

Nierenfunktion

GFR, Kreatinin, Kreatinin-Clearance

WOLF D. KUHLMANN

MVZ für Laboratoriumsmedizin Koblenz-Mittelrhein, 56068 Koblenz

Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein

GFR (eGFR)	<p>Diagnostik und Verlauf von Nierenerkrankungen erfordern die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die direkte Bestimmung mittels Inulin- oder ⁵¹Cr-EDTA-Clearance ist mit hohem Aufwand verbunden und in der Praxis schwer durchführbar. Stattdessen werden Hilfsgrößen verwendet wie z.B. Kreatinin und Cystatin C.</p> <p>Weil die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Praxis nicht direkt gemessen werden kann, wird zur Näherung die Elimination von Kreatinin gemessen, das bei normaler Nierenfunktion mit dem Primärharn filtriert und nur zu 15 % tubulär sezerniert wird. Die Bestimmung von eGFR (Messung von Kreatinin und Bestimmung der eGFR durch eine Rechenformel) ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) Als Einzelmessung zur Beurteilung der Nierenfunktion z.B. bei Risikopatienten mit erhöhter Prävalenz und einer GFR < 60.(b) Zur Abschätzung der Progression einer chronischen Nierenerkrankung.(c) Zur Bewertung des therapeutischen Erfolges einer Therapie für die renale Funktionserhaltung. <p>Es wird empfohlen, mit jeder Kreatininmessung die eGFR zu berechnen und zusätzlich zum Serumwert mitzuteilen. Für die Vergleichbarkeit der eGFR in den Laboratorien ist die Verwendung standardisierter Meßverfahren wichtig: Messung mit enzymatischen Methoden z.B. mit einem enzymatischen Farbttest oder mit einem kinetischen Farbttest basierend auf der JAFFÉ Methode und kalibriert nach dem NIST-Standard SRM 914.</p> <p>Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDOQI-Leitlinien (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), GFR in ml/min/1.73 m²)</p> <ul style="list-style-type: none">(a) Stadium 1: normal, hohe GFR GFR > 90 = normal oder hoch.(b) Stadium 2: leicht reduzierte GFR GFR 60-89 = leichtgradig eingeschränkt.(c) Stadium 3a: mäßiggradig reduzierte GFR GFR 45-59 = leichtgradig eingeschränkt(d) Stadium 3b: moderat reduzierte GFR GFR 30-44 = mäßig bis hochgradig eingeschränkt.(d) Stadium 4: Stark reduzierte GFR GFR 15-29 = hochgradig eingeschränkt.(e) Stadium 5: Niereninsuffizienz, dialysepflichtig GFR < 15 = terminale Niereninsuffizienz. <p>Bei einer GFR < 60 und gleichzeitiger Eiweissausscheidung über 3 Monate wird die Überwachung durch einen Nephrologen empfohlen.</p> <p>Für die Bestimmung der GFR gibt es verschiedene Näherungsformeln, die auf der Bestimmung des Serum-Kreatinins beruhen. Zur Berechnung können die im Internet verfügbaren Online-Nieren-funktionsrechner verwendet werden (http://www.nierenrechner.de/).</p>
-------------------	--

GFR (eGFR)

Näherungsformeln für die Bestimmung der eGFR.

- (a) **eGFR:** Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate mit Rechen-Formeln unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Serum-Kreatinin. Die berechneten GFR Werte werden als eGFR bezeichnet (estimated Glomerular Filtration Rate) im Gegensatz zu den direkt gemessenen glomerulären Filtrationsraten (mGFR) mittels exogener Filtrationsmarker (z.B. Inulin). Nach neuesten Empfehlungen liegt der Gültigkeitsbereich der berechneten GFR zwischen 20 und 60 ml/Min./1.73 qm. Es wird empfohlen, GFR-Werte (eGFR) über 90 nicht mit der ermittelten numerischen Zahl sondern als $> 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ zu befinden.
Hinweis: Bereits im GFR-Bereich von 60 – 90 kann eine geringe Funktionseinschränkung vorliegen. Die Formel ist nicht für Nierengesunde validiert. Ausserdem muss bei Personen mit schwarzer Hautfarbe der GFR-Wert noch mit dem Faktor 1.21 multipliziert werden (in der Regel keine automatische Berechnung durch das Labor).
- (b) **MDRD-Formel (eGFR):** Die Formel wurde aus der MDRD-Studie (Modification of Diet in Renal Disease Study) entwickelt. Die Einbeziehung der Hautfarbe berücksichtigt die erhöhte Muskelmasse von Amerikanern schwarzafrikanischer Herkunft. Als Standard hat sich die Vier-Variablen-MDRD-Formel durchgesetzt (Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Serum-Kreatinin). Die Formel ist bei Menschen mit moderater bis schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung genauer als die Cockcroft-Gault-Formel.
- (c) **CKD-EPI-Formel:** Die Berechnung der eGFR nach der CKD-EPI Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology) hat eine realistischere Aussagekraft für Nierengesunde, da sie zusätzlich verschiedene Kreatininbereiche berücksichtigt und die GFR bei Werten über $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ besser einschätzt als die Berechnung mit der MDRD Formel. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ermöglicht die MDRD Formel (eGFR) eine ähnlich gute Einschätzung der GFR wie die CKD-EPI Formel. Einflussgrößen wie Hautfarbe, Geschlecht und Kreatininbereiche werden berücksichtigt.
- (d) **Cockcroft-Gault-Formel:** Das Ergebnis der Cockcroft-Gault-Formel wird nicht auf die Körpergrösse bezogen. Sie überschätzt die glomeruläre Filtrationsrate, da sie die tubuläre Sekretion nicht berücksichtigt.
- (e) **Counahan-Barratt-Formel:** Es handelt sich um eine speziell entwickelte Formel zur Verwendung bei Kindern.

Die Näherungsformeln sind für Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung validiert. Sie sind nicht geeignet zur Bestimmung der GFR bei Personen mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionseinschränkung. Die Formeln sind auch nicht geeignet bei starkem Übergewicht, bei verminderter Muskelmasse (Amputation von Gliedmassen, Unterernährung), bei sehr hoher oder niedriger Kreatin-Zufuhr und im Frühstadium der diabetischen Nephropathie.

Überschätzung der GFR durch die MDRD-Formel: Niedrige Muskelmasse, vegetarische Ernährung, gesteigerte Kreatininsekretion bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und nephrotischem Syndrom (extraglomeruläre Elimination von Kreatinin, z.B. tubuläre Sekretion und intestinale Elimination).

Unterschätzung der GFR durch die MDRD-Formel: Hohe Muskelmasse, alimentäre Kreatinzufuhr, Einnahme von Kreatin (Sportler), Interaktionen bei der klassischen Kreatininbestimmung nach Jaffé (z.B. Ketoazidose, Cephalosporine, Fluocytosin) sowie eine geringe tubuläre Kreatininsekretion bei guter Nierenfunktion (GFR > 60) oder Hemmung der tubulären Kreatininsekretion z.B. durch Trimethoprim, Cimetidin, Probenicid, Triamteren, Amilorid, Spironolacton.

Hinweis: In folgenden Situationen soll die MDRD-Formel nicht angewandt werden:

- (a) Kinder < 18 Jahre.
(b) Erwachsene > 70 Jahre.
(c) Extreme Körperlänge, starkes Übergewicht
(d) Extreme Muskelmasse (Bodybuilding).

	<p>(e) Unterernährung, vegetarische Diäten.</p> <p>(f) Skelettmuskelerkrankung, geringe Muskelmasse (z.B. Para-bzw. Tetraplegie).</p> <p>(g) Dosisberechnung toxischer Medikamente.</p> <p>(h) Schwangerschaft.</p> <p>In diesen genannten Situationen wird die Bestimmung der Kreatinin Clearance oder die Bestimmung der eGFR mit Cystatin C und der Cystatin C basierten eGFR-Formel empfohlen.</p> <p><u>Literatur:</u> DUARTE CG und PREUSS HG (1993); National Kidney Disease Education Program (http://nkdep.nih.gov/professionals/chronic_kidney_disease.htm); Levey AS et al. (1999); Myers GL et al. (2006); THOMAS C und THOMAS L (2009).</p> <p>s. Glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>s. Kreatinin Clearance</p>
--	--

Glomeruläre Filtrationsrate	<p>Die Inulin-Clearance gilt als Goldstandard für die exakte Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Durchführung ist aber sehr aufwändig, erfordert die Infusion einer Testsubstanz und ist für die Routine nicht geeignet. Alternativ kann die Abschätzung der GFR über die Bestimmung der Kreatinin-Clearance angewandt werden. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance ist aber aufgrund von Sammelfehlern oft fehlerhaft und überschätzt zudem bei höhergradiger Niereninsuffizienz die GFR.</p> <p>Anstelle der Kreatinin-Clearance wird von den nephrologischen Gesellschaften die Abschätzung der GFR (eGFR) über die Bestimmung des Serum-Kreatinins und mittels Rechenformeln empfohlen, z.B. mit der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] Study equation). Die MDRD-Formel wurde anhand von Patientendaten mit Nierenerkrankungen entwickelt.</p> <p><u>Literatur:</u> LEVEY AS et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. <i>Ann Intern Med</i> 1999, 130:461-470).</p> <p>s. GFR (eGFR)</p> <p>s. Kreatinin Clearance</p>
------------------------------------	--

Kreatinin	<p>Kreatinin ist ein Abbauprodukt von Kreatin (Kreatin versorgt die Muskeln mit Energie). Kreatinin entsteht als Metabolit des Muskelstoffwechsels. Beim Gesunden wird Kreatinin ausschliesslich glomerulär filtriert (und tubulär weder sezerniert noch rückresorbiert). Es ist zu beachten, dass Personen mit geringer Muskelmasse bei „normaler Kreatininkonzentration“ eine schon deutlich eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) haben können.</p> <p>Erhöhte Kreatininwerte finden sich regelmässig beim akuten Nierenversagen, bei chronischer Niereninsuffizienz, bei Minderdurchblutung der Niere (z.B. Herz-Kreislauf-Schwäche, postrenale Harnwegsobstruktionen; unter diesen Bedingungen kann Kreatinin auch tubulär sezerniert werden).</p> <p>Niedrige Kreatinin-Werte haben keine medizinische Bedeutung.</p> <p><u>Hinweis:</u> Kreatinin ist kein Frühmarker einer renalen Schädigung. Die Kreatininkonzentration steigt im Serum erst an, wenn die glomeruläre Filtrationsrate auf 50% der Norm oder weniger reduziert ist. Ein „geringer“ Anstieg der Kreatininkonzentration (im Blut) von 1,0 auf 1,5 mg/dL kann einen grossen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von ca. 120 auf 80 mL/min reflektieren und ein relativ „grosser“ Anstieg des Kreatinins von 5 auf 10 mg/dL hingegen nur einen Abfall der GFR von 24 auf 12 mL/min darstellen (vgl. Abb. Serum-Kreatininspiegel bei <i>Kreatinin Clearance</i>). Bei Verdacht auf Einschränkung der Nierenfunktion sollte auch bei einem normalen Serumkreatininwert die empfindlichere Kreatinin-Clearance-Bestimmung erfolgen.</p> <p>s. Kreatinin Clearance</p>
------------------	--

Kreatinin-Clearance

Die direkte Bestimmung glomerulären Filtrationsrate (mGFR) ist mittels Inulin- oder ⁵¹Cr-EDTA-Clearance möglich. Die mGFR-Messung ist allerdings mit hohem Aufwand verbunden und in der Routine schwer durchführbar. Stattdessen werden Hilfsgrößen verwendet wie z.B. Kreatinin. Zur Abschätzung der GFR wird die Elimination von Kreatinin gemessen, die ohne Hindernisse mit dem Primärharn filtriert wird. Bei normaler Nierenfunktion entspricht die endogene Kreatinin-Clearance weitgehend dem Glomerulusfiltrat.

Wenn die Kreatininkonzentration im Urin (U_{Krea} in mg/dL) und im Serum/Plasma (P_{Krea} in mg/dL) sowie das Urinvolumen (U_{Vol} in mL/min umgerechnet) in einer definierten Zeiteinheit (meist 24 Stunden = 1440 min) bekannt sind, dann kann die Clearance (Cl_{Krea}) berechnet werden; alle Dimensionen kürzen sich auf mL/min:

$$Cl_{Krea} [mL/min] = \frac{U_{Krea} \cdot U_{Vol}}{P_{Krea} \cdot 1440}$$

$Krea (= \mu mol/L)$ $Vol (= mL)$ $1440 (= 24 \text{ Std.}-Sammelzeit \text{ in Minuten})$

Tab.: Referenzbereiche (THOMAS L, Labor und Diagnose, 8. Auflage, 2012)

Alter	Männer	Frauen
20-29	110 ± 21	95 ± 20
30-39	97 ± 36	103 ± 26
40-49	88 ± 20	81 ± 28
50-59	81 ± 19	74 ± 24
63	63 ± 25	60 ± 25
70-79	64 ± 15	54 ± 13
80-89	47 ± 15	46 ± 15
90-99	34 ± 9	39 ± 8

Einheit der Kreatinin-Clearance: mL/min/1,73 m² (x ± s)

Die Kreatinin-Konzentration im Blut und damit auch die Kreatinin-Clearance ist von der Körpermasse abhängig. Somit ist als weiterer Schritt der Berechnung eine Anpassung des Clearance-Wertes an die Körpermasse erforderlich. Man bezieht sich dabei auf die „Standard-Körperoberfläche“ einer 75 kg schweren Person; die Standard-Körperoberfläche beträgt 1,73 m².

Die Körperoberfläche des einzelnen Patienten kann auch unter Berücksichtigung seiner Körpergröße und seines Körpergewichts nach der DUBOIS Formel berechnet werden:

$$\begin{aligned} \text{Körperoberfläche (in m}^2\text{)} &= \text{Körpergewicht } 0,425 \text{ (in kg)} \\ &\quad \times \text{ Körpergröße } 0,725 \text{ (in cm)} \\ &\quad \times 0,007184 \end{aligned}$$

Alternativ lässt sich die Körperoberfläche eines Erwachsenen mittels Grösse und Gewicht aus einem Nomogramm ermitteln (MAUDE DL (ed.) *Kidney Physiology and Kidney Disease: An Introduction to Nephrology*, Lippincott, Philadelphia 1977).

Beachte: Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance zeigen wegen zahlreicher Einflusfaktoren eine nur geringe diagnostische Sensitivität. Die Kreatinin-Clearance erfasst die Clearance des im Körper gebildeten Kreatinins, aber die Menge des Kreatinins unterliegt Schwankungen. Hohe Proteinzufuhr, Abbau von Muskelmasse und unausgeglichener Wasserhaushalt können die Ergebnisse der Kreatinin-Clearance verfälschen. In solchen Fällen ist die Bestimmung der Inulin-Clearance aussagekräftiger.

Kreatininmessungen sind generell kritisch zu betrachten, weil der Kreatinin-Spiegel im Blut erst bei einem Verlust von ca. 50% der Nierenfiltrationsleistung ansteigt. Dies wird als sog. Kreatinin blinder Bereich bezeichnet. Variationen der GFR zwischen 60-120 mL/min sind manchmal nur mit grenzwertigen Kreatininwerten assoziiert.

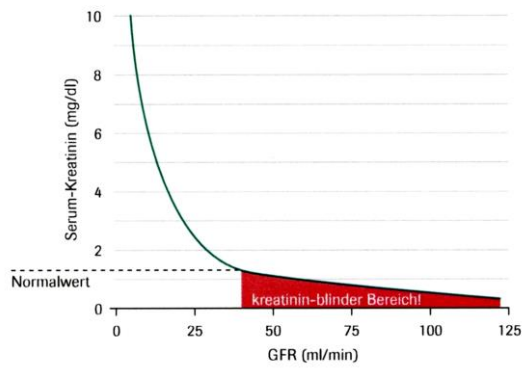


Abb. Serum-Kreatininspiegel bei abnehmender Nierenfunktion mit Darstellung des Kreatinin blinden Bereichs (aus ROCHE DIAGNOSTICS „Cystatin C ein innovativer Marker in der Nierenfunktionsdiagnostik“

[http://www.roche-diagnostics.de/diagnostics/testsundparameter/immundiagnostik/cystatin_c/Documents/Cystatin%20C_KlinChem_MF.pdf]

- s. GFR (eGFR)
- s. Glomeruläre Filtrationsrate
- s. Kreatinin