

Wat is de meest precieze formule om de GFR te schatten?

Klinische vraag

Welke op serumcreatinineconcentratie gebaseerde formule (of berekening) geeft in vergelijking met een referentietest de meest precieze schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) bij volwassenen?

Duiding

Gijs Van Pottelbergh, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Achtergrond

Een nauwkeurige schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is essentieel om chronische nierinsufficiëntie op te sporen en op te volgen¹. De Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formule wordt hiervoor het meest gebruikt, maar is minder nauwkeurig bij hogere GFR-waarden en bij Afrikaanse patiënten. Omwille van deze beperkingen zijn andere formules op basis van serumcreatinineconcentratie ontwikkeld. Welke van deze formules het beste de GFR inschatten, is nog onduidelijk.

Referentie

Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. *Ann Intern Med* 2012;156:785-95.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE van 1999 tot 21 oktober 2011
- referenties van vroegere reviews
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: **cross-sectionele studies** bij volwassenen; vergelijking van minstens twee op serumcreatinineconcentratie gebaseerde GFR-formules met een **referentietest** (urinaire- of plasmaklaring van een exogene stof); gestandaardiseerde meting van de serumcreatinineconcentratie (geijkt of gecorrigeerd op basis van de isotopen dilutie massa spectrometrie van een referentiematrix²)
- exclusie van studies met minder dan 100 deelnemers en van studies die 24-uurs urinecollectie als referentietest gebruikten
- uiteindelijke inclusie van 20 studies op 100 gevonden artikels.

Bestudeerde populatie

- 12898 patiënten uit Noord-Amerika, Europa en Australië (N=12) en 2468 patiënten uit Azië en Afrika (N=8); 6 studies bij de algemene bevolking, 3 studies bij patiënten met chronisch nierlijden, 6 studies in het kader van niertransplantatie, 1 studie bij patiënten met kanker en 4 studies met een heterogene populatie.

Uitkomstmeting

- verschil tussen geschatte GFR met formule en gemeten GFR met referentietest:
 - ~ bias of systematische fout van de geschatte GFR, uitgedrukt als mediaan of gemiddeld verschil tussen de GFR-waarde van de formule versus de referentietest
 - ~ precisie of spreiding van de geschatte GFR-waarden rond de gemeten GFR-waarde
 - ~ accuraatheid van de geschatte GFR, uitgedrukt als het percentage van geschatte GFR-waarden die meer dan 30% afwijken van de gemeten GFR-waarde (P_{30})
- resultaten afzonderlijk weergegeven voor studies in Noord-Amerikaanse, Europese en Australische (westerse) populaties versus Aziatische en Afrikaanse (niet-westerse) populaties; subgroepanalyses onder meer volgens gemeten GFR.

Resultaten

- gebruik van vijf verschillende referentietesten (iothalemaat (N=6), DTPA (N=3), inuline (N=3), EDTA (N=4), iohexol (N=1) en variatie van merkers (N=1))
- vergelijking van MDRD-formule met CKD-EPI-formule in alle studies met Westerse studiepoulatie:
 - ~ bias (N=12): 14,6 tot -22 ml/min; met de MDRD-formule meer bias in 7 studies en minder in 5 studies
 - ~ precisie (N=10): CKD-EPI-formule preciezer dan MDRD-formule in 6 studies en even of minder precies in 4 studies
 - ~ accuraatheid (N=12): P_{30} = 59% tot 95%; met de MDRD-formule was P_{30} groter in 10 studies en kleiner in 2 studies
 - ~ CKD-EPI-formule accurater en minder gebiased dan MDRD-formule in studies met gemiddeld hogere GFR (>60 ml per minuut); MDRD-formule accurater en minder gebiased in studies met gemiddeld lagere GFR (<60 ml/min)
- in vijf van de acht studies met niet-westerse studiepoulatie verbeterde de accuraatheid van de gebruikte formule door een populatiegebonden factor (zoals etniciteit) toe te voegen.

Besluit van de auteurs

Noch de CKD-EPI-, noch de MDRD-formule is optimaal om de GFR voor alle populaties in te schatten. De keuze voor één bepaalde formule zal afhankelijk zijn van het feit of ze voor hogere of lagere GFR-waarden zal gebruikt worden. Vanuit het perspectief van de algemene praktijk en de volksgezondheid is de CKD-EPI-formule te verkiezen.

Financiering van de studie

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

Belangenconflicten

Alle auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende niet-commerciële instituten of stichtingen.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review heeft enkele belangrijke methodologische beperkingen: raadpleging van slechts één databank, onduidelijkheid over het aantal betrokken onderzoekers bij de inclusie van studies en bij de extractie van gegevens. Ook kunnen we uit de publicatie niet opmaken of de auteurs de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies op een gestandaardiseerde manier evalueerden. Wel is het positief dat alleen studies met een gestandaardiseerde serumcreatininebepaling (geijkt volgens de internationaal aanbevolen methode) geïncludeerd zijn. Dat maakt het mogelijk om verschillende GFR-formules met elkaar te vergelijken. De auteurs deden er ook goed aan om studies met een Westerse studiebevolking en studies met een niet-Westerse studiebevolking afzonderlijk te analyseren. Met andere oorzaken van heterogeniteit hielden de auteurs echter geen rekening. We denken hierbij aan belangrijke verschillen in studiebevolking (ras, leeftijd,...) en het gebruik van verschillende referentietesten om de GFR te meten. De betrouwbaarheidsintervallen van de gemeten GFR-waarden waren bovendien vaak zeer breed. Deze studie maakt ook geen onderscheid tussen screening, diagnose en opvolging van chronische nierinsufficiëntie.

De manier waarop het verschil in geschatte GFR-waarde versus referentietest werd uitgedrukt was sterk uiteenlopend en vaak ontbraken hierbij de betrouwbaarheidsintervallen. Desondanks slaagden de auteurs erin om een helder overzicht van de resultaten te brengen.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten van deze systematische review kunnen we niet opmaken welke op serumcreatinineconcentratie gebaseerde formule nu uiteindelijk te verkiezen is. De betrouwbaarheidsintervallen van de gebruikte parameters (bias, precisie, accuraatheid) van de MDRD- en de CKD-EPI-formules overlappen elkaar vaak. De MDRD-formule geeft meestal een betere schatting dan de CKD-EPI-formule bij lage GFR-waarden maar bij hogere waarden is het net omgekeerd. De conclusie van de auteurs dat de CKD-EPI-formule vanuit een maatschappelijk gezondheidsperspectief te verkiezen is, kunnen we betwisten. Wat geniet prioriteit: beperkte dalingen in GFR (bv. GFR tussen de 60 en 90 ml per minuut) juist inschatten of lagere GFR-waarden (GFR < 60) juist inschatten? Als we met een epidemiologische bril kijken, is het misschien beter om juist in te schatten hoe frequent een gedaalde GFR voorkomt bij een populatie. Voor de klinische praktijk is het echter vooral essentieel te beschikken over een betrouwbare schatting van de GFR-waarde van patiënten met een matig tot ernstig gedaalde nierfunctie. Dit heeft immers consequenties voor het huidige gezondheidsbeleid, zoals de opname van een patiënt in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie. Anderzijds blijkt uit een recente meta-analyse dat de CKD-EPI-formule accurater patiënten kon categoriseren voor mortaliteit en terminaal nierfalen³. Verder onderzoek over de klinische relevantie van de verschillende GFR-formules is daarom vereist.

Andere studies

In 2012 onderzochten Inker et al. in een cross-sectioneel onderzoek de bias, precisie en accuraatheid van een nieuwe CKD-EPI-formule op basis van serumcreatinine én serumcystatine C⁴. Serumcystatine C is net als creatinine een stof die door het lichaam geproduceerd en in de glomerulus gefiltreerd wordt, maar is

minder afhankelijk van de spiermassa van de patiënt. De precisie en de accuraatheid waren beter dan deze van een formule gebaseerd op serumcreatinine- of serumcystatine C-concentratie alleen. Andere studies zijn nodig om deze resultaten te bevestigen.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat geen enkele van de huidige op serumcreatinineconcentratie gebaseerde formules optimaal is om de GFR bij alle patiënten en in alle situaties te schatten. Globaal genomen lijkt de CKD-EPI-formule accurater dan de MDRD-formule maar er is nog te weinig evidentie om in de klinische praktijk de MDRD-formule te vervangen door de CKD-EPI-formule.

Voor de praktijk

Screening naar chronische nierinsufficiëntie is alleen aangewezen bij patiënten met diabetes, hypertensie, een cardiovasculaire aandoening en een familiale voorgeschiedenis van nierfalen. Bij screening moet men zowel proteïnurie als nierfunctie in rekening brengen. De glomerulaire filtratiesnelheid is de beste parameter om de nierfunctie te bepalen. Zowel de aanbeveling van Domus Medica¹ als de richtlijn van NICE⁵ bevelen de MDRD-formule aan om de GFR te schatten. Op dit ogenblik zijn er geen argumenten om de MDRD-formule door de CKD-EPI-formule of een andere formule te vervangen. Hierbij moeten we ook rekening houden met het feit dat een dergelijke overschakeling niet evident zou zijn in de klinische praktijk, aangezien dit problemen zal opleveren om de evolutie van de GFR-waarden van een individuele patiënt verder op te volgen.

Referenties

1. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, et al. Chronische nierinsufficiëntie. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu, oktober 2012.
2. Myers GL, Miller WC, Coresh J, et al; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
3. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941-51.
4. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9. Erratum in: *N Engl J Med* 2012;367:681.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.