

Nierenfunktionsmarker

Kommentar zu «Cystatin C ist nicht der Parameter der Wahl zur Bestimmung der Nierenleistung»

Swiss Medical Forum 2001;1(20):540–2.

Obgenannter Artikel kann in der Form und Aussage nicht unkommentiert belassen werden. Die im Titel wiedergegebene Schlussfolgerung lässt sich durch die präsentierten Daten nicht belegen. Zudem vermissen wir eine adäquate Diskussion. Im Detail sind folgende Punkte anzumerken:

1. Gegenwärtig sind 29 Studien mit gemischten und gut definierten Kollektiven publiziert, welche die diagnostische Wertigkeit von Cystatin C und Serumkreatinin in der Erkennung einer eingeschränkten Nierenfunktion verglichen haben. Wir haben diese Artikel zusammen mit der über Cystatin C (als Nierenfunktionsmarker) erschienenen Literatur in einem Review zusammengestellt, welcher unlängst erschienen ist und bei uns angefordert werden kann [1]. Im Gegensatz zu der im Titel formulierten Schlussfolgerung haben 28 von 29 Arbeiten für Cystatin C bessere diagnostische Eigenschaften (d.h. sensitiver, akkurater oder bessere Korrelation) beschrieben als für das Serumkreatinin. In einem Grossteil der Arbeiten war dieser Unterschied signifikant. Cystatin C zeigte sich dabei v.a. bei leichteren Nierenfunktionseinschränkungen im kreatininblinden Bereich der Serumkreatininmessung überlegen. Einige Arbeiten haben Cystatin C und gemessene 24-Stunden-Kreatinin-Clearance mit einer mittels Isotopen bestimmten Referenz-Clearance verglichen. Dabei fand sich, dass Cystatin C in der Entdeckung einer erniedrigten GFR gleich gut [2–4] oder sogar besser [5, 6] ist, als die gemessene Kreatinin-Clearance. Bei Studien in gut definierten Kollektiven zeigte sich, dass Cystatin C z.B. bei Patienten mit Leberzirrhose sowie bei nierentransplantierten Patienten sehr wohl als Parameter der Wahl zur sensitiveren Entdeckung einer eingeschränkten Nierenfunktion anzusehen ist. Zusammenfassend dürfte Cystatin C im klinischen Alltag einerseits bei Patienten von Nutzen sein, bei welchen eine sensitive, schnelle und möglichst akkurate Einschätzung der Nierenfunktion erforderlich ist. Zu diesen Patienten gehören Nierentransplantierte, Intensivpflegepatienten, Patienten mit nephrotoxischen Therapien (z.B. in Onkologie und Infektiologie), pädiatrische Patienten sowie Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen.

Andererseits ist die Nierenfunktionsdiagnostik mit Cystatin C bei Patienten indiziert, bei welchen Serumkreatinin unzuverlässige Informationen gibt, wie z.B. bei chronischen Lebererkrankungen, oder aber bei Patienten, welche einen implausiblen Kreatininwert aufweisen.

2. Der im vorliegenden Artikel durchgeführte Vergleich der geschätzten Kreatinin-clearance mit der Bestimmung des Serum-Cystatin-C erlaubt lediglich eine Aussage, wie gut die beiden Methoden miteinander korrelieren. Eine Schlussfolgerung, welche der beiden Methoden nun korrekt und welche nicht korrekt ist, kann daraus nicht gezogen werden. Für einen Entscheid, ob eine Methode besser ist als die andere, wäre ein Vergleich mit einer Referenzmethode zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (z.B. Inulin-Clearance, Isotopen-Clearance) erforderlich. Aus dem Vergleich mit der Referenzmethode können die Daten mittels Receiver Operating Characteristics (ROC-) Kurven analysiert werden. Erst mit diesen kann dann statistisch einwandfrei belegt werden, ob eine der Methoden eine grössere Fläche unter der Kurve hat und damit diagnostisch wertvoller ist als die andere. Zudem können damit die jeweiligen Sensitivitäten, Spezifitäten, prädiktiven Werte und «likelihood ratios» angegeben werden. Generell ist festzuhalten, dass Studien, welche in diesem Zusammenhang als Referenz die Clearance einer exogen zugeführten Substanz bestimmen, aussagekräftiger sind als solche, die dazu eine Kreatinin-Clearance messen oder gar schätzen.

3. Nimmt man an, dass der Cystatin-C-Wert der Falsche sei – wie das im Artikel dargelegt wird – dann hätte das untersuchte Patientenkollektiv eine >60% Prävalenz einer Nierenfunktionsstörung. Dies scheint für eine Studie, welche v.a. ambulante Patienten einschliesst, eine extrem hohe Rate. Selbst an einem grösseren Spital werden nicht so viele Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gesehen. Nimmt man das Cystatin C als korrekten Parameter, so sind es lediglich 14,9%, was wohl eher der Verteilung entspricht, die in einer ambulant betreuten Population zu finden ist. Zusammenfassend wird wohl bei den beschriebenen Pa-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. A. R. Huber
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital
CH-5001 Aarau

andreas.huber@ksa.ch
Internet <http://www.ksa.ch>

tienten eine falsch pathologische glomeruläre Filtrationsrate angenommen, was zu vielen unnützen Abklärungen usw. führen müsste.

4. Die verwendete Schätzung der Kreatinin-Clearance stützt sich bei der Bestimmung des Gewichts nicht auf eine standardisierte Messung auf geeichten Waagen sondern auf die Erfassung des Gewichts beim Auftraggeber. Erfahrungsgemäss dürfte dieser Umstand zur Quelle von Ungenauigkeit werden, da das Gewicht einen massgebenden Faktor bei der Schätzung der Kreatinin-Clearance darstellt.

5. Der Artikel steht mit seiner pauschalen Konklusion im Kontrast zu den bis heute in der Literatur veröffentlichten Daten. Deshalb müsste zumindest eine eingehende Diskussion geführt werden, bevor die mit den präsentierten Daten nicht belegbare Schlussfolgerung mit einem plakativen Titel publiziert wird.

Zusammenfassend erachten wir Publikationen in der Art hier kommentierten Artikels in einer Zeitschrift wie dem SMF als problematisch, da der sich fortbildende Arzt wohl kaum genügend Zeit hat, die Daten kritisch zu analysieren und sich mit weiterer Literatur abzusichern.

Prof. Dr. med. A. R. Huber

Dr. med. L. Risch

Literatur

- 1 Risch L, Huber AR. Cystatin C – ein besserer Marker der Niereninsuffizienz? *Labolife* (Review). *Labolife* 2001;4:5–10.
- 2 Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:585–92.
- 3 Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1991–6.
- 4 Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 2000;54:203–9.
- 5 Le Bricon T, Therivet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000;46:1206–7.
- 6 Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimäki TJ, Rantalaiho V, Turjanmaa VM, et al. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 1999;52:363–70.

Replik

1. In den meisten genannten Studien wird die diagnostische Wertigkeit von Cystatin C und Serumkreatinin verglichen. Dabei zeigt Cystatin C häufig die besseren Eigenschaften. Es ist jedoch bekannt, dass das Serumkreatinin ein wenig sensitiver Parameter für die Erkennung einer eingeschränkten Nierenfunktion ist, weil Muskelmasse, Alter und Geschlecht nicht berücksichtigt werden. Aus diesem Grund berechnen erfahrene Kliniker aus dem Serumkreatinin stets die Schätz-Clearance [1, 2]. Damit können die meisten Mängel der Kreatininmessung korrigiert werden. Deshalb haben wir in unserer Studie Cystatin C nicht mit dem Serumkreatinin verglichen, sondern mit der Kreatinin-Schätz-Clearance. Dabei hat sich Cystatin C als weniger sensitiver Parameter erwiesen als die Schätz-Clearance. Ähnlich stellte eine neuere Arbeit, welche Cystatin C mit der Kreatinin-Schätz-Clearance und der Inulin-Clearance als Goldstandard verglich, keine Vorteile von Cystatin C gegenüber der Schätz-Clearance für die Erkennung einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion fest [3].

2. Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, ob Cystatin C in der Routine der zukünftige Nierenparameter der Wahl sein könnte, also die Frage zu beantworten, ob die teurere Messung von Cystatin C der günstigeren Kreatinin-Schätz-Clearance in der Aussagekraft überlegen sei [4]. Mit der Kreatinin-Schätz-Clearance werden anerkanntermassen klinisch brauchbare Werte gefunden [5]. Neben der besseren Sensitivität hat die Schätz-Clearance auch den Vorteil, dass die Nierenleistung nicht als Konzentration eines Analyts sondern als klinisch relevante und pathophysiologisch sinnvolle glomeruläre Filtrationsrate ausgedrückt wird.

3. Bei der Messung der Nierenleistung geht es nicht nur um die Erfassung pathophysiologischer Nierenfunktionsstörungen, auch die altersphysiologische Abnahme der Nierenleistung, welche gut dokumentiert ist [2, 6], ist von grosser Bedeutung [7]. Für die korrekte Medikamentendosierung renal eliminerter Medikamente ist diese Abschätzung beispielsweise wichtig. Die altersphysiologische Abnahme der

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

jp.rothen@labor-rothen.ch

Nierenleistung wird mit Cystatin C nur mangelhaft erfasst, während die Kreatinin-Schätz-Clearance eine brauchbare Ermittlung der Nierenleistung als glomeruläre Filtrationsrate ermöglicht.

4. Die Berücksichtigung des Gewichts ist für die zuverlässige Abschätzung der Nierenleistung wichtig. Wir gehen davon aus, dass die Gewichtsangabe der behandelnden Ärzte für die Berechnung einer Schätz-Clearance von ausreichender Genauigkeit ist.

5. Auch wenn Cystatin C der einfachen Bestimmung des Serumkreatinins in den meisten Studien überlegen ist, ist dies im Vergleich zur Schätz-Clearance nicht der Fall [3]. Cystatin C kann die Kreatininbestimmung nicht ersetzen, höchstens ergänzen [8]. Zudem weisen einige Publikationen auch auf mögliche Probleme bei der Interpretation von Cystatin-C-Werten hin: So wird von unspezifischen Veränderungen bei malignen Erkrankungen [9, 10] oder nach Nierentransplantation [10] berichtet. Bei nieren-transplantierten Kindern wurden verglichen mit nicht-transplantierten Kindern mit gleicher glomerulärer Filtrationsrate erhöhte Konzentrationen an Cystatin C gefunden [11]. Zudem schränkt der nur mässige Anstieg von Cystatin C die Aussagekraft bei bestehenden Nierenerkrankungen ein [12]. In-vitro-Versuche weisen darauf hin, dass Glukokortikoide die Produktion von Cystatin C beeinflussen [13]. Methyl-

prednisolon scheint Cystatin C im Serum zu erhöhen, Cyclosporin A scheint einen senkenden Einfluss zu haben [14]. Bei Asthmatikern sind höhere Werte festgestellt worden als bei Gesunden [14].

Den Anforderungen eines idealen Nierenparameters kommt die Kreatinin-Schätz-Clearance am nächsten und diese sollte daher weiterhin als Basisparameter für die Erfassung der Nierenleistung empfohlen werden. Cystatin C vermag die Kreatinin-Schätz-Clearance nicht zu ersetzen. In der weitergehenden Analytik bei Patienten, die einen implausiblen Kreatininwert aufweisen, haben jedoch auch andere Parameter ihren Platz. So scheint eine neuere Berechnungsformel der glomerulären Filtrationsrate aus Serummessungen eine sehr gute Übereinstimmung mit der mittels Iothalamat gemessenen glomerulären Filtrationsrate zu ergeben [15]. Auch der Einsatz von Cystatin C hat bei speziellen Fragestellungen seine Berechtigung. Ein wirklich interessanter Parameter könnte Cystatin C werden, wenn daraus mit einer Schätzformel die glomeruläre Filtrationsrate besser berechnet werden könnte als mit dem Serumkreatinin. Eine derartige Formel müsste in umfangreichen Studien mit Gesunden und Kranken beiderlei Geschlechts mit verschiedenen Pathophysiologien und allen Altersgruppen ermittelt werden.

Dr. Jean-Pierre Rothen

Literatur

- 1 Dettli L. The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1984; 15:251-3.
- 2 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 3 Chantrel F, Agin A, Offner M, Koehl C, Moulin B, Hannedouche T. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol* 2000;54:374-81.
- 4 Deinum J, Derckx FH. Cystatin C for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 2000;11:1624-5.
- 5 Luke DR, Halstenson CE, Opsahl JA, Matzke GR. Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:503-8.
- 6 Rowe JW, Shock NW, DeFronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976;17:270-8.
- 7 Jehle A, Krapp R. Nierenfunktion und Nierenerkrankung beim älteren Menschen. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:398-408.
- 8 Zolezzi C, Ferrari S, Fasano MC, Teletinis L, Bacci G, Pizzoferrato A. Correlation between cystatin C and serum creatinine as markers of renal function in patients with neoplasms of the locomotor system. *J Chemother* 2001;13:316-23.
- 9 Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998;44:2556-7.
- 10 Page MK, Bükki J, Luppá P, Neumeier D. Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chim Acta* 2000;297:67-72.
- 11 Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimates glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999; 45:1866-8.
- 12 Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998;44:1535-9.
- 13 Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:617-23.
- 14 Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83-95.
- 15 Levey AS, Bosch JP, Breyer-Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470.