
	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range
Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	100.8	84.2 – 124.1	79.0	67.8 – 107.3
Serum cystatin C (mg/l)	1.36	1.15 – 1.74	1.20	0.93 – 1.67
Age (years)	59.3	50.8 – 62.7	51.2	39.0 – 63.6
CKD-EPI 2009 (creatinine; $\text{ml/s per } 1.73 \text{ m}^2$)	1.185	0.916 - 1,512	1.230	0.869 – 1.454
CKD-EPI 2012(cystatin C; $\text{ml/s per } 1.73 \text{ m}^2$)	0.880	0.620 – 1.118	0.971	0.619 – 1.370
CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C; $\text{ml/s per } 1.73 \text{ m}^2$)	1.001	0.750 – 1.281	1.056	0.711 – 1.409

Obr. 1 představuje rozšíření dat Šálka a Ponižila [1] o populaci pacientů IKEM. Celkem je v grafu 1515 hodnot. V původním grafu Blanda a Altmana pro data z pracoviště Zlín (obrázek 1 z reference 1) byla hodnota průměru rozdílů +0,07 (CI -0,38 až +0,52), pro samostatná data z IKEM je průměr rozdílů -0,28 (CI -0,96 až +0,40) $\text{ml/s na } 1.73 \text{ m}^2$. Analogicky je na obr. 2 znázorněn vztah mezi kombinovanou rovnicí CKD-EPI 2012 (kreatinin + cystatin C) a rovnicí CKD-EPI 2012 (cystatin C). Konečně obr. 3 ukazuje vztah mezi kombinovanou rovnicí CKD-EPI 2012 (kreatinin + cystatin C) a rovnicí CKD-EPI 2009 (kreatinin).

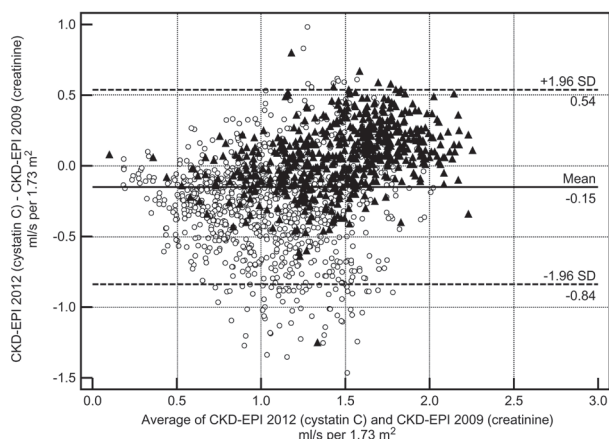


Fig. 1. Relationship between eGFR calculated by CKD-EPI 2012 (cystatin C) and CKD-EPI 2009 (creatinine), described by Bland-Altman difference plot. Triangle – Hospital Zlín, open circle – IKEM Praha (Prague)

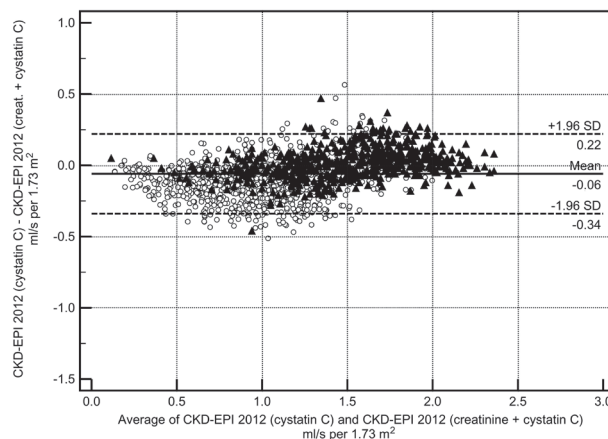


Fig. 2. Relationship between eGFR calculated by CKD-EPI 2012 (cystatin C) and CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C), described by Bland-Altman difference plot. Triangle – Hospital Zlín, open circle – IKEM Praha (Prague)

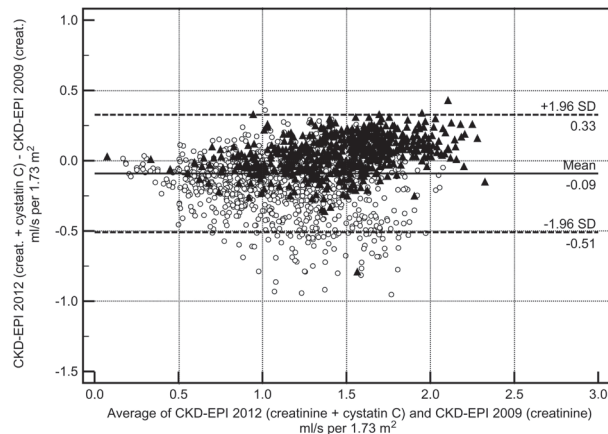


Fig. 3. Relationship between eGFR calculated by CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C) and CKD-EPI 2009 (creatinine), described by Bland-Altman difference plot. Triangle – Hospital Zlín, open circle – IKEM Praha (Prague)

Diskuse

Impulsem k naší analýze byla data autorů Šálka a Ponižila, velmi zajímavě prezentovaná v samostatném sdělení [1]. Především fakt, že odhad eGFR z cystatinu C poskytuje vyšší výsledky hlavně v pásmu „fyziologických“ hodnot eGFR – což by bylo v rozporu s teorií „creatinine-blind zone“ – byl překvapující podobně jako míra rozdílů mezi výsledky rovnic, recentně publikovaných v doporučení KDIGO 2012 [2]. Problémem pro praxi může být i postoj k používání kombinované rovnice CKD-EPI 2012

z kreatininu a cystatinu C nebo samostatné použití rovnice zvláště pro kreatinin (CKD-EPI 2009) a zvláště pro cystatin (CKD-EPI 2012). Protože používáme na našem pracovišti stejnou technologii jako na OKB Zlín, pokusili jsme se analyzovat jak vlastní data, tak spojení obou datových souborů. Jak je patrné z Tabulky 1, v IKEM je větší zastoupení mužů, kteří jsou průměrně starší. Výpočet eGFR podle CKD-EPI 2012 z cystatinu C poskytuje v populaci pacientů IKEM nižší hodnoty než výpočet z kreatininu (podle CKD-EPI 2009), což je v souladu s daty Šálka [1]. Obr. 1 ukazuje data z obou pracovišť kumulovaně. I zde je patrné, že rovnice vycházející z cystatinu C poskytuje nižší výsledky především v oblasti hodnot pod 1,5 ml/s na 1,73 m² a naopak vyšší výsledky v normálních hodnotách eGFR. Hlubší a individuální rozbor (hlavně z hlediska možných interferencí při stanovení kreatininu) je potřebné provést u skupiny pacientů, kde je rozdíl hodnot CKD-EPI z cystatinu C a CKD-EPI z kreatininu nižší než -0,84 ml/s na 1,73 m² (obr. 1). Obr. 2 ukazuje rozdílový graf pro kombinovanou rovnici CKD-EPI 2012 (kreatinin a cystatin C) a CKD-EPI 2012 (cystatin C). Je vidět vysoká shoda a podobně i rozdílový graf mezi kombinovanou rovnicí CKD-EPI 2009 (kreatinin) a CKD-EPI 2012 (kreatinin a cystatin C) ukazuje lepší shodu. Analogicky vypovídají pořadové korelace uvedené v Tabulce 2. Větší váhu v kombinované rovnici má tedy cystatin C než kreatinin (vyplývá to z vyššího korelačního koeficientu 0,960 i z parametrů rozdílového grafu na obr. 2). Lze tedy říci, že rovnice CKD-EPI neposkytují shodná data a pro řadu situací bude výhodné přiklonit se ke kombinované rovnici z kreatininu a cystatinu C. Lze ovšem předpokládat, že nefrologická obec akceptuje po éře rovnice MDRD spíše jednoparametrovou rovnici CKD-EPI 2009 z kreatininu, věku a pohlaví.

Table 2. Spearman correlation of eGFR calculated by different CKD-EPI equations

Correlation	R (Spearman)	p
CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C) vs. CKD-EPI 2012 (cystatin C)	0.960	<0.0001
CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C) vs. CKD-EPI 2009 (creatinine)	0.868	<0.0001
CKD-EPI 2009 (creatinine) vs. CKD-EPI 2012 (cystatin C)	0.705	<0.0001

V práci se podrobněji nezabýváme analytickou stránkou věci a není možné také porovnat jednotlivé odhady GFR se zlatým standardem, kterým je i podle posledního doporučení KDIGO 2012 stále clearance inulinu [2], i když je tato metoda na pracovišti IKEM dostupná. Bylo by proto nepochybně vhodné analyzovat návaznosti metody stanovení kreatininu a cystatinu C jak v oblasti eGFR snížených (nebo velmi snížených), tak oblasti eGFR zvýšených. Porovnáním výsledků EHK v období přibližně 12 měsíců jsme zjistili, že pro kreatinin je rozdíl průměrných bias 2,5 % (průměrné bias pracoviště Zlín +1,8 %, IKEM -0,7 %), pro cystatin C je rozdíl průměrných bias 0,2 % (na pracovišti Zlín +6,3 %, IKEM +6,5 %). Tyto odchylky tedy umožňují zpracování všech dat současně. V obou na sebe navazujících sděleních byly použity standardizované metody stanovení s odpovídající návazností, ale není úplně jasné, co je důvodem pro nesouhlas - v některých případech závažný - mezi výsledky různých odhadů eGFR v různých pásmech hodnot. Pozornost si jistě

zasluhuje i problematika vícebodové kalibrace, specifických vlastností použitých diagnostických souprav, vlastní kvalita kalibrátorů v použitých diagnostických soupravách apod. Pravděpodobně hlavním faktorem, který si zasluhuje zvláštní pozornost, jsou interference léků s enzymovým stanovením kreatininu [3,4]. Především na pracovišti s vysokým podílem pacientů se závažnými oběhovými problémy může interferovat dopamin a podobné látky. Pacienti z IKEM s koncentrací kreatininu pod 40 μmol/l byli vyloučeni ze zpracování, ale jak vyplývá z obrázku 1, je určitá množina výsledků, kde je v oblasti kolem 0,75 – 1,75 ml/s na 1,73 m² výrazně vyšší eGFR podle rovnice CKD-EPI 2009 (kreatinin) než při použití výpočtu z cystatinu C. Pokud jsou předkládaná fakta platná i pro další široce používané diagnostické postupy v ČR, jsou zjištěné údaje velmi důležité z hlediska taktiky postupů pro odhad GFR.

Závěry

Z uvedené analýzy dat dvou pracovišť (Praha, Zlín) vyplývá, že:

- 1) CKD-EPI rovnice poskytují odlišné hodnoty v různých pásmech glomerulární filtrace
- 2) rovnice vycházející z cystatinu C (CKD-EPI 2012, cystatin C) poskytuje překvapivě vyšší hodnoty eGFR v pásmu nad 1,5 ml/s na 1,73 m² než rovnice CKD-EPI 2009 (kreatinin)
- 3) v kombinované rovnici CKD-EPI 2012 (kreatinin + cystatin C) je větší váha položena na koncentraci cystatinu C
- 4) uvedené vztahy je nutné dále sledovat jak z hlediska kliniky, tak z hlediska kvality analytických metod.

Literatura

1. Šálek, T., Ponížil, P. Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients. *Klin. Biochem. Metab.*, 22 (43), 2014, No. 1, p. 4–7.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 2013, Vol. 3(1), p. 1–150
3. Saenger, A. K., Lockwood, C., Snozek, C. L. et al. Catecholamine Interference in Enzymatic Creatinine Assays. *Clin. Chem.*, 2009, 55(9), p. 1732–1736.
4. Weber, J. A., van Zanten, A. P. Interferences in Current Methods for Measurements of Creatinine. *Clin. Chem.*, 1991, 37(5), p. 695–700.

Do redakce došlo 5. 2. 2014

Adresa pro korespondenci
 prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.
 Pracoviště laboratorních metod IKEM
 Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4
 e-mail: anja@ikem.cz