



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Retrospektive Neubewertung von Biomarkern zur GFR-
Abschätzung**

Autor: Adrian Lutz Hönle
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Orth

Die wichtigste Größe zur Einschätzung der Nierenfunktion ist die GFR. Eine genaue Kenntnis dieser Größe ist im klinischen Alltag von essentieller Bedeutung, da auf Grundlage der GFR die Dosierungen von Medikamenten angepasst werden und Behandlungsstrategien gegebenenfalls neu definiert oder modifiziert werden müssen.

Zur Bestimmung der GFR bedarf es einer Substanz die frei filtriert, nicht sezerniert, nicht resorbiert, im Tubulussystem weder gebildet noch abgebaut wird und nicht an Plasmaproteine gebunden ist. Zudem darf die Substanz nicht toxisch sein und muss analytisch möglichst gut nachgewiesen werden können. Für solch einen frei filtrierbaren Stoff kann folgende Gleichung erstellt werden:

$$V_u/t * C_U = GFR * C_P$$

Angegeben werden das Volumen V in ml, die Sammelzeit t in min und die Konzentrationen C in g/l. Für die GFR ergibt sich somit die Einheit ml/min.

Wird nun die normierte Körperoberfläche KOF von $1,73 \text{ m}^2$ einbezogen, resultiert die nachfolgende Formel:

$$GFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{V_u * C_U * 1,73 \text{ m}^2}{t * C_P * KOF}$$

Der Goldstandard zur Ermittlung der GFR anhand dieser Formel ist die Inulin-Clearance. Als körperfremde Substanz muss Inulin jedoch exogen zugeführt werden. Diese Methode ist sowohl für den Patienten als auch das Personal sehr belastend. Im klinischen Alltag wird auf Substanzen zurückgegriffen, die im Körper endogen in einer Gleichgewichtskonzentration vorliegen. Für solche endogenen Substanzen wurden Formeln ermittelt, um mittels einer einzigen Blutentnahme die Nierenfunktion abschätzen zu können (eGFR). Der dazu am häufigsten verwendete, endogene Nierenfunktionsparameter ist Creatinin. Aufgrund diverser Einschränkungen der Genauigkeit, eignet sich Creatinin jedoch nicht bedingungslos zur GFR-Abschätzung. Ein weiterer endogener Biomarker ist Cystatin C. Zur Bestimmung der glomerulären Filtration hat Cystatin C in den letzten Jahren stark an Popularität gewonnen. In vielen Publikationen konnte gezeigt werden, dass Cystatin C eine stärkere Korrelation mit der mGFR aufweist als Creatinin. So zeigen erhöhte Konzentrationen von Cystatin C den Beginn einer Nieren-Insuffizienz sowohl mit einer höheren Sensitivität, als auch einer höheren Spezifität an als Creatinin. Es ist daher nachvollziehbar, dass dadurch viele unterschiedliche Formeln zur GFR-Abschätzung verfügbar sind. Das Spektrum umfasst dabei rein Creatinin- oder Cystatin C-basierte Formeln sowie Kombinationsformeln. Das Ziel dieser Arbeit ist ein umfassender Vergleich der Formeln zur GFR-Abschätzung sowie der dazu verwendeten Biomarker unter Berücksichtigung klinisch relevanter Patientengruppierungen. Dadurch sollen innerhalb dieser Gruppen bestehende Übereinstimmungen oder Diskrepanzen aufgedeckt werden. Die kombinierte FAS-Formel als aktuell genaueste Formel zur GFR-Abschätzung dient dabei als Goldstandard. Die Datenerhebung erfolgte aus der Datenbank der Labormedizin des Marienhospitals Stuttgart im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 18.02.2018 und ergab schlussendlich die Auswertung von 38.707 stationären und ambulanten Patienten im Alter zwischen 18 und 105 Jahren. Für die statistische Auswertung wurde das Patientenkollektiv in Abhängigkeit des Lebensalters in 6 Gruppen eingeteilt. Als Parameter galten dabei der Korrelationskoeffizient r , die Signifikanz ($p < 0,05$) sowie ein definierter Vertrauensbereich. Dieser

wurde mittels Monte-Carlo-Simulation auf Basis der biologischen Variabilität von Creatinin und Cystatin C errechnet.

Dabei zeigten sich mit zunehmendem Alter ansteigende Serumkonzentrationen sowohl von Creatinin als auch Cystatin C und Harnstoff. Dies ist, ebenso wie eine mit dem Alter abnehmende GFR, nicht überraschend und konnte in früheren Publikationen bereits gezeigt werden. Ebenfalls bestätigt werden konnten überhöhte eGFR-Schätzungen durch die MDRD- sowie die CKD-EPI-CREA-Formeln bei älteren Patienten. In dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich dabei nicht um Patienten mit einem Durchschnittsalter von über 80 Jahren handelt, sondern bereits ab einem Alter von 56 Jahren eine Überschätzung auftritt. Eine altersunabhängige Performance innerhalb des definierten Vertrauensbereiches konnte ausschließlich für eGFR-Formeln nachgewiesen werden, welche Cystatin C als Biomarker beinhalteten. Basierend auf diesen Ergebnissen ist die Verwendung von rein Creatinin-basierten Formeln ohne Berücksichtigung des Patientenalters nicht zu empfehlen. Weiterhin wurde gezeigt, dass einzelne Formeln bei hoher Filtrationsleistung sehr stark überschätzte Werte errechnen. Eine Angabe der GFR als „GFR > 60 ml/min“ erscheint damit für eGFR-Werte über 60 ml/min als grundsätzlich sinnvoll.

Bei differenzierter Betrachtung stationärer und ambulanter Patienten ist festzuhalten, dass die in dieser Arbeit untersuchten Formeln unabhängig vom Aufenthaltsstatus der Patienten eine ähnliche Performance aufwiesen. Eine Alternative zur kombinierten FAS-Formel, die unabhängig von Alter und Status keine signifikant unterschiedlichen Werte liefert, konnte nicht gefunden werden. Es dürfte im klinischen Alltag daher nicht von Vorteil sein, alle Patienten zunächst in Bezug auf Alter und Aufenthaltsstatus zu klassifizieren, um anschließend eine für jede Gruppe unterschiedliche eGFR-Formel zu verwenden.

Auch die weitere Anwendung der MDRD-Formel ist, basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit fraglich. Zum einen zeigten sich starke Überschätzungen des GFR-Wertes bei älteren Patienten unabhängig vom Aufenthaltsstatus. Zum anderen belegte diese Formel den letzten bzw. vorletzten Platz im Korrelations-Ranking. Obwohl erst im Jahre 2012 publiziert, gilt dies auch für die BIS-I-Formel.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen den Schluss zu, dass der Biomarker Cystatin C eine genauere Abschätzung der GFR ermöglicht, als Creatinin. Des Weiteren ist anzunehmen, dass durch die sehr unterschiedlichen Performances der untersuchten Formeln die „wahre“ GFR vom errechneten eGFR-Wert abweicht. Dies liegt vermutlich an der Vielzahl der verfügbaren Assays zur Creatinin- und Cystatin C-Bestimmung. Es sind daher auch in Zukunft kontinuierliche Performance-Vergleiche sowie Anpassungen der eGFR-Formeln notwendig.