

CHRONISCHE NIERENERKRANKUNG

Einleitung

2002 publizierte die US National Kidney Foundation erstmalig grundlegende Richtlinien zum Thema „Chronische Nierenerkrankung“ unter dem Titel „KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification“. Die Inhalte wurden von der Arbeitsgruppe KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) überarbeitet und in einigen Punkten dem aktuellen Wissensstand entsprechend angepasst.

KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD)

Definition und Klassifizierung der CKD

Eine CKD liegt dann vor, wenn strukturelle oder funktionelle Abnormitäten an den Nieren nachgewiesen werden, die > 3 Monate bestehen **und sich auf die Gesundheit auswirken**.

Kriterien einer CKD

Es muss mindestens eine der unter 1 oder 2 angeführten Veränderungen > 3 Monate bestehen.

1. Marker einer Nierenschädigung

- Albuminurie, ausgedrückt als **Albumin-Creatinine-Ratio (ACR)**
- Pathologisches Harnsediment
- Hinweis auf tubuläre Störungen (Elektrolytveränderungen, sonstige Abnormitäten)
- Histologisch nachgewiesene Schäden
- Strukturanomalien, dokumentiert mittels bildgebender Verfahren
- Nierentransplantation in der Vorgeschichte

2. Erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

- $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (GFR – Stadien G3a-G5)

Einteilung der CKD

Die Einteilung erfolgt anhand der **GFR- und Albuminurie-Stadien**.

GFR-Stadien der CKD

GFR - Stadium	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Bewertung
G1	≥ 90	normale GFR oder erhöht *)
G2	60 - 89	leicht verminderte GFR *)
G3a	45 – 59	mäßig bis mittelgradig vermindert
G3b	30 – 44	mittel- bis hochgradig vermindert
G4	15 – 29	hochgradig vermindert
G5	< 15	terminales Nierenversagen

*) Stadium G1 + G2 erfüllen bei Fehlen einer Nierenschädigung nicht die Kriterien einer CKD

ALBUMINURIE-Stadien bei CKD

Stadium	ACR mg/g	Bewertung
A1	< 30	normal bis leicht erhöht
A2	30 – 300	mittelgradig erhöht
A3	> 300	stark erhöht

Abschätzung der Prognose des Verlaufs einer CKD

Prinzipiell müssen folgende Faktoren in die prognostischen Überlegungen einfließen:

- **Ursache der CKD**
- **GFR-Stadium**
- **Albuminurie-Stadium**
- **Andere Risikofaktoren und zusätzliche Komorbiditäten**

Durch eine integrative Zusammenschau der GFR- und Albuminurie-Stadien lassen sich Risikogruppen mit vergleichbarem Risiko hinsichtlich Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs der CKD bilden. Davon abgeleitet wird die Anzahl empfohlener Kontrollen / Jahr (Zahlen in den farbigen Feldern) vorgeschlagen.

PROGNOSESCHEMA Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				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 >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

GRÜN: niedriges Risiko (bzw. keine CKD, falls kein weiterer Nierenmarker für CKD vorliegt)

GELB: mäßig erhöhtes Risiko **ORANGE: hohes Risiko** **ROT/ DUNKELROT: sehr hohes Risiko**

Risiko bezieht sich auf das Auftreten kardio-vaskulärer Ereignisse und Fortschreiten der Funktionseinschränkung der Nieren bis hin zum Nierenversagen.

Wesentliche Neuerungen durch KDIGO 2012

1. Splitten des GFR-Stadiums 3 in G3a/3b und Aufnahme der Albuminurie in das CKD-Einteilungsschema.

Das Abfallen der $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (= „**prognostischer Grenzwert**“), speziell ab GFR-Stadium 3b und das Auftreten einer Albuminurie sind Alarmsignale, da eine direkte Risiko-Beziehung besteht, was den weiteren klinischen Verlauf betrifft, nämlich Zunahme der allgemeinen Sterblichkeit, Auftreten kardio-vaskulärer Erkrankungen und Erreichen des terminalen Nierenversagens. Stadium 2+3a unterscheiden sich hinsichtlich Risikobewertung nur unwesentlich.

2. Aufnahme der **Ursache des Nierenschadens in die prognostischen und therapeutischen Überlegungen.**

3. Zur GFR-Schätzung wird der **CKD-EPI-Formel** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) gegenüber der bislang am häufigsten verwendeten MDRD-Formel **der Vorzug gegeben.**

Vorteil: bessere GFR-Schätzung im GFR-Bereich „Stadium G2“ von 60-90 ml/min/1.73m²; Ergebnisse > 90ml können als Wert mitgeteilt werden und nicht nur als > 90 ml/min/1.73m².

4. Mit der Aufnahme der Bestimmung des Cystatin C als „neuen Nierenmarker“, der weitgehend unabhängig von Muskelmasse und Geschlecht ist, wird eine deutliche Verbesserung der GFR-Schätzung in bestimmten Problemfällen, wo Kreatinin nicht verlässlich ist, erreicht (s.u.).

5. In Fachkreisen besteht eine breite Zustimmung zu den Inhalten dieser Richtlinie, weil eine sehr umfassende Betrachtung der CKD-Problematik eindrücklich dargestellt wird und klare Vorgaben gegeben werden.

KRITISCHE ANMERKUNGEN

In Expertenkreisen wird der prognostische GFR-Grenzwert von $60 \text{ ml/min/1.73m}^2 > 3$ Monate **für sich allein genommen** als zu starre Definition einer CKD kritisiert, da dieser über alle Altersgruppen gilt und der „physiologische“ Alterungsprozess der Niere, der besonders bei alten Menschen ab 70 Jahren offensichtlich wird, nicht entsprechend Beachtung findet (s.u. Nierenfunktion).

- Jeder Mensch startet mit seiner individuellen GFR-Höhe in jungen Jahren und verliert durch die „altersphysiologische“ Funktionseinbuße – auch ohne Vorliegen offensichtlicher Erkrankungen – bedingt durch die Abnahme der Anzahl funktionstüchtiger Nephrone, an Filtrationsleistung.
- Auch wenn wir keine harten und vor allem übereinstimmenden Daten bezüglich der „normalen“ unteren Referenzwertgrenze von Personen > 70a aus der Literatur kennen, so können wir doch basierend auf der GFR-Abfallkinetik bis 60a davon ausgehen, dass der „Normalwert“ für einen Teil der alten Menschen >70a unter $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ sein wird (s.u. Referenzbereiche).
- Je nach Ausgangssituation im jungen Erwachsenenalter wird ein Teil der gesunden Alten ab 70a früher oder später den Grenzwert von $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ unterschreiten und läuft damit Gefahr, automatisch mit dem Stigma CKD (GFR-Stadium G3a) belegt zu werden, während diejenigen mit einem hohen Ausgangswert auch im Alter von 90a noch weit von dieser Grenze weg sein werden.
- Diese strenge „prognostische“ Grenzwertschwelle von $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ erscheint auch für junge Erwachsene zu niedrig und eben für alte Menschen zu hoch zu sein.

NIERENFUNKTION UND NIERENSCHADEN

Zielsetzung

Neben der Diagnostik akuter Nierenerkrankungen gilt es vor allem Patienten mit CKD so früh wie möglich zu erkennen, um durch adäquate Therapie deren Prognose bezüglich Krankheitsverlauf und beschwerdefreiem Lebensintervall verbessern zu können. Die CKD ist ein weltweites Problem mit einer Häufigkeit von 10-15% in der erwachsenen Bevölkerung und macht in der Frühform meist keine Beschwerden. So kommt es vor, dass Menschen erst im fortgeschrittenen GFR-Stadium G4 zur Erstdiagnose in der Sprechstunde erscheinen. Laut Statistiken aus Dialysestationen geht hervor, dass die Dialysepflicht in **75% der Fälle** auf das Konto folgender 4 Krankheitsbilder gehen: **DM + Hypertonie ca. 45%** und **Glomerulo- + interstitielle Nephritis ca. 30%**.

Diagnosefindung

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung können Labor, bildgebende Verfahren und Pathologie einen wesentlichen Beitrag zur Diagnosefindung bzw. Ausschluss von Nierenerkrankungen leisten.

In der Vorsorge **schließt** ein unauffälliges **Basislabor**, das **BB, CRP, BZ, Elektrolyte (Na, K, Ca), Kreatinin inkl. GFR** und **Harnuntersuchung** mit Teststreifen umfasst, **eine Nierenerkrankung bzw. Funktionsstörung**, bei Fehlen einer Klinik und sonstiger relevanter Komorbiditäten, **weitestgehend aus**.

Anders verhält sich die Situation bei klinischem Verdacht auf Nierenerkrankung und Vorliegen relevanter Komorbiditäten wie Bluthochdruck und DM oder Verlaufskontrolle bereits bekannter Nierenerkrankungen. Hier ist eine Ausdehnung der Laboruntersuchungen je nach Klinik und Pathologie notwendig.

Entsprechend KDIGO 2012, liegt der Schwerpunkt **einerseits in der frühen Erfassung einer eingeschränkten Nierenfunktion ($GFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$)**, wobei besonders der **GFR-Graubereich um $45\text{-}75\text{ ml/min/1.73m}^2$** im Fokus steht. Dieser kritische Bereich muss mit größtmöglicher Genauigkeit erfasst werden, wobei sowohl Kreatinin- als auch Cystatin C-basierte Schätzformeln eingesetzt werden sollen, damit eine Unterschätzung der GFR (= zu viel falsche Pathologie mit unnötiger Verunsicherung von Patienten und Folgeuntersuchungen) bzw. Überschätzung der GFR (= falsch „normal“) vermieden wird. **Andererseits gilt es, eine Nierenschädigung über den Nachweis einer Proteinurie möglichst früh zu erfassen. Speziell der Nachweis einer Albuminurie** gilt als der **empfindlichste Indikator** in der Laborroutine, der einen Nierenschaden anzeigen kann. Bemerkenswert erscheint aber, dass die **Albuminurie im GFR-Stadium G3 in weniger als 30% der Fälle** anzutreffen ist!

WICHTIG: eine Verminderung der GFR und/oder die Albuminurie müssen durch wiederholte Messungen bestätigt werden und über mindestens 3 Monate bestehen!

Nierenfunktion

ALLGEMEINE ÜBERLEGUNGEN

Die **GFR** gibt am besten Auskunft über die Nierenfunktion. Entsprechend den Richtlinien der KDIGO 2012 genügt die **alleinige Verminderung der $GFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$** über einen Zeitraum **von > 3 Monaten**, um **per definitionem** von einer **CKD** sprechen zu können. Die Wahl dieses Grenzwertes basiert auf

Studien, die klar belegen, dass mit Unterschreiten dieses Wertes Krankheits- und Gesamtsterblichkeits-Risiko zunehmen (= „**prognostischer Grenzwert**“).

Zwischen dem 6. – 24. LM erreicht die GFR beim Kind (korrigiert auf 1.73 m²) Werte wie beim jungen Erwachsenen. Altern an sich, auch ohne Nachweis einer offensichtlichen Nierenerkrankung bzw. relevanter Komorbiditäten, bedingt eine allmähliche Abnahme der GFR durch Glomerulosklerose. Zum Thema: **Was ist noch „altersphysiologisch“ und was bereits „pathologisch“** gibt es in der Literatur sehr wenig verlässliche und schon gar nicht allgemein gültige Angaben. Die Publikation von Poggio et al. (2009) „Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors“ erscheint in diesem Zusammenhang aber eine doch sehr brauchbare Quelle zu sein. Demnach muss man ab dem 20.LJ mit einer Abnahme der GFR um ca. 4 ml, ab dem 45.LJ um ca. 8 ml pro Dekade und > dem 70.LJ wahrscheinlich mit noch mehr rechnen. Anhand einer Population von gesunden Nierenspendern zwischen 20-60 Jahren (geschlüsselt nach Alter und Geschlecht) erfolgte die Ermittlung von **GFR-Referenzbereichen im klassischen Sinn** (5.- 95. Perzentile) mittels einer Referenzmethode. Vergleichende Ergebnisse mittels Kreatinin basierter Schätzformeln zeigen eine recht akzeptable Übereinstimmung besonders im unteren Referenzbereich. Anhand dieser Daten kann man davon ausgehen, dass ein Teil der „gesunden“ Altersgruppe um 70 Jahre eine **GFR < 60ml/min/1.73m²** erreichen wird, deren klinische Bedeutung bislang nicht eindeutig geklärt erscheint. Daher wird zu Recht von einzelnen Autoren kritisch hinterfragt, ob es korrekt sei, dass diese starre Grenze auch für die Altersgruppe 70+ angewendet werden soll. Im klinischen Alltag ist man gut beraten, alte Menschen, die „gesund“ erscheinen, nicht allein auf Grund einer isolierten GFR < 60 ml/min/1.73m² - speziell im Stadium G3a - mit der Diagnose „CKD“ zu belegen. Studien zeigen aber, dass eine GFR <45ml/min/1.73m² für Personen ab 75a als unabhängiges Anzeichen einer schlechten Überlebenschance gilt, meist wegen einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit. Über 45ml/min/1.73m² sollte mehr Augenmerk auf Albuminurie, Erythrozyturie und pathologische US-Befunde gelegt werden.

BEDEUTUNG DER GFR

Die Erhebung eines verlässlichen GFR-Wertes ist wichtig zur Entdeckung und Verlaufsbeurteilung von Nierenerkrankungen mit Einschränkung der Nierenfunktion. Außerdem ist die Kenntnis der GFR – Höhe unerlässlich für die Dosisanpassung von Medikamenten, die über die Niere ausgeschieden werden, sowie die Anwendung nephrotoxischer Kontrastmittel. Wünschenswert wäre neben der korrekten Erkennung einer CKD auch die frühe Erfassung einer „pathologischen“ GFR-Abnahme bei jüngeren Personen.

METHODEN ZUR GFR-BESTIMMUNG

Die gemessene GFR (**mGFR = measured**) gilt als der „**Goldstandard**“. Bei dieser Methode wird ein exogener Filtrationsmarker zugeführt und die Eliminationsrate über Blut oder Harn bestimmt. Da diese Methoden umständlich, zeitaufwändig, kostenintensiv und auch nicht ganz gefahrlos für den Patienten sind, werden sie kaum durchgeführt und bleiben Spezialabteilungen vorbehalten.

Im Routinelabor ist man auf „**endogene Filtrationsmarker**“ wie **Kreatinin und Cystatin C**, von denen speziell Kreatinin erhebliche Nachteile aufweist, angewiesen. Diese Marker wurden in eine Vielzahl von Schätzformeln eingearbeitet und die damit ermittelten GFR-Ergebnisse werden als **geschätzte GFR (eGFR = estimated)** bezeichnet.

ENDOGENE FILTRATIONSMARKER und eGFR

KREATININ

Die **Kreatinin-Bestimmung** ist seit fast 100 Jahren der „Standard“ zur Beurteilung der Nierenfunktion. Seit langem weiß man, dass Kreatinin alles andere als ein idealer Nierenparameter ist, da der Serumspiegel nicht nur von der Nierenfunktion abhängig ist. Kreatinin stammt aus dem Kreatin des Muskelstoffwechsels und die Höhe des Serumspiegels korreliert beim Nierengesunden direkt mit der Muskelmasse. Somit geben die Werte primär Auskunft über die Muskelmasse und erst indirekt Hinweis auf die Nierenfunktion.

Beim Nierengesunden wird Kreatinin glomerulär frei filtriert, ca.10% wird zusätzlich tubulär sezerniert, aber nicht mehr resorbiert und nur ein sehr kleiner Teil extrarenal eliminiert. Durch die zusätzliche tubuläre Sekretion wird die GFR, gemessen mittels Kreatinin-Clearance, überschätzt. Beim Nierenkranken mit fortschreitender Niereninsuffizienz kann die extra-glomeruläre Elimination des Kreatinins durch tubuläre Sekretion und zusätzliche Elimination über den Darm auf über 50% gesteigert werden.

Schwächen des Kreatinins – daher kein idealer Nierenmarker:

- **Kreatinin-Serumspiegel und Muskelmasse hängen direkt zusammen;** so führt eine Abnahme der Muskelmasse (z.B. Muskelatrophie, Alter, Amputationen, Querschnittlähmung, Immobilität) zu einer Abnahme der Kreatininbildung, was im Falle einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion einen scheinbar „normalen“ Kreatininspiegel vortäuschen kann. Umgekehrt sind beim körperlich Trainierten über dem Referenzbereich liegende Messwerte zu erwarten, die nur einen gut trainierten Körper signalisieren. Damit bedeutet ein Kreatininwert von 1.5 mg/dl bei einem 30-Jährigen, der Bodybuilding betreibt, etwas anderes, als bei einem 80-Jährigen im Rollstuhl.
- **Unterschiede der Muskelmasse** zwischen den Geschlechtern (Männer > Frauen) und **ethnische Besonderheiten** (Schwarzafrikaner > Kaukasier), **Abnahme** dieser mit dem Alter und die **altersbedingte** („altersphysiologische“) **Abnahme der GFR**, sowie **unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten** (reichliche Fleischkost > Vegetarier) sind die **Hauptgründe der unterschiedlichen Kreatinin-Serumspiegel** mit ihrer großen Streubreite in der gesunden Bevölkerung.
- Trotz dieser Vielzahl an Variablen kennen wir **nur e i n e obere, geschlechtsbezogene Referenzwert-Grenze bei Erwachsenen > 18 Jahre: $m \leq 1.2-1.3$ / $w \leq 0.9-1.0$ mg/dl**. Die obere Referenzwertgrenze erklärt sich beim trainierten jungen Erwachsenen durch eine gute Muskelausstattung bei guter Nierenfunktion. Beim älteren Menschen kompensieren Abfall der GFR und gleichzeitige Reduktion der Muskelmasse einen Anstieg des Kreatinins sehr lange. So ist erst ab einem Verlust der Nierenfunktion um 50%, was der Altersphysiologie entsprechend bei einem Teil der Personen ab dem 60.-70. LJ zu erwarten ist, mit einem Überschreiten des oberen Referenzbereiches zu rechnen. Somit erklärt sich der gemeinsame nicht altersgeschlüsselte Referenzbereich für die Altersgruppen zwischen 18 – 70 Jahren.

Der Kreatininspiegel ist für sich allein betrachtet **zu unempfindlich**, um die **GFR als normal oder pathologisch einzustufen** zu können, da zwischen GFR und Serumkreatinin eine **reziproke, nicht lineare Beziehung** besteht. Die GFR muss um **mindestens 50%** abfallen, um den oberen Kreatinin Referenz-Grenzwert zu überschreiten, was wiederum das Erreichen des „prognostischen Cut Offs“ bedeutet („**Kreatinin-blinder**“ Bereich):

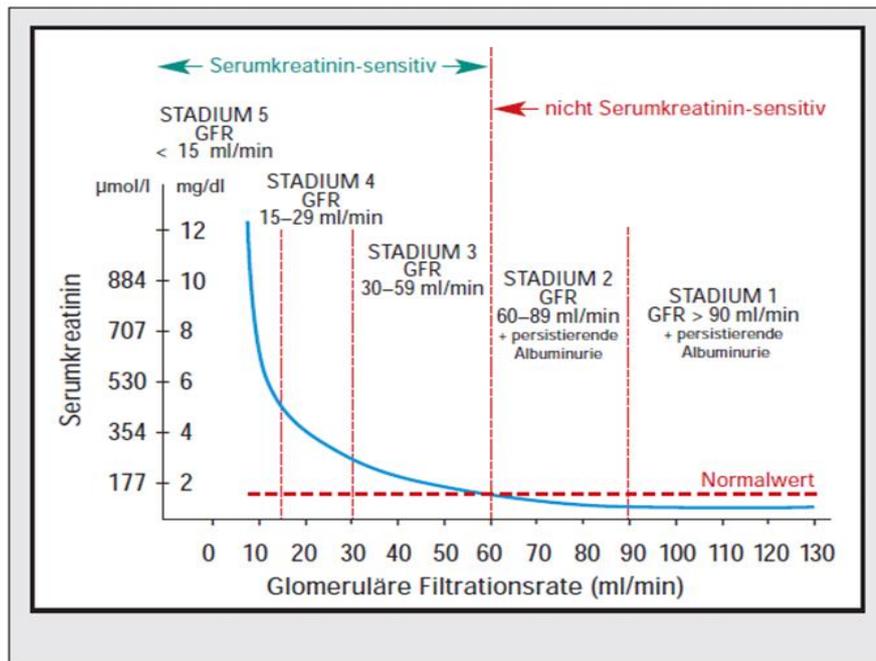


Abb. 2: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz und die Beziehung zwischen Serumkreatinin und GFR

- **Nur 40%** der Personen mit verminderter GFR weisen Kreatininwerte > der oberen Referenzwert-Grenze auf.
- **Kreatinin ist kein idealer Filtrationsmarker**, da es nicht nur glomerulär filtriert, sondern beim Nierengesunden auch zu etwa 10% tubulär sezerniert wird; diese tubuläre Sekretion kann im CKD-Stadium 1+2 noch deutlich gesteigert sein. Außerdem erfolgt mit Zunahme der Schwere einer CKD auch eine extrarenale Elimination des Kreatinins über den Darm.
- Diverse Medikamente wie Trimethoprim, Cimetidin und Fibrate **hemmen die Kreatininsekretion** und erhöhen damit die Kreatininkonzentration, **ohne dass die GFR beeinflusst wird**.
- Ein „korrekter“ **Kreatininwert** ist unerlässlich für eine verlässliche Kreatinin-basierte GFR-Schätzung. Unterschiedliche Bestimmungsmethoden inkl. Kalibrierverfahren können differente Kreatinin-Ergebnisse von Labor zu Labor ergeben und damit die GFR-Schätzung verfälschen. Heute sollten nur mehr Methoden, die mit einem internationalen Referenzmaterial standardisiert sind und auf die Referenzmethode (IDMS) abgeglichen wurden, eingesetzt werden.
- **Blutabnahmen zeitnah nach reichlicher Fleischmahlzeit** (gekochtes Fleisch) können bis um das Doppelte erhöhte Kreatininpiegel bedingen (eigene Daten). Daher **muss** die Blutentnahme **nüchtern** erfolgen!

KREATININ – basierte eGFR

Alle verfügbaren Kreatinin basierten GFR-Schätzformeln, sind aus Daten unterschiedlich zusammengesetzter Kohorten nierenkranker und gesunder Personen mit unterschiedlicher Altersverteilung ermittelt worden. Damit kann es keine „universelle“ Kreatinin basierte eGFR-Formel geben, die im gesamten GFR-Bereich („Normalbereich“ bzw. pathologischer Bereich) und für alle Altersgruppen gleich anwendbar ist. Die hier beschriebenen Formeln gelten ausschließlich für Erwachsene > 18a.

Entsprechend der Empfehlung der KDIGO 2012 werden wir in Zukunft von der MDRD- Formel auf die verbesserte CKD-EPI-Formel umsteigen, da diese eine bessere Einschätzung der „wahren“ GFR im „nahe Normalbereich“ zwischen 60-90 ml/min/1.73m² erlaubt. Da auch die CKD-EPI-Formel aber nur für den Altersbereich 18-70a evaluiert wurde, verwenden wir in Hinkunft für die Altersgruppe 70+ die erst kürzlich von einer Berliner Arbeitsgruppe publizierte BIS1-Formel.

CKD-EPI-GFR-Schätzformel: *Levey et al. „A new equation to estimate glomerular filtration rate“; Ann Intern Med (2009) vol. 150 (9) pp. 604-12.*

BIS1-GFR-Schätzformel: *Elke S. Schäffner et al. „Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older“; Ann Intern Med (2012) vol. 157/ No 7.*

Diese GFR-Formeln benötigen ebenfalls nur die demographischen Daten **Kreatinin, Geschlecht, Alter und Rasse (weiße vs. schwarze Ethnie)**.

Anmerkung:

- Wie jede Kreatinin basierte Schätzformel gibt diese nur dann verlässliche und mit dem Cystatin C vergleichbare eGFR-Ergebnisse, wenn die in der Schätzformel angenommene durchschnittliche Muskelmasse, die wiederum mit Alter, Geschlecht und Rasse direkt korreliert, innerhalb einer gewissen Toleranzbreite bleibt.
- Die Cockcroft-Gault Formel wird speziell für den GFR-Bereich < 60 ml/min/1.73m² nicht mehr empfohlen. Auch die Kreatinin-Clearance zur Beurteilung der GFR sollte nicht mehr verwendet werden, da die Harnsammlung oft nicht korrekt durchgeführt (Handlingprobleme) und die GFR überschätzt wird, was besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion durch Zunahme der extraglomerulären Kreatininausscheidung zum Tragen kommt.

CYSTATIN C

Cystatin C wurde erstmals 1979 als möglicher potenter Nierenmarker beschrieben. Cystatin C, ein Cystein-Protease-Inhibitor, ist ein niedermolekulares Protein (13 kD), das in allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Syntheserate gebildet wird. Im Gegensatz zum Kreatinin ist die Konzentration des Cystatin C unabhängig vom Verzehr von Fleisch oder tubulärer Sekretion und der Einfluss durch die Muskelmasse ist um ein Vielfaches geringer, womit sich eine Geschlechtertrennung erübrigt. Es gibt nur 2 Referenzwert-Bereiche für die Altersgruppen 1 – 18 und 18 - 80 Jahre, während für das Kreatinin ein komplexer Altersschlüssel für Kinder und geschlechtsspezifische Bereiche für Erwachsene notwendig sind. Im Vergleich zum Serumkreatinin besteht ein stärkerer Anstieg von Cystatin C bei Abfall der GFR auf 70-40 ml/min/1.73 m². Mit Abfall der GFR im Alter steigt auch die Serumkonzentration von Cystatin C an. Die praktisch fehlende Abhängigkeit von der Muskelausstattung der Probanden machen Cystatin C bzw. die eGFR-Cystatin C zum „**beinahe idealen**“ **Nierenparameter**. Unerfahrenheit und die etwas höheren

Testkosten sind wahrscheinlich Gründe dafür, dass sich dieser Test in Österreich bislang in der Routine noch nicht wirklich etablieren konnte.

In unserer Laborroutine verwenden wir ausschließlich ein Reagenz, das mit dem internationalen Cystatin C Kalibrator (ERM-DA471/IFCC) kalibriert wurde.

Cystatin C –Referenzbereiche

1 – 18 a = 0.59 – 1.38 mg/l

18 – 80 a = 0.61 – 0.95 mg/l

Extrarenale Beeinflussung des Cystatin C – Spiegels:

- Hochdosierte Glucocorticoid-Therapie führt durch Induktion der Cystatin C-Synthese zu erhöhten Werten

C Y S T A T I N C – basierte eGFR

2014 veröffentlichte Anders GRUBB seine neueste *Cystatin C basierte CAPA-GFR-Schätzformel* : „*Generation of a new Cystatin C-Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate by Use of 7 Assays Standardized to the International Calibrator*“; *Clinical Chemistry* 60:7 (2014)

Anmerkung:

- Diese Formel besteht dadurch, dass nur der Cystatin C-Wert und das Alter benötigt werden, um die GFR für Menschen im Altersbereich von 1 – 80 Jahren sehr verlässlich zu schätzen!
- Alle bislang angewandten GFR-Schätzformeln sind Kreatinin basiert und daher nur dann gut anwendbar, wenn die für die Schätzung angenommene Durchschnittsmuskelmasse (berechnet an Hand von Alter und Geschlecht) auch beim Probanden innerhalb einer gewissen Toleranz gegeben ist. Sind die Abweichungen zu groß, dann werden die Kreatinin-basierten GFR-Schätzungen äußerst ungenau, d.h. bei erhöhter Muskelmasse (z.B. körperliches Training) wird die GFR unterschätzt (falsch pathologisch) und bei verminderter Muskelmasse (z.B. Muskelatrophie bei Lähmung und Immobilität, Amputation) überschätzt (scheinbar „normal“). Dies hat für die Bestimmung der eGFR um den prognostischen GFR-Grenzbereich von 60 ml/min/1.73m² enorme Bedeutung (CKD ja oder nein!). Dieses Problem kann mit Cystatin C umgangen werden, da diese Abhängigkeit zur Muskulatur nicht gegeben ist.
- Besonders bei Kindern zeigt sich die Überlegenheit der Cystatin C-basierten Schätzformel gegenüber der komplexen Kreatinin-basierten Schätzformel nach Schwartz

Wann sollte eine Cystatin C- bzw. davon abgeleitete eGFR-Bestimmung erfolgen?

- a) Bei Personen mit einer Kreatinin basierten eGFR um 45–70 ml/min/1.73m² (Bestätigung bzw. Ausschluss einer CKD)
- b) Bei Zweifel am Kreatinin basierten eGFR-Ergebnis (z.B. Diskrepanz zwischen Klinik und Laborergebnis oder starke Abweichung von einer altersentsprechenden Muskelausstattung)

- c) Cystatin C mit Kreatinin in einer kombinierten Schätzformel, liefert die verlässlichsten GFR-Schätzungen, sofern die jeweiligen Einzelschätzungen um nicht mehr als 30% differieren.
- d) Bei Kindern ab 1a und Jugendlichen ist zur GFR-Schätzung dem Cystatin C generell aufgrund der einfachen Berechnung und Genauigkeit der Vorzug zu geben.

GFR – Referenzbereiche

Während die „**prognostische Referenzgrenze**“ mit **60 ml/min/1.73 m²** jenen Grenzwert festlegt, ab dem man zunehmend mit Gesundheitsproblemen zu rechnen hat, spiegeln die aus einer „gesunden“ Population altersgeschlüsselt ermittelten GFR-Werte den „altersphysiologischen“ Prozess wider. Ab dem Alter zwischen 60-70 Jahren unterschreitet ein Teil dieser Personengruppe die prognostische Referenzgrenze. Damit kommt man ins Dilemma, ob für diese Personengruppe jetzt auch zwingend die Definition CKD gelten soll. Allgemein nimmt man an, dass generell ein Unterschreiten dieser Grenze ungünstig ist, jedoch ist die Prognose im jungen Alter doch deutlich schlechter zu werten als im vorgerückten Alter 70+.

In Anlehnung an die Arbeiten von Poggio et al (2009) „Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors“ und G.J. Schwartz, D.F. Work (2009) „Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents“, sowie an Literaturangaben über die durchschnittliche altersbedingte GFR-Abnahme, leiten sich folgende altersgeschlüsselte GFR-„Referenzbereiche“ (90% - Bereich) ab. Zahlenwerte wurden aus praktischen Gründen von mir gerundet, die klinisch nicht relevanten Geschlechtsunterschiede eliminiert und für die Altersgruppe > 60a extrapoliert, sodass diese Angaben **nur als Orientierungswerte verwendet werden sollen**.

Alter	5. – 95. Perzentile in ml/min/1.73m ²	
3 – 30 a	90	140
31 – 40 a	85	135
41 – 50 a	80	130
51 – 60 a	70	120
61 – 70 a	60	110
71 – 80 a	50	100
81 – 90 a	40	90

Nierenschädigung

Neben einem pathologischen Harnsediment (Blut/ Leuko/ Bakterien/ Epithelien) sind Proteinurie und speziell **Albuminurie** (AU) wesentliche diagnostische Marker eines Nierenschadens.

Risikofaktoren wie Hypertonie und DM führen in den Nierengefäßen zu endothelialer Dysfunktion. Es folgt ein Verlust von Nierenfunktion, letzten Endes das terminale Nierenversagen. Die Albuminurie ist generell der Indikator einer gestörten Endothelfunktion und diese ist nicht nur ein Problem der Niere, sondern auch des Herzens. Das signifikante Ansteigen des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse ist direkt mit der Zunahme der Albuminurie korreliert.

Albumin ist ein **struktureller Marker** für die **Integrität** der **glomerulären Filtrationsbarriere**. Bereits seit vielen Jahren wird die Bestimmung von Albumin i. H. bei Diabetiker und Hypertoniker empfohlen. Herkömmliche Teststreifen auf Albumin sind zur Früherfassung einer AU ungeeignet, da ihre Nachweisempfindlichkeit mit 300 mg/l um den Faktor 10 zu gering ist, um Frühformen einer AU zu erfassen. Diese Frühform der AU, die den Bereich von 30 – 300 mg/g (Albumin/Kreatinin-Ratio) umfasst, wurde bislang als „Mikroalbuminurie“ bezeichnet, ein Begriff, der seit KDIGO 2012 fallen gelassen wurde. Immunologisch funktionierende Teststreifen decken orientierend diesen Bereich ab, jedoch ist der quantitativen Albuminbestimmung ausgedrückt als Quotient – Albumin in mg/ g Kreatinin – der Vorzug zu geben, da durch die Beziehung auf Kreatinin Konzentrationsschwankungen des Harns ausgeglichen werden.

Albumin ist aber **nicht das einzige Protein**, das man **im Harn** antrifft und das Hinweis auf eine renale oder extrarenale Störung sein kann. Da der übliche Harnteststreifen bevorzugt nur das Albumin erkennt empfiehlt es sich, bei generellem Verdacht einer Nierenschädigung und zum Ausschluss einer Überlaufproteinurie auch Gesamteiweiß (GE) im Harn zu bestimmen, ebenfalls ausgedrückt als Quotient in mg Gesamt-Eiweiß/ g Kreatinin.

- Bei Entzündungen des distalen Harntrakts findet man neben Eiweiß auch Leukozyten und Erythrozyten.
- Bei der tubulo-interstitiellen Nephritis werden niedermolekulare Proteine aufgrund der gestörten tubulären Resorption ausgeschieden. Durch **Typisierung des Harnproteinmusters** kann zwischen tubulärer/ glomerulärer oder gemischter PU unterschieden werden.
- Aufgrund ihres niederen Molekulargewichts passieren **freie Leichtketten** (Leichtkettenmyelom) ungehindert die Basalmembran und erscheinen im Harn, sobald die resorptive Kapazität des Tubulusapparates erschöpft ist (Überlaufproteinurie). Weitere Abklärung mit **Immunfixation**.
- Als **benigne Proteinurie** (PU) bezeichnet man eine im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen < 30 Jahren anzutreffende orthostatische PU. Abklärung durch Parallelmessung der Eiweißausscheidung im 1. Morgenharn und einer weiteren am späten Vormittag.

A L B U M I N – Bestimmung (Harn)

Referenzbereich = < 10 mg/g Kreatinin

Zur Bewertung im Rahmen der CKD-Klassifizierung gelten nach KDIGO 2012:

ALBUMINURIE-Stadien bei CKD

Stadium	ACR mg/g	Bewertung
A1	< 30	normal bis leicht erhöht
A2	30 – 300	mittelgradig erhöht = Mikroalbuminurie
A3	> 300	stark erhöht = Makroalbuminurie

Anmerkung: die Begriffe Mikro- bzw. Makroalbuminurie wurden in den LL der KDIGO 2012 fallen gelassen.

GESAMTEIWEISS – Bestimmung (Harn)

Referenzbereich: < 100 mg/g Kreatinin (Graubereich: 70 -100)

Probenmaterial: 2. Morgenharn empfohlen (5 ml)

Hinweis: zur Quantifizierung der Tagesausscheidung von Albumin und GE ist keine 24-Stunden Harnsammlung nötig, da die in mg/g Kreatinin ausgedrückten Albumin- und GE-Mengen gut mit der Tagesausscheidung korrelieren: z.B. 500 mg GE /g Kreatinin entspricht einer GE-Tagesausscheidung von ca. 500 mg.

Villach, April 2015

Dr. F. Holzweber