



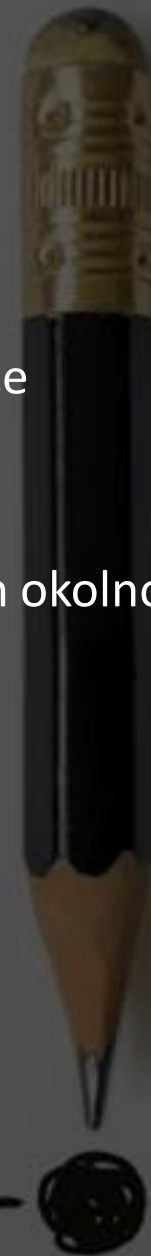
## Vyšetření glomerulární filtrace (a proteinurie) v klinické praxi

Daniel Rajdl

Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK v Plzni a FN Plzeň

# Co nás čeká

- porovnání odhadů glomerulární filtrace (S\_kreatinin, S\_cystatin C)
  - MDRD, CKD-EPI, FAS
- odhad glomerulární filtrace za různých okolností
  - děti, senioři
  - vliv BSA
  - farmakoterapie
  - transplantace solidních orgánů
- význam albuminurie



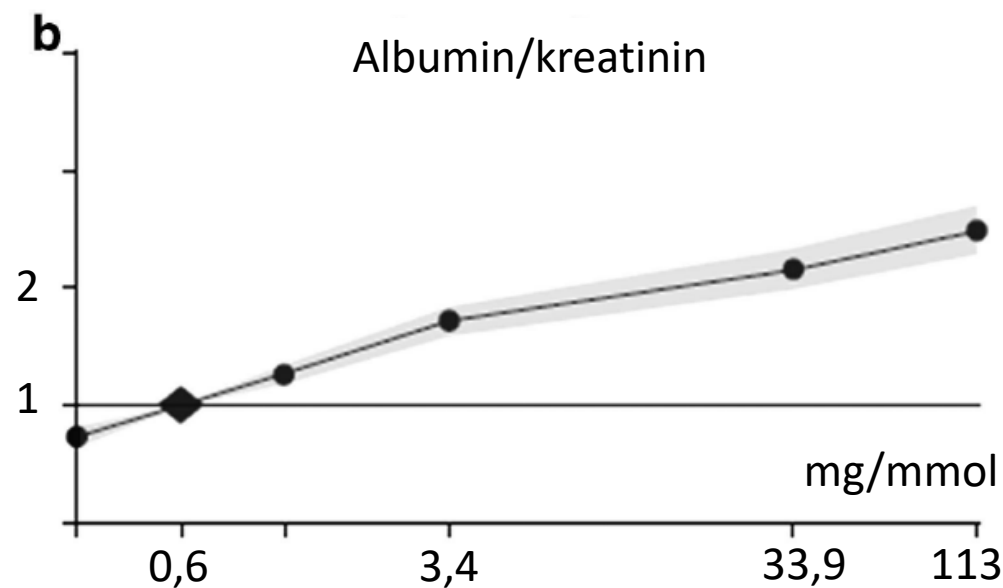
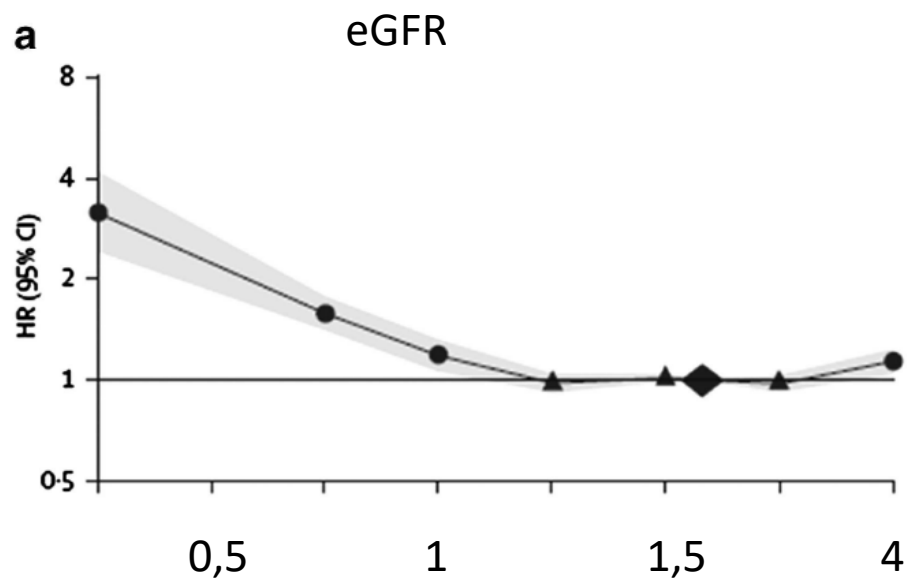
# Celková mortalita: eGFR, albuminurie

CKD = poškození ledvin n. pokles GFR

5,8 až 13 %

„tichá epidemie“

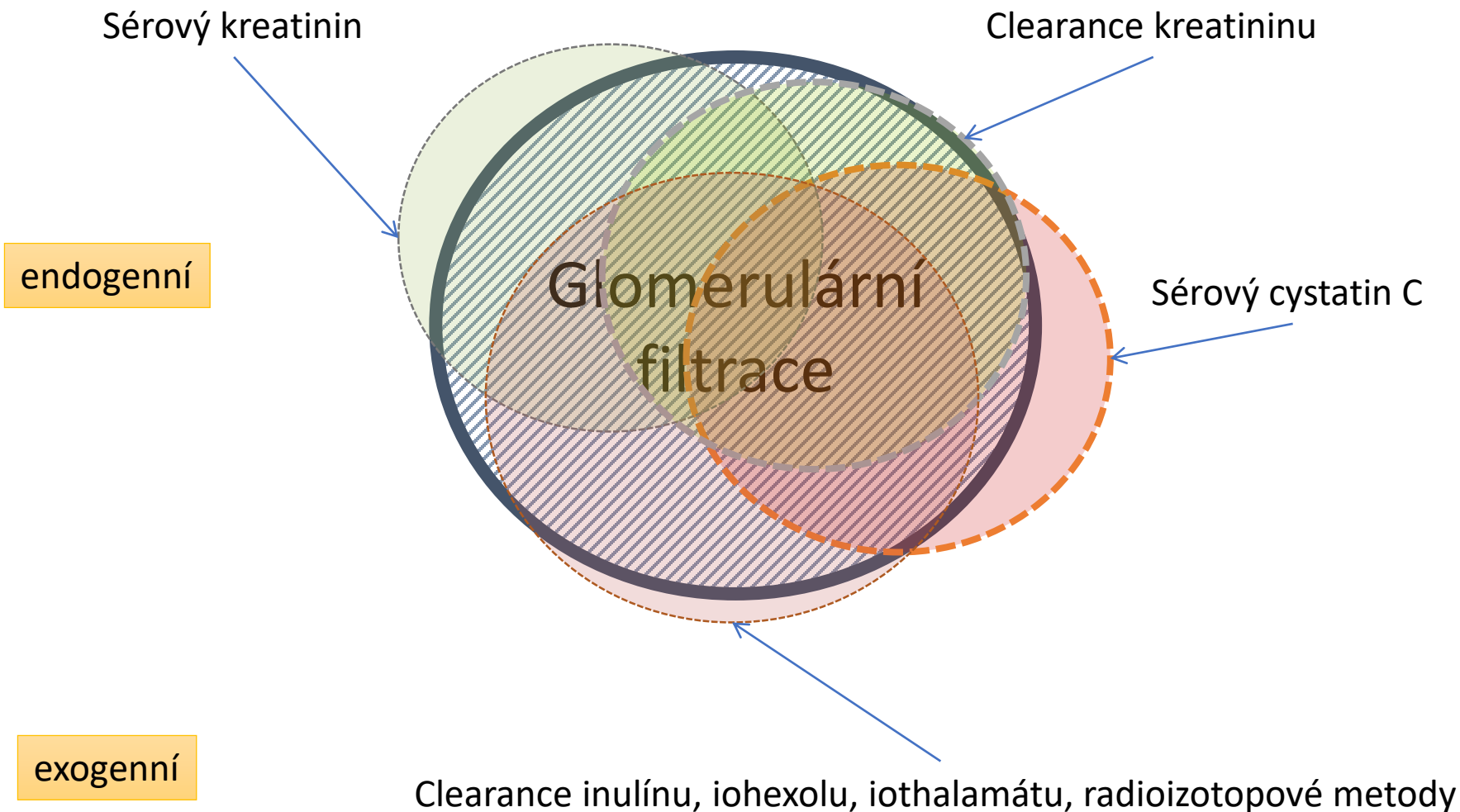
[celosvětově 1990 – 2010 vzestup CKD úmrtí o 82 %]



# Vyšetření glomerulární filtrace

Pro dg. CKD nám 1 výsledek nestačí (chronicita)

cut-off = 1 ml/s



# Měřená GFR (mGFR)

renální  
(steady state)

*clearance*

plazmatická  
(bolus)

- inulín
- $^{51}\text{Cr-EDTA}$

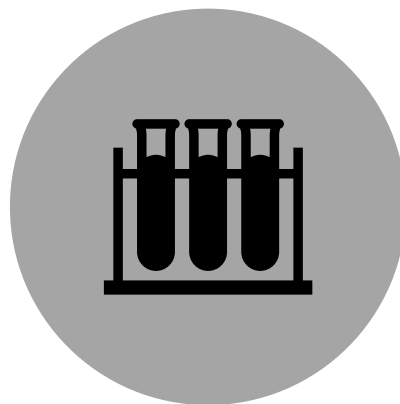
- $^{51}\text{Cr-EDTA}$
- iohexol

PET/PET CT; fluorescenční barviva s transkutánním měřením jejich clearance

# Nejistoty spojené s odhadem glomerulární filtrace



PREANALYTICKÉ



ANALYTICKÉ



INTERPRETAČNÍ



PRE

# Sérový kreatinin a odvozené výpočty

- Produkce kreatininu = svaly
  - Velká interindividuální variabilita (neužívat RR)
  - Malá intraindividuální variabilita (měřit v čase)
- U nemocných
  - katabolismus chronicky nemocných, malnutrice, ztráta svalů
  - přetížení tekutinami
  - fluktuace ve vylučování kreatininu tubuly
  - snížená produkce v játrech (cirhóza)
  - negativní reaktant akutní fáze



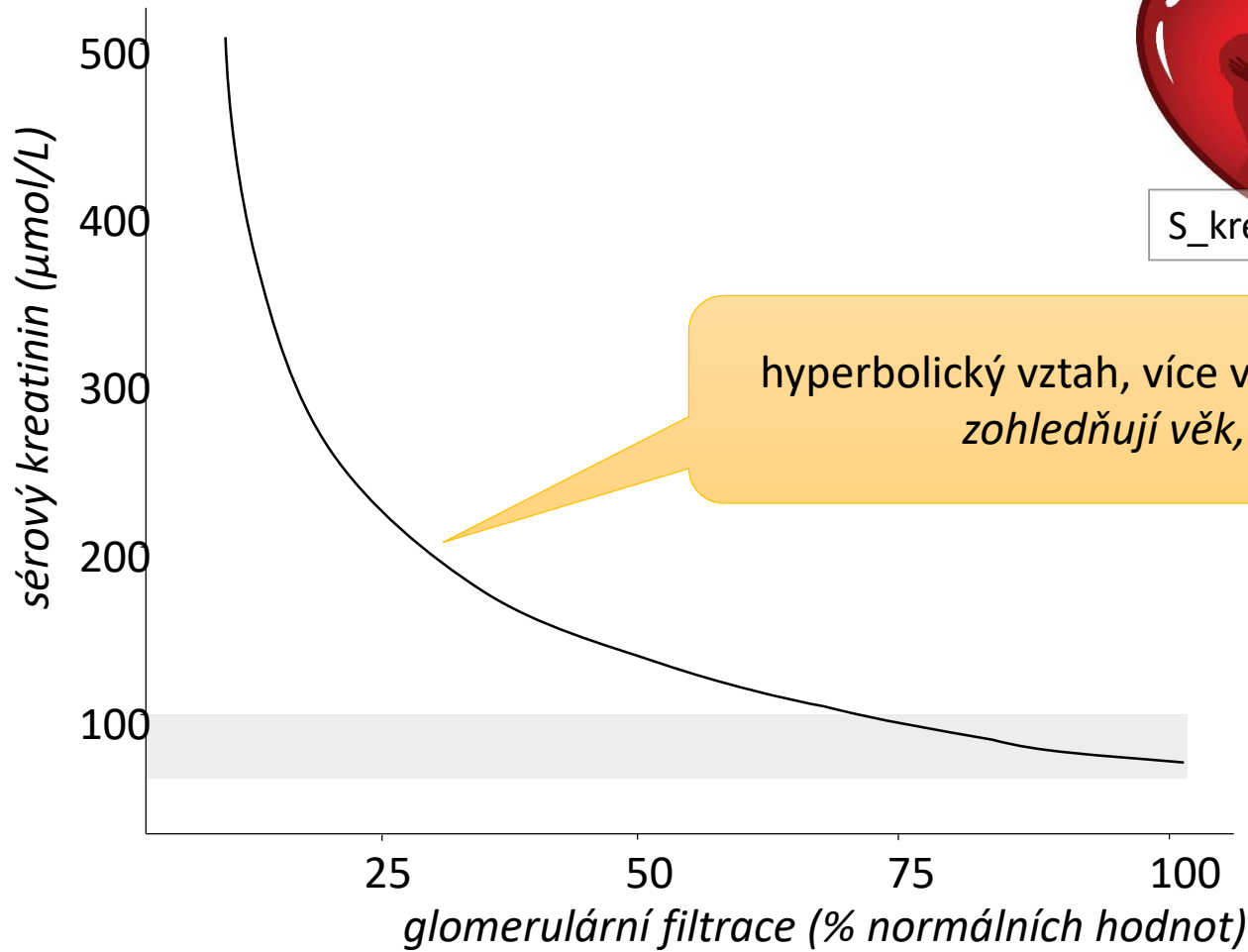


PRE

# Výpočty odvozené ze sérového kreatininu



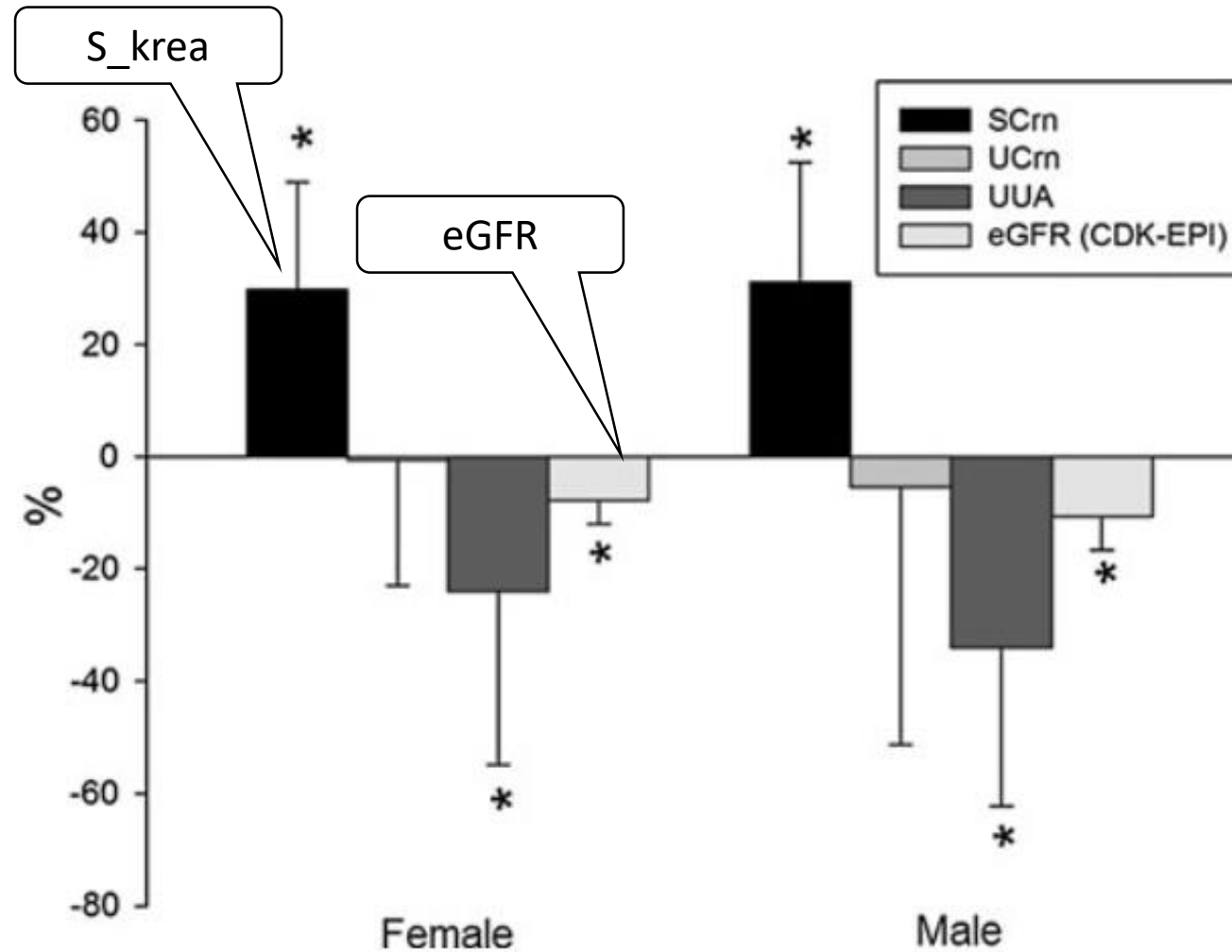
S\_krea + eGFR



hyperbolický vztah, více vlivů => používat rovnice  
zohledňují věk, pohlaví, rasu

- MDRD
- Lund-Malmö
- CKD-EPI
- BIS1 a 2
- Schwartz
- FAS
- ...

# Sérový kreatinin a fyzická aktivita

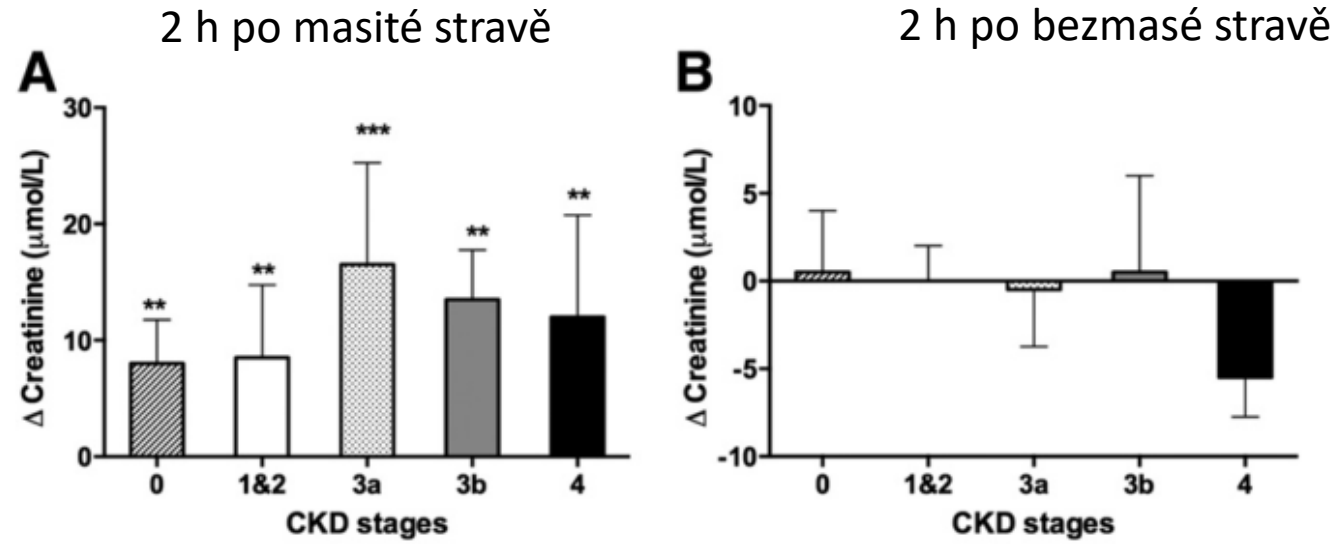




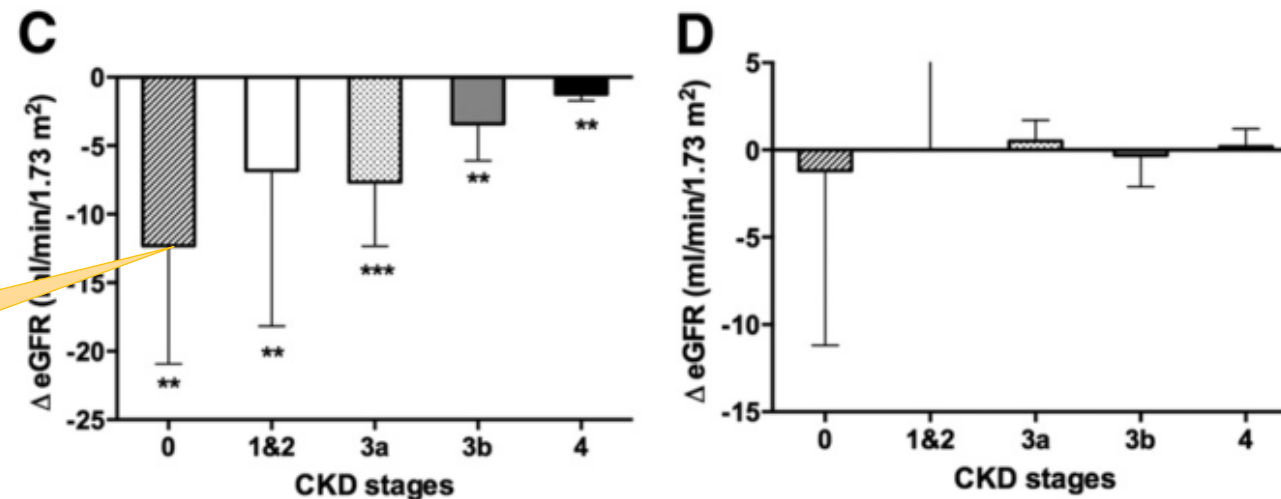
PRE

# Sérový kreatinin a příjem masa

$\Delta$  kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )



$\Delta$  eGFR ( $\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ )



Více viditelné u zdravých



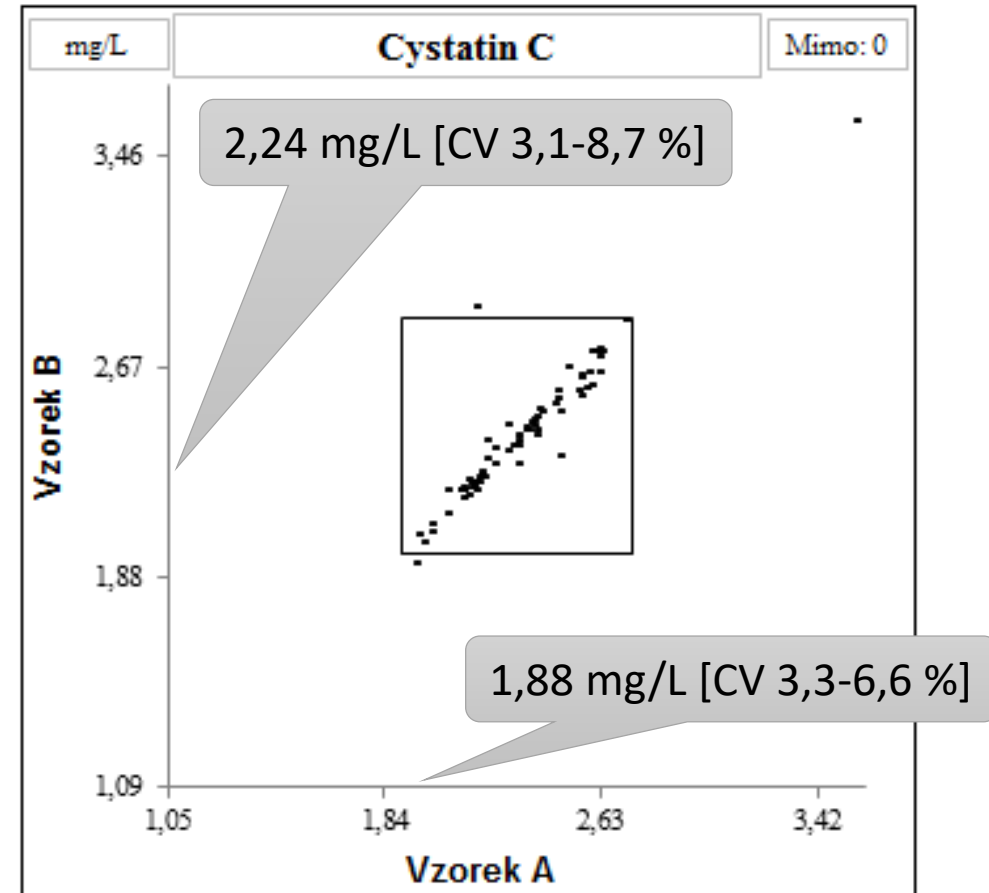
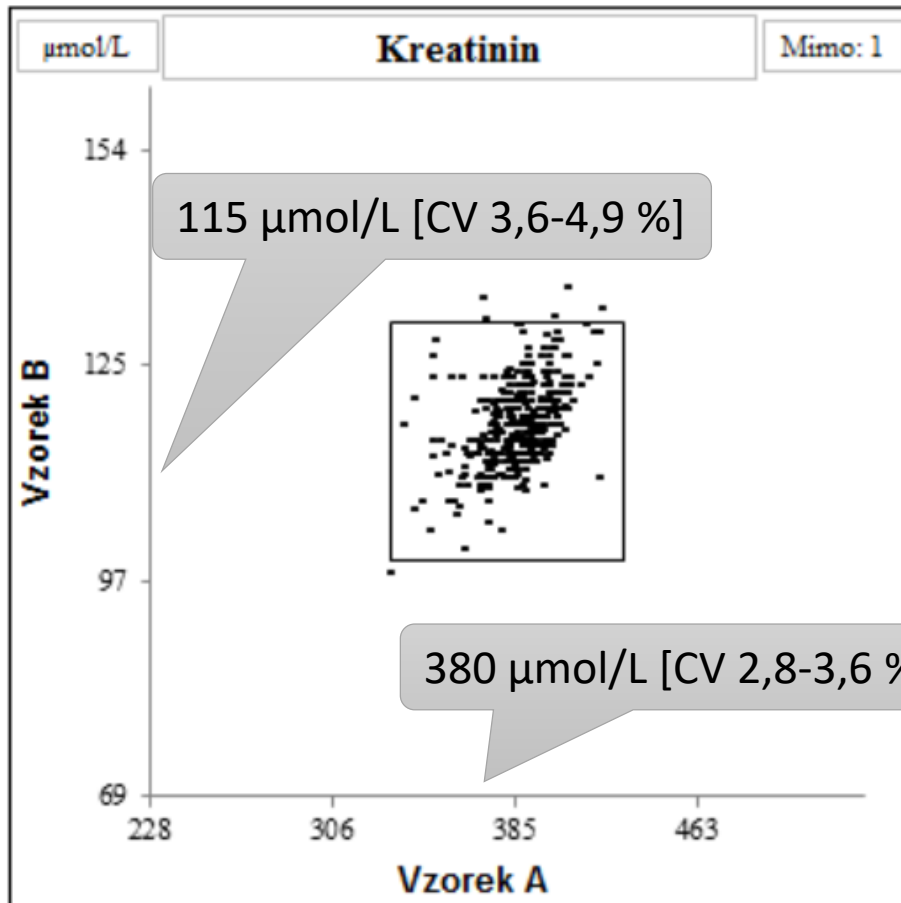
# Analytické problémy

- Jaffé
  - nespecifická reakce
- Enzymaticky
  - není bez interferencí (dopamin, dobutamin, metamizol)



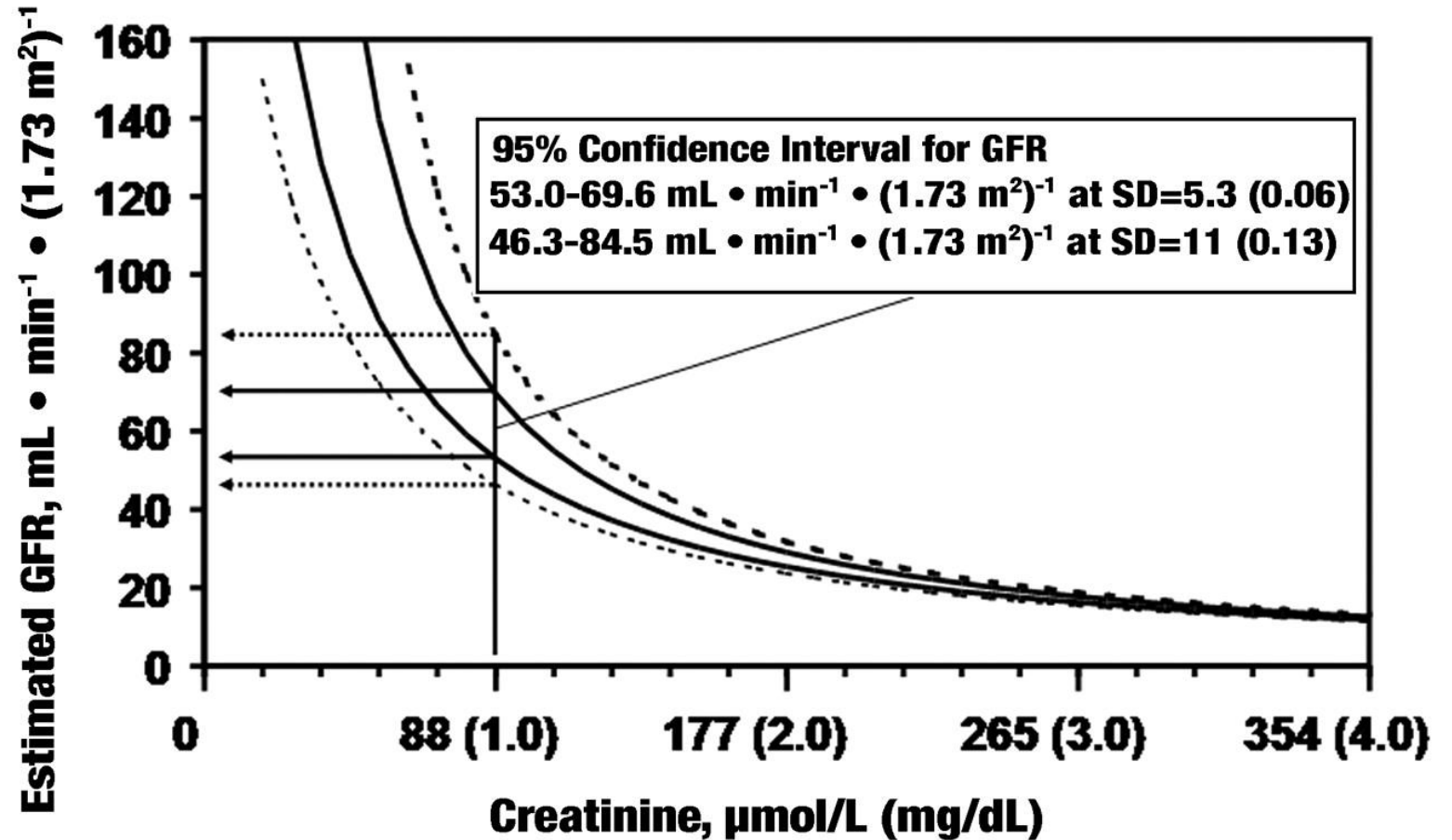


# EHK kreatinin a cystatin C



# Preciznost měření kreatininu: vliv na eGFR

**S\_krea 88  $\mu\text{mol/l}$**   
*0,88 až 1,16 ml/s*  
*[0,77 až 1,4 ml/s]*



Nejistota je nepříjemná.  
Ale jistota je absurdní.

*Voltaire*

Hlasování

---

[pollev.com/drajdl](https://pollev.com/drajdl)



**Máte 2 hodnoty S\_krea: 250 a 258  $\mu\text{mol/l}$  (v rozmezí 1/2 roku), což odpovídá 0,42 a 0,37 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Můžeme říci, že se pacientovi zhoršují ledvinné funkce (GFR)?**

ano

ne

z dat nelze  
rozhodnout



# RCV (reference change value, kritická diference)

- kombinace *analytické nepřesnosti a intraindividuální variability*
- 95% CI vyjadřující pravděpodobnost, že se 2 po sobě jdoucí hodnoty liší
- pro sérový kreatinin je mezi 10 a 20 %
- pro eGFR mezi 15 a 20 %.

změna S\_krea o **15  $\mu\text{mol/l}$**  nebo o min **10 %** je „významná“

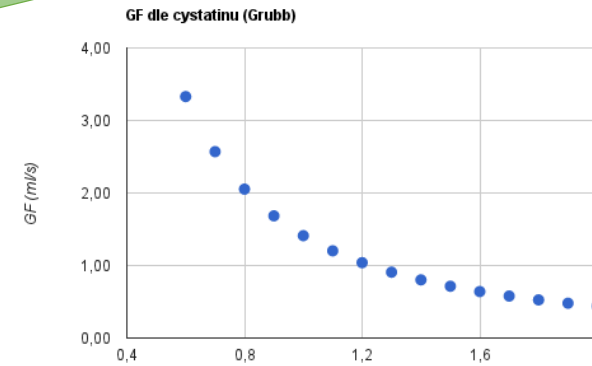


PRE

# Cystatin C v séru

Méně závislý na „non-GFR“  
vlivech, lepší prognosticky

- Koncentrace v séru odpovídá GF
  - Stálá produkce
  - Úplná filtrace (13,3 kDa)
  - Degradace v tubulech
- Vhodné pro
  - Děti, těhotné; neadekvátní svaly
  - (Konfirmace při eGFR 0,75 – 1,2 ml/s)
- Nepoužívat při
  - Hypertyreóze, kortikoterapii
- GFR hodnotit pomocí výpočtu, ne jen dle koncentrace
  - Grubb, CKD-EPI 2009, FAS



cystatin C (mg/l)

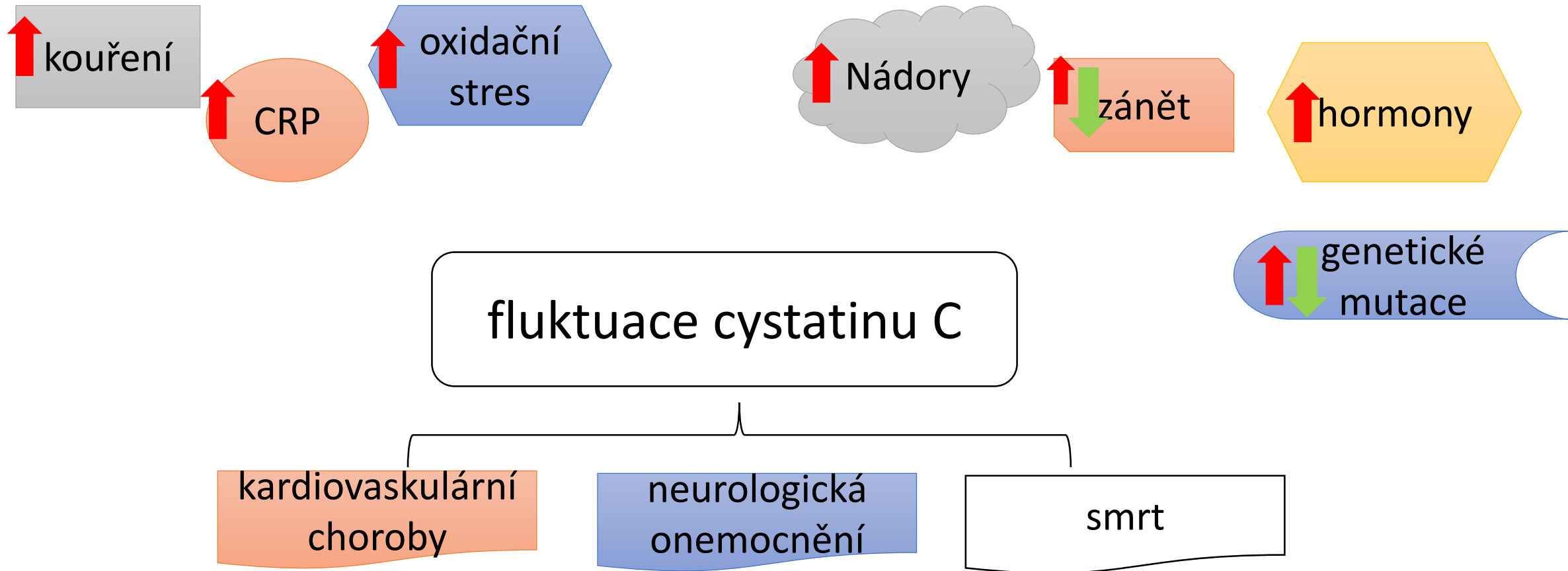


Není referenční metoda



# Non-glomerulární vlivy u cystatinu C

„multifunkční, všudypřítomný, ale silně regulovaný“

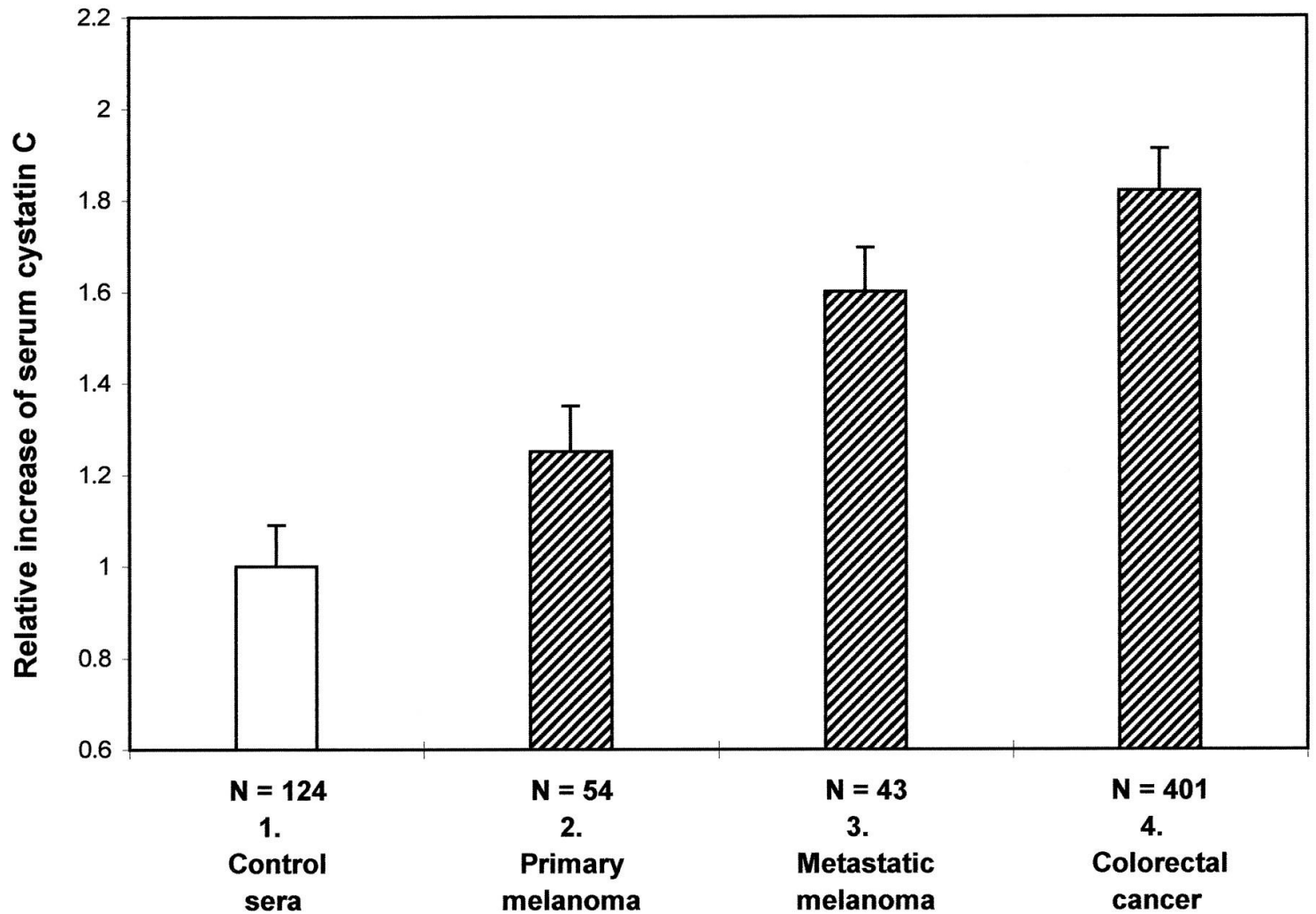




PRE

# Cystatin C a nádory

počítejme s větší nepřesností odhadu u nádorů



# Shrunken pore syndrome (SPS, Grubb 2015)

---

- Deformace pórů ve filtrační membráně
  - kreatinin (0,113 kDa) projde, cystatin C (13,3 kDa) ne
- U preeklampsie, ale i u jiných stavů
  - spojeno se špatnou prognózou
- Identifikovatelné dle rozdílu mezi eGFR
  - $eGFR_{\text{kreatinin}} \gg eGFR_{\text{cystatin}}$
- Při velkém rozdílu mezi odhady (dle cystatinu < 60 % dle kreatininu)
  - kombinovaná rovnice

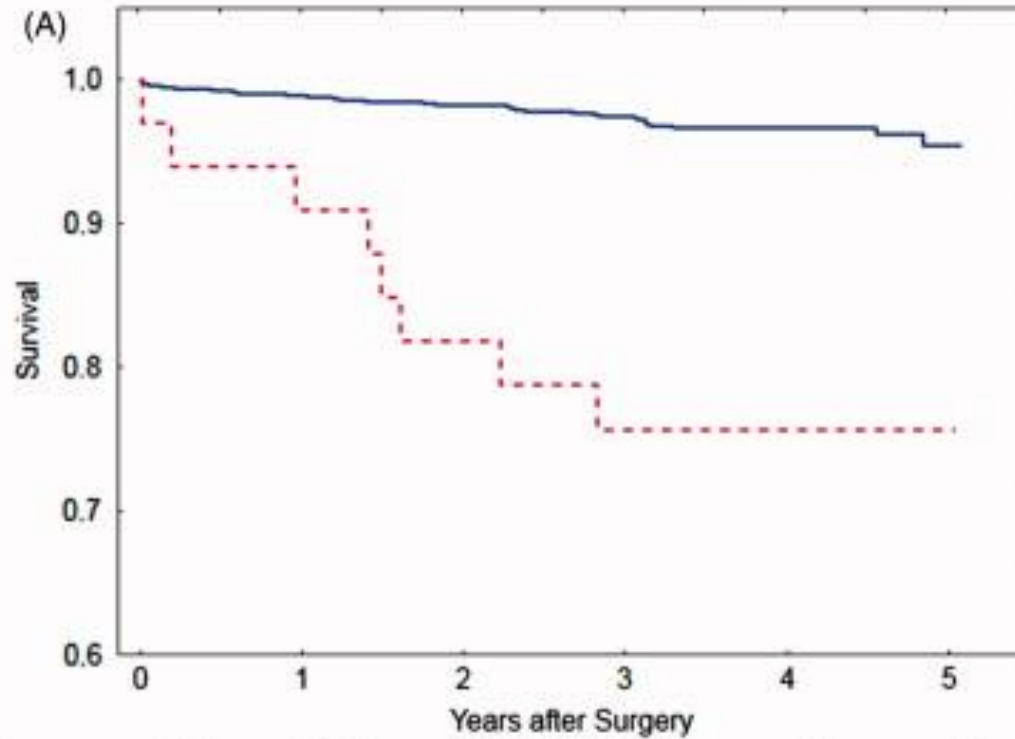




PRE

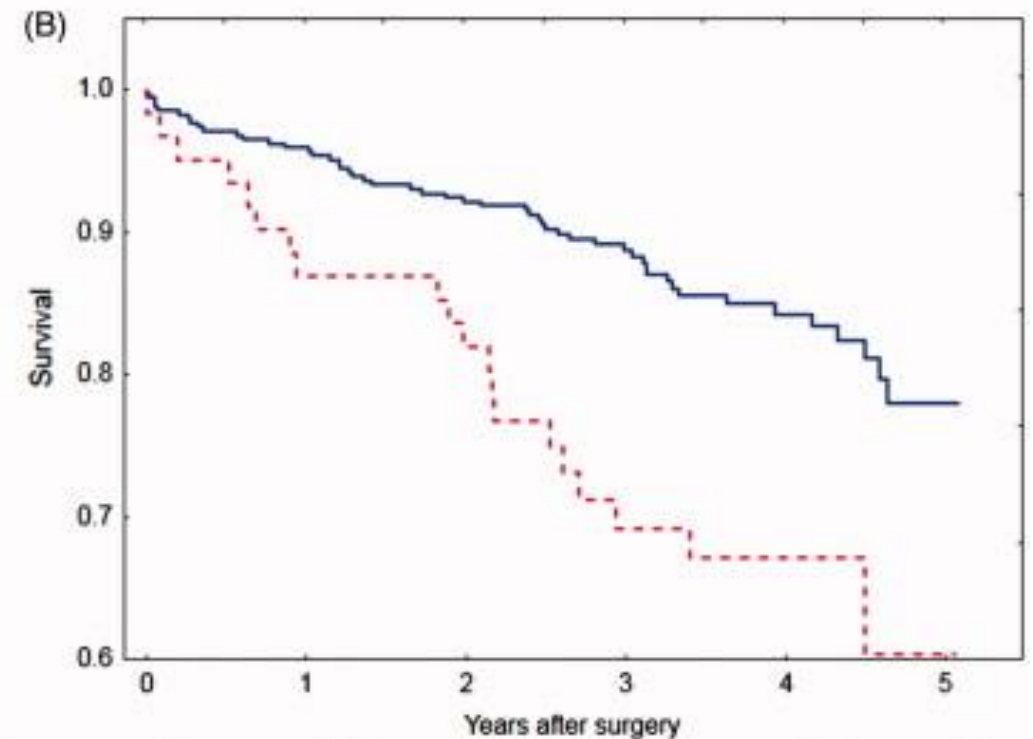
# SPS a operace CABG

CKD-EPI GFR > 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>



SPS -	1201	1189	1181	813	431	34
SPS +	32	29	26	22	9	1

CKD-EPI GFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

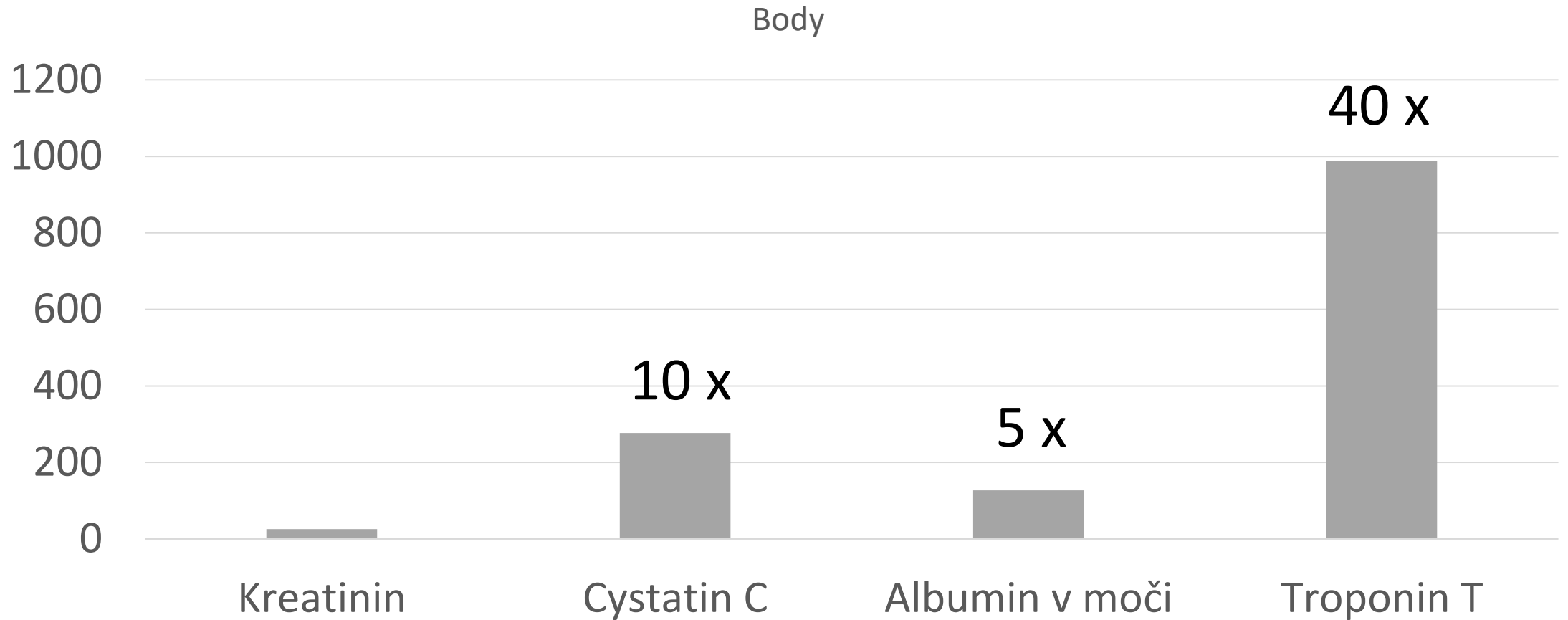


SPS -	344	330	317	217	112	5
SPS +	61	53	50	34	18	2



ANAL

# Ekonomický pohled



# Rovnice pro eGFR

a jak s nimi zacházet ...



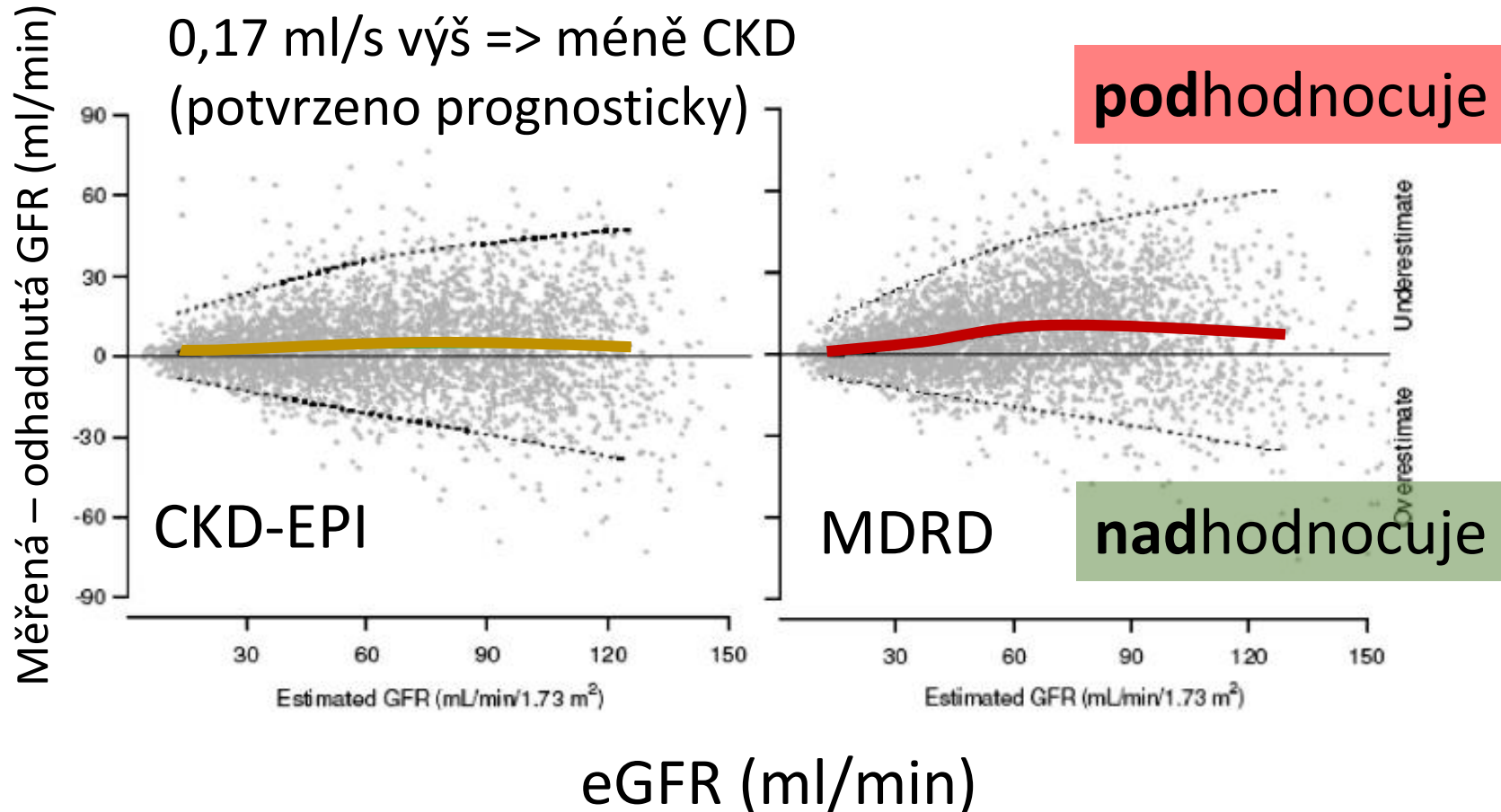


# Rozdíly MDRD vs. CKD-EPI

	<b>MDRD</b>	<b>CKD-EPI<sub>krea</sub></b>	<b>CKD-EPI<sub>krea_cys</sub></b>
S <sub>krea</sub>	✓	✓	✓ + cystatin C
Věk, pohlaví, rasa	✓	✓	✓
bias	větší	menší	menší (srovnatelná)
preciznost	srovnatelná		lepší
P30 (> 1 ml/s)	84 %	88 %	92 %
P30 (< 1 ml/s)	77 %	80 %	



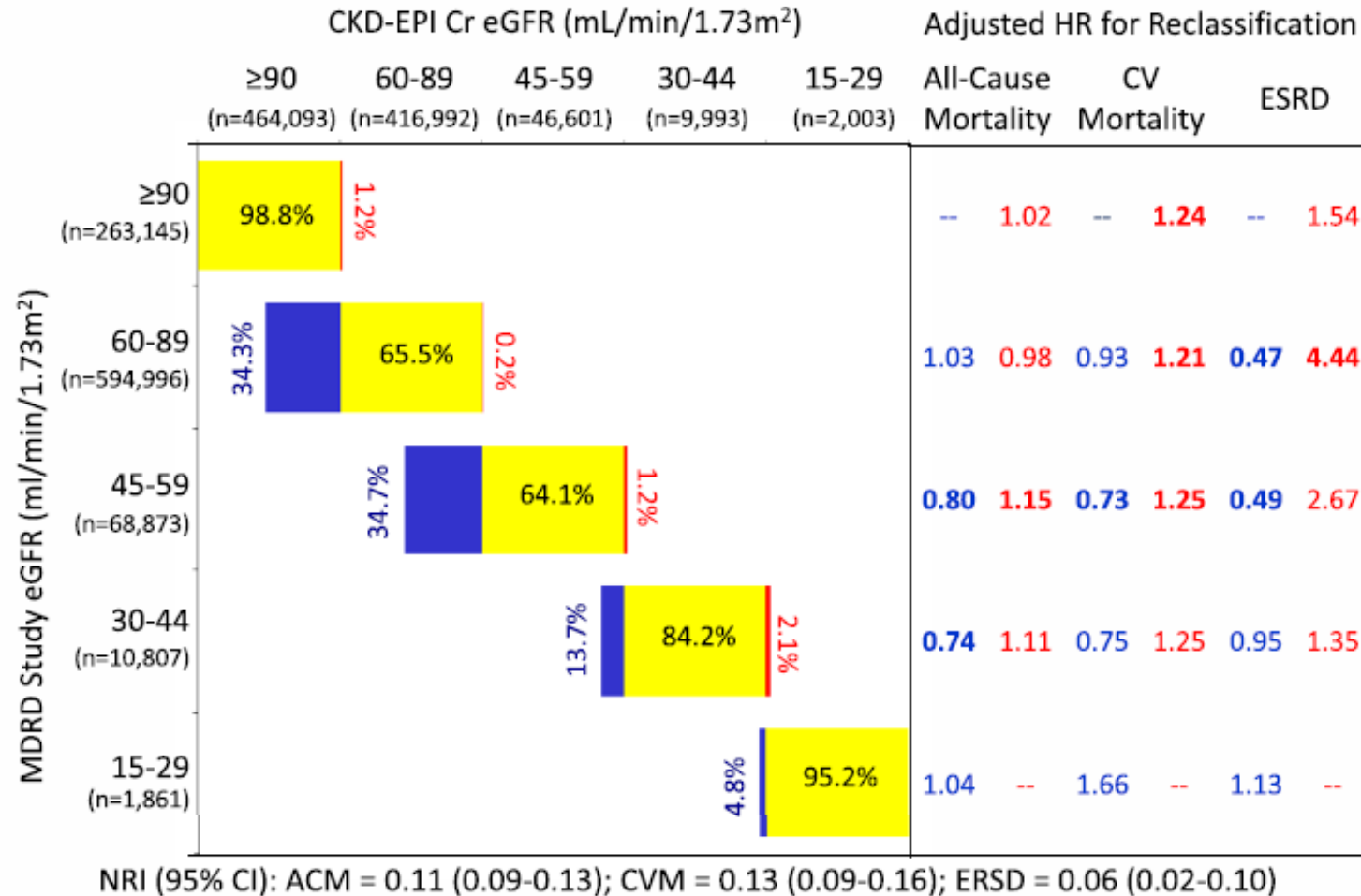
# Je CKD-EPI lepší než MDRD?



Přestože CKD-EPI trochu snížila bias, nepřeciznost zůstává a někteří jedinci se výrazně odchyli od skutečnosti.



# Prognóza MDRD vs. CKD-EPI<sub>krea</sub>

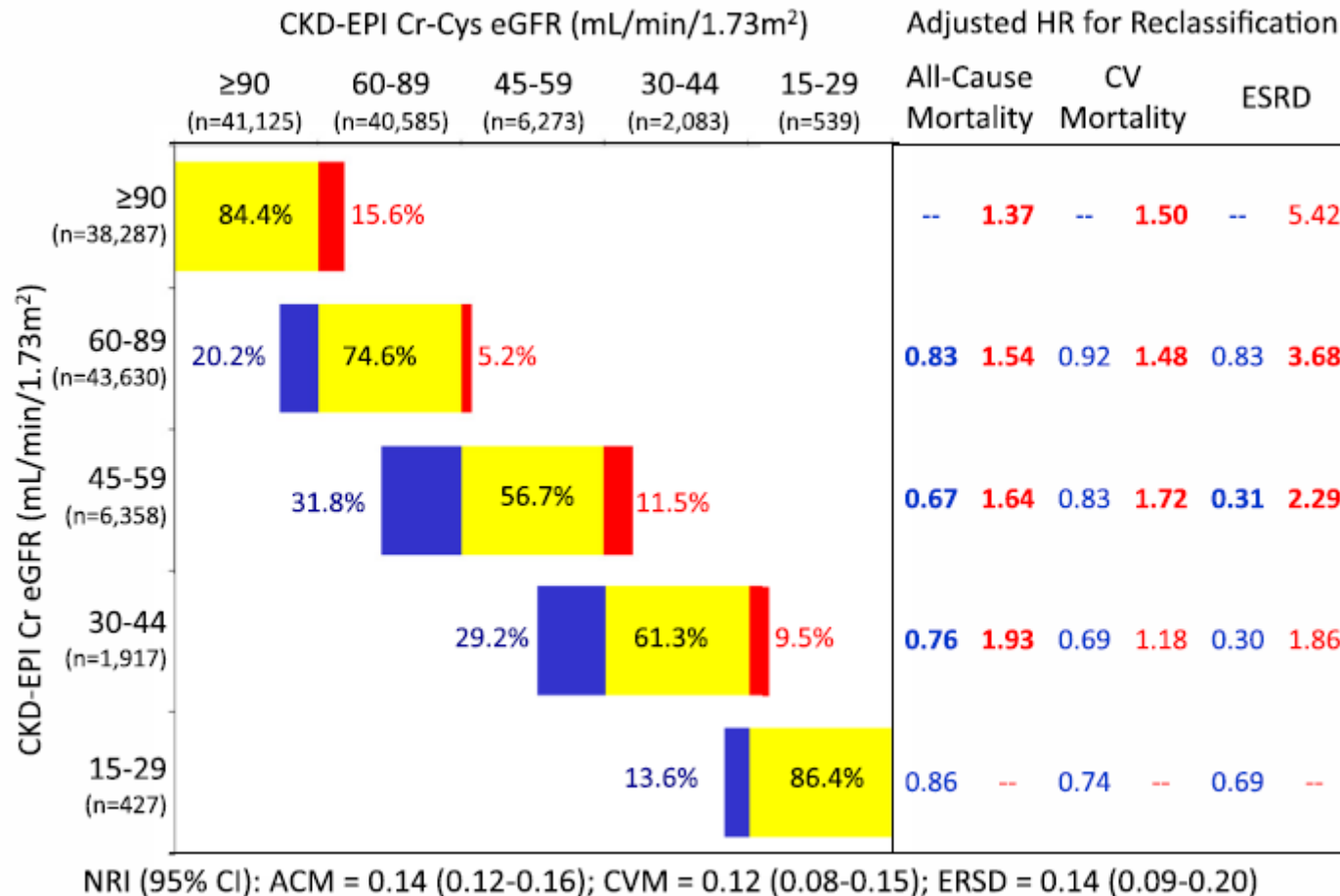


34 % z G3a do G2

HR pro all (CVD) = 0,8 (0,5)



# Prognóza CKD-EPI<sub>krea</sub> vs. CKD-EPI<sub>cys+krea</sub>



12 % z G3a do G3b

HR pro all (CVD) = 1,6 (1,7)

Hlasování

---

[pollev.com/drajdl](https://pollev.com/drajdl)



# eGFR zařazuje správně do kategorií CKD u

$\frac{1}{2}$  pacientů

$\frac{2}{3}$   
pacientů

$\frac{3}{4}$  pacientů

$\frac{4}{5}$   
pacientů



# Odhady GFR

## Odhad

## limity

S\_krea  
a výpočty (CKD-EPI, MDRD ...)

Nelze použít u:

- pacientů s neadekvátní (věk, pohlaví) svalovou hmotou [ starší/obézní]
- snížené produkce v játrech (cirhóza), při zánětu
- těhotných

U dětí jiný výpočet (Schwartz) a kreatinin stanovovat enzymaticky

S\_cystatin C  
a výpočty (CKD-EPI, Grubb ...)

Nelze použít u:

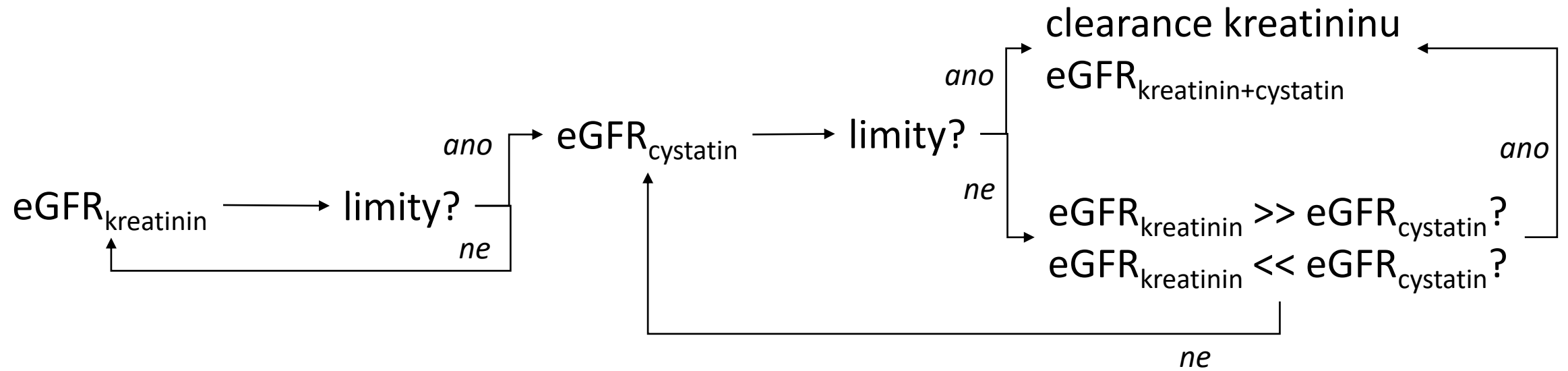
- pacientů s hypertyreózou
- pacientů s kortikoterapií

Clearance kreatininu

Časté chyby sběru (sběr 24 h), přednost mají metody ze séra.



# Zacházení s limity eGFR





INTERPRET

# eGFR u podskupin pacientů

děti, staří, mýty ;-), transplantovaní, onkologičtí



# eGFR u dětí (Schwartz)

$$\frac{F \cdot \text{výška}}{S_{kr}} \quad (\text{výška v cm})$$

Kde je: F ... faktor dle následující tabulky:

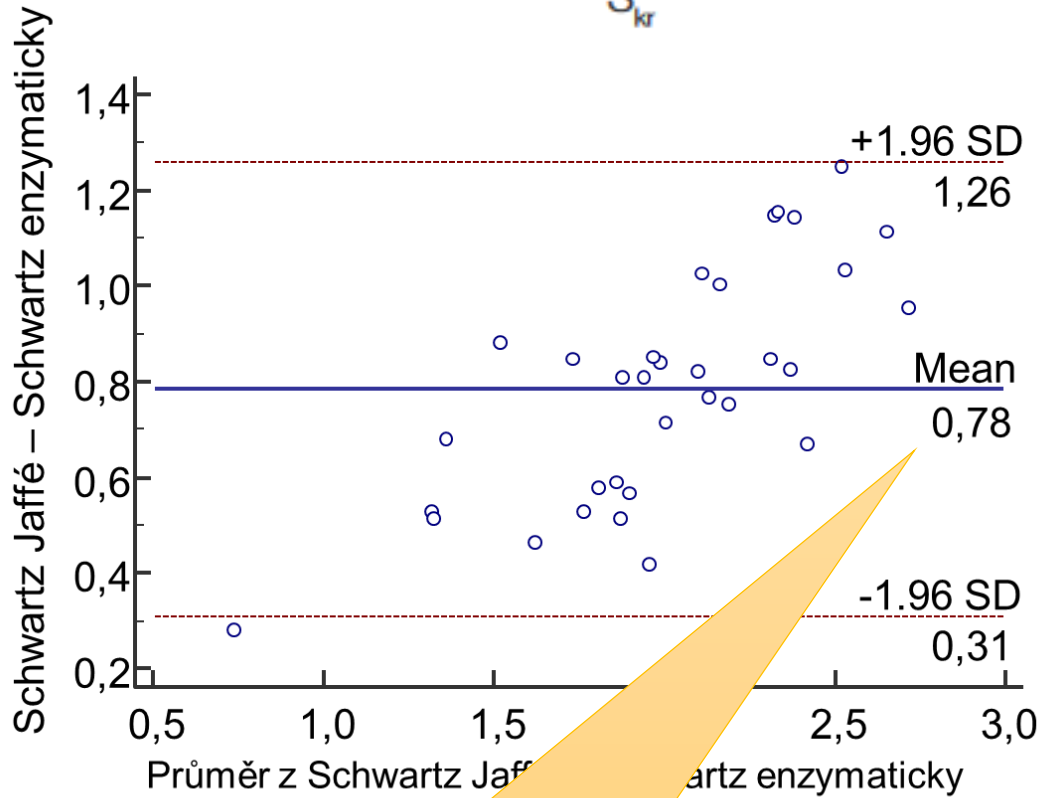
Podmínky	Faktor F (stanovení $S_{kr}$ Jaffé metodou)	Faktor F (stanovení $S_{kr}$ enzymatickou metodou)
Věk do 1 roku	0,663 0,487 u předčasně narozených	0,60
Dívky, věk od 1 do 18 let	0,810	0,60
Chlapci, věk od 1 do 12 let	0,810	0,60
Chlapci, věk od 12 do 18 let	0,959	0,60

- matematická korekce při „IDMS návaznosti“ je v nízkých hodnotách kreatininu u dětí příliš velká
- korekce Jaffé metody na celkovou bílkovinu podává srovnatelné výsledky s enzymatickou metodou (Speeckaert 2012)

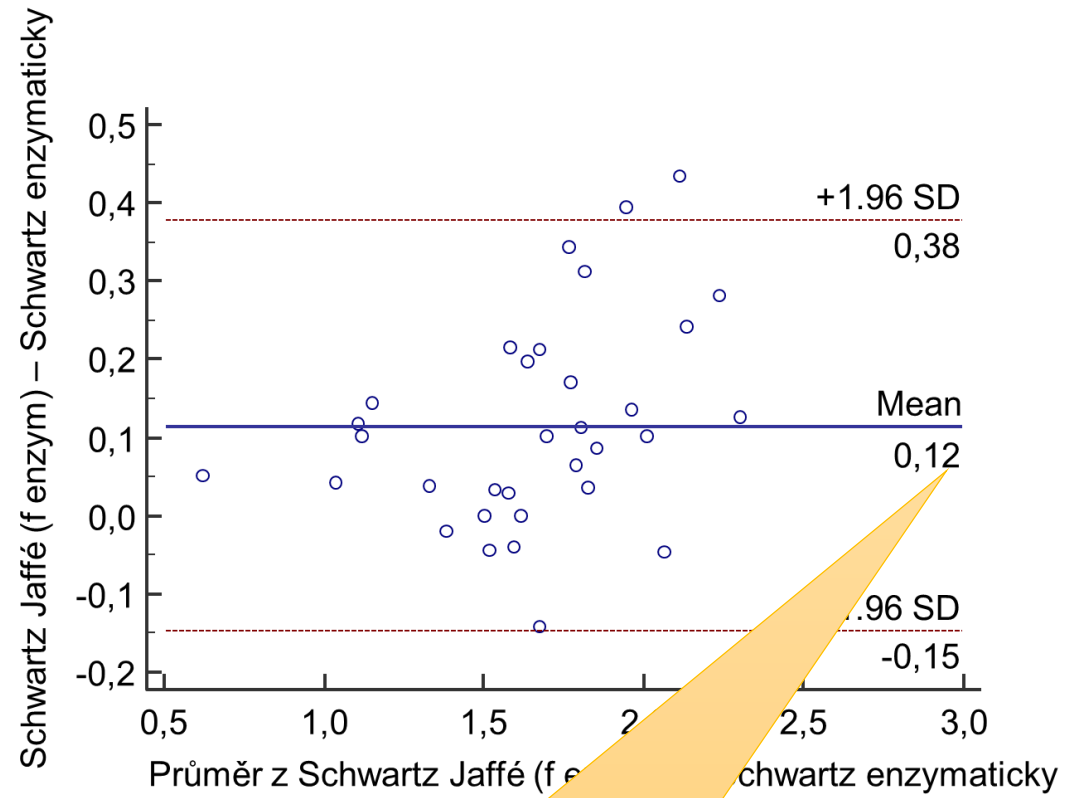


# eGFR u dětí (Schwartz) – záměna faktorů

$$F \frac{\text{výška}}{S_{kr}} \quad (\text{výška v cm})$$



Schwartz s Jaffé o **0,8 ml/s** vyšší než Schwartz enzymaticky



Schwartz s Jaffé o **0,1 ml/s** vyšší než Schwartz enzymaticky



INTERPRET

# eGFR u seniorů (>70 let)

---

- Klasifikace CKD není rozdělena podle věku
  - GFR s věkem fyziologicky klesá
- > 75 let
  - lidi se stádiem CKD 3a mají stejnou mortalitu jako ti s nejnižší mortalitou
- NNT (number needed to treat) pro ACE inhibitory (vyhnout se dialýze)
  - Obecně NNT = 20
  - > 70 let u eGFR > 0,75 ml/s; NNT = 400
- Jedna cut-off není vhodná
  - Percentily jako v pediatrii? FAS?



INTERPRET

# FAS (Full Age Spectrum)

---

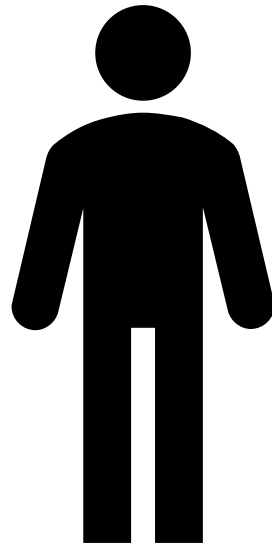
- ve věku 2 a 40 let je GFR stabilní kolem 1,8 l/s
  - pak klesá o 0,1 až 0,2 ml/s /10 let
- => změřit dost zdravých lidí, vztáhnout koncentraci kreatininu/cystatinu k reálné GFR
- => návrat počítání „v ruce“
- od 2 let „do smrti“
- u dětí **srovnatelná nebo lepší než Schwarz**
- verze pro S\_kreatinin, S\_cystatin C a kombinovaná





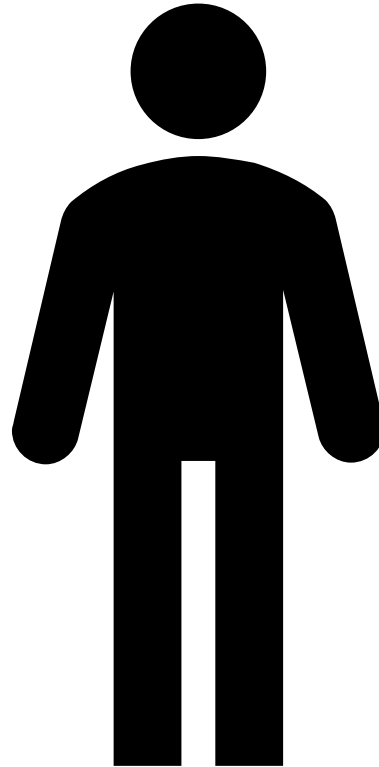
INTERPRET

# Vztažení na BSA

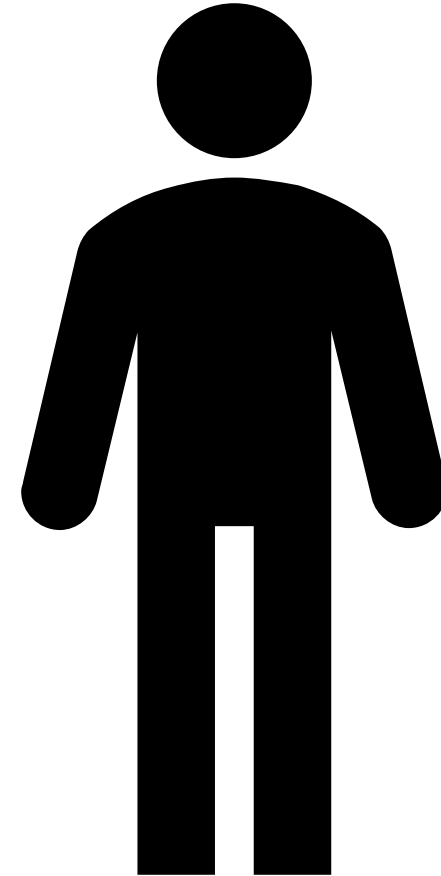


BSA < 1,6 m<sup>2</sup>

**nadhodnocuje** o 0,16 ml/s (12 %)



BSA = 1,73 m<sup>2</sup>



BSA > 2 m<sup>2</sup>

**podhodnocuje** o 0,33 ml/s (23 %)



# Cockcroft-Gault a dávkování léků

$$\frac{(140 - \text{vek}) * \text{hmotnost}}{72 \times S_{\text{krea}}} \times 0.85 (\text{ženy})$$

- odvozeno z 249 mužů, vzorky již nejsou k dispozici, není jasné, jakou metodou byl kreatinin přesně měřený (rozhodně ne IDMS návaznou)
  - nelze vyjádřit pro IDMS návaznou metodu kreatininu
- => CG nepoužívat, místo toho MDRD nebo CKD-EPI odhady
  - u výrazně změněných BSA přepočítat na aktuální BSA
    - $e\text{GFR}/1,73 * \text{BSA}$

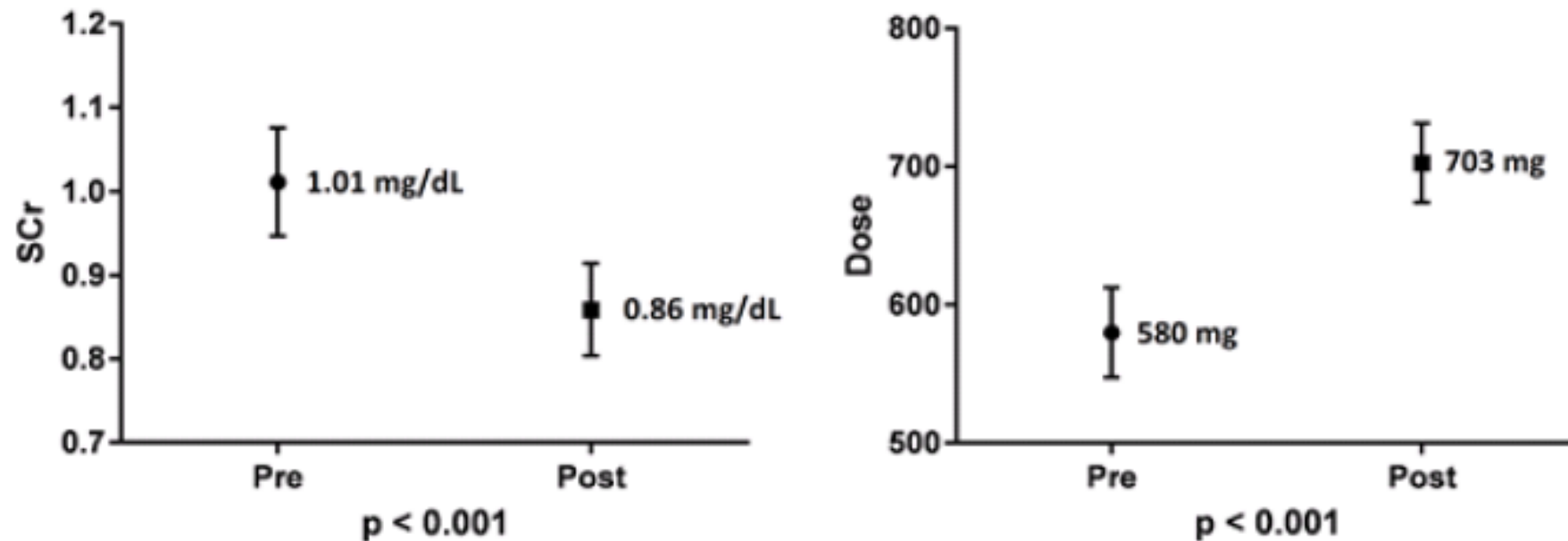


# Změna dávkování karboplatiny po zavedení IDMS návazné metody

158 pacientů (63 pre a 95 post)

eGFR počítána dle CG (beze změny v rovnici před a po)!

**Figure 2 – Effect of IDMS on Creatinine Measures and Carboplatin Dosing**





# Odhad GFR u pacientů po transplantaci

## Transplantace ledvin

- kreatinin
  - katabolismus chronicky nemocných, malnutrice, ztráta svalů
  - přetížení tekutinami
  - fluktuace ve vylučování kreatininu tubuly
- cystatin
  - léky
  - harmonizace (není ref. metoda)

## Transplantace jater

- kreatinin – neadekvátní, obvykle nadhodnocuje eGFR
  - $P_{30}$  1 a 5 let po Tx jater bylo 67 a 64 %
- cystatin C lepší



# Albuminurie, proteinurie

- První ranní moč (ev. náhodný vzorek)
- ACR ... PCR ... proužek (automat->oko)
- Zohlednění diluce vztažením na U<sub>krea</sub>
- Perzistentní proteinurie
  - 2 a více pozitivní kvantitativní nálezy
- Indikace
  - klasifikace CKD
  - diabetes mellitus
  - rizikový faktor aterosklerózy
- Nevyšetřovat po námaze, horečce

Kategorie	ACR	PCR
	[mg/mmol kreatininu]	
<b>A1</b>	< 3	< 15
<b>A2</b>	3 až 30	15 až 50
<b>A3</b>	> 30	> 50

# U koho indikovat eGFR + albuminurie (pacienti se zvýšeným rizikem nefropatie)

- diabetici
- **hypertonici**
- **obézní**
- kardiovaskulární choroba
- **> 60 let**
- rodinná anamnéza
- AKI v anamnéze

Frekvence monitorace pacienta (počet za rok) podle kategorií GF a albuminurie				Kategorie setrvalé albuminurie		
				Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				<3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	>30 mg/mmol
Kategorie GF (ml/s/1,73m <sup>2</sup> ) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥1,5	1 pokud CKD	1	2
	G2	Mírně snížená	1-1,49	1 pokud CKD	1	2
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99	2	2	3
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74	2	3	3
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49	3	3	4+
	G5	Selhání ledvin	<0,25	4+	4+	4+

# Hlavní důvody k odeslání pacienta s CKD nefrologovi

- eGFR < 0.5 ml/s,
- ACR > 70 g/mol, pokud není způsobeno diabetem a již řádně léčeno,
- ACR > 30 g/mol spojená s hematurií.

# Souhrn

- eGFR je nejlepší dostupný ukazatel funkce ledvin, ACR je nejlepší dostupný ukazatel poškození ledvin
  - kombinované rovnice<sub>krea\_cys</sub> mají nejlepší  $P_{30}$
- vhodnou metodu eGFR volíme podle jejich limitů, je nutné počítat s:
  - významnou nepřesností odhadů
  - významnými rozdíly mezi jednotlivými pacienty (děti, senioři, akutní vs. chronické, komorbidity)

**Někteří jedinci se výrazně odchylují od skutečnosti 😊.**