

Leeftijds- en geslachtsafhankelijke referentiewaarden voor de CKD-EPI eGFR

J. van de VEN

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is een alom geaccepteerde maat voor evaluatie van de nierfunctie. Het rapporteren van een berekende geschatte nierfunctie (estimated GFR of eGFR) wordt aanbevolen om nierfunctieverlechtering vroegtijdig te herkennen (1, 2). De K/DOQI classificatie (2) geeft een onderverdeling in fase en ernst van nierfunctieverlies, maar houdt geen rekening met normale leeftijdsafhankelijke vermindering van de nierfunctie en is daardoor minder geschikt voor gebruik als normaalwaarde. De 4-parameter MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formule, gebaseerd op plasma-kreatinine en gecorrigeerd naar leeftijd, geslacht en ras, wordt door het overgrote deel (86%) van de Nederlands laboratoria gebruikt (3). Er zijn leeftijdsafhankelijke referentiewaarden voor MDRD gepubliceerd, maar deze zijn vastgesteld met behulp van m.b.v. de Jaffé kreatininebepaling op een populatie met relatief weinig negroïde personen (4).

De laboratoria in de regio Den Haag-Leiden zijn in 2015 overgestapt naar de meest nieuwe eGFR op basis van de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) berekening. Deze formule gebruikt dezelfde variabelen als de MDRD, maar geeft een betere schatting van de GFR, met name bij GFR >60 ml/min/1,73m² (5). Voor de CKD-EPI eGFR, gebaseerd op enzymatische kreatinine metingen, zijn echter nog geen referentiewaarden gepubliceerd. Middels Bhattacharya analyse hebben wij deze nu vastgesteld op onze eigen eerstelijns patiëntenpopulatie.

Methode

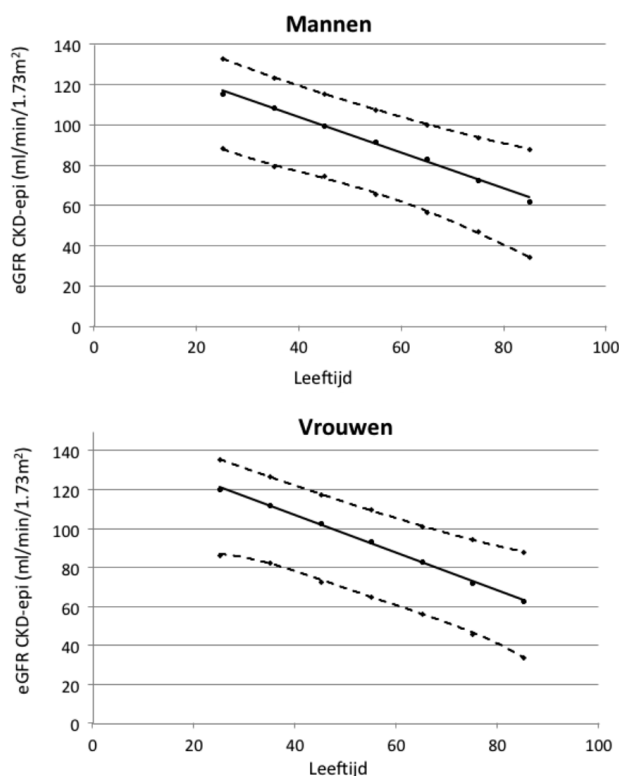
Uit het laboratorium informatie systeem werden verkregen: leeftijd, geslacht en plasma kreatinineuitslagen (CREP2 enzymatische kreatinine assay, Roche Diagnostics), gemeten tussen augustus 2011 en juni 2015. Bloedafname vond plaats op het Medisch Centrum Haaglanden (MCH), locaties Westeinde (Den Haag) en Antoniushove (Leidschendam). Om te selecteren op relatief gezonde patiënten, werden alleen gegevens gebruikt van eerstelijns patiënten. Overleden patiënten werden geëxcludeerd. Indien er meerdere kreatininemetingen waren uitgevoerd bij één patiënt, werd alleen de eerste uitslag gebruikt. De eGFR werd berekend volgens CKD-EPI (5). Teneinde normaal-verdeelde uitkomsten te krijgen, werd alleen het formuledeel voor kreatinewaarden

boven het buigpunt in de curve (mannen ≥80 μmol/l, vrouwen ≥62 μmol/l) gebruikt voor het vaststellen van de onderste normaalwaardegrenzen, en kreatinewaarden boven deze buigpunten voor het vaststellen van de bovengrenzen. Per geslacht en leeftijdscategorie werden normaalwaardegrenzen berekend met een Bhattacharya analyse tool in Excel (6) met 'gamma curvefitting' en een klassenbreedte van 3.

Resultaten

De CKD-EPI berekening maakt gebruik van discontinue functies, die resulteren in bimodale uitkomstverdelingen, waarop niet zonder meer Bhattacharya analyse mogelijk is. Door de lage en hoge helften van de eGFR uitkomsten apart te gebruiken voor de Bhattacharya analyse werd wel een goed passende curvefitting bereikt.

In tabel 1 staan de gevonden normaalwaarden (ondergrenzen) voor de CKD-EPI uitkomsten voor de beide ziekenhuislocaties apart en gecombineerd weergegeven. Het verloop van de eGFR en het normaalwaardenbereik staat weergegeven in figuur 1.



Figuur 1. Verloop van de geschatte nierfunctie (CKD-EPI) met de leeftijd bij eerstelijns patiënten. Doorgetrokken lijn: mediaan; gestippelde lijnen: onderste (p2,5) en bovenste (p97,5) normaalwaarden. Datapunten zijn uitgezet tegen het midden van het leeftijdscohort.

LabWest, locatie Medisch Centrum Haaglanden (MCH), Den Haag

E-mail: j.vandeven@labwest.nl

Tabel 1. Ondergrenswaarden van de CKD-EPI eGFR (ml/min/1,73m²), vastgesteld met Battacharya analyse.

Leeftijd	Aantal patiënten	Antoniushove p2,5	Westeinde p2,5	Gecombineerd p2,5	Gekozen normaalwaarde
Mannen					
20-29j	869	88,1	89,1	88,3	>88
30-39j	1282	74,5	79,7	79,3	>79
40-49j	2331	73,6	75,4	74,9	>75
50-59j	3135	65,0	66,4	65,9	>66
60-69j	3010	56,5	57,2	56,4	>56
70-79j	2008	47,9	46,1	47,2	>47
80+	872	37,7	32,6	34,3	>45*
Vrouwen					
20-29j	1436	84,1	87,3	86,7	>86
30-39j	1806	82,4	83,2	82,8	>83
40-49j	3041	71,2	74,5	72,7	>73
50-59j	3907	65,1	65,6	65,4	>65
60-69j	3774	56,8	57,0	56,4	>56
70-79j	2966	46,9	45,6	46,1	>46
80+	1795	36,7	29,8	34,0	>45*

* Bij >80j is voor een hogere waarde gekozen t.b.v. overeenstemming met het regionale protocol.

Discussie

De gevonden referentiewaarden laten een sterke leeftijdsafhankelijkheid zien. Dit is in lijn met zowel de leeftijdsafhankelijkheid van de GFR (bepaald door middel van iothalamaat klaring) in gezonde nierdonoren (7) als met de eerder beschreven leeftijdsafhankelijkheid van CKD-EPI eGFR op basis van Jaffé kreatininebepalingen in een grote Nijmeegse Kaukasische populatie (8) en in een kleine groep gezonde vrijwilligers (9). Het gebruik van leeftijdsafhankelijke referentiewaarden in de uitslagrapportage, in plaats van de vaste grens van 60 ml/min/1,73m² uit de K/DOQI classificatie, heeft als voordeel dat zowel overdiagnostiek in de hogere leeftijdsgroepen en onderdiagnostiek in lagere leeftijdscategorieën voorkomen kan worden (10). Het effect van geslacht op de gevonden CKD-EPI uitkomsten is klein, wat ook in lijn is met de literatuur.

Een kanttekening bij onze aanpak is dat er bij de berekening van de CKD-EPI eGFR géén corrigerende factor ($\times 1,159$) is toegepast voor negroïde patiënten. Omdat ziekenhuislocatie MCH-Westeinde een grotere populatie niet-westerse allochtonen patiënten bedient dan MCH-Antoniushove, zijn beide locaties apart geanalyseerd. Alleen in de hoogste leeftijdscategorie is een duidelijk verschil te zien tussen de locaties. Of dit daadwerkelijk direct voortkomt uit etnische verschillen (bijvoorbeeld een hoger aantal negroïde patiënten op locatie Westeinde) of uit andere verschillen qua gezondheid is niet met zekerheid te zeggen. Uit praktische overwegingen is gekozen voor gelijke referentiewaarden over de verschillende locaties.

Een tweede kanttekening betreft de gezondheid van de gebruikte populatie. Hoewel de gebruikte selectie als doel had om relatief gezonde patiënten in de analyse te includeren en de pathologische uitslagen via de Battacharya analyse min of meer uit te sluiten, kan het zo zijn dat onder deze patiënten meer nierfunctieverlies voorkomt dan alleen door leeftijd te verklaren is. Zo is het aandeel diabetici relatief groot (geschat 30%). De CKD-EPI referentiewaarden moeten daarom niet als streefwaarden, maar als normaalwaarden voor de eerste lijn worden gezien. Het kan de (huis)arts helpen met het identificeren van patiënten met ongebruikelijk verslechterde nierfunctie, maar de referentiewaarden zijn geen vervanging voor identificatie en classificatie van nierfunctieverlies zoals beschreven in richtlijnen. De gevonden normaalwaarden gebruiken wij inmiddels in de uitslagrapportage. Echter bij >80 jaar is gekozen voor >45 ml/min/1,73m² (i.p.v. >34) om beter aan te sluiten bij het bestaande regionale nierfunctieprotocol (11).

Conclusies

De Battacharya analyse heeft bruikbare referentiewaarden opgeleverd die recht doen aan de normale nierfunctieachteruitgang bij veroudering. De waarden zijn vastgesteld met de door ons gebruikte enzymatische kreatininebepaling en ze zijn passend bij onze eerstelijns patiëntenpopulatie. Sinds 2015 worden deze referentiewaarden gebruikt door de Haagse ziekenhuizen in de uitslagrapportage van de CKD-EPI eGFR.

Referenties

1. NIV en NfN. Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade (CNS), 2009.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-266.
3. Cobbaert CM. Schatting van de nierfunctie met de CKD-EPI formule: stand van zaken & aanbevelingen voor invoering. Presentatie SKML gebruikers dag, oktober 2014. http://www.skml.nl/uploads/a1/dd/a1dd33b9c449cece120c-5964fecca0c2/141030_Cobbaert_CKD-EPI_klinisch-chemische-implicaties_DEF.ppt-Alleen-lezen.pdf
4. Engbers-Buijtenhuijs P, Boer AK, Brouwer RM, Doelman CJ. Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid voor een betere inschatting van de nierfunctie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2008, 33: 48.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF III, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150: 604-612.
6. Naus AJ. <https://www.nvkc.nl/sites/default/files/leden/winkel/-Bhattacharya-.xls>.
7. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, Stephany BR, Meyer KH, Nurko S, Fatica RA, Shoskes DA, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, Gill I, Schreiber MJ Jr. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int.* 2009;75: 1079-1087.
8. van den Brand JA, van Boekel GA, Willems HL, Kiemeneij LA, den Heijer M, Wetzels JF. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 3176-3181.
9. Willems JM, Vlasveld T, den Elzen WP, Westendorp RG, Rabelink TJ, de Craen AJ, Blauw GJ. Performance of Cockcroft-Gault, MDRD, and CKD-EPI in estimating prevalence of renal function and predicting survival in the oldest old. *BMC Geriatrics.* 2013; 13: 113.
10. Drion I, Joosten H, Hateren KJ, Kleefstra N, Krabbe JG, Wetzels JF, Bilo HJ. Employing age-related cut-off values results in more targeted referral to secondary care. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011; 155: A3091.
11. Nierprotocol Haagse Nieren. Werkgroep 'Preventie van nierinsufficiëntie bij diabetes', regio Haaglanden. <http://www.haagsnieren.nl/nierprotocol-2.12.pdf>.