

CAT
Critically Appraised Topic

Titel: Plaatsbepaling van cystatine C als biomarker voor de nierfunctie.

Author: Jolien Claessens
Supervisor: Steven Pauwels
Search/methodology verified by:
Date: 15-03-2016

CLINICAL BOTTOM LINE

Het inschatten van de nierfunctie wordt toegepast voor de diagnose en opvolging van acute of chronische verminderingen van de excretore functie van de nieren of ter opvolging van de effecten van bepaalde ziektebeelden (bijvoorbeeld diabetes) of geneesmiddelen (bijvoorbeeld therapie met vancomycine) op de nierfunctie. Bovendien wordt voor sommige geneesmiddelen de toe te dienen dosis afgestemd op de excretore nierfunctie om toxische of subtherapeutische serumconcentraties te vermijden. Om de functionaliteit van de nieren te evalueren wordt de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) gebruikt. Deze term staat voor het volume plasma dat per tijdseenheid ontdaan wordt van een bepaalde substantie en is een maat voor het aantal functionele nefronen. Omdat het meten van de reële GFR een complex (en duur) experiment is, werd een alternatief ontwikkeld op basis van een eenmalige bepaling van de creatinine concentratie in het serum of plasma. Deze waarde wordt dan via een gevalideerd mathematisch model, rekening houdende met belangrijke variabelen in creatinine plasmaconcentratie (leeftijd, geslacht en ethniciteit) omgerekend tot een 'estimated GFR' (eGFR_{crea}). Omdat de plasmaconcentratie van creatinine niet enkel bepaald wordt door de nierfunctie maar ook afhankelijk is van bijvoorbeeld de spiermassa of de tubulaire excretie van creatinine is creatinine geen ideale marker en onderzoekt men alternatieve markers, zoals cystatine C, met theoretisch betere performantie. Cystatine C is een klein eiwit dat aan een constante snelheid geproduceerd wordt door alle gekernde cellen in het lichaam en dat volledig uit het plasma gefiltreerd wordt via de glomeruli. Ter hoogte van de renale tubuli wordt het eiwit gereabsorbeerd en intracellulair volledig afgebroken. De plasmaconcentratie van cystatine C is dus omgekeerd evenredig met de GFR. De doelstelling van deze CAT is om een overzicht te maken van de wetenschappelijke evidentie voor de mogelijke meerwaarde van cystatine C en daaraan gekoppelde inschatting van de GFR.

Algemeen blijkt dat cystatine C slechts in een beperkt aantal gevallen een betere inschatting van de reële GFR geeft. Vooreerst is er de vraag welk mathematisch model gebruikt dient te worden om een inschatting te maken van de GFR op basis van cystatine C (eGFR_{cys}). Internationale richtlijnen (KDIGO) adviseren toepassing van de CKD-EPI formules op basis van enkel de cystatine C plasmaconcentratie of gebruik makend van zowel de creatinine als cystatine C plasmaconcentraties. Er bestaat geen duidelijke consensus over welke van de twee modellen de voorkeur moet krijgen; in bepaalde situaties zal de eGFR berekend aan de hand van enkel de cystatine C plasmaconcentratie accurater zijn en in andere situaties is een combinatie van cystatine C met creatinine nauwkeuriger om de GFR in te schatten. Vervolgens kan de vraag gesteld worden of de cystatine C plasmaconcentratie beïnvloed wordt door non-GFR factoren zoals dit het geval is bij creatinine. De factoren die de creatinine plasmaconcentratie beïnvloeden zijn goed gekend. Naar analogie zijn er gegevens beschikbaar over factoren die een invloed hebben op de cystatine C plasmaconcentratie, maar voorlopig zijn deze factoren minder goed in kaart gebracht dan de factoren die de creatinine plasmaconcentratie beïnvloeden. Bovendien moet men kritisch zijn voor de analytische methode die gebruikt werd om cystatine C serum of plasmaconcentraties te meten in de studies. Ondanks de beschikbaarheid van een internationale referentiestandaard (ERM-DA471/IFCC) waarnaar de meeste commerciële assays traceerbaar zijn, worden verschillende resultaten gegenereerd door de verschillende assays.

De internationale KDIGO richtlijn voor chronische nierinsufficiëntie (CKD) adviseert om de nierfunctie te evalueren op basis van eGFR_{crea}, maar bij een eGFR_{crea} tussen 45 en 59 mL/min/1.73m² wordt aangeraden om de cystatine C plasmaconcentratie te meten en een eGFR_{cys} te berekenen. Echter, voor dit advies werd slechts beperkte evidentie teruggevonden in de literatuur en bovendien gaan de expertgroepen van de 'Canadian Society of Nephrology' en de 'Kidney Disease Outcomes Quality Initiative' (USA) niet akkoord met dit advies.

Betreffende acute nierinsufficiëntie (AKI) is er voorlopig onvoldoende evidentie om creatinine te vervangen door cystatine C. Bij kinderen zou cystatine C bruikbaar zijn voor het inschatten van de nierfunctie maar er werd nog niet afdoende vastgesteld welk mathematisch model toegepast kan worden om de $eGFR_{cys}$ te berekenen en of dit dermate beter correleert met de gemeten GFR dan $eGFR_{crea}$. Met betrekking tot het verband tussen de nierfunctie en de dosage van geneesmiddelen werd uit het literatuuronderzoek besloten dat bijkomend onderzoek noodzakelijk is om de relatie tussen de toe te dienen dosis van een geneesmiddel en de cystatine C plasmaconcentratie te beschrijven. Tot slot dient opgemerkt te worden dat de bepaling van cystatine C duurder is dan een creatininemeting en (voorlopig) niet terugbetaald wordt.

Concluderend heeft cystatin C tot op heden een beperkte plek in zeldzame gevallen waar de creatinine-bepaling niet representatief is (vb beperkte spiermassa) of analytisch gestoord.

I. De nierfunctie

De nieren hebben verschillende functies, waartoe behoren: (1) de excretoire rol, (2) hemodynamische stabiliteit bewaren en (3) een endocriene functie. In deze CAT-bespreking zal de nadruk liggen op de excretoire functie van de nieren. Deze wordt verzorgd door filtratie van het plasma in de glomeruli, gevolgd door actieve excretie en/of reabsorptie van bepaalde componenten ter hoogte van de tubuli. De excretoire rol van de nieren draagt bij tot de klaring van bepaalde xenobiotica en metabolieten uit het plasma, en de bewaring van de elektrolyt en water homeostase. [31]

Het meten van de excretoire nierfunctie staat centraal bij de diagnose, classificatie, behandeling, en opvolging van nierinsufficiëntie. Dit alles staat beschreven in de internationaal aanvaarde richtlijnen van de 'Kidney Disease Improving Global Outcomes' (KDIGO, USA) en 'National Institute for Health and Care Excellence' (NICE, United Kingdom) werkgroepen. [1-3] Nierinsufficiënties worden opgedeeld in acute (AKI) of chronische nierinsufficiëntie (CKD).

a) Chronische nierinsufficiëntie

CKD wordt door KDIGO gedefinieerd als de aanwezigheid van afwijkingen van de structuur van de nieren of van de nierfunctie, gedurende meer dan drie maanden. Een overzicht van de diagnostische vereisten wordt gegeven in tabel I (overgenomen uit de KDIGO richtlijn, [2]).

Tabel I. Overzicht van de criteria voor de diagnose van CKD volgens de KDIGO richtlijn. [2,4]

Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> - Albuminurie (albumine/creatinine ratio ≥ 30 mg/g) - Abnormaliteiten van het urinesediment - Histologisch vastgestelde afwijkingen - Structurele afwijkingen vastgesteld adhv beeldvorming - Niertransplantatie in voorgeschiedenis - Verstoring van elektrolyten homeostase door tubulaire afwijkingen - GFR < 60 mL/min/1.73m²
	<p>Beoordeling van de GFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voor initiële beoordeling: eGFR op basis van creatinine plasmaconcentratie (eGFR_{crea} aan de hand van de CKD-EPI Crea formule, zie Appendix 1 vergelijking 1) - Ter confirmatie: cystatine C-gebaseerde eGFR formule of metingen van de GFR adhv een exogene marker. - Cystatine C gebruiken ter confirmatie van CKD indien de eGFR obv creatinine 45-59 mL/min/1.73m² is en er geen aanwijzingen zijn van nierschade: <ul style="list-style-type: none"> o eGFR_{cys} of eGFR_{crea-cys} < 60 mL/min/1.73m² → bevestiging CKD o eGFR_{cys} of eGFR_{crea-cys} ≥ 60 mL/min/1.73m² → CKD niet bevestigd o eGFR_{cys} en eGFR_{crea-cys} berekenen op basis van de CKD-EPI formules (zie Appendix 1, respectievelijk vergelijkin 2 en vergelijking 3) - Indien een nauwkeurigere kennis van de GFR vereist is moet deze gemeten worden adhv een exogene marker

De classificering van CKD door KDIGO gebeurt op basis van de oorzaak, de GFR, en albuminurie. Figuur 1 toont het risico op complicaties van CKD volgens de KDIGO categorisering. [2, 4] Bij een GFR ≥ 60 mL/min/1.73m² is er geen CKD aanwezig, indien bij deze GFR proteïnurie vastgesteld wordt neemt het risico op complicaties tgv CKD toe. Wanneer proteïnurie tezamen met een GFR < 60 mL/min/1.73m² aanwezig zijn nemen de risico's op complicaties nog verder toe.

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 ²) 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			

Figuur 1. CKD categorisering volgens KDIGO en risico op complicaties. Groen: laag risico (wanneer geen andere markers van nierziekte aanwezig zijn, geen CKD). Geel: matig verhoogd risico. Oranje: hoog risico. Rood: zeer hoog risico. [2]

b) Acute nierinsufficiëntie (AKI)

Ook voor AKI is een KDIGO richtlijn beschikbaar voor de diagnose en categorisering, tabel 2 toont en overzicht van de criteria. Opvallend is dat deze criteria gebaseerd zijn op de creatinine plasmaconcentraties en niet op de GFR. Theoretisch zou cystatine C een interessantere marker zijn dan creatinine om AKI in een vroeg stadium te detecteren.

Tabel 2. Overzicht van de criteria voor diagnose en categorisering van acute nierinsufficiëntie volgens de KDIGO richtlijnen. [3-4]

Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> - Toename plasmaconcentratie creatinine met ≥ 0.3 mg/dL binnen 48u; of - Toename plasmaconcentratie creatinine tot ≥ 1.5 maal de baseline binnen een periode van 2 tot 7 dagen; of - urinedebiet < 0.5 mL/kg/u in 6u. 		
Categorisering	[1]	<ul style="list-style-type: none"> - Creatinine plasmaconcentratie 1.5-1.9 maal de baseline; of - Toename creatinine plasmaconcentratie tot ≥ 0.3 mg/dL 	urinedebiet < 0.5 mL/kg/u in 6-12u
	[2]	Creatinine plasmaconcentratie 2.0-2.9 maal de baseline	urinedebiet < 0.5 mL/kg/u in ≥ 12 u
	[3]	<ul style="list-style-type: none"> - Creatinine plasmaconcentratie ≥ 3.0 maal de baseline; of - Toename ≥ 4.0 mg/dL; of - Vermindering van de eGFR tot < 35 mL/min/1.73m² (patiënten < 18j) 	<ul style="list-style-type: none"> - urinedebiet < 0.3 mL/kg/u in ≥ 24u; of - anurie voor ≥ 12u

c) De nierfunctie en dosage van geneesmiddelen

De serumconcentratie van geneesmiddelen die hoofdzakelijk door de nieren geklaard worden is afhankelijk van de excretoire nierfunctie. Bij een hoge GFR zal de klaring snel verlopen en zullen voor geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster hogere dosissen toegediend moeten worden om de therapeutische serumconcentratie te bereiken. Bij een zeer lage GFR zal de klaring traag gaan en moet de toegediende dosis van geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster verlaagd worden om toxische neveneffecten te verhinderen. Voor bepaalde geneesmiddelen werden mathematische modellen ontworpen die toelaten om de toe te dienen dosis van een geneesmiddel in te schatten op basis van de nierfunctie. Deze modellen gebruiken de gemeten creatinineklaring of de berekende creatinineklaring (oa volgens de Cockcroft-Gault formule, zie appendix I vergelijking 4) als nierfunctieparameter. Het probleem is echter dat de gemeten creatinineklaring en de berekende Cockcroft-Gault creatinineklaring een overschatting maken van de reële GFR omdat non-GFR factoren die een invloed hebben op de creatinine plasmaconcentratie niet in rekening gebracht worden. Bijgevolg

kan dit resulteren in een suboptimale aanpassing van de geneesmiddeldosering. Omdat verondersteld wordt dat de cystatine C plasmaconcentratie een betere marker is van de nierfunctie dan de creatinine plasmaconcentratie, zijn nieuwe modellen in ontwikkeling om de klaring van geneesmiddelen in te schatten op basis van de cystatine C plasmaconcentratie. [5]

2. Huidige praktijk voor de evaluatie van de excreteoire nierfunctie

De excreteoire functie van de nieren wordt beoordeeld aan de hand van de snelheid waarmee een bepaald product verwijderd wordt uit het plasma, de glomerulaire filtratiesnelheid ('glomerular filtration rate', GFR). Deze parameter vormt een indicatie voor het aantal functionele nefronen en zal verminderen bij zowel prerenale als renale oorzaken van een verstoring van de nierfunctie. Er bestaan verschillende methoden om de GFR te bepalen; enerzijds de meting van de GFR aan de hand van een klaringsexperiment (mGFR) en anderzijds een inschatting van de GFR ('estimated GFR, eGFR) aan de hand van de plasmaconcentratie van een endogene marker. [31]

a) Bepaling van de GFR aan de hand van de klaring van een exogene marker (mGFR)

De mGFR kan gemeten worden door de renale klaring van een bepaalde exogene toegediende substantie op te volgen gedurende een welbepaalde tijd. Klaring wordt gedefinieerd als "het volume plasma dat per tijdseenheid ontdaan wordt van die substantie". Producten die gebruikt worden om de GFR te meten, voldoen aan de volgende vereisten: (1) de plasmaconcentratie is stabiel, (2) het is een fysiologisch inerte substantie, (3) ze wordt in de glomeruli gemakkelijk gefiltreerd uit het plasma en hebben een lage eiwitbinding, (4) er is geen bijkomende excretie of reabsorptie ter hoogte van de renale tubuli of ter hoogte van andere organen, en (5) de substantie wordt niet gemetaboliseerd of gesynthetiseerd door de nieren. Wanneer aan deze vereisten voldaan wordt, zal de hoeveelheid substantie die teruggevonden wordt in de urine gelijk zijn aan de hoeveelheid van de substantie die in het glomerulaire filtraat terecht gekomen is en kan de glomerulaire filtratiesnelheid berekend worden volgens de formule die hieronder getoond wordt.

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

GFR = het volume plasma dat ontdaan wordt van de substantie 'S' per minuut

$[S_p]$ = de concentratie van de substantie 'S' in het plasma

V_u = volume van de urinecollectie (mL)

$[S_u]$ = de concentratie van de substantie 'S' in de urine

De GFR en de grootte van de nieren is proportioneel met de lichaamsgrootte, daarom wordt de GFR uitgedrukt ten opzichte van een standaard lichaamsoppervlakte, gelijk aan 1.73 m².

Exogene markers die gebruikt worden om de GFR te meten zijn: inuline, iohexol, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-iothalamaat. Men beschouwt de inulineklaring als gouden standaard voor de beoordeling van de excreteoire nierfunctie. Ideaal wordt inuline toegediend via een continu infuus en worden de concentraties van inuline in het plasma en in de urine opgevolgd gedurende een bepaalde periode. Deze praktijken zijn tijdrovend, duur en bovendien houdt de toediening van radioactief geladen ionen risico's in. Mogelijke alternatieven voor de evaluatie van de GFR zijn endogene markers van de excreteoire nierfunctie, zoals creatinine en cystatine C. [31]

b) eGFR aan de hand van creatinine plasmaconcentratie

Creatinine is een afbraakproduct van fosfocreatine en creatine. Dagelijks worden een constante hoeveelheid fosfocreatine en creatine spontaan en onomkeerbaar omgezet naar creatinine, dat uit het plasma geklaard wordt door filtratie in de glomeruli. Bijgevolg zal een vermindering van de nierfunctie aanleiding geven tot een toename van de plasmaconcentratie van creatinine. Echter, een fractie van het plasmacreatinine wordt bijkomend geëxcreteerd ter hoogte van de renale tubuli. Het belang van de tubulaire excretie ten opzichte van de klaring door glomerulaire filtratie neemt proportioneel toe bij een vermindering van de GFR. Bovendien wordt de plasmaconcentratie van creatinine beïnvloed door externe factoren die niets te maken hebben met de GFR (tabel 3). Mathematische modellen werden ontworpen om de GFR in te schatten vanuit de creatinine plasmaconcentratie ('estimated GFR', eGFR_{crea}). Deze modellen kunnen corrigeren voor een aantal non-GFR factoren, maar invloeden vanuit het dieet of een niet-steady state creatinine plasmaconcentratie worden niet in rekening gebracht. [31] Er bestaan zeer veel verschillende modellen voor de berekening van de eGFR_{crea}, de huidige richtlijn (KDIGO) adviseert om de CKD-EPI formule te gebruiken. Dit model wordt beschouwd als het

meest accurate bij een GFR ≥ 60 mL/min/1.73m² en vergelijkbaar met MDRD bij eGFR <60 mL/min/1.73m². Een beoordeling van de verschillende modellen valt buiten de doelstelling van dit literatuuronderzoek.

Tabel 3. Situaties waarin creatinine niet betrouwbaar is om een inschatting te maken van de GFR. Deze tabel werd overgenomen uit de KDIGO richtlijn voor CKD en de systematische review van Levey *et al.* [2, 4]

FOOTBRON	VOORBEELD
Niet-steady state creatinine concentratie	
	AKI
Non-GFR factoren die de creatinine plasmaconcentratie beïnvloeden	
Invloed op aanmaak creatinine (klinische studies)	<ul style="list-style-type: none"> - Ethniciteit (\neq Amerikaans of Europees, \neq blank of zwart) - Extreme (hoge of lage) spiermassa - Extreme (hoge of lage) lichaamsoppervlakte - Dieet: <ul style="list-style-type: none"> o eiwitrijk dieet of creatine supplementen o vleesconsumptie - Ziekte waardoor spiermassa verloren gaat
Invloed op tubulaire excretie	<ul style="list-style-type: none"> - Geneesmiddelengeïnduceerde inhibitie vd tubulaire excretie: <ul style="list-style-type: none"> o trimethoprim, cimetidine, fenofibraat
Invloed op extrarenale eliminatie	<ul style="list-style-type: none"> - Dialyse - Antibiotica (inhibitie van creatininase in de darmen) - Verlies van groot volume extracellulair vocht
Hoge GFR = lage creatinine plasmaconcentratie	
	<ul style="list-style-type: none"> - Hogere impact van de non-GFR factoren op de creatinine plasmaconcentratie in verhouding tot de GFR - Relatief grotere meetfout om creatinine te bepalen
Interferentie met creatinine assay	
	<ul style="list-style-type: none"> - Interferenties met absorptiespectrum (vb. bilirubine, geneesmiddelen) - Chemische interferentie met de assay (vb. glucose, ketonen, bilirubine, geneesmiddelen, homogentisinezuur)

c) eGFR aan de hand van de cystatine C plasmaconcentratie

In een poging om een betere schatter te vinden voor de GFR dan creatinine werden verschillende proteïnen met een laag moleculair gewicht geëvalueerd, een daarvan is cystatine C. Het is een klein eiwit van 13.3 kDa groot dat gesynthetiseerd wordt door alle gekernde cellen en fungeert als cysteïne protease inhibitor. De klaring van cystatine C uit het plasma verloopt enkel via glomerulaire filtratie en cystatine C in het filtraat wordt volledig gemetaboliseerd ter hoogte van de renale tubuli. Bij een vermindering van de nierfunctie zal de concentratie cystatine C in het plasma/serum toenemen. De aanmaak van cystatine C is constant en de concentratie van cystatine C in plasma wordt niet beïnvloed door de voedselinname of de spiermassa. [31] Theoretisch lijkt cystatine C dus een betere marker om de nierfunctie in te schatten dan creatinine. Via een literatuurstudie werd gezocht naar de wetenschappelijke evidentie die bestaat voor deze veronderstelling.

QUESTION(S)

1. Is er ondanks standaardisatie nog een methodespecifiek verschil?
2. Beperkingen creatinine en cystatine C?
 - a) Biedt cystatine C een meerwaarde ten opzichte van creatinine voor het inschatten van de GFR en in welke situaties? (**chronische nierinsufficiëntie, kinderen, dosering GM?**)
 - b) Biedt cystatine C een meerwaarde ten opzicht van creatinine voor de evaluatie van de nierfunctie bij **acute nierinsufficiëntie**?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: **“cystatin C”, “glomerular filtration rate”, “child”, “renal insufficiency, chronic”, “acute kidney injury”, “vancomycin”, “aminoglycoside”, “neoplasms”**
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific) **“cystatin c”**
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org/>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>), Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>): **“glomerular filtration rate”, “cystatin c”**
- 4) ~~National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; <http://www.nccls.org/>), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC; <http://www.ifcc.org/ifcc.asp>), American Diabetes Association (ADA; <http://www.diabetes.org/home.jsp>), National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC; <http://diabetes.niddk.nih.gov/>), Westgard QC (<http://www.westgard.com>), Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA; <http://www.cms.hhs.gov/clia/>)~~
- 5) ~~UpToDate Online version 12.2 (2004)~~

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- **Guidelines and Recommendations (most recent topics on top))**

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Chronic kidney disease in adults: assessment and management (CG182)*, 2014, ISBN: 978-1-4731-0640-6.
2. *Kidney disease; Improving global outcomes (KDIGO) KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney International Supplements*, 2013;3.
3. *Kidney disease; Improving global outcomes (KDIGO) Acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney International Supplements*, 2012;2.

- **Systematic Reviews and Meta-analyses**

4. Levey AS, Becker C and Inker LA. *Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults. A systematic review*. *J Am Med Assoc*. 2015;313(8):837-846.
5. Brou NA, Jacqz-Aigrain E and Zhao W. *Cystatin C as a potential biomarker for dosing of renally excreted drugs*. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(1):20-27.
6. Swedish Council on Health Technology Assessment. *Methods to estimate and measure renal function (Glomerular filtration rate). A systematic review*. ISBN: 978-91-85413-53-9, ISSN: 1400-1403. Published: 2013. Beschikbaar via: <http://www.sbu.se/en/Published/Yellow/Methods-to-Estimate-and-Measure-Renal-Function-Glomerular-Filtration-Rate/> (accessed: dec-2015).
7. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J et al. *Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function*. *N Engl J Med*. 2013;369(10):932-943.
8. Zhang Z, Lu B, Sheng X et al. *Cystatin C in prediction of acute kidney injury; a Systematic review and Meta-analysis*. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):356-365.
9. Ho J, Tangri N, Komenda P et al. *Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis*. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):993-1005.

- **Reviews**

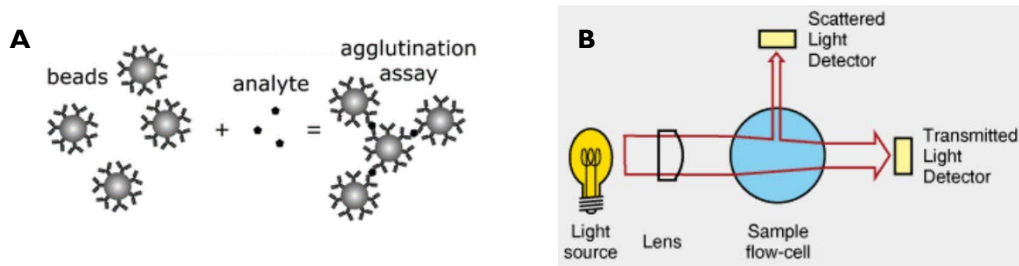
- **Original Articles**

10. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V et al. *First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC*. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(11):1619-1621.
11. Eckfeldt JH, Karger AB, Miller WG et al. *Performance in measurement of serum cystatin C by laboratories participating in the College of American Pathologists 2014 CYS survey*. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:888-893.
12. Akbari A, Clase CM, Acott P et al. *Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management*. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):177-205.
13. Inker LA, Astor BC, Fox CH et al. *KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management*. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-735.
14. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. *Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29.
15. Fan L, Levey AS, Gudnason V et al. *Comparing GFR estimating equations using cystatin C and creatinine in elderly individuals*. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1982-1989.
16. Meeusen JW, Rule AD, Voskoboev N et al. *Performance of cystatin C- and creatinine-based estimated glomerular filtration rate equations depends on patient characteristics*. *Clin Chem*. 2015;61(10):1265-1272.
17. Masson I, Maillard N, Cavalier E et al. *KDIGO guidelines and kidney transplantation: is the cystatin-C based recommendation relevant?* *Am J Transplant*. 2015(8);15:2211-2214.
18. Thurlow JS, Abbott KC, Linberg A et al. *SCr an SCysC concentrations before and after traumatic amputation in male soldiers: a case-control study*. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(1):167-170.
19. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. *New equations to estimate GFR in children with CKD*. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-637.
20. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. *Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C*. *Kidney Int*. 2012;82:445-453.
21. Chehade H, Cachat F, Jannot AS et al. *Combined serum creatinine and cystatin C Schwartz formula predicts kidney function better than the combined CKD-EPI formula in children*. *Am J Nephrol*. 2013;38:300-306.
22. Berg UB, Nyman U, Bäck R et al. *New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance*. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:1317-1326.

23. 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(7):974-986.
 24. Zhou J, Liu Y, Tang Y et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(1):125-132.
 25. Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladieff L et al. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1305-1316.
 26. Schmitt A, Gladieff L, Lansiaux A et al. A universal formula based on cystatin C to perform individual dosing of carboplatin in normal weight, underweight, and obese patients. *Clin Cancer Res.* 2009;15(10):3633-3639.
 27. Hoppe A, Séronie-Vivien S, Thomas F et al. Serum cystatin C is a better marker of topotecan clearance than serum creatinine. *Clin Cancer Res.* 2005;11(8):3038-3044.
 28. Salek T, Vesely P and Bernatek J. Estimate glomerular filtration rate in oncology patients before cisplatin chemotherapy. *Klin Onkol.* 2015;28(4):273-277.
 29. Oc MA, Demir H, Cekmen MB et al. Correlation of cystatin C and radionuclidic measurement method of glomerular filtration rate in patients with lung cancer receiving cisplatin treatment. *Ren Fail.* 2014;36(7):1043-1050.
 30. Frazee EN, Rule AD, Herrmann SM et al. Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. *Crit Care.* 2014;18(3):R110.
- Reference Works, Handbooks and Databases
 31. Burtis, C.A. & Bruns, D.E. (Eds.). (2015). *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics*, seventh edition. Missouri: Saunders, Elsevier Inc.
 - Posters, “grey literature”, presentations
 32. Tina-Quant® Cystatin C Gen.2 Product information sheet Roche Diagnostics (versie 2013-11).

I. Methodologie om cystatine C in plasma of serum te bepalen: Technische overwegingen

De beschikbare cystatine C assays zijn allen immunoassays. Figuur 2A toont een schematische voorstelling van het reactieprincipe; cystatine C zal binden aan antistoffen die gecoat werden op inerte beads en dit zal aanleiding geven tot agglutinatatie van de beads. De neerslagvorming wordt gemeten via nefelometrie of turbidimetrie en is evenredig aan de concentratie cystatine C in het staal (Figuur 2B). Immunoassays die als detectiemethode nefelometrie gebruiken, worden benoemd als 'Particle Enhanced Nephelometric ImmunoAssay, PENIA'. De immunoassays met turbidimetrie als detectiemethode worden 'Particle Enhanced Turbidimetric ImmunoAssays, PETIA' genoemd.

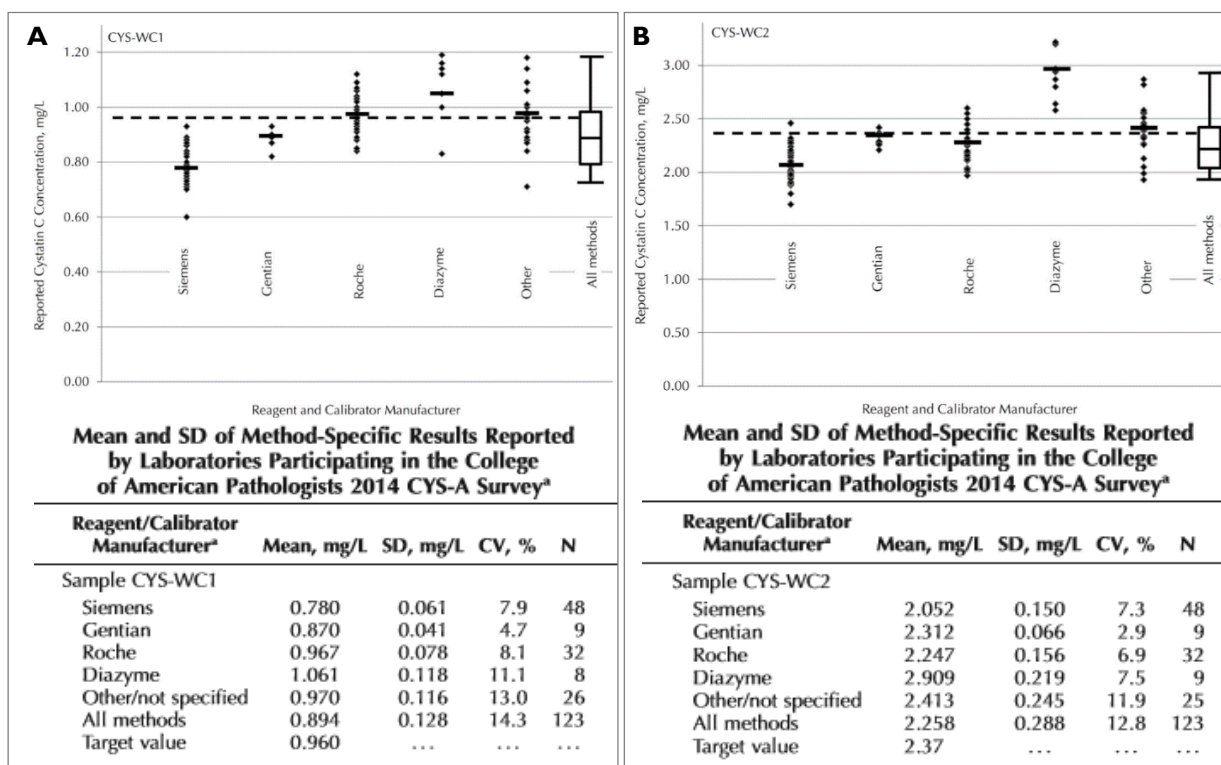


Figuur 2. (A) Principe van cystatine C immunoassay. Het patiëntstaal ('analyte') wordt gemengd met beads die gecoat werden met anti-cystatine C antistoffen. Bij aanwezigheid van cystatine C in het patiëntstaal zal agglutinatie van de beads optreden. (B) Schematische weergave van de detectiemethoden om agglutinatie in het reactiemengsel waar te nemen. Men spreekt van turbidimetrie wanneer de detector op een lijn staat met de lichtbron en het staal, het doorgelaten licht wordt gemeten. Bij nefelometrie staat de detector in een hoek van 90° of 30° ten opzichte van de lichtbron en het staal, het verstrooide licht wordt waargenomen.

In UZL werd de PETIA assay 'Tina-quant® Cystatin C Gen.2' (Roche Diagnostics) geïmplementeerd op Cobas Integra® 400 Plus (Roche Diagnostics). Turbidimetrische detectie van agglutinatie gebeurt bij 546 nm golflengte. De assay is traceerbaar naar het internationale referentiemateriaal ERM-DA471/IFCC dat beschikbaar is sinds 2011. [10] De validatie van Roche toont dat de Tina-quant® Cystatin C Gen.2 assay geschikt is om cystatine C te meten in zowel serum en plasma. [32] In de eigen validatie werd een totale imprecisie vastgesteld gelijk aan 1.36% (% variantiecoëfficiënt).

Het internationaal referentiemateriaal (ERM-DA471/IFCC) werd ingevoerd om de variabiliteit tussen de verschillende assays te verminderen. Echter, een recente evaluatie (2014) van de interlaboratorium en interassay variabiliteit toont dat er nog een substantiële afwijking is van de verschillende assays ten opzichte van elkaar. De grafieken in de Figuren 3A en 3B geven een overzicht van de gerapporteerde resultaten per methode. De bijhorende tabellen geven een samenvatting van het gemiddelde resultaat en de interlaboratoriumspreiding van de resultaten per methode groep. Uit deze evaluatie werd afgeleid dat de Roche PETIA en de Gentian PETIA assays een goede benadering geven van de targetwaarde. De resultaten van de Siemens PENIA en Diazyme PETIA assays daarentegen liggen verder van het target. [11]

De resultaten van deze recente evaluatie indiceren dat er rekening gehouden moet worden met het type cystatine C assay wanneer resultaten van gepubliceerde studies geïnterpreteerd worden.



Figuur 3. (A) Weergave van de cystatine C concentraties in het serum 'CYS-WC1' gerapporteerd door de deelnemende laboratoria. De target concentratie van cystatine C in 'CYS-WC1' is gelijk aan 0.96 mg/L ($\pm 3\%$), aangeduid met de stippellijn. (B) Weergave van de cystatine C concentraties in het serum 'CYS-WC2' gerapporteerd door de deelnemende laboratoria. De target concentratie van cystatine C in 'CYS-WC2' is gelijk aan 2.37 mg/L ($\pm 3\%$), aangeduid met de stippellijn.

De gerapporteerde concentraties werden opgesplitst per methode groep (x-as), de gemiddelde concentratie per groep is weergegeven met een horizontaal streepje. De box-plot aan de rechter zijde van de grafieken toont de waarden van het 2.5^{de}, 25^e, 50^e (mediaan), 75^e en 97.5^{de} percentiel van alle gerapporteerde resultaten. De tabellen onder de grafieken geven het gemiddelde ('Mean'), de standaard deviatie (SD), de variatiecoëfficiënt (CV%) en het aantal laboratoria (N) per methode groep. De gegevens werden overgenomen uit de publicatie van Eckfeldt *et al.* (2015), [11].

2. Meerwaarde van cystatine C ten opzichte van creatinine voor het schatten van de GFR

De KDIGO en NICE richtlijnen voor CKD adviseren om een alternatieve methode toe te passen wanneer de eGFR op basis van de creatinine plasmaconcentratie (eGFR_{crea}) een geïsoleerde daling van de nierfunctie tot een eGFR tussen 45 en 59 mL/min/1.73m² aantoont, in afwezigheid van nierschade (tabel 1). Volgens de richtlijn behoren de meting van de GFR aan de hand van een kledingsexperiment en een inschatting van de GFR op basis van de cystatine C plasmaconcentratie tot de alternatieven voor creatinine. Indien cystatine C als alternatieve schatter voor de GFR gekozen wordt moet men zich er bewust van zijn dat ook non-GFR factoren een invloed kunnen uitoefenen op de cystatine C plasmaconcentratie. Een overzicht van deze factoren wordt gegeven in tabel 4, echter, de non-GFR factoren die de cystatine C plasmaconcentratie beïnvloeden zijn nog niet volledig gekend. [2, 4] Bijgevolg pleiten de 'Canadian Society of Nephrology' en 'KDOQI US' (National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) tegen een veralgemeende implementatie van cystatine C als schatter voor de GFR. Zij zijn van mening dat de cystatine C assay te weinig gestandaardiseerd is en dat er onvoldoende kwalitatieve studies zijn die toelaten om cystatine C als schatter van de GFR te beoordelen. Bovendien is de bepaling van cystatine C duurder dan een creatininetest. [12, 13]

Beoordeling van de nierfunctie aan de hand van de cystatine C plasmaconcentratie moet volgens de richtlijnen gebeuren via een berekende eGFR, eerder dan via een range van normale referentiewaarden. [1, 2]

Tabel 4. Situaties waarin cystatine C niet betrouwbaar is om een inschatting te maken van de GFR. Deze tabel werd overgenomen uit de KDIGO richtlijn voor CKD en de systematische review van Levey *et al.* [2, 4]

FOOTBRON	VOORBEELD
Niet-steady state cystatine C concentratie	
	AKI
Non-GFR factoren die de cystatine C plasmaconcentratie beïnvloeden	
Invloed op aanmaak cystatine C (epidemiologische waarnemingen)	<ul style="list-style-type: none"> - Ethniciteit (\neq Amerikaans of Europees, \neq blank of zwart) - Verlaagde aanmaak cystatine C: <ul style="list-style-type: none"> o hyperthyroïdie, glucocorticoïden therapie, obesitas, inflammatie, roken - Verhoogde aanmaak cystatine C: <ul style="list-style-type: none"> o hypothyroïdie, (maligniteit? [28, 29])
Invloed op tubulaire reabsorptie	niet gekend
Invloed op extrarenale eliminatie	<ul style="list-style-type: none"> - Toename bij zeer lage GFR - Verlies van groot volume extracellulair vocht
Hoge GFR = lage cystatine C plasmaconcentratie	
	<ul style="list-style-type: none"> - Hogere impact van de non-GFR factoren op de cystatine C plasmaconcentratie in verhouding tot de GFR - Relatief grotere meetfout om cystatine C te bepalen
Interferentie met cystatine C assay	
	Heterofiele antistoffen

a) Literatuuronderzoek naar cystatine C-gebaseerde eGFR modellen (eGFR_{cys}) voor volwassenen

De **KDIGO en NICE richtlijn** adviseren om de eGFR_{cys} te berekenen op basis van het 'CKD-EPI CysC' model dat ontwikkeld werd door Inker *et al.* (2012). (Appendix 1, vergelijking 2) [1, 2, 14] In hun studie werden verschillende modellen ontwikkeld en geëvalueerd op basis van een patiëntpopulatie van 5352 personen, transplantpatiënten werden geëxcludeerd. De creatinine concentratie in het plasma werd bepaald via een NIST traceerbare enzymatische assay (Roche Diagnostics) en de plasmaconcentratie van cystatine C werd gemeten via een ERM-DA471/IFCC traceerbare PENIA assay (Siemens). De gemeten GFR (mGFR) werd bepaald met behulp van iothalamaatklaring. Er werden twee modellen ontwikkeld om de eGFR te berekenen; een enkel op basis van de cystatine C plasmaconcentratie (CKD-EPI Cys) en een waarin cystatine C en creatinine concentraties gecombineerd werden (CKD-EPI Crea-Cys). Voor externe validatie werden deze modellen toegepast op gegevens verkregen bij 1119 personen, waarbij de mGFR via verscheidene methoden bepaald was. Vergelijking van de cystatine C-gebaseerde modellen met het eerder ontwikkelde creatinine-gebaseerde 'CKD-EPI Crea' model leert dat de drie modellen een vergelijkbare afwijking vertonen ten opzichte van de mGFR. De nauwkeurigheid waarmee de mGFR wordt ingeschat is echter beter bij het gecombineerde CKD-EPI Crea-Cys model dan bij de modellen die gebaseerd zijn op cystatine C of creatinine alleen. Dit is verklaarbaar door een vermindering van de impact van de non-GFR factoren (Tabel 3 en Tabel 4) op het resultaat van de berekening wanneer de twee biomarkers gecombineerd worden. Bovendien werd waargenomen dat het gecombineerde CKD-EPI Crea-Cys model bij meer patiënten met een verlaagde mGFR (< 60 mL/min/1.73m²) de GFR nauwkeuriger inschat en bijgevolg meer patiënten correct classificeert. [14] De CKD-EPI modellen werden ontwikkeld en gevalideerd op basis van een grote dataset die bekomen was bij volwassen personen van Europese en Noord-Amerikaanse origine. De **KDIGO CKD richtlijn** adviseert deze modellen dan ook enkel voor gebruik in Europese, Noord-Amerikaanse en Australische patiënten. De andere regio's kunnen aanpassingen aanbrengen in de CKD-EPI modellen of gebruik maken van andere eGFR modellen op voorwaarde dat deze een nauwkeurigere inschatting geven van de mGFR. [2]

In een **systematische review** hebben **Levey *et al.* (2015) [4]** een overzicht gemaakt van de wetenschappelijke publicaties die verschenen zijn na het uitkomen van de KDIGO CKD richtlijn [2] en waarin andere eGFR_{cys} modellen vergeleken worden met het CKD-EPI eGFR_{cys} model op basis van gestandaardiseerde creatinine en cystatine C bepalingen. Er werd geconcludeerd dat geen van de geëvalueerde cystatine C-gebaseerde modellen superieur was aan de CKD-EPI Cys of CKD-EPI Crea-Cys formules voor de berekening van de eGFR. [4] Hoewel er geen voorkeur gegeven wordt aan ofwel het CKD-EPI Cys model ofwel het CKD-EPI Crea-Cys model, dient opgemerkt te worden dat in de omstandigheden waarin de eGFR_{crea} niet betrouwbaar is omwille van non-GFR factoren (zie tabel 3), dat de eGFR dan berekend moet worden via het CKD-EPI Cys

model. Een voorbeeld hiervan wordt gegeven door Thurlow *et al.* (2014) [18], zij hebben in een retrospectieve studie nagekeken of amputatie een effect had op de eGFR wanneer berekend via CKD-EPI Crea, CKD-EPI Cys of CKD-EPI Crea-Cys. De plasmaconcentraties van creatinine en cystatine C werden gemeten bij 33 patiënten voor de amputatie van een ledemaat en 2-24 maanden na de amputatie. Zij observeerden dat de creatinine plasmaconcentratie significant gedaald was na amputatie met een toename van de bijhorende eGFR_{crea} van gemiddeld 20 mL/min/1.73m². De plasmaconcentratie van cystatine C en de eGFR_{cys} (CKD-EPI Cys) veranderden tegen alle verwachtingen in, niet na amputatie. Men zou veronderstellen dat ook de cystatine C plasmaconcentratie zou dalen bij amputatie van een ledemaat maar dit werd niet waargenomen bij de 33 geobserveerde patiënten. Berekening van de eGFR aan de hand van het gecombineerde CKD-EPI Crea-Cys model gaf ook een verschillend resultaat voor en na amputatie, al was het verschil minder uitgesproken dan bij de eGFR_{crea}. [18]

Een andere **systematische review** door het **‘Swedish Council on Health Technology Assessment’ (2013) [6]**, heeft geoordeeld dat de creatinine-gebaseerde modellen (MDRD, CKD-EPI en ‘revised’ Lund-Malmö) een voldoende nauwkeurige inschatting geven van de GFR bij volwassenen indien de GFR > 30 mL/min/1.73m² en het BMI > 20 kg/m². Modellen op basis van cystatine C (CKD-EPI CysC en CKD-EPI Cr-CysC) worden gezien als equivalent aan creatinine-gebaseerde modellen in volwassenen maar de wetenschappelijke evidentie is kleiner. De tabel in Appendix 2 toont een overzicht van de belangrijkste bevindingen in de systematische review. Opmerkelijk is dat geoordeeld werd dat cystatine C niet bruikbaar is om de eGFR te evalueren bij niertransplantpatiënten, omdat er dan een onderschatting van de GFR gebeurt. [6] Dit wordt bevestigd door een recente publicatie van Meeusen *et al.* (2015). [16] Bovendien tonen Masson *et al.* (2015) bij niertransplantpatiënten dat de toepassing van de KDIGO richtlijn voor de confirmatie van een eGFR tussen 45 en 59 mL/min/1.73m² via eGFR_{cys} of eGFR_{crea-cys} (zie tabel 1) geen toegevoegde waarde geeft. [17]

Het is belangrijk om in het achterhoofd te houden dat een betere of slechtere performantie van een bepaald mathematisch model ten opzichte van de ‘gouden standaard’ mGFR meting ook afhankelijk zal zijn van de methode die gebruikt werd om de cystatine C plasmaconcentratie te bepalen; PENIA of PETIA (zie paragraaf 1: methodologische aspecten). Daarnaast dient het (soms beperkte) verschil in performantie van de verschillende mathematische modellen ook gerelativeerd te worden in het licht van totale assay imprecisie, between - assay en lot-to-lot variabiliteit.

b) Effect van eGFR_{cys} op de classificatie van CKD

De classificatie van CKD is belangrijk om een behandeling op te starten en om een inschatting te maken van de prognose en het risico op complicaties (figuur 1). In een **meta-analyse** hebben Shlipak *et al.* (2013) [7], het verband onderzocht tussen de eGFR_{crea} (CKD-EPI Crea), eGFR_{cys} (CKD-EPI Cys) en eGFR_{crea-cys} (CKD-EPI Crea-Cys) en het risico op ‘all-cause mortality’, overlijden ten gevolge van cardiovasculaire complicaties, en de progressie naar een finaal stadium van de nierziekte. Er werden 16 studies geïncludeerd in de meta-analyse met in totaal 90750 patiënten. De resultaten toonden dat classificering op basis van eGFR_{cys} of eGFR_{crea-cys} een betere inschatting geeft van het risico op “all-cause mortality” en overlijden door cardiovasculaire complicaties. Bovendien werd vastgesteld dat gebruik van cystatine C om CKD te bevestigen (zoals geadviseerd wordt door KDIGO, zie tabel 1) bij 42% van de patiënten met een eGFR_{crea} < 60 mL/min/1.73m² en zonder andere indicatoren voor een verminderde nierfunctie, CKD niet kon bevestigen omdat de eGFR_{cys} ≥ 60 mL/min/1.73m². Er werd geconcludeerd dat de confirmatie van CKD met eGFR_{cys} bij deze patiëntgroep een correcter gebruik van de middelen zou toelaten. Hier moet echter opgemerkt worden dat de GFRs niet geconfirmeerd werden met gouden-standaard referentiemethodes. Daarenboven werden verschillende cystatine C assays gebruikt (PENIA en PETIA) in de geïncludeerde publicaties en waren niet alle cystatine C assays traceerbaar naar het internationale referentiemateriaal. [7]

c) Literatuuronderzoek naar cystatine C-gebaseerde eGFR modellen (eGFR_{cys}) voor kinderen

Zoals blijkt uit de **systematische review** door het **‘Swedish Council on Health Technology Assessment’** is er een beperkte wetenschappelijke evidentie voor de toepassing van eGFR_{cys} modellen bij kinderen en werd er besloten dat eGFR_{cys} en gecombineerde modellen een nauwkeurige benadering kunnen geven van de mGFR (Appendix Tabel 2). [6] De adviezen van de **KDIGO richtlijn** betreffende de diagnostiek en categorisering van CKD bij kinderen zijn dezelfde dan voor volwassenen (zie tabel 1). Voor de berekening van een eGFR_{cys} voor kinderen stelt KDIGO echter dat de cystatine C plasmaconcentratie gemeten moet worden met een PENIA methode. [2] De reden hiervan is dat het model dat zij adviseren ontwikkeld werd voordat het

internationale referentiemateriaal (ERM-DA471/IFCC) beschikbaar was. [19] En dat een evaluatie heeft aangetoond dat de cystatine C resultaten bekomen met de PENIA assay van Siemens beter correleren met de mGFR dan wanneer cystatine C bepaald werd via een PETIA assay. [20] In studies die sindsdien mathematische modellen voor de berekening van $eGFR_{cys}$ evalueerden werd voornamelijk gebruik gemaakt van de Siemens PENIA assay, maar de resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden omdat Eckfeldt *et al.* (2015) [11] aantoonde dat het resultaat van deze assay meer afwijkt van de targetwaarde van het controlemateriaal dan de resultaten van de andere assays (Figuur 3A en 3B).

In de literatuur werden enkele studies gevonden die $eGFR_{cys}$ modellen evalueerden op basis van een cystatine C assay die traceerbaar is naar het internationale referentiemateriaal. [21, 22] In de eerste studie werd de mGFR bepaald via inulineklaring en vergeleken met $eGFR_{crea}$ (berekend via het 'CKiD Crea' model [19]), $eGFR_{crea-cys}$ (berekend via 'CKiD Crea-Cys-BUN' model [19] of 'CKD-EPI Crea-Cys' [14]). Cystatine C werd bepaald met een PENIA assay (Siemens, ERM-DA471/IFCC traceerbaar) en creatinine werd bepaald via de Jaffé methode (IDMS traceerbaar). De patiëntpopulatie bestond uit 201 kinderen tussen 3 en 18 jaar met een aandoening van de nieren, en werd uitgevoerd in Zwitserland. Er werd geconcludeerd dat het gecombineerde CKD-EPI Crea-Cys model dat ontwikkeld werd voor volwassenen niet bruikbaar is om een $eGFR_{crea-cys}$ te berekenen bij kinderen omdat dit model een overschatting doet van de mGFR. Berekening van de $eGFR_{crea}$ aan de hand van het CKiD Crea model resulteerde eveneens in een overschatting van de mGFR, maar het verschil met de mGFR was kleiner dan wanneer het CKD-EPI Crea-Cys model toegepast werd. Het gecombineerde CKiD Crea-Cys-BUN model gaf de meest nauwkeurige inschatting van de mGFR waarbij minder dan 10% van de berekende $eGFR_{crea-cys}$ meer dan 30% afweken van de mGFR. [21]

De andere studie [22] werd uitgevoerd in Zweden bij 220 kinderen met een nefrologische aandoening tussen 4 en 18 jaar en had als bedoeling om een eigen $eGFR_{cys}$ model te ontwikkelen. Deze studie evalueerde ook het CKiD Crea [19] model en het model dat ontwikkeld werd op basis van gestandaardiseerde cystatine C assays door Grubb *et al.*, 2014 (CAPA), en dat toepasbaar is voor volwassenen en kinderen. [23] De mGFR werd bepaald aan de hand van inulineklaring, cystatine C werd in 180 stalen bepaald via een PENIA assay (Siemens, ERM-DA471/IFCC traceerbaar) en in 40 stalen via een PETIA assay (Roche, ERM-DA471/IFCC traceerbaar), creatinine werd bepaald via de Jaffé methode (Roche, IDMS traceerbaar). Aan de hand van een Pearson's correlatietest werd de overeenkomstigheid tussen beide cystatine C assays verzekerd. Uit de resultaten werd afgeleid dat het CAPA model een nauwkeurigere inschatting maakt van de mGFR dan dat het CKiD Crea model dat doet. [22]

d) Eigen studie over $eGFR$ modellen bij kinderen

Uit het voorgaande werd afgeleid dat er onvoldoende studies bij kinderen beschikbaar zijn om een advies te formuleren over het $eGFR$ model dat het best toegepast wordt. Bovendien maken alle gepubliceerde studies gebruik van de Siemens PENIA assay om cystatine C te bepalen. Zoals eerder vermeld werd, wordt aangenomen dat de resultaten van deze assay verschillen van de resultaten die gegenereerd worden met de in UZL geïmplementeerde Roche PETIA assay. [11] Daarom werd een studie opgezet in LAG UZ Leuven waarbij de mGFR bepaald werd aan de hand van ^{51}Cr -EDTA klaring en cystatine C en creatinine gemeten werden in een plasmastaal dat op hetzelfde ogenblik afgenomen werd. De cohort bestond uit 113 kinderen tussen 1 en 19 jaar oud (mediane leeftijd: 8 jaar), met verscheidene (al dan niet nefrologische) aandoeningen. Op basis van de bekomen resultaten zal de correlatie tussen de $eGFR$ s berekend via verschillende modellen en de reëel gemeten GFR geëvalueerd worden.

e) Referentiewaarden voor cystatine C bij kinderen

Hoewel de KDIGO richtlijn voor CKD adviseert tegen de interpretatie van cystatine C plasmaconcentraties op basis van referentiewaarden, werd er gekozen om toch op zoek te gaan naar een 'normale' referentierange voor de cystatine C plasmaconcentratie bij kinderen. Volgens de MayoClinic was het referentiegebied voor de cystatine C bij 1-17 jarige kinderen 0.5 mg/L tot 1.27 mg/L. Chegade *et al.* [21] hebben bij kinderen normale cystatine C waarden tussen 0.55 mg/L en 1.06 mg/L vastgesteld. Om de gepubliceerde referentiewaarden te confirmeren met de PETIA cystatine C assay die geïmplementeerd werd in UZL, werden cystatine C concentraties gemeten in plasma afgenomen bij 128 gezonde kinderen tussen 9 en 14 jaar oud. Bij de kinderen in deze studiegroep werd geen GFR gemeten via ^{51}Cr -EDTA klaring maar er werd verondersteld dat alle kinderen gezond waren en bijgevolg een normale nierfunctie hadden. De uiterste limieten van de normale resultaten range die vergeleken zal worden met wat er in de literatuur gevonden werd zal bepaald worden door de 2.5 en 97.5 percentielen te berekenen. Bovendien kunnen de vastgestelde referentiewaarden getoetst worden

aan cystatine C plasmaconcentraties die gemeten werden bij kinderen met een verminderde nierfunctie, aan de hand van de resultaten die bekomen werden in de voorgaande studie.

3. Cystatine C in AKI

Cystatine C wordt niet vermeld in de KDIGO richtlijn voor AKI. [3] Volgens de literatuur zou cystatine C echter een interessante marker zijn om het optreden van AKI te voorspellen in een vroeg stadium omdat de plasmaconcentratie van cystatine C eerder zou stijgen dan de creatinine plasmaconcentratie. Zhang *et al.* (2011) [8] hebben uit een meta-analyse van 15 publicaties besloten dat cystatine C een goede marker is om de ontwikkeling van AKI te voorspellen, met een gevoeligheid van 52% (95% CI: 41-64%), een specificiteit van 70% (95% CI: 65-75%) en een oppervlakte onder de Receiver Operating Characteristics curve (AUROC) gelijk aan 0.64 (95% CI: 0.62-0.66). [8] Ook Ho *et al.* (2015) [9] hebben op basis van een meta-analyse van vijf publicaties over het gebruik van cystatine C voor de evaluatie van de nierfunctie bij hartchirurgie, een AUROC gelijk aan 0.69 (95% CI: 0.63-0.74) berekend. In een retrospectieve studie bij 1036 patiënten op de afdeling intensieve zorgen hebben Zhou *et al.* (2016) [24] waargenomen dat de incidentie van AKI dezelfde is wanneer dit vastgesteld wordt aan de hand van de KDIGO criteria voor de diagnose van AKI [3] of criteria op basis van cystatine C. [24]

Uit onze literatuurreview concluderen we dat er voorlopig onvoldoende evidentie is voor een meerwaarde van cystatine C ten opzichte van creatinine om de diagnose van AKI te stellen. Bovendien werden nog geen internationaal aanvaarde diagnostische criteria gedefinieerd en gevalideerd om AKI vast te stellen op basis van de cystatine C plasmaconcentratie, zoals dit wel al gedaan is voor creatinine (zie tabel 2).

4. Geneesmiddelendosage en cystatine C als marker voor de nierfunctie

Om toxiciteit of verlaagde efficaciteit van renaal geklaarde geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster te vermijden, wordt de toe te dienen dosis ingeschat op basis van de eGFR of mGFR. De KDIGO richtlijn voor CKD adviseert om de eGFR_{cys} of de mGFR te gebruiken wanneer de eGFR_{crea} niet betrouwbaar is. [2]

De onderzoeksgroep van Etienne Chatelut heeft onderzoek gedaan naar de waarde van cystatine C om de renale klaring van carboplatine en topotecan in te schatten. Beide producten zijn cytostatica waarbij de renale klaring een belangrijke fractie uitmaakt van de totale klaring. Er werden modellen ontwikkeld om de klaring in te schatten aan de hand van de cystatine C plasmaconcentratie en bijkomende parameters, zoals; leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht of ideaal lichaamsgewicht. De plasmaconcentraties van cystatine C werden in deze studies bepaald aan de hand van een PENIA assay (Dade Behring). Een vergelijking van de cystatine C-gebaseerde modellen met de historisch beschreven modellen toonde voor beide cytostatica een verbetering van de inschatting van de werkelijke klaring van carboplatine of topotecan. [25-27] Dit mag niet verward worden met de toepassing van cystatine C om de GFR in te schatten bij kankerpatiënten, er bestaat immers onzekerheid over de juistheid van een eGFR_{cys} in deze patiëntpopulatie. [28, 29]

Een studie van Frazee *et al.* (2014) [30] bij 173 patiënten heeft aangetoond dat de steady-state vancomycine dalconcentratie nauwkeuriger voorspeld wordt aan de hand van de cystatine C plasmaconcentratie (ERM-DA471/IFCC traceerbare PETIA assay, Gentian), de eGFR_{cys} op basis van CKD-EPI Cys of CKD-EPI Crea-Cys, dan via de creatinine plasmaconcentratie of de creatinineklaring (berekend via Cockcroft-Gault). Het percentage van de patiënten waarbij de dalconcentratie correct voorspeld werd op basis van een model waarin de eGFR 'CKD-EPI Crea-Cys' verwerkt is, was gelijk aan 54% (95% CI: 45-61%), tegenover 33% (95% CI: 26-40%) wanneer de creatinineklaring 'Cockcroft-Gault' verwerkt werd in het voorspellende model. Bovendien werd er geconcludeerd dat de meerwaarde van cystatine C om de dalconcentratie van vancomycine in te schatten vooral tot uiting kwam bij hoge eGFRs (> 120 mL/min/1.73m²). [30]

Hoewel een aantal wetenschappelijke publicaties aangeven dat cystatine C een goede marker is van de nierfunctie en een nauwkeurige inschatting kan geven van de klaring van een geneesmiddel [25-27] of van de serumconcentratie van het geneesmiddel [30], concluderen we uit de literatuurreview dat er onvoldoende evidentie beschikbaar is om de toepassing van cystatine C hier te adviseren. Bijkomende studies om modellen te ontwikkelen en te valideren zijn noodzakelijk.

5. Algemene conclusie

Algemeen kan er besloten worden dat cystatine C slechts in uitzonderlijke situaties gebruikt kan worden ter vervanging van creatinine om de nierfunctie te evalueren. Wanneer de plasmaconcentratie van creatinine te veel beïnvloed wordt door non-GFR factoren (tabel 3), wordt geadviseerd om cystatine C te gebruiken voor het

schatten van de GFR. Men moet dan echter ook rekening houden met de non-GFR factoren die een invloed hebben op de cystatine C plasmaconcentratie (tabel 4). En aangezien deze factoren nog niet geheel gekend zijn, moet de $eGFR_{cys}$ met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Bovendien zullen verschillende types cystatine C assays verschillende resultaten geven en moet kritisch gekeken worden naar de assays die gebruikt werden bij de ontwikkeling en validering van mathematische modellen om een $eGFR_{cys}$ te berekenen, alsook in het licht van totale imprecisie en lot-to-lot variatie van de assay.

De bevestiging van CKD met $eGFR_{cys}$ voor patiënten met een geïsoleerde $eGFR_{crea}$ tussen 45 mL/min/1.73m² en 59 mL/min/1.73m² en zonder andere indicatoren van CKD (zie tabel 1) wordt geadviseerd door de KDIGO en NICE richtlijn, hoewel er nog geen duidelijke evidentie bestaat dat deze praktijk leidt tot een optimalisering van de diagnostiek.

Indien cystatine C gemeten wordt, adviseren de richtlijnen om een $eGFR_{cys}$ of $eGFR_{crea-cys}$ te rapporteren. De CKD-EPI modellen worden voor volwassenen aanvaard als de meest nauwkeurige inschatting maken van de GFR. Voor de berekening van $eGFR_{cys}$ bij kinderen adviseert de KDIGO richtlijn om een aangepast model toe te passen. Er werden al verschillende modellen ontwikkeld maar die zijn onvoldoende gevalideerd voor de assay die toegepast wordt in LAG UZ Leuven. Omwille van die reden werd een studie opgestart om een goed model te zoeken voor het berekenen van de $eGFR_{cys}$ in verhouding tot de reële GFR, gemeten aan de hand van de ⁵¹Cr-EDTA klaring.

Voor wat betreft de toepassingen van cystatine C voor het opsporen van AKI is er onvoldoende verschil met de performantie van criteria die gebaseerd zijn op creatinine en het gebruik van cystatine C wordt dan ook niet aangeraden. Voor toepassing van cystatine C om dosisaanpassingen van geneesmiddelen te doen zijn bijkomende studies noodzakelijk.

COMMENTS

TO DO/ACTIONS

- 1) Meewerken studies (oa bepalen van referentiewaarden voor cystatine C plasmaconcentraties bij kinderen, beschrijven van eGFR formules op basis van cystatine C die toepasbaar zijn bij kinderen)
- 2)
- 3)

ATTACHMENTS
Appendix I
Appendix Tabel I. Overzicht van de mathematische modellen om de nierfunctie in te schatten op basis van de creatinine plasmaconcentratie, de cystatine C plasmaconcentratie, of beide.

Referentie in de tekst	Model	Plasma marker	Formule
Vergelijking 1 [2]	CKD-EPI Crea	Creatinine (mg/dL)	$\begin{aligned} \text{♀ en creatinine } \leq 0.7 \text{ mg/dL: } eGFR_{Crea} &= 144 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.7}\right)^{-0.329} \cdot 0.993^{\text{leeftijd}} \\ \text{♀ en creatinine } > 0.7 \text{ mg/dL: } eGFR_{Crea} &= 144 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.7}\right)^{-1.209} \cdot 0.993^{\text{leeftijd}} \\ \text{♂ en creatinine } \leq 0.9 \text{ mg/dL: } eGFR_{Crea} &= 141 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.9}\right)^{-0.411} \cdot 0.993^{\text{leeftijd}} \\ \text{♂ en creatinine } > 0.9 \text{ mg/dL: } eGFR_{Crea} &= 141 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.9}\right)^{-1.209} \cdot 0.993^{\text{leeftijd}} \\ \text{indien zwarte huidskleur: } &[\cdot 1.159] \end{aligned}$
Vergelijking 2 [2]	CKD-EPI Cys	Cystatine C (mg/L)	$\begin{aligned} \text{♂ en cystatine C } \leq 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{cys} &= 133 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8}\right)^{-0.499} \cdot 0.996^{\text{leeftijd}} [\text{♀} \cdot 0.932] \\ \text{♂ en cystatine C } > 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{cys} &= 133 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8}\right)^{-1.328} \cdot 0.996^{\text{leeftijd}} [\text{♀} \cdot 0.932] \end{aligned}$
Vergelijking 3 [2]	CKD-EPI Crea-Cys	Creatinine (mg/dL) en Cystatine C (mg/L)	$\begin{aligned} \text{♀, creatinine } \leq 0.7 \text{ mg/dL en cystatine C } \leq 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{Crea-cys} &= 130 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.7}\right)^{-0.248} \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8}\right)^{-0.375} \cdot 0.995^{\text{leeftijd}} \\ \text{♀, creatinine } \leq 0.7 \text{ mg/dL en cystatine C } > 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{Crea-cys} &= 130 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.7}\right)^{-0.248} \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8}\right)^{-0.711} \cdot 0.995^{\text{leeftijd}} \\ \text{♀, creatinine } > 0.7 \text{ mg/dL en cystatine C } \leq 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{Crea-cys} &= 130 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.7}\right)^{-0.601} \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8}\right)^{-0.375} \cdot 0.995^{\text{leeftijd}} \\ \text{♀, creatinine } > 0.7 \text{ mg/dL en cystatine C } > 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{Crea-cys} &= 130 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.7}\right)^{-0.601} \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8}\right)^{-0.711} \cdot 0.995^{\text{leeftijd}} \\ \text{♂, creatinine } \leq 0.9 \text{ mg/dL en cystatine C } \leq 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{Crea-cys} &= 135 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.9}\right)^{-0.207} \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8}\right)^{-0.375} \cdot 0.995^{\text{leeftijd}} \\ \text{♂, creatinine } \leq 0.9 \text{ mg/dL en cystatine C } > 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{Crea-cys} &= 135 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.9}\right)^{-0.207} \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8}\right)^{-0.711} \cdot 0.995^{\text{leeftijd}} \end{aligned}$

			$\sigma, \text{ creatinine} > 0.9 \text{ mg/dL en cystatine C} \leq 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{\text{Crea-cys}} = 135 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.9} \right)^{-0.601} \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8} \right)^{-0.375} \cdot 0.995^{\text{leeftijd}}$ $\sigma, \text{ creatinine} > 0.9 \text{ mg/dL en cystatine C} > 0.8 \text{ mg/L: } eGFR_{\text{Crea-cys}} = 135 \cdot \left(\frac{\text{Serumconc crea}}{0.9} \right)^{-0.601} \cdot \left(\frac{\text{Serumconc cysc}}{0.8} \right)^{-0.711} \cdot 0.995^{\text{leeftijd}}$ indien zwarte huidskleur: [$\cdot 1.08$]
Vergelijking 4	Cockcroft-Gault	Creatinine (mg/dL)	$\text{Creatinine klaring} = \frac{(140 - \text{leeftijd (jaar)}) \cdot \text{gewicht (kg)}}{72 \cdot \text{creatinine serumconcentratie (mg/dL)}}$ indien ♀: [$\cdot 0.85$]
Vergelijking 5 [19]	CKiD Crea (kinderen)	Creatinine (mg/dL)	$eGFR_{\text{crea}} = 0.413 \cdot \frac{\text{Lengte (cm)}}{\text{Serumconc crea}}$
Vergelijking 6 [19]	CKiD Crea-CysC-BUN (kinderen)	Creatinine (mg/dL); Cystatine C (mg/L) en BUN, ureum (mg/dL)	$eGFR_{\text{crea-cys}} = 39.1 \cdot \left[\frac{\text{Lengte (m)}}{\text{Serumconc crea (mg/dL)}} \right]^{0.516} \cdot \left[\frac{1.8}{\text{Serumconc cysc (mg/L)}} \right]^{0.294} \cdot \left[\frac{30}{\text{BUN (mg/dL)}} \right]^{0.169} \cdot \left[\frac{\text{Lengte (m)}}{1.4} \right]^{0.188}$ indien ♂: [$\cdot 1.099$]
Vergelijking 7 [23]	CAPA (volwassenen + kinderen)	Cystatine C (mg/L)	$eGFR_{\text{cysc}} = 130 \cdot \text{Serumconc cysc}^{-1.069} \cdot \text{leeftijd}^{-0.117} - 7$

Appendix 2

Appendix Tabel 2. Samenvatting van de belangrijkste bevindingen en de mate van evidentie betreffende de nauwkeurigheid waarmee de GFR (mL/min/1.73m²) ingeschat wordt aan de hand van creatinine, cystatine C, en de combinaties, in grote patiëntengroepen.

P30 = Percentage van de eGFRs binnen ± 30% afwijking van de mGFR. **Yes** = voldoende nauwkeurig; P30 ≥ 75%. **No** = onvoldoende nauwkeurig; P30 < 75%.

Bias werd niet in geëvalueerd bij de analyse van de nauwkeurigheid, de pijlen in de tabel tonen biases aan > 10% (↑ = overschatting, ↓ = onderschatting).

'++++' = Sterke wetenschappelijke evidentie, '+++ = Matige wetenschappelijke evidentie, '++' = Beperkte wetenschappelijke evidentie, '+' = Onvoldoende wetenschappelijke evidentie.

Deze tabel werd overgenomen uit de Systematische review door het 'Swedisch Council on Health Technology Assessment'. [5]

	Creatinine equations		Creatinine equations		Cystatin C equations	Combination equations
	Cockcroft-Gault (CG)	MDRD	CKD-EPI	LM-revised		
Adults						
Principal results	No ↑ ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕
<i>GFR interval (mL/min/1.73 m²)</i>						
<30	No ↑ ⊕⊕⊕⊕	No ⊕⊕⊕⊕	No ⊕⊕⊕⊕	No ⊕⊕⊕⊕	No ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕
30–59	No ↑ ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕
60–89	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕
≥90	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ↓ ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ↓ ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕
<i>Age interval (year)</i>						
<40	– ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕
40–79	– ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕
≥80	– ⊕⊕⊕⊕	No ↑ ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
<i>BMI interval (kg/m²)</i>						
<20	– ⊕⊕⊕⊕	No ↑ ⊕⊕⊕⊕	No ↑ ⊕⊕⊕⊕	No ↑ ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
20–39	– ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
≥40	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
Specific ethnic groups in Sweden	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕
Children						
	CG, MDRD, EKD-EPI	Schwartz original	Schwartz IDMS	LM original LM-rev	Cystatin C equations	Combination equations
Principal results	Not applicable in children	No ⊕⊕⊕⊕	No* ⊕⊕⊕⊕	No ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕	Yes ⊕⊕⊕⊕
Sex, GFR age and BMI intervals	Not applicable in children	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕	– ⊕⊕⊕⊕

* Schwartz-IDMS showed equivalent and sufficient accuracy compared to cystatin C equations in pairwise comparisons. However, on the whole, Schwartz-IDMS was insufficiently accurate when studies that did not show comparisons with cystatin C were also included.

– = Information not available.