

## Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent versichere ich, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags **keine Interessenskonflikte** bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben.

# GFR Reduktion im Alter – physiologisch oder CKD?

Elke Schäffner, Charité, Berlin

# Email November, 2013

„.....Sehr geehrte Frau Dr. Schaeffner,

ich (XX., wohnhaft in XXX) bin im Internet auf Ihre BIS-Studie gestoßen; werde im Jan. 2014 75 Jahre [.....] mein Hausarzt hat meine Nierenwerte nach Blutentnahme bestimmen lassen.

Kreatinin i.S.= 1,04; GFR nach MDRD 55, nach CKD-Epi 52,7 ml/min, d.h. für mich, dass ich bereits eine **Nierenschädigung** habe; ich suche jetzt nach einem Spezialisten/Spezialistin, die mich eingehender untersucht und mir weiterhilft.

[.....]

MfG XX“

# „The Debate“

## CKD: A Call for an Age-Adapted Definition

Pierre Delanaye <sup>1</sup>, Kitty J. Jager,<sup>2</sup> Arend Bökenkamp,<sup>3</sup> Anders Christensson <sup>4</sup>,  
Laurence Dubourg,<sup>5</sup> Bjørn Odvar Eriksen <sup>6,7</sup>, François Gaillard,<sup>8</sup> Giovanni Gambaro,<sup>9</sup>  
Markus van der Giet,<sup>10</sup> Richard J. Glassock,<sup>11</sup> Olafur S. Indridason,<sup>12</sup> Marco van Londen,<sup>13</sup>  
Christophe Mariat,<sup>14</sup> Toralf Melsom,<sup>6,7</sup> Olivier Moranne,<sup>15</sup> Gunnar Nordin <sup>16</sup>,  
Runolfur Palsson,<sup>12,17</sup> Hans Pottel,<sup>18</sup> Andrew D. Rule <sup>19</sup>, Elke Schaeffner,<sup>20</sup>  
Maarten W. Taal <sup>21</sup>, Christine White,<sup>22</sup> Anders Grubb <sup>23</sup> and Jan A. J. G. van den Brand<sup>24</sup>

Nephrology, Dialysis,  
and Transplantation,  
University of Liege,  
Liege, Belgium.

Meguid El Nahas, MD,  
PhD, FRCP  
Sheffield Kidney  
Institute, Global Kidney  
Academy, Sheffield,  
England.

*Debate on the 'epidemic' of chronic kidney disease  
The Challenge*

Nephrology Dialysis Transplantation

### **An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction?**

Richard J. Glassock<sup>1</sup> and Christopher Winearls<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA and <sup>2</sup>Oxford Kidney Unit, Oxford Radcliffe Hospital, Oxford, UK

# CKD-Stadiensystem

Composite ranking for **relative risks** by GFR and albuminuria (KDIGO 2009)

Composite ranking for relative risks by GFR and albuminuria (KDIGO 2009)				Albuminuria stages, description and range (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Optimal and high-normal		High	Very high and nephrotic	
				<10	10–29	30–299	300–1999	≥2000
GFR stages, description and range (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	G1	High and optimal	>105					
			90–104					
	G2	Mild	75–89					
			60–74					
	G3a	Mild-moderate	45–59					
	G3b	Moderate-severe	30–44					
	G4	Severe	15–29					
G5	Kidney failure	<15						

gesund

krank

Die Debatte ist nicht neu:  
 2002 (KDOQI)  
 2009 (KDIGO)  
 2012 (KDIGO)  
 Und jetzt wieder!

# Gründe für den fixen (Alters-unabhängigen) Grenzwert 60 ml/min per 1.73m<sup>2</sup>

- Simplizität
- Biologie
- Prognose

# Simplizität

- **PRO KDIGO**

- man muss sich nur einen Wert merken
- Relevant besonders für Nicht-Nephrologen und Patienten
- Befürwortet von vielen Nephrologie-Gesellschaften, der WHO; inkorporiert in das ICD coding system

- **CONTRA KDIGO**

- birgt das Risiko der Über-Simplifikation in Bezug auf die Komplexität der Pathophysiologie
- Schafft mehr „falsch-Positive“ (fälschlicherweise als „krank“ Bezeichnete)

# Biologie

## PRO KDIGO

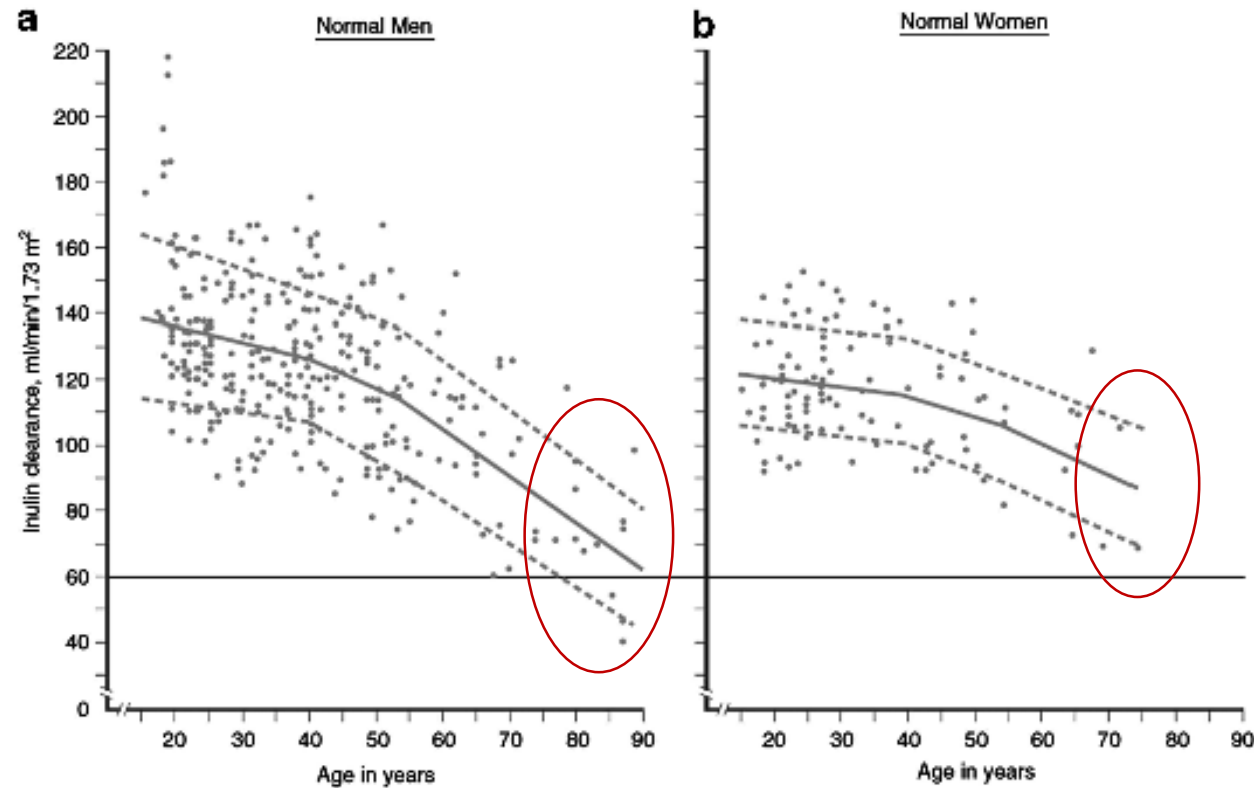
- Eine GFR  $>60$  repräsentiert 50% der Nierenfunktion (gemessen in gesunden, jungen Individuen)

## CONTRA KDIGO

- 50% ist willkürlich
- Ob GFR in gesunden Menschen 120 ml/min beträgt, ist fraglich. Die Zahl 120 beruht auf **Daten aus 1969**



# Nierenfunktionsverlauf im Alter



**Figure 2 | Normal values for GFR by age.** GFR is shown for men (Panel a) and women (Panel b) of various ages, with the GFR measured as the urinary clearance of inulin. The horizontal line indicates a GFR value of 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, which is the threshold for the definition of CKD. Solid lines represent the mean value of GFR per decade of age, and dashed lines represent the value 1 SD from the mean value of GFR per decade of age. CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; SD, standard deviation. Adapted with permission from Wesson L.<sup>20</sup> *Physiology of the Human Kidney*. Grune & Stratton; New York, 1969.

# Biologie

## PRO KDIGO

- Eine GFR >60 repräsentiert 50% der Nierenfunktion (gemessen in gesunden, jungen Individuen)

## CONTRA KDIGO

- 50% ist willkürlich
- Ob GFR in gesunden Menschen 120 ml/min beträgt, ist fraglich. Die Zahl 120 beruht auf **Daten aus 1969**
- Neuere (rel. große) Studien haben gezeigt, dass mediane mGFR-Werte bei jüngeren Menschen <120 ml/min betragen (106 -107 ml/min)

# Biologie: Strukturelle Unterschiede

## CONTRA KDIGO

In Biopsien zeigen sich strukturelle Unterschiede zwischen alten Patienten mit CKD und alten „Patienten“ ohne CKD (=Aging Kidney / Seneszenz)

Seneszenz (Aging Kidney)	CKD
Nephrosklerose, Arteriosklerose Ischämische globale (nicht segmentale) sklerotische Glomeruli Interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie (nicht stark ausgeprägt)	Krankheits-spezif. Pathologie und typische mikrostrukturelle (Färbemuster) oder makrostrukturelle Veränderungen; glomeruläre Vergrößerung, segmentale Glomerulosklerose
Nephron Verlust ohne Kompensation; single-nephron GFR bleibt stabil	Höhere single-nephron GFR

# Prognose

- Das am häufigsten diskutierte Argument!
- GFR wird nicht mehr in ihrem ursprünglichen Sinne (Schätzung der GFR) verwendet, sondern als Prädiktionsfaktor
- Beliebte Argumente der Debatte:
  - St. 3a
  - Absolutes Risiko vs. Relatives Risiko
  - GFR-Verlauf
  - Klinische Relevanz alt versus jung

# Prognose

## PRO KDIGO

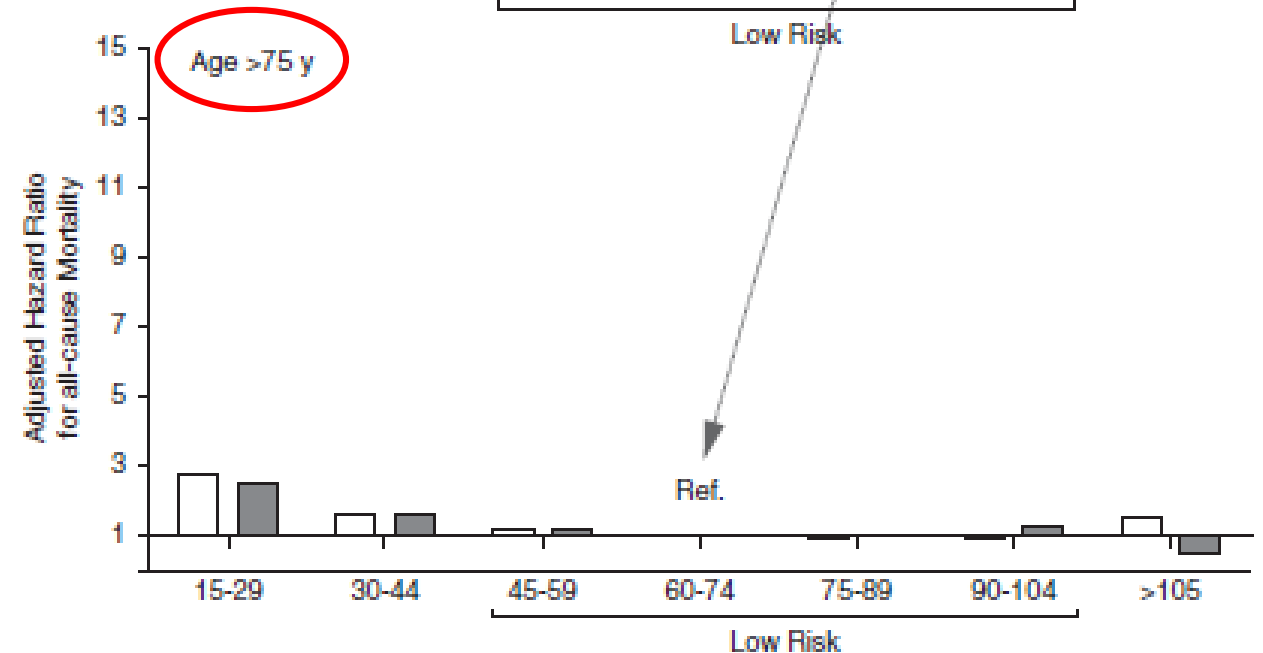
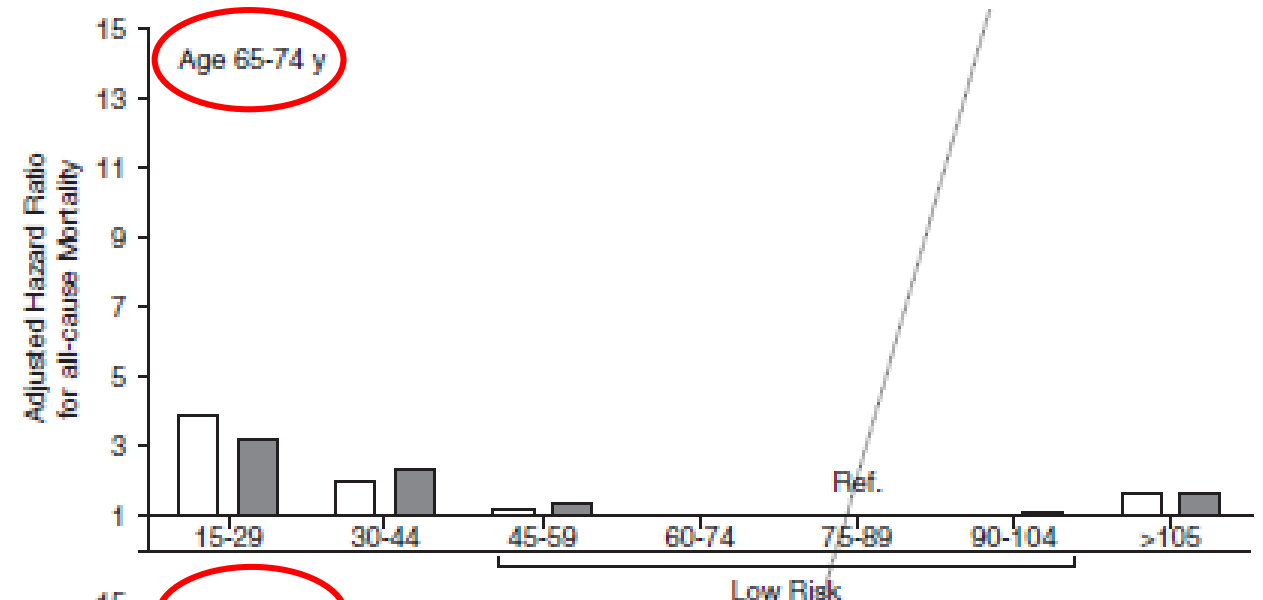
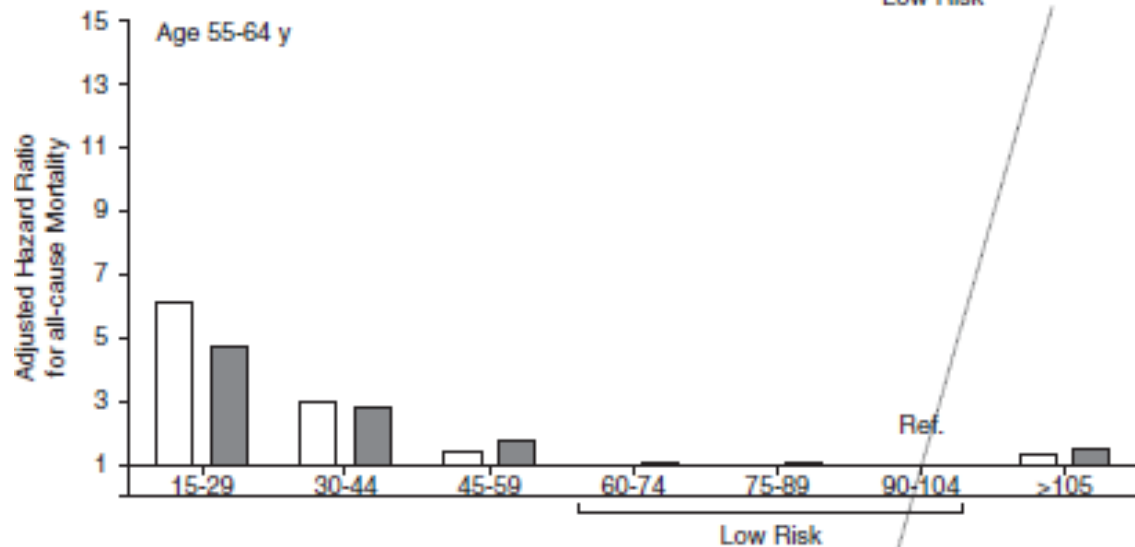
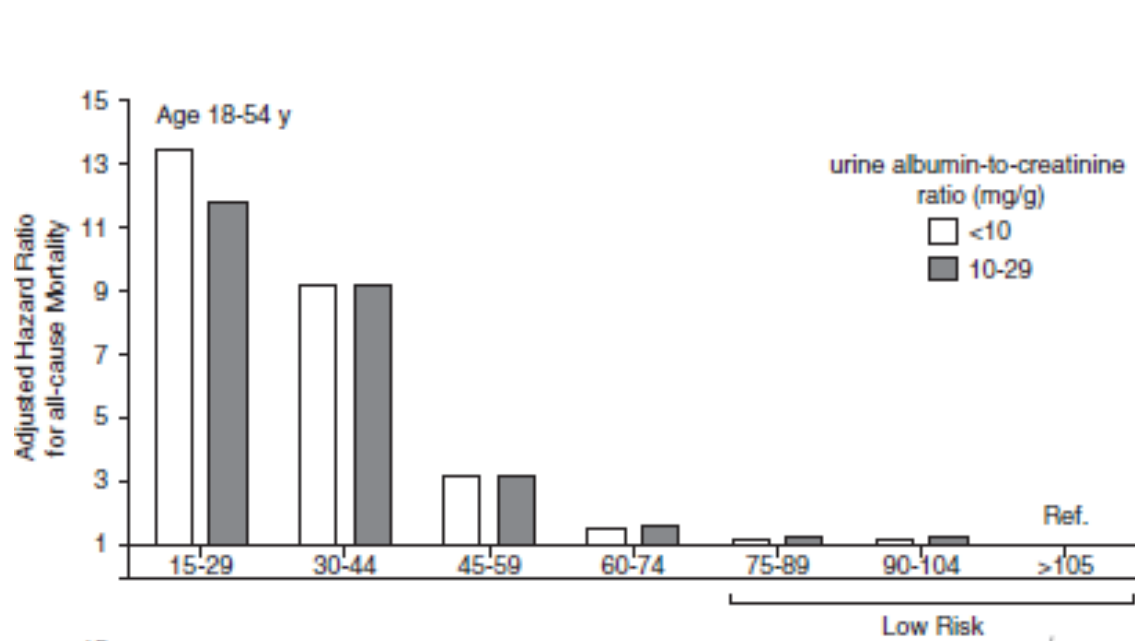
- Basiert auf Prädiktion von **erhöhter Mortalität**, aber auch Morbidität (Herzinfarkt, Schlaganfall, AKI, CKD-Progression, ESKD) durch eGFR-Werte  $<60$  ml/min per  $1.73\text{m}^2$
- Große Datensätze – vor allem vom CKD-Prognose Consortium – haben diese Annahme unterstützt
- Auch das **absolute Risiko** ist erhöht, und zwar um das 2-4-fache unter den Alten verglichen mit dem absoluten Risiko bei Jungen (LANDMARK-PAPER: Hallan et al., JAMA, 2012)
- Schutz gegenüber pot. nephrotoxischer Maßnahmen (Medikamente, Kontrastmittel)

# Prognose: Argument „Stadium 3a + Mortalität“

## CONTRA KDIGO

- Im Alter sind für Stadium 3a (45-59 ml/min) ohne Albuminurie die relativen Risiken für Mortalität deutlich niedriger als bei jüngeren Individuen, ein signifikant erhöhtes Risiko bestand erst ab einer GFR <45 ml/min.
- Die Referenzkategorie bei Hallan et al. war nicht 95, sondern 80 ml/min per 1.73m<sup>2</sup>
- Auch in anderen Fachrichtungen werden Grenzwerte Alters-adaptiert (zum Beispiel Lungenfunktion)

# „shift“ der Referenzkategorie mit steigendem Alter



# Prognose: Argument „Absolutes Risiko“

## CONTRA KDIGO

- Im Alter ist das absolute Risiko grundsätzlich erhöht aufgrund der begrenzten Lebensspanne
- die gesamte Struktur (heatmap) des CKD-Stadiensystems basiert allerdings auf relativen Risiken, daher ist eine Argumentation mit absoluten Risiken schwierig.



# Prognose: Argument „Verlauf der Nierenfunktion im Alter“

## CONTRA KDIGO

- In älteren Patienten mit eGFR 45-59 ohne Albuminurie ist eine Progression zu ESKD sehr selten (<1% in fünf Jahren, geschätzt mit der Kidney Failure Risk Equation\*)

# Relevanz einer alters-adaptierten Definition

## Große Bedeutung für **CKD-Prävalenzschätzung**

- NHANES: 11.5% (Allgemeinbevölkerung)
- Gruppe derjenigen mit GFR 3a und normaler ACR ist rel. groß: 3.6% in der Allg.bevölkerung und >30% aller mit CKD
- Ein Großteil der 3.6% ist über 65 Jahre alt
- Im jüngeren Alter anders: hier evtl. „under-diagnosing“ von CKD bei Patienten mit
  - nur einer Niere
  - Frühgeborenen oder „small for date“
  - Down-Syndrom
  - Kinder nach kardiochirurg. Maßnahmen bei schweren Herzmissbildungen
  - Z.n. Behandlung mit nephrotoxischen Medikamenten
- Durch alters-adaptierte Definition deutlich weniger CKD-Patienten im Alter, aber dafür mehr CKD-Diagnosen im jüngeren Alter!

# Fazit

- Kein Ende der Debatte in Sicht
- Wir brauchen mehr Daten im Alter!
  - Hier wird die Berliner Initiative Studie (BIS) Daten beisteuern können

**DANKE!**

Fragen?