

Glomeruläre Filtrationsrate bei chronischer Nierenerkrankung

WOLF D. KUHLMANN

Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein

Abstract

Die KDIGO 2012 Leitlinien (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group* [KDIGO 2013]) beschreiben ein Konzept für die Definition und die Handhabung chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD). CKD beruht auf Abnormalität renaler Struktur und Funktion über eine Dauer von mehr als 3 Monaten, verbunden mit gesundheitlichen Beschwerden. Wichtiger Bestandteil der Leitlinien ist eine Einteilung in CKD Schweregrade, in definierte Stadien anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Als weiteres Kriterium wird die Albuminurie genannt. Diese Einteilung wird auch in der deutschen S3-Leitlinie (DEGAM 2019) vorgenommen. Im nachfolgenden Text werden verschiedene Aspekte zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate erörtert. Es besteht Konsens, dass die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als eGFR (estimated glomerular filtration rate) über den endogenen Kreatininwert mit mathematischen Rechenformeln bestimmt wird. Cystatin C gilt als ein alternativer Filtrationsmarker zum Kreatinin, der bevorzugt bei Kindern und in Sonderfällen Anwendung finden soll. Die Berechnung der eGFR gilt allgemein als ausreichend für klinische Erfordernisse. Zur Vermeidung von Fehleinschätzungen muss in bestimmten Fällen eine direkte GFR-Messung (mGFR) mit einem exogenen Marker erwogen werden. Die mGFR ist der veritable Test zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer CKD, mGFR ist aber kein Standardverfahren für die Routine. MDRD Formeln und die Formel der CKD-EPI Arbeitsgruppe werden häufig für eGFR Bestimmungen verwendet. Für eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erfordert die Messung der Biomarker (Kreatinin, Cystatin C) standardisierte Testverfahren. Analytische Interferenzen und kritische anthropogenetische Faktoren führen zu fehlerhaften Bewertungen. Eine Über- oder Unterschätzung der eGFR ist bei allen Rechenformeln möglich, die kritischen Bewertungsgrenzen sind zu beachten. Bestimmungen von Albuminurie und Eiweißausscheidung dienen der ergänzenden Abklärung der Nierenfunktion.

Stichworte

Chronische Nierenerkrankung – glomeruläre Filtration – eGFR – Kreatinin – Cystatin C

Einleitung

Nierenerkrankungen gelten als weltweites Gesundheitsproblem (LEVEY AS et al. 2007, CARNEY EF 2020, GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION 2020). Chronische Nierenerkrankungen sind häufig mit anderen chronischen Erkrankungen assoziiert, z.B. mit kardiovaskulären Erkrankungen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Insgesamt besteht ein hohes Risiko für Nierenversagen und Mortalität. Diagnostisch und prognostisch ist die Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ein wichtiges Prüfverfahren für die Nierenfunktion (SELDIN DW 2004).

Die Verminderung der GFR lässt sich durch die Clearance eines exogenen Filtrationsmarkers bestimmen: Die direkte GFR-Messung (**mGFR**, measured GFR) mit einem exogenen

Filtrationsmarker (BROCHNER-MORTENSEN J 1972, GASPARI F et al. 1992, SOVERI I et al. 2014, DELANAYE P et al. 2016a und 2016b). Ein neuer methodischer Ansatz besteht in der Verwendung von Rhodamin und Fluoreszein markierten Dextran Derivaten für die simultane Messung von mGFR und Plasmavolumen (RIZK DV et al. 2018).

Die klassischen Verfahren der mGFR Bestimmung sind aufwändig und für den Routinebetrieb wenig geeignet. Aus diesem Grund ist **Kreatinin**, speziell in Form der Kreatinin-Clearance, noch immer ein häufig verwendeter Parameter für die Beurteilung der Nierenfunktion. Allerdings ist zu bedenken, dass die Bestimmung der GFR mittels Kreatinin-Clearance oft ungenau ist aufgrund fehlerhafter Durchführung einer standardisierten Urinsammlung. In der Routine werden deshalb GFR Rechenformeln für endogene Marker wie Kreatinin und Cystatin C verwendet, die sich im klinischen Alltag für die Einschätzung der GFR als **eGFR** (eGFR, estimated glomerular filtration rate) bewähren (LEVEY AS und INKER LA 2017). Die Berechnung der eGFR liefert einen guten Schätzwert bei initialen Fragen zur Nierenfunktion.

Glomeruläre Filtration (eGFR)

Die Berechnung der eGFR wird anhand eines aktuell gemessenen Kreatininwertes (Serum oder Plasma) durchgeführt. Bereits 1976 publizierten COCKCROFT und GAULT (1976) eine Formel, die mit wenig Aufwand eine Einschätzung der GFR ermöglichte. In der Zwischenzeit wurden präzisere Rechenformeln entwickelt und auf ihre Tauglichkeit geprüft (LEVEY AS et al. 1999, LEVEY AS et al. 2006, LEVEY AS et al. 2009, STEVENS LA et al. 2008, EARLY A et al. 2012, INKER LA et al. 2012). Für Routinezwecke werden meist die MDRD und die CKD-EPI Formeln verwendet (s.u.). Dabei ist zu beachten, dass der als eGFR ermittelte Rechenwert nicht identisch ist mit direkt gemessener GFR eines exogenen Filtrationsmarkers (LIN J et al. 2003, STEVENS LA und LEVEY AS 2009, THOMAS C und THOMAS L 2009, THOMAS L 2012a und 2012b, SOVERI I et al. 2014, LEVEY AS und INKER LA 2017).

Die glomeruläre Filtration ist in Fällen von medikamentöser Therapie ein wichtiger Faktor und Richtwert für die Dosierung zahlreicher Medikamente. Bei eingeschränkter Nierenfunktion lässt sich in Abhängigkeit vom Medikament und auf der Grundlage der eGFR eine Dosisanpassung erzielen, die einer eingeschränkten Nierenfunktion Rechnung trägt (STEVENS LA et al. 2009). Häufig kommt hierfür die COCKCROFT und GAULT Formel zur Anwendung, weil diese Formel im Gegensatz zu anderen Berechnungsarten das Körpergewicht berücksichtigt. Viele Aspekte der Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und die Verwendung von eGFR Rechenformeln werden noch kritisch diskutiert (MHRA 2019, MCCONACHIE SM et al. 2020a und 2020b). Nützliche Informationen zur individuellen Anpassung von Medikamenten bietet z.B. die Webseite des Universitätsklinikums Heidelberg, Medizinische Klinik (Kreihl Klinik), Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, abrufbar unter <http://www.dosing.de>.

Analytik und eGFR Berechnung im Labor

Kreatinin (Serum oder Urin) wird entweder mit der JAFFÉ Methode oder mit einem enzymatischen Farbttest bestimmt (MYERS GL et al. 2006, THOMAS L 2012a). Im Krankenhauslabor kommt in der Regel die JAFFÉ Methode zur Anwendung, ein kinetischer Farbttest, der am Isotopen-Verdünnungs-Massenspektrometrie-Standard kalibriert ist (MAY W et al. 2000, NIST 2018, BEAUCHAMP CR et al. 2020). Alternativ wird auch mit einem enzymatischen Farbttest gemessen, der ebenfalls am NIST-Standard SRM 914 (NIST 2018) kalibriert ist und damit die internationalen Anforderungen erfüllt (STEVENS LA et al. 2007, LIU WS et al. 2012). Entscheidend ist vor allem die Verwendung einer standardisierten Messmethode (PANTEGHINI M et al. 2006). Unabhängig davon gibt es aus klinischer Sicht

andere Aspekte zu beachten, z.B. unterliegt Kreatinin (im Serum) Schwankungen, die nicht allein auf der glomerulären Filtrationsrate beruhen, sondern vornehmlich mit der Muskelmasse und dem Muskelkatabolismus zusammenhängen (DELANAYE P et al. 2017, PIÉRONI L et al. 2017). Dieser Einwand geht nicht in die Rechenformeln ein.

Für die Ermittlung des eGFR Wertes werden heute Rechenformeln mit den individuellen Daten zum aktuellen Kreatininwert, dem Alter, Geschlecht und der Hautfarbe (falls angegeben) des Patienten verwendet und auf den standardisierten „Normkörper“ bezogen (Normalkörperoberfläche von 1.73 m², bereits in den Formeln hinterlegt). Zwei Formeln sind weit verbreitet:

- MDRD Formel (LEVEY AS et al. 2000)
- CKD-EPI Formel (LEVEY AS et al. 2009).

Über die im Labor-Informationssystem hinterlegten Rechenformeln wird der eGFR Wert aus dem aktuellen Kreatininwert und den anthropogenetischen Daten des Patienten berechnet.

Die klinisch-chemische Analytik verwendet Standardverfahren, für die methodenabhängige Referenzwerten vorliegen (THOMAS L 2012a); laboranalytische Verfahren, Referenzwerte und eGFR bei Normalpersonen:

- Kreatinin (m) < 1.17 mg/dL Messung mit der enzymatischen Methode
- Kreatinin (w) < 0.95 mg/dL
- Kreatinin (m) < 1.30 mg/dL Messung mit der Jaffé Methode
- Kreatinin (w) < 1.02 mg/dL
- eGFR (m/w) > 60 mL/min/1.73 m² mit der MDRD Formel
- eGFR (m/w) ≥ 90 mL/min/1.73 m² mit der CKD-EPI Formel
- eGFR Stadien Einteilung G1 bis G5 nach KDIGO und DEGAM Leitlinien.

Nach den allgemeinen Empfehlungen sollen für berechnete (geschätzte) glomeruläre Filtrationsraten (eGFR) keine exakten alters- und geschlechtsabhängigen Referenzbereiche angegeben werden. Zielführend für den klinischen Bereich ist die Einteilung in GFR-Stadien (LEVEY AS et al. 2005, KDIGO 2013, DEGAM Leitlinien 2019). Hohe, mit der MDRD Formel ermittelte eGFR Ergebnisse werden vom Labor nicht als absolute Rechenwerte sondern als **eGFR > 60 mL** (mL/min/1.73 m²) ausgewiesen. Bei Verwendung der CKD-EPI Formel können absolute Zahlenwerte bis 90 mL mitgeteilt werden, höher liegende Rechenwerte werden als **eGFR > 90 mL** berichtet. Es wird empfohlen, Laborergebnisse leitlinienkonform mit der Einteilung in GFR Stadien zu kommentieren (Tab. 1).

Tab. 1: Kategorien und Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung (KDIGO und DEGAM Leitlinien)

GFR Stadien *	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Klinisches Bild
G 1	≥ 90	normal oder hoch **
G 2	60 – 89	leichtgradig eingeschränkt **
G 3a	45 – 59	leicht- bis mäßiggradig eingeschränkt
G 3b	30 – 44	mäßig- bis hochgradig eingeschränkt
G 4	15 – 29	hochgradig eingeschränkt
G 5	< 15	terminale Niereninsuffizienz

- * KDIGO Leitlinien, CKD Work Group (KDIGO 2013), STEVENS PE et al. (2013) und DEGAM Leitlinien (2019), *GFR Stadien der chronischen Nierenerkrankung*
- ** In Abwesenheit von Anhaltspunkten für Nierenschaden entsprechen GFR-Stadien G1 und G2 nicht der Definition für das Vorliegen einer Nierenerkrankung

Eine chronische Nierenerkrankung CKD kann über lange Zeiträume unerkannt bleiben. Fachgesellschaften schärfen das Bewusstsein für CKD durch Aufklärung, Definitionen und Empfehlungen (NKF 2002, LEVEY AS et al. 2005, LEVEY AS et al. 2007, KDIGO 2013). Die Abschätzung der eGFR mittels Kreatinin-basierter Formel ist mittlerweile ein gebräuchliches Prüfverfahren der Nierenfunktion. Als Indikator der Nierenschädigung werden zusätzlich die Parameter Albuminurie und Proteinurie empfohlen.

Rechenformeln für eGFR

Die direkte Messung der GFR mit einem exogenen Filtrationsmarker ist zwar Standard für die besten Wertermittlungen, aber kaum umsetzbar in der klinischen Routine. Die Schätzung der GFR als eGFR mit Hilfe des endogenen Filtrationsmarkers **Kreatinin** (Kreatinin im Serum/Plasma) und mathematischer **Formel** erlaubt immerhin gute Näherungswerte für die kritischen GFR-Stadien G2 bis G5 (KDIGO 2013, STEVENS PE et al. 2013), so dass diese Vorgehensweise in der klinischen Routine geeignet ist, die GFR anhand des endogenen Filtrationsmarkers Kreatinin und mathematischer Formeln zu ermitteln.

Rechenformeln für den eGFR Wert verwenden neben dem Kreatininwert verschiedene Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Körperoberfläche u.a. Faktoren. Nach internationaler Übereinkunft wird bei den neueren Formeln die eGFR immer auf den standardisierten „Normkörper“ referenziert (Normkörperoberfläche von 1.73 m^2 und $\text{eGFR} = \text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$). Die Klassifikation von Nierenfunktionseinschränkungen (GFR Stadien) basiert auf normierten Werten (NKF National Kidney Foundation/KDOQI 2002, CORESH J et al. 2003).

Die Berechnungsmethode muss immer im Laborbericht angegeben werden, ebenso der Hinweis auf die Normierung:

- GFR-Berechnung mittels **MDRD Formel** (Modification of Diet Renal Disease), z.B. mit der MDRD Langformel (LEVEY AS et al. 1999) oder neuerdings mit der vereinfachten MDRD Kurzformel (LEVEY AS et al. 2000). Diese Kurzformel gilt nur für Personen im Alter von 18 bis 70 Jahren, außerdem ist sie für Nierengesunde und Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht evaluiert. Die MDRD Formel ist für Patienten mit Niereninsuffizienz im Bereich unter $60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ gut validiert
- GFR-Berechnung mittels **CKD-EPI Formel**, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (LEVEY AS et al. 2009). Diese Formel hat gegenüber den MDRD-Formeln den Vorteil, auch bei mild und moderat eingeschränkter Nierenfunktion verwertbare Werte zu liefern. Mit der CKD-EPI Formel wird die eGFR in höheren GFR-Bereichen besser eingeschätzt als mit der MDRD-Formel. In den GFR-Stadien G3 bis G5 ergibt sich jedoch kein wesentlicher Unterschied. Die CKD-EPI Formel zeigt im kritischen Bereich eine gute Übereinstimmung mit den Referenzmethoden
- Messparameter: Kreatinin im Serum (mg/dL), gemessen mit einem enzymatischen Farbttest oder mit einem kinetischen Farbttest basierend auf der JAFFÉ Methode und kalibriert nach dem NIST-Standard SRM 914 (NIST 2018)
- Berechnung der GFR unter Angabe von Alter des Patienten (Jahre), Geschlecht (m/w) und Ethnie (Hautfarbe schwarz [ja/nein]). Die im Labor verwendeten Rechenformeln sind nicht für Kinder und Patienten über 70 Jahre evaluiert

- Link zum Online-Rechner für weitere eGFR-Berechnungen unter Verwendung verschiedener Formeln <http://www.nierenrechner.de/>.

Die häufig verwendete „vereinfachte MDRD Formel“ zur Berechnung der GFR ist nicht sehr präzise. Die CKD-EPI Formel zeigt insbesondere im kritischen Bereich eine bessere Übereinstimmung mit Referenzmethoden als die MDRD Formel. Die DEGAM-Leitlinien haben sich aber nicht auf die Anwendung einer bestimmten Formel zur Abschätzung der GFR festgelegt. Für eGFR-Formeln gilt:

- die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach alleiniger Messung des Serumkreatinins darf aufgrund extrarenaler Einflüsse auf die Kreatinin-Konzentration im Serum lediglich als eine Schätzung der GFR gewertet werden
- die MDRD Formel ist nur an einem Kollektiv mit bekannter Nierenerkrankung evaluiert worden, daher sollte sie auch nur bei einem solchen Kollektiv angewendet werden
- MDRD und CKD-EPI Formeln sind für die eGFR Berechnung bei Kindern nicht geeignet, es wird eine Cystatin C basierte eGFR Berechnung empfohlen
- für Patienten über 70 Jahre sind die MDRD und CKD-EPI Formeln unzuverlässig
- sonstige wesentliche Einschränkungen sind in der Tabelle 2 *Beispiele für Fehlerquellen* nachzulesen.

Zur Vermeidung von Fehleinschätzungen und für die Dosisanpassung von Medikamenten wird die zusätzliche Bestimmung der **endogenen Kreatinin-Clearance** empfohlen. Die endogene Kreatinin-Clearance ist ein Funktionstest für die Ausscheidungsfunktion der Niere und gibt in Annäherung den Wert der glomerulären Filtration (GFR) an. Für besondere Fragestellungen muss beachtet werden, dass weder Kreatinin-Clearance noch eGFR Berechnungen die direkte Messung der GFR (mGFR) ersetzen können.

Fehlerquellen der eGFR Bestimmung mit Kreatinin

Bei der Interpretation von eGFR anhand von Kreatinin im Serum müssen Einschränkungen beachtet werden. Die wichtigsten Fehlerquellen sind in Tab. 3 aufgeführt. Im Einzelfall kann man auf eine Cystatin C Messung ausweichen.

Tab. 2: Beispiele für Fehlerquellen

Kreatinin Bildung:	<ul style="list-style-type: none"> – Nicht-europäische Herkunft, afrikanische Herkunft – Alter < 18 Jahre oder sehr hohes Alter – viel oder wenig Muskelmasse (Konstitution, Bodybuilding) – stark abweichende Körpermaße z.B. Übergewicht, Kachexie – Ernährung z.B. viel Eiweiß, Kreatin Supplemente – muskuläre Erkrankungen, Muskellähmungen – akute Veränderungen der Nierenfunktion
Tubuläre Sekretion:	<ul style="list-style-type: none"> – Verringerung durch medikamentöse Einflüsse
Extrarenale Elimination:	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibition intestinaler Kreatininkinase durch Antibiotika (Erhöhung von Serumkreatinin)
Kreatinin Messung:	<ul style="list-style-type: none"> – spektrale Störquellen z.B. Bilirubin, Medikamente – chemische Störquellen z.B. Glukose, Ketone
Besondere Situationen:	<ul style="list-style-type: none"> – Adipositas

- Muskelatrophie z.B. nach Schlaganfall
 - Amputation
 - Schwangerschaft
-

Berechnung der eGFR mit Cystatin C

Cystatin C ist eine Alternative zum Kreatinin für die Schätzung der eGFR. Das Molekül Cystatin C wird komplett glomerulär filtriert, tubulär reabsorbiert und katabolisiert. Wichtige Indikationen für die Ermittlung der eGFR mittels Cystatin C sind die Schätzung der GFR bei Kindern und bei Patienten im hohen Alter (FLISER D und RITZ E 2001, GRUBB A et al. 2005, HARMON WE 2009, MILLER WG 2009, SHLIPAK MG et al. 2009, SHLIPAK MG et al. 2013a, SHLIPAK MG et al. 2013b). Die Bildungsrate von Cystatin C ist stabil und unabhängig von Faktoren wie Entzündungsprozessen, Muskelmasse, Ernährungsgewohnheiten oder Alter.

Für die eGFR Berechnung können verschiedene Rechenformeln herangezogen werden (LARSSON A et al. 2004; GRUBB A et al. 2005; HERGET-ROSENTHAL S et al. 2007; TIDMAN M et al. 2008; SCHWARTZ GJ et al. 2009; INKER LA et al. 2011, INKER LA et al. 2012, GRUBB et al. 2014). Für die Messung von Cystatin C sollten zertifizierte Reagenzien zum Einsatz kommen (GRUBB A et al. 2010).

Die Berechnung der eGFR unter Einbeziehung des gemessenen Cystatin C Wertes wird allgemein bei Kindern und in jenen Fällen empfohlen, bei denen die MDRD und CKD-EPI Formeln nicht geeignet sind. Auch die KDIGO-Leitlinie empfiehlt im Einzelfall und als Alternative zur Kreatinin Messung die Messung von Cystatin C. Das kann beispielsweise der Fall sein, wenn Gründe bestehen, die Kreatinin-basierte eGFR anzuzweifeln oder die Kreatinin Messung für den klinischen Zweck nicht geeignet erscheint:

- Frühe Stadien der Niereninsuffizienz, z.B. bei Diabetes mellitus
- Störung des Kreatinin Metabolismus, z.B. Verminderung bei Leberzirrhose
- Störung der Kreatinin Messung durch spektrale, chemische Störquellen
- Dosisberechnung toxischer Medikamente
- Monitoring der Nierenfunktion in der Posttransplantationsphase
- ältere Personen und Kinder
- geringe Muskelmasse (Untergewicht), muskelschwache Personen.

Albuminurie als Indikator zur Risikoeinschätzung

Die Bestimmung der Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Quotient) hat ergänzend zur eGFR einen festen Stellenwert zur Beurteilung einer chronischen Nierenschädigung. Für diesen Zweck eignet sich die Bestimmung der Albumin Konzentration im Spontanurin und deren Bezug auf die Kreatinin Konzentration.

Diurese und Ausscheidung von Substanzgruppen unterliegen der physiologischen Variabilität, aus diesem Grund sollten Albumin/Kreatinin-Quotienten mindestens zweimal bestimmt werden. Bei hoher Albuminausscheidung und gleichzeitig hoher eGFR wird die weitere Abklärung einer Proteinurie (z.B. bei Glomerulonephritis) durch wiederholte Bestimmung der Eiweißausscheidung im 24-Std.-Sammelurin empfohlen.

Literatur

- Beauchamp C.R., Camara J.E., Carney J., Choquette S.J., Cole K.D., DeRose P.C., Duewer D.L., Epstein M.S., Kline M.C., Lippa K.A., Lucon E., Phinney K.W., Polakoski M., Possolo A., Sharpless K.E., Sieber J.R., Toman B., Winchester M.R. & Windover D. (2020) *Metrological tools for the reference materials and reference instruments of the NIST material measurement laboratory. NIST Special Publication 260-136*. Washington DC: U.S. Government Printing Office, available at <https://doi.org/10.6028/NIST.SP.260-136-2020>.
- Brochner-Mortensen J. (1972) A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* **30**, 271-274.
- Carney E.F. (2020) The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol* **16**, 251.
- Cockcroft D.W. & Gault M.H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31-41.
- Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G. & Levey A.S. (2003) Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* **41**, 1-12.
- DEGAM (2019) S3-Leitlinie. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. In *AWMF-Register-Nr. 053-048, DEGAM-Leitlinie Nr. 22, 2019* abrufbar unter <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>.
- Delanaye P., Cavalier E. & Pottel H. (2017) Serum creatinine: not so simple! *Nephron* **136**, 302-308.
- Delanaye P., Ebert N., Melsom T., Gaspari F., Mariat C., Cavalier E., Bjork J., Christensson A., Nyman U., Porrini E., Remuzzi G., Ruggenti P., Schaeffner E., Soveri I., Sterner G., Eriksen B.O. & Back S.E. (2016a) Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* **9**, 682-699.
- Delanaye P., Melsom T., Ebert N., Back S.E., Mariat C., Cavalier E., Bjork J., Christensson A., Nyman U., Porrini E., Remuzzi G., Ruggenti P., Schaeffner E., Soveri I., Sterner G., Eriksen B.O. & Gaspari F. (2016b) Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* **9**, 700-704.
- Earley A., Miskulin D., Lamb E.J., Levey A.S. & Uhlig K. (2012) Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* **156**, 785-795, W-270, W-271, W-272, W-273, W-274, W-275, W-276, W-277, W-278.
- Fliser D. & Ritz E. (2001) Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* **37**, 79-83.
- Gaspari F., Mosconi L., Viganò G., Perico N., Torre L., Virotta G., Bertocchi C., Remuzzi G. & Ruggenti P. (1992) Measurement of GFR with a single intravenous injection of nonradioactive iothalamate. *Kidney Int* **41**, 1081-1084.
- GBD (2020) Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **395**, 709-733.
- Grubb A., Bjork J., Lindstrom V., Sterner G., Bondesson P. & Nyman U. (2005) A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* **65**, 153-162.
- Grubb A., Blirup-Jensen S., Lindstrom V., Schmidt C., Althaus H. & Zegers I. (2010) IFCC Working Group on Standardisation of Cystatin C (WG-SCC). First certified reference

- material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* **48**, 1619-1621.
- Grubb A., Horio M., Hansson L.O., Bjork J., Nyman U., Flodin M., Larsson A., Bokenkamp A., Yasuda Y., Blufpand H., Lindstrom V., Zegers I., Althaus H., Blirup-Jensen S., Itoh Y., Sjostrom P., Nordin G., Christensson A., Klima H., Sunde K., Hjort-Christensen P., Armbruster D. & Ferrero C. (2014) Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* **60**, 974-986.
- Harmon W.E. (2009) Glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. *Clin Chem* **55**, 400-401.
- Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A. & Hofmann W. (2007) How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* **40**, 153-161.
- Inker L.A., Eckfeldt J., Levey A.S., Leiendecker-Foster C., Rynders G., Manzi J., Waheed S. & Coresh J. (2011) Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis* **58**, 682-684.
- Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H., Eckfeldt J.H., Feldman H.I., Greene T., Kusek J.W., Manzi J., Van Lente F., Zhang Y.L., Coresh J., Levey A.S. & Investigators C.-E. (2012) Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* **367**, 20-29.
- KDIGO (2013) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* **3**, 1-150.
- Larsson A., Malm J., Grubb A. & Hansson L.O. (2004) Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* **64**, 25-30.
- Levey A.S., Atkins R., Coresh J., Cohen E.P., Collins A.J., Eckardt K.U., Nahas M.E., Jaber B.L., Jadoul M., Levin A., Powe N.R., Rossert J., Wheeler D.C., Lameire N. & Eknoyan G. (2007) Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* **72**, 247-259.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N. & Roth D. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* **130**, 461-470.
- Levey A.S., Coresh J., Greene T., Stevens L.A., Zhang Y.L., Hendriksen S., Kusek J.W., Van Lente F. & Chronic Kidney Disease Epidemiology C. (2006) Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* **145**, 247-254.
- Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., Levin A., Coresh J., Rossert J., De Zeeuw D., Hostetter T.H., Lameire N. & Eknoyan G. (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* **67**, 2089-2100.
- Levey A.S., Greene T., Kusek J.W. & Beck G.J. (2000) A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* **11**, 155A.
- Levey A.S. & Inker L.A. (2016) GFR as the "Gold Standard": estimated, measured, and true. *Am J Kidney Dis* **67**, 9-12.
- Levey A.S. & Inker L.A. (2017) Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. *Clin Pharmacol Ther* **102**, 405-419.
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. & CKD-EPI. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* **150**, 604-612.

- Lin J., Knight E.L., Hogan M.L. & Singh A.K. (2003) A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **14**, 2573-2580.
- Liu W.S., Chung Y.T., Yang C.Y., Lin C.C., Tsai K.H., Yang W.C., Chen T.W., Lai Y.T., Li S.Y. & Liu T.Y. (2012) Serum creatinine determined by Jaffe, enzymatic method, and isotope dilution-liquid chromatography-mass spectrometry in patients under hemodialysis. *J Clin Lab Anal* **26**, 206-214.
- May W., Parris R., Beck C., Fassett J., Greenberg R., Guenther F., Kramer G., Wise S., Gills T., Colbert J., Gettings R. & MacDonald B. (2000) *Definitions of terms and modes used at NIST for value-assignment of reference materials for chemical measurements. NIST Special Publication 260-136*. Washington DC: U.S. Government Printing Office, available at <https://www.nist.gov/sites/default/files/documents/srm/SP260-136.PDF>.
- McConachie S.M., Hanni C.M., Raub J.N., Mohammad R.A. & Wilhelm S.M. (2020a) The impact of multiple renal estimates on pharmacist dosing recommendations: a randomized trial. *Ann Pharmacother*, 1060028020935447.
- McConachie S.M., Shammout L. & Martirosov D.M. (2020b) Clearance confusion: an exploratory analysis of inpatient dosing discordances between renal estimating equations. *Ann Pharmacother* **54**, 1102-1108.
- MHRA (2019) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Prescribing medicines in renal impairment: using the appropriate estimate of renal function to avoid the risk of adverse drug reactions. *Drug Safety Update* **13**, 3.
- Miller W.G. (2009) Estimating equations for glomerular filtration rate in children: laboratory considerations. *Clin Chem* **55**, 402-403.
- Myers G.L., Miller W.G., Coresh J., Fleming J., Greenberg N., Greene T., Hostetter T., Levey A.S., Panteghini M., Welch M., Eckfeldt J.H. & National Kidney Disease Education Program Laboratory Working G. (2006) Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* **52**, 5-18.
- NIST (2018) NIST Certificate of Analysis, SRM 914b Creatinine. <https://www-s.nist.gov/srmors/certificates/914b.pdf>. National Institute of Standards & Technology.
- NKF (2002) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**, S1-S266.
- Panteghini M., Myers G.L., Miller W.G. & Greenberg N. (2006) The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC, WG-GFRA). *Clin Chem Lab Med* **44**, 1287-1292.
- Pieroni L., Bargnoux A.S., Cristol J.P., Cavalier E. & Delanaye P. (2017) Did creatinine standardization give benefits to the evaluation of glomerular filtration rate? *EJIFCC* **28**, 251-257.
- Rizk D.V., Meier D., Sandoval R.M., Chacana T., Reilly E.S., Seegmiller J.C., DeNoia E., Strickland J.S., Muldoon J. & Molitoris B.A. (2018) A novel method for rapid bedside measurement of GFR. *J Am Soc Nephrol* **29**, 1609-1613.
- Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A. & Furth S.L. (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* **20**, 629-637.
- Seldin D.W. (2004) The development of the clearance concept. *J Nephrol* **17**, 166-171.
- Shlipak M.G., Coresh J. & Gansevoort R.T. (2013a) Cystatin C versus creatinine for kidney function-based risk. *N Engl J Med* **369**, 2459.

- Shlipak M.G., Katz R., Kestenbaum B., Fried L.F., Newman A.B., Siscovick D.S., Stevens L. & Sarnak M.J. (2009) Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol* **30**, 171-178.
- Shlipak M.G., Matsushita K., Arnlov J., Inker L.A., Katz R., Polkinghorne K.R., Rothenbacher D., Sarnak M.J., Astor B.C., Coresh J., Levey A.S., Gansevoort R.T. & Consortium C.K.D.P. (2013b) Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* **369**, 932-943.
- Soveri I., Berg U.B., Björk J., Elinder C.G., Grubb A., Mejare I., Sterner G. & Bäck S.E. (2014) SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* **64**, 411-424.
- Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H., Feldman H.I., Froissart M., Kusek J., Rossert J., Van Lente F., Bruce R.D., 3rd, Zhang Y.L., Greene T. & Levey A.S. (2008) Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* **51**, 395-406.
- Stevens L.A. & Levey A.S. (2009) Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* **20**, 2305-2313.
- Stevens L.A., Manzi J., Levey A.S., Chen J., Deyscher A.E., Greene T., Poggio E.D., Schmid C.H., Steffes M.W., Zhang Y.L., Van Lente F. & Coresh J. (2007) Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis* **50**, 21-35.
- Stevens L.A., Nolin T.D., Richardson M.M., Feldman H.I., Lewis J.B., Rodby R., Townsend R., Okparavero A., Zhang Y.L., Schmid C.H., Levey A.S. & Chronic Kidney Disease Epidemiology C. (2009) Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* **54**, 33-42.
- Stevens P.E., Levin A. & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. (2013) Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* **158**, 825-830.
- Thomas C. & Thomas L. (2009) Renal failure--measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int* **106**, 849-854.
- Thomas L. (2012a) Creatinin. In *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Ed L. Thomas. Frankfurt: TH-Books pp 637-646.
- Thomas L. (2012b) Glomeruläre Filtrationsrate (GFR). In *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Ed L. Thomas. Frankfurt: TH-Books pp 626-630.
- Tidman M., Sjostrom P. & Jones I. (2008) A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* **23**, 154-160.

Weblinks

Beauchamp C.R. et al. Metrological tools for the reference materials and reference instruments of the NIST material measurement laboratory. NIST Special Publication 260-136, abrufbar unter <https://doi.org/10.6028/NIST.SP.260-136-2020>

May W. et al. Definitions of terms and modes used at NIST for value-assignment of reference materials for chemical measurements. NIST Special Publication 260-136, abrufbar unter <https://www.nist.gov/sites/default/files/documents/srm/SP260-136.PDF>

NIST (2018) NIST Certificate of Analysis, SRM 914b Creatinine, abrufbar unter

<https://www-s.nist.gov/srmors/certificates/914b.pdf>

Nierenfunktionsrechner, abrufbar unter
<http://www.nierenrechner.de/>

Berechnung der GFR nach COCKROFT-GAULT Formel, abrufbar unter
http://www.ge-healthcare-buchler.de/index.php?option=com_content&view=article&idItemid=2

Informationen zur Arzneimittel-Anwendung und Sicherheit (Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg), abrufbar unter
<http://www.dosing.de/>

KDIGO 2012 Clinical Practice Guide for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, abrufbar unter
https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

DEGAM S3 Leitlinie, Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 053-048 DEGAM-Leitlinie Nr. 22, abrufbar unter
<https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>