

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Fritz Boege

Validität von Kreatinin- und Cystatin C basierten Formeln zur first-line
Diagnostik von chronischen Nierenerkrankungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dario Geißer

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Fritz Boege

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ralf Westenfeld

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Geißer, D., Hetzel, L., Westenfeld, R., Boege, F., (2023), Questionable Validity of Creatinine-Based eGFR in Elderly Patients but Cystatin C Is Helpful in First-Line Diagnostics. *Geriatrics*, 8, 120

Zusammenfassung

Chronische Nierenfunktionsstörungen (CKD) sind weltweit aufgrund ihrer Prävalenz und verbundenen Komorbiditäten eine bedeutsame Erkrankung. Nach der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ist zur Diagnostik die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) entscheidend. Die Leitlinien zur Diagnostik empfehlen die Bestimmung der GFR mittels Retentionsparametern und die Anwendung von Formeln zur Schätzung einer GFR (eGFR=estimatedGFR). Serumkreatinin als Retentionsparameter ist der empfohlene Parameter zur Ersteinschätzung der Nierenfunktion. Es ist bekannt, dass der Serumkreatininspiegel neben der Nierenfunktion durch weitere Faktoren beeinflusst wird und die diagnostische Aussagekraft dieses Parameters in manchen Fällen reduziert sein kann. Daher wurden alternative Parameter und Bestimmungsformeln vorgeschlagen, die die Nierenfunktion zuverlässiger bestimmen sollen. Ein verbreiteter Marker ist Cystatin C. Die Anwendung dieses Parameters findet in der Routinediagnostik jedoch keine so breite Anwendung wie das Kreatinin. Diese Arbeit thematisiert die Validität von Kreatinin-basierter eGFR zur Diagnostik einer CKD bei vermeintlich gesunden Menschen sowie Patientinnen und Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz (TAVI) unterziehen und daher als Risikopatienten für eine CKD gelten. Es wurde untersucht, ob es bei der Bestimmung der eGFR tatsächlich zu unterschiedlichen Ergebnissen in Abhängigkeit des verwendeten Parameters kommt und, ob dies zu unterschiedlichen klinischen Einschätzungen der Nierenfunktion führt. Außerdem wurde untersucht, ob die Cystatin C- basierte CAPA-Formel (Caucasian, Asian, pediatric and adult) der Kreatinin-basierten CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) überlegen ist. In einem Kollektiv von 112 in unserer Klinik behandelten Patientinnen und Patienten über 60 Jahren wurden die Ergebnisse der eGFR-Bestimmungen mittels CKD-EPI und CAPA verglichen und statistisch ausgewertet. Die Daten zeigen, dass es zwischen den Formeln zu erheblichen Differenzen in den ermittelten GFR kommt. In 80% der Fälle ist die mittels CAPA berechnete GFR geringer als die mittels CKD-EPI berechnete GFR. In 49 % der Fälle war das von Cystatin C abgeleitete CKD-Stadium niedriger. Eine Neueinstufung des CKD-Stadiums von gesund zu einem niereninsuffizienten Zustand oder eine Neueinstufung zu einer schwereren Niereninsuffizienz wurde in 37 % der Fälle festgestellt. Es scheint sinnvoll, bereits in der first-line Diagnostik Cystatin C als Nierenfunktionsparameter und Cystatin-C basierte Formeln zur GFR Schätzung zu verwenden.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a very significant disease worldwide due to its prevalence and associated comorbidities. According to KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) the glomerular filtration rate (GFR) is the most important parameter in the diagnostics of CKD. The diagnostic guidelines recommend the determination of GFR using retention parameters and the use of formulas for estimating the GFR (eGFR=estimatedGFR). Serum creatinine as a retention parameter is the recommended parameter for the initial assessment of renal function. However, it is known that the serum creatinin level is influenced by other factors in addition to renal function and that the diagnostic validity of this parameter can therefore be reduced in some cases. Alternative parameters and determination formulas have therefore been proposed to determine renal function more reliably. A common marker for this is cystatin C. However, this parameter is not as widely used in routine diagnostics as creatinine. This study addresses the validity of creatinine-based eGFR for the diagnosis of CKD in supposedly healthy but elderly patients and patients undergoing aortic valve replacement (TAVI). It was investigated whether the determination of eGFR actually leads to different results depending on the parameter used and whether this leads to different clinical assessments of renal function. It was also analyzed whether the cystatin C-based CAPA formula (Caucasian, Asian, pediatric and adult) is superior to the creatinine-based CKD-EPI-formula (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). In a collective of 112 patients aged older than 60 years being tested in our clinic, the results of eGFR determinations using CKD-EPI and CAPA were compared and statistically analyzed. Our data show that there are considerable differences in the GFR determined between the formulas. In 80% of cases, the GFR calculated using CAPA is lower than the GFR calculated using CKD-EPI. In 49% of cases, the CKD stage derived from cystatin C was lower. A reclassification of CKD from healthy to renal insufficiency or a reclassification to more severe renal insufficiency was found in 37% of cases. Therefore, it seems potentially reasonable to use cystatin C as a renal function parameter and cystatin-C based formulas for GFR estimation already in first-line diagnostics.

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AV	atrioventrikulär
CAPA	Caucasian, Asian, pediatric and adult
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
dl	Deziliter
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
GCKD	German Chronic Kidney Disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Iodwasserstoff
kDA	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LV	linksventrikulär
m	Meter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
mGFR	Measured GFR (durch direkte Messung der GFR)
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
nm	Nanometer
PAP	Papanicolaou
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Chronische Nierenerkrankung	1
1.1.1.	Definition.....	1
1.1.2.	CKD-Stadien basierend auf der GFR	2
1.1.3.	Ätiologie	2
1.1.4.	Folgen einer chronischen Nierenschädigung.....	3
1.2	Labordiagnostik bei chronischer Nierenerkrankung	3
1.2.1	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und direkte GFR-Bestimmung.....	3
1.2.2	Kreatinin-Stoffwechsel	5
1.2.3	Kreatinin als Retentionsparameter.....	5
1.2.4	Kreatinin-basierte eGFR-Bestimmung.....	7
1.2.5	Messverfahren Kreatinin	9
1.2.6	Cystatin C Stoffwechsel	9
1.2.7	Cystatin C als Retentionsparameter	9
1.2.8	Cystatin C-basierte eGFR-Bestimmung.....	10
1.2.9	Messverfahren Cystatin C.....	10
1.2.10	Stufendiagnostik in Bezug auf die GFR	10
1.3	PatientInnenkollektiv Herzklappenerkrankung.....	11
1.3.1	Aortenklappenstenose	11
1.3.2	Indikationen und Durchführung TAVI	12
1.3.3	Zusammenhang der GFR mit einer Niereninsuffizienz.....	13
1.4	Ziele der Arbeit	13
2	Questionable Validity of Creatinine-Based eGFR in Elderly Patients but Cystatin C Is Helpful in First-Line Diagnostics, Geißer, D., Hetzel, L., Westenfeld, R., Boege, F., Geriatrics, 8: 120, (2023)	15
3	Diskussion.....	16
3.1	First-line Diagnostik von chronischen Nierenerkrankungen	16
3.2	Diskrepanz zwischen Kreatinin- und Cystatin C basierten Laborverfahren bei vermeintlich gesunden Patientinnen und Patienten	17
3.3	Diskrepanz zwischen Kreatinin- und Cystatin C basierten Laborverfahren bei TAVI Patienten....	18
3.4	Prognostische Wertigkeit von Kreatinin und Cystatin C.....	19
3.5	Limitationen der Arbeit	19
3.6	Zusammenfassung und Ausblick	20
4	Literatur- und Quellenverzeichnis	21

1 Einleitung

1.1 Chronische Nierenerkrankung

Eine dauerhaft reduzierte und somit chronische Nierenfunktionsstörung wird als chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease = CKD) bezeichnet. Es ist ein Krankheitsbild von hoher Relevanz. Dies gilt sowohl für Deutschland als auch weltweit. Die große Bedeutung dieser Erkrankung ergibt sich zum einen aus den mit dieser Entität vergesellschafteten Komorbiditäten, als auch aus der Häufigkeit dieser Erkrankung. Die weltweite Prävalenz der Erkrankung wird auf 8-16% geschätzt [1]. Außerdem ist die Mortalität der Erkrankung und ihrer Folgeschäden sehr hoch. Für das Jahr 2016 werden die weltweiten Todesfälle auf 1,2 Millionen geschätzt [2]. Mit steigendem Lebensalter nimmt auch die Prävalenz der Erkrankung zu [3]. Im Zuge des demographischen Wandel kann daher davon ausgegangen werden, dass die Bedeutung dieser Erkrankung weiter zunehmen wird. Daher ist eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung und somit eine zuverlässige Diagnostik sehr bedeutsam. Die Anzahl der derzeit in Deutschland behandelten Patientinnen und Patienten mit terminaler CKD, die eine Hämo- bzw. Peritonealdialyse erhalten, liegt bei ca. 80.000 [3].

1.1.1. Definition

Die chronische Nierenerkrankung gemäß KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) und deutschen Leitlinien liegt vor, wenn über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten eine veränderte Nierenstruktur oder Nierenfunktion vorliegt, die zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ führt, zu einer erhöhten Albuminurie führt und/oder weitere Zeichen einer Nierenschädigung vorliegen [4-6]. Unter Zeichen einer Nierenschädigung versteht man neben pathologischen Veränderungen im Serum und/oder Urin auch pathologische Veränderungen in der Bildgebung oder der Histologie [3].

1.1.2. CKD-Stadien basierend auf der GFR

Die Schwere der Nierenschädigung wird nach der ermittelten GFR in fünf Stadien eingeteilt [4, 6]:

Tabelle 1: CKD-Stadien nach KDIGO

Stadium	Bezeichnung	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Normal or high	≥ 90
2	Mildly decreased	60 - 89
3a	Mildly to moderately decreased	45 - 59
3b	Moderately to severely decreased	30 - 44
4	Severely decreased	15 - 29
5	Kidney failure	< 15

Tabelle 1: Einteilung der CKD in Stadien in Abhängigkeit von der GFR nach KDIGO [4, 6]

Neben der GFR wird zur Stadieneinteilung außerdem die Albuminurie in 24 Stunden bzw. Albuminurie bezogen auf das Kreatinin herangezogen [4, 6].

Tabelle 2: Albuminurie zur Stadieneinteilung der CKD nach KDIGO

Stadium	Albuminurie (mg/mmol Kreatinin)
A1	< 30
A2	30 – 300
A3	> 300

Tabelle 2: Einteilung der CKD in Stadien in Abhängigkeit von der GFR nach KDIGO [4, 6]

1.1.3. Ätiologie

Die GCKD-Studie von 2015 hat untersucht, welche Nierenerkrankungen am häufigsten zu einer terminalen CKD führen [3]. Demnach führen die vaskuläre hypertensive Nephropathie, die primäre Glomerulonephritis, die diabetische Nephropathie, Systemerkrankungen, interstitielle Nephropathien sowie hereditäre Nierenerkrankungen am häufigsten zu einer terminalen CKD [3].

Der wichtigste Risikofaktor für das kardiovaskuläre Risiko und eine Progression einer CKD ist das Vorliegen einer Albuminurie [3].

1.1.4. Folgen einer chronischen Nierenschädigung

Die CKD führt zu einer Vielzahl an Folgeschäden und Folgeerkrankungen. Neben einer gestörten sekretorischen Nierenfunktion und Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt kann es zu Störungen in der Blutdruckregulation, des Mineral- und Knochenstoffwechsels sowie zu hämatologischen Komplikationen kommen [3]. Außerdem sind kardiovaskuläre, neurologische und dermatologische Komplikationen und Folgeschäden möglich [3]. Neben der Problematik als Risikofaktor für das Auftreten anderer Erkrankungen, beeinflusst das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung das Outcome nach kardiologischen Interventionen [7-10]. Dies ist auch für die von uns betrachteten Patientinnen und Patienten von Bedeutung, die sich einem Transkatheter-Aortenklappenersatz (Transkatheter-Aortenklappen-Implantation = TAVI) unterziehen. Weiterhin können Kontrastmittelgaben im Rahmen von radiologischen Untersuchungen bei eingeschränkter Nierenfunktion zu erheblichen Nierenschädigungen führen [11]. Eine zuverlässige Detektion einer bestehenden Nierenfunktionseinschränkung ist daher bei einem breiten Kollektiv von Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung.

1.2 Labordiagnostik bei chronischer Nierenerkrankung

1.2.1 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und direkte GFR-Bestimmung

Neben der Albuminurie ist für die Diagnostik einer chronischen Nierenschädigung nach KDIGO Klassifikation die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate entscheidend. Hierbei handelt es sich um die im Glomerulum der Niere abfiltrierte Menge Primärharn, die als Plasma-Ultrafiltrat vom hindurchfließenden Plasmavolumen abfiltriert wird [12]. Somit ist die GFR ein Maß für die exkretorische Nierenfunktion [13]. Die GFR nimmt physiologisch mit dem Alter ab. Im Alter von 18-29 Jahren liegt sie bei Frauen zwischen 72 und 100 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche, bei Männern zwischen 94 und 140

ml/min/1,73 m² Körperoberfläche [14]. Man geht von einer Abnahme um 13 ml/min/1,73 m² pro Lebensdekade bei über 50-Jährigen aus [13].

Bei einer Störung der Nierenfunktion im Rahmen einer chronischen Nierenerkrankung kommt es zu einer Einschränkung der exkretorischen, inkretorischen und metabolischen Funktion der Niere [13]. Somit fällt die GFR auch bei diesen betroffenen Patientinnen und Patienten ab. Daher gilt sie als allgemein anerkannter Parameter zur Diagnostik dieser Erkrankung [13].

Mithilfe des Fick-Prinzips, das auf Adolf Fick zurück geht, kann auf die Flussraten von Medien geschlossen werden [14]. Dazu werden exogene Filtrationsmarker verwendet und so die GFR bei der sogenannten direkten GFR-Messung (Measured GFR, mGFR) exakt bestimmt [13]. Hierbei wird die Konzentration eines exogen zugeführten Indikators im Plasma und Urin gemessen. Durch die Niere kann sich die Konzentration eines Indikators durch bestimmte physiologische Prozesse erhöhen oder verringern [14]. Durch Filtration gelangt eine Substanz vom durch die Kapillaren fließenden Plasmavolumen ins Tubulolumen [14]. Außerdem werden einige Substanzen in das Tubulolumen sezerniert oder dort gebildet [14]. Dies erhöht die Menge einer Substanz im Tubulolumen [14]. Durch Resorption oder die Exkretion, sowie metabolischen Abbau, kann sich jedoch die Menge einer Substanz im Tubulolumen auch verringern [14]. Es gibt Substanzen, die frei filtriert und dabei weder resorbiert, sezerniert noch im Tubulolumen gebildet oder abgebaut werden [14]. Die einzige Möglichkeit für diese Stoffe in das Tubulolumen zu gelangen ist die Filtration, die einzige Möglichkeit aus dem Tubulolumen wieder herauszugelangen ist die Ausscheidung [14]. Ein solcher Stoff mit diesen Eigenschaften ist das Polysaccharid Inulin [14].

Infundiert man einer Patientin oder einem Patienten eine definierte Menge Inulin und misst nach einer Zeit die Menge Inulin in Plasma und Urin, kann so auf die filtrierte Menge Inulin geschlossen werden [14]. Auf diese Weise erhält man die Inulin-Clearance. Hierbei handelt es sich um das Plasmavolumen, welches in einer definierten Zeit vom Inulin befreit wird und welches daraufhin im Urin auftaucht [13]. Diese Inulin-Clearance entspricht der glomerulären Filtrationsrate, die dann noch auf die Körperoberfläche von 1,73 m² bezogen und so normiert werden kann [14]. Neben Inulin steht als weiterer exogener Filtrationsmarker z.B. Iohexol zur Verfügung [15, 16]. Die Bestimmung der GFR mit Hilfe von exogenen Filtrationsmarkern ist das zuverlässigste Verfahren zur Nierenfunktionsdiagnostik [13]. Da dies durch die Applikation des Markes und die

folgende Urinsammlung und Messung ein sehr aufwändiges Verfahren ist, findet es im klinischen Alltag kaum Anwendung.

Anstelle der direkten GFR-Messung wird die GFR im klinischen Alltag meist mittels endogener Filtrationsmarker abgeschätzt. Man erhält eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated GFR, eGFR). Die aktuell gebräuchlichsten Parameter zur eGFR-Bestimmung sind Kreatinin und Cystatin C. Sie werden auch als Retentionsparameter bezeichnet.

1.2.2 Kreatinin-Stoffwechsel

Bei Kreatinin handelt es sich um ein Abbauprodukt des Kreatins [13]. Kreatin wird in der Leber gebildet [13]. Danach kann es neben verschiedenen anderen Geweben auch von der Muskulatur aufgenommen werden [13]. Dieses spielt eine entscheidende Rolle im Muskel- und Energiestoffwechsel. Adenosintriphosphat (ATP) ist die unmittelbare Energiequelle für die Muskulatur, da die Myosidköpfchen ATPase-Aktivität besitzen und die in ATP gespeicherte Energie so direkt verwerten und in mechanische Energie umwandeln können [14]. In der Muskelzelle kann es als Phosphokreatin zur schnellen Energieversorgung verwendet werden [17]. Da andere Prozesse erst nach einigen Sekunden ATP als Energiequelle bereitstellen können, ist die Bereitstellung von ATP mittels Phosphokreatin insbesondere in den ersten 20 Sekunden einer Muskelkontraktion entscheidend [17]. Dazu gibt Phosphokreatin ein energiereiches Phosphat ab, welches dann zur Rephosphorylierung von Adenosindiphosphat (ADP) genutzt werden kann [17]. Dabei phosphoryliert die cytosolische Kreatinkinase ADP zu ATP [17]. So dient Kreatinphosphat als Energiespeicher [13]. Sind die ATP-Konzentrationen ausreichend hoch, wird Kreatin wieder zu Phosphokreatin phosphoryliert [17]. Dieser Reaktionsschritt wird von der mitochondrialen Kreatinkinase katalysiert und ATP dabei verbraucht [17]. Nach der Abgabe des Phosphats von Phosphokreatin entsteht Kreatinin [17]. Außerdem kann Kreatin in einer nicht-enzymatischen Reaktion ebenfalls zu Kreatinin umgewandelt werden [17]. Kreatinin wird mit dem Urin ausgeschieden [13].

1.2.3 Kreatinin als Retentionsparameter

Kreatinin erfüllt die notwendigen Eigenschaften (frei filtriert, keine Resorption, keine Sekretion, keine Synthese und Abbau im Tubuluslumen) als Clearance-Parameter nicht

im gleichen Maße wie Inulin, dies gilt insbesondere für die Nichtsekretion [14]. Für die Bestimmung der GFR ist die Kreatinin-Clearance jedoch ausreichend genau [14]. Die Kreatininbildung und damit auch die Ausscheidung hängt von der Muskelmasse ab [17]. Bei normaler Muskelfunktion kann die Bildung als konstant angesehen werden [14]. Erhöhungen des Kreatininspiegels im Blut können daher Hinweise auf eine Nierenfunktionsstörung sein [17]. Daher wird der Kreatininspiegel im Blut als unmittelbarer Marker für die Nierenfunktion herangezogen. Allerdings steigt der Kreatininspiegel erst über einen oberen Grenzwert, wenn die GFR bereits um 40-50% gesunken ist [18, 19]. Der Bereich, in dem ein Abfall der GFR nicht durch steigende Kreatininspiegel erkannt werden kann, wird auch als Kreatinin-blinder Bereich bezeichnet. Dies stellt ein klinisch relevantes Problem dar, da so insbesondere der Übergang von CKD Stadium 2 zu CKD Stadium 3 übersehen werden kann. Dies entspricht einem Sinken der GFR auf unter 60 mL/min/1.73 m² und ist mit einem signifikanten Anstieg der Mortalität assoziiert [20].

Da der Kreatininspiegel jedoch auch von weiteren Faktoren abhängt, kann die GFR-Bestimmung mit dieser Methode zu Fehlern führen. Weitere Faktoren, die den Kreatininspiegel beeinflussen sind die tubuläre Sekretion, die Muskelmasse, die Kreatininaufnahme über die Nahrung und Medikamenteneinnahmen [11]. Da die Muskelmasse wiederum stark altersabhängig ist und mit dem Alter sinken kann, tritt diese Verzerrung insbesondere bei alten Menschen auf. Die Muskelmasse kann außerdem durch weitere Faktoren reduziert sein. Myopathien oder Amputationen von Gliedmaßen reduzieren die Muskelmasse und das vorhandene Kreatinin [13]. Längere Immobilität kann ebenfalls zu einer Atrophie der Muskulatur führen. Die tubuläre Sekretion von Kreatinin ist dabei insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz von Bedeutung und damit ein Problem in der Verwendung von Kreatinin als GFR-Parameter bei diesem PatientInnen-Kollektiv [13]. Insbesondere bei diesen Patientinnen und Patienten kommt es zusätzlich zu einer verstärkten Sekretion von Kreatinin in den Dünndarm, was zu einer weiteren Verfälschung der diagnostischen Ergebnis führen kann [13].

Auch mangelnde Eiweißzufuhr kann den Kreatininspiegel verringern, Fleischverzehr erhöht die Kreatininmenge im Körper [13].

1.2.4 Kreatinin-basierte eGFR-Bestimmung

Trotz der vielen Einflussfaktoren auf das Kreatinin ist die GFR-Bestimmung mittels des Serum- oder Plasmakreatinins im klinischen Alltag die am häufigsten angewendete Methode. Hierzu wurden verschiedene Formeln entwickelt, die mit Hilfe des Kreatinins im Blut aber auch weiteren berücksichtigten Parametern die GFR schätzen. Daher wird die so ermittelte GFR auch als estimated GFR (eGFR) bezeichnet. In den letzten Jahren wurden die Formeln fortlaufend überarbeitet und immer wieder neue Formeln zur Verwendung vorgeschlagen. Hierbei gilt es zu beachten, dass nicht alle Formeln zur Anwendung in allen Altersbereichen der Patientinnen und Patienten angewendet werden können und dürfen. Für die GFR-Bestimmung bei Erwachsenen sind verschiedene Formeln vorgeschlagen worden. Dazu zählt z.B. die Cockcroft und Gault- Gleichung [21]. Aber auch die Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formel fand lange Zeit Anwendung [22]. Neben des Serumkreatinins berücksichtig die Cockcroft und Gault- Gleichung das Körpergewicht und das Alter der Patientinnen und Patienten [21]. Bei älteren Menschen, sowie bei Menschen mit höherem Fettanteil, gilt diese Formel als ungenauer [13, 23, 24]. Ein Vorteil dieser Formel ergibt sich daraus, dass sie bereits seit Jahrzehnten bekannt ist und angewendet wird und dadurch viel Erfahrung mit ihr vorliegt [13]. Die MDRD-Gleichung schließt neben den Faktoren, die auch die Cockcroft und Gault- Gleichung berücksichtigt auch die Ethnie mit ein und bezieht die GFR auf die Körperoberfläche [22]:

$$\text{GFR}_{\text{MDRD}} = 175 \times \text{Creatinine [mg/dL]}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1.212 \text{ [if black]} \times 0.742 \text{ [if female]}$$

Bei der Entwicklung dieser Formel wurden nur Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eingeschlossen [13]. Daher sollen GFR-Werte über 60 auch nur als eGFR über 60 ml/min/1,73 m² angegeben werden und keine absoluten Zahlenwerte berichtet werden [13]. Außerdem schätzt diese Formel bei höheren mGFR-Werten die GFR zu niedrig ein [13].

Die aktuell von vielen Laboren verwendete Formel zur Bestimmung der eGFR ist die CKD-EPI-Formel [25]:

Für weiße oder andere Patientinnen und Patienten:

Für Frauen, Kreatinin ≤ 0.7 mg/dl [25]:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 144 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{age}}$$

Für Frauen, Kreatinin > 0.7 mg/dL [25]:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 144 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$$

Für Männer, Kreatinin ≤ 0.9 mg/dL [25]:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 141 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{age}}$$

Für Männer, Kreatinin > 0.9 mg/dL [25]:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 141 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$$

Für Schwarze Patientinnen und Patienten:

Für Frauen, Kreatinin ≤ 0.7 mg/dl [25]:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 166 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{age}}$$

Für Frauen, Kreatinin > 0.7 mg/dL [25]:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 166 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$$

Für Männer, Kreatinin ≤ 0.9 mg/dL [25]:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 163 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{age}}$$

Für Männer, Kreatinin > 0.9 mg/dL [25]:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 163 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$$

Als Weiterentwicklung der MDRD-Formel berücksichtigt diese Formel das Serumkreatinin, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und bezieht die GFR ebenfalls auf die Körperoberfläche [25]. Bei der Entwicklung der Formel wurde die mGFR als Iothalamat-Clearance gemessen [25]. Außerdem enthielt die untersuchte Population neben nierenerkrankten Personen auch Gesunde, Diabetiker und Nierentransplantationspatientinnen und Nierentransplantationspatienten [13]. Daher ist die Formel auch bei Menschen mit einer mGFR über 60 ml/min/1,73 m² verwendbar [13].

1.2.5 Messverfahren Kreatinin

Für die Kreatininbestimmung aus Serum- oder Plasmaproben stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Düsseldorf verwendete Methode ist der Kreatinin PAP-Farbtest. Dabei handelt es sich um eine enzymatische Methode. Der Test beruht auf der Umwandlung von Kreatinin zu Glycin, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid mit Hilfe verschiedener Enzyme [26]. Zunächst wird Kreatinin und Wasser durch das Enzym Kreatininase zu Kreatin hydrolysiert [26]. Kreatinase wandelt dann das entstandene Kreatin sowie endogenes Kreatin und Wasser zu Sarcosin und Harnstoff um [26]. Sarcosin wird im Anschluss mit Sauerstoff und Wasser durch die Sarcosinoxidase zu Glycin, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid umgewandelt [26]. Das freigesetzte Wasserstoffperoxid bildet unter einer Peroxidase zusammen mit 4-Aminophenazon und 2,4,6-Trijod-3-hydroxybenzoesäure einen Farbstoff [26]. Dabei handelt es sich um Chinoniminfarbstoff [26]. Außerdem entstehen Wasser und Iodwasserstoff (HI) [26]. Aus der Farbintensität des Chinoniminfarbstoffs kann auf die Kreatininkonzentration geschlossen werden, da diese beiden Parameter direkt proportional zueinander sind [26]. Damit das endogene Kreatin den Messwert nicht verfälscht, wird ein Probenleerwert bestimmt und vom Wert des zu testenden Ansatzes abgezogen [13].

1.2.6 Cystatin C Stoffwechsel

Bei Cystatin C handelt es sich um ein körpereigenes Protein von ca. 13 kDa [27]. Es wird von den meisten kernhaltigen Zellen mit einer stabilen Produktionsrate gebildet [28]. Cystatin C reguliert Cysteinproteasen und ist der wahrscheinlich wichtigste Cysteinprotease-Inhibitor [27]. Im Plasma liegt die Konzentration normalerweise bei 0,8-2,5 mg/l [27].

1.2.7 Cystatin C als Retentionsparameter

Aufgrund seiner stabilen Produktionsrate wird Cystatin C als Marker für die Glomeruläre Filtrationsrate verwendet [27]. Nachdem Cystatin C den glomerulären Filter passiert hat, wird es von den Nierentubuluszellen katabolisiert [27]. Es hat sich gezeigt, dass Cystatin

C von den Glomeruli frei filtriert wird und anschließend vollständig von den proximalen Tubuluszellen absorbiert bzw. abgebaut wird [29]. Cystatin C erfüllt damit die Voraussetzungen für die Verwendung als Retentionsparameter und wird in der Nierenfunktionsdiagnostik zur Bestimmung der GFR verwendet. Zwischen der GFR und dem Serumwert von Cystatin C besteht eine inverse nicht lineare Beziehung [13].

1.2.8 Cystatin C-basierte eGFR-Bestimmung

Zur Cystatin C-basierten Berechnung der eGFR wurden verschiedene Formeln entwickelt. Häufige Anwendung findet die auch im Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf verwendete „Caucasian, Asian, pediatric and adult cohort“ - Formel (CAPA) [30]:

$$GFR_{CAPA} = 130 \times \text{Cystatin C [mg/l]}^{-1.069} \times age^{-0.117} - 7$$

Diese Formel bezieht neben dem Cystatin C-Spiegel auch das Alter der Patientinnen und Patienten mit ein, berücksichtigt jedoch nicht das Geschlecht oder weitere Faktoren.

1.2.9 Messverfahren Cystatin C

Für die Bestimmung von Cystatin C aus Serum- oder Plasmaproben stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Düsseldorf verwendete Methode ist ein Partikel-verstärkter immunologischer Trübungstest [31].

Latexpartikel sind hierbei mit Kaninchenantikörper gegen Cystatin C beschichtet [31]. Das durch die Probe hinzugegebene Humancystatin C agglutiniert mit diesen Partikeln [31]. Turbidimetrisch, also durch die entstandene Trübung, wird die Cystatin C Konzentration dann bei 546 nm bestimmt [31].

1.2.10 Stufendiagnostik in Bezug auf die GFR

Die Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) entwickelt Leitlinien und klinische Leitfäden zur Diagnostik und Therapie von Nierenerkrankungen. Die Diagnostik der chronischen Nierenerkrankung beinhaltet nach KDIGO die

Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und die Bestimmung der Albuminurie [4]. Zum Zeitpunkt der Studie war die Clinical Practice Guideline zur Evaluation und Management von chronischen Nierenerkrankungen aus dem Jahr 2013 die von der KDIGO gültige Leitlinie. Zur initialen GFR Bestimmung empfiehlt die KDIGO in dieser die Verwendung des Serumkreatinins und die Berechnung der eGFR mit einer Schätzformel [4]. Die mittels einer Berechnungsformel aus dem Serumkreatinin bestimmte eGFR soll außerdem auf die Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ bezogen werden und bei Erwachsenen in $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ angegeben werden [4]. Dabei sollen Werte von unter $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ als erniedrigt angegeben werden [4].

Die GFR-Bestimmung mit Hilfe weiterer Tests wie dem Cystatin C oder einer Clearance-Messung wurde von der KDIGO nur als Bestätigungstests empfohlen, wenn es Anhalt dafür gibt, dass die eGFR nach Kreatinin weniger genau sei [4].

Die GFR-Bestimmung mittels Cystatin C wird von der KDIGO bei Erwachsenen empfohlen, wenn die eGFR nach Kreatinin bei $45\text{-}59 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ liegt oder diese Patientinnen und Patienten keinen Marker für eine Nierenschädigung aufweisen aber eine Bestätigung einer CKD notwendig ist [4]. Auch bei Bestimmung des Cystatin C wird empfohlen, dass eine eGFR Schätzformel verwendet und nicht nur das Cystatin C alleine betrachtet werden soll [4].

Aus diesen Empfehlungen ergibt sich, dass die eGFR-Bestimmung mittels Cystatin C nach KDIGO zur Primärdiagnostik nicht vorgesehen ist. Patientinnen und Patienten mit einer eGFR nach Kreatinin von $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ohne weitere bekannte Risikofaktoren werden nach diesem Algorithmus auch nicht regelhaft einer Cystatin C-Diagnostik zugeführt.

Liegt bei diesen Patientinnen und Patienten aufgrund falsch-hoher nach Kreatinin ermittelter eGFR-Werte eine Einschränkung der Nierenfunktion vor, werden diese Fälle nicht erkannt.

1.3 PatientInnenkollektiv Herzklappenerkrankung

1.3.1 Aortenklappenstenose

Bei der Aortenklappenstenose handelt es sich mit einer mit dem Alter zunehmenden Prävalenz von $\geq 3\%$ bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren um den häufigsten Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika [3]. Die physiologische

Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe liegt bei Erwachsenen bei 2,6 – 3,5 cm² [3]. Zu hämodynamischen Auswirkungen kommt es ab einer Klappenöffnungsfläche von unter 1,5 cm² [3]. Ab einer Öffnungsfläche von weniger als 1,0 cm² spricht man von einer hochgradigen Aortenklappenstenose [3]. Verschiedene Ätiologien können zu dieser Erkrankung führen. Bei älteren Patientinnen und Patienten über 70 Jahren ist die kalzifizierende Aortenklappenstenose mit ca. 50% der Fälle die häufigste Ursache [3]. Zu diesem der Atherosklerose ähnlichen Prozess kommt es bei bikuspiden Aortenklappen häufig schon in jüngerem Alter bei Menschen zwischen 50 und 70 Jahren [3]. Seltene Ursachen für Aortenklappenstenosen sind kongenitale Aortenklappenstenosen oder rheumatische Aortenklappenstenosen bei Patientinnen und Patienten nach Streptokokkeninfektionen [3]. Die Klappenöffnungsfläche korreliert nicht zwangsläufig mit der Symptomatik, sodass auch eine schwere Stenose ohne Symptome bleiben kann [3]. Mögliche Symptome sind z.B. Leistungsminderung, Luftnot, Schwindel und Synkopen [3]. Im Verlauf der Erkrankung kann es durch eine zunehmende Druckbelastung des linken Vorhofs zu einer konzentrischen Hypertrophie desselbigen mit konsekutiver Beeinträchtigung des Blutflusses subendokardial kommen [3]. Im schlimmsten Fall kommt es zum plötzlichen Herztod [3].

1.3.2 Indikationen und Durchführung TAVI

Ein Aortenklappenersatz wird bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose oder relevanter *low-flow* Stenose, sowie auch in bestimmten Fällen bei Patientinnen und Patienten mit *low-gradient*-Stenose empfohlen [3]. Ob der Eingriff als Operation oder interventionell als Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) erfolgt, unterliegt einer individuellen Risikoabwägung [3]. Bei Patientinnen und Patienten mit mittlerem und hohem Operationsrisiko wird eher eine TAVI empfohlen, bei niedrigem Operationsrisiko sind beide Verfahren gleichwertig [3]. Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten ohne weitere Risikofaktoren, wie reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion, kann abgewartet werden [3].

Bei der TAVI wird mittels eines Katheters eine biologische Herzklappenprothese eingebracht [3]. Als Zugangsweg kommen transfemorale, transapikale oder transaortale Zugänge in Frage [3]. Auf einem Ballonkatheter mit expandierbarem Ballon oder im Lumen eines selbst-expandierbaren Katheters wird das Implantat eingebracht und die native Klappe dabei in die Aortenwand gepresst und dabei zerstört [3]. Mögliche

Komplikationen sind ein höhergradiger AV-Block, eine paravalvuläre Leckage, Schlaganfall oder in selteneren Fällen eine Annulus- oder Ventrikelruptur [3]. Im Anschluss an die Intervention folgt eine antithrombotische Therapie mit Acetylsalicylsäure [3]. Bei entsprechender Indikation erfolgt auch eine orale Antikoagulation [3].

1.3.3 Zusammenhang der GFR mit einer Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen und Patienten, die sich einer TAVI unterziehen ist die Prävalenz von chronischen Nierenfunktionsstörungen verglichen mit der gesunden Bevölkerung erhöht [32]. Daher muss auch in dem in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv von einem erhöhten Vorkommen von chronischen Nierenerkrankungen ausgegangen werden. In dieser Studie wurde dieses PatientInnenkollektiv daher als „*at risk*“ bezeichnet.

1.4 Ziele der Arbeit

Die in den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien empfohlene Diagnostik zur Identifizierung von chronischen Nierenerkrankungen beruht in der Primärdiagnostik auf der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate auf Basis von endogenen Filtrationsmarkern wie dem Kreatinin und der Anwendung von Bestimmungsformeln wie der CKD-EPI Formel. Obwohl nach aktuellem Kenntnisstand diese Methodik durch verschiedenste Confounder beeinflusst wird und damit fehleranfällig ist, wird sie leitliniengerecht im klinischen Alltag weit verbreitet eingesetzt. Auch Patientinnen und Patienten unserer Klinik erhalten diese Diagnostik häufig. Diese Arbeit thematisiert die Validität von Kreatinin-basierten geschätzten glomerulären Filtrationsraten zur Diagnostik von chronischen Niereninsuffizienzen bei alten aber vermeintlich nierengesunden Patientinnen und Patienten, sowie solchen, die sich einem Aortenklappenersatz (TAVI) unterziehen und daher ein erhöhtes CKD-Risiko haben. Ziel dieser Arbeit ist die vergleichende Analyse von eGFR-Schätzungen mittels Kreatinin-basierter CKD-EPI Formel und eGFR-Schätzungen mittels Cystatin C-basierter CAPA-Formel. Die Arbeit quantifiziert diesen Unterschied in einer Stichprobe von älteren Patientinnen und Patienten, die nach Anwendung der CKD-EPI Formel gesund sind und

Patientinnen und Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz (TAVI) unterziehen. Außerdem wurde untersucht, ob bei Patientinnen und Patienten, bei denen von einer Nierenfunktionsstörung ausgegangen werden muss, eine initiale Cystatin C- Bestimmung zur first-line-Diagnostik sinnvoll sein könnte.

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studennummer 2022-1839, 7. Februar 2022) liegt vor.

Article

Questionable Validity of Creatinine-Based eGFR in Elderly Patients but Cystatin C Is Helpful in First-Line Diagnostics

Dario Geißer ^{1,*}, Lina Hetzel ², Ralf Westenfeld ² and Fritz Boege ¹
¹ Central Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics, Medical Faculty, Heinrich Heine University and University Hospital, 40225 Düsseldorf, Germany; boege@med.uni-duesseldorf.de

² Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, 40225 Düsseldorf, Germany; lina.hetzel@hhu.de (L.H.); ralf.westenfeld@med.uni-duesseldorf.de (R.W.)

* Correspondence: dario.geisser@hhu.de; Tel.: +49-(0)-211-81-17769

Abstract: Background: The recommended chronic kidney disease (CKD) first-line diagnostic test is based on the creatinine-derived (estimated) glomerular filtration rate (eGFR). Cystatin C use may provide a better assessment. Methods: We compared creatinine- and cystatin C-derived eGFR determination as the first-line diagnostic test for 112 hospital patients aged > 60 years (median = 76 years). The patients were judged to not have CKD (no-CKD group) according to the first-line diagnostic recommendations ($n = 61$, eGFR (CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)) ≥ 60 mL/min/1.73 m², total urine protein < 150 mg/g creatinine, urinary red/white blood cells not increased) or classified to be at risk for kidney insufficiency due to aortic valve dysfunction (at-risk group; $n = 51$). The accuracy of the eGFR values was evaluated retrospectively with the final case diagnoses. Results: The eGFR (Caucasian, Asian, pediatric, and adult formula (CAPA)) was found to be linearly correlated to the eGFR (CKD-EPI) ($R^2 = 0.5$, slope = 0.69, $p < 0.0001$). In 93/112 (>80%) cases, the eGFR (CAPA) yielded lower values (on average $\approx -20\%$). In 55/112 (49%) cases, the cystatin C-derived CKD stage was lower. CKD reclassification from no-CKD to a kidney-insufficient state (i.e., CKD1/2 to CKD3a/b or 4) or reclassification to a more severe kidney insufficiency (i.e., CKD3a $\rightarrow$ 3b/4 or 3b $\rightarrow$ 4) was found in 41/112 (37%) cases. A worse CKD classification (no-CKD $\rightarrow$ kidney-insufficient) based on the eGFR (CAPA) was plausible in 30% of cases in light of the final case diagnoses. Conclusion: In elderly patients (>60 years), renal function appears to be systematically overestimated by the creatinine-based eGFR (CKD-EPI), indicating that, for this group, the cystatin C-based eGFR (CAPA) should be used as the first-line diagnostic test.

Keywords: renal dysfunction; chronic kidney disease; CKD stage; eGFR; creatinine; cystatin C



Citation: Geißer, D.; Hetzel, L.; Westenfeld, R.; Boege, F. Questionable Validity of Creatinine-Based eGFR in Elderly Patients but Cystatin C Is Helpful in First-Line Diagnostics. *Geriatrics* **2023**, *8*, 120. <https://doi.org/10.3390/geriatrics8060120>

Academic Editor: Andrea Corsonello

Received: 14 September 2023

Revised: 1 December 2023

Accepted: 4 December 2023

Published: 8 December 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Impaired kidney function and/or chronic kidney disease (CKD) is a major cause of morbidity and mortality, particularly in societies undergoing demographic changes. Currently, the worldwide prevalence of CKD is estimated at 8–16% [1]. From 1960 to 2016, death due to CKD increased by 98% to ~1.2 million per year in 2016 [2].

Detecting chronic kidney disease with first-line diagnostic tests is of significant importance. It is a comorbidity and a severe risk factor for many diseases and influences the outcome after cardiological interventions [3–6]. It must be taken into account when determining the dosage of potentially nephrotoxic medications and the application of potentially kidney-damaging radiological procedures [7].

This is true for critically ill and elderly patients with known kidney disease or at high risk of such a disease and for supposedly healthy patients with no known kidney disease. Two subaspects are also relevant here: unknown kidney damage must be reliably detected, and the stage of kidney damage must be correctly assessed.

We aimed to determine whether the guidelines for detecting chronic kidney disease are suitable for the first-line detection and classification of chronic kidney diseases in elderly patients (aged > 60 years) admitted to a hospital.

To date, noninvasive assessments of renal function and dysfunction rely mostly on laboratory tests. The clinical stages of CKD as defined by the organization “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)” are entirely based on glomerular filtration rate (GFR) values [8]. The most reliable procedure for determining GFR is the plasma clearance or urinary excretion of exogenous filtration markers such as inulin or iothexol [9,10]. However, these procedures are of little use in routine clinical healthcare. Measuring the clearance of endogenous filtration markers, such as creatinine, is an alternative approach to GFR determination. This approach is more practical in the clinical context. However, the determination of endogenous creatinine clearance is not widely used because it requires the stringent collection of complete urine excretion over extended time periods. This procedure is cumbersome and impractical in most clinical situations. Instead, estimating GFR based on the plasma levels of endogenous filtration markers has become the procedure of choice.

Currently, the initial screening of renal function is almost always based on GFR estimates derived from serum creatinine using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula as recommended by international guidelines [8]. Various formulae for calculating the estimated GFR (eGFR) have been established in routine clinical diagnostics [11]. The CKD-EPI formula using serum creatinine is confounded by tubular secretion, muscle mass, food protein intake, and medications [7]. Due to these confounders, serum creatinine does not increase until GFR drops by more than 50% [12]. This limitation is crucial because a decrease in GFR of more than 50% (i.e., below 60 mL/min/1.73 m², entailing a transition from CKD stage 2 to CKD stage 3) is associated with a significantly increased mortality [13]. This shortcoming has prompted the search for more reliable filtration markers, such as the cysteine protease inhibitor cystatin C [14]. But GFR estimates derived from serum cystatin C are rarely used and not recommended as a primary diagnostic test [8] despite several studies indicating the superiority of cystatin C as a marker for estimating GFR and predicting kidney function [6,14–17].

Consequently, here, we address two main questions:

1. Are kidney disease patients correctly identified using the recommended first-line diagnostic test?

For this purpose, we studied patients admitted to the hospital with various diagnoses. These patients were determined to not have CKD according to the currently recommended first-line kidney diagnostic test (eGFR CKD-EPI $\geq$ 60 mL/min/1.73 m² and negative results of urine analysis; no-CKD group). We rechecked their renal status using cystatin C-based eGFR and used the coded diagnoses to judge the validity of the two procedures. Here, we tested the CAPA formula, the most widely implemented formula in routine healthcare.

2. Are patients diagnosed using the recommended first-line diagnostic test assigned to the correct GFR stage?

For this purpose, we additionally studied patients considered *prima facie* at risk of chronic kidney failure due to suffering from aortic valve stenosis and therefore, being considered for transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Patients undergoing TAVI can be expected to have a higher incidence of CKD than the healthy population [18]. When looking at these patients, we addressed the differences in the classification of kidney dysfunction manifestations according to cystatin C- and creatinine-based GFR estimations, as previously described by others [6].

The recommended strategy may be particularly unsuitable for elderly individuals, most notably for elderly hospitalized patients. These patients are afflicted by co-morbidities compromising kidney dysfunction. They are often lined up for potentially nephrotoxic iatrogenic interventions. Furthermore, they are typically subjected to age-related decline in muscle mass and residual GFR capacity, which compromises the utility of creatinine-based GFR estimation.

2. Materials and Methods

Study participants: A total of 112 in- and out-patients of the University Hospital of the Heinrich Heine University Düsseldorf were included and assigned to two cohorts. One cohort ($n = 61$, 25 females, 36 males, mean age 71.89 years, median age 70.87 years) was considered no-CKD because these patients appeared to be in good renal health after the primary diagnostics that are frequently used in clinical practice according to the guidelines. These patients were included based on the following criteria: age > 60 years, eGFR CKD-EPI ≥ 60 mL/min/1.73 m², total protein in urine < 150 mg/g creatinine or < 150 mg/L, white and red blood cell count in urine $< 25/\mu\text{L}$ and $< 23/\mu\text{L}$, respectively, or corresponding negative results for white and red blood cells in a urine test strip analysis. The true state of renal or nonrenal diseases of these patients was determined ex post according to the etiology of the “*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*” (ICD-10)-encoded diagnoses (see Supplementary Table S1). We decided on this type of patient inclusion because it is precisely these laboratory parameters that are used to assess renal function in the primary diagnosis of patients without known CKD.

The other cohort ($n = 51$, 23 females, 28 males, mean age 81.48 years, median age of 82.69 years) was denominated at risk (TAVI) due to suffering from aortic valve stenosis known to increase the risk of kidney dysfunction [18]. These patients were admitted to the hospital for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and were included in the study if aged > 60 years.

Ethics: The investigation was approved by the local ethics board of the Medical Faculty of the Heinrich Heine University Düsseldorf (study number 2022-1839). Laboratory results and ICD-10-coded diagnoses retrieved for this study were anonymized before the data analysis. The investigation conformed to the principles outlined by the Declaration of Helsinki of the World’s Medical Association. All patients gave informed consent.

Laboratory analyses: All analyses were performed by accredited standardized diagnostic procedures as part of the routine diagnostic workup of the participants. Lithium-heparin plasma or serum was obtained via vein puncture. Samples were analyzed within 2 h or stored for reflex testing at -20 °C for no more than eight weeks. Creatinine, cystatin C, and urea were determined on a Cobas 8000 analyzer (Roche; Basel, Switzerland). Creatinine was analyzed using an enzymatic assay. Cystatin C was analyzed with a particle-enhanced immunological turbidity assay. Urea was analyzed by using the coupled enzyme system urease/GLDH.

Traceability: The method of creatinine determination was standardized against ID/MS (isotope dilution mass spectrometry) according to the manufacturer’s instructions. The method of cystatin determination was standardized against the ERM-DA471/IFCC [19] reference material according to the manufacturer’s instructions. The method of urea determination was standardized against the SRM 909b [20] reference material according to the manufacturer’s instructions.

Calculation of the eGFR

Creatinine-based GFR estimates were calculated according to the CKD-EPI formula [21] for females, plasma creatinine ≤ 0.7 mg/dL:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 144 \times (\text{Creatinine [mg/dL]}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{age}}$$

For females, plasma creatinine > 0.7 mg/dL:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 144 \times (\text{Creatinine [mg/dL]}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$$

For males, plasma creatinine ≤ 0.9 mg/dL:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 141 \times (\text{Creatinine [mg/dL]}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{age}}$$

For males, plasma creatinine > 0.9 mg/dL:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 141 \times (\text{Creatinine [mg/dL]}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$$

Creatinine-based GFR estimates were calculated according to the MDRD formula [21] as follows:

$$\text{GFR}_{\text{MDRD}} = 175 \times \text{Creatinine [mg/dL]}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1.212 [\text{if black}] \times 0.742 [\text{if female}]$$

Cystatin C-based GFR estimates were calculated according to the CAPA formula [22]:

$$\text{GFR}_{\text{CAPA}} = 130 \times \text{Cystatin C [mg/L]}^{-1.069} \times \text{age}^{-0.117} - 7$$

Statistics: Graph Pad Prism 9 (Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA, USA: released in 2020. Graph Pad Prism 9 for Mac, San Diego, CA, USA: Graph Pad Inc.) and Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA: released in 2022. Microsoft Excel for Mac Version 16.67, Redmond, WA, USA: Microsoft Corp.) were used for the analysis. The data were descriptively analyzed with mean and median values. The normality of distributions was assessed according to the Shapiro–Wilk test. Correlations were analyzed via Spearman’s correlation and assumed to be good at $r \geq 0.7$ and moderate at $r \geq 0.5$. Differences were analyzed with the Wilcoxon test for paired samples. For all tests, statistical significance was assumed at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Cystatin C-Based eGFR (CAPA) Is Linearly Correlated with but Almost Always Lower Than Creatinine-Based eGFR (CKD-EPI)

Across the entire population of 112 elderly patients, a systematic downward bias of the cystatin C-based eGFR (CAPA) relative to the creatinine-derived eGFR (CKD-EPI) was indicated by a linear regression of the two datasets, yielding

$$\text{eGFR}(\text{CAPA}) = 0.6880 \times \text{eGFR}(\text{CKD-EPI}) + 9.246$$

($R^2 = 0.498$, $p < 0.0001$) (Figure 1). Notably, at $\text{eGFR} > 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, the regression line and the 95% confidence interval of regression were far beneath the hypothetical line of identity, supporting the notion that moderate decreases in GFR are indicated by the cystatin C-based eGFR (CAPA) but not by the creatinine-based eGFR (CKD-EPI).

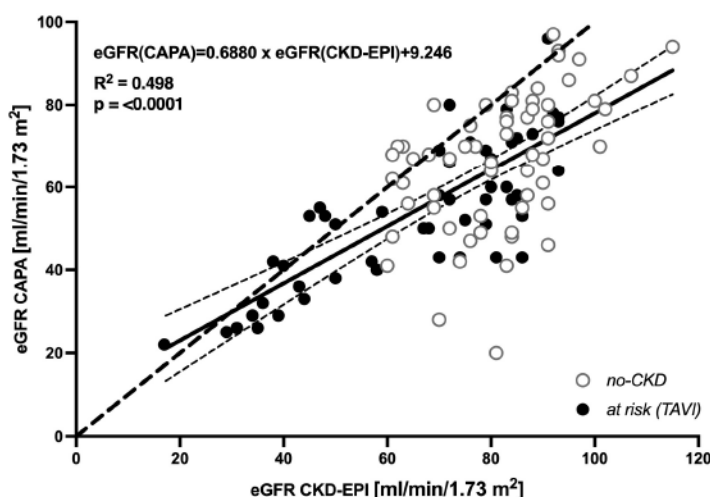


Figure 1. Linear regression of eGFR CKD-EPI and eGFR CAPA: Cumulated results obtained for no-CKD ($n = 61$, open circles) and at-risk (TAVI) cases ($n = 51$, closed circles). Each data point represents one patient. Solid line: linear regression of the values. Thin dotted lines: 95% confidence intervals of the linear regression. Thick dotted line: Hypothetical identity of results.

Correspondingly, in a vast majority of the analyzed cases, the cystatin C-based eGFR (CAPA) was distinctively lower than the creatinine-based eGFR (CKD-EPI). This was likewise true for no-CKD patients (Figure 2 left panel) and at-risk (TAVI) patients suffering from manifest kidney disease or bearing an increased risk (Figure 2 right panel). The cystatin C-derived eGFR (CAPA) was lower than the creatinine-derived eGFR (CKD-EPI) in $\approx 84\%$ of no-CKD and $\approx 82\%$ of at-risk (TAVI) cases.

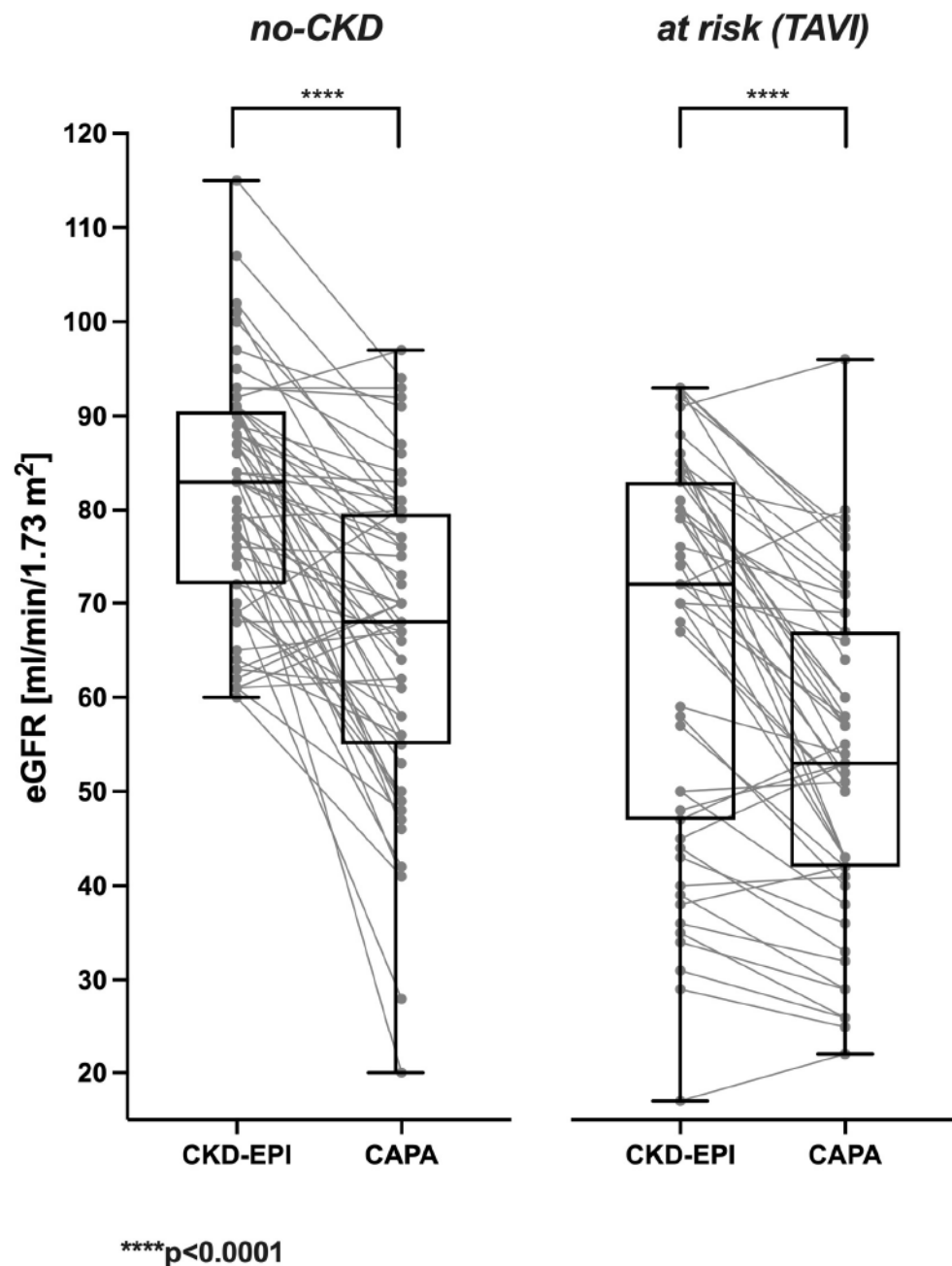


Figure 2. Individual differences between eGFR CKD-EPI and eGFR CAPA: Results obtained for the no-CKD (left) and at-risk (TAVI) (right) groups. Each data point represents one patient. Corresponding eGFR results obtained via CKD-EPI and CAPA are joined by lines. The box plots show quartiles. The horizontal line represents the median. The vertical line with upper and lower whiskers represents the range of values.

In no-CKD patients, the CKD-EPI-calculated eGFR was 81.56 ± 12.41 mL/min/1.73 m² in the mean and 83 mL/min/1.73 m² in the median. In contrast, the eGFR derived from serum/plasma cystatin C (CAPA) was 66.38 ± 16.60 mL/min/1.73 m² in the mean and 68 mL/min/1.73 m² in the median. The prevalent downward bias of the cystatin C-based eGFR (CAPA) compared to the CKD-EPI-derived eGFR (-21.35 ± 18.64 and $-13.50 \pm 18.31\%$ for males and females, respectively) was highly significant ($p < 0.0001$).

The at-risk (TAVI) patients exhibited lower eGFR values than the no-CKD patients. The CKD-EPI-derived eGFR was 66.14 ± 20.71 mL/min/1.73 m² in the mean and 72 mL/min/1.73 m² in the median. Nevertheless, the cystatin C-based eGFR (CAPA) was even lower (53.53 ± 16.92 mL/min/1.73 m² in the mean and 53 mL/min/1.73 m² in the median). Again, the downward bias of the cystatin C-based eGFR (CAPA) (-15.70 ± 19.16 and $-18.09 \pm 14.53\%$ for males and females, resp.) was highly significant ($p < 0.0001$). An older formula that is also occasionally used is the MDRD formula [21], which is also based on serum creatinine. A similar result was also shown there, with a downward bias of cystatin C compared to this formula. In no-CKD patients, the MDRD-calculated eGFR was 83.82 ± 19.81 mL/min/1.73 m² in the mean and 80.24 mL/min/1.73 m² in the median. The prevalent downward bias of the cystatin C-based eGFR (CAPA) compared to MDRD (-24.38 ± 19.07 and $-11.11 \pm 19.85\%$ for males and females, respectively) was highly significant ($p < 0.0001$). In the at-risk (TAVI) patient group, the MDRD-calculated eGFR was 70.81 ± 24.82 mL/min/1.73 m² in the mean and 70.67 mL/min/1.73 m² in the median. The prevalent downward bias of the cystatin C-based eGFR (CAPA) compared to the MDRD-calculated eGFR (-21.11 ± 18.54 and $-21.78 \pm 15.40\%$ for males and females, respectively) was highly significant ($p < 0.0001$).

3.2. Potential Impact of eGFR (CAPA) on CKD Stage and Clinical Classification of Kidney Disease

Since the cystatin C-based eGFR (CAPA) was notably lower than the eGFR (CKD-EPI) in both groups, the question arose whether the use of the eGFR (CAPA) instead of the eGFR (CKD-EPI) would result in assignments of the patients to different CKD stages. This question seemed particularly interesting for the no-CKD group, i.e., the patients classified as not suffering from kidney disease according to the eGFR (CKD-EPI). While half of these patients (50.82%) remained in the same CKD stage upon reclassification according to the eGFR (CAPA), the rest moved one (36.07%), two (9.84%), or even three (3.28%) CKD stages downwards (Figure 3 left). Also relevant, for one-third of these patients, the reclassification according to the eGFR (CAPA) resulted in a CKD stage indicative of kidney dysfunction or even kidney disease, while all these patients were deemed no-CKD according to the eGFR (CKD-EPI). Thus, the reclassification did not only alter the CKD stage but also the clinical classification of kidney disease state for a significant portion of the patients. A similar observation was made in the at-risk (TAVI) group: half of these cases (49.02%) were downgraded by one or two CKD stages (Figure 3 right), and 27.45% of the cases were moved to a worse clinical disease classification, i.e., from CKD stages 1/2 to CKD stages 3a/b or even 4 (Figure 4). It should be noted that not a single patient in both groups had an improved CKD stage or disease classification when based on the eGFR (CAPA) instead of the eGFR (CKD-EPI).

Overall, the no-CKD patient cohort was entirely equivalent to CKD stage 1 or 2 according to the eGFR (CKD-EPI) and gained roughly one-third of cases of more or less advanced kidney insufficiency when reclassified according to the eGFR (CAPA). Similarly, in the at-risk (TAVI) group, roughly another one-third of the cases were judged to be at risk for chronic kidney failure when analyzed according to the eGFR (CAPA) (summarized in Figure 5).

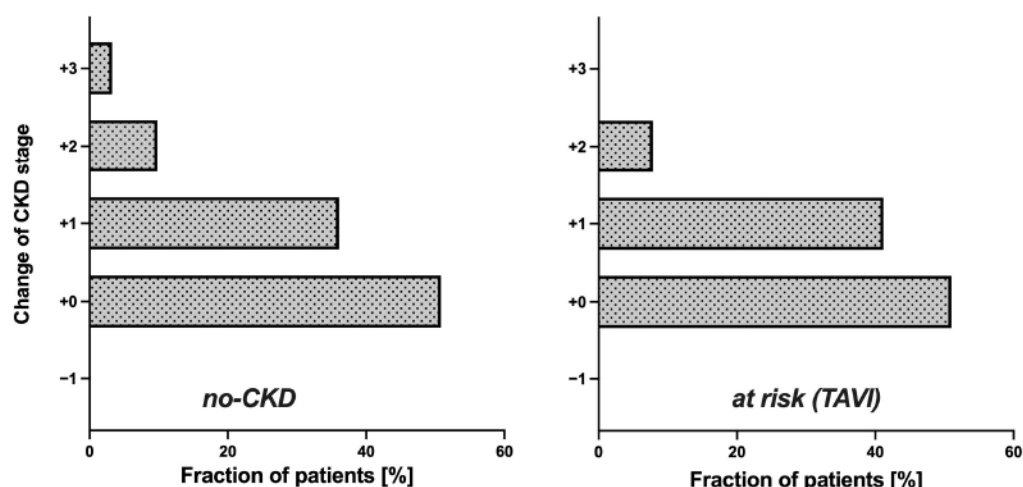


Figure 3. CKD restaging based on eGFR (CAPA): bars show percentage of patients. (Left): no CKD. (Right): at risk (TAVI).

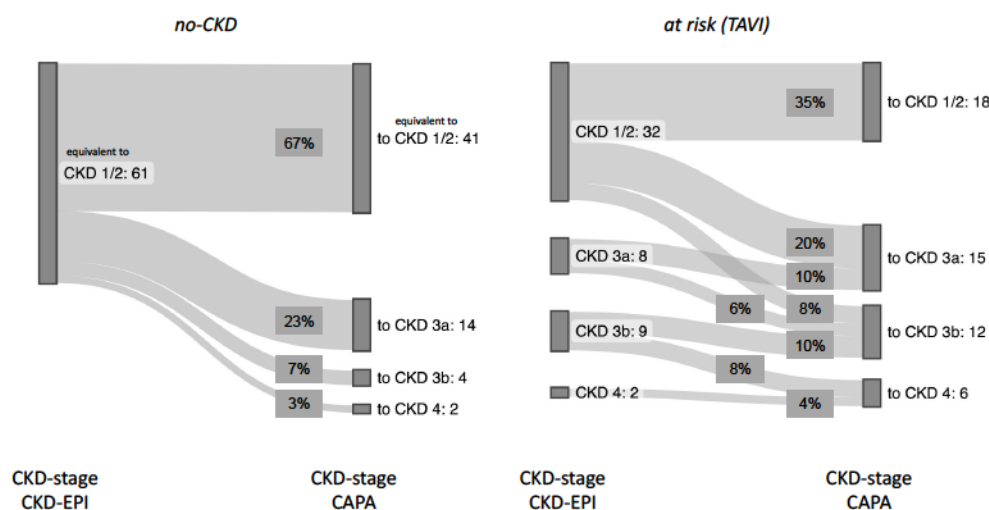


Figure 4. CKD-restaging based on eGFR CAPA: flows show proportions of patients per stage, restaging from CKD-EPI (left) to CAPA (right). Left diagram: no CKD. Right diagram: at risk (TAVI).

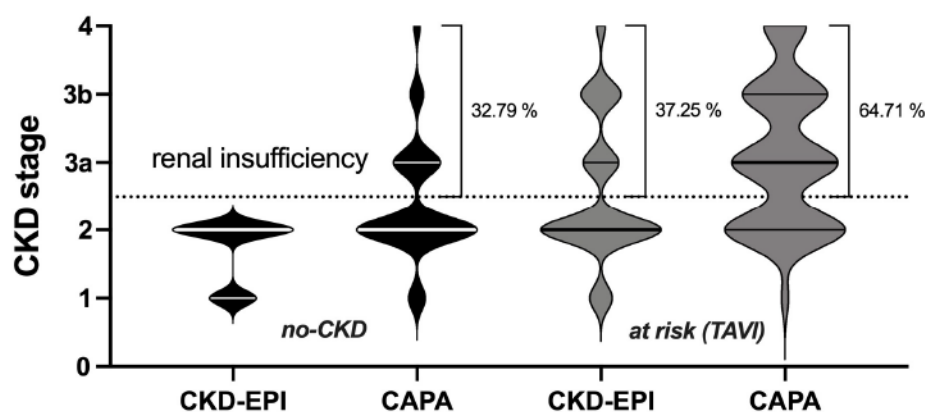


Figure 5. Distribution of CKD stages based on eGFR CKD-EPI and eGFR CAPA: CKD stages obtained for no-CKD (left) and TAVI-patients (right). Violins: proportion of patients. Thick lines: medians; thin lines: quartiles. Dotted line: border between renal sufficiency and insufficiency. Percentages: proportion of patients classified as renal insufficient.

3.3. Sensitivity of eGFR (CKD-EPI) and eGFR (CAPA) for Kidney-Relevant Clinical Diagnoses

To test whether the reclassification according to the eGFR (CAPA) from presumably no-CKD to presumed renal insufficiency (i.e., from CKD stage ≤ 2 to CKD stage > 2) was plausible in clinical terms, we unblinded the ICD-10-coded diagnoses of the (based on laboratory parameters) no-CKD group and identified etiologies plausibly encompassing or entailing kidney dysfunction or not. As summarized in Table 1, the vast majority ($>90\%$) of those patients remaining in CKD stage 1 or 2 after recalculating the eGFR using cystatin C were indeed not diagnosed to suffer from primary or secondary renal disease. In contrast, a significant fraction (30%) of those patients who, according to the eGFR (CAPA), were moved from the no-CKD to the kidney-insufficient state (i.e., from CKD stage ≤ 2 to CKD stage > 2) had, indeed, diagnoses encompassing renal insufficiency.

Table 1. Diagnoses related to CKD reclassification of the no-CKD group.

Reclassification (eGFR—CAPA)	N (%)	Etiologies ¹ (Number of Patients)
Remained equivalent CKD stage 1/2	3 (7)	Renal disease:
		Acute or chronic kidney disease (1)
		Neoplasia (kidney) or loss of kidney (2)
	38 (93)	Nonrenal disease:
		Arthropathy (1)
		Autoimmune disease (2)
		Cardiovascular disease (1)
		Disease of the bile ducts (1)
		Disease of the eyes (2)
		Hematological disease (2)
		Infectious disease (1)
		Neoplasia/dysplasia (nonrenal) (7)
		Neurological disease (4)
		Rheumatic disease (13)
		Unknown/others (4)
Reclassified CKD stage 3a, 3b or 4	6 (30)	Renal disease:
		Acute or chronic kidney disease (3)
		Kidney transplant (1)
	14 (70)	Neoplasia (kidney) or loss of kidney (2)
		Nonrenal disease:
		Autoimmune disease (2)
		Disease of the eyes (1)
		Dysphagia (1)
		Flanks/abdominal pain (2)
		Gait and mobility disorders (1)
		Infectious disease (1)
		Neoplasia/dysplasia (nonrenal) (3)
		Rheumatic disease (3)

¹ Derived from ICD-10-encoded diagnoses (Supplementary Table S1).

3.4. Correlation of Serum Urea and eGFR

We also examined the correlation between eGFR and serum urea. The no-CKD group had a weak but significant correlation between serum urea and eGFR. This was true both when the eGFR was determined using cystatin C (CAPA) ($r = -0.2674$, $p = 0.0389$) and creatinine (CKD-EPI) ($r = -0.3025$, $p = 0.0188$) (Figure 6 above). In the at-risk (TAVI) group, there was a strong and significant correlation between serum urea and eGFR, both according to cystatin C (CAPA) ($r = -0.7399$, $p = <0.0001$) and creatinine (CKD-EPI) ($r = -0.7569$, $p = <0.0001$) (Figure 6 below).

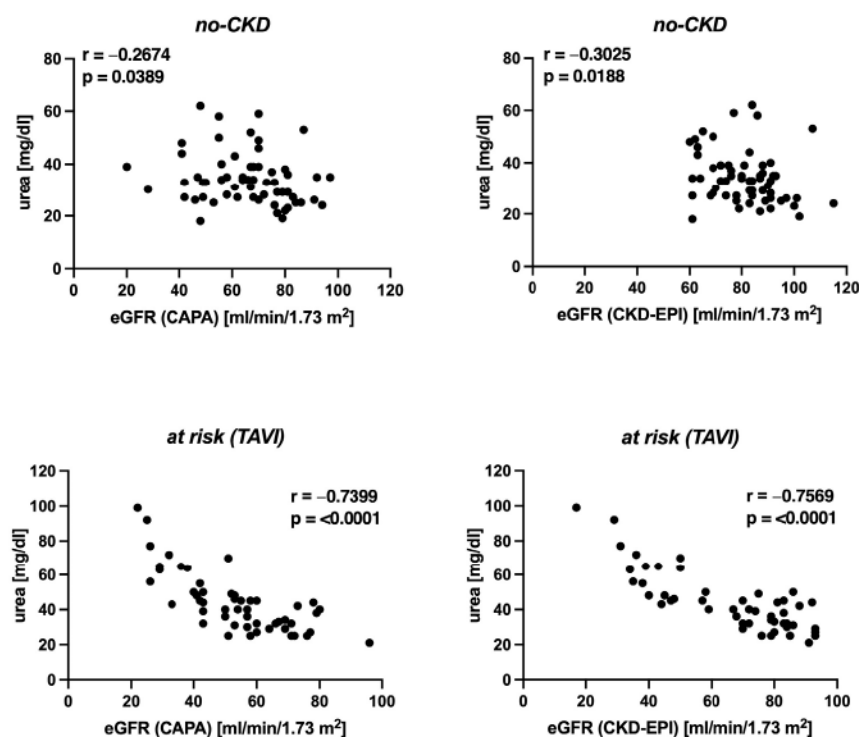


Figure 6. Spearman correlation between eGFR and serum urea: Results obtained for the no-CKD group ($n = 60$, above) and the at-risk (TAVI) group ($n = 51$, below). Each data point represents one patient. (Left): correlation between eGFR (CAPA) and serum urea. (Right): correlation between eGFR (CKD-EPI) and serum urea.

4. Discussion

4.1. Sensitivity of First-Line Diagnostic for Kidney Dysfunction

Our data suggest that GFR estimations based on serum creatinine according to the CKD-EPI formula are prompting an overoptimistic clinical assessment of kidney function in multimorbid elderly persons (as typically hospitalized in a university hospital). This also applies to the GFR determination of patients with supposedly healthy kidneys. Consequently, unknown/hidden kidney disease is overlooked in up to 30% of cases with an undetermined state of kidney function. In the cohort of elderly hospitalized patients analyzed here, the GFR estimation based on cystatin C appeared more sensitive for manifest kidney insufficiency than creatinine-based GFR estimations. Our observation that the GFR is frequently underestimated by the CKD-EPI formula in elderly patients is plausible, given that the CKD-EPI formula has been developed based on a cohort encompassing relatively few individuals aged 60 years or more [21]. The observed downward bias of serum cystatin C-based relative to creatinine-based GFR estimates conforms to many previous findings [6,14,23].

4.2. Correct Assessment of CKD Stage

Our data obtained in a group of TAVI patients suggest that the severity of manifest kidney disease is often underestimated by GFR estimates based on serum creatinine according to the CKD-EPI formula. In the case of TAVI patients, the underdetermination of kidney insufficiency is particularly unfortunate because patients with renal dysfunction have a worse outcome after TAVI [4–6]. In addition to the current status assessment of renal function, the GFR determined by cystatin C in TAVI patients with a GFR of 3b or worse also seems to be better suited for the prognostic assessment of the patients. This is true for the risk of cardiovascular and cerebrovascular impairment [6].

Our data show that the proportion of these patients is higher than assumed according to standard diagnostics. Thus, correct pre-interventional assessments of renal function are essential for the post-interventional monitoring of these patients.

4.3. What Is the Ultimate Filtration Marker?

In agreement with previous studies [6,14–17], our data strongly suggest that cystatin C is superior to creatinine as a filtration marker. Nevertheless, cystatin C-based eGFR estimates can also be subject to error because the serum levels of cystatin C are confounded by extrarenal factors such as age, gender, body mass, body length, cigarette smoking, high low-density lipoprotein cholesterol, low high-density lipoprotein cholesterol, obesity, diabetes, and inflammation [24,25]. The clinical relevance of differences between eGFR values based on cystatin C and creatinine seems unclear. Thus, it has been shown that using the CKD-EPI cystatin C-based eGFR (in contrast to the CAPA formula employed here), especially to predict disease progression and mortality in patients with mild CKD, offers no benefits and only increases costs [26].

Given the limitations of both creatinine and cystatin C, other markers for measuring kidney function are currently the subject of research. For example, proenkephalin exhibited a more precise correlation with the GFR than creatinine in critically ill sepsis patients [27,28]. Unfortunately, proenkephalin has not yet been extensively compared to cystatin C. Thus, it remains to be studied whether proenkephalin is superior.

Our data indicate that serum urea correlates more strongly with the eGFR when the insufficiency is more severe. Therefore, it is not suitable for the first-line diagnostics of incipient kidney damage. In evaluating more advanced CKD, serum urea helps assess renal insufficiency. Elevated serum urea indicates a lower GFR. This is in line with the current standard diagnostics [11]. We can show that this correlation is not very different for the creatinine- or cystatin C-derived eGFR.

4.4. Limitations of Our Study

The limitations of our study are the small case number and the lack of GFR validation in the gold-standard GFR procedure. The height, weight, and the resulting BMI of patients were not considered as possible influencing factors. However, since many studies show that cystatin C appears superior to creatinine, it seemed sufficient to evaluate the additional value of cystatin C compared to creatinine in terms of clinical utility.

5. Conclusions

In the first-line diagnostics of elderly hospitalized patients for detecting previously unrecognized renal dysfunction, the sole use of creatinine as a GFR marker seems insufficient. Nevertheless, this procedure is still recommended in the German S2k interdisciplinary guidelines and the international KDIGO guidelines [8,29].

Furthermore, creatinine-based GFR estimation underestimates existing renal dysfunction compared to a cystatin C-based measurement.

Pending corroboration in a larger study, our results suggest modifying guidelines and recommendations concerning elderly hospitalized patients could be heralded. One could imagine that elderly hospitalized patients would significantly benefit from a cystatin C-derived determination of the eGFR (CAPA) as an obligatory diagnostic reflex whenever the creatinine-based eGFR (CKD-EPI) appears normal (i.e., is above 60 mL/min/1.73 m²).

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/geriatrics8060120/s1>, Table S1: Diagnoses linked to etiologies.

Author Contributions: Conceptualization, D.G. and F.B.; methodology, D.G. and F.B.; software, Graph Pad Prism 9 (Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA, USA: released in 2020. Graph Pad Prism 9 for Mac, San Diego, CA, USA: Graph Pad Inc.) and Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA: released in 2022. Microsoft Excel for Mac Version 16.67, Redmond, WA, USA: Microsoft Corp.); data curation, D.G., R.W. and L.H.; writing—original draft preparation, D.G. and F.B.; writing—review

and editing, D.G. and F.B.; visualization, D.G. and F.B.; helpful discussions: R.W. and L.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Heinrich Heine University Düsseldorf (study number 2022-1839, 7 February 2022) for studies involving humans.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors gratefully acknowledge Birgit Hanzen's excellent technical assistance and the support and helpful discussions of Karin Schulze-Bosse and Derek Hermesen.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

CAPA	Caucasian, Asian, pediatric, and adult
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CVD	Cardiovascular disease
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
GFR	Glomerular filtration rate
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation

References

1. Jha, V.; Garcia-Garcia, G.; Iseki, K.; Li, Z.; Naicker, S.; Plattner, B.; Saran, R.; Wang, A.Y.-M.; Yang, C.-W. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* **2013**, *382*, 260–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Xie, Y.; Bowe, B.; Mokdad, A.H.; Xian, H.; Yan, Y.; Li, T.; Maddukuri, G.; Tsai, C.-Y.; Floyd, T.; Al-Aly, Z. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* **2018**, *94*, 567–581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Sarnak, M.J.; Levey, A.S.; Schoolwerth, A.C.; Coresh, J.; Culleton, B.; Hamm, L.L.; McCullough, P.A.; Kasiske, B.L.; Kelepouris, E.; Klag, M.J.; et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* **2003**, *42*, 1050–1065. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gupta, T.; Goel, K.; Kolte, D.; Khera, S.; Villablanca, P.A.; Aronow, W.S.; Bortnick, A.E.; Slovut, D.P.; Taub, C.C.; Kizer, J.R.; et al. Association of Chronic Kidney Disease With In-Hospital Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2017**, *10*, 2050–2060. [[CrossRef](#)]
5. Thourani, V.H.; Forcillo, J.; Beohar, N.; Doshi, D.; Parvataneni, R.; Ayele, G.M.; Kirtane, A.J.; Babaliaros, V.; Kodali, S.; Devireddy, C.; et al. Impact of Preoperative Chronic Kidney Disease in 2531 High-Risk and Inoperable Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial. *Ann. Thorac. Surg.* **2016**, *102*, 1172–1180. [[CrossRef](#)]
6. Kuwabara, K.; Zen, K.; Yashige, M.; Takamatsu, K.; Ito, N.; Kadoya, Y.; Yamano, M.; Yamano, T.; Nakamura, T.; Yaku, H.; et al. Cystatin C in risk prediction after transcatheter aortic valve replacement: A retrospective analysis. *ESC Heart Fail.* **2022**, *9*, 2601–2609. [[CrossRef](#)]
7. Raman, M.; Middleton, R.J.; Kalra, P.A.; Green, D. Estimating renal function in old people: An in-depth review. *Int. Urol. Nephrol.* **2017**, *49*, 1979–1988. [[CrossRef](#)]
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* **2013**, *3*, 1–150.
9. Delanaye, P.; Ebert, N.; Melsom, T.; Gaspari, F.; Mariat, C.; Cavalier, E.; Björk, J.; Christensson, A.; Nyman, U.; Porrini, E.; et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: A review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin. Kidney J.* **2016**, *9*, 682–699. [[CrossRef](#)]

10. Delanaye, P.; Melsom, T.; Ebert, N.; Bäck, S.-E.; Mariat, C.; Cavalier, E.; Björk, J.; Christensson, A.; Nyman, U.; Porrini, E.; et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: A review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin. Kidney J.* **2016**, *9*, 700–704. [\[CrossRef\]](#)
11. Thomas, L. *Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für Die medizinische Diagnostik 1*; Th-Books-Verlagsgesellschaft: Frankfurt/Main, Germany, 2012.
12. Shemesh, O.; Golbetz, H.; Kriss, J.P.; Myers, B.D. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* **1985**, *28*, 830–838. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Go, A.S.; Chertow, G.M.; Fan, D.; McCulloch, C.E.; Hsu, C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 1296–1305. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Newman, D.J.; Thakkar, H.; Edwards, R.G.; Wilkie, M.; White, T.; Grubb, A.O.; Price, C.P. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* **1995**, *47*, 312–318. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Luis-Lima, S.; Escamilla-Cabrera, B.; Negrín-Mena, N.; Estupiñán, S.; Delgado-Mallén, P.; Marrero-Miranda, D.; González-Rinne, A.; Miquel-Rodríguez, R.; Cobo-Caso, M.; Hernández-Guerra, M.; et al. Chronic kidney disease staging with cystatin C or creatinine-based formulas: Flipping the coin. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2019**, *34*, 287–294. [\[CrossRef\]](#)
16. Svensson-Färbom, P.; Ohlson Andersson, M.; Almgren, P.; Hedblad, B.; Engström, G.; Persson, M.; Christensson, A.; Melander, O. Cystatin C identifies cardiovascular risk better than creatinine-based estimates of glomerular filtration in middle-aged individuals without a history of cardiovascular disease. *J. Intern. Med.* **2014**, *275*, 506–521. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Shlipak, M.G.; Matsushita, K.; Ärnlöv, J.; Inker, L.A.; Katz, R.; Polkinghorne, K.R.; Rothenbacher, D.; Sarnak, M.J.; Astor, B.C.; Coresh, J.; et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 932–943. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Hensey, M.; Murdoch, D.J.; Sathananthan, J.; Wood, D.A.; Webb, J.G. Impact of Chronic Kidney Disease on Decision Making and Management in Transcatheter Aortic Valve Interventions. *Can. J. Cardiol.* **2019**, *35*, 1188–1194. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Grubb, A.; Blirup-Jensen, S.; Lindström, V.; Schmidt, C.; Althaus, H.; Zegers, I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2010**, *48*, 1619–1621. [\[CrossRef\]](#)
20. Phinney, C.S.; Murphy, K.E.; Welch, M.J.; Ellerbe, P.M.; Long, S.E.; Pratt, K.W.; Schiller, S.B.; Sniegowski, L.T.; Rearick, M.S.; Vetter, T.W.; et al. Definitive method certification of clinical analytes in lyophilized human serum: NIST Standard Reference Material (SRM) 909b. *Fresenius J. Anal. Chem.* **1998**, *361*, 71–80. [\[CrossRef\]](#)
21. Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F., 3rd; Feldman, H.I.; Kusek, J.W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* **2009**, *150*, 604–612. [\[CrossRef\]](#)
22. Grubb, A.; Horio, M.; Hansson, L.-O.; Björk, J.; Nyman, U.; Flodin, M.; Larsson, A.; Bökenkamp, A.; Yasuda, Y.; Blufpand, H.; et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin. Chem.* **2014**, *60*, 974–986. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Potok, O.A.; Katz, R.; Bansal, N.; Siscovick, D.S.; Odden, M.C.; Ix, J.H.; Shlipak, M.G.; Rifkin, D.E. The Difference Between Cystatin C- and Creatinine-Based Estimated GFR and Incident Frailty: An Analysis of the Cardiovascular Health Study (CHS). *Am. J. Kidney Dis.* **2020**, *76*, 896–898. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Knight, E.L.; Verhave, J.C.; Spiegelman, D.; Hillege, H.L.; de Zeeuw, D.; Curhan, G.C.; de Jong, P.E. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* **2004**, *65*, 1416–1421. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Glasscock, R.J.; Rule, A.D. Optimally predicting mortality with kidney function markers is not the same as optimally determining how kidney function predicts mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2017**, *32*, 585–587. [\[CrossRef\]](#)
26. Shardlow, A.; McIntyre, N.J.; Fraser, S.D.S.; Roderick, P.; Raftery, J.; Fluck, R.J.; McIntyre, C.W.; Taal, M.W. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLoS Med.* **2017**, *14*, e1002400. [\[CrossRef\]](#)
27. Beunders, R.; van Groenendaal, R.; Leijte, G.P.; Kox, M.; Pickkers, P. Proenkephalin Compared to Conventional Methods to Assess Kidney Function in Critically Ill Sepsis Patients. *Shock* **2020**, *54*, 308–314. [\[CrossRef\]](#)
28. von Groote, T.; Albert, F.; Meersch, M.; Koch, R.; Porschen, C.; Hartmann, O.; Bergmann, D.; Pickkers, P.; Zarbock, A. Proenkephalin A 119–159 predicts early and successful liberation from renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: A post hoc analysis of the ELAIN trial. *Crit. Care* **2022**, *26*, 333. [\[CrossRef\]](#)
29. (DGKL) DGfrNDDGfrKCuLeV. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). 2021. Available online: https://register.awmf.org/assets/guidelines/115-001l_S2k_Rationelle_Labordiagnostik_Abkl%C3%A4rung_Nierensch%C3%A4digungen_Nierenerkrankungen_2021-09_01.pdf (accessed on 9 January 2023).

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

3 Diskussion

3.1 First-line Diagnostik von chronischen Nierenerkrankungen

Im April 2024 aktualisierte die KDIGO die Clinical Practice Guideline zur Evaluation und Management von chronischen Nierenerkrankungen. Hierbei blieben die Empfehlungen zur Verwendung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate zur Nierenfunktionsdiagnostik bestehen [6]. Auch die Empfehlung zur initialen GFR Bestimmung mittels Serumkreatinin bei Fällen ohne definierte Besonderheiten wurde nicht verändert [6].

In der überarbeiteten Leitlinie der KDIGO von 2024 wird die Bedeutung des Cystatin C zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate im Vergleich zu den vorherigen Empfehlungen aus dem Jahr 2013 jedoch deutlicher hervorgehoben und nimmt im diagnostischen Pfad bei bestimmten Gruppen von Patientinnen und Patienten eine entscheidendere Rolle ein [4, 6].

Hiermit trägt die KDIGO in ihren Empfehlungen der Tatsache Rechnung, dass es Einflussfaktoren gibt, die die Genauigkeit einer Kreatinin-basierten GFR-Bestimmung reduzieren.

Während in den Empfehlungen von 2013 Cystatin C als Bestätigungstest empfohlen wird, wird in den überarbeiteten Empfehlungen von 2024 Cystatin C nun auch in spezifischen Fällen zusätzlich zum Kreatinin zur initialen Diagnostik empfohlen [4, 6]. Hierzu zählt die KDIGO Fälle, in denen die mittels Kreatinin bestimmte GFR ungenau erscheint oder die GFR unmittelbar klinische Entscheidungsfindung beeinflusst [6]. Es werden hierfür Indikationen genannt bei denen Cystatin C aufgrund einer reduzierten Kreatininingenauigkeit verwendet werden soll. Hierzu zählen z.B. Veränderungen in der Muskelmasse der Patientinnen und Patienten, Lifestylefaktoren wie Rauchen, bestimmte Ernährungsgewohnheiten, definierte Vorerkrankungen oder die Einnahme von bestimmten Medikamenten [6]. Hiermit trägt die KDIGO in Ihren Empfehlungen den Problemen und Ungenauigkeiten des Kreatinins bereits Rechnung. Unverändert zu den Empfehlungen von 2013 bleibt jedoch, dass bei Patientinnen und Patienten ohne die zuvor identifizierten Risikofaktoren die Nierenfunktionsbestimmung primär mittels Kreatinin erfolgen soll [6].

3.2 Diskrepanz zwischen Kreatinin- und Cystatin C basierten Laborverfahren bei vermeintlich gesunden Patientinnen und Patienten

Zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und damit zur Bestimmung des zentralen Markers für die Nierenfunktion stehen seit vielen Jahren unterschiedliche Methoden und Parameter zur Verfügung. Die Tatsache, dass diese unterschiedlichen Bestimmungsmethoden gleichzeitig und scheinbar parallel nebeneinander existieren und jeweils Vor- und Nachteile haben, führt immer wieder zu der Frage, welchen Marker man im klinischen Alltag nun vorrangig bzw. in welcher Situation verwenden sollte. Solange mehrere Parameter im klinischen Alltag leitliniengerecht ausgewählt werden können, besteht die Erwartungshaltung, dass diese auch vergleichbare und präzise Ergebnisse liefern. Die erhobenen Daten zeigen jedoch, dass es in der Beurteilung der Nierenfunktion und hier insbesondere in der Beurteilung einer chronischen Nierenfunktionsstörung abhängig von der verwendeten Labormethode zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt. Da es sich bei der zu diagnostizierenden Gesundheitseinschränkung um eine schwere Erkrankung handelt, deren zuverlässige Diagnostik für Patientinnen und Patienten von hoher Relevanz ist, ist eine inkorrekte Laborbestimmung ein relevantes Problem. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die GFR-Bestimmung mittels der Kreatinin-basierten CKD-EPI Formel nicht nur bei einem PatientInnenkollektiv aus multimorbiden älteren Personen, bei dem die Problematik der Ungenauigkeit dieser Methodik bereits unter Klinikern bekannt ist, zu falschen klinischen Einschätzungen führt. Die Arbeit zeigt, dass diese Methodik auch bei Patientinnen und Patienten, die nach GFR-Bestimmung mittels Kreatinin als vermeintlich gesund gelten, zu einer überoptimistischen Einschätzung der Nierenfunktion führt. Dies ist mit den Eigenschaften des Kreatinins zu begründen. Der Kreatininspiegel steigt erst über den als pathologisch definierten Grenzwert, wenn die GFR bereits um 40-50% gesunken ist, sodass der Übergang von CKD Stadium 2 zu CKD Stadium 3 leicht übersehen werden kann [18, 19]. Neben dieser grundsätzlichen Problematik des Kreatinins beeinflussen weitere Parameter wie die tubuläre Sekretion, die Muskelmasse, die Kreatininaufnahme über die Nahrung und Medikamenteneinnahmen die Zuverlässigkeit dieses Laborparameters [11]. Da die Muskelmasse stark altersabhängig und im Alter reduziert ist, ist gerade bei diesem Patientenkollektiv die Aussagekraft dieses Parameters geringer. Myopathien reduzieren die Muskelmasse und das vorhandene Kreatinin [13].

Diese Arbeit zeigt, dass die durch Cystatin C und die CAPA-Formel ermittelten Werte für die glomeruläre Filtrationsrate häufig unter den mittels Kreatinin ermittelten Werten liegen. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen weiterer Studien [10, 33, 34].

Die Tatsache, dass diese Ergebnisse in der Gruppe der Patientinnen und Patienten zu finden waren, die basierend auf der häufig als Primärdiagnostik verwendeten Kreatinin-basierten GFR-Bestimmung als vermeintlich nierengesund gelten, zeigt, dass auch in der initialen Bewertung der Nierenfunktion bei diesem Patientenkollektiv eine initiale GFR Bestimmung mittels Cystatin C sinnvoll sein kann. Mit der Überarbeitung ihrer Empfehlungen im Jahr 2024 beginnt die KDIGO bereits dieses Vorgehen zu etablieren. Patientinnen und Patienten unseres Patientenkollektivs fallen nun z.B. aufgrund ihrer Vorerkrankungen in eine Patientengruppe, bei der auch zur Primärdiagnostik von der KDIGO die Cystatin C-basierte eGFR-Bestimmung empfohlen wird. Dies lässt sich jedoch im klinischen Alltag nur dann umsetzen, wenn diese Vorerkrankungen bereits diagnostiziert und bekannt sind.

3.3 Diskrepanz zwischen Kreatinin- und Cystatin C basierten Laborverfahren bei TAVI Patienten

Die Daten der TAVI-Patientinnen und TAVI-Patienten zeigen ebenfalls, dass eine Kreatinin-basierte GFR-Bestimmung mittels der CKD-EPI-Formel nicht nur das initiale Erkennen unmöglich machen kann, sondern auch die Schwere einer manifesten Nierenerkrankung unterschätzt. Da die Patientinnen und Patienten mit einer renalen Funktionseinschränkung ein schlechteres Outcome nach einer TAVI zeigen [8-10], ist die ungenaue und in Teilen falsche GFR-Bestimmung gerade in diesem Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung und problematisch. Insbesondere für die postinterventionelle Überwachung dieser Patienten ist ein zuverlässiges Erkennen gefährdeter Patientinnen und Patienten wichtig. Die Bestimmung der Nierenfunktion mittel Cystatin C basierter CAPA-Formel stellt hierbei vermutlich die bessere Alternative dar, insbesondere als prognostisches Tool bei Patientinnen und Patienten mit einem CKD-Stadium von 3b oder schlechter in Bezug auf kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Beeinträchtigungen [10].

3.4 Prognostische Wertigkeit von Kreatinin und Cystatin C

Es hat sich gezeigt, dass erhöhte Cystatin C Werte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind [35]. Patientinnen und Patienten mit höheren Cystatin C Konzentrationen haben eine erhöhte Prävalenz von Bluthochdruck, Dyslipidämie und kardiovaskuläre Erkrankungen [35]. In der Erkennung von Patientinnen und Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben eine kardiovaskuläre oder eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln, hat sich ein erhöhtes Cystatin C als guter prognostischer Marker gezeigt [35]. Dies gilt insbesondere auch für Menschen, die gemessen am Kreatininwert und der ermittelten glomerulären Filtrationsrate ein niedriges Risiko aufweisen [35]. Dies zeigt, dass das Cystatin C möglicherweise eine genauere prognostische Einschätzung liefern kann als das Kreatinin. Somit ist Cystatin C nicht nur in der Erkennung einer chronischen Nierenerkrankung, sondern auch in der weiteren Betreuung der Patientinnen und Patienten der möglicherweise besser geeignete Parameter.

3.5 Limitationen der Arbeit

Die glomeruläre Filtrationsrate als Maß für die exkretorische Nierenfunktion und gemessen als Menge des Primärharns, die als Plasma-Ultrafiltrat vom hindurchfließenden Plasmavolumen abfiltriert wird, lässt sich am zuverlässigsten mit Hilfe von direkten Messverfahren bestimmen [12, 13]. Hierzu zählen Verfahren, die die Clearance von infundierten exogenen Substanzen wie Inulin oder Iohexol messen [14-16]. Aufgrund des nicht routinemäßigen Einsatzes dieses Verfahrens im klinischen Alltag stand dieser Goldstandard in unserem Datensatz nicht zur Verfügung und konnte nicht zur Validierung herangezogen werden. Bei den untersuchten Patientinnen und Patienten handelt es sich um reale hospitalisierte Patienten, die diese Diagnostik auch aufgrund der Invasivität dieses Verfahrens nicht erhalten haben.

Außerdem wurden Faktoren wie die Größe, das Gewicht oder der daraus resultierende Body Mass Index nicht in die Untersuchung eingeschlossen.

Ein weiteres Kriterium in der Diagnostik der chronischen Nierenerkrankung ist die Albuminurie. Diese wurde in der Untersuchung nicht berücksichtigt, da diese Daten nicht regelhaft im klinischen Alltag bestimmt werden und in der untersuchten Patientengruppe

nicht zur Verfügung standen. Somit war eine genauere Stadieneinteilung der Patientinnen und Patienten mit Hilfe dieses Kriteriums nicht möglich. Patientinnen und Patienten mit einer normalen GFR, aber einer erhöhten Albuminurie, wurden unter Umständen nicht erkannt.

3.6 Zusammenfassung und Ausblick

In der first-line Diagnostik von chronischen Nierenerkrankungen bei älteren hospitalisierten Patientinnen und Patienten oder in der Einschätzung der Schwere dieser Erkrankung liefert die GFR-Bestimmung mittels Kreatinin möglicherweise zu ungenaue Ergebnisse. Diese Problematik hat die KDIGO mit ihrer überarbeiteten Guideline von 2024 bereits adressiert. Allerdings empfiehlt diese auch in der aktuell gültigen Fassung eine initiale GFR-Bestimmung mittels Kreatinin und eine Cystatin C basierte Bestimmung nur in ausgewählten Fällen. Die Daten dieser Studie zeigen, dass auch bei vermeintlich gesunden Patienten, die keine Cystatin C basierte Bestimmung erhalten würden, die Kreatininmessung unzureichend sein kann. Dennoch führt das von der KDIGO ab 2024 empfohlene Vorgehen nun häufiger zu einer Cystatin C basierten Bestimmung und damit nun wahrscheinlich weniger häufig zu kreatininbedingt ungenauen GFR-Schätzungen. Die Empfehlungen zum initialen Einsatz von Cystatin C müssen nun auch im klinischen Alltag konsequent umgesetzt werden und Anwendung finden. Hierfür ist das Wissen bei den behandelnden Kolleginnen und Kollegen um die aktualisierten Empfehlungen von hoher Relevanz.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet, 2013. **382**(9888): p. 260-72.
2. Xie, Y., et al., *Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016*. Kidney Int, 2018. **94**(3): p. 567-581.
3. Herold, G., *Innere Medizin 2023*. 2022, Boston: De Gruyter.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. 2013, Kidney inter., Suppl.; 3: 1–150
5. (DGKL), D.G.f.r.N.D.D.G.f.r.K.C.u.L.e.V. *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen*. 2021 [cited 2023 02.03.2023]; Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/115-0011_S2k_Rationelle_Labordiagnostik_Abklärung_Nierenschädigungen_Nieren_erkrankungen_2021-09_01.pdf.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. 2024, Kidney Int. ;105(4S): S117–S314.
7. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Hypertension, 2003. **42**(5): p. 1050-65.
8. Gupta, T., et al., *Association of Chronic Kidney Disease With In-Hospital Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement*. JACC Cardiovasc Interv, 2017. **10**(20): p. 2050-2060.
9. Thourani, V.H., et al., *Impact of Preoperative Chronic Kidney Disease in 2,531 High-Risk and Inoperable Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(4): p. 1172-80.
10. Kuwabara, K., et al., *Cystatin C in risk prediction after transcatheter aortic valve replacement: a retrospective analysis*. ESC Heart Fail, 2022. **9**(4): p. 2601-2609.
11. Raman, M., et al., *Estimating renal function in old people: an in-depth review*. International Urology and Nephrology, 2017. **49**(11): p. 1979-1988.
12. Behrends, J.C., ed. *Physiologie : ... 93 Tabellen*. 2., überarb. Aufl. ed. Duale Reihe. 2012, Thieme: Stuttgart. XIII, 830 S.
13. Thomas, L., *Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik 1*. 2012, Frankfurt/Main: Th-Books-Verl.-Ges.
14. Pape, H.-C., et al., eds. *Physiologie*. 10., vollständig überarbeitete Auflage ed. 2023, Georg Thieme Verlag: Stuttgart ; New York. 1089 Seiten.
15. Delanaye, P., et al., *Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol?* Clin Kidney J, 2016. **9**(5): p. 682-99.
16. Delanaye, P., et al., *Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to*

- measure glomerular filtration rate with iohexol?* Clin Kidney J, 2016. **9**(5): p. 700-4.
17. Heinrich, P.C., et al., eds. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 10., vollständig überarbeitete Auflage ed. Lehrbuch. 2022, Springer: Berlin ; [Heidelberg]. XXXIX, 1396 Seiten.
 18. Levey, A.S., R.D. Perrone, and N.E. Madias, *Serum creatinine and renal function*. Annu Rev Med, 1988. **39**: p. 465-90.
 19. Shemesh, O., et al., *Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients*. Kidney Int, 1985. **28**(5): p. 830-8.
 20. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
 21. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
 22. Levey, A.S., et al., *Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2006. **145**(4): p. 247-54.
 23. Fehrman-Ekholm, I. and L. Skeppholm, *Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance*. Scand J Urol Nephrol, 2004. **38**(1): p. 73-7.
 24. Cirillo, M., P. Anastasio, and N.G. De Santo, *Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(9): p. 1791-8.
 25. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
 26. Roche, *CREP2 V 14.0*. 2023, Roche Diagnostics GmbH.
 27. Grubb, A., *Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids*. Clin Nephrol, 1992. **38 Suppl 1**: p. S20-7.
 28. Randers, E. and E.J. Erlandsen, *Serum Cystatin C as an Endogenous Marker of the Renal Function - a Review*. 1999. **37**(4): p. 389-395.
 29. Tenstad, O., et al., *Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat*. Scand J Clin Lab Invest, 1996. **56**(5): p. 409-14.
 30. Grubb, A., et al., *Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator*. Clin Chem, 2014. **60**(7): p. 974-86.
 31. Roche, *CYSC2 V 6.0*. 2023, Roche Diagnostics GmbH.
 32. Hensey, M., et al., *Impact of Chronic Kidney Disease on Decision Making and Management in Transcatheter Aortic Valve Interventions*. Can J Cardiol, 2019. **35**(9): p. 1188-1194.
 33. Newman, D.J., et al., *Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine*. Kidney Int, 1995. **47**(1): p. 312-8.
 34. Potok, O.A., et al., *The Difference Between Cystatin C- and Creatinine-Based Estimated GFR and Incident Frailty: An Analysis of the Cardiovascular Health Study (CHS)*. Am J Kidney Dis, 2020. **76**(6): p. 896-898.
 35. Taglieri, N., W. Koenig, and J.C. Kaski, *Cystatin C and cardiovascular risk*. Clin Chem, 2009. **55**(11): p. 1932-43.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Fritz Boege, der mir die Gelegenheit gegeben hat, diese Dissertation in seinem Institut durchzuführen. Er hat mir mit seiner hilfsbereiten Art das wissenschaftliche Arbeiten nähergebracht und mich hierfür begeistert.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ralf Westenfeld für die Übernahme der Co-Betreuung und seine Unterstützung bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Lina Hetzel als Co-Autorin meiner Publikation für Ihre zuverlässige Unterstützung.

Großer Dank gilt dem gesamten Team des Zentrallabors, welches mich immer hilfsbereit unterstützt hat.

Ein herzlicher Dank gilt ebenso meiner Mutter Heike und meinem Vater Peter, die mir stets zur Seite standen.