

Lorenz Risch¹

EKFC – Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion: one size fits many

Es ist gute Laborpraxis, dass auf Laborbefunden die Angabe eines im Blut bestimmten Kreatininwerts von einer Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) begleitet wird. In der Vergangenheit hat es für verschiedene Patientengruppen eigene Gleichungen gegeben (z.B. für Kinder, non-kaukasische Ethnizität, Senioren). Mit der European Kidney-Function-Consortium-Gleichung liegt nun ein Instrument vor, mit welchem bei Kindern, Erwachsenen und Senioren verbesserte eGFR-Schätzungen vorgenommen werden können.

Für die Einschätzung der Nierenfunktion hat die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) im Jahr 2012 eine nach wie vor massgebende Richtlinie herausgegeben [1]. Diese bezeichnet als zentralen Marker für die Nierenfunktion Kreatinin und für Ausnahmen Cystatin C. Als Nierenfunktionsgleichung werden für Erwachsene gängigerweise die CKD-EPI und für Kinder die sogenannte Schwartz-Gleichung verwendet. Letztere wird auch CKiD-Gleichung (Chronic Kidney Disease in Children Study) genannt [2, 3]. Für Kinder und Erwachsene sind Schätzgleichungen im Einsatz, bei denen Kreatinin und/oder Cystatin C verwendet werden können [4]. Bei Kindern kommt bei der kreatininbasierten Schätzung die Messung der Körpergrösse zur Anwendung, die den medizinischen Laboratorien aber selten zur Verfügung gestellt wird. Damit kommt einer wichtigen Forderung der KDIGO-Empfehlung ein praktisches Hindernis in den Weg, sodass bei Kindern ein Kreatininwert häufig nicht von einer eGFR begleitet auf einem Laborbefund angegeben wird.

Von CKD-EPI zu FAS

Es ist nicht statthaft, die CKD-EPI-Gleichungen für Kinder einzusetzen, da diese grob unrichtige Schätzungen zur Folge haben [5]. Auch wenn im praktischen Alltag die Altersgrenze mit 18 Jahren angewendet wird, bleibt die Frage offen, wann denn in Bezug auf die Nierenfunktion genau der Übergang vom Kindes- zum Erwachsenenalter sei [6]. Zudem ist es etwas unpraktisch, mehrere Funktionsgleichungen in einem Laborinformati-

onsystem zu unterhalten. Eine für Kinder und Erwachsene gleichsam zu verwendende Schätzformel könnte damit einige praktische Probleme zu beseitigen helfen. Nachdem die Forschungsgruppe von Anders Grubb in Lund (Schweden) eine Sequenz von sowohl für Kinder als auch für Erwachsene einsetzbaren Gleichungen publiziert hatte (Lund-Malmö-Gleichungen, CAPA-Gleichung), haben sich diese vornehmlich in Skandinavien durchgesetzt [7, 8]. Die KDIGO sieht den Einsatz von alternativen Gleichungen zur Nierenfunktionsschätzung vor, sofern gezeigt werden kann, dass diese

den CKD-EPI- und Schwartz-Gleichungen mindestens ebenbürtige Schätzungen erlauben [9].

Ab 2016 wurde von einer Gruppe um den Belgier Hans Pottel ein alternatives Set von Nierenfunktionsgleichungen veröffentlicht, das gleichsam für Kinder und Erwachsene eingesetzt werden kann: die sogenannte Full-Age-Spectrum- oder FAS-Gleichung [10]. Die FAS-Gleichung stellt deshalb einen Fortschritt dar, weil damit insbesondere die einfachere Handhabung vom Übergang der Adoleszenz ins Erwachsenenalter gelungen ist. Allerdings hat

Alter	Kreatinin/Q	Gleichung
2–40 Jahre	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-0.322}$
	>1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-1.132}$
> 40 Jahre	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-0.322} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$
	>1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-1.132} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$

Tabelle 1: Kreatininbasierte EKFC-Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion [12]. Die Berechnung des Q-Faktors ist in Tabelle 2 erläutert.

Alter	Geschlecht	Gleichung zur Berechnung von Q
2–25 Jahre	Weiblich	$\ln(Q) = 3.080 + 0.177 \times \text{Alter} - 0.223 \times \ln(\text{Alter}) - 0.00596 \times \text{Alter}^2 + 0.0000686 \times \text{Alter}^3$
	Männlich	$\ln(Q) = 3.200 + 0.259 \times \text{Alter} - 0.543 \times \ln(\text{Alter}) - 0.00763 \times \text{Alter}^2 + 0.0000790 \times \text{Alter}^3$
> 25 Jahre	Weiblich	Q = 62 µmol/L
	Männlich	Q = 80 µmol/L

Tabelle 2: Q-Faktor zur Bestimmung der eGFR mittels der EKFC-Gleichung [12]. Der Q-Faktor korrespondiert mit dem medianen alters- und geschlechtsspezifischen Kreatininwert im Serum.

1 Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH MHA, labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Liebefeld

die FAS-Gleichung auch die Eigenschaft, dass sie die tatsächliche GFR bei niedrigen Kreatininwerten und bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung überschätzt [5, 11].

EKFC-Gleichung: attraktive Weiterentwicklung

Im November 2020 wurde nun vom European Kidney Function Consortium (EKFC) eine neue Gleichung vorgestellt, welche die kreatininbasierte FAS-Gleichung weiterentwickelt und bessere diagnostische Eigenschaften als die CKD-EPI- und die CKiD-Gleichung aufzuweisen scheint [12, 13]. Die EKFC-Gleichung beinhaltet als zentrales Element den sogenannten Q-Faktor, der den medianen geschlechts- und altersadjustierten Kreatininwert einer gesunden Population darstellt. Zusammen mit dem Alter und dem Serumkreatininwert kann damit ab einem Alter von 2 Jahren eine eGFR berechnet werden.

Die EKFC-Gleichung wurde in einer auf Teilnehmerlevel durchgeführten Metaanalyse von 13 Studien evaluiert und validiert. Sie kombiniert dabei die Stärken der CKD-EPI- und der FAS-Gleichung. Die Gleichung wurde an 11 251 Studienteilnehmenden (aus 7 Studien) entwickelt und intern validiert. Die externe Validation der Gleichung hat an 8378 Studienteilnehmenden, die an 6 Studien teilgenommen haben, stattgefunden. Damit übersteigt die Zahl der an Entwicklung und Validierung der Gleichung beteiligten Teilnehmenden diejenige der CKD-EPI-Gleichung deutlich. Die neue Gleichung ist bezüglich Richtigkeit und Präzision den CKD-EPI- und CKiD-Schätzungen überlegen: Auf 100 Kinder kommt es durchschnittlich bei knapp 7 Kindern weniger zu groben (d.h. mehr als 30%) Abweichungen der geschätzten eGFR von der tatsächlichen GFR. Bei Erwachsenen betrug die durchschnittliche Reduktion von groben Abweichungen gegenüber der tatsächlichen Nierenfunktion auf 100 rund 3 Personen. In dem Artikel begleitenden Editorial wird von den Begründern der

CKD-EPI-Formel eine externe Validierung der EKFC-Formel im CKD-EPI-Kollektiv angeboten. Zudem wird die Gleichung einerseits gewürdigt, andererseits aber keine Verbesserung gegenüber der CKD-EPI Gleichung anerkannt [14].

Verbesserte Einschätzung über fast jedes Alter

Eine Einführung dieser neuen Gleichung erlaubt gegenüber den im Moment empfohlenen Schätzgleichungen eine verbesserte Einschätzung der Nierenfunktion wahrscheinlich bei Erwachsenen, insbesondere aber auch bei Kindern, beim Übergang von der Adoleszenz ins Erwachsenenalter und bei Senioren [13]. Zudem hat die neue Gleichung den Vorteil, dass Laboratorien nun auch bei Kindern ohne Vorliegen einer Körpergrösse eine automatisierte Angabe der geschätzten eGFR vornehmen können.

Limitationen: Was ist zu beachten?

Allerdings ist auch bei dieser Einschätzung der Nierenfunktion eine differenzierte Beurteilung der Resultate geboten. So ist z.B. die Präzision der eGFR-Schätzung bei einer normalen Nierenfunktion erniedrigt. Unterschiede bei Kreatininwerten, die innerhalb des Referenzintervalls liegen, reflektieren bei normaler Nierenfunktion eher interindividuelle Unterschiede der Muskelmasse und anderer non-renaler Einflussfaktoren [12]. Im Weiteren korrigiert die EKFC-Formel – wie alle anderen kreatininbasierten Formeln auch – nur für Alter und Geschlecht als non-renale Einflussfaktoren. Andere Einflussfaktoren auf die Kreatininkonzentration im Serum wie erniedrigte Muskelmasse (Amputation, Muskelschwund, Paraplegie), vegetarische oder vegane Ernährung, Mangelernährung oder Anorexie werden von dieser Gleichung nicht erfasst [9]. In solchen Situationen ist eine alternative Schätzung der eGFR mittels Cystatin C angeraten. Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Tatsache, dass die Gleichung für nicht kaukasi-

EKFC, l'équation d'évaluation de la fonction rénale: taille unique ou presque

Dans le cadre d'une vaste méta-analyse, le groupe de travail European Kidney Function Consortium (EKFC) a publié une nouvelle équation permettant d'estimer le débit de filtration glomérulaire. Celle-ci a été validée en situation, avec une seule et même équation permettant de calculer le débit de filtration glomérulaire estimé de l'enfant de 2 ans à la personne âgée de 90 ans. L'équation est meilleure, au moins dans les sous-populations, que les équations CKD-EPI et CKiD utilisées jusqu'à maintenant. Même si l'âge et le sexe sont pris en compte pour le calcul du débit de filtration glomérulaire estimé dans l'équation, celle-ci ne permet pas de compenser d'autres facteurs non rénaux influant sur la concentration de créatinine (p. ex. le régime alimentaire végétarien, la perte de masse musculaire). Les facteurs de correction liés au groupe ethnique sont un autre sujet, car ils sont absents de l'équation EKFC. Cependant, leur justification même dans d'autres équations d'estimation est à l'heure actuelle sujette à controverse. Avec l'équation EKFC, il existe finalement une solution attractive qui permet aux laboratoires de proposer des estimations valides de la fonction rénale, pour l'ensemble des classes d'âges, sans données anthropométriques (c'est-à-dire la taille chez l'enfant).

sche Personen ebenfalls unzutreffende Schätzungen erbringt [13]. Diese Erkenntnis koinzidiert zeitlich mit der Frage, ob in der Berechnung der eGFR nicht generell Korrekturfaktoren für Ethnizität weggelassen werden sollen [14]. Letzteres hätte die Konsequenz, dass für verschiedene klinische Entscheidungen ethnizitätsspezifische Grenzwerte für die eGFR eingesetzt werden sollten, um eine Benachteiligung auszuschliessen [14]. Dies könnte z.B. eine andere CKD-Klassifikation, andere Zulassungskriterien als Nierenspender oder andere Einschlusskriterien für klinische Studien bedeuten, aber auch andere Grenzwerte bezüglich des Einsatzes von Gadolinium oder Medikamenten wie Cisplatin, Methotrexat, Ganciclovir, Metformin, SGLT2 Inhibitoren und Biphosphonaten zur Folge haben [14].

Fazit

In der Zusammenschau liegt mit der EKFC-Gleichung nun ein Werkzeug vor, das die Einschätzung der Nierenfunktion gleichzeitig vereinfacht und wahrscheinlich verbessert. Mit den vorliegenden Daten wäre ihr Einsatz



in der Schweiz mit den KDIGO-Richtlinien gut vereinbar. Gewisse offene Fragen bezüglich non-renaler Einflussfaktoren auf das Kreatinin sowie die Frage, ob Ethnizität in die Berechnung einer Gleichung einbezogen werden soll, sind nicht auf die EKFC-Glei-

chung beschränkt, sondern betreffen gleichsam alle anderen kreatininbasierten eGFR-Gleichungen. Bis hierzu eine gängige Lehrmeinung sowie ein fachlicher Konsensus bestehen, können bei relevanten Fragestellungen und entsprechender Unsicherheit im

Einzelfall eine Bestimmung von Cystatin C und darauf basierende eGFR-Schätzungen zuverlässig weiterhelfen.

Korrespondenz
lorenz.risch@risch.ch

Referenzen

1. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825 – 30.
2. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604 – 12.
3. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629 – 37.
4. Miller WG, Jones GRD. Estimated Glomerular Filtration Rate: Laboratory Implementation and Current Global Status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:7 – 13.
5. Bjork J, Nyman U, Berg U, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1087 – 98.
6. Pottel H, Bjork J, Bokenkamp A, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int* 2019;95:1234 – 43.
7. Grubb A, Horio M, Hansson LO, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* 2014;60:974 – 86.
8. Nyman U, Grubb A, Larsson A, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:815 – 24.
9. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements* 2013;3:19 – 62.
10. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:798 – 806.
11. Bjork J, Nyman U, Courbebaisse M, et al. Prospects for improved glomerular filtration rate estimation based on creatinine-results from a transnational multicentre study. *Clin Kidney J* 2020;13:674 – 83.
12. Pottel H, Bjork J, Courbebaisse M, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2020 in press. doi: 10.7326/M20-4366.
13. Levey AS, Tighiouart H, Inker LA. Improving Glomerular Filtration Rate Estimation-Across the Age and Diversity Spectrum. *Ann Intern Med* 2020 in press. doi: 10.7326/M20-6983.
14. Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1203 – 12.



Harnwegsinfekte rechtzeitig erkennen zählt – in jedem Fall



- Viele Patienten leiden an chronischen Nierenerkrankungen ohne es zu wissen
- Semiquantitative Bestimmung von Albumin und Kreatinin
- Unterscheidung zwischen intakten Erythrozyten und freiem Hämoglobin
- Reflexionsphotometrie mit CMOS Kamera für jeden Workflow