

Keine Routineuntersuchung

Bestimmung des Cystatin C zur Beurteilung der Nierenfunktion

Dr. med. Marc-Antoine Bornet^a, Dr. med. Floriane Beaud^b, Dr. Daniel Bardy^c, Dr. med. Olivier Boulat^c,
Dr. med. Sébastien Kissling^b

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

^a Service de médecine interne; ^b Service de néphrologie; ^c Service de chimie clinique



Fallbeschreibung

Eine 57-jährige Frau mit vorbekannter arterieller Hypertonie und nicht insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes leidet zusätzlich an einer Protein-Energie-Unterernährung. Ihr Body-Mass-Index beträgt 16,0 kg/m².

Ihr Arzt überprüft ihre Medikation. Bei Unterernährung stellt sich die Frage, ob die Einschätzung der Nierenfunktion anhand der Bestimmung des Plasmakreatininwerts zuverlässig ist.

Die Laborwerte der Patientin inklusive des Cystatin-C-Werts sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Laboruntersuchung der Patientin.

Labortest	Werte	Referenzwerte
Kreatinin [μmol/l]	85	44–80 (Frauen) 62–106 (Männer)
Cystatin C [mg/l]	1,3	0,48–0,82 (Frauen <60 Jahren) 0,54–0,94 (Männer <60 Jahren) 0,63–1,03 (≥60 Jahre)
Albumin/Kreatinin im Urin [mg/mmol]	2,4	<3,0

Frage: Was würden Sie in diesem Fall tun?

- Den Kreatininwert anhand einer 24-Stunden-Sammelurinprobe bestimmen.
- Die Inulin-Clearance bestimmen.
- Die glomeruläre Filtrationsrate nach der CKD-EPI («Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration»)-Kreatinin-Cystatin-C-Formel abschätzen.
- Die glomeruläre Filtrationsrate nach der CKD-EPI-Cystatin-C-Formel abschätzen.

Antwort

Die richtige Antwort ist c.

Diskussion

Einleitung

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist eine Grösse, anhand derer die Nierenfunktion beurteilt werden

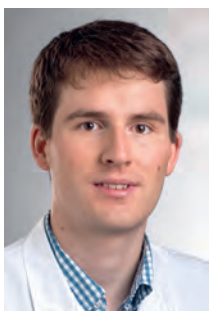
kann. Sie entspricht dem Gesamtplasmavolumen, das die Glomeruli pro Minute filtern. Die Bestimmung der GFR ist zur Diagnosestellung und Betreuung bei Nierenerkrankungen sowie bei der Dosisanpassung bestimmter Medikamente wichtig. Da für die Messung der GFR komplizierte, zeitaufwändige und kostspielige Verfahren erforderlich sind, wurden Schätzmethode entwickelt. Dazu ist ein perfekter endogener Marker erforderlich, der in konstanter Menge produziert und ausschliesslich durch glomeruläre Filtration über die Nieren eliminiert wird (die tubuläre Sekretion kann vernachlässigt werden). Das Plasmakreatinin weist, obgleich es in geringer Menge von den Nierentubuli sezerniert wird, die erforderlichen Eigenschaften auf, um ein solcher Marker zu sein, wenn man sich der entsprechenden Einschränkungen bewusst ist. Anhand zahlreicher Populationen mit gemessener GFR («Goldstandard») wurden ausgehend vom Kreatininwert Schätzformeln für die GFR (eGFR) entwickelt. Neben dem Kreatininwert werden bei diesen anhand von Regressionsmodellen ermittelten Formeln zahlreiche klinische Parameter (Geschlecht, Alter und Abstammung) berücksichtigt. Anschliessend wurden sie an unterschiedlichen Populationen und vor verschiedenen klinischen Hintergründen überprüft.

Die Abschätzung der GFR mithilfe dieser Formeln (MDRD steht für «modification of diet in renal disease», CKD-EPI) weist, insbesondere bei der Verwendung des Kreatininwerts, relative Einschränkungen auf, da letzterer stark von der Muskelmasse abhängig ist. Andererseits ist die Bedeutung der tubulären Kreatininsekretion bei einer Niereninsuffizienz höher, wodurch die Tendenz besteht, die GFR zu überschätzen. Somit wurden weitere Marker geprüft. Der einzige, der aktuell eine klinische Signifikanz aufweist, ist das Cystatin C.

Eigenschaften des Tests

Cystatin C ist ein nicht glykolysiertes niedrigmolekulares Protein (13 kDa). Es fungiert als Cysteinproteinase-Inhibitor. Es wird von allen kernhaltigen Zellen in

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 373 in dieser Ausgabe.



Marc-Antoine Bornet

konstanter Menge ohne Abweichungen während des Tag-Nacht-Rhythmus produziert. Es wird nicht durch die Ernährung beeinflusst. Nichtsdestotrotz haben Studien gezeigt, dass ein erhöhter Cystatin-C-Wert mit dem männlichen Geschlecht, dem Gewicht, Diabetes, Entzündungen, Hyperthyreose und dem Alter assoziiert ist. Der Einfluss dieser Faktoren ist jedoch gering. Cystatin C wird in den Glomeruli frei filtriert und anschliessend in den proximalen Tubuli vollständig katabolisiert. Im Gegensatz zu Kreatinin wird es nicht sezerniert. Daher wird es nur in sehr geringer Menge über den Urin ausgeschieden [1].

Es kann mittels Nephelometrie (Siemens) oder Immunoturbidimetrie (Beckman Coulter, Abbott und Roche Diagnostics) nachgewiesen werden. Die Nachweismethode wurde am Primärstandard ERM-DA471 der «International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine» kalibriert. Dennoch existiert aktuell aufgrund der Anwendung verschiedener Methoden eine gewisse analytische Variabilität. Die Kosten des Labortests belaufen sich auf 21 CHF, gegenüber 2.50 CHF bei der Kreatininbestimmung. Die Referenzwerte können entsprechend der Analysemethode abweichen [2].

Vorteile des Tests

Bei der oben erwähnten Patientin wurde die Nierenfunktion anhand der CKD-EPI-Kreatinin-Cystatin-C-Formel beurteilt. Bei dieser werden das Geschlecht, das Alter und die Abstammung berücksichtigt und sie wurde anhand einer Stichprobe diverser Populationen mit insgesamt 5352 Patienten entwickelt und schliesslich an einer anderen Population mit 1119 Patienten überprüft. Auf der Website der US-amerikanischen «National Kidney Foundation» findet sich ein entsprechender Rechner (https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator). Bei der Nutzung der Kreatinin-Cystatin-C-Formel ist die Aussagekraft der Resultate geringfügig besser als bei anderen Formeln mit nur einem Marker [3]. Somit beträgt die Zuverlässigkeit (definiert als Anteil der eGFR-Werte, die <30% von der gemessenen GFR abweichen) der CKD-EPI-Kreatinin-Cystatin-C-Formel 91,8%, gegenüber 87,2% bei der CKD-EPI-Kreatinin- und 85,9% bei der CKD-EPI-Cystatin-C-Formel [1].

Tabelle 2: Glomeruläre Filtrationsrate.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR [ml/min/1,73m ²])	Werte der Patientin
Kreatinin-basierte CKD-EPI-Formel	66
CKD-EPI Kreatinin-Cystatin-C-Formel	58
Cystatin-C-basierte CKD-EPI-Formel	52

CKD-EPI: «Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration»

Die ausschliesslich Kreatinin-basierte CKD-EPI-Formel weist eine eGFR von 66 ml/min/1,73 m² auf (Tab. 2). Laut der Kreatinin-Cystatin-C-Formel ist die Nierenfunktion der Patientin jedoch vermindert (eGFR von 58 ml/min/1,73 m²). Somit muss das Stadium ihrer chronischen Nierenerkrankung gemäss KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcomes Work Group») von Stadium G2,A1 in Stadium G3a,A1 abgeändert werden [4]. Infolgedessen ist eine Überprüfung ihrer Medikamentendosierung erforderlich.

Anwendung des Tests

In der klinischen Praxis ist die Bestimmung des Kreatininwerts ausreichend und kostengünstig. Der Cystatin-C-Wert soll den Kreatininwert nicht ersetzen, sondern wird als Second-Line-Untersuchung empfohlen, um ein Resultat entsprechend zu gewichten. In den KDIGO-Leitlinien werden drei Szenarien angeführt, bei denen es sinnvoll ist, den Cystatin-C-Wert zu bestimmen [3, 5]:

- Wenn die Zuverlässigkeit des Kreatininwerts als unzureichend zu beurteilen ist, wodurch unabhängig von der verwendeten Formel systematische Fehlberechnungen entstehen würden. Dies kann bei Patienten mit extremem Körpergewicht (Adipositas oder Sarkopenie) respektive solchen mit besonderer Ernährungsweise («high-proteine» oder vegetarisch) der Fall sein.
- Wenn es wichtig ist, die Nierenfunktion mit höherer Präzision zu beurteilen. In diesem Fall kann die Anwendung einer Formel, in welcher der Cystatin-C-Wert enthalten ist, das Risiko von Fehlern, die signifikante Folgen hätten, verringern. Beispiel: bei der Verschreibung von Medikamenten mit engem therapeutischem Bereich, die hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden oder bei der Voruntersuchung von Lebendspendern einer Niere.
- Bei der Diagnostik oder zur Präzisierung des Stadiums einer chronischen Nierenerkrankung. Bei einer eGFR von 45–59 ml/min/1,73 m² ohne Albuminurie (Stadium G3a,A1 laut KDIGO) wird eine Bestimmung des Cystatin-C-Werts empfohlen. Folglich kann die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung bei Patienten mit einer mittels Kreatinin-Cystatin-C-Formel ermittelten eGFR von mindestens 60 ml/min/1,73 m² entkräftet werden. Ferner kann die Unterscheidung zwischen Stadium G3a und G3b eine genauere Prognose ermöglichen.

Diagnoseverfahren in der Praxis

Prinzipiell wird die GFR anhand des Kreatininwerts, eines endogenen Markers, bestimmt. Dieser Test ist

Korrespondenz:
Dr. med.
Marc-Antoine Bornet
Service de médecine interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne
marc-antoine.bornet[at]
chuv.ch

fast überall verfügbar und kostengünstig. Dabei sind zwei Vorgehensweisen möglich:

1. Es wird eine Formel zur Berechnung genutzt, die den Kreatininwert enthält und vom klinischen Kontext abhängig ist.
 - a) Die Cockcroft-Gault-Formel, anhand der die Kreatinin-Clearance abgeschätzt wird, ist im Allgemeinen weniger zuverlässig zur GFR-Bestimmung als die MDRD- und die CKD-EPI-Formel, insbesondere bei extremen Nierenfunktionswerten. Dennoch ist die über 40 Jahre alte Formel noch immer der (wenn auch umstrittene) Goldstandard bei der Medikamentenanpassung.
 - b) Die MDRD- und die CKD-EPI-Formel: Die CKD-EPI-Formel hat sich im Vergleich zur MDRD-Formel als vorteilhafter erwiesen. Neben einer etwas besseren Zuverlässigkeit ist es durch ihre Entwicklung anhand einer breiter aufgestellten Population (insbesondere mit besserer Nierenfunktion) möglich, eGFR-Werte von bis zu 90 ml/min/1,73 m² zu ermitteln (gegenüber 60 ml/min/1,73 m² bei der MDRD-Formel). Tatsächlich wird bei der Kreatinin-basierten CKD-EPI-Formel die bei der Anwendung der MDRD-Formel unterschätzte GFR im höheren Bereich zum Teil korrigiert. Im Prinzip handelt es sich bei ersterer um die Referenzmethode des Jahres 2019. *Der Einbezug des Cystatin-C-Werts ist in den weiter oben erwähnten Fällen von Vorteil.*
2. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance anhand einer 24-Stunden-Sammelurinprobe. Diese Methode ist aufgrund der Belastung des Patienten beim Sammelvorgang und denselben Einschränkungen wie

bei der Bestimmung des Kreatininwerts nur eingeschränkt anwendbar. Bei niedrigen GFR-Werten (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) wird zur Messung der durchschnittlichen Harnstoff- und Kreatinin-Clearance mittels einer 24-Stunden-Sammelurinprobe zusätzlich zum Kreatinin- der Harnstoffwert bestimmt. Der Harnstoffwert allein ist ein sehr schlechter Indikator der Nierenfunktion, da sein Plasmaspiegel von zahlreichen Faktoren abhängig ist (Flüssigkeitshaushalt, Leberfunktion, Katabolismus).

Ogleich die Bestimmung der Inulin-Clearance (exogener Marker) als Referenzmethode gilt, ist sie aufgrund ihrer Komplexität und ihrer hohen Kosten nur eingeschränkt anwendbar und folglich nicht für die Praxis geeignet.

Alles in allem ist die Notwendigkeit, die Nierenfunktion eines Patienten genau zu bestimmen, nicht in jedem Fall klinisch gerechtfertigt. Wichtiger ist vielmehr, den Verlauf einer Nierenerkrankung zu verstehen und somit den Übergang zu einem fortgeschrittenen Stadium vorherzusehen, um die für den entsprechenden Patienten bestgeeignete Betreuungs- und Behandlungsstrategie in die Wege zu leiten. In diesem Rahmen kann die Bestimmung des Cystatin-C-Werts einen Mehrwert haben. In Zukunft könnte die Bestimmung des Cystatin-C-Werts bei Patienten, deren anthropometrische Parameter sich aufgrund grosser medizinisch-chirurgischer Eingriffe verändert haben, von signifikanter Bedeutung sein.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Kar S, Paglialunga S, Islam R. Cystatin C is a more reliable biomarker for determining eGFR to support drug development studies. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(10):1239–47.
- 2 Maillard N, Delanaye P, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale: estimation du débit de filtration glomérulaire. *Nephrol Ther.* 2015;11(1):54–67.
- 3 Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):595–603.
- 4 Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238–52.
- 5 Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2012;3(1):19–62.

Hauptbotschaften

- Die Bestimmung des Cystatin-C-Werts hilft in bestimmten Fällen dabei, die Nierenfunktion zu gewichten und besser abzuschätzen.
- Die Bestimmung dieses Werts ist keine Routineuntersuchung. In bestimmten Fällen (extremes Körpergewicht, Medikamente mit engem therapeutischem Bereich usw.) kann sie gegenüber der alleinigen Verwendung des Kreatininwerts von Vorteil sein.