Cystatin C ist nicht der Parameter der Wahl zur Bestimmung der Nierenleistung

J.-P. Rothen

Einleitung

Ein idealer Nierenparameter hätte folgende Eigenschaften:

Physiologie:
- Die Substanz wird vollständig glomerulär filtriert.
- Es findet keine tubuläre Sekretion oder Rückresorption statt.
- Der Parameter gibt Aufschluss über die glomeruläre Filtrationsrate.

Präanalytik
- Die Substanz kann im Serum gemessen werden.
- Es ist keine Urinsammlung notwendig.
- Die Konzentration im Serum ist unabhängig von der Muskelmasse, dem Alter und der Körpergrösse.
- Die Substanz wird von der Ernährung nicht beeinflusst.

Analytik
- Es bestehen keine Interferenzen mit anderen körpereigenen Substanzen bzw. Medikamenten.
- Die Messung ist automatisierbar (Handling, Schnelligkeit).
- Die Qualität der Analytik ist hoch (Richtigkeit, Präzision).
- Die Kosten der Analysen sind tief (Gestehungskosten, Abrechnung).

Am aussagekräftigsten von den gängigen Parametern ist die Kreatinin-Clearance, am häufigsten wird Kreatinin im Serum bestimmt, manchmal wird daraus die geschätzte Clearance berechnet, häufig wird auch Harnstoff bestimmt. Alle diese Parameter erfüllen jedoch die Kriterien des idealen Nierenparameters nicht.
Einen vielversprechenden Eindruck macht Cystatin C, ein nicht-glykosyliertes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von etwa 13 kDa. Cystatin C wird von den meisten kernhaltigen Zellen mit konstanter Rate produziert. Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration, tubuläre Rückresorption und vollständigen Abbau. Die Serumkonzentration sollte also ausschliesslich von der glomerulären Filtrationsrate abhängen. Ziel dieser Untersuchung war es, zu evaluieren, ob Cystatin C in der Routine der zukünftige Nierenparameter der Wahl sein könnte.

Patienten, Methoden

Patienten: Bei 173 Proben wurde neben dem Kreatinin auch Cystatin C gemessen. In neun Proben war Cystatin C nicht messbar. In den übrigen 164 Fällen wurden die Auftraggeber nach dem Gewicht des Patienten bzw. der Patientin gefragt. In 134 Fällen wurde diese Angabe erhalten. Nur diese (69 Frauen und 65 Männer) wurden in die Studie eingeschlossen. Das Alter betrug durchschnittlich 61 (20–96) Jahre.
Kreatinin wurde an einem Synchron CX5 CE, mit einer modifizierten Jaffé-Methode (Beckman, Nyon) gemessen. Die Richtigkeit der Messungen erfüllt die Vorgaben der internen und externen Qualitätskontrolle, der Variationskoeffizient beträgt <2%.
Die Berechnung der geschätzten Clearance erfolgte nach einer Formel [1], die geringfügig von der häufiger zitierten Cockroft-Formel abweicht:

$$\text{Clearance} = \frac{150 - \text{Alter} \times \text{Gewicht (kg)}}{\text{Kreatinin (µmol/l)}} \times 1{,}1\ (\text{M})\ \text{bzw. } 0{,}9\ (\text{F})$$

Zur Messung von Cystatin C wurden Reagentien der Firma DAKO eingesetzt. Die Messung erfolgte turbidimetrisch auf einem Synchron CX5 CE (Beckman, Nyon). Die Qualitätskontrollen ergaben folgende Werte: Sollwert 1,41 mg/l: Mittelwert 1,45 mg/l und Variationskoeffizient 7,3%, Sollwert 5,9 mg/l: Mittelwert 5,93 mg/l und Variationskoeffizient 2,0%.

Resultate und Diskussion

Die Korrelation (r^2 = –0,54) der beiden Parameter ist nicht gut (Abb. 1 und 2). Während die geschätzte Kreatinin-Clearance eine brauchbare Übereinstimmung mit der glomerulären

Korrespondenz:
Dr. Jean-Pierre Rothen
Medizinische Laboratorien Rothen
Spalengraben 9
CH-4002 Basel

jp.rothen@labor-rothen.ch

Abbildungen 1 und 2.
▲ Übereinstimmend eingeschränkte Nierenleistung: geschätzte Clearance <75 ml/min, Cystatin C >1,33 mg/l (<50 Jahre) bzw. >1,55 mg/l (>50 Jahre): n = 17 (12,7%).
● Falsch erhöhte Cystatin-C-Werte bei normaler geschätzter Clearance: n = 3 (2,2%).
○ Normale Cystatin-C-Werte bei verminderter geschätzter Clearance: n = 64 (47,8%).
♦ Übereinstimmend genügende Nierenleistung: n = 50 (37,4%).

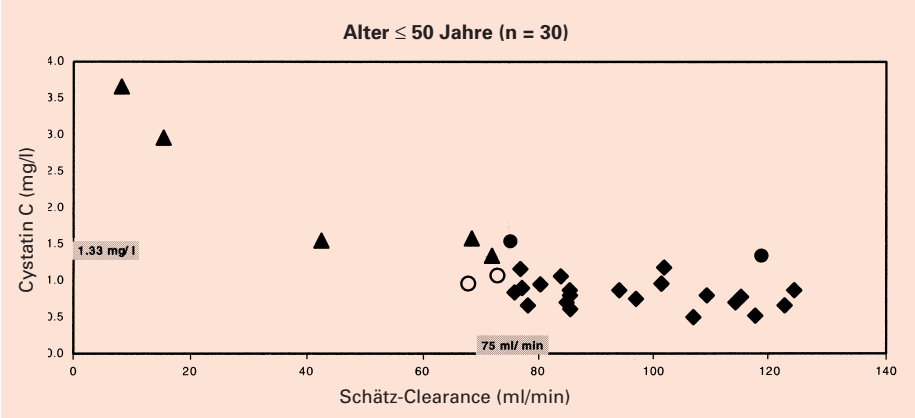

Abb. 1

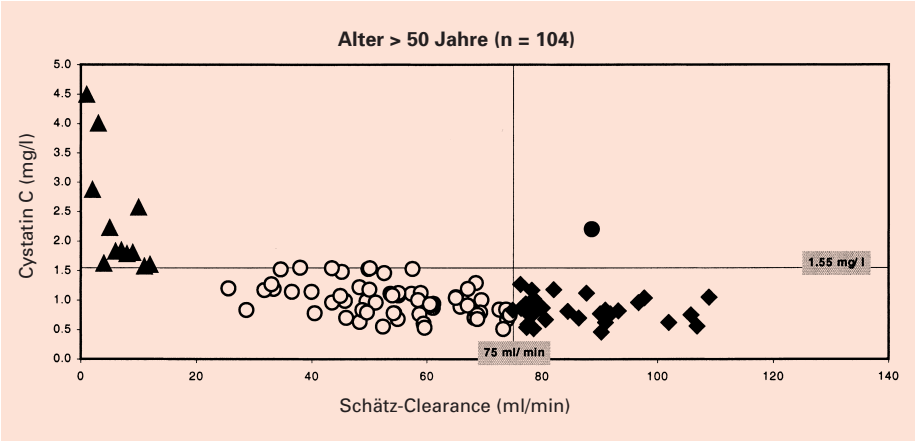

Abb. 2

Filtrationsrate aufweist [2], werden mit der Cystatin-C-Bestimmung mehrere Fälle mit verminderter Nierenleistung verpasst. Die altersphysiologische Abnahme der glomerulären Filtrationsrate wird mit Cystatin C nicht erfasst.

Erst bei einer geschätzten Clearance <20 ml/min ist Cystatin C zuverlässig erhöht.
Während mit der Kreatininmessung die glomeruläre Filtrationsrate, die letztlich klinisch relevant ist, abgeschätzt werden kann, ist dies mit Cystatin C bisher nicht möglich, da noch keine derartige Formel erarbeitet ist.
Die neun Proben mit unmessbaren Cystatin-C-Konzentrationen ergaben bei einer Nachkontrolle durch die Herstellerfirma Werte im Referenzbereich oder darunter.
Drei Proben wiesen erhöhte Werte von Cystatin C auf, obwohl die geschätzte Kreatinin-Clearance einen Wert >75 ml/min ergab. Interessanterweise stammten zwei dieser Proben aus einer onkologischen Praxis. Bei Patienten mit Melanomen wurde über erhöhte Werte von Cystatin C berichtet [3].
Die Kosten für eine Cystatin-C-Messung (ALT Fr. 18.–) betragen das Doppelte einer Kreatininmessung (ALT Fr. 9.–). Diese Preisdifferenz sollte sich in einer Verbesserung der Aussagekraft niederschlagen.
Die Anforderungen an einen idealen Nierenparameter werden durch die geschätzte Kreatinin-Clearance am besten erfüllt. Daher sollte bei jeder Kreatininbestimmung die glomeruläre Filtrationsrate abgeschätzt werden, am einfachsten automatisch durch den Laborcomputer.

Quintessenz

- Als Parameter der Nierenfunktion wird seit einigen Jahren die Bestimmung von Cystatin C diskutiert. Wir untersuchten, ob Cystatin C eher dem idealen Nierenparameter entsprechen würde als die geschätzte Kreatinin-Clearance.
- In 134 Serumproben wurden Cystatin C und Kreatinin gemessen und aus letzterem die Clearance berechnet. Bei 67 Proben (50,0%) wurde übereinstimmend eine normale oder eine eingeschränkte Nierenfunktion festgestellt. In 64 Fällen (47,8%) lag die geschätzte Clearance unter 75 ml/min, obwohl ein normaler Wert für Cystatin C gemessen wurde, in 3 (2,2%) Proben war Cystatin C erhöht, obwohl eine geschätzte Clearance von >75 ml/min berechnet wurde.
- Die Nierenfunktion sollte als glomeruläre Filtrationsrate ausgedrückt werden, was mit Cystatin C nicht möglich ist. Mit der Kreatininbestimmung kann die glomeruläre Filtrationsrate hingegen recht gut abgeschätzt werden. Aufgrund der guten Übereinstimmung mit den Referenzmethoden empfehlen wir weiterhin die Clearance für die Bestimmung der Nierenleistung anhand des Kreatininwertes zu schätzen.

Danksagung

Der Firma DAKO möchten wir für die analytische Beratung sowie entgegenkommende Einkaufskonditionen für die Reagenzien danken. Den Ärztinnen und Ärzten danken wir für das zur Verfügung stellen der klinischen Information, eine unerlässliche Voraussetzung zur Auswertung der Daten (Der Rücklauf der Antworten betrug >80%!). Schliesslich tragen unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter mit ihrer Aufgeschlossenheit dazu bei, das Analysenangebot fortlaufend zu optimieren.

Literatur

1 Dettli L. The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics. Jpn J Clin Pharmacol Ther 1984;15:241-3.

2 Luke DR, Halstenson CE, Opsahl JA, Matzke GR. Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. Clin Pharmacol Ther 1990;48:500-7.

3 Kos J, Stabuc B, Schweiger A, Krasovec M, Cimerman N, Kopitar-Jerala N, Vrhovec I. Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. Clin Canc Res 1997;3:1815-22.