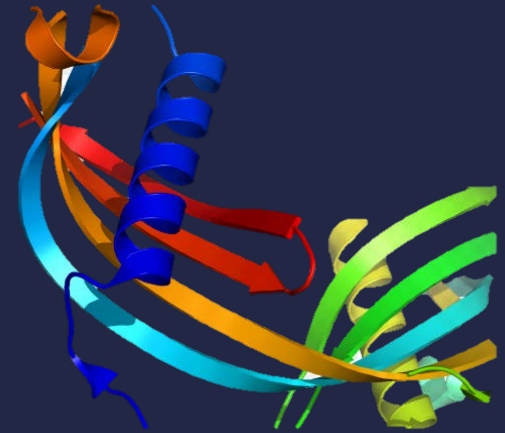


CAT:



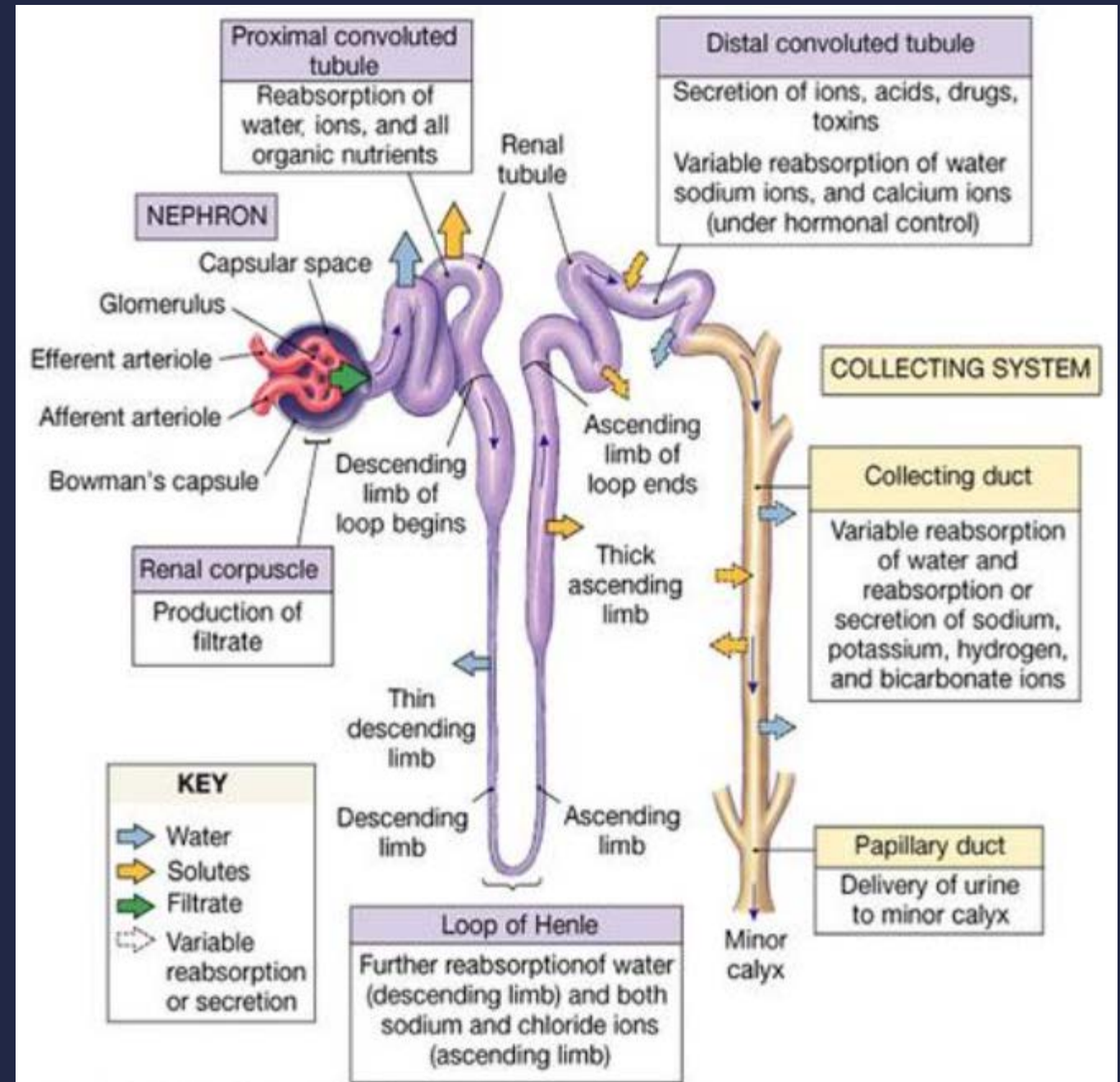
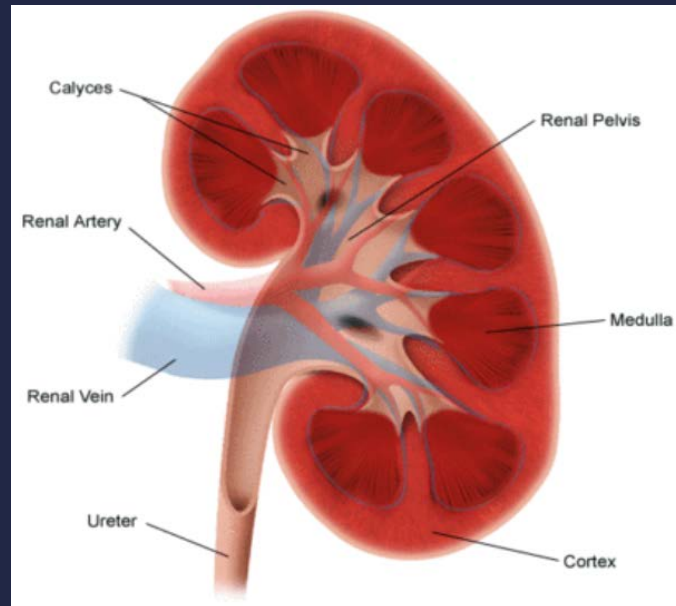
# Plaatsbepaling van Cystatine C als Biomarker voor de Nierfunctie.

Jolien Claessens

Supervisor: Steven Pauwels

15-03-2016, UZ Leuven

# De nieren





# Verstoring van de nierfunctie

## Richtlijnen

- KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome, USA)
  - Richtlijnen voor AKI en CKD
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence, UK)
  - Richtlijnen voor CKD

# Verstoring van de nierfunctie

## Diagnose

	Acuut nierfalen (AKI)	Chronische nierinsufficiëntie (CKD)
<b>Duur</b>	2-7 dagen	> 3 maanden
<b>Functionele criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ serum creatinine met <math>\geq 50\%</math> in 7 dagen, of</li> <li>• ↑ serum creatinine met <math>\geq 0.3</math> mg/dL in 2 dagen, of</li> <li>• ↓ urine volume <math>&lt; 0.5</math> mL/kg/u in 6u.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GFR <math>&lt; 60</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Structurele criteria</b>	-	Tekenen van schade aan de nieren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albuminurie (ratio tot creatinine <math>\geq 30</math> mg/g)</li> <li>• Afwijkingen urinesediment</li> <li>• Verstoringen elektrolyten in serum</li> <li>• Histologische afwijkingen</li> <li>• Structurele afwijkingen op beeldvorming</li> <li>• NierTx</li> </ul>

# Verstoringen van de nierfunctie

## Stagering

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

## Chronische nierinsufficiëntie (CKD)

CAG onderverdeling:

- Oorzaak vd nierinsufficiëntie (C)
- Albuminurie: (A)
  - A1 ≤ 30 mg/g (albumine/creatinine ratio)
  - A2 > 30-300 mg/g
  - A3 > 300 mg/g
- GFR: (G)
  - G1 > 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
  - G2 60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
  - G3a 45-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
  - G3b 30-44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
  - G4 15-29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
  - G5 < 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (nierfalen)

Levey AS et al. *J Am Med Assoc.* 2015;313(8):837-846.

KDIGO clinical practice guideline CKD. *Kidney International Supplements*, 2013;3.

# Beoordelen van de nierfunctie

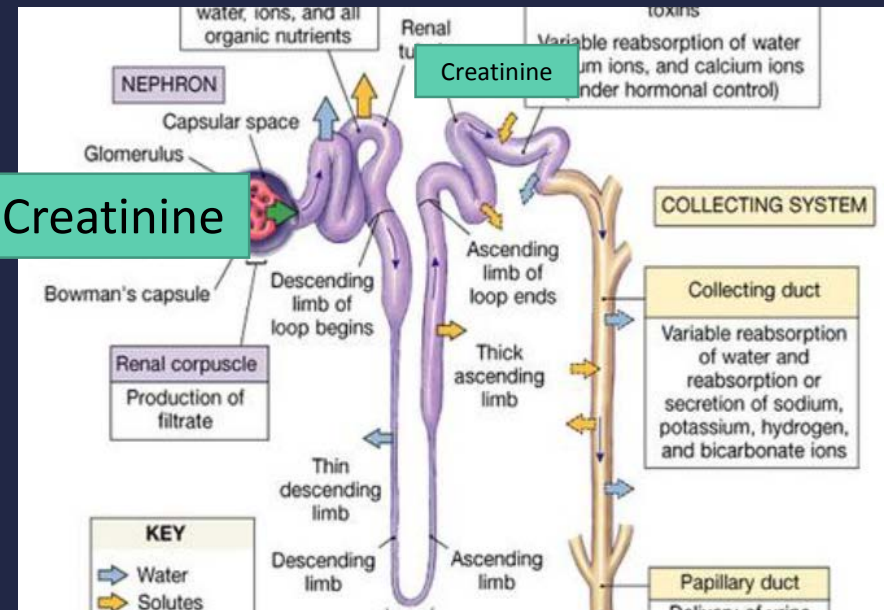
- GFR ( $mL/min/1.73m^2$ )

- Reële GFR (mGFR)
- Berekenen adhv [ $Creatinine_p$ ] (eGFR)

$$GFR \cdot [S_p] = \frac{V_u \cdot [S_u]}{t}$$

- Creatinineklaring

- Meten
- Berekenen (Cockcroft-Gault)



# Beoordelen van de nierfunctie

## Creatinine

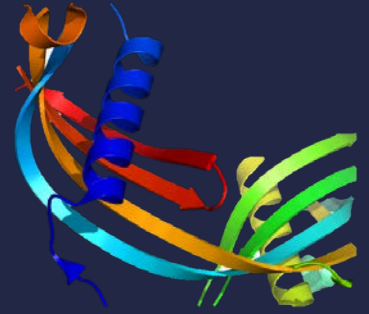
FOUTBRON	VOORBEELD
<b>Non-GFR factoren</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ethniciteit (≠ Amerikaans of Europees, ≠ blank of zwart)</li><li>- Extreme (hoge of lage) spiermassa of lichaamsopp.</li><li>- Dieet (eiwitrijk dieet of creatine supplementen, vleesconsumptie)</li><li>- Geneesmiddelen (invloed op tubulaire excretie of creatininase in darmen)</li><li>- Toename extrarenale eliminatie bij sterk verlaagde GFR</li></ul>
<b>Interferentie met creatinine assay</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Interferenties met absorptiespectrum</li><li>- Chemische interferentie met de assay</li></ul>

### • Richtlijnen:

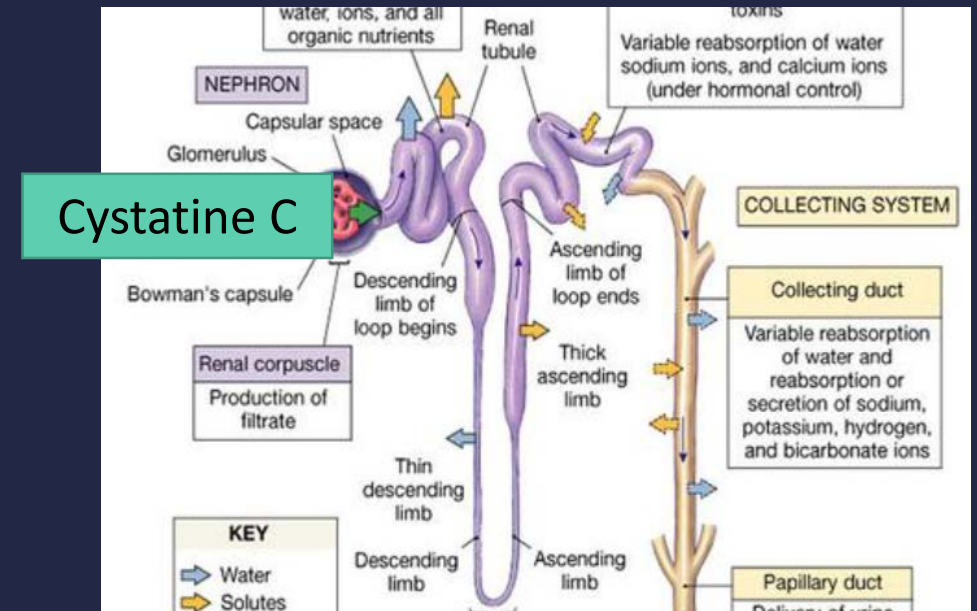
- KDIGO
  - NICE
- } eGFR<sub>crea</sub>  
(CKD-EPI model)



# Beoordelen van de nierfunctie Cystatine C?



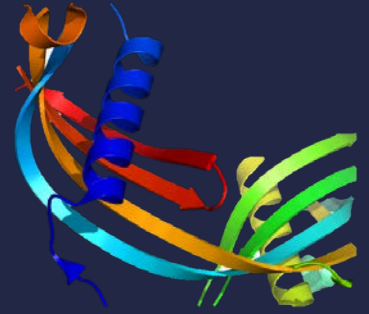
- Eiwit 13.3 kDa
- Aanmaak in alle cellen met celkern
- Cysteïne protease inhibitor
- Klaring door glomerulaire filtratie
- Tubulaire reabsorptie en metabolisering



➔ Plasmaconcentratie omgekeerd evenredig met GFR

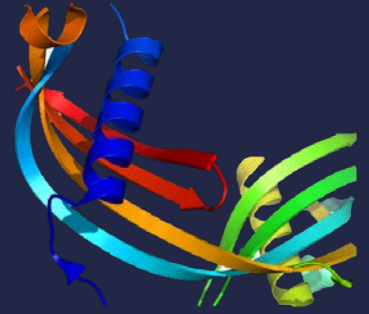


# Vraagstelling

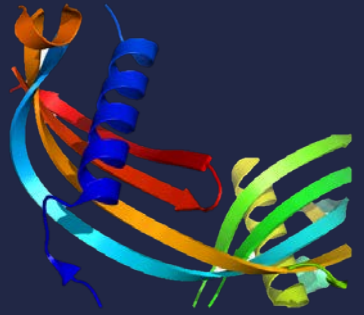


1. Cystatine C **assays** en verschillen?
2. Cystatine C als marker voor de nierfunctie:
  - Meerwaarde ten opzichte van creatinine voor het inschatten van de GFR:
    - a) CKD **bij volwassenen**?
    - b) CKD **bij kinderen**?
    - c) **Dosering** van geneesmiddelen?
  - Cystatine C bij **AKI**?

# Vraagstelling

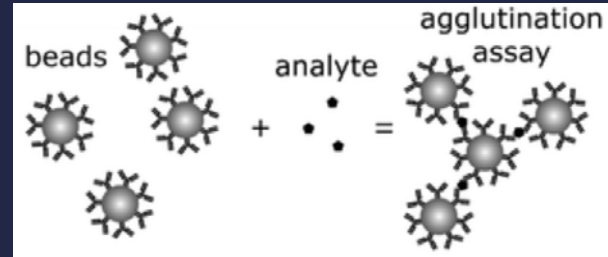


1. Cystatine C assays en verschillen?
2. Cystatine C als marker voor de nierfunctie:
  - Meerwaarde ten opzichte van creatinine voor het inschatten van de GFR:
    - a) CKD **bij volwassenen?**
    - b) CKD **bij kinderen?**
    - c) **Dosering** van geneesmiddelen?
  - Cystatine C bij **AKI?**

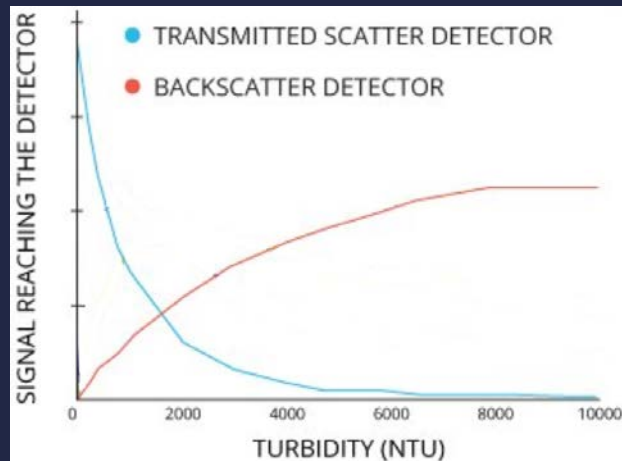
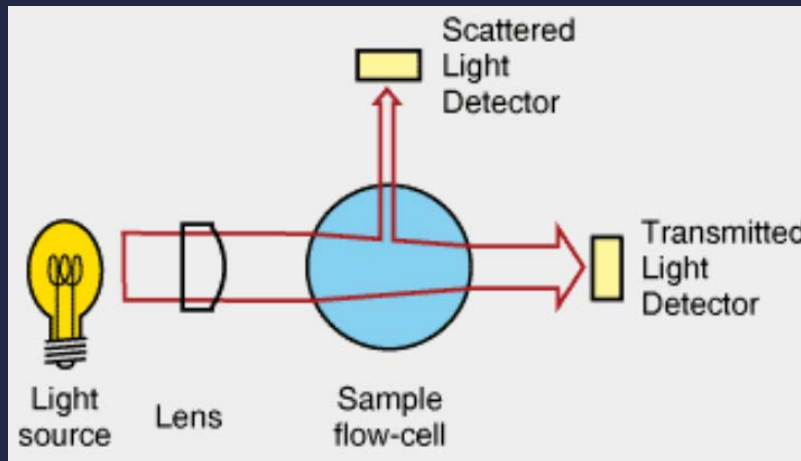


# 1. Cystatine C assays

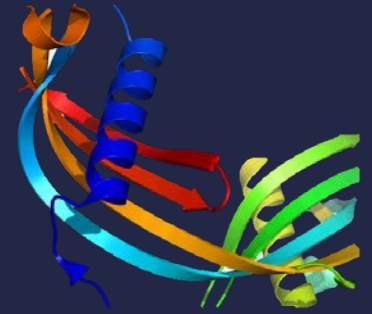
- Immunoassay:



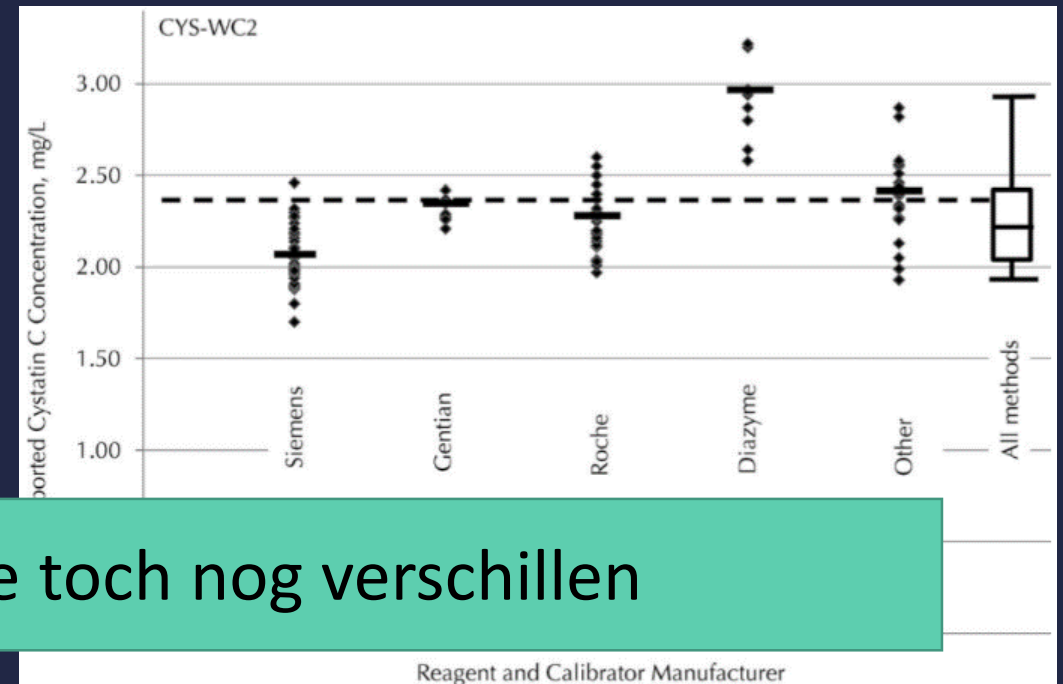
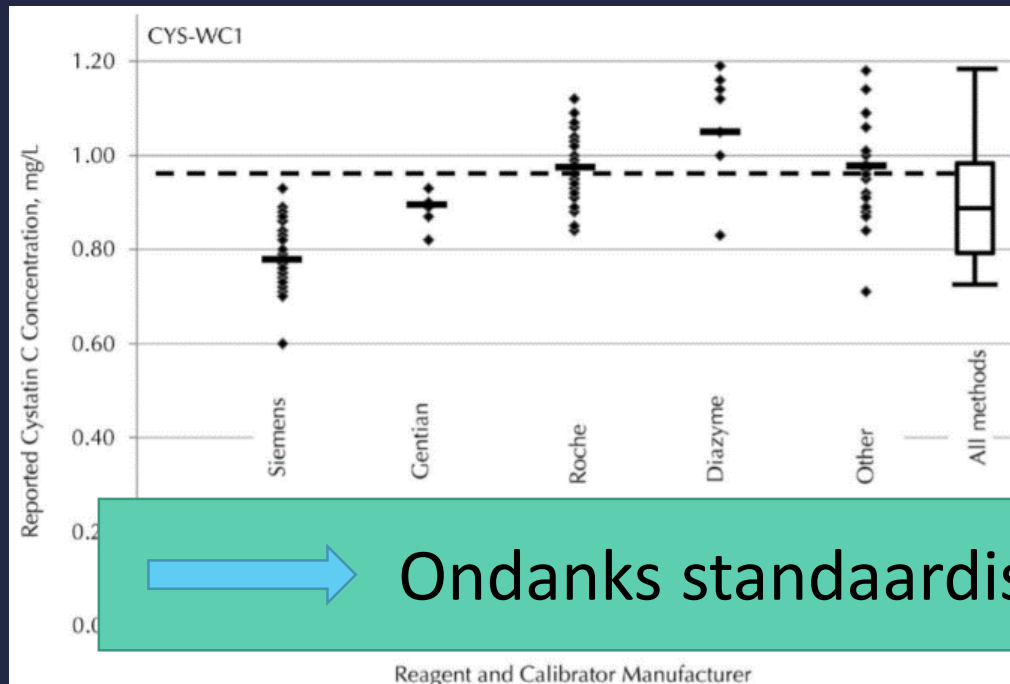
- Turbidimetric (PETIA) or nefelometric (PENIA):



# 1. Cystatine C assays

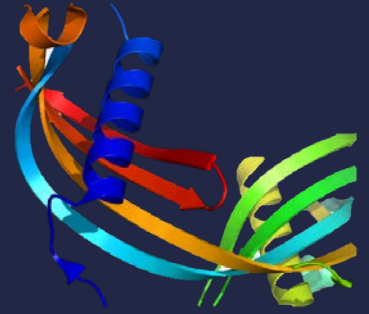


- Standaardmateriaal sinds 2012
- Resultaten EKE 2014:



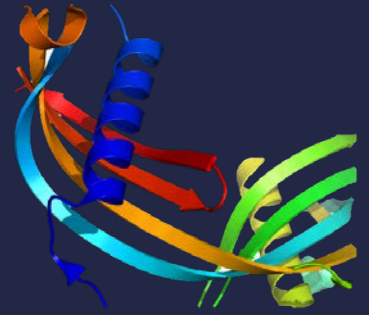
Ondanks standaardisatie toch nog verschillen

# Vraagstelling



1. Cystatine C **assays** en verschillen?
2. Cystatine C als marker voor de nierfunctie:
  - Meerwaarde ten opzichte van creatinine voor het inschatten van de GFR:
    - a) **CKD bij volwassenen?**
    - b) **CKD bij kinderen?**
    - c) **Dosering** van geneesmiddelen?
  - Cystatine C bij **AKI**?

## 2.a. Cystatine C en CKD



### Richtlijnen KDIGO en NICE:

1.  $eGFR_{crea}$  (CKD-EPI model)
2. Indien geïsoleerde  $eGFR_{crea}$  45-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en geen evidentie voor nierschade, confirmeren met cystatine C of mGFR meting:
  - ❖  $eGFR_{cys}$  en  $eGFR_{crea-cys}$  berekenen op basis van de CKD-EPI formules:
    - a.  $eGFR_{cys}$  of  $eGFR_{crea-cys} < 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> → bevestiging
    - b.  $eGFR_{cys}$  of  $eGFR_{crea-cys} \geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> → niet bevestigd

## 2.a. Cystatine C en CKD

Geïsoleerde  $eGFR_{crea}$  45-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

→ confirmeren met cystatine C:

- $eGFR_{cys}$  of  $eGFR_{crea-cys} < 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- $eGFR_{cys}$  of  $eGFR_{crea-cys} \geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>

eGFR <sub>crea</sub> range (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Subgroep met mGFR < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>			Subgroep met mGFR ≥ 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>			Totale herklassificeringsindex % (95% CI) #
	n	Correct (%) ( $eGFR_{crea-cys} < 60$ vs. $eGFR_{crea} \geq 60$ )	Foutief (%) ( $eGFR_{crea-cys} \geq 60$ vs. $eGFR_{crea} < 60$ )	n	Correct (%) ( $eGFR_{crea-cys} \geq 60$ vs. $eGFR_{crea} < 60$ )	Foutief (%) ( $eGFR_{crea-cys} < 60$ vs. $eGFR_{crea} \geq 60$ )	
6-155	533	17 (3.2)	8 (1.5)	586	28 (4.8)	9 (1.5)	4.9 (2.2-7.7) *
30-89	302	16 (5.3)	8 (2.6)	267	28 (10.5)	9 (3.4)	9.8 (4.3-15.3) *
45-74	124	15 (12.1)	8 (6.5)	153	28 (18.3)	7 (4.6)	19.4 (8.7-30.1) *
60-74	21	15 (71.4)	NA	90	NA	7 (7.8)	NA
45-59	103	NA	8 (7.8)	63	28 (44.4)	NA	NA

NA not applicable

# Totale herklassificeringsindex is het totale % van de patiënten die correct geherklasseerd werden. \* p<0.001 voor alle groepen.



## 2.a. Cystatine C en CKD

Geïsoleerde  $eGFR_{crea}$  45-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
 → confirmeren met cystatine C:

- $eGFR_{cys}$  of  $eGFR_{crea-cys} < 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- $eGFR_{cys}$  of  $eGFR_{crea-cys} \geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>

Risico op 'all cause mortality' volgens herklassificering op basis van  $eGFR_{cys}$ , in vergelijking met  $eGFR_{crea}$ .

eGFR <sub>crea</sub> range (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	n	Herklassificering naar hogere eGFR		Geen herklassificering		Herklassificering naar lagere eGFR	
		% n	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	% n	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	% n	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
≥ 90	38287	NA	NA	70	Referentie	30	1.36 (1.24-1.48) *
60-89	43630	32	0.88 (0.76-1.01)	55	Referentie	14	1.57 (1.39-1.78) *
45-59	6358	42	0.66 (0.57-0.77) *	34	Referentie	24	1.67 (1.49-1.88) *
30-44	1917	38	0.77 (0.61-0.98) *	44	Referentie	19	1.72 (1.24-2.37) *
15-29	427	24	0.60 (0.27-1.36)	65	Referentie	11	3.04 (1.87-4.95) *
0-14	131	20	0.44 (0.14-1.36)	80	Referentie	NA	NA

NA not applicable

Verlaging risico 'all cause mortality'

Toename risico 'all cause mortality'

## 2.a. Cystatine C en CKD

Opgepast!

eGFR<sub>cys</sub> onderschat de GFR bij niertransplantpatiënten:

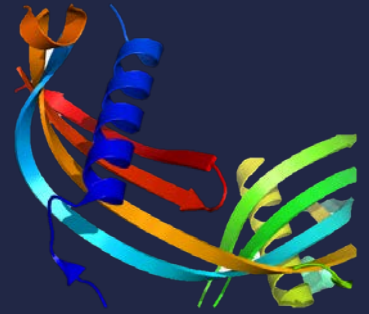
Gemiddelde verschillen tussen eGFR en mGFR (iothalamaatklaring) met 95% betrouwbaarheidsintervallen.

eGFR	Potentiële donoren	CKD patiënten	NierTx patiënten (acceptor)	Tx patiënten (≠ nierTx)
eGFR <sub>crea</sub>	-11.6 (-1.4, -8.9)	-0.8 (-3.0, 1.3)	0.5 (-2.2, 3.2)	1.3 (-2.2, 4.9)
eGFR <sub>cys</sub>	4.8 (1.4, 8.1)	0.1 (-1.9, 2.2)	-5.4 (-7.8, -3.0)	-7.7 (-10, -5.4)
eGFR <sub>crea-cys</sub>	-2.7 (-5.4, 0.0)	-1.9 (-3.6, -0.2)	-4.8 (-7.0, -2.6)	-5.6 (-7.8, -3.5)

Argumenten tegen:

- ‘National Kidney Foundation – KDOQI’ en ‘Canadian Society of Nephrology’
- Kostprijs, gebrek aan standaardisatie, beperkte ervaring, beperkte evidentie

## 2.a. Cystatine C en CKD

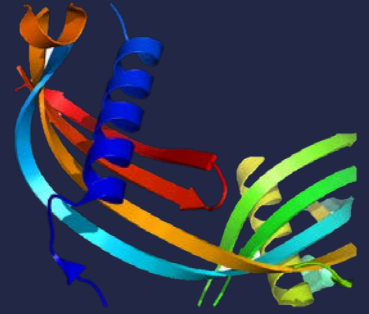


Invloeden op cystatine C plasmaconcentratie:

FOUTBRON	VOORBEELD
<b>Non-GFR factoren die de cystatine C plasmaconcentratie beïnvloeden</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ethniciteit (<math>\neq</math> Amerikaans of Europees, <math>\neq</math> blank of zwart)</li><li>- Verlaagde aanmaak cystatine C (hyperthyroïdie, glucocorticoïden therapie, obesitas, inflammatie, roken)</li><li>- Verhoogde aanmaak cystatine C (hypothyroïdie, maligniteit?)</li></ul>
<b>Interferentie met cystatine C assay</b>	Heterofiele antistoffen

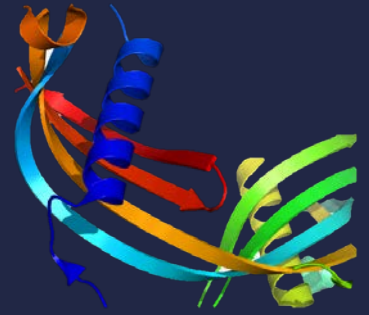
+ andere factoren?

# Vraagstelling



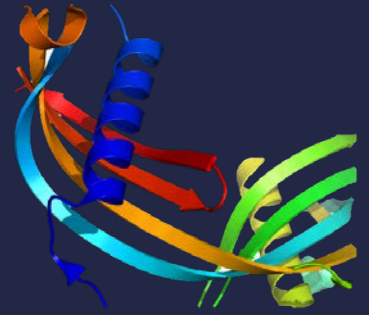
1. Cystatine C **assays** en verschillen?
2. Cystatine C als marker voor de nierfunctie:
  - Meerwaarde ten opzichte van creatinine voor het inschatten van de GFR:
    - a) CKD **bij volwassenen?**
    - b) **CKD bij kinderen?**
    - c) **Dosering** van geneesmiddelen?
  - Cystatine C bij **AKI?**

## 2.b. eGFR<sub>cys</sub> berekening bij kinderen



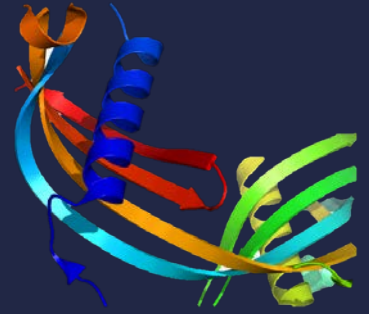
- KDIGO CKD richtlijn voor kinderen:
  - Cystatine C concentratie moet gemeten worden met PENIA methode
  - Berekening van eGFR<sub>cys</sub> adhv formule geschikt voor kinderen
  - CKD-EPI formule is niet geschikt voor kinderen

## 2.b. $eGFR_{cys}$ berekening bij kinderen



- KDIGO CKD richtlijn voor kinderen:
    - Cystatine C concentratie moet gemeten worden met PENIA methode
    - Berekening van  $eGFR_{cys}$  adhv formule geschikt voor kinderen
    - CKD-EPI formule is niet geschikt voor kinderen
  - **Welke formule dan wel?** Literatuur PENIA vs PETIA assay in UZL
  - Eigen studie:
    - Cohorte 113 kinderen , 1-19 jaar (mediaan 8 jaar)
    - mGFR ( $^{51}Cr$ -EDTA klaring), [*Creatinine*<sub>p</sub>] (Enzymatisch Roche), [Cystatine C<sub>p</sub>] (PETIA Roche)
- Zoek correlatie tussen mGFR en  $eGFR_{crea}$ ,  $eGFR_{cys}$  of  $eGFR_{crea-cys}$

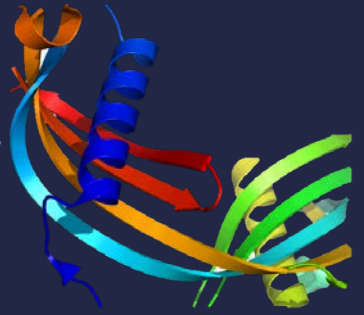
# Vraagstelling



1. Cystatine C **assays** en verschillen?
2. Cystatine C als marker voor de nierfunctie:
  - Meerwaarde ten opzichte van creatinine voor het inschatten van de GFR:
    - a) CKD bij volwassenen?
    - b) CKD bij kinderen?
    - c) **Dosering** van geneesmiddelen?
  - Cystatine C bij **AKI**?



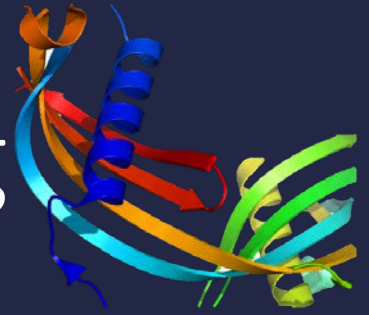
## 2.c. Cystatine C en geneesmiddeldosering



- Huidige praktijk:

Dosis geneesmiddel  $\sim$  plasmaconcentratie geneesmiddel  $\sim$  klaring  
geneesmiddel  $\sim$  creatinineklaring  $\sim$  plasmaconcentratie creatinine

## 2.c. Cystatine C en geneesmiddeldosering



- Huidige praktijk:

Dosis geneesmiddel  $\sim$  plasmaconcentratie geneesmiddel  $\sim$  klaring geneesmiddel  $\sim$  creatinineklaring  $\sim$  plasmaconcentratie creatinine

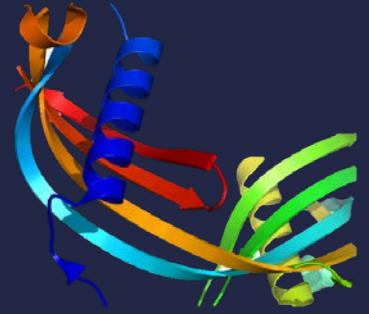
- Serumconcentratie cystatine C significant gecorreleerd met:

- Klaring van renaal geëxcreteerde geneesmiddelen
- Plasmaconcentratie van renaal geëxcreteerde geneesmiddelen

→ Ideale model om dosis te voorspellen adhv cystatine C?

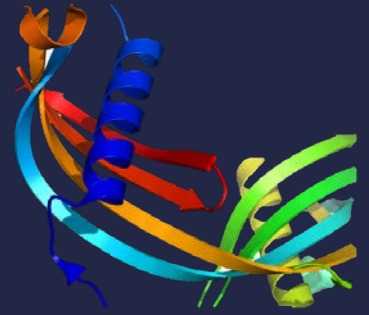
→ Standardisering van cystatine C assays?

# Vraagstelling



1. Cystatine C **assays** en verschillen?
2. Cystatine C als marker voor de nierfunctie:
  - Meerwaarde ten opzichte van creatinine voor het inschatten van de GFR:
    - a) CKD **bij volwassenen?**
    - b) CKD **bij kinderen?**
    - c) **Dosering** van geneesmiddelen?
  - Cystatine C bij **AKI?**

## 2. Cystatine C bij AKI



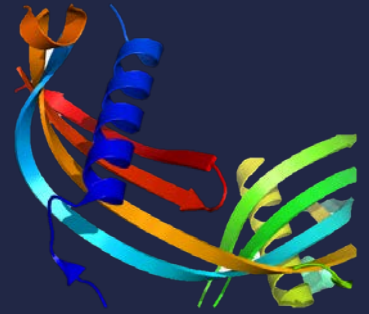
- Criteria AKI:

---

AKI	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ serum creatinine met 50% in 7 dagen, of</li><li>• ↑ serum creatinine met 0.3 mg/dL in 2 dagen, of</li><li>• ↓ urine volume &lt; 0.5 mL/kg/u in 6u.</li></ul>
<b>KDIGO criteria</b>	
Stadia	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Toename met <math>\geq 0.3</math> mg/dL binnen 2 dagen, of tot 1.5-1.9 keer de baseline</li><li>2. Toename tot 2.0-2.9 keer baseline</li><li>3. Toename tot 3 keer baseline of niervervangende therapie</li></ol>

---

## 2. Cystatine C bij AKI



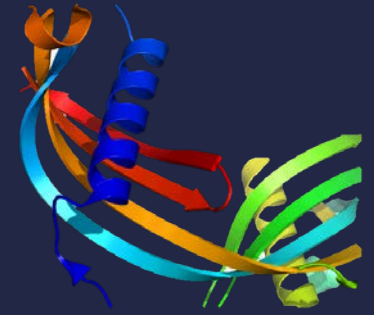
- Criteria AKI:

---

	AKI	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ serum creatinine met 50% in 7 dagen, of</li><li>• ↑ serum creatinine met 0.3 mg/dL in 2 dagen, of</li><li>• ↓ urine volume &lt; 0.5 mL/kg/u in 6u.</li></ul>
<b>KDIGO criteria</b>	Stadia	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Toename met <math>\geq 0.3</math> mg/dL binnen 2 dagen, of tot 1.5-1.9 keer de baseline</li><li>2. Toename tot 2.0-2.9 keer baseline</li><li>3. Toename tot 3 keer baseline of niervervangende therapie</li></ol>
	AKI	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ cystatine C serumconcentratie met <math>\geq 0.3</math> mg/L in 48u, of</li><li>• <math>\geq 50\%</math> toename cystatine C serumconcentratie in 7 dagen</li></ul>
<b>Cystatine C criteria</b>	Stadia	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Toename <math>\geq 1.5</math> keer baseline</li><li>2. Toename <math>\geq 2</math> keer baseline</li><li>3. Toename <math>\geq 3</math> keer baseline, of niervervangende therapie</li></ol>

---

## 2. Cystatine C bij AKI



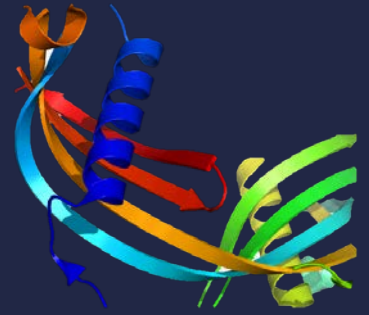
- Incidentie AKI en mortaliteit tgv AKI

Stadium	KDIGO criteria			Cystatine C criteria		
	<i>n</i>	% <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>	<i>n</i>	% <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>
0	644	62.2	20.7	662	63.9	21.3
1	172	16.6	29.7	160	15.4	28.8
2	93	9.0	57.0	106	10.2	59.4
3	127	12.3	78.0	108	10.4	82.4

%<sup>a</sup> Incidentie AKI, %<sup>b</sup> Mortaliteit

→ Criteria cystatine C gelijkwaardig aan criteria KDIGO

# Conclusies



1. Cystatine C assays: ondanks standaardisatie zijn er verschillen

2. Cystatine C als marker voor de nierfunctie:

- **Berekenen van eGFR?**

- a) CKD bij **volwassenen**:

Twijfelachtige meerwaarde tov creatinine

- b) CKD bij **kinderen**:

Model voor berekening eGFR?

- c) **Dosering** van geneesmiddelen:

Model?

- **Cystatine C bij AKI**: voorlopig geen evidentie dat cystatine C > creatinine



Vragen?

