

Diagnostische Pfade in der Laboratoriumsmedizin

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Seitdem die Neuen Oralen Antikoagulanzen (NOAK) wie Dabigatran oder Rivaroxaban bei der Therapie mit Gerinnungshemmern zunehmend an Bedeutung gewinnen, ist aufgrund ihrer Dosisabhängigkeit bei eingeschränkter Nierenfunktion auch die Messung bzw. die Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) wieder mehr in den Vordergrund gerückt.

Die GFR ist das übergeordnete und allgemein akzeptierte Maß zur Beurteilung der Nierenfunktion. In der Dosisanpassung von Medikamenten dient die Abschätzung oder direkte Messung der GFR zur Prüfung, ob eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt und deshalb eine Dosisanpassung erfolgen muss. Darüber hinaus erfolgt über die GFR die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (siehe Tabelle). Außerdem kann man durch eine lineare Regressionsanalyse aus der GFR in Abhängigkeit von der Zeit eine Progressionsabschätzung einer chronischen Niereninsuffizienz durchführen.

Stadium	GFR	Chronische Nierenerkrankung
I	> 90	mit normaler GFR
II	60 – 89	mit milder Funktionseinschränkung
III	30 – 59	mit mittelgradiger Insuffizienz
IV	15 – 29	mit hochgradiger Insuffizienz
V	< 15	Terminales Nierenversagen

Am genauesten lässt sich im Labor die GFR aus der Plasma- oder Urin-Clearance exogener Substanzen bestimmen, die weder tubulär sezerniert noch resorbiert werden. Die renale Clearance aus solchen Substanzen (z. B. Inulin, Iohexol, 51Chrom/EDTA etc.) ergibt



sich dann aus dem Plasmavolumen, das vollständig in einer bestimmten Zeit von diesen Substanzen befreit wird. Leider sind diese Verfahren in der Routinediagnostik wegen ihres hohen Aufwandes nicht einsetzbar.

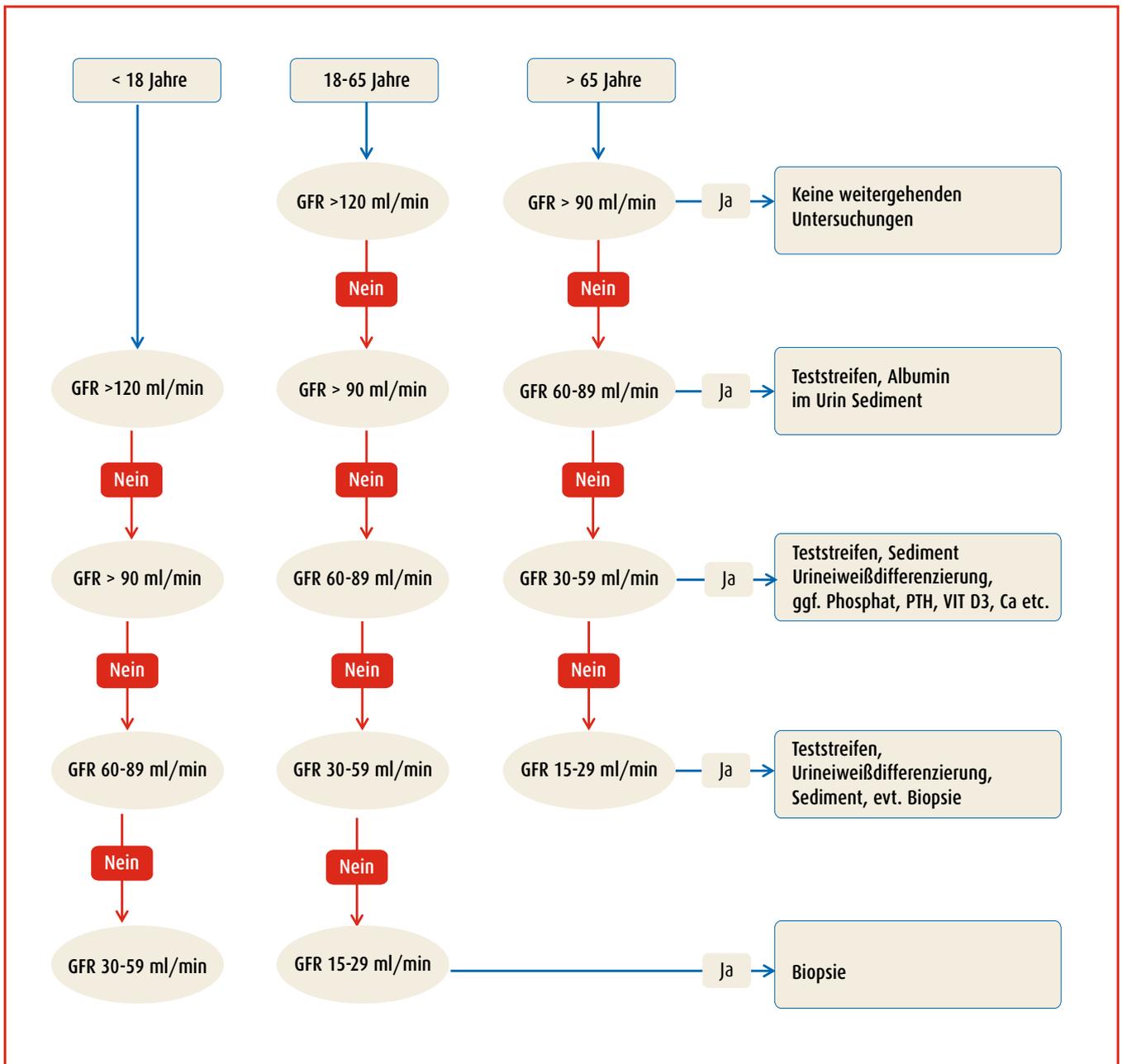
Für das Routinelabor kommt deshalb ausschließlich die Clearance endogener Stoffe wie Kreatinin, Kreatinin-Clearance oder Serum-Cystatin C als Parameter für die Bestimmung der GFR in Frage. Dabei ist die Bestimmung von Kreatinin im Serum die am häufigsten eingesetzte Methode zur Messung der Niereninsuffizienz. Zur Erkennung leichter bis mittelschwerer Einschränkungen der GFR ist das Serumkreatinin jedoch wenig geeignet, da die zwischen GFR und Kreatinin bestehende reziproke Beziehung nicht linear ist. Darüber hinaus müssen extrarenale individuelle Faktoren auf die Kreatininsynthese wie Geschlecht, Alter, Muskelmasse, Ernährung etc. mit berücksichtigt werden.

Durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance können zwar starke Abweichungen der Muskelmasse oder eine vegetarische Ernährung eliminiert werden. Die Methode steht und fällt jedoch mit der Zuverlässigkeit des Urinsammelns über 24 Stunden.

Alternative zum Kreatinin

Eine Alternative zum Kreatinin stellt das Serum-Cystatin C dar. Cystatin C ist ein Cystein-Protease-Inhibitor, der aufgrund seiner geringen Molekülmasse glomerulär filtriert und von den proximalen Tubuluszellen reabsorbiert und metabolisiert wird. Gegenüber dem Kreatinin ist das Cystatin C unabhängig von der Muskelmasse, dem Geschlecht und anderen extrarenalen Faktoren. Gerade für die Messung im sogenannten „Kreatinin-blinden-Bereich“ (40–80 mg/dl) ergibt das Cystatin C durch seinen steilen und schnellen Anstieg deutlich validere Werte. Dies gilt insbesondere auch im Fall einer akuten Nierenschädigung.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)



Nach „Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade“, W. Hofmann, J. Aufenanger, G. Hoffmann (Hrsg.), De Gruyter Verlag, 2. Auflage, 2014

Durch die oben beschriebenen Probleme bei der direkten Messung der GFR haben sich in den letzten Jahren Formeln zur Berechnung der GFR, die empirische, patientenbezogene Einflussgrößen berücksichtigen, durchgesetzt. Durch den Einsatz solcher Formeln lässt sich die GFR präziser und richtiger beurteilen. Bei Erwachsenen werden zur Abschätzung der GFR folgende Gleichungen am häufigsten verwendet:

1. Cockcroft-Gault-Formel
2. Modification of Diet in Renal Disease-Formel (MDRD)
3. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel (CKD-EPI-Formel)

Für Kinder sind diese Formeln nicht geeignet. Hier erfolgt die Berechnung z. B. über Formeln nach Larsson oder Filler aus der Bestimmung des Cystatin C-Wertes.

Die derzeit noch am häufigsten zum Einsatz kommende MDRD-Formel berücksichtigt das Serum-Plasma, Kreatinin, das Alter, das Geschlecht und die ethnische Herkunft. Die Formel gilt für eine Standard-Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ und basiert auf der Kreatinin-Bestimmung mittels Jaffé-Methode.

Eine Verbesserung der GFR Abschätzung mittels MDRD-Formel stellt die CKD-EPI-Formel der GFR dar, da diese auch für GFR-Werte $< 60 \text{ ml/min}$ validiert ist. Insgesamt klassifiziert die Formel wenige Patienten als nierenkrank und beschreibt das kardiovasku-

läre Risiko zutreffender. Spielt bei der Anpassung von Arzneimitteldosen auch das Körpergewicht eine Rolle, so ist in bestimmten Fällen die GFR-Berechnung mit der Cockcroft-Gault-Formel vorzuziehen.

Wie man an dem Schema der Stufendiagnostik der GFR ersehen kann, ist das Alter des Patienten für die weitere Vorgehensweise von großer Bedeutung. Im Allgemeinen bildet man drei Altersgruppen, um den natürlichen altersbedingten Rückgang der GFR mit zu berücksichtigen und damit die Gefahr einer Überdiagnostik und -therapie zu vermeiden. Liegt die GFR unterhalb der entsprechenden altersüblichen Normwerte, beginnt die weitere Diagnostik immer mit einer Teststreifenuntersuchung, die gegebenenfalls durch ein Urinsediment ergänzt werden kann. Erst bei deutlicher Einschränkung erfolgt dann eine differenzierte Stufendiagnostik der Proteinurie, wie sie in einer früheren Folge dieser Serie beschrieben wurde. Bei klinisch unplausiblen Ergebnissen sollte jedoch stets eine Rücksprache mit dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin erfolgen, um z. B. durch zusätzliche Bestimmung des Cystatin C störende extrarenale Faktoren auszuschließen. Eine enge Absprache zwischen dem betreuenden Haus- und Facharzt und dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin sollte auch bei der Progressionsabschätzung der Niereninsuffizienz erfolgen, da alle berechneten Glomerulären Filtrationsraten die Nierenfunktion bei akuten Nierenversagen mit ansteigenden Kreatininwerten überschätzen. Da die Abschätzung der GFR der Wirklichkeit

immer etwas hinterherhinkt, fallen die GFR-Werte in der Restitutionsphase bei der akuten Niereninsuffizienz häufig zu niedrig aus. Auch in diesem Fall kann der frühzeitige zusätzliche Einsatz weiterer Parameter (Harnstoff, Urineiweißbestimmungen, Elektrodifferenzierung Cystatin C, Sepsisparameter etc.) in Absprache mit dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin sinnvoll sein.

Weitere Stufendiagnostik

Zusammenfassend sollte bei jedem routinemäßigen Nieren-Check zusätzlich zum Serumkreatinin auch die Glomeruläre Filtrationsrate mittels der MDRD oder CKD-EPI-Formel angegeben werden, da hierdurch eine rechtzeitige Erkennung einer chronischen Niereninsuffizienz möglich wird. Dementsprechend sollte dann eine weitere Stufendiagnostik erfolgen. Zum früheren Nachweis einer Nierenfunktionseinschränkung kann in bestimmten Fällen die zusätzliche Bestimmung des Serum-Cystatin C und einer Cystatin C basierten Berechnung der GFR durchgeführt werden. Dies sollte dann wegen der deutlich höheren Kosten stets in Absprache mit dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin erfolgen.

Literatur:

„Labor und Diagnose“, L. Thomas TH Books Verlagsgesellschaft mbH 8. Auflage 2012

„Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade“, W. Hofmann, J. Aufenanger, G. Hoffmann (Hrsg.), De Gruyter Verlag, 2. Auflage, 2014

■ Dr. Andreas Bobrowski, Laborarzt