

Velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR): fonte di informazioni o fattore di confusione?

Ferruccio Ceriotti

Diagnostica e Ricerca San Raffaele, Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano

La lettura dei risultati del questionario sullo stato dell'arte della misurazione della creatininemia e della stima del filtrato glomerulare renale (eGFR) distribuito ai soci SIBioC del Piemonte (1) (primo di una serie di questionari simili, come ad es. quello inviato recentemente ai soci SIBioC della Lombardia o quello elaborato a livello internazionale a cura della "Task Force on Chronic Kidney Disease" della IFCC) mi ha portato a una serie di riflessioni e considerazioni, che qui brevemente cercherò di illustrare.

In primo luogo mi pare molto positivo il fatto che la maggioranza del (piccolo) gruppo di laboratori che ha risposto al questionario utilizzi metodi di determinazione della creatinina che sono riferibili al metodo di riferimento, anche se ancora relativamente pochi (solo un laboratorio su tre) sono quelli che usano metodi basati su reazioni enzimatiche. Sebbene si possa ipotizzare un "bias" positivo in questo tipo di valutazioni, perché tendono prevalentemente a rispondere coloro che sono più attenti al problema e al passo con le più recenti raccomandazioni scientifiche, rimane il fatto che la rinnovata attenzione al modo di misurazione della creatinina sta portando sicuramente a qualche indubbio progresso, anche se spesso questo è ancora da verificare nella pratica quotidiana. Spiace tuttavia constatare che, a fronte dell'ampia diffusione dei metodi standardizzati, pochissimi laboratori abbiano adottato gli intervalli di riferimento proposti dalla IFCC per questi metodi (2).

Una seconda considerazione, in linea con quanto anche riportato dagli Autori dell'indagine, è che è certamente sorprendente constatare come esista spesso una libera interpretazione delle raccomandazioni preparate dalle società scientifiche o addirittura delle "fughe in avanti". Ad esempio nonostante che a livello internazionale si suggerisca di non esprimere in termini numerici risultati di $eGFR > 60 \text{ mL/min per } 1,73 \text{ m}^2$ (3, 4) o $> 90 \text{ mL/min per } 1,73 \text{ m}^2$ (5), ci si domanda come mai questa indicazione sia trascurata dalla quasi totalità dei laboratori coinvolti nell'indagine. Ancora, se viene raccomandato l'uso della formula derivata dallo studio "Modified Diet in Renal Disease" (MDRD) (6), perché qualche laboratorio già utilizza la formula derivata dalla "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" (CKD-EPI)?

Dopo queste considerazioni, un commento critico diventa inevitabile: promuovendo il calcolo e la refertazione dell'eGFR la nostra professione sta veramente facendo qualcosa a favore dei suoi fruitori (i pazienti) o, invece, non si sta contribuendo ad elevare il livello di confusione sul problema della malattia renale cronica? Il che, in parole più semplici, porta a chiedersi se l'impiego delle formule per l'eGFR è davvero utile.

La letteratura a favore dell'uso delle equazioni per l'eGFR è enorme e autorevolissima (3-7), ma viene il dubbio che forse come laboratori abbiamo accettato l'indicazione proveniente dai colleghi nefrologi senza il necessario spirito critico. Fin dai primi anni '70 sono state descritte moltissime formule per l'eGFR (8-11) e i colleghi nefrologi le hanno da sempre utilizzate; tuttavia, un conto è il loro impiego come un supporto alla valutazione clinica diretta del paziente, un altro è più semplicemente inserire il loro risultato in modo acritico nel referto. A ben pensarci, si sta facendo un "orrore" dal punto di vista metrologico: misuriamo una concentrazione di sostanza (la creatininemia) e refertiamo una velocità di flusso, un'operazione che non è dimensionalmente corretta¹. In fondo sarebbe un po' come misurare il peso di un soggetto e, applicando un adeguato e magari complesso meccanismo di calcolo, refertarne l'altezza. Non ho molti dubbi sul fatto che, tenendo conto di sesso ed età, la correlazione fra l'altezza calcolata in questo modo e l'altezza misurata probabilmente non sarebbe tanto peggiore di quanto l'eGFR derivata dalla creatininemia correla con quella misurata.

Una seconda considerazione, di tipo puramente matematico, è che l'equazione MDRD (ma anche la CKD-EPI) non rappresenta in pratica che il reciproco della concentrazione della creatininemia corretta per sesso ed età. In effetti, se si guardano le elaborazioni eseguite sui dati ottenuti per la definizione della formula MDRD (Figura 14 del riferimento bibliografico 11), ci si accorge che il reciproco della creatininemia (corretto per un fattore) è in grado di predire il valore della GFR con un errore inferiore a $\pm 30\%$ nel 80% dei casi, mentre la formula MDRD lo fa in ~90% dei casi, differenza che non appare poi così marcata. Siccome i fattori biologici, quali sesso ed età, sono già considerati negli intervalli di riferimento, quando correttamente riportati, la cosiddetta

¹Per chi fosse interessato ad approfondire questo aspetto del problema, consiglio di consultare <http://www.bayes.it/pdf/eGFR.pdf> a cura di Marco Besozzi, il cui spirito critico e rigore scientifico hanno dato spunti fondamentali per la preparazione di questo editoriale.

formula MDRD a 4 parametri non utilizza in pratica alcuna variabile aggiuntiva, apparendo più che altro come un "gioco di prestigio" che trasforma, come detto, una grandezza in un'altra. In questo senso, almeno, altre equazioni, come quella di Cockcroft e Gault (12), che utilizzano elementi aggiuntivi come il peso, potevano avere una loro motivazione, anche se oggi la loro efficacia appare ormai limitata per altri importanti motivi (10, 13).

Riflettendo quindi con attenzione, il grande (presunto?) merito dell'equazione MDRD di essere facilmente applicabile anche allo screening della popolazione ambulatoriale, perché richiede la conoscenza di soli 4 parametri, ne rappresenta in realtà un limite. A sostegno di queste riflessioni, Dalton (14) ha recentemente demolito alcune affermazioni (vorrei dire "luoghi comuni") relative alla determinazione della creatinina plasmatica, riprese sistematicamente (e acriticamente) da quasi tutti gli Autori successivi, basate essenzialmente sui risultati di un unico lavoro originale, in cui, in una casistica di soli 171 soggetti con vario grado di insufficienza renale, furono confrontati con il "gold standard" per la valutazione della GFR rappresentato dalla "clearance" dell'inulina le concentrazioni di creatinina sierica e i valori di "clearance" della creatinina (15). In effetti, la comune affermazione che la concentrazione di creatininemia non supera il limite superiore di riferimento fino a quando la funzionalità renale glomerulare non si riduce del 50% deriva proprio da questo lavoro, nel quale questo limite era posto ad un unico valore di 1,4 mg/dL e la creatininemia era espressa con un solo decimale. Nel loro recente studio, Spanaus et al. (16) hanno ben dimostrato che la misura della creatinina sierica è sostanzialmente equivalente a quella della cistatina C o della "β-trace protein" nel valutare la funzionalità renale e che l'eGFR calcolata mediante formula MDRD non è meglio di ognuno di questi tre marcatori. In altri termini, l'uso di metodi standardizzati per la determinazione della creatininemia e di intervalli di riferimento corretti permette sostanzialmente una classificazione clinica adeguata dei pazienti, con prestazioni analoghe a quelle ottenute con la formula per l'eGFR. Ciò è anche supportato da una serie di dati sperimentali, in cui appare sostanzialmente assente il vantaggio che darebbe l'uso della formula. Kallner et al. (17) ritengono anzi che ci sia un significativo incremento dell'incertezza introdotta dai vari fattori che intervengono nel calcolo dell'eGFR, mentre Pottel e Martens (18) affermano testualmente che "i vari stadi della malattia renale cronica possono essere ridefiniti dalla sola creatininemia, con una concordanza del 97,5%". Questi Autori affermano anche che le formule per l'eGFR non aggiungono informazioni e che, dati i limiti nella loro applicazione, la creatininemia da sola risulta più utile per la diagnosi e la classificazione della malattia renale cronica.

Si potrebbe obiettare che comunque, con tutti i limiti sopra elencati, la formula fornisce un numero facile da leggere, con un'interpretazione univoca in base ad un

consenso internazionale, semplificando il lavoro del clinico e portando alla luce casi di insufficienza renale cronica iniziale che altrimenti rischierebbero di passare inosservati. Le controdeduzioni che si possono fare sono di due tipi: la prima è che il messaggio è sì chiaro, ma in un certo numero di casi potrebbe essere fuorviante; la seconda deriva proprio dai risultati dell'indagine regionale, che dimostrano come il risultato della formula sia gestito in modo tutt'altro che standardizzato e che quindi il messaggio che ne deriva potrebbe non essere affatto chiaro. Per esempio, solo 8 laboratori su 18 forniscono un commento che riporta le limitazioni riguardanti l'utilizzo della formula per l'eGFR, anche se di ciò non c'è da meravigliarsi più di tanto, data l'eventuale lunghezza del commento da inserire (1). Ci sono poi 7 diverse tipologie di indicazioni dei valori decisionali o di riferimento con cui interpretare i risultati della eGFR. Infine, non bisogna dimenticare la possibile influenza da parte dell'etnia: è vero che in Italia i soggetti di origini africane o quelli con genitori di etnie differenti non sono la maggioranza, ma, non essendo così infrequenti, la loro peculiarità dovrebbe essere gestita nella fase di refertazione e non sembra invece che questo aspetto (per altro molto complesso) sia in pratica considerato.

In conclusione, i risultati presentati da Grillo e Patrucco aggiungono nuovi elementi di attenzione e di prudenza nell'introduzione del valore dell'eGFR nei referti dei laboratori clinici. E' evidente che se si decide di introdurre questa elaborazione del risultato è necessario essere attrezzati per gestirne fino in fondo non solo il valore clinico, ma anche i limiti e le eventuali ricadute, seguendo con attenzione tutte le indicazioni e le raccomandazioni disponibili in modo di fornire al paziente e al clinico che l'ha in cura un messaggio omogeneo e standardizzato. Se su una ventina di laboratori su base regionale è difficile trovarne due che si comportano nello stesso modo, non si può immaginare una situazione tanto migliore se l'indagine fosse allargata su base nazionale. Sarebbe forse più opportuno che, prima di decidere di refertare l'eGFR, tutti i laboratori cominciassero ad eseguire la determinazione della creatinina in condizioni ottimali e ad adottare intervalli di riferimento appropriati (2, 19, 20).

BIBLIOGRAFIA

1. Grillo C, Patrucco G. Creatinina e determinazione del filtrato glomerulare: un'indagine regionale. *Biochim Clin* 2010;34:269-72.
2. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem* 2008;54:559-66.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
4. The Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Clin Biochem Rev* 2005;26:81-6.
5. NHS Estimating glomerular filtration rate (GFR):

6. Information for laboratories. www.dh.gov.uk/publications.
7. Zoccali C, Plebani M, Cappelletti P. Valutazione di laboratorio della funzionalità renale. *Biochim Clin* 2009;33:144-5.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
9. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005;42:321-45.
10. Verhave JC, Baljé-Volkers CP, Hillege HL, et al. The reliability of different formulae to predict creatinine clearance. *J Intern Med* 2003;253:563-73.
11. KDOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
13. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
14. Dalton RN. Serum creatinine and glomerular filtration rate: perception and reality. *Clin Chem* 2010;56:687-9.
15. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
16. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, et al. Serum creatinine, cystatin C, and β -trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clin Chem* 2010;56:740-9.
17. Kallner A, Ayling PA, Khatami Z. Does eGFR improve the diagnostic capability of S-creatinine concentration results? A retrospective population based study. *Int J Med Sci* 2008;5:9-17.
18. Pottel H, Martens F. Are eGFR equations better than IDMS-traceable serum creatinine in classifying chronic kidney disease? *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:550-61.
19. Panteghini M on behalf of the IFCC Scientific Division. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Biochim Clin* 2008;32:203-8.
20. Ceriotti F. Determinazione della creatinina: per i laboratori è tempo di agire. *Biochim Clin* 2010;34:9-10.