

Innere Medizin 2024 · 65:280–285
<https://doi.org/10.1007/s00108-023-01649-0>
Angenommen: 11. Dezember 2023
Online publiziert: 22. Januar 2024
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2024

Redaktion

M. Wehling, Mannheim



Neue Formeln zur Schätzung der Nierenfunktion – Bedeutung für die Dosierung nierengängiger Arzneimittel

Natalie Ebert

Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Generell gilt, dass von der Nierenfunktion wichtige Therapieentscheidungen abhängen, weshalb ihrer korrekten Bestimmung große Bedeutung zukommt. Dies spielt auch eine wichtige Rolle, wenn die Arzneimitteldosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden soll.

Ziel der Übersicht: Im klinischen Alltag wird die Nierenfunktion fast immer mithilfe mathematischer GFR-Formeln (*GFR* glomeruläre Filtrationsrate) geschätzt. Für die Berechnung des GFR-Werts benötigt man in der Regel das Alter und Geschlecht des Patienten und nierenspezifische endogene Biomarker. Die vorliegende Arbeit soll eine Übersicht über die Vor- und Nachteile der Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C bei der Bestimmung der Nierenfunktion geben. Insbesondere bei Patienten mit deutlich verminderter oder erhöhter Muskelmasse ist Kreatinin für die GFR-Bestimmung nicht geeignet und Cystatin C sollte bestimmt werden. Auch werden die neueren GFR-Schätzformeln beschrieben; es wird dargestellt, für welche Patientengruppen sie mehr oder weniger gut geeignet sind.

Datenlage: Es liegen viele hochrangig publizierte Veröffentlichungen vor, die die Validität von GFR-Schätzformeln und den optimalen Einsatz endogener Biomarker untersuchen. Allerdings gibt es immer noch große Lücken bei Zulassungsstudien für Arzneimittel in Bezug auf ältere Patienten und Kinder.

Schlussfolgerung: Die geschätzte („estimated“) GFR (eGFR) ist nur eine grobe Schätzung der Nierenfunktion und sollte nicht als genauer Wert interpretiert werden. Eine Anpassung der Arzneimitteldosis kann bei Patienten ab einer GFR von 50 ml/min erforderlich sein und sollte insbesondere bei schwer eingeschränkter GFR (< 30 ml/min) überprüft werden. Hierfür stehen online Hilfsmittel zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Nierenfunktion/Biomarker · Arzneimitteldosierung · Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate · Serumkreatinin · Cystatin C

Die Bestimmung der Nierenfunktion bzw. der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist Grundlage für die Diagnose der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“ [CKD]) und für die adäquate Arzneimitteldosierung. Die geschätzte („estimated“) GFR (eGFR) wird mithilfe von Serumkreatinin und/oder seltener Cystatin C unter Anwendung von GFR-Schätzformeln berechnet, die seit ihrer Einführung stetig weiterentwickelt worden sind. Allerdings ist die eGFR nur eine relativ grobe Schät-

zung der Nierenfunktion und nicht jede GFR-Formel ist für alle Patienten geeignet. Eine falsch eingeschätzte eGFR kann zur Über- oder Unterdosierung von Arzneimitteln führen, insbesondere wenn diese über die Niere ausgeschieden werden.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Nutzen und Limitationen von Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion

Generell gilt, dass von der Nierenfunktion wichtige Therapieentscheidungen abhängen, weshalb ihrer korrekten Bestimmung große Bedeutung zukommt. Konkret ist eine möglichst korrekte Schätzung des Nierenfunktionswerts (GFR) unter anderem wichtig für

- die adäquate Arzneimittelwahl und -dosierung,
- die Diagnose einer CKD bzw. die Eingruppierung des Patienten in das entsprechende CKD-Stadium,
- die Beurteilung der Progressionsrate einer bestehenden Nierenerkrankung,
- die Festlegung des Zeitpunkts für den Beginn eines Nierenersatzverfahrens sowie
- die Entscheidung für eine Nierenlebenspende.

Im klinischen Alltag wird die Nierenfunktion fast immer mithilfe mathematischer GFR-Formeln geschätzt (eGFR). Für die Berechnung des GFR-Werts benötigt man in der Regel das Alter und Geschlecht des Patienten und nierenspezifische endogene Biomarker. Diese sind zuallermeist das Serumkreatinin und/oder deutlich seltener das Cystatin C.

» Schätzgleichungen bieten für den einzelnen Patienten nur eine Annäherung an die wahre Nierenfunktion

Die Schätzgleichungen für die Bestimmung der Nierenfunktion sind einerseits sehr praktikable und schnelle Werkzeuge, um einen konkreten GFR-Wert zu ermitteln, andererseits können die Schätzgleichungen für den individuellen Patienten lediglich eine Annäherung an die wahre Nierenfunktion bieten, was leider häufig übersehen wird, wenn GFR-Werte aus Laborbefunden unkritisch als genaue Angabe der Nierenfunktion interpretiert werden. Insbesondere bei älteren oder schwer kranken Patienten kann das problematisch sein, da bei ihnen nicht selten eine deutlich reduzierte Muskelmasse vorhanden ist. Dies kann dazu führen, dass das Serumkreatinin, welches als Abbau-

produkt des Muskelstoffwechsels in die Zirkulation freigesetzt wird, falsch niedrig ist. Die Folge kann sein, dass bei diesen Patienten mit kreatininbasierten Schätzformeln die GFR überschätzt wird. Um patientenorientiert die GFR korrekt schätzen zu können, ist daher das Verständnis der endogenen Biomarker Kreatinin und Cystatin C sowie ihrer sogenannten Nicht-GFR-Determinanten wichtig. Letztere sind Faktoren, die unabhängig von der Nierenfunktion die endogenen Biomarker beeinflussen können [1, 2].

Endogene Biomarker und ihre Nicht-GFR-Determinanten

Serumkreatinin kann als endogener Biomarker für die Bestimmung der Nierenfunktion herangezogen werden, da es mit konstanter Rate produziert, am Glomerulus frei filtriert und weder tubulär sezerniert noch reabsorbiert wird. Bei bereits stärker eingeschränkter Nierenfunktion kann es allerdings auch zu einer zunehmenden tubulären Sekretion kommen [3]. Cystatin C wird ebenso frei filtriert, allerdings zu 99% tubulär reabsorbiert und fast komplett metabolisiert. Im Vergleich zu Kreatinin ist Cystatin C unabhängig von der Muskelmasse, denn es wird von allen kernhaltigen Zellen des Körpers gebildet, wobei die Bildungsmenge individuell konstant ist [4]. Dies ist der Grund, weshalb Cystatin C besonders bei sehr alten oder schwer kranken Patienten, die häufiger auch unter Sarkopenie leiden, im Vergleich zu Kreatinin der geeignetere Biomarker ist.

Eine Fallstudie konnte zeigen, dass die Nierenfunktion einer Person mit sehr geringer Muskelmasse (in der Studie eine zierliche ältere Dame) mit hoher Wahrscheinlichkeit überschätzt wird, wenn eine GFR-Schätzgleichung angewendet wird, die ausschließlich auf Kreatinin basiert [5]. Demgegenüber wird ein jüngerer, durchtrainierter Mann, der aufgrund seiner hohen Muskelmasse eher viel Kreatinin produziert, ein hoch normales, eventuell leicht erhöhtes Kreatinin haben und damit eine (fälschlicherweise) zu niedrige GFR aufweisen. In beiden Fällen wäre die Anwendung einer Cystatin-C-basierten Schätzgleichung die geeignetere Methode [6].

Es gibt aber noch zahlreiche andere Faktoren, die unabhängig von der Nierenfunktion einen Einfluss auf Kreatinin und Cystatin C haben. **▣ Abb. 1** bietet einen Überblick zu den bekanntesten Nicht-GFR-Determinanten dieser beiden Biomarker [1].

Berechnung der GFR mit Schätzformeln

Wie oben erwähnt, werden in der täglichen klinischen Routine für die Bestimmung der GFR üblicherweise kreatininbasierte GFR-Schätzformeln angewendet. Dafür wird neben dem Biomarker Kreatinin auch das Alter und Geschlecht von Patienten benötigt, da Kreatinin – wie oben gezeigt – je nach Alter und Geschlecht variieren kann [7].

Im Jahr 1976 wurde von zwei kanadischen Ärzten die Cockcroft-Gault(CG)-Formel für die Abschätzung der Nierenfunktion entwickelt [8]. Dies war die erste Formel zur Bestimmung der Nierenfunktion; als Goldstandardmethode wurde damals die Clearance-Messung im 24-h-Urin bei insgesamt 249 hospitalisierten männlichen Patienten angewendet. Mittlerweile besteht allerdings Einigkeit darüber, dass die Kreatininclearance aufgrund einer häufig unsachgemäßen Urinsammlung und falschen Zeitmessung sehr fehleranfällig ist, weshalb sie nicht mehr als Goldstandardmethode gilt [7, 9]. Derzeit stehen verschiedene Clearance-Messverfahren (in Plasma oder Urin) als Goldstandard zur Verfügung, die exogene Marker wie Iohexol als nichtradioaktiver Marker oder ¹²⁵I-iothalamat und ⁵¹Cr-Ethylendiamintetraessigsäure als radioaktive Marker verwenden. Insbesondere in Europa hat sich dabei die Bestimmung der Plasmaclearance von Iohexol als praktikabelste Goldstandardmethode durchgesetzt, auch in der klinischen Routine [10].

» Mit der MDRD-Formel wird die GFR bei Personen ohne Nierenerkrankung eher unterschätzt

Im Jahr 1999 wurde an einer größeren und etwas diverseren Studienpopulation die Modification-of-Diet-in-Renal-Disease(MDRD)-Formel [11] entwickelt, 10 Jahre später die Chronic-Kidney-Dis-

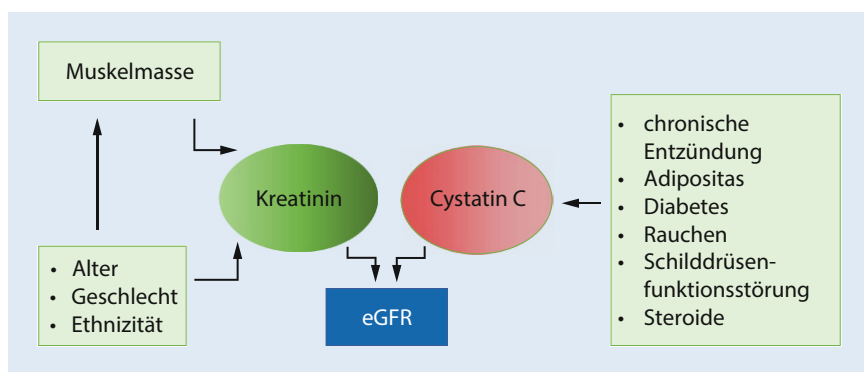


Abb. 1 ▲ Übersicht zu den Nicht-GFR-Determinanten der Biomarker Kreatinin und Cystatin. *eGFR* geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate, *GFR* glomeruläre Filtrationsrate. (Adaptiert nach [1])

ease-Epidemiology-Collaboration (CKD-EPI)-Formel [12]. Die MDRD-Formel hat das Problem, dass sie hauptsächlich an nierenkranken Patienten entwickelt wurde, weshalb sie bei Personen ohne Nierenerkrankung die GFR eher unterschätzt. Aus diesem Grund wurden für die Entwicklung der CKD-EPI-Formel sowohl nierengesunde als auch nierenkranke Studienprobanden eingeschlossen, womit die Schätzgenauigkeit in der Allgemeinbevölkerung gegenüber der MDRD-Formel verbessert werden konnte. Als neuere Alternative steht die 2021 in Europa entwickelte European-Kidney-Function-Consortium (EKFC)-Formel [13] zur Verfügung, die mittlerweile sowohl in Europa [14] als auch in den USA mit sehr guten Ergebnissen validiert wurde [15]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) spricht sich für den Gebrauch der neuen EKFC-Schätzformeln zur Berechnung der Nierenfunktion aus [16].

Seit gut zehn Jahren stehen zunehmend validierte GFR-Schätzformeln zur Verfügung, die Cystatin-C-basiert sind [17–19]. Im Rahmen der Studien konnte auch gezeigt werden, dass die Kombination aus Kreatinin und Cystatin C die präziseste Methode für die GFR-Bestimmung darstellt. Das heißt, wenn Zweifel an der Zuverlässigkeit von Kreatinin als endogenem Biomarker bestehen, insbesondere bei abnormer Muskelmasse, wie es bei gebrechlichen, schwer kranken oder sehr muskulösen Patienten der Fall ist, sollte Cystatin C auf jeden Fall auch bestimmt werden.

Der Vollständigkeit halber soll auch die kürzlich veröffentlichte sogenannte „race-

free“ CKD-EPI-Formel [20] Erwähnung finden, die für die USA empfohlen wird, da die Angabe zur „race“ eines Patienten dort in die Kritik gekommen ist. Für Europa bzw. Deutschland scheint die „race-free“ Variante der CKD-EPI-Formel jedoch nicht der alten CKD-EPI-Variante aus dem Jahr 2009 überlegen zu sein [21]. Aktuelle amerikanische und europäische Daten zeigen, dass die neue „race-free“ CKD-EPI-Formel die GFR in der weißen Bevölkerung fälschlicherweise zu hoch einschätzt [14, 20]. Gemäß einer kürzlich veröffentlichten Studie scheint die Überschätzung der GFR bei älteren Personen ab 70 Jahren sogar noch deutlich höher zu sein [22]. Durch die systematische Überschätzung der GFR kann für ältere Patienten somit die Gefahr der Arzneimittelüberdosierung und der verspäteten Diagnose einer vorhandenen Nierenerkrankung bestehen.

» Die neuen EKFC-Formeln schneiden auch bei Kindern sehr gut ab

In **Tab. 1** sind die am häufigsten angewendeten GFR-Schätzformeln zusammengefasst; weiterhin ist dargestellt, in welchen Studienpopulationen sie entwickelt bzw. validiert wurden und für welches Alter sie geeignet sind. Grundsätzlich gilt, dass eine GFR-Schätzformel dann am besten abschneidet, wenn sie in einer Population angewendet wird, die ähnlich zusammengesetzt ist wie die Studienpopulation, in der die Formel entwickelt wurde. Daraus ergibt sich, dass beispielsweise eine Formel, die bei jungen und gesunden Personen entwickelt wurde, die GFR von älteren

Patienten eher überschätzen wird und umgekehrt.

Die Abschätzung der Nierenfunktion ist bei Kindern und Jugendlichen besonders herausfordernd, da das Serumkreatinin im Laufe des Wachstums variiert. Entsprechend ist es nicht möglich, einen universellen Normbereich zu definieren. Ähnliches gilt für Cystatin C, denn auch hier gibt es derzeit keine konstanten Grenzwerte. Bei Kindern kommt hinzu, dass die Entwicklung der GFR-Formeln meist mit nierenkranken Kindern erfolgte, sodass die Anwendbarkeit bei gesunden Kindern problematisch sein kann. Eine kürzlich veröffentlichte Validierungsstudie bei Kindern konnte zeigen, dass die neuen EKFC-Formeln, die den großen Vorteil haben, über die gesamte Lebensspanne anwendbar zu sein, auch bei Kindern sehr gut abschneiden [25]. Dennoch ist es grundsätzlich wichtig, die eGFR nicht als genaue Zahl anzusehen und den eher groben Schätzwert mit Skepsis zu interpretieren. Hinzu kommt, dass in der Vergangenheit fast alle Zulassungsstudien für Medikamente an jungen und gesunden Probanden durchgeführt wurden und weder Hochbetagte noch Kinder in diese Studien eingeschlossen wurden. Daher basiert die Anpassung der Arzneimitteldosis bei diesen beiden Patientengruppen auf einer Reihe von Annahmen, die nicht (ausreichend) evidenzbasiert sind.

Anpassung der Arzneimitteldosis bei eingeschränkter Nierenfunktion

Im Kontext der Arzneimitteldosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist zum einen wichtig zu wissen, dass die CG-Formel [8], obwohl sie derzeit in keiner nephrologischen Leitlinie für die Bestimmung der Nierenfunktion empfohlen wird, weiterhin die Grundlage der aktuellen Empfehlungen für individuelle Medikamentendosierungen bildet. Dabei spricht sich weder die US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (US Food and Drug Administration [FDA]) noch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) zugunsten einer der aktuellen GFR-Schätzformeln aus. Das heißt, die Wahl der GFR-Formel zur Ermittlung der Nierenfunktion für eine etwaige

Tab. 1 Chronologie der relevanten GFR-Schätzformeln. (Adaptiert nach [23])					
Schätzformel	Jahr	Anzahl (n)	Alter (Jahre)	Population	Referenzmethode
Cockcroft-Gault [8]	1976	249 ^a	18–92	Hospitalisierte Männer	24 h-Kreatinin-clearance
MDRD [11]	1999	1628 ^b 558 ^c	Mittel: ≈ 51	CKD	lothalamat
CKD-EPI _(crea) [12]	2009	8254 ^b 3771 ^c	Mittel: 47	1/3 gesund, 2/3 CKD	lothalamat/ lohexol
CKD-EPI _(crea-cysC) CKD-EPI _(cysC) [17]	2012	5352 ^b 1119 ^c	Mittel: 47	Gesunde, CKD	lothalamat/ lohexol
EKFC _(crea) [13]	2021	8473 ^b 2278 ^c	2–95	Gesunde, CKD	lothalamat/ lohexol
CKD-EPI _(race-free) [20]	2021	5352 ^b 4050 ^c	Mittel: ≈ 50	Gesunde, CKD	lothalamat/ lohexol
EKFC _(cysC) EKFC _(crea-cysC) [24]	2023	11.231 (Europa) ^b 1093 (USA) ^b 508 (Afrika) ^b	18–95	Gesunde, CKD	lothalamat/ lohexol

CKD „chronic kidney disease“ (chronische Nierenerkrankung), CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, *crea* Kreatinin, *cysC* Cystatin C, EKFC European Kidney Function Consortium, GRF glomeruläre Filtrationsrate, MDRD Modification of Diet in Renal Disease
^aGesamtdatensatz (n)
^bDatensatz (n) für die Entwicklung der Schätzformel (n)
^cDatensatz (n) für die interne Validierung der Schätzformel (n)

Anpassung der Arzneimitteldosis liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

Zum anderen ist für die Verwendung der eGFR die Adjustierung auf eine einheitliche Körperoberfläche (KOF) notwendig, um die eGFR eines Patienten in die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) nach *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* einordnen zu können [26]. Diese Standard-KOF wurde auf 1,73 m² berechnet (entsprechend der KOF eines 72 kg schweren mittelgroßen Manns), und auf diesen Wert sind bis heute die Referenzbereiche bezogen bzw. die eGFR adjustiert und in ml/min pro 1,73 m² angegeben [27]. Allerdings empfehlen sowohl die internationalen KDIGO-Leitlinien als auch die EMA und die FDA die Verwendung der eGFR für die Berechnung der Arzneimitteldosierung *ohne* die Adjustierung auf 1,73 m², also die Angabe der eGFR in ml/min (nichtadjustiert; [28]). Daher müssen streng genommen bei der Anwendung aller GFR-Schätzgleichungen (außer bei der CG-Formel) für die Arzneimitteldosisberechnung die eGFR-Werte in die nichtadjustierte Form (ml/min) umgerechnet werden. Dies ist relativ einfach möglich, indem man den eGFR-Wert mit der individuell (aus Gewicht und Körpergröße) berechneten KOF des Patienten

multipliziert und durch 1,73 dividiert. Für diese Berechnung stehen im Internet auch Online-Kalkulatoren zur Verfügung. In der klinischen Praxis wird dies aber nur in den seltensten Fällen gemacht, was insbesondere bei extrem dünnen oder adipösen Patienten zur Fehleinschätzung der GFR und damit zu einer Arzneimittelfehldosierung führen kann.

Renale Elimination von Medikamenten

Eine Anpassung der Medikamentendosis ist erforderlich, wenn die Nierenfunktion deutlich eingeschränkt ist, was meist ab einer eGFR von <30 ml/min pro 1,73 m² der Fall ist. Dies entspricht in der Einteilung nach KDIGO den CKD-Stadien 4 (eGFR 15–29 ml/min pro 1,73 m²) und 5 (eGFR < 15 ml/min pro 1,73 m²; [26]).

Detaillierte Informationen zur Anpassung von Arzneimitteldosen liefern die Fachinformationen, inklusive Hinweisen zur Anwendung bzw. gegebenenfalls notwendigen Dosisanpassung bei Vorliegen einer Nierenfunktionseinschränkung. Hier wird eine Dosisanpassung bereits ab einer Kreatinin-clearance von 50 ml/min angegeben (cave: Angaben zur Anpassung der Dosis eines Arzneimittels beruhen wie

oben ausgeführt auf der CG-Formel bzw. der nicht auf die KOF adjustierten eGFR). Generell gilt natürlich, dass insbesondere Arzneimittel, die renal eliminiert werden, bei eingeschränkter Nierenfunktion in ihrer Dosis reduziert werden sollten. Darüber gibt der Q₀-Wert Auskunft: Der Q₀-Wert ist wirkstoffspezifisch, bezeichnet den Teil der bioverfügbaren Dosis eines Arzneistoffs, der bei regulärer Nierenfunktion nicht renal, sondern extrarenal (beispielsweise hepatisch) ausgeschieden wird, und liegt zwischen 0 und 1. Je kleiner der Q₀-Wert, desto größer der renal ausgeschiedene Anteil. Eine Dosisanpassung ist meist erforderlich, wenn der Q₀-Wert eines Arzneimittels < 0,5 liegt.

Eine gute Hilfestellung für die Anpassung von Medikamentendosen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bietet darüber hinaus die von der Universität Heidelberg entwickelte Website www.dosing.de, die sehr übersichtlich detaillierte Angaben und Empfehlungen zu Wirkstoffen aus verschiedenen Literaturquellen zusammengetragen, aufgearbeitet und mit Hinweisen zum klinischen Management ergänzt hat [28].

Eine Dosisreduktion wird auch dann relevant, wenn Medikamente eine enge therapeutische Breite aufweisen, wie etwa die Antibiotika Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin, einige Antiepileptika wie Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Valproinsäure sowie das Zytostatikum Methotrexat. Kritisch ist auch der Einsatz von Metformin bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund der damit verbundenen Gefahr einer Laktatazidose. Zu nennen sind zudem nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR; speziell bei Langzeitbehandlung), Präparate zur Behandlung der Herzinsuffizienz (Spironolacton oder Herzglykoside) sowie die Langzeitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Auch die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) sollten bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion in ihrer Dosis angepasst werden. Darüber hinaus gibt es natürlich viele weitere Präparate, die hier im Einzelnen nicht alle aufgeführt werden können.

Zum Thema Arzneimitteldosierung geben auch die internationalen Leitlinien der Fachgesellschaften Auskunft, so beispielsweise die *ESC Clinical Practice Guidelines*

der European Society of Cardiology oder die internationalen KDIGO-Leitlinien für Nierenerkrankungen, hier wird auch darauf hingewiesen, ab welcher Nierenfunktionseinschränkung Arzneimittel in ihrer Dosis reduziert werden sollten.

» Der interdisziplinäre Austausch zur Arzneimittelwahl und -dosierung muss hierzulande gestärkt werden

Zukünftig sollte mehr in die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit klinischen Pharmazeuten investiert werden, mit deren Hilfe strukturierte Programme für die korrekte Arzneimittelwahl und -dosierung entwickelt werden können. Das würde zu einer verbesserten Patientenversorgung und höheren Arzneimittelsicherheit führen. Im Idealfall arbeiten Hausärzte, Fachärzte, Apotheker, Pharmakologen und Labormediziner interdisziplinär zusammen, was in Deutschland nur selten der Fall ist, auch weil uns dafür die digitalen Grundvoraussetzungen fehlen. Beispielsweise Großbritannien und Kanada sind hier um einiges weiter, dort ist der interdisziplinäre Austausch längst Standard und es werden spezielle Medikamentenvisiten durchgeführt. Daran könnte man sich hierzulande noch stärker orientieren. Schließlich bieten möglicherweise auch neue physiologiebasierte pharmakokinetische (PBPK) Modelle basierend auf großen Entwicklungs- und Validierungsdatensätzen das Potenzial, in der Zukunft Dosierungsstrategien besser zu planen und auf einzelne Patientengruppen zuzuschneiden, beispielsweise auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [29].

Fazit für die Praxis

- Insbesondere bei Patienten mit deutlich verminderter oder erhöhter Muskelmasse ist Serumkreatinin für die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nicht geeignet. Hier sollte Cystatin C bestimmt werden.
- Unter allen derzeit zur Verfügung stehenden GFR-Formeln zeigten insbesondere die 2012 entwickelten Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration (CKD-EPI)-Formeln und die European-Kidney-Function-Consortium (EKFC)-Formeln in großen Validierungsstudien sehr gute Ergebnisse.

Novel equations for estimating renal function: significance for drug dose adjustment

Background: Important therapeutic decisions depend on kidney function, which is why its correct assessment is of great importance. It also plays an important role for drug dose adjustments in patients with impaired kidney function.

Objectives: In clinical practice, kidney function is almost always estimated using mathematical glomerular filtration rate (GFR) equations. To estimate GFR, the patient's age and gender as well as kidney-specific endogenous biomarkers are required. This work aims to provide an overview of the advantages and disadvantages of the biomarkers serum creatinine and cystatin C in assessing kidney function. Particularly in patients with significantly reduced or increased muscle mass, creatinine is not suitable for determining GFR, and cystatin C should be used. Currently recommended GFR estimating equations are described, illustrating for which patient groups they can be used.

Current data: A large number of high-ranking publications are available investigating the validity of GFR estimating equations and the optimal choice of endogenous biomarkers. However, there are still large gaps when it comes to drug approval studies in older patients and children.

Conclusion: Estimated GFR (eGFR) is only a rough estimate of kidney function and should not be interpreted as an exact number. Drug dose adjustments may be necessary in patients with an eGFR of < 50 ml/min and should be verified particularly in severely impaired GFR (< 30 ml/min). There are tools available online for this purpose.

Keywords

Kidney function/biomarkers · Drug dosing · Glomerular filtration rate, estimated · Serum creatinine · Cystatin C

- Dennoch sollte die geschätzte GFR nur als grobe Schätzung der Nierenfunktion und nicht als genauer Wert interpretiert werden.
- Eine Anpassung der Arzneimitteldosis kann bereits ab einer Kreatininclearance von 50 ml/min indiziert sein.
- Als Grundlage für die Dosisbestimmung von Arzneimitteln wird die GFR in ml/min verwendet, also nicht adjustiert auf die Standardkörperoberfläche (KOF) von 1,73 m², wie sie von Laboren berichtet wird. Insbesondere bei extrem schlanken oder sehr adipösen Patienten kann es sinnvoll sein, die geschätzte GFR ohne Adjustierung auf die KOF zu berechnen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P (2017) The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol* 13(2):104–114
2. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM et al (2009) Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 75(6):652–660
3. Zhang X, Rule AD, McCulloch CE, Lieske JC, Ku E, Hsu CY (2020) Tubular secretion of creatinine and kidney function: an observational study. *BMC Nephrol* 21(1):108
4. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H (1985) Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 218(5):499–503
5. Loesment-Wendelmuth A, Schaeffner E, Ebert N (2017) Two elderly patients with normal creatinine and elevated cystatin C—a case report. *BMC Nephrol* 18(1):87
6. Ebert N, Shlipak MG (2020) Cystatin C is ready for clinical use. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 29(6):591–598
7. Levey AS, Inker LA (2017) Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. *Clin Pharmacol Ther* 102(3):405–419

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Natalie Ebert, MPH

Institut für Public Health, Charité –
Universitätsmedizin Berlin
10117 Berlin, Deutschland
natalie.ebert@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Ebert hat Honoraria von Bayer AG Leverkusen im Rahmen ihrer beratenden Tätigkeit als Mitglied in einem EAB erhalten.

8. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16(1):31–41
9. Schaeffner E (2017) Determining the glomerular filtration rate—an overview. *J Ren Nutr* 27(6):375–380
10. Ebert N, Bevc S, Bokenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ et al (2021) Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J* 14(8):1861–1870
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130(6):461–470
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150(9):604–612
13. Pottel H, Bjork J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO et al (2021) Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Intern Med* 174(2):183–191
14. Delanaye P, Vidal-Petiot E, Bjork J, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L et al (2023) Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in white and black populations in Europe, Brazil and Africa. *Nephrol Dial Transplant* 38(1):106–118
15. Inker LA, Tighiouart H, Adingwupu OM, Shlipak MG, Doria A, Estrella MM et al (2023) CKD-EPI and EKFC GFR estimating equations: performance and other considerations for selecting equations for implementation in adults. *J Am Soc Nephrol* 34(12):1953–1964
16. Gießelmann KM, Mirjam (2023) Der Korrekturfaktor ‚race‘ sollte in Europa nicht zur Berechnung der Nierenfunktion verwendet werden. *Dtsch Arztebl* 120(45):A1905
17. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T et al (2012) Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 367(1):20–29
18. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O et al (2012) Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 157(7):471–481
19. Pottel H, Bjork J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L et al (2023) Cystatin C-based equation to estimate GFR without the inclusion of race and sex. *N Engl J Med* 388(4):333–343
20. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y et al (2021) New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 385(19):1737–1749
21. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H, Stehle T (2023) New and old GFR equations: a European perspective. *Clin Kidney J* 16(9):1375–1383
22. Ebert N, Pottel H, Giet MV, Kuhlmann MK, Delanaye P, Schaeffner E (2022) The impact of the new CKD-EPI equation on GFR estimation in the elderly. *Dtsch Arztebl Int* 119(41):694–695
23. Schäffner E, Ebert N (2023) Individualisierte Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate in der klinischen Praxis. *Nephrologie* 18:138–146. <https://doi.org/10.1007/s11560-023-00649-3>
24. Pottel H, Björk J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L et al (2023) Cystatin C-based equation to estimate GFR without the inclusion of race and sex. *N Engl J Med* 388(4):333–343
25. Pottel H, Nyman U, Bjork J, Berg U, Bokenkamp A, Dubourg LD et al (2023) Extending the cystatin C based EKFC-equation to children—validation results from Europe. *Pediatr Nephrol*
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 3:1–150
27. Heaf JG (2007) The origin of the 1.73-m² body surface area normalization: problems and implications. *Clin Phys Funct Im.* 27(3):135–137
28. Delanaye P, Bjork J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO et al (2022) Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate with a methodology adapted to the context of drug dosage adjustment. *Br J Clin Pharmacol* 88(5):2118–2127
29. Hanke N, Türk D, Selzer D, Ishiguro N, Ebner T, Wiebe S et al (2020) A comprehensive whole-body physiologically based pharmacokinetic drug-drug-gene interaction model of metformin and cimetidine in healthy adults and renally impaired individuals. *Clin Pharmacokinet* 59(11):1419–1431

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

