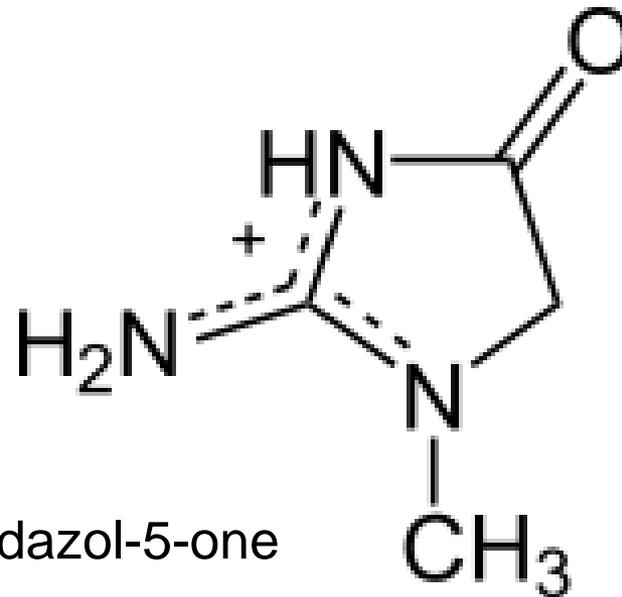


La détermination du débit de filtration glomérulaire

Prof. Etienne Cavalier
Département de Chimie clinique
Université de Liège, CHU Sart-Tilman
Liège, Belgique

La créatinine



2-amino-3-méthyl-4H-imidazol-5-one

Formule brute

C₄H₇N₃O

Masse molaire

113,1179 ± 0,0046 g/mol
C 42,47 %, H 6,24 %, N 37,15 %

La créatinine plasmatique:

La phosphocréatine des muscles, réservoir de phosphates à haute énergie, est transformée en un produit de déchet, la créatinine lorsque le phosphate est libéré

La créatinine est filtrée au niveau du rein, elle n'est pas réabsorbée mais elle est sécrétée au niveau tubulaire.

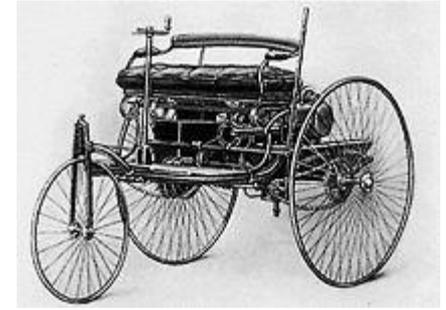
La production de créatinine est constante.

Variations physiologiques de la créatinine

La concentration de la créatinine ne dépend pas que du DFG!

Elle varie en fonction de:

- *Masse musculaire* (créatine)
 - *Sexe (10-15% > chez l'homme)
 - * Age (> chez Neau-né puis ↓ dans le premier mois; personne âgée: ↓ de masse musculaire mais ↓ du DFG physiologique)
 - **Ethnie* (Blacks>Caucasiens>Asiatiques-
- *Exercice* (↑ de 20% après exercice intense, de façon transitoire)
- *Mode de vie*: ↑ après repas riche en protéines
- *Sécrétion tubulaire* (blocage: cimétidine, triméthoprime)



1886



Front page of the manuscript of the landmark paper dealing with the alkaline picrate reaction of creatinine (Z Physiol Chem 1886; 10: 391–400).



Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins.

Von
M. Jaffe.

(Aus dem Laboratorium für medicin. Chemie zu Königsberg i. Pr.)
(Der Redaktion zugegangen am 26. Juni 1886.)

In der physiolog.-chemischen Literatur finden sich nur sehr spärliche Angaben über das Verhalten normalen Harns auf Zusatz von Pikrinsäure.

In K. B. Hofmann's Lehrbuch der Zoochemie heisst es S. 402: «Fügt man gesättigte Pikrinsäurelösung zu Menschenharn, so bleibt derselbe anfänglich klar, dann setzt sich (nach 3–4 Stunden) ein mässiger, gelbgefärbter, aus Harnsäurekrystallen und feinen Nadeln bestehender Bodensatz ab». H. Beaunis (Nouveaux éléments de Physiologie humaine) sagt S. 776: «l'acide picrique en precipite des cristaux d'acide urique» und H. Huppert in seiner Bearbeitung von Neubauer-Vogel's Analyse des Harns giebt S. 124 an, dass normaler Harn beim Kochen mit Pikrinsäure einen starken flockigen Niederschlag giebt.

Die gelegentliche Verwendung der Pikrinsäure zum Nachweise von Eiweissstoffen war für mich die Veranlassung die Erscheinungen, welche diese Säure in normalem Urin hervorruft, genauer zu verfolgen.

Es ergab sich Folgendes:

Wenn man menschlichen Harn mit conc. wässriger Pikrinsäurelösung versetzt, so bleibt er anfangs klar, scheidet aber im Laufe der nächsten Stunden meistens ein spärliches krystallinisches Sediment ab.

Otto Folin



Otto Folin in biochemistry lab at McLean
Hospital, 1905



Le colorimètre de Duboscq

https://www.youtube.com/watch?v=OXYMIF2xwB0&feature=player_detailpage



The Duboscq Colorimeter - YouTube.mp4

La créatinine: méthodes de dosage

- La **Méthode de Jaffe**

Formation d'un pigment rouge-orangé de la créatinine en présence d'acide picrique en milieu alcalin mesurée au spectro à 500 nm.

REACTION NON SPECIFIQUE!!!

- > interférence du glucose, des protéines, du fructose, de l'acide ascorbique, de la bilirubine, de l'hémoglobine,...
- > utilisation d'« artifices » pour rendre le dosage plus spécifique: absorption sélective, dialyse de la créatinine, déprotéinisation,...

La créatinine: méthodes de dosage

- Lecture: en point final ou mesure de la cinétique de la réaction.
- Jaffe « **compensé** » de Roche: Jaffe classique mais une valeur fixe est systématiquement retirée à la valeur obtenue afin de « pallier » les interférences (protéines)
 - Manque de **transférabilité** des données jusqu'il y a peu.
 - En 2009, les industriels ont été obligés de « standardiser » les kits sur un standard dont la valeur a été définie par une méthode de référence (IDMS)
 - Meilleure transférabilité des résultats, diminution de la variabilité inter-laboratoire.

La créatinine: méthodes de dosage

Méthodes de dosage par **techniques enzymatiques**:

- Insensible aux interférences classiques
 - Meilleure performance analytique que Jaffe
 - Traçabilité IDMS
 - ...mais 6 fois plus cher que Jaffe (3 centimes vs. 18 centimes) alors que même remboursement...
 - Un des dosages les plus fréquents au labo (CHU: environ 22 000 par mois -> surcoût d'environ 40 000 euros par an)
- Le dosage enzymatique de la créatinine n'est malheureusement pas réalisé dans beaucoup de laboratoires.

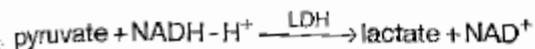
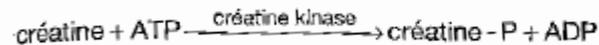
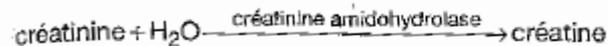
La créatinine: méthodes de dosage enzymatiques: principe

Créatinine amidohydrolase



Le peroxyde d'hydrogène produit est mesuré par une réaction appropriée.

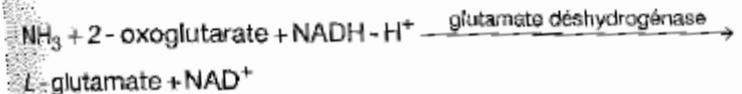
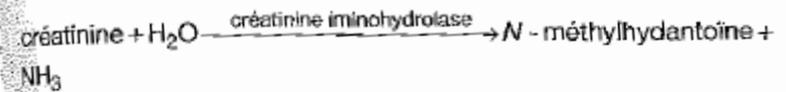
- terminée par une réaction utilisant une enzyme dont le coenzyme est le couple $\text{NAD}^+/\text{NADH-H}^+$



PEP : phosphoénolpyruvate

LDH : lactate déshydrogénase

Créatinine iminohydrolase



La variation d'absorbance à 340 nm due à la transformation du NADH-H^+ en NAD^+ est directement proportionnelle à la concentration en créatinine.



ELSEVIER

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim



Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation



Anne Boutten ^a, Anne-Sophie Bargnoux ^b, Marie-Christine Carlier ^c, Pierre Delanaye ^d, Eric Rozet ^e, Vincent Delatour ^f, Etienne Cavalier ^{d,g}, Anne-Marie Hanser ^h, Marc Froissart ⁱ, Jean-Paul Cristol ^{b,*}, Laurence Piéroni ^j
and On behalf of the «Société Française de Biologie Clinique» ¹

^a Biochimie, CHU Bichat, APHP, Paris, France

^b Biochimie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

^c Biochimie, Hôpitaux de Lyon Sud, Lyon, France

^d Nephrology–Dialysis–Transplantation, University of Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

^e Analytical, Chemistry Laboratory, CIRM, University of Liège, Liège, Belgium

^f Laboratoire National de Métrologie et d'Essais (LNE), Department of Biomedical and Organic Chemistry, Paris, France

^g Clinical Chemistry, University of Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

^h Biochimie, Hospices civils, Colmar, France

ⁱ Physiologie Rénale, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris, France

^j Laboratoire de Chimie Clinique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France

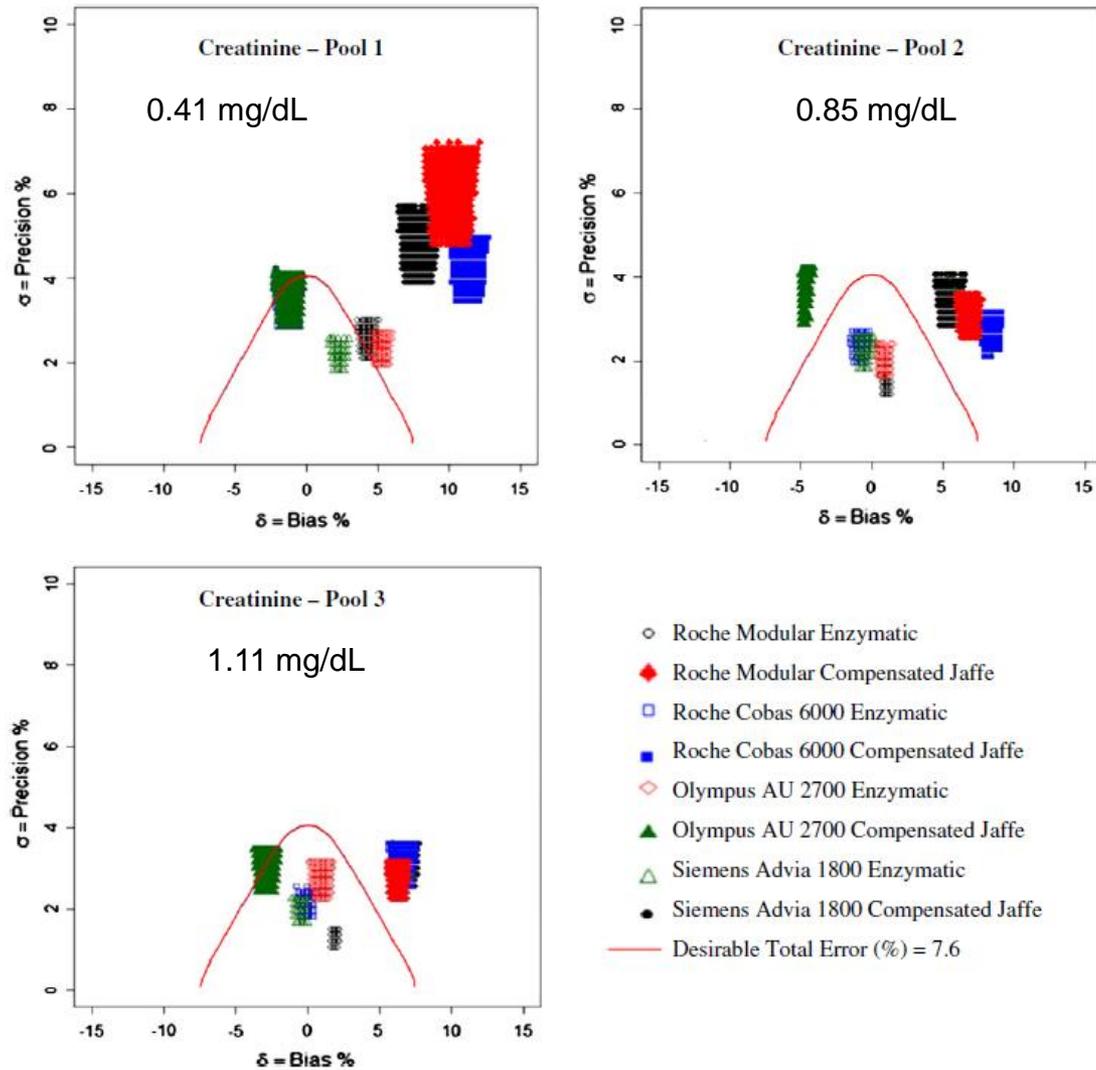


Fig. 1. Monte-Carlo simulations representing 95% probable regions of true performances of the assays for the three pools of creatinine. Monte-Carlo simulations represent the true couples of bias and RSD values that can give with a 95% probability the bias and RSD observed in the study. The continuous curve represents the region defined by true values of bias and RSD with a maximum 7.6% total error.

Table 1
Mean values, Relative bias (%) according to GC-IDMS and imprecision expressed as relative SD% according to different creatinine pools and reagent/analyzer combinations.

	Roche Modular		Roche Cobas 6000		Olympus AU 2700		Siemens Advia 1800	
	Enzymatic	Compensated Jaffe	Enzymatic	Compensated Jaffe	Enzymatic	Compensated Jaffe	Enzymatic	Compensated Jaffe
<i>Pool 1</i>	<i>Target value: 35.9 ± 0.9 μmol/L</i>				<i>Total protein = 63 g/L</i>			
Mean (μmol/L)	37.4	39.5	35.4	40.0	37.8	35.5	36.7	38.7
Bias (%)	4.3	10.1	-1.3	11.4	5.3	-1.2	2.3	7.8
RSDwl (%)	1.9	5.2	2.4	4.2	1.6	2.9	2.1	4.5
RSDbl (%)	2.4	5.8	3.3	4.1	2.2	3.3	2.1	4.6
<i>Pool 2</i>	<i>Target value: 74.4 ± 1.4 μmol/L</i>				<i>Total protein = 71 g/L</i>			
Mean (μmol/L)	75.1	79.5	73.7	80.6	75.0	70.5	74.0	78.5
Bias (%)	1.0	6.8	-0.9	8.4	0.8	-5.3	-0.6	5.5
RSDwl (%)	1.1	2.6	1.4	2.4	1.7	2.3	1.9	3.3
RSDbl (%)	1.4	2.9	2.3	2.5	2.0	3.4	2.1	3.3
<i>Pool 3</i>	<i>Target value: 97.9 ± 1.7 μmol/L</i>				<i>Total protein = 75 g/L</i>			
Mean (μmol/L)	99.7	104.1	101.2	104.3	98.8	95.1	97.4	104.6
Bias (%)	1.9	6.3	-0.1	6.6	0.9	-2.9	-0.5	6.8
RSDwl (%)	1.1	2.5	1.4	2.5	1.7	2.5	1.5	2.6
RSDbl (%)	1.2	2.6	3.4	3.0	2.6	2.9	1.9	3.0



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim



A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays

Laurence Piéroni^a, Pierre Delanaye^{b,*}, Anne Boutten^c, Anne-Sophie Bargnoux^d, Eric Rozet^e,
Vincent Delatour^f, Marie-Christine Carlier^g, Anne-Marie Hanser^h,
Etienne Cavalierⁱ, Marc Froissart^j, and Jean-Paul Cristol^d
On behalf of the Société Française de Biologie Clinique¹

^a Biochimie Métabolique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France

^b Nephrology–Dialysis–Transplantation, University of Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

^c Biochimie, CHU Bichat, APHP, Paris, France

^d Biochimie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

^e Analytical Chemistry Laboratory, CIRM, University of Liège, Liège, Belgium

^f Laboratoire National de Métrologie et d'Essais, Paris, France

^g Biochimie, Hôpitaux de Lyon Sud, Lyon, France

^h Biochimie, Hospices civils, Colmar, France

ⁱ Clinical Chemistry, University of Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

^j Physiologie Rénale, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris, France

0.41 mg/dL

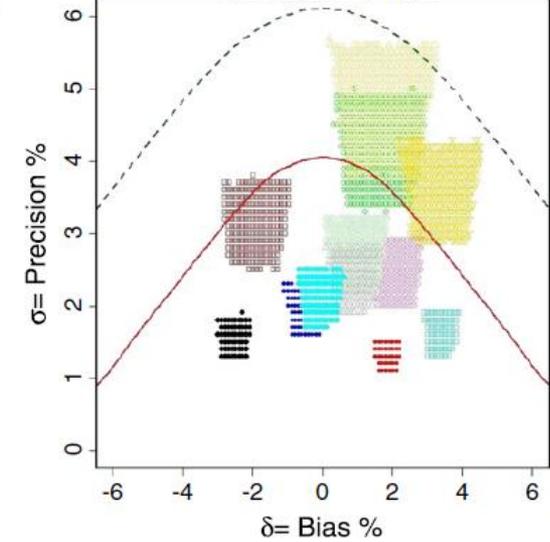
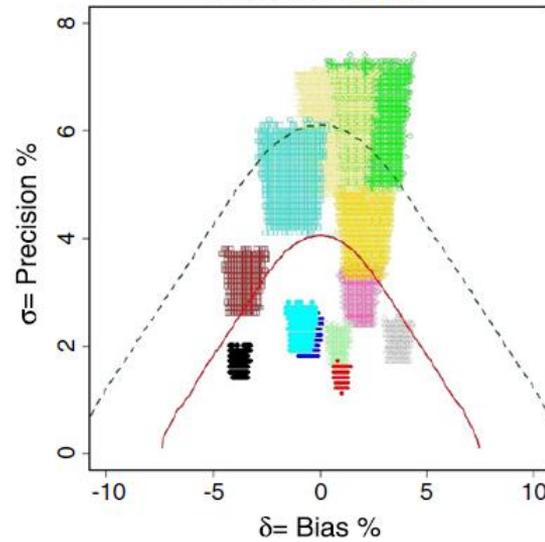
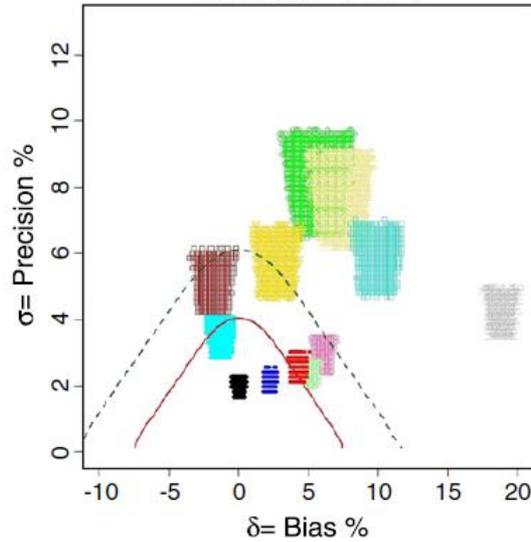
0.85 mg/dL

1.11 mg/dL

Creatinine - Pool 1

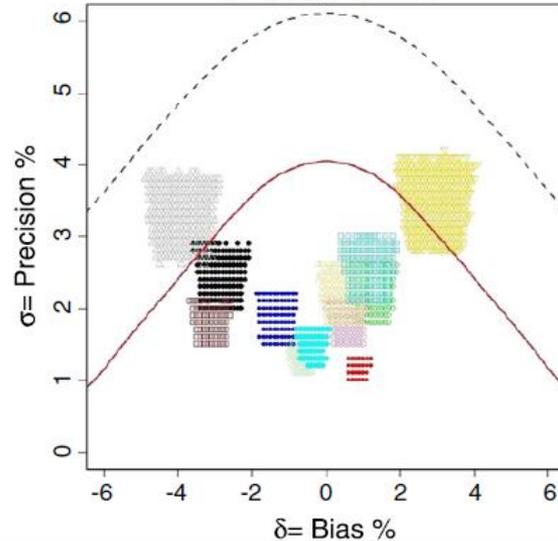
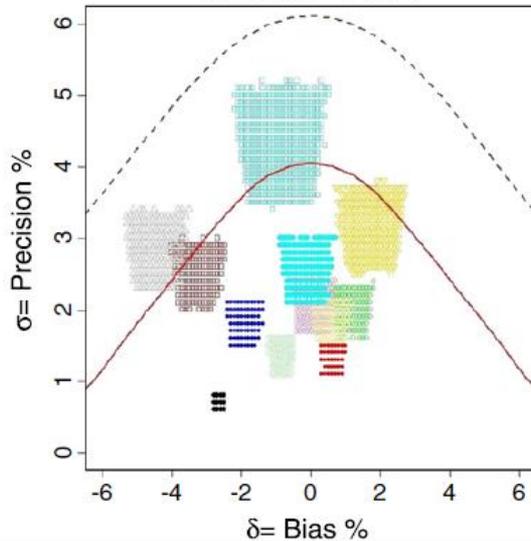
Creatinine - Pool 2

Creatinine - Pool 3

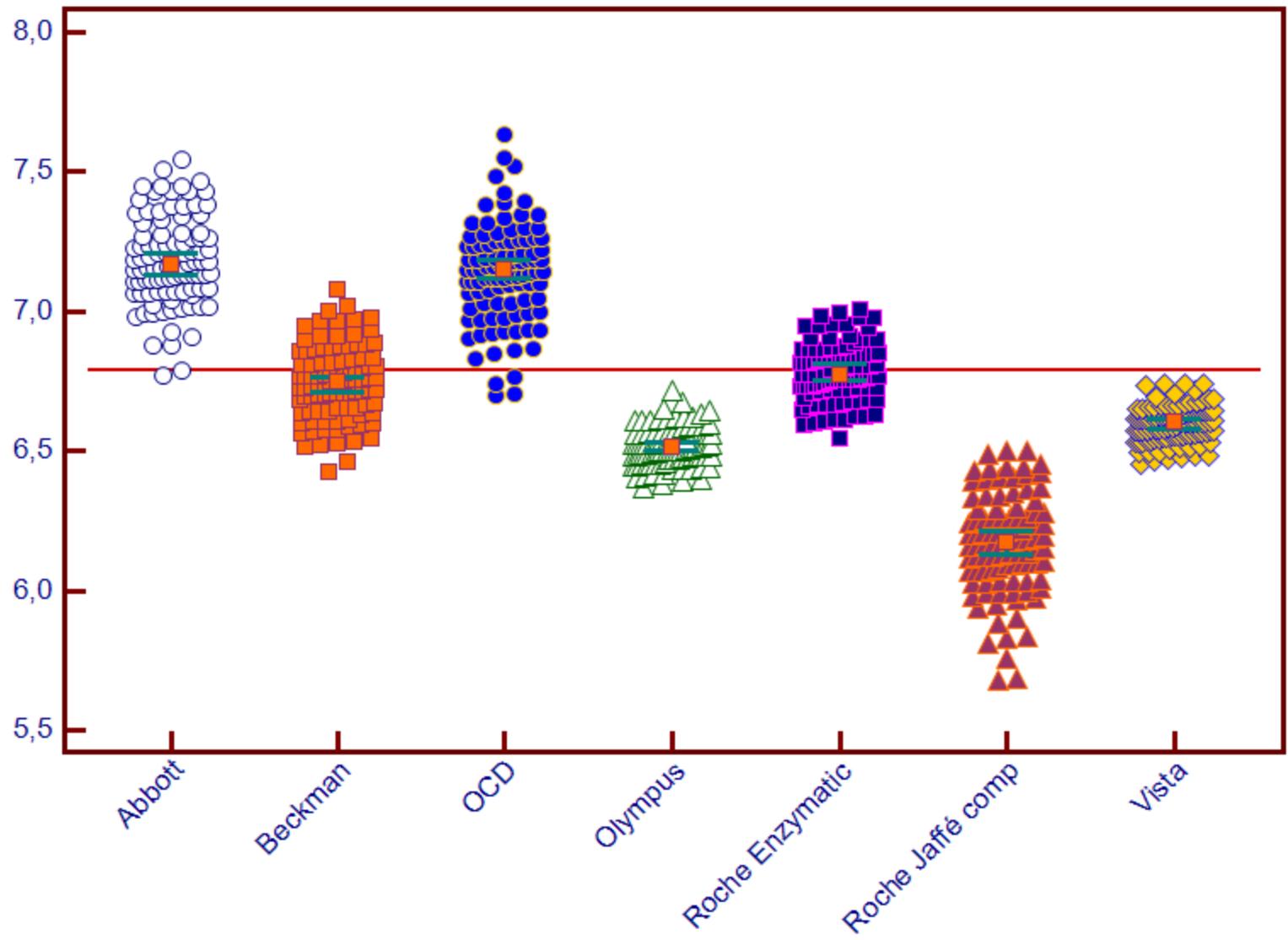


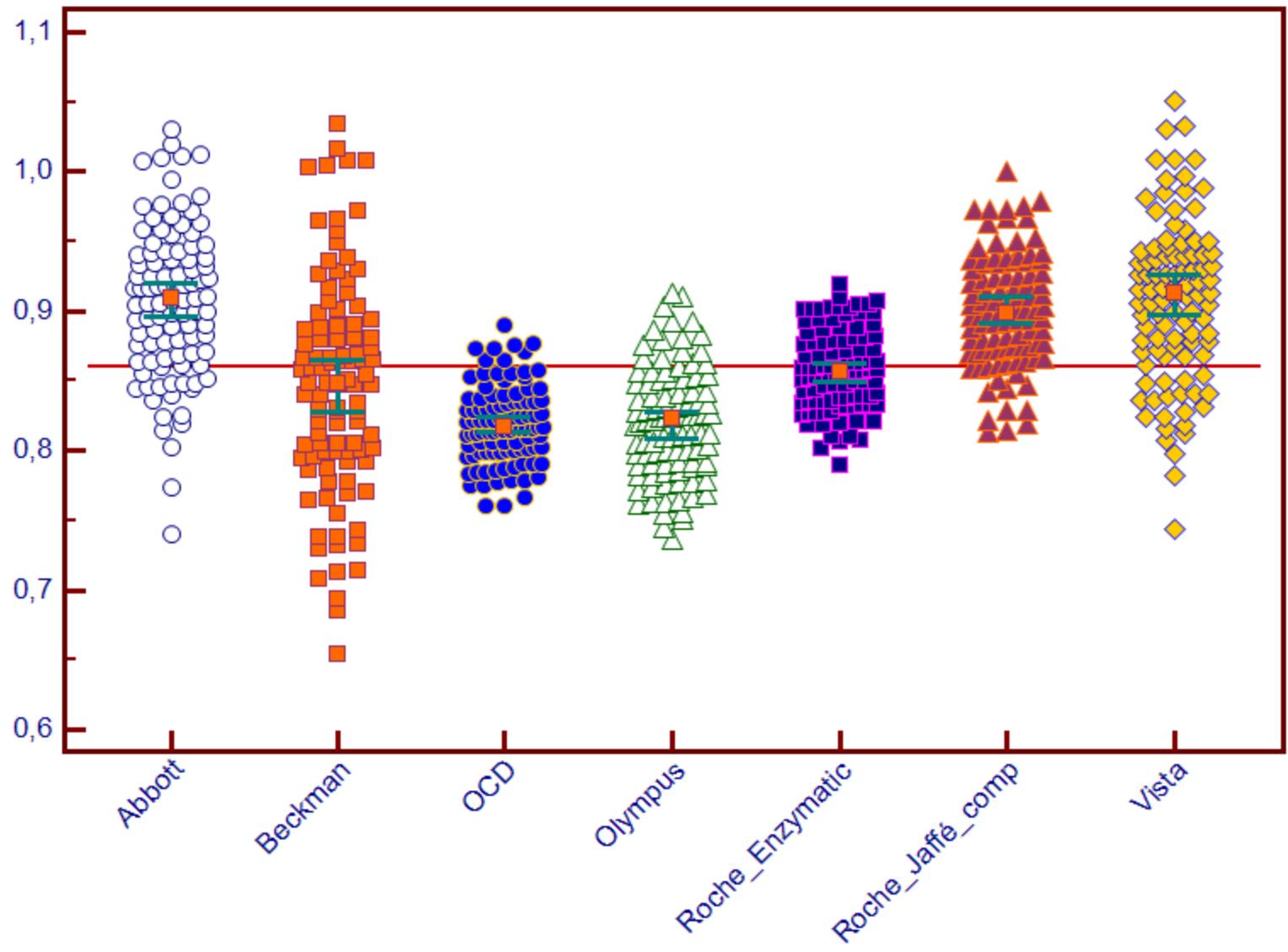
Creatinine - Pool 4 1.70 mg/dL

Creatinine - Pool 5 1.98 mg/dL



- Roche Diagnostic/Roche Modular
- Roche Diagnostic/Roche Cobas 6000
- Randox/Olympus 2700
- Ortho Clinical Diagnostic: Fusion 5.1 FS
- Diasys/Olympus 2700
- Diasys/Roche Modular
- Siemens/Siemens RXL
- Abbott/Abbott Architect Ci8200
- Sentinel Diagnostic/Beckman Coulter LX20
- ThermoFisher/Thermo KoneLab
- Olympus/Olympus AU 2700
- Siemens/Siemens Advia 1800
- Desirable Total Error (%) = 8
- - - Minimum Acceptable Total Error (%) = 12

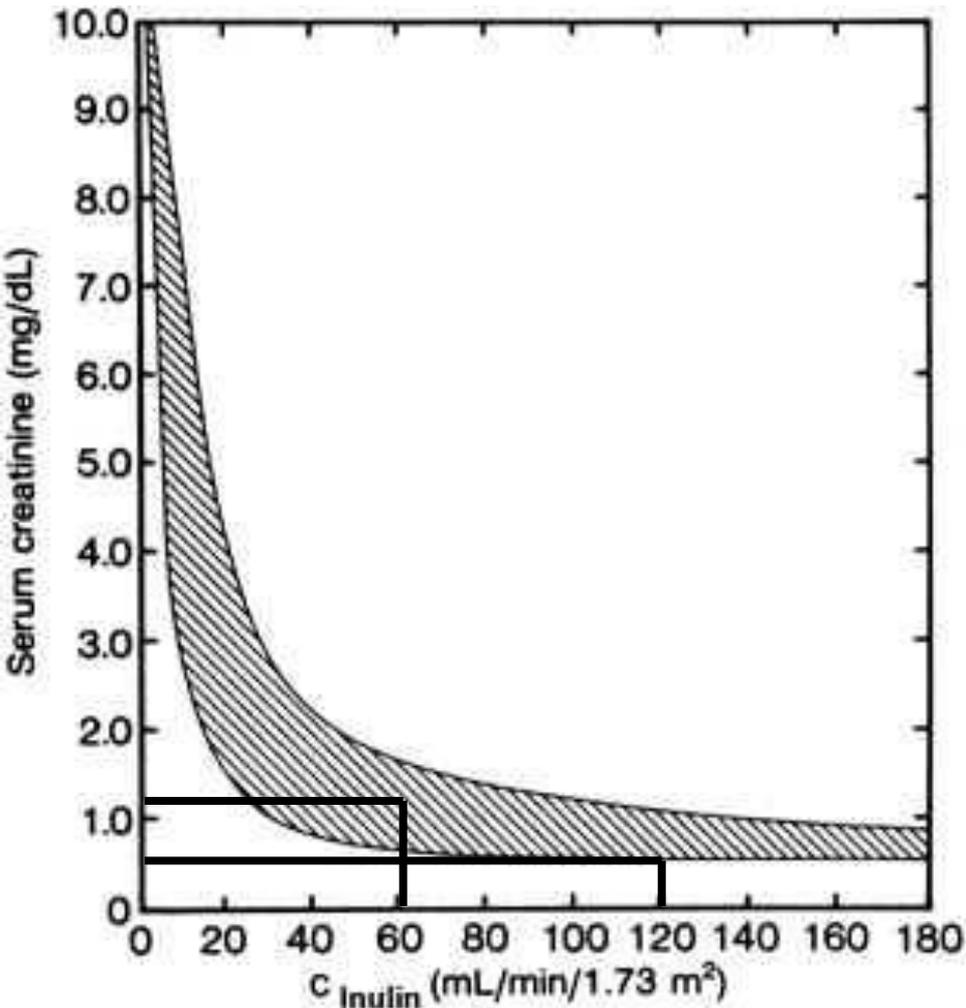




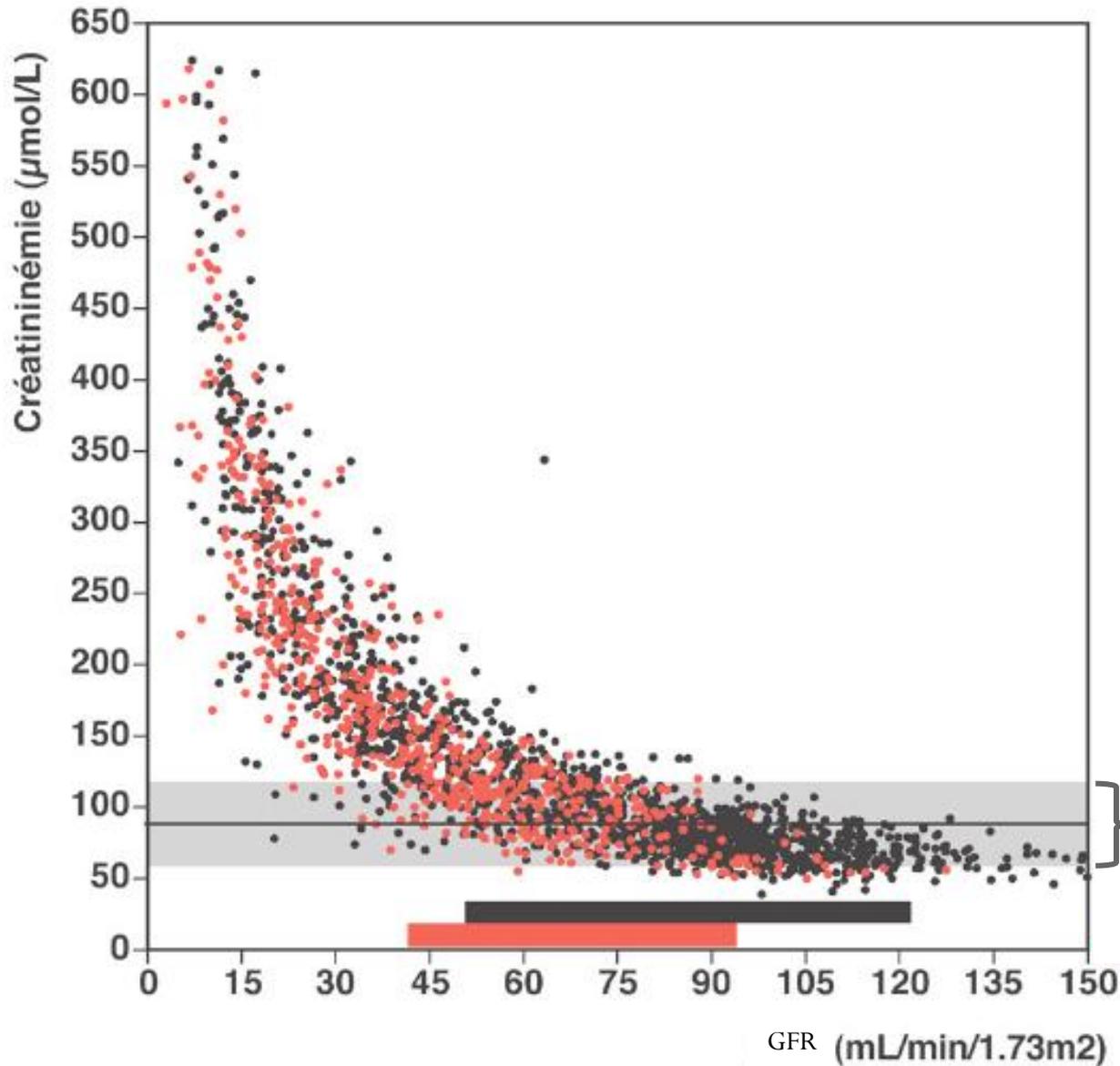
Spécificité

La spécificité de la créatinine est satisfaisante: il y a peu d'exemples de variation de la créatinine en dehors des atteintes rénales (sauf cas particuliers d'amaigrissements rapides ou de jeûnes prolongés)

CHU de Liège La sensibilité de la créatinine est exécrationnelle!



La relation créatinine – DFG est exponentielle: une augmentation de la concentration de la créatinine sérique de 0.6 à 1.2 mg/dL reflète une diminution de DFG de 50 % alors qu'un accroissement de 5 à 7 mg/dl reflète une chute de DFG de 15 à 20 ml/min « seulement »



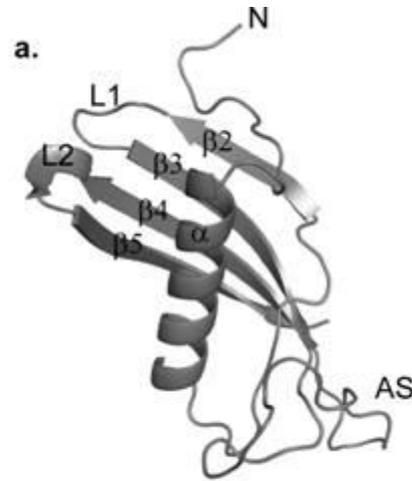
NephroTest Cohort (France)
 Which GFR for patients with
 serum creatinine measured at
 80 $\mu\text{mol/L}$ (0.9 mg/dL)?

IC 95% for subjects <65 years old
 IC 95% for subjects >65 years old

S. Creatinine lab
 normality range

With the kind permission of Marc Froissart

La cystatine C



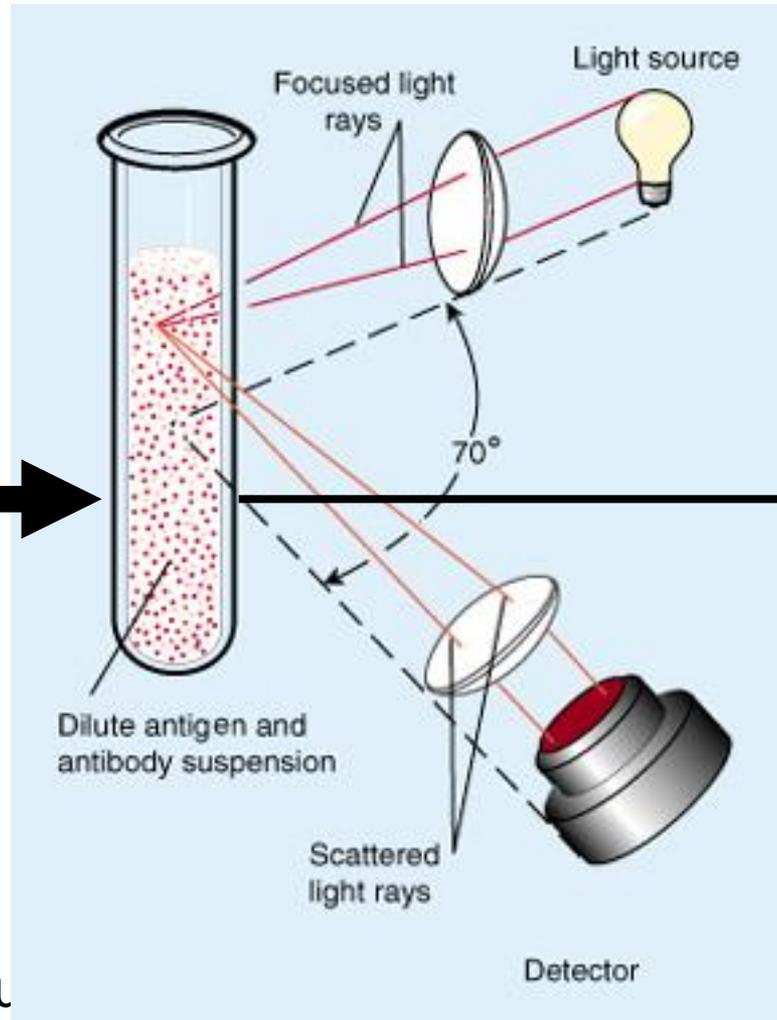
La cystatine C

- Petit peptide produit par toutes les cellules nucléées, appartenant à ma famille des inhibiteurs de cystéine-protéase
- Librement filtrée au niveau du glomérule et est entièrement réabsorbée et catabolisée dans les tubules (→ concentration urinaire <<< chez le sujet sain)
- $\frac{1}{2}$ vie plasmatique d'environ 2 heures.

Méthodes de dosage: techniques immunométriques

Turbidimétrie
(**PETIA**)

Thermo/Kone
Dako/Architect
Dako/Olympus
Gentian/Architect
Roche TinaQuant/Modu



Néphéломétrie
(**PENIA**)

Siemens (BN2,
Prospec, Vista)
Beckman Immage

Interférences analytiques

- Beaucoup moindres que la créatinine!
→ Pas d'interférence de la bilirubine, de l'hémoglobine, des triglycérides, des sucres,...

Variations physiologiques

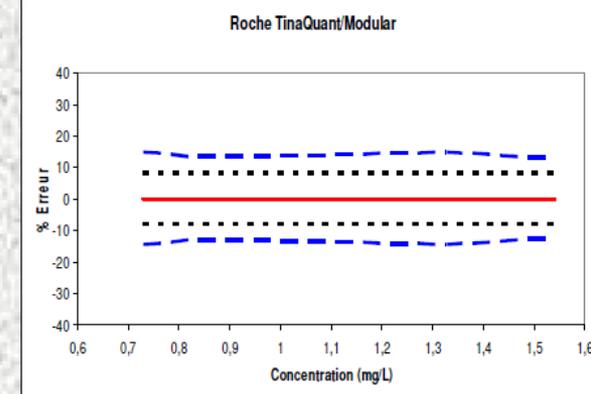
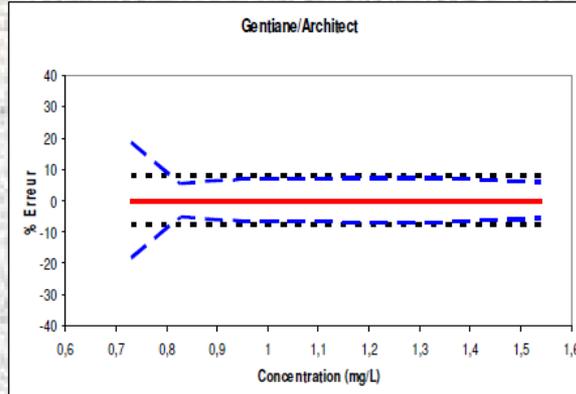
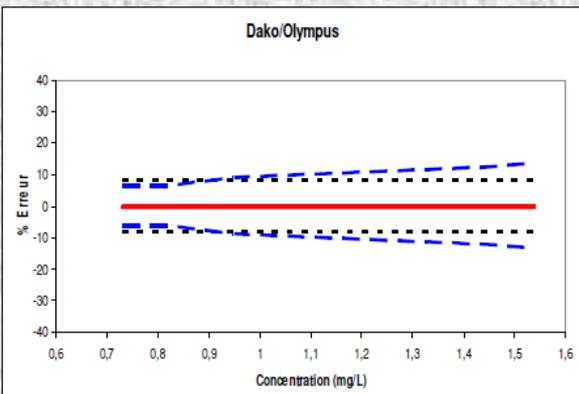
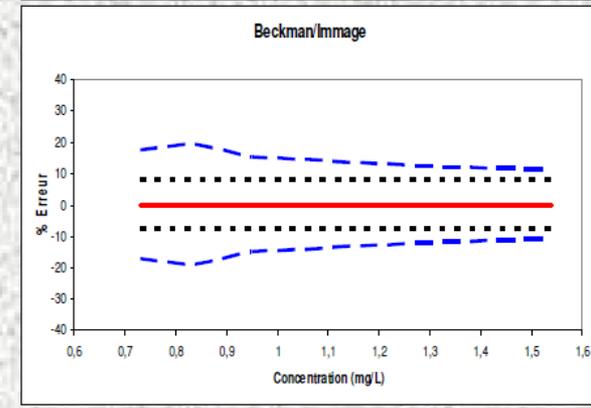
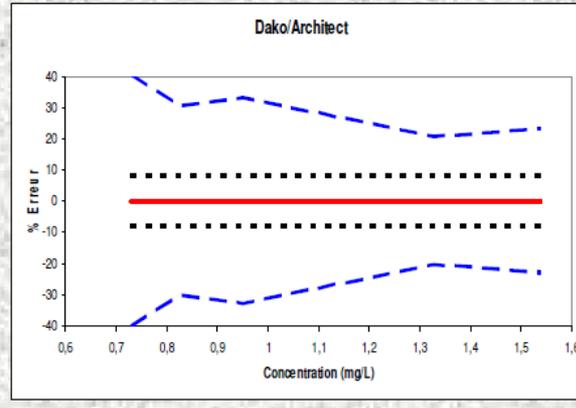
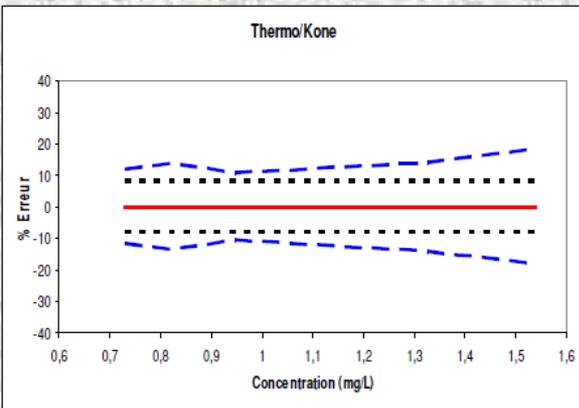
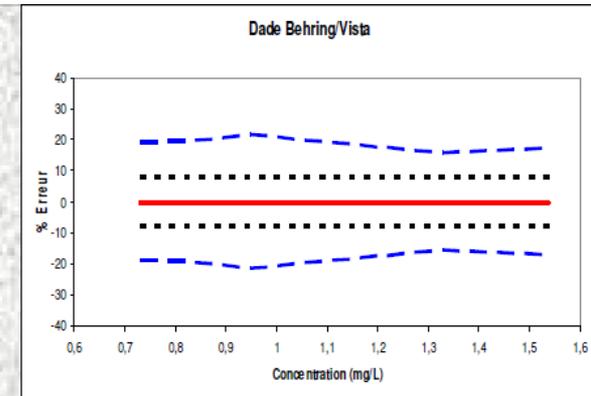
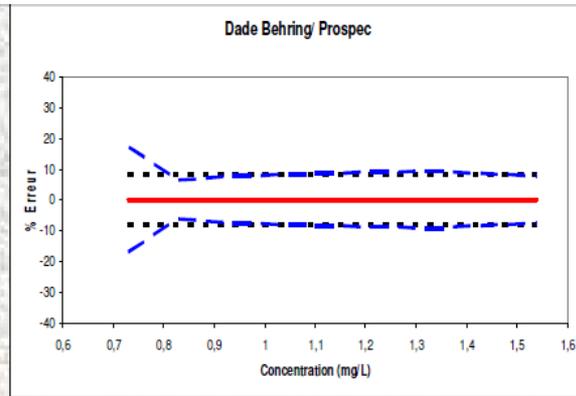
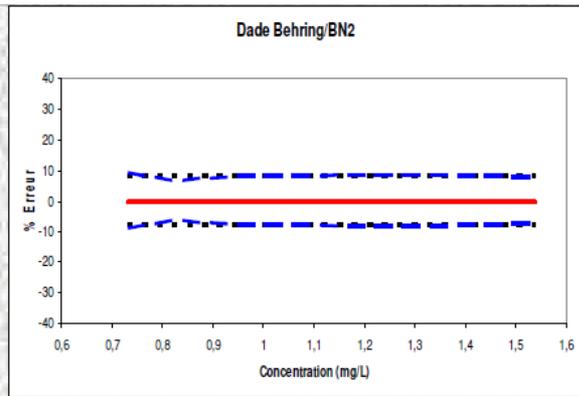
- Age, sexe, ethnie: entre 1 et 18 ans, les valeurs sont très stables et proches de celles de l'adulte! La variation inter-sexe est faible. Une légère augmentation est observée au cours du vieillissement
- La concentration en CysC ne varie pas en fonction de la masse musculaire
- Grossesse: pas de variation significative

Spécificité et sensibilité

- La CysC a une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que la créatinine
- Quelques soucis, cependant:
 - corticoïdes (augmentations transitoires?)
 - inflammation (augmentation)
 - interprétation délicate chez hypo/hyperthyroïdiens

Problème majeur de la cystatine:

- Prix!!! Il faut compter dans le meilleur des cas un coût de 2.0 euros (soit 10 fois plus cher qu'une créat...enzymatique)
 - Non remboursé en Belgique
 - Nécessité de disposer d'un néphélomètre/turbidimètre...24 heures sur 24 car analyse du menu « urgences »
- Peu de succès, sauf cas particuliers (cirrhose, enfants,...)



Short Communication

First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC

Anders Grubb¹, Søren Blirup-Jensen¹, Veronica Lindström¹, Camilla Schmidt¹, Harald Althaus² and Ingrid Zegers^{3,*} on behalf of the IFCC Working Group on Standardisation of Cystatin C (WG-SCC)

¹ Department of Clinical Chemistry, University Hospital, Lund, Sweden

² Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Germany

³ Institute for Reference Materials and Measurements, Joint Research Centre, European Commission, Geel, Belgium

Abstract

alone for the estimation of GFR (1, 2). In particular, cystatin C could be used for children and elderly patients with low muscle mass and with early stage kidney disease, where serum creatinine measurements do not perform well. Additionally, cystatin C is used as a marker for cardiovascular risk and pre-eclampsia (3, 4).

Knowledge of the GFR is of crucial importance in the management of patients. In addition, to a general evaluation of the kidney function, a more accurate assessment is valuable on many occasions, e.g., to allow for the correct dosage of drugs cleared by the kidneys, to detect early impairment in renal function, to prevent further deterioration, to manage renal transplant patients, and for the use of contrast media

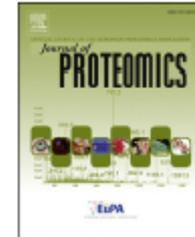


ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/jprot



Determination of Cystatin C in human serum by isotope dilution mass spectrometry using mass overlapping peptides



Ana González-Antuña^a, Pablo Rodríguez-González^{a,*}, Rudiger Ohlendorf^b, André Henrion^b, Vincent Delatour^c, J. Ignacio García Alonso^a

^aDepartment of Physical and Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Oviedo, Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Spain

^bPhysikalisch-Technische Bundesanstalt, Bundesallee 100, D-38116 Braunschweig, Germany

^cLaboratoire National de Métrologie et d'Essais (LNE), Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 June 2014

Accepted 14 September 2014

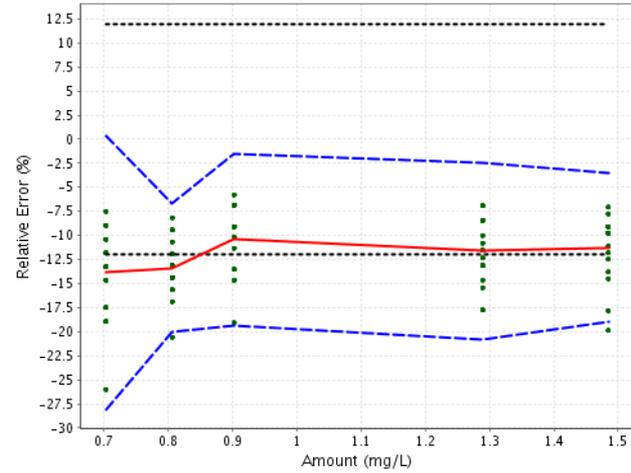
ABSTRACT

We propose a peptide-based isotope dilution mass spectrometry approach for Cystatin C determination in human serum samples, a clinical marker for renal status for which backup by

To be continued...

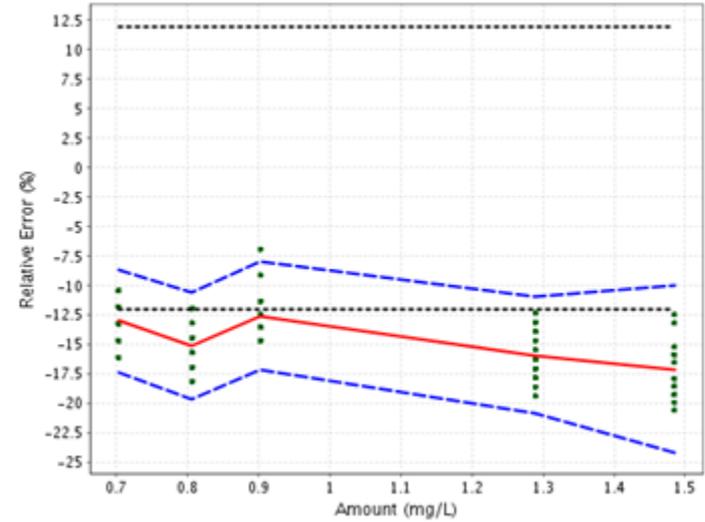
BN2

Accuracy Profile



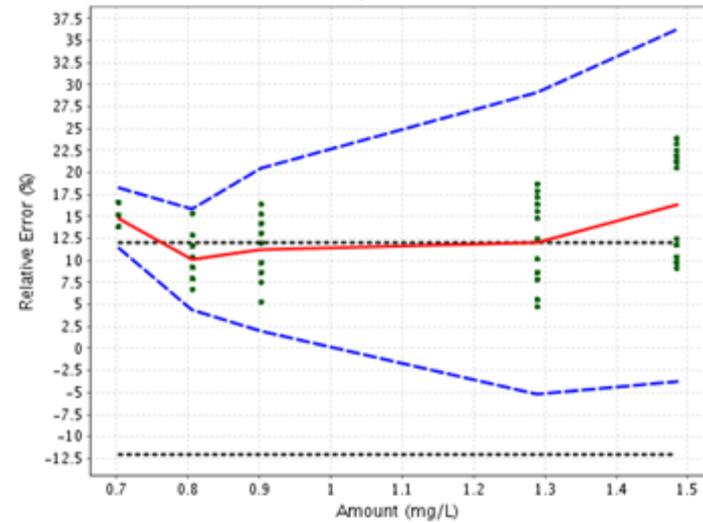
Vista

Accuracy Profile



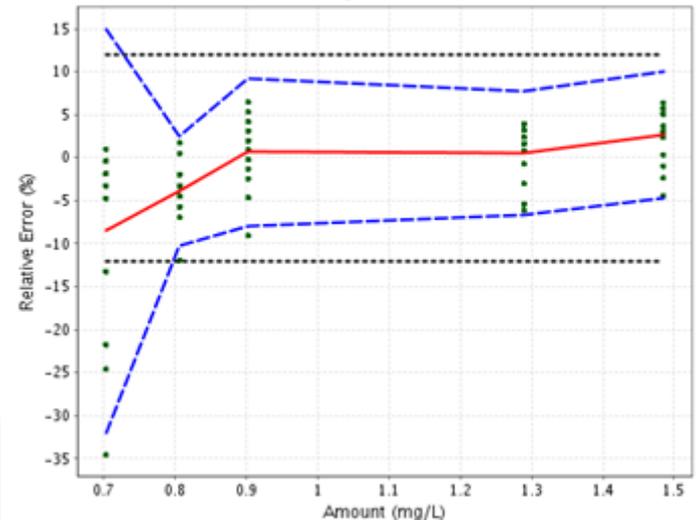
DAKO/Olympus

Accuracy Profile



Gentian/Architect

Accuracy Profile



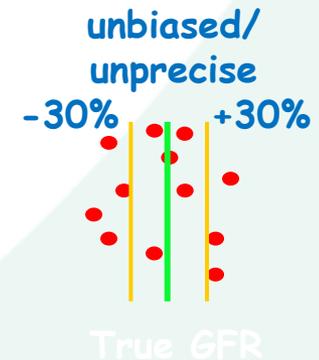
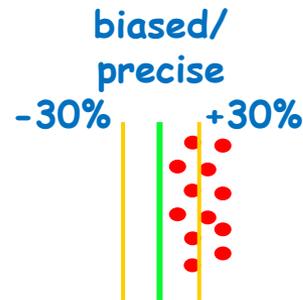
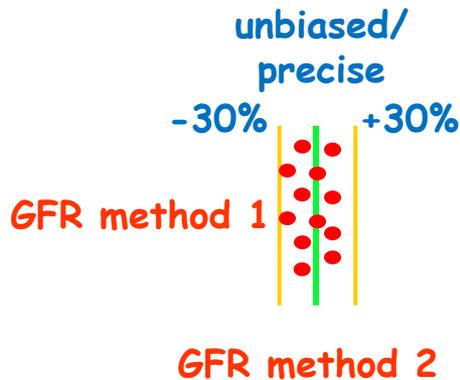
Evaluation du DFG à partir de formules basées sur la créatinine, la cystatine ou les deux

Formules

- Clairance de la créatinine
- Formule de Cockcroft et Gault
- Formule du MDRD (Modified Diet in Renal Disease)
- Formule du CKD-EPI
- Formule du CKD-EPI mixte
- BIS equation
- Cas particuliers

Statistics

- Good correlation: a “*sine qua non*” condition but insufficient
- Bias: mean difference between two values = the systematic error
- Precision: SD around the bias = the random error
- Accuracy 30% = % of eGFR between $\pm 30\%$ of measured GFR



La clairance de la créatinine

Représente le volume fictif de plasma totalement épuré de créatinine par minute

clearance = $U \times V / P$ en ml/min

(valeur de référence : 90 à 130 ml/min)

U : concentration urinaire en créatinine

V : débit urinaire en ml/min

P : concentration plasmatique en créatinine

diurèse : 1500 ml soit 1 ml/min

concentration plasmatique en créatinine : 0.011 g/l

concentration urinaire en créatinine : 1.2 g/l

clearance : $1 \times 1.2 / 0.011 = 109$ ml/min

La clairance de la créatinine n'est plus recommandée pour estimer le DFG car:

- Sécrétion tubulaire de la créatinine de 10 à 40 %
- Erreurs dans la récolte

Variabilité énorme

22 et 27% pour les « entraînés »

50 – 70 % pour les autres

- Mais: reste intéressant pour la nutrition (sel et protéines)

Creatinine clearance

- The Cockcroft original study
- Final sample n=249
- But the starting sample was 505 with 2 available creatinine clearance in medical wards
- Exclusion of 49% (!) because :
 1. Variability of serum creatinine > 20%: n=29
 2. Creatinine excretion/24 h < 10 mg/d: n=8
 3. Inadequate (?) data: n=65
 4. Variability of creatinine excretion > 20%: n=173
(34%)

Table 1. MDRD study equations and Cockcroft equation commonly used for GFR estimation

Cockcroft and Gault

$$\text{GFR (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)}}{7.2 \times \text{SCr (mg/dl)}} \times 0.85 \text{ if woman}$$

4-Variable MDRD study equation

$$\begin{aligned} \text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = & \\ & 186 \times \text{SCr (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if woman)} \\ & \times 1.21 \text{ for Black-American} \\ & \times 0.763 \text{ for Japanese} \\ & \times 1.233 \text{ for Chinese} \end{aligned}$$

4-Variable MDRD study equation (IDMS traceable)

$$\begin{aligned} \text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = & \\ & 175 \times \text{SCr (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if woman)} \\ & \text{(same ethnicity correction factors)} \end{aligned}$$

Formules du CKD-EPI:

Equations expressed for specified sex and serum creatinine level

Gender	Serum creatinine	Equation for estimating GFR
Female	≤ 0.7 mg/dl (≤ 62 μmol/l)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}}$ [× 1.159 if black]
Female	> 0.7 mg/dl (> 62 μmol/l)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$ [× 1.159 if black]
Male	≤ 0.9 mg/dl (≤ 80 μmol/l)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}}$ [× 1.159 if black]
Male	> 0.9 mg/dl (> 80 μmol/l)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$ [× 1.159 if black]

Equations expressed for serum cystatin C level

	Serum cystatin C	Equation for estimating GFR
Female or male	≤ 0.8 mg/l	$133 \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}}$ [× 0.932 if female]
Female or male	> 0.8 mg/l	$133 \times (\text{SCysC}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}}$ [× 0.932 if female]

Gender	Serum creatinine	Serum cystatin C	Equation for estimating GFR
Female	≤ 0.7 mg/dl (≤ 62 μmol/l)	≤ 0.8 mg/l	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$ [× 1.08 if black]
		> 0.8 mg/l	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [× 1.08 if black]
Female	> 0.7 mg/dl (> 62 μmol/l)	≤ 0.8 mg/l	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$ [× 1.08 if black]
		> 0.8 mg/l	$130 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [× 1.08 if black]
Male	≤ 0.9 mg/dl (≤ 80 μmol/l)	≤ 0.8 mg/l	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$ [× 1.08 if black]
		> 0.8 mg/l	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [× 1.08 if black]
Male	> 0.9 mg/dl (> 80 μmol/l)	≤ 0.8 mg/l	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$ [× 1.08 if black]
		> 0.8 mg/l	$135 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [× 1.08 if black]

Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older

Elke S. Schaeffner, MD, MS*; Natalie Ebert, MD, MPH*; Pierre Delanaye, MD, PhD; Ulrich Frei, MD; Jens Gaedeke, MD; Olga Jakob; Martin K. Kuhlmann, MD; Mirjam Schuchardt, PhD; Markus Tölle, MD; Reinhard Ziebig, PhD; Markus van der Giet, MD; and Peter Martus, PhD

Background: In older adults, current equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) are not validated and may misclassify elderly persons in terms of their stage of chronic kidney disease.

Objective: To derive the Berlin Initiative Study (BIS) equation, a novel estimator of GFR in elderly participants.

Design: Cross-sectional. Data were split for analysis into 2 sets for equation development and internal validation.

Setting: Random community-based population of a large insurance company.

Participants: 610 participants aged 70 years or older (mean age, 78.5 years).

Intervention: Iohexol plasma clearance measurement as gold standard

Results: The new BIS2 equation yielded the smallest bias followed by the creatinine-based BIS1 and Cockcroft–Gault equations. All other equations considerably overestimated GFR. The BIS equations confirmed a high prevalence of persons older than 70 years with a GFR less than 60 mL/min per 1.73 m² (BIS1, 50.4%; BIS2, 47.4%; measured GFR, 47.9%). The total misclassification rate for this criterion was smallest for the BIS2 equation (11.6%), followed by the cystatin C equation 2 (15.1%) proposed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Among the creatinine-based equations, BIS1 had the smallest misclassification rate (17.2%), followed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (20.4%).

Limitation: There was no validation by an external data set.

Conclusion: The BIS2 equation should be used to estimate GFR in persons aged 70 years or older with normal or mild to moderately

The following equations were used to estimate GFR (creatinine was measured in mg/dL, and cystatin C was measured in mg/L):

BIS1: $3736 \times \text{creatinine}^{-0.87} \times \text{age}^{-0.95} \times 0.82$ (if female)

BIS2: $767 \times \text{cystatin C}^{-0.81} \times \text{creatinine}^{-0.40} \times \text{age}^{-0.57} \times 0.87$ (if female)

	Cockcroft	MDRD
Population	Canada 1976	USA 1999
N	249	1628
GFR moyenne	73	40
Référence	Clairance créatinine	iothalamate
Assay	Jaffe	Jaffe cinétique
% femme	4	40
% black	0 (?)	12
Age moyen	18-92	51
Poids moyen	72	79.6
Correction par BSA	non	oui
Accuracy	67% dans 20%	90% dans 30%

Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function

Marc Froissart,^{*†§} Jerome Rossert,^{†||} Christian Jacquot,^{‡§} Michel Paillard,^{*†§} and Pascal Houillier^{*†§}

^{*}Department of Physiology and Biophysics, Georges Pompidou Hospital (AP-HP); [†]INSERM U652 and IFR 58;

[‡]Department of Nephrology, Georges Pompidou Hospital (AP-HP); [§]René Descartes Medical School, Paris V University; and ^{||}Paris VI University, Paris, France

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study population^a

	Overall (n = 2095)	Female (n = 863)		Male (n = 1232)	
		Age <65 (n = 630)	Age ≥65 (n = 233)	Age <65 (n = 870)	Age ≥65 (n = 362)
Plasma creatinine (mg/dl)	1.69 ± 1.25 (1.24/0.91–2.01)	1.29 ± 1.06 (0.91/0.75–1.39)	1.58 ± 1.12 (1.22/0.89–1.94)	1.79 ± 1.31 (1.31/0.97–2.10)	2.22 ± 1.27 (1.77/1.31–2.75)
GFR (ml/min per 1.73 m ²)	61.1 ± 32.7 (59.8/33.6–87.3)	72.2 ± 34.1 (79.0/41.2–97.6)	48.3 ± 26.0 (45.8/27.3–64.2)	64.0 ± 32.5 (65.7/35.5–90.0)	43.3 ± 22.9 (41.9/23.0–60.4)
Age (y)	52.8 ± 16.5 (53.2/40.2–66.7)	43.5 ± 12.2 (44.8/34.8–53.2)	72.9 ± 5.1 (73.0/68.7–76.1)	46.0 ± 12.3 (47.9/36.6–56.0)	72.5 ± 4.8 (72.2/68.3–75.4)
Weight (kg)	70.7 ± 15.3 (69.4/60.0–80.0)	62.7 ± 15.0 (60.0/53.0–69.2)	64.5 ± 11.1 (64.0/56.0–72.0)	76.1 ± 14.1 (75.2/67.0–84.3)	75.8 ± 13.2 (74.4/67.0–82.6)
Height (cm)	167 ± 9 (168/161–174)	161 ± 7 (161/157–166)	157 ± 6 (156/152–160)	173 ± 7 (173/169–178)	170 ± 7 (170/165–174)
BSA (m ²)	1.79 ± 0.21 (1.79/1.64–1.93)	1.65 ± 0.18 (1.63/1.54–1.75)	1.64 ± 0.14 (1.64/1.54–1.74)	1.90 ± 0.18 (1.89/1.78–2.01)	1.87 ± 0.17 (1.85/1.76–1.97)
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 4.8 (24.7/22.0–27.8)	24.1 ± 5.8 (22.8/20.6–26.7)	26.3 ± 4.4 (26.2/23.0–29.3)	25.3 ± 4.2 (25.0/22.5–27.7)	26.2 ± 4.4 (25.8/23.8–28.2)

^aData are given as mean ± SD (median/interquartile range). BSA, body surface area; BMI, body mass index.

Table 3. Bias, precision, and accuracy of the MDRD and CG formulas^a

	N	Bland and Altman (ml/min per 1.73 m ²)		Accuracy within (% of Subjects)			CRMSE (ml/min per 1.73 m ²)
		Bias	Precision	15%	30%	50%	
MDRD formula							
high GFR ^b	1044	-3.3	17.2	61.3	92.4	98.8	17.5
low GFR ^c	1051	1.3	8.5	54.8	82.9	93.3	8.6
overall	2095	-1.0	13.7	58.0	87.2	96.0	13.8
CG formula							
high GFR ^b	1044	0.4	19.4	56.1	88.0	97.4	19.4
low GFR ^c	1051	3.5	9.7	41.2	69.0	85.2	10.3
overall	2095	1.9	15.4	48.7	78.5	91.3	15.5

^aResults obtained with these formulas were compared with GFR values obtained by measuring the renal clearance of ⁵¹Cr EDTA. Bias is defined as the mean difference between estimated and measured GFR. Precision is 1 SD of bias. Accuracy was assessed by determining the percentage of subjects who did not deviate >15, 30, and 50% from measured GFR and by calculating the combined root mean square error (CRMSE).

^bMeasured GFR ≥60 ml/min per 1.73 m².

^cMeasured GFR <60 ml/min per 1.73 m².

MDRD: strengths

- Large sample
- Iothalamate
- Automatic results by the lab
- External validations

MDRD: the limitations

- Increased bias and less precision in high GFR
- Non negligible proportion of subjects with “normal” GFR classified as CKD (<60 mL/min/1.73 m²)
- Trend to underestimate GFR in young women

The new CKD-EPI equation

ARTICLE

Annals of Internal Medicine

A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate

Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS; Christopher H. Schmid, PhD; Yaping (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD; Paul Eggers, PhD; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*

Ann Intern Med. 2009;150:604-612.

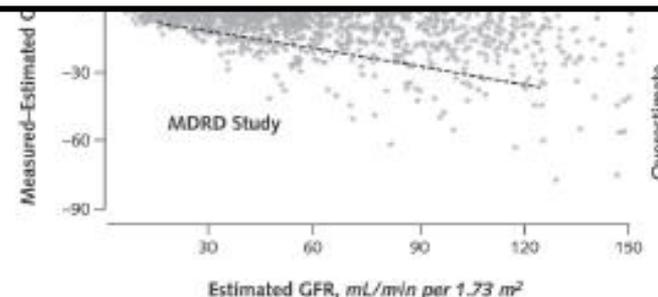
Table 2. The CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale*

Race and Sex	Serum Creatinine Level, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Equation
Black		
Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
White or other		
Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

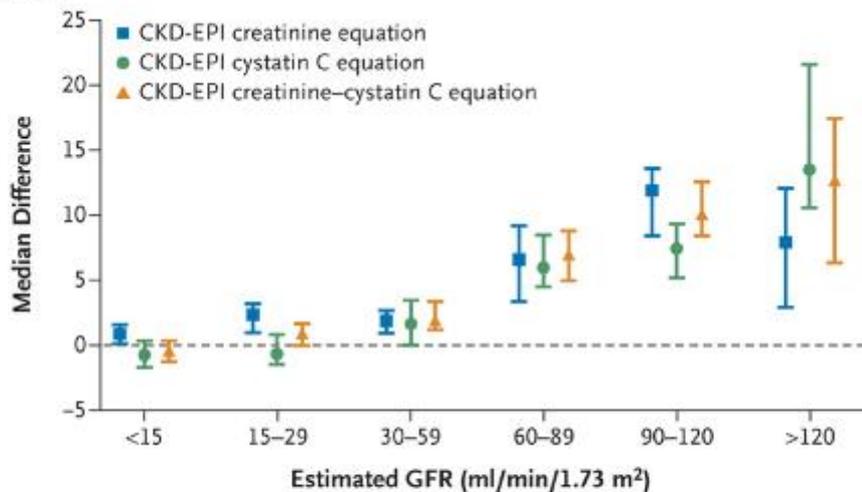
- CKD-EPI
- Development dataset: n=5504
- Internal validation: n=2750
- External validation: n=3896
- Creatinine calibrated (different ways)
- Median GFR in the development = 68 mL/min/1.73 m²

Table 3. Comparison of the CKD-EPI and MDRD Study Equations in Estimating Measured GFR in the Validation Data Set*

Variable and Equation	All Patients	Patients With Estimated GFR <60 mL/min per 1.73 m ²	Patients With Estimated GFR ≥60 mL/min per 1.73 m ²
Median difference (95% CI), mL/min per 1.73 m²†			
CKD-EPI	2.5 (2.1–2.9)	2.1 (1.7–2.4)	3.5 (2.6–4.5)
MDRD Study	5.5 (5.0–5.9)	3.4 (2.9–4.0)	10.6 (9.8–11.3)
Interquartile range for differences (95% CI), mL/min per 1.73 m²‡			
CKD-EPI	16.6 (15.9–17.3)	11.3 (10.7–12.1)	24.2 (22.8–25.3)
MDRD Study	18.3 (17.4–19.3)	12.9 (12.0–13.6)	25.7 (24.4–27.1)
P₂₀ (95% CI), %§			
CKD-EPI	84.1 (83.0–85.3)	79.9 (78.1–81.7)	88.3 (86.9–89.7)
MDRD Study	80.6 (79.5–82.0)	77.2 (75.5–79.0)	84.7 (83.0–86.3)
Root mean square error (95% CI)			
CKD-EPI	0.250 (0.241–0.259)	0.284 (0.270–0.298)	0.213 (0.203–0.223)
MDRD Study	0.274 (0.265–0.283)	0.294 (0.280–0.308)	0.248 (0.238–0.258)



A Bias



B Accuracy

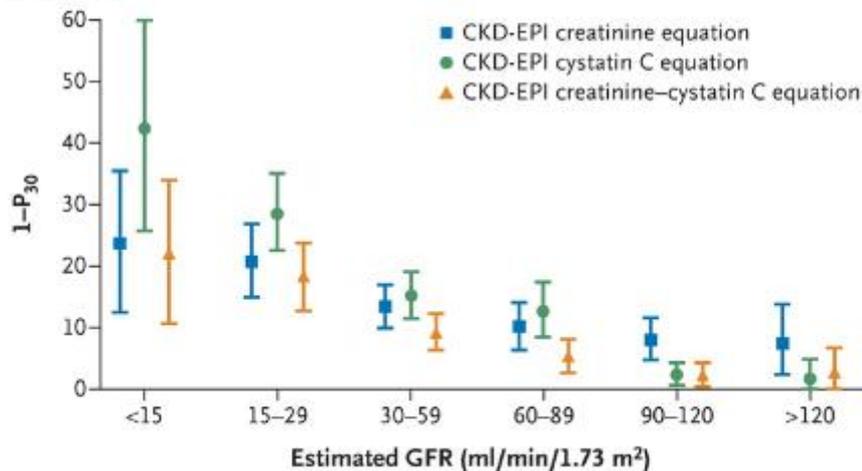


Figure 1. Performance of Three Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate (GFR).

Panel A shows the median difference between measured and estimated GFR. The bias is similar with the equation using creatinine alone, the equation using cystatin C alone, and the combined creatinine-cystatin C equation. Panel B shows the accuracy of the three equations with respect to the percentage of estimates that were greater than 30% of the measured GFR ($1-P_{30}$). I bars indicate 95% confidence intervals.

Les formules basées sur la créatinine et/ou la cystatine

Avantage de la simplicité: résultat automatique donné par la biologie clinique

Restent non applicable dans les populations où la créatinine/cystatine sérique sont réellement très imprécises (obèse, « maigre », amputés, soins intensifs, paraplégiques...)

Estimation exacte de la GFR

Méthodes de référence: injection d'une quantité connue d'un produit filtré au niveau glomérulaire qui n'est ni réabsorbé, ni sécrété au niveau tubulaire.

Détermination de ce produit dans le sérum à 2, 3 et 4 heures, et dans les urines aux mêmes temps.

Calcul de la clearance du produit = DFG

Quand? Détermination du DFG chez donneur de rein, enfants sous chimio, personnes chez qui la créatinine ne reflète pas le DFG (anorexiques, amputés, ascite+++...), monitoring fin du DFG avec médicaments très néphrotoxiques, détermination du DFG en réanimation,...

Méthodes utilisées: Iohexol, Iothalamate, Inuline,...

Contre-indication: allergie à l'iode (pour Iohexol et Iothalamate)

Description du cas clinique

- Homme 53 ans, pompier professionnel.
- Pratique une activité sportive intensive, 3 à 4 fois par semaine.
- Accepte de participer, comme volontaire sain, à une étude pharmaceutique
- « Recalé » car sa fonction rénale, estimée par la formule de MDRD (étude pharmacologique) a été évaluée à **56** ml/min (créatinine = **1.40** mg/dL)
- Reste de la bio sans particularité, pas d'antécédents, pas de médicaments
- Vient vous trouver en consultation

Quelle attitude adopter?

- Vous n'y faites pas attention
- Vous l'envoyez chez le néphrologue
- Vous retestez la créatinine
- Vous faites une analyse d'urines puis vous envoyez chez le néphrologue si les urines sont anormales.
- Vous utilisez une autre formule pour estimer le DFG.

Quelle attitude adopter?

- Vous n'y faites pas attention
- Vous l'envoyez chez le néphrologue
- Vous retestez la créatinine
- Vous faites une analyse d'urines puis vous envoyez chez le néphrologue si les urines sont anormales.
- Vous utilisez une autre formule pour estimer le DFG.

Redoser la créatinine!

Grande variabilité des méthodes Jaffe, le plus souvent utilisées, par rapport aux méthodes enzymatiques et ce, spécialement dans les valeurs « normales » ou subnormales de la créatinine.

La créatinine est confirmée par méthode enzymatique à 1.26 mg/dL, qui donne un MDRD à 60 ml/min/1.73m²

Mesure du DFG par la technique de la clearance à l'iohexol

CYTOLOGIE SANGUINE					
Hématocrite (T-5)	42.5	%	39.5 - 50.0	✓	18/11/2014 15:59 (C)
Volume globulaire (T-5)	90.6	fl	83.7 - 100.8	✓	18/11/2014 15:59 (C)
Valeur globulaire (T-5)	30.5	pq	27.9 - 33.3	✓	18/11/2014 15:59 (C)
Concentration moyenne Hb (T-5)	33.6	q/dL	31.0 - 36.2	✓	18/11/2014 15:59 (C)
ORIENTATION GENERALE					
Créatinine (Nouv.unité)	+ 1.26	mg/dL	0.72 - 1.18	✓	18/11/2014 16:20 (C)
Estimation du GFR (MDRD)	- 60	ml/min	> 60	✓	18/11/2014 16:20 (C)
GFR commentaire	voir ci-dessous			✓	18/11/2014 16:20 (C)
Non valable pour les patients obèses. Résultat à corriger par un facteur 1.210 pour les patients africains. Formule non validée pour les patients de plus de 70 ans.					
Estimation du GFR (CKD-EPI)	65	ml/min/1.73m ²		✓	18/11/2014 16:20 (C)
Résultat à multiplier par 1.159 pour la population noire					
Estimation du GFR (CKD-EPI-CYSTATINE)	85	ml/min/1.73m ²		✓	21/11/2014 12:31 (C)
Estimation du GFR (CKD-EPI-CR-CYSC)	75	ml/min/1.73m ²		✓	21/11/2014 12:31 (C)
Résultat à multiplier par 1.08 pour la population noire					
Cystatine C (T-5)	0.95	mg/L	0.62 - 1.11	✓	21/11/2014 12:31 (C)
Attention, modification des valeurs de référence à partir du 16 juin 2014 suite à la restandardisation de l'analyse					
TESTS DYNAMIQUES					
Iohexol (dynamique) (T-5)	<8.7	µg/ml		✓	27/11/2014 17:50 (C)
Iohexol (dynamique) (T120)	68.4	µg/ml		✓	27/11/2014 17:50 (C)
Iohexol (dynamique) (T180)	48.4	µg/ml		✓	27/11/2014 17:50 (C)
Iohexol (dynamique) (T240)	35.4	µg/ml		✓	27/11/2014 17:50 (C)
Iohexol (dynamique) (T300)	27.6	µg/ml		✓	27/11/2014 17:50 (C)
Clairance plasmatique Iohexol	93	ml/min		✓	27/11/2014 17:50 (C)
Clairance plasmatique Iohexol indexée	88	ml/min/1.73m ²		✓	27/11/2014 17:50 (C)

Conclusions

Élévation aspécifique de la
créatinine chez un sujet sportif
avec masse musculaire
importante.

Cas n°2

Jeune femme de 33 ans présentant des « créatinines fluctuantes » suite à lymphome B traité lorsqu'elle avait 2 ans $\frac{1}{2}$ par chimio et radiothérapie.

44 kgs 1m60 BMI=17.1

Créatinine du jour: 1.16 mg/dL (0.55-1.02 mg/dL).

CYTOLOGIE SANGUINE

Hématocrite (-T5)	-	30.8	%	35.8 - 45.5	✓	08/12/2014 16:21 (C)
Volume globulaire (-T5)		93.1	fl	83.7 - 100.8	✓	08/12/2014 16:21 (C)
Valeur globulaire (-T5)		29.6	pq	27.9 - 33.3	✓	08/12/2014 16:21 (C)
Concentration moyenne Hb (-T5)		31.8	q/dL	31.0 - 36.2	✓	08/12/2014 16:21 (C)

ORIENTATION GENERALE

Créatinine (Nouv.unité)	+	1.16	mq/dL	0.55 - 1.02	✓	08/12/2014 17:50 (C)
Estimation du GFR (MDRD)	-	54	ml/min	> 60	✓	08/12/2014 17:50 (C)
GFR commentaire		voir ci-dessous			✓	08/12/2014 17:50 (C)

Non valable pour les patients obèses. Résultat à corriger par un facteur 1.210 pour les patients africains. Formule non validée pour les patients de plus de 70 ans.

Estimation du GFR (CKD-EPI)		62	ml/min/1.73m ²		✓	08/12/2014 17:50 (C)
Résultat à multiplier par 1.159 pour la population noire						
Estimation du GFR (CKD-EPI-CYSTATINE)		56	ml/min/1.73m ²		✓	09/12/2014 15:02 (C)
Estimation du GFR (CKD-EPI-CR-CYSC)		57	ml/min/1.73m ²		✓	09/12/2014 15:02 (C)

Résultat à multiplier par 1.08 pour la population noire

Cystatine C (-T5)	+	1.32	mq/L	0.62 - 1.11	✓	09/12/2014 15:02 (C)
-------------------	---	-------------	------	-------------	---	----------------------

TESTS DYNAMIQUES

Iohexol (dynamique) (-T5)		<8.7	µq/ml		✓	16/12/2014 19:02 (C)
Iohexol (dynamique) (T120)		159.2	µq/ml		✓	16/12/2014 19:02 (C)
Iohexol (dynamique) (T180)		121.6	µq/ml		✓	16/12/2014 19:02 (C)
Iohexol (dynamique) (T240)		95.6	µq/ml		✓	16/12/2014 19:02 (C)
Iohexol (dynamique) (T300)		78	µq/ml		✓	16/12/2014 19:02 (C)
Clairance plasmatique Iohexol		37	ml/min		✓	16/12/2014 19:02 (C)
Clairance plasmatique Iohexol indexée		46	ml/min/1.73m ²		✓	16/12/2014 19:02 (C)

Conclusions

Insuffisance rénale de type 3b.

Les formules surestiment la fonction rénale dans ce cas-ci.

Patiente à suivre en néphrologie

Fonction rénale réduite suite à la chimio,
à préserver.

Take-home messages

- MDRD ou CKD-EPI sont meilleurs que Cockcroft, mais limitations!
- MDRD a tendance à sous-estimer le GFR
- Cockcroft est le + imprécis
- Importance de connaître les limitations analytiques et cliniques
- Importance de la mesure précise de la GFR