

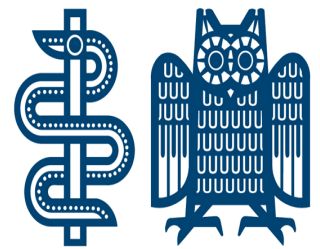
Prognostische Bedeutung einer Reklassifikation

chronisch nierenkranker Menschen nach der Kreatinin- und Cystatin-basierten CKD-EPI-Formel



Insa Emrich; Sarah Seiler; Kyrill Rogacev; Danilo Fliser; Gunnar H. Heine

Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten; Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg



Universitätsklinikum des Saarlandes

Einleitung

Zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) stehen mit Kreatinin und Cystatin C zwei alternative Retentionsmarker zur Verfügung. Cystatin C weist gegenüber Kreatinin potentielle Vorteile auf, da es weniger durch Muskelmasse oder Diät beeinflusst wird. Kürzlich wurde in Querschnittsanalysen der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) erstmals eine Schätzformel validiert, welche sowohl Kreatinin als auch Cystatin C integriert. Ob die Anwendung der neuen Formel eine bessere Prädiktion erlaubt, ist bisher allerdings noch unklar; diese Fragestellung wird in der prospektiven CARE FOR HOME Studie überprüft

Material und Methoden

420 CKD Patienten wurden von 2008 bis 2012 in die fortlaufende CARE FOR HOME Studie eingeschlossen und für diese Zwischenanalyse untersucht. Bei Studieneinschluss wurden Plasma-Kreatinin und Cystatin C bestimmt und die GFR mittels MDRD und CKD-EPI Formel abgeschätzt. Die Zuordnung zu CKD Stadien folgte den KDIGO Empfehlungen (eGFR Kategorien: 1: >90; 2: 60 – 90; 3a: 45-60; 3b: 30-45; 4: 15-30; 5: < 15 ml/min/1,73 m²; Albuminurie Kategorien: 1: < 30; 2: 30-300; 3: >300 mg/g Krea) Mittels jährlicher Nachuntersuchungen wurde das Auftreten des renalen Endpunktes (GFR-Abfalls um 50%, Dialysepflicht oder Tod jedweder Genese) bis zum 30.09.2012 erfasst.

Ergebnisse

	gesamte Kohorte (n=333)	Kein Ereignis (n=288)	Ereignis (n=45)	P-Wert
Alter (in Jahren)	65±13	65±13	67±13	0,296
Geschlecht (weiblich)	170 (41%)	154 (42%)	16 (30%)	0,102
Diabetes mellitus (ja)	155 (37%)	132 (36%)	23 (43%)	0,368
bekannte CVD (ja)	128 (31%)	106 (29%)	22 (41%)	0,084
eGFR (ml/min/1,73 m ² ; MDRD Formel)	45,0±16,0	47,1±15,2	31,2±14,2	<0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ² ; CKD-EPI _{creat-cys} Formel)	45,3±18,4	47,6±17,8	29,3±14,5	<0,001
Albuminurie (g/g Kreatinin)	0,036 (0,008-0,187)	0,027 (0,007-0,129)	0,191 (0,071-0,973)	<0,001

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei Studienbeginn, stratifiziert nach Ereignis vs. kein Ereignis in der Follow-Up-Periode. CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-reaktives Protein. Aufgeführt sind Anzahl (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung [bei nicht-parametrischer Verteilung Median (25. / 75. Percentile)]

CKD-EPI MDRD	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5	
G1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
G2	0/3 (0%)	3/63 (5%)	0/12 (0%)	n.a.	n.a.	n.a.	3/78 (4%)
G3a	n.a.	1/28 (4%)	1/86 (1%)	1/21 (5%)	n.a.	n.a.	3/135 (2%)
G3b	n.a.	n.a.	0/16 (0%)	13/83 (16%)	7/21 (33%)	n.a.	20/120 (17%)
G4	n.a.	n.a.	n.a.	0/2 (0%)	24/80 (30%)	4/5 (80%)	28/87 (32%)
G5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Total	0/3 (0%)	4/91 (4%)	1/114 (1%)	14/106 (13%)	31/101 (31%)	4/5 (80%)	54/420 (13%)

Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten in einzelnen GFR Stadien (CKD-EPI_{creat-cys} vs. MDRD Formel). Rote Felder: Hochklassifikation in fortgeschrittenere eGFR Stadien; grüne Felder: Herabklassifikation in weniger fortgeschrittene eGFR Stadien.

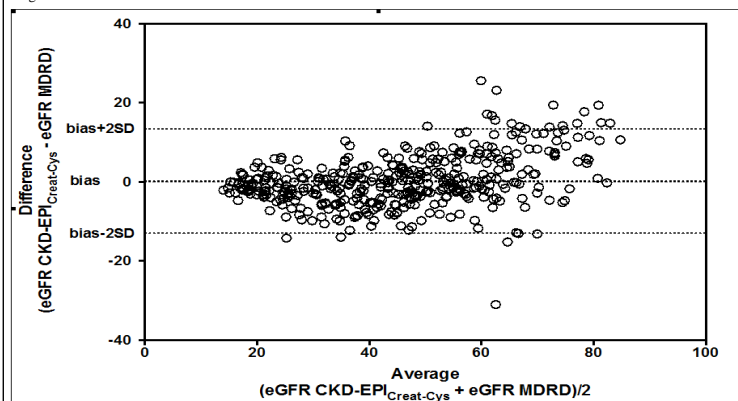


Abbildung 1: Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der eGFR Formeln. Bei Patienten mit fortgeschrittener CKD zeigte sich jedoch der Unterschied zwischen der CKD-EPI und der MDRD-Formel geringfügiger als in frühen Stadien der CKD.

Ergebnisse / Diskussion

Von 420 CKD Patienten wiesen 312 Patienten nach CKD-EPI und MDRD gleiche CKD Stadien auf (Patientencharakteristika siehe Tabelle 1). 108 Patienten wurden bei Verwendung der CKD-EPI Formel reklassifiziert (Hochklassifikation in fortgeschrittenere CKD Stadien: 59 Patienten; Herabklassifikation in weniger fortgeschrittene CKD Stadien: 49 Patienten). 54 Patienten erlitten bei einer Nachbeobachtung von 2,4± 1,1 Jahren ein renales Ereignis. Die Reklassifikation erlaubte eine bessere prognostische Abschätzung, da 12 der 59 hochklassifizierten Patienten, jedoch nur einer der 49 herabklassifizierten Patienten den renalen Endpunkt erreichten (Tabelle 2).

GRF Stadium (MDRD)	Albuminurie Stadien		
	1	2	3
G1	0	0	0
G2	44	24	10
G3a	80	31	22
G3b	56	48	15
G4	18	33	35
G5	0	0	0

Tabelle 3a: KDIGO-Risikokategorien: Patientenanzahl nach GFR (durch MDRD) und Albuminurie- Stadien. Risikokategorien: Niedrig: Grün; Mittel: Gelb; Hoch: Beige; Sehr hoch: Rot.

Risikokategorie	N: Ereignisse	N: keine Ereignisse
Niedrig	1	43
Mittel	0	104
Hoch	8	89
Sehr hoch	43	128

Tabelle 3b: Risikokategorien. Patientenanzahl mit und ohne Ereignis in jeder Risikokategorie (eingeteilt nach der MDRD-eGFR und des Albuminuriestadiums).

GRF Stadien (CKD-EPI _{creat-cys})	Albuminurie Stadien		
	1	2	3
G1	0	2	1
G2	54	25	12
G3a	71	25	16
G3b	53	38	14
G4	20	45	35
G5	0	1	4

Tabelle 4a: KDIGO-Risikokategorien: Patientenanzahl nach GFR (durch CKD-EPI_{creat-cys}) und Albuminurie- Stadien.

Risikokategorien	N: Ereignisse	N: keine Ereignisse
Niedrig	1	53
Mittel	0	98
Hoch	7	84
Sehr hoch	44	129

Tabelle 4b: KDIGO-Risikokategorien. Patientenanzahl mit und ohne Ereignis in jeder Risikokategorie (eingeteilt nach der CKD-EPI_{creat-cys} eGFR und des Albuminuriestadiums).

Durch die zusätzliche Risikokategorisierung mittels der Albuminurie und Stratifizierung der Patienten in KDIGO-Risikokategorien unterschieden sich die beiden eGFR Formeln hinsichtlich der Prädiktion des primären Endpunktes jedoch nicht (Tabelle 3a+b und 4a+b).

Auf einen Blick

Die Verwendung der CKD-EPI_{creat-cys} Formel ermöglicht eine relevant bessere Prognoseabschätzung.

CKD-EPI_{creat-cys}eGFR = 135 * min (Scr/k; 1) * max (Scr/k; 1) ^{-0,601} * min (Scys/0,8; 1) ^{-0,375} * max (Scys/0,8; 1) ^{-0,711} * 0,995^{Alter} [*0,969 falls weiblich] * [1,08 falls Afro-Amerikaner]

Scr= Kreatinin (im Serum); Scys= Cystatin C (im Serum)
κ= 0,7 falls weiblich und 0,9 falls männlich; α= -0,248 falls weiblich und -0,207 falls männlich

MDRD-eGFR = 175 x SCR^{-1.154} x Age^{-0.203} x (0.742 falls weiblich) x (1.21 falls Afro-Amerikaner)