

Diplomarbeit

**Die Bestimmung der Nierenfunktion bei Patienten/Innen
mit Leberzirrhose mittels Inulin-Clearance**

eingereicht von

Stefan Neunherz

Geb.Dat.: 05. Juli 1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Ass.in Dr.in Elisabeth Krones

Univ.-Prof. Dr. Peter Fickert

Graz am 21.10.2013

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Hauptbetreuer Univ.-Prof. Dr. Peter Fickert für seine Betreuung und Hilfe bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Ein großer Dank geht auch an Ass.in Dr.in Elisabeth Krones, die mich während der gesamten Zeit unterstützte. Bei Fragen konnte ich immer auf ihre Hilfe zählen und Sie gab mir stets gute Ratschläge um meine Diplomarbeit zu verbessern.

Für die Unterstützung während der zahlreichen Inulin-Clearance Untersuchungen und der Auswertung dieser Tests möchte ich mich herzlichst bei Frau Ass.in.-Prof.in. Dr.in. Sabine Zitta bedanken. Zusätzlich geht auch ein Dank an Frau Juliana Buchgraber, Frau Sandra Eppich und Frau Victoria Riegelbauer, die mir während den Untersuchungen mit Rat und Tat zur Seite standen.

Für die Unterstützung und Prüfung der Ergebnisse möchte ich mich auch bei O.Univ.-Prof. Mag. Dr.rer.nat. Gilbert Reibnegger bedanken. Weiters hat auch Frau Ass.in Dr.in Franziska Durchschein bei den Inulin-Clearances mitgeholfen, deshalb gebührt auch ihr ein Dank.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, Alois und Rosemarie Neunherz, die mir mein Medizinstudium ermöglichten.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Freundin Yvonne Elisabeth Sommer bedanken, die stets ein offenes Ohr für meine Probleme hatte und mir hilfreiche zur Seite stand.

Zusammenfassung

Einleitung

Das akute Nierenversagen ist eine häufige und gefährliche Komplikation der Leberzirrhose. Aufgrund von Malnutrition, Muskelatrophie, verminderter Kreatininsynthese und erhöhter tubulärer Sekretion von Kreatinin ermöglichen die derzeit angewandten Näherungsformeln unter Verwendung der Serum-Kreatininkonzentration zur Berechnung der GFR bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose nur eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion. Die exakte Bestimmung der GFR ist besonders in Hinblick auf die Therapie und Prognose von zentraler Bedeutung. Ziel dieser Studie war es, die GFR bei Leberzirrhose mit normaler oder nur geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion anhand des Goldstandards der Inulin-Clearance zu bestimmen und mit Kreatinin- sowie Cystatin C-basierten Formeln zu vergleichen.

Methodik

Die Studienpopulation umfasste 32 Patienten/Innen mit Leberzirrhose und normaler bzw. geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) in die Studie eingeschlossen. Als Kontrollgruppe dienten lebergesunde, potentielle Nierenlebendspender, die routinemäßig mittels Inulin-Clearance evaluiert werden. Die Bestimmung der Inulin-Clearance erfolgte über die Bolusgabe von Sinistrin mit anschließender Berechnung der GFR über das offene 2-Kompartiment Modell. Die anhand der Inulin-Clearance gemessenen GFR Werte wurden mit Kreatinin- (Cockcroft-Gault, MDRD4, CKD-EPI) und Cystatin C-basierten Formeln (Hoek, Larsson, CKD-EPI) verglichen.

Ergebnisse

Die Kreatinin-basierten Näherungsformeln zeigten verglichen mit der Inulin-Clearance eine generelle Überschätzung der GFR. Diese Überschätzung nahm mit steigendem Child-Pugh-Score zu. Die mittlere Kreatininkonzentration war mit $0,67 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit Child-Pugh C (CPS C) niedriger als bei Child-Pugh A (CPS A) mit $0,78 \text{ mg/dl}$ bzw. Child-Pugh B (CPS B) mit $0,76 \text{ mg/dl}$. Die Cystatin C-basierten Formeln zeigten im Vergleich zur Inulin-Clearance eine Unterschätzung der GFR. Bei Patienten mit CPS C war die mittlere

Unterschätzung von 20-25ml/min/1,73m² besonders hoch. Die Cystatin C Konzentration war bei der Studienpopulation im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,69mg/l) erhöht (CPS A 0,90mg/l, CPS B 0,97mg/l, CPS C 1,25mg/l).

Diskussion

Sämtliche Näherungsformeln liefern Ergebnisse mit einer hohen systematischen Abweichung, welche mit Fortschreiten der Leberzirrhose zunimmt. Die Inulin-Clearance als Goldstandard für die Bestimmung der Nierenfunktion erscheint somit für die Prognose bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose unerlässlich in der Diagnostik und sollte in die Voruntersuchungen für eine Lebertransplantation als Routineuntersuchung miteinbezogen werden. Die hier präsentierten Originaldaten liefern die rationale Grundlage für weiterführende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv um die klinische Bedeutung festzustellen.

Abstract

Introduction

Acute renal failure (ARF) is a common and serious complication in patients with liver cirrhosis. Due to malnutrition, muscle atrophy, decreased synthesis of creatinine and increased tubular secretion of creatinine, the commonly used creatinine-based formula for estimating renal function are unreliable. An accurate determination of GFR in cirrhotic patients is crucial for their treatment and prognosis. The aim of this study was to assess the renal function of patients with normal or slightly impaired renal function (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²) using the current gold standard (inulin-clearance) and to compare it with the most commonly used equations using either creatinine, cystatin C or both.

Methods

The study population comprised 32 patients with liver cirrhosis and a normal or slightly impaired renal function. Potential living kidney-donors that are routinely evaluated using inulin-clearance served as control group. GFR was determined by bolus injection of Sinistrin, an inulin-like polyfructosan and calculated using creatinine-based (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI), cystatin C-based (Hoek, Larsson, CKD-EPI Cystatin C) and creatinine- and cystatin C-based equations (CKD-EPI cystatin C-creatinine). Results were compared to GFR determined by inulin clearance using bias, precision, accuracy and RMSE.

Results

Compared to inulin-clearance, creatinine-based equations generally overestimate GFR in patients with liver cirrhosis. This phenomenon aggravates with progression of liver disease. The average creatinine concentration was lowest in patients with Child-Pugh-Score C (CPS C) (0.67mg/dl). Patients with Child-Pugh-Score A (CPS A) had an average creatinine concentration of 0.78mg/dl and patients with Child-Pugh-Score B (CPS B) had 0.76mg/dl. Cystatin C-based equations underestimated the GFR compared to inulin clearance, especially in patients with CPS C with an average underestimation of 20-25ml/min/1,73m². Cystatin C concentrations increased in advanced stages of liver disease

(CPS A 0.90mg/l, CPS B 0.97mg/l, CPS C 1.25mg/l). The control group showed an average cystatin C concentration of 0.69mg/l.

Discussion

All equations used for estimating GFR showed a high bias. Our results show the critical importance of cross validation of different tests and formulas to determine renal function in patients with advanced liver disease. Determination of inulin-clearance seems to be inevitable in patients with advanced stage liver cirrhosis, especially those being evaluated for liver transplantation. Since renal function is of pivotal impact in regard to prognosis of patients with liver cirrhosis our results are important for the clinical evaluation and stratification of such patients.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	III
ABSTRACT.....	V
INHALTSVERZEICHNIS.....	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	X
TABELLENVERZEICHNIS.....	XI
<u>1 EINLEITUNG.....</u>	<u>1</u>
1.1 LEBERZIRRHOSE.....	1
1.1.1 STADIENEINTEILUNG.....	2
1.1.2 DIAGNOSTIK.....	3
1.1.3 CHILD-PUGH UND MELD SCORE.....	7
1.2 DAS AKUTE NIERENVERSAGEN BEI LEBERZIRRHOSE.....	9
1.2.1 DEFINITION DES AKUTEN NIERENVERSAGENS.....	9
1.2.2 DAS AKUTE NIERENVERSAGEN BEI LEBERZIRRHOSE.....	10
1.3 DAS HEPATORENALE SYNDROM ALS SONDERFORM DES PRÄRENALEN NIERENVERSAGENS.....	11
1.3.1 HRS TYP 1.....	13
1.3.2 HRS TYP 2.....	13
1.4 BESTIMMUNG DER NIERENFUNKTION.....	14
1.4.1 KREATININ.....	15
1.4.2 CYSTATIN C.....	17
1.4.3 INULIN.....	17
1.5 LIMITATIONEN HERKÖMMLICHER VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DER NIERENFUNKTION BEI LEBERZIRRHOSE.....	18
1.5.1 KREATININ.....	18
1.5.2 CYSTATIN C.....	19
1.6 HYPOTHESE.....	19
1.7 STUDIENZIEL.....	20

2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	21
2.1	STUDIENDESIGN	21
2.2	PATIENTENAUSWAHL	21
2.2.1	EIN-AUSSCHLUSSKRITERIEN	21
2.2.2	ERHOBENE DATEN	22
2.3	INULIN-CLEARANCE	23
2.3.1	ABLAUF DER TESTTAGE	23
2.3.2	BENÖTIGTES MATERIAL	24
2.3.3	MESSVERFAHREN	24
2.3.4	2-KOMPARTMENT MODEL	25
2.4	GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE	26
2.4.1	JAFFÉ METHODE	26
2.4.2	KREATININ	27
2.5	CYSTATIN C	29
2.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG	29
3	<u>ERGEBNISSE - RESULTATE</u>	31
3.1	PATIENTEN/INNEN	31
3.2	DESKRIPTIVE STATISTIKEN	34
3.3	PRÜFUNG DER ERGEBNISSE AUF NORMALVERTEILUNG	36
3.4	BIAS, PRÄZISION, GENAUIGKEIT, RMSE	38
3.4.1	KONTROLLGRUPPE	39
3.4.2	CHILD'S A	40
3.4.3	CHILD'S B	41
3.4.4	CHILD'S C	42
3.5	SIGNIFIKANZÜBERPRÜFUNG	43
3.6	BLAND-ALTMAN-PLOTS	44
4	<u>DISKUSSION</u>	46
4.1	KREATININ-BASIERTE BERECHNUNG DER GFR IM VERGLEICH ZUR INULIN-CLEARANCE	46
4.2	CYSTATIN C-BASIERTE BERECHNUNG DER GFR IM VERGLEICH ZUR INULIN-CLEARANCE	47
4.3	KONTROLLGRUPPE	49
4.4	SCHLUSSFOLGERUNG	49
5	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	52

Glossar und Abkürzungen

ADH: Anti-diuretisches Hormon

ALT: Alanin-Aminotransferase

ANV: Akutes Nierenversagen

AP: Alkalische Phosphatase

AST: Aspartat-Aminotransferase

BAP: Bland-Altman Plot

CPS: Child-Pugh-Score

CysC: Cystatin C

eGFR: estimated Glomeruläre Filtrationsrate

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

γGT: Gamma-Glutamyltransferase

HE: Hepatische Enzephalopathie

HRS: Hepatorenales Syndrom

IAC: International Ascites Club

INR: International normalized ratio

LTX: Lebertransplantation

MELD: Model of End-stage Liver disease

NAFLD: non-alcoholic-fatty-liver-disease

NAFLE: Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

NSAR: Nichtsteroidales Antirheumatikum

PH: Portale Hypertonie

PSC: Primär sklerosierende Cholangitis

RMSE: Root Mean Square Error

SBP: Spontane Bakterielle Peritonitis

SCr: Serum-Kreatinin

TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schema des 2-Kompartiment Models	26
Abbildung 2. Box-Plot's der GFR	35
Abbildung 3. Histogramm CG	36
Abbildung 4. Histogramm MDRD	36
Abbildung 5. Histogramm CKD-EPI.....	36
Abbildung 6. Histogramm CKD-EPI CreaCysC.....	36
Abbildung 7. Histogramm Hoek	36
Abbildung 8. Histogramm Larsson	36
Abbildung 9. Histogramm CKD-EPI CysC	37
Abbildung 10. Histogramm Inulin.....	37
Abbildung 11. BAP CG vs. Inulin.....	44
Abbildung 12. BAP MDRD vs. Inulin.....	44
Abbildung 13. BAP CKD-EPI vs. Inulin	44
Abbildung 14. BAP CKD-EPI CreaCysC vs. Inulin	44
Abbildung 15. BAP Hoek vs. Inulin.....	45
Abbildung 16. BAP Larsson vs. Inulin.....	45
Abbildung 17. BAP CKD-EPI CysC vs Inulin.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Stadieneinteilung der Leberzirrhose.....	2
Tabelle 2. Histologische Klassifikationssysteme(n.d. nicht definiert)	4
Tabelle 3. Fibrosescores	5
Tabelle 4. Child-Pugh-Score ⁽¹³⁾	7
Tabelle 5. KDIGO Stadien.....	9
Tabelle 6. Ursachen des ANV samt Häufigkeiten ⁽¹⁸⁾	10
Tabelle 7. Stadien der chronischen Nierenerkrankung (K/DOQI) ⁽³¹⁾	14
Tabelle 8. Erhobene Daten	22
Tabelle 9. CKD-EPI Kreatinin Formel (2009)	27
Tabelle 10. CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C Formel (2012).....	28
Tabelle 11. CKD-EPI basierend auf der Cystatin C Konzentration	29
Tabelle 12. Ätiologie der Leberzirrhose Studienpopulation	31
Tabelle 13. Demographische und klinische Daten der Studienpopulation	31
Tabelle 14. Patientendaten	32
Tabelle 15. Laborparameter Patienten/Innen.....	33
Tabelle 16. Kreatinin und Cystatin C Konzentration nach CPS vs. Kontrollen.....	34
Tabelle 17. Mittelwert, Standardabweichung, Min, Max der Ergebnisse.....	34
Tabelle 18. Durchschnittliche GFR nach CPS	35
Tabelle 19. Ergebnisse des Shapiro Wilks Tests	37
Tabelle 20. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME der gesamten Studienpopulation	38
Tabelle 21. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME der Kontrollgruppe.....	39
Tabelle 22. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME Child's A (n=18)	40
Tabelle 23. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME Child's B (n=9)	41
Tabelle 24. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME Child's C (n=5)	42
Tabelle 25. Vergleich Näherungsformeln mit der Inulin-Clearance.....	43

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist eine in vielen Fällen irreversible Erkrankung der Leber, die sich durch narbigen Ersatz des zerstörten Leberparenchyms im Rahmen akuter und chronischer Leberschädigung unterschiedlichster Ätiologie entwickelt. Im Verlauf der Krankheit kommt es zur Zerstörung der Architektur des Leberläppchens und in weiterer Folge zum Verlust der Organfunktion. Diese Veränderungen führen einerseits zu einer hepatozellulären und biliären Funktionsstörung, was durch eine verminderte Ausscheidung und Bildung hepatozellulärer Proteine zum Ausdruck kommt und andererseits zu einer Verminderung des Blutflusses durch erhöhte Resistenz des Organs und vaskuläre Veränderung, was letztendlich zum portalen Hypertonus führt.

Histologisch ist die Leberzirrhose durch die Ausbildung von portoportalen bzw. portozentralen Bindegewebssepten charakterisiert. Makroskopisch entwickeln sich durch diese Umbauprozesse Regeneratknoten, die je nach Größe als mikronodulär (<3mm) oder makronodulär (>3mm) bezeichnet werden^(1,2).

Die Inzidenz der Leberzirrhose wird in Europa und den USA mit 250/100000/Jahr angegeben, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen⁽¹⁾. Die Lebensqualität ist in fortgeschrittenen Stadien stark reduziert, die Patienten/Innen leiden oft unter Müdigkeit, Juckreiz, Aszites sowie Blutgerinnungsstörungen⁽¹⁾. Zu den häufigsten und wichtigsten Komplikationen zählen Infektionen, ösophageale und gastrale Varizen, die hepatische Enzephalopathie (HE), Aszites, die spontane bakterielle Peritonitis (SBP), das hepatopulmonale Syndrom und die portopulmonale Hypertonie, das hepatorenale Syndrom (HRS), sowie die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms^(1,2).

Die häufigste Ursache der Leberzirrhose in Europa stellt mit ca. 50% der chronische Alkoholabusus und die daraus resultierende alkoholische Lebererkrankung. Chronische Infektionen mit dem Hepatitis B und C Virus sind in ca. 20 - 25% der Fälle nachweisbar. Zu je 10% ist eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLE), beziehungsweise eine kryptogene Leberzirrhose zu finden. Seltene Ursachen, wie die primäre biliäre Zirrhose, primäre sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, der Hämochromatose und Morbus Wilson, sind ebenfalls für 10% der Erkrankungen verantwortlich⁽³⁾.

1.1.1 Stadieneinteilung

Klinisch wird die Leberzirrhose in ein kompensiertes und dekompenziertes Stadium eingeteilt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Stadien unterscheidet sich mit einer durchschnittlichen Überlebensdauer von 12 Jahren im kompensierten Stadium und 2 Jahren im dekompenzierten Stadium grundlegend. Der Übergang in das dekompenzierte Stadium ist durch die Entwicklung von Varizenblutung, Aszites, HE oder Ikterus charakterisiert.

Um genauere prognostische Vorhersagen treffen zu können wurden 2005 zwei Unterstadien für die kompensierte und dekompenzierte Leberzirrhose vorgeschlagen. Die entsprechenden Stadien und die 1-Jahres Mortalitätsraten sind in Tabelle 1 angeführt⁽⁴⁾.

Tabelle 1. Stadieneinteilung der Leberzirrhose

	Kompensiertes Stadium		Dekompenziertes Stadium	
	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Varizen	-	+	+/-	Varizen Blutung
Aszites	-	-	+	+/-
Mortalität	1%	3%	20%	57%

Die häufigste Todesursache ist mit rund einem Drittel das akute bzw. chronische Leberversagen⁽³⁾. An zweiter Stelle, mit ca. 20%, folgen die gastrointestinalen Blutungen. Rund 15% der Patienten/Innen versterben aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms⁽⁵⁾. Laut einer Statistik der WHO ist die Leberzirrhose für rund 1,8% aller Todesfälle in Europa verantwortlich (d.h. jährlich 170000 Todesfälle)⁽³⁾.

1.1.2 Diagnostik

Die Diagnose ist in frühen Stadien der Leberzirrhose schwierig, da ein großer Teil der Patienten/Innen anfangs asymptomatisch ist. Neben einer gezielten Anamnese bezüglich Risikofaktoren und einer körperlichen Untersuchung werden sowohl invasive (Leberbiopsie) als auch nicht-invasive (Thrombozytenzahl, direkte/indirekte Fibrosetests, Sonografie, FibroScan®) Tests verwendet⁽⁶⁾.

Die Patienten/Innen zeigen je nach Krankheitsstadium typische Veränderungen an der Haut (Spider naevi, Ikterus, Lacklippen/Lackzunge, Mundwinkelrhagaden, Kratzeffekte, Purpura), den Nägeln (Weißnägel, Trommelschlägelfinger/Uhrglasnägel) und hormonell bedingte Störungen (Hodenatrophie, Gynäkomastie, Amenorrhoe, Libidoverlust, Bauchglatze). Palpatorisch ist häufig eine Hepatosplenomegalie mit abgerundetem Leberrand feststellbar.

Die Leberbiopsie gilt derzeit als Goldstandard in der Diagnostik der Leberzirrhose⁽⁷⁾. Die entnommene Probe wird histopathologisch untersucht und der Schweregrad der Fibrose anhand eines semiquantitativen Scores bestimmt. Je nach Ätiologie werden unterschiedliche histologische Klassifikationssysteme herangezogen. Eine Zusammenfassung der Scores ist in Tabelle 2 dargestellt⁽⁸⁾.

Tabelle 2. Histologische Klassifikationssysteme(n.d. nicht definiert)

Fibrose-stadium	Desmet und Scheuer	Knodell	Ishak	Metavir
0	Keine Faser Vermehrung	Keine Fibrose	Keine Fibrose	Keine Fibrose
1	Portale Faser Vermehrung, keine Septen	Portale Faser Vermehrung	Faser Vermehrung einiger Portalfelder mit oder ohne kurze Septen	Portale Faser Vermehrung
2	Inkomplette oder komplette portoportale Septen, erhaltene Architektur	n. d.	Faser Vermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne kurze Septen	Portale Faser Vermehrung mit vereinzelt Septen
3	Septen bildende Faser Vermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten Umbau	Portoportale oder portozentrale Septenbildung	Portale Faser Vermehrung mit portoportal Septen	Zahlreiche Septen ohne Zirrhose
4	Wahrscheinlich oder definitive Zirrhose	Zirrhose	Portale Faser Vermehrung mit ausgeprägter portoportal oder portozentralen Septen	Zirrhose
5	n. d.	n. d.	Ausgeprägte Septenbildung mit einzelnen Knoten (inkomplette Zirrhose)	n. d.
6	n. d.	n. d.	Wahrscheinlich oder definitive Zirrhose	n. d.

Die Klassifizierung nach dem Metavir Score wird derzeit aufgrund seiner Klarheit klinisch am häufigsten verwendet⁽⁹⁾.

Die Genauigkeit des Stagings ist von der Länge des Stanzzyinders abhängig⁽¹⁰⁾. Der Biopsiezyylinder soll eine Länge von >20mm betragen und/oder 11 komplette Portalfelder zeigen⁽¹⁰⁾. Rund 10 – 30% der Patienten/Innen leiden nach Leberbiopsie unter postinterventionellen Schmerzen. Die Mortalität des Eingriffes beträgt 0,1 – 0,01%.

Indirekte Fibrosetests verwenden verschiedene Laborparameter um den Fibrosegrad der Leber zu beschreiben⁽¹¹⁾. Die Thrombozytenzahl kann als Einzelparameter verwendet werden. Aufgrund von splenomegalem Pooling und der verminderten Produktion von Thrombopoietin entwickeln Patienten/Innen in fortgeschrittenen Fibrosestadien eine Thrombopenie.

Die kombinierten Serumfibrosescores kombinieren Laborparameter welche die Leberfunktion widerspiegeln. In Tabelle 3 sind die am häufigsten verwendeten Fibrosescores dargestellt.

Tabelle 3. Fibrosescores

Fibrosescore	Berechnung und Beurteilung
APRI-Index	$(AST / \text{Referenzwert [U/L]}) / \text{Thrombozyten [10}^9/\text{L]} \times 100$ Fortgeschrittene Fibrose: Score > 1,5 Ausschluss fortgeschrittene Fibrose: Score < 0,5
Forn's Index	$7,811 - 3,131 \times \ln(\text{Thrombozyten [10}^9/\text{1]}) + 0,781 \times \ln(\gamma\text{GT}) + 3,467 \times \ln(\text{Alter}) - 0,014 \times \text{Cholesterol [mg/dl]}$ Fortgeschrittene Fibrose: Score > 6,9 Ausschluss fortgeschrittene Fibrose: Score < 4,21
Fibrotest	$4,467 \times \log[\alpha 2 \text{ Makroglobulin (g/L)}] - 1,357 \times \log[\text{Haptoglobin (g/L)}] + 1,017 \times \log[\gamma\text{GT(IU/L)}] + 0,281 \times [\text{Alter (Jahre)}] + 1,737 \times \log[\text{Bilirubin } (\mu\text{mol/L)}] - 1,184 [\text{Apolipoprotein A1 (g/L)}] + 0,301 \times \text{Geschlecht (0 für weibl., 1 für männlich)}$ Fortgeschrittene Fibrose: Score > 0,60 Ausschluss fortgeschrittene Fibrose: Score < 0,10
NAFLD Score	$-1.675 + 0.037 \times \text{Alter (Jahre)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/Diabetes (ja = 1, nein = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT Ratio} - 0.013 \times \text{Thrombozyten (10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{Albumin (g/dl)}$ Fortgeschrittene Fibrose: Score > 0,675 Ausschluss fortgeschrittene Fibrose: Score < -1.455

Direkte Fibrosetests verwenden verschiedene extrazelluläre Matrixproteine, welche sich bei fibrotischem Umbau der Leber vermehrt ablagern (e.g. Hyaluronsäure, Procollagen III N-Terminal Propeptid, Gewebsinhibitor der Metalloproteinase 1 (TIMP-1)).

Die Sonografie bei Leberfibrose bzw. Leberzirrhose zeigt oft typische Befunde wie etwa knotige Veränderungen der Leberoberfläche, ein inhomogenes Parenchym oder rarefizierte Lebervenen. Es lassen sich bereits geringe Mengen an Aszites nachweisen (ab ca. 100ml). Mittels Farbdoppler-Duplex-Sonografie wird die Flussgeschwindigkeit bestimmt und der Durchmesser der V. portae wird gemessen. Pathologische Werte sind ein Hinweis auf einen klinisch relevanten portalen Hypertonus.

Die transiente Elastografie (Fibroscan®) stellt ein Ultraschallverfahren dar, mit dem es möglich ist, die Lebersteifigkeit als Maß für die Leberzirrhose zu ermitteln. Bei diesem Verfahren sendet ein Schallkopf niederfrequente Vibrationen in das Leberparenchym und kann anhand der Reflexionsgeschwindigkeit die Lebersteifigkeit ableiten. Für ein präzises Ergebnis sollte dieser Vorgang zehnmal an verschiedenen Stellen wiederholt werden. Das Ergebnis wird in kPa angegeben und darf eine maximale Streuung von 20% des Medians vorweisen um verwertbar zu sein.

Die Messung des hepatisch venösen Druckgradienten (hepatic venous pressure gradient, HVPG) ist eine der zuverlässigsten Prädiktoren für die Entstehung von Varizen. Der Druckgradient wird indirekt aus der Differenz des geblockten Lebervenenendrucks (wedged hepatic venous pressure, WHVP) und dem ungeblockten freien Lebervenenendrucks (free hepatic venous pressure, FHVP) errechnet. Ab einem Anstieg des HVPG auf >5mmHg spricht man von einer portalen Hypertonie und ab 10mmHg von einem klinisch relevantem portalen Hypertonus, welcher mit einem erhöhten Risiko für Varizenblutungen und klinischer Dekompensation der Zirrhose einhergeht.

1.1.3 Child-Pugh und MELD Score

Zur besseren Einteilung der Patienten/Innen mit Leberzirrhose wurde 1964 erstmals der Child-Pugh-Score (CPS) publiziert, welcher 1972 modifiziert wurde⁽¹²⁾. Der Score ermöglicht die Einteilung der Patienten/Innen je nach Schweregrad der Symptome und erlaubt Aussagen über die Prognose. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt im Stadium A nahezu 100%, im Stadium B ca. 80% und im Stadium C rund 45%⁽¹³⁾. Insgesamt gibt es fünf Kriterien zur Errechnung des CPS: Bilirubin und Albumin, die INR, das Vorhandensein von Aszites (festgestellt mittels Ultraschall) und die Ausprägung der HE. Je nach Schweregrad werden für jedes dieser Kriterien 1-3 Punkte vergeben und anschließend addiert. Ein Gesamtscore von 5-6 Punkten entspricht dem Stadium A, 7-9 Punkte dem Stadium B und 10-15 Punkte dem Stadium C. Die genauen Angaben zu den Kriterien sowie die Punkteverteilung sind in Tabelle 4 angeführt.

Tabelle 4. Child-Pugh-Score⁽¹³⁾

Child-Pugh-Score	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serum-Bilirubin gesamt (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Serum-Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	Mittelgradig
HE	Keine	Stadium I – II	Stadium III – IV

Im Jahr 2001 wurde von der *Mayo Clinic* der *Mayo End-stage Liver Disease* (MELD) Score veröffentlicht⁽¹⁴⁾. Dieser Score wurde zur Überlebensvorhersage bei geplantem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) entwickelt. 2002 wurde von der *United Network for Organ Sharing* Gesellschaft der MELD Score weiterentwickelt und als Model-of-End-Stage Liver Disease Score zur Beurteilung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation neu veröffentlicht.

Der MELD Score lässt sich über folgende Laborwerte ermitteln: Bilirubin (gesamt Bilirubin in mg/dl), Kreatinin (SCr in mg/dl) und die Blutgerinnungszeit gemessen anhand der INR. Der damit errechnete Score kann zwischen 6 und 40 Punkten liegen. Je höher der Score, desto wahrscheinlicher ist das Versterben des/der Patienten/In ohne eine Lebertransplantation⁽¹⁴⁾. Sollten die Werte für das Kreatinin oder Bilirubin unter 1mg/dl liegen, wird bei der Berechnung der Wert 1 verwendet um keine negativen Ergebnisse zu erhalten.

Die Formel zur Berechnung des MELD Scores lautet:

$$\begin{aligned} MELD\ Score &= 10 \times (0,957 \times \log(Scr) + 0,378 \times \log(Bilirubin) \\ &+ 1,12 \times \log(INR) + 0,643) \end{aligned}$$

Sowohl der CPS als auch MELD Score haben Grenzen in der Anwendung. So wurden die Kriterien des CPS empirisch festgelegt und sowohl die Einschätzung von Aszites als auch die der hepatischen Enzephalitis unterliegen der subjektiven Meinung des behandelnden Arztes/Ärztin. Als Kritikpunkt des MELD Score ist anzumerken, dass Werte von Bilirubin bzw. Kreatinin unter 1mg/dl nicht zugelassen werden um bei der Berechnung keine negativen Werte zu erhalten. Dies ist besonders bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose als kritisch zu betrachten, da die Nierenfunktion auch bei Werten unter 1mg/dl schon stark beeinträchtigt sein kann⁽¹⁵⁾.

1.2 Das akute Nierenversagen bei Leberzirrhose

1.2.1 Definition des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine plötzlich einsetzende Nierenfunktionseinschränkung mit Abnahme der Nierenfunktion innerhalb weniger Stunden bis Tage. Diese Form der Niereninsuffizienz ist potenziell reversibel und stellt eine häufige und schwerwiegende Komplikation im Rahmen der Leberzirrhose dar. Die hohe prognostische Bedeutung der Nierenfunktion bei Leberzirrhose wird durch die Einbeziehung des Serum-Kreatinin als Kriterium im MELD Score reflektiert⁽¹⁶⁾.

Die aktuell gültige Einteilung des ANV, publiziert vom *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), wurde 2012 veröffentlicht. Diese definierte das ANV als eine rapide Verschlechterung der Nierenfunktion, mit einem absoluten Anstieg von Kreatinin $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5\mu\text{mol/l}$) innerhalb von 48 Stunden, einem prozentuellen Anstieg des Kreatinin $\geq 50\%$ vom Ausgangswert innerhalb von sieben Tagen oder eine verminderte Harnausscheidung $\leq 0,5\text{ml/kg}$ Körpergewicht pro Stunde für sechs bis zwölf Stunden⁽¹⁷⁾.

Tabelle 5. KDIGO Stadien

AKIN Stadien	Kreatinin	Harnausscheidung
I	Anstieg Kreatinin $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5\mu\text{mol/l}$) oder $\geq 1,5 - 2$ fache des Ausgangswertes	$\leq 0,5\text{ml/kg/h}$ für 6 - 12 Stunden
II	Anstieg Kreatinin $\geq 2 - 3$ fache des Ausgangswertes	$\leq 0,5\text{ml/kg/h}$ für >12 Stunden
III	Anstieg Kreatinin ≥ 3 fache des Ausgangswertes oder Serum-Kreatinin $\geq 4,0\text{mg/dl}$ ($\geq 354\mu\text{mol/l}$) oder Nierenersatztherapie	$\leq 0,3\text{ml/kg/h}$ für >24 Stunden oder Anurie für >12 Stunden

1.2.2 Das akute Nierenversagen bei Leberzirrhose

Das ANV tritt bei ca. 19% aller hospitalisierten Patienten/Innen mit Leberzirrhose auf. Hauptgrund hierfür ist das prärenale ANV mit einer Prävalenz von 68%. Meist entsteht es sekundär, ausgelöst durch Infektionen, Flüssigkeitsmangel (z.B. gastrointestinale Blutung, Diuretika, Diarrhoe), Vasodilatoren oder durch renale Vasokonstriktion (NSAR, Kontrastmittel)⁽¹⁸⁾. Eine Sonderform des prärenalen ANV stellt das hepatorenale Syndrom dar.

Die akute Tubulusnekrose, ein renal bedingtes ANV, stellt mit 32% die zweithäufigste Ursache dar. Hierbei kommt es, durch massive Blutungen oder Sepsis, zu einer Minderdurchblutung der Nierentubuli mit nachfolgender Schädigung⁽¹⁸⁾.

Das postrenale ANV im Sinne einer obstruktiven Nephropathie ist bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose selten und lässt sich als Ursache in nur 1% der Fälle nachweisen⁽¹⁸⁾.

Tabelle 6. Ursachen des ANV samt Häufigkeiten⁽¹⁸⁾

prärenal (68%)	renal (32%)	postrenal (1%)
<ul style="list-style-type: none">• Infekt, Hypovolämie, Vasodilatoren (66%)• HRS Typ 1 (25%)• HRS Typ 2 (9%)	<ul style="list-style-type: none">• akute Tubulusnekrose	<ul style="list-style-type: none">• Obstruktion

1.3 Das hepatorenale Syndrom als Sonderform des prärenalen Nierenversagens

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist ein Krankheitsbild, das aktuell als „potentiell reversible Verschlechterung der Nierenfunktion, die ausschließlich bei Patienten/Innen mit schwerer Leberschädigung auftritt“ definiert wird. Pathophysiologisch wird das HRS durch verschiedene hämodynamische Veränderungen hervorgerufen. Die größte Rolle spielt die Vasodilation im Splanchnikusgebiet, welche zu einem erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand führt. Diese wird durch die erhöhte Produktion von vasodilatatorisch aktiven Substanzen wie etwa Stickoxid, Kohlenmonoxid, und endogenen Cannabinoiden ausgelöst. In den Anfangsstadien der Leberzirrhose können diese hämodynamischen Veränderungen durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen kompensiert werden. Mit Fortschreiten der Erkrankung sinkt der systemische Gefäßwiderstand immer weiter, bis schlussendlich das Herz nicht mehr in der Lage ist, den arteriellen Druck aufrecht zu erhalten. Um eine Minderversorgung der Organe zu verhindern wird als Gegenregulation einerseits vermehrt Anti-diuretisches Hormon (ADH) ausgeschüttet und andererseits das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert. Dies führt zu einer renalen Vasokonstriktion mit nachfolgender verminderter Perfusion der Nieren und letztlich zum Nierenversagen.

Das HRS ist nach *International Ascites Club* (IAC) eine Ausschlussdiagnose und umfasst⁽³⁾:

- Zirrhose mit Aszites
- Serum-Kreatinin >1,5mg/dl
- Ausschluss eines Schocks
- Ausschluss parenchymatöse Nierenerkrankung, definiert als Proteinurie >0,5g/die, Makrohämaturie >50 Erythrozyten pro Gesichtsfeld oder pathologischer Ultraschallbefund
- keine kürzlich stattgehabte oder laufende Therapie mit nephrotoxischen Substanzen oder Vasodilatoren
- fehlende Besserung des Serum-Kreatinin (<1,5mg/dl) nach 2-tägiger Gabe von Albumin (1g/kg/Tag) und Pausieren aller Diuretika

Das HRS wird in eine akut verlaufende und eine langsam progrediente Form unterteilt⁽¹⁹⁾. Beide Formen sind durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet, weshalb präventive Maßnahmen besonders wichtig sind. Zu diesen Maßnahmen zählen sowohl die Gabe von Albumin nach einer Paracentese (pro einem Liter Aszites 8g Albumin)⁽²⁰⁾, als auch die prophylaktische Verabreichung von Antibiotika bei Risikopatienten/Innen. Durch die Gabe von Norfloxacin konnte in einer Studie die 1-Jahre-Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer SBP von 61% auf 7% und das Risiko für das HRS von 41% auf 29% reduziert werden⁽²¹⁾.

Das Ziel der Akuttherapie ist die Normalisierung der hämodynamischen Verhältnisse um die Nierendurchblutung zu verbessern. Als first-line Therapie wird Terlipressin (i.e. synthetisches Vasopressinanalogen), zusammen mit Albumin verabreicht⁽³⁾. Etwa 60% der Patienten/Innen sprechen auf diese Therapie nicht an⁽²²⁾. Auch Norepinephrin und Midodrin sind für die Therapie geeignet. Die Therapie mit renalen Vasodilatoren, wie zum Beispiel Prostaglandinen und Dopamin zeigten sich als nicht effektiv⁽¹⁹⁾.

Ist die Therapie mit Terlipressin nicht erfolgreich, kann ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) bzw. die Hämodialyse als Überbrückungsverfahren bis zur Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden, wobei die Datenlage hier bislang nicht ausreichend ist⁽²³⁾. Die Lebertransplantation ist die derzeit beste Therapieoption für ein mit HRS vergesellschaftetes Leberversagen, geht jedoch mit einer erhöhten postoperativen Mortalitäts- und Komplikationsrate im ersten Monat einher⁽²⁴⁾. Die präoperative Therapie mit Terlipressin und Albumin könnte den postoperativen Verlauf verbessern⁽²⁵⁾. Eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation ist nur bei Patienten/Innen mit irreversiblen Nierenversagen sinnvoll und ist bei einem HRS nicht als Therapieform anzusehen. Indikatoren, die auf eine Irreversibilität des Nierenversagens hindeuten, sind bis heute noch nicht identifiziert worden. Das HRS alleine ist keine zwingende Indikation für eine kombinierte Transplantation, da sich bei einem Großteil der Transplantierten die Nierenfunktion im Anschluss wieder verbessert⁽¹⁹⁾.

Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten/Innen mit HRS zeigte keinen signifikanten Unterschied (82% vs. 82%)⁽²⁶⁾ mit einer alleinigen Lebertransplantation verglichen mit denen einer Nieren/Lebertransplantation und zeigte eine längere Überlebensdauer für Patienten/Innen mit kombinierter Nieren/Lebertransplantation, die länger als drei Monate mit Hämodialyse therapiert wurden, als mit Lebertransplantation alleine (87% vs. 75%, p=0,02)

1.3.1 HRS Typ 1

Das Typ 1 HRS gilt als akut verlaufende Form. Nur etwa 10% der Betroffenen überleben die ersten drei Monate nach Diagnosestellung⁽²⁷⁾. Im Labor zeigt sich bei dieser Form ein Anstieg des Serum-Kreatinin auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes auf >2,5mg/dl innerhalb von 2 Wochen⁽²⁸⁾. Betroffene zeigen zusätzlich oft Störungen des Kreislaufes sowie anderer Organe wie etwa Gehirn, Nebennieren und Leber.

1.3.2 HRS Typ 2

Das HRS vom Typ 2 ist durch einen langsam progredienten Verlauf, mit kontinuierlicher Abnahme der Nierenfunktion, gekennzeichnet. Die Patienten/Innen entwickeln meist einen therapierefraktären Aszites, der dem Nierenversagen vorausgeht. Bei dieser Form steigt das Serum-Kreatinin stufenweise auf Werte >1,5mg/dl an⁽²⁸⁾. Andere Organsysteme sind meist nicht betroffen. Die mittlere Überlebensdauer ist beim HRS Typ 2 mit sechs Monaten wesentlich länger als beim HRS Typ 1 mit nur einem Monat⁽²⁹⁾.

1.4 Bestimmung der Nierenfunktion

Der aussagekräftige Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die GFR wird als jenes Volumen definiert, das pro Zeiteinheit von den Glomeruli filtriert wird. Die GFR zeigt physiologische tageszeitliche Schwankungen und beträgt bei einem gesunden jungen Menschen unter 35 Jahren im Durchschnitt ca. 120ml/min. Ab dem 35. Lebensjahr verliert die Niere jährlich ca. 0,8ml/min an Filtrationsleistung⁽³⁰⁾. Ab einer GFR <90ml/min spricht man von einer verminderten Nierenfunktion. Bei Werten <60ml/min, die länger als 3 Monate bestehen, spricht man von einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung.

Tabelle 7. Stadien der chronischen Nierenerkrankung (K/DOQI)⁽³¹⁾

	GFR	Beschreibung
Stadium 1	>90ml/min	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR
Stadium 2	60 – 89ml/min	Nierenschaden mit leicht verminderter GFR
Stadium 3	30 – 59ml/min	Moderat verminderte GFR
Stadium 4	15 – 29ml/min	Massiv verminderte GFR
Stadium 5	<15ml/min oder Dialyse	Nierenversagen

Für die Bestimmung der GFR stehen zwei Verfahren zur Auswahl. Das erste Verfahren verwendet Näherungsformeln anhand derer die GFR errechnet wird. Dabei wird basierend auf der Serumkonzentration einer Substanz und diverser Patienteneigenschaften wie zum Beispiel Alter, Gewicht oder ethnische Abstammung die Nierenfunktion „abgeschätzt“.

Beim zweiten Verfahren, der Clearance, wird die GFR anhand der Konzentration einer Substanz, die über die Niere ausgeschieden wird, ermittelt. Zur Bestimmung werden je nach verwendeter Substanz mehrere Blut- und/oder Harnproben benötigt, welche über mehrere Stunden gesammelt werden müssen. Dieses Verfahren ist zeitlich sehr aufwändig.

Substanzen, die zur Bestimmung der GFR verwendet werden, sollten folgende Eigenschaften aufweisen um eine genaue Aussage über die Nierenfunktion liefern zu können:

- freie glomeruläre Filtration
- keine tubuläre Sekretion oder Reabsorption
- nicht an Proteine gebunden
- konstante Produktionsrate
- keine Interaktionen mit anderen Substanzen

Als erster endogener Marker zur Bestimmung der Nierenfunktion wurde Blutharnstoff verwendet. Harnstoff wird zu >90% von der Niere ausgeschieden und in den Nierentubuli nicht sezerniert. Jedoch wird er zu 40 – 70% in den Tubuli reabsorbiert, was zu einer Unterschätzung der GFR führt. Aus diesem Grund wurde Blutharnstoff rasch durch Kreatinin ersetzt.

1.4.1 Kreatinin

Kreatinin, ein endogener Marker, entsteht aus Kreatin, einer organischen Säure, die in der Leber, der Niere und dem Pankreas hergestellt wird und für die Energieversorgung der Muskeln benötigt wird. Die Menge an produziertem Kreatinin ist dabei stark von Muskelmasse, körperlicher Aktivität sowie Alter und Geschlecht abhängig⁽³²⁾. Die Normalwerte im Blut liegen für Frauen bei 0,60 - 1,10mg/dl und für Männer bei 0,70 - 1,30mg/dl⁽¹⁾. Kreatinin zirkuliert frei im Blut, wird glomerulär filtriert und tubulär nicht resorbiert. Ein kleiner Teil des Kreatinins wird jedoch sezerniert, was zu einer Überschätzung der GFR führt. Zur Abschätzung der GFR wurden mehrere Näherungsformeln entwickelt⁽³³⁾.

Die 1973 von Cockcroft und Gault (CG) entwickelte Formel errechnet einen Näherungswert der GFR, basierend auf Serum-Kreatinin, Alter, Geschlecht und Körpergewicht. Diese Formel nach CG ist nach wie vor eine der weltweit am häufigsten verwendeten Formeln⁽³¹⁾.

Im Jahr 1999 entwickelte die *Modification of Diet in Renal Disease Study Group* die MDRD-Formel⁽³⁴⁾. Diese neue Formel basierte auf den Daten von insgesamt 1628 Patienten/Innen mit chronischem Nierenversagen und verwendete folgende Parameter zur Bestimmung der GFR: Geschlecht, Alter, ethnische Abstammung, Serum-Albumin, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff⁽³⁵⁾. Eine vereinfachte Formel bei der Albumin und Serum-Harnstoff als Parameter entfernt wurde ist ähnlich genau⁽³⁴⁾. Die MDRD Formel verzichtete, im Vergleich zur CG Formel, auf die genaue Bestimmung der Körpergröße und des Gewichtes. Stattdessen wird die Formel mit einer einheitlichen Körperoberfläche von 1,73m² berechnet.

Im Jahr 2009 wurde von der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) basierend auf Daten von 8254 Patienten/Innen eine neue Formel entworfen, die dieselben Parameter wie bei der MDRD verwendet und Kreatininkonzentration und Geschlecht berücksichtigt. Schließlich wurde 2012 eine auf Kreatinin-Cystatin C-basierende Formel veröffentlicht, die die bislang genaueste Formel zur Berechnung der Nierenfunktion bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose zu sein scheint⁽³⁶⁾.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der GFR ist die Clearance anhand der 24-Stunden Harnsammlung, bei der die Harnmenge und Kreatininkonzentration im Harn gemessen wird. Nach Bestimmung der Kreatininkonzentration im Plasma lässt sich die Kreatinin-Clearance zurückrechnen. Diese Methode wurde in der Vergangenheit als eine im Vergleich zu den Nahrungsformeln sensitivere Methode zur Bestimmung der GFR beschrieben. Folgende Studien zeigten dass durch Fehler bei der Harnsammlung und tubulärer Ausscheidung von Kreatinin, es zu einer Überschätzung der GFR von 10 - 40% kommt⁽³¹⁾.

1.4.2 Cystatin C

Cystatin C (CysC) ist ein kleines, nicht glykosyliertes Protein, das von vielen kernhaltigen Zellen mit einer relativ konstanten Rate produziert wird und als endogener Marker der Nierenfunktion Verwendung findet. CysC wird glomerulär frei filtriert und tubulär nicht sezerniert. Es wird zu 99% tubulär resorbiert dort jedoch abgebaut und gelangt nicht in den Blutkreislauf zurück. Aus diesem Grund sind nur sehr geringe Mengen an CysC im Harn enthalten⁽¹⁵⁾. Der routinemäßige Einsatz von CysC zur Bestimmung der GFR wird durch die höheren Kosten und die noch fehlende Standardisierung der Messmethoden verhindert.

Zur Bestimmung der GFR wurden in den laufenden Jahren mehrere Cystatin C-basierenden Formeln entwickelt. Die am häufigsten verwendeten sind die Formeln nach Hoek (2003), Larson (2004) und CKD-EPI (2012).

1.4.3 Inulin

Der exogene Marker Inulin ist ein Gemisch aus Polysacchariden der Gruppe der Fruktane und die Bestimmung der Inulin-Clearance gilt derzeit als Goldstandard in der Bestimmung der GFR. Inulin wird glomerulär vollständig filtriert und tubulär weder sezerniert noch resorbiert. Im Gegensatz zur Bestimmung der GFR mittels Kreatinin und CysC wird die Inulin-Clearance nicht errechnet sondern gemessen. Nach Verabreichung einer definierten Menge an Inulin (als Bolus oder Infusion verabreicht) wird in regelmäßigen Abständen Blut des/der Patienten/In entnommen und die verbleibende Konzentration an Inulin gemessen. Da Inulin im Körper inert ist und von der Niere weder resorbiert, sezerniert oder metabolisiert wird, entspricht die Ausscheidung von Inulin der GFR⁽¹⁵⁾.

Die Untersuchung mit Inulin ist mit erheblichem Zeitaufwand von ca. 5 Stunden und Kosten von rund 45 Euro verbunden. Aus diesem Grund wurden Substanzen entwickelt um die Messung zu erleichtern. Dazu kann entweder ein synthetisch hergestelltes inulinähnliches Polysaccharid, eine radioaktiv markierte Substanz (Cr-EDTA) oder ein iodhaltiges Kontrastmittel (Iohexol, Iothalamate) verwendet werden. In Europa, Asien und Australien wird vor allem Sinistrin, ein Inulin ähnliches Polysaccharid verwendet.^(37,38) Diese Substanz besitzt aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit eine bessere Handhabung als Inulin.

1.5 Limitationen herkömmlicher Verfahren zur Bestimmung der Nierenfunktion bei Leberzirrhose

1.5.1 Kreatinin

Patienten/Innen mit Leberzirrhose haben einen signifikant erniedrigten Normalwert für Serum-Kreatinin als die Gesamtbevölkerung mit Werten von 0,40 – 0,85mg/dl vs. 0,70 – 1,30mg/dl⁽³⁹⁾. Dies ist durch Malnutrition, Muskelatrophie (Sarkopenie), verminderte Synthese der Kreatininvorstufe Kreatin in der Leber, erhöhte tubuläre Sekretion von Kreatinin und Flüssigkeitsverschiebungen aufgrund von Aszites und Ödemen bedingt. Die Produktion von Kreatin kann in Patienten/Innen mit Leberzirrhose um bis zu 50% reduziert sein⁽⁴⁰⁾.

Erhöhte Konzentrationen von Bilirubin und anderen chromogenen Substanzen können aufgrund der photometrischen Messung der Kreatininkonzentration zu falsch niedrigen Messfehlern führen⁽³⁹⁾.

Die Formeln, welche für die Berechnung der GFR verwendet werden, wurden nicht für Patienten/Innen mit Leberzirrhose entwickelt. So wurde die Formel nach CG aus Daten von 249 gesunden Männern entwickelt und berücksichtigt bei ihrer Berechnung nicht die ethnische Abstammung der Patienten/Innen und die damit verbundenen unterschiedlichen Muskelmassen⁽¹⁶⁾. Die MDRD Formel berechnet die GFR mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,73m² und berücksichtigt nicht die individuelle Größe und das Gewicht des/der Patienten/In⁽³⁹⁾. In einer groß angelegten Studie wurden die Näherungsformeln (CG, MDRD und CKD-EPI) mit dem derzeitigen Goldstandard, der

Inulin-Clearance, bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose verglichen. Es zeigte sich, dass nur 66% der mittels Nährungsformeln errechneten GFR-Werte sich innerhalb einer Abweichung von $\pm 30\%$ der mittels Inulin-Clearance bestimmten Werte befanden⁽⁴¹⁾.

1.5.2 Cystatin C

Aufgrund falsch niedriger Serum-Kreatininkonzentrationen, die die Nierenfunktion bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose überschätzen lassen, wurde intensiv an Alternativen geforscht und mit CysC ein interessanter Marker gefunden⁽⁴²⁾. CysC ist nicht vom Geschlecht, Alter oder Muskelmasse der Person abhängig⁽⁴³⁾. Die Produktion wird nicht durch Entzündungen oder maligne Erkrankungen beeinflusst und die laborchemische Messung unterliegt keiner Beeinflussung durch Bilirubin⁽¹⁵⁾. Ein schnellerer Anstieg der CysC Konzentration im Serum bei abnehmender Nierenfunktion im Vergleich zur Kreatininkonzentration verspricht eine erhöhte Sensitivität.

2010 wurden die ersten standardisierten Referenzdaten veröffentlicht, wodurch die Verwendung von Cystatin C immer attraktiver wurde⁽⁴⁴⁾. Die Serumkonzentration von CysC wird jedoch durch häufig verwendete Medikamente beeinflusst was den klinischen Einsatz und die Verwertbarkeit der Methode deutlich beschränkt (z.B. Kortikosteroide, Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Hemmer Calcineurininhibitoren).

1.6 Hypothese

Die Kreatinin-basierenden Nährungsformeln überschätzen die Nierenfunktion bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose. Patienten/Innen mit Leberzirrhose und normaler bzw. nur milder Einschränkung der Nierenfunktion (GFR >60ml/min) errechnet anhand der Nahrungsformel nach CKD-EPI zeigen in der Inulin-Clearance bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion. Die Cystatin C-basierten Formeln sind bei Leberzirrhose den Kreatinin-basierenden Nährungsformeln in der Sensitivität zur Bestimmung der Nierenfunktion überlegen.

1.7 Studienziel

Ziel dieser Arbeit ist die Klärung der Frage, ob sich bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose und normaler bzw. geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min}$) bestimmt mittels Kreatinin- und Cystatin C-basierten Näherungsformeln ein Hinweis auf eine verringerte Nierenfunktion durch Bestimmung der Inulin-Clearance nachweisen lässt. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde bei 32 Patienten/Innen mit Leberzirrhose die Nierenfunktion sowohl mit der Inulin-Clearance gemessen, als auch mit Kreatinin- und Cystatin C-basierenden Formeln errechnet und die Ergebnisse von Messung und Kalkulation miteinander verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Studie an 32 Patienten/Innen mit Leberzirrhose. Die Studienteilnehmer/Innen wurden von der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz im Zeitraum von Jänner 2013 bis Juni 2013 eingeschlossen. Die Studie wurde von der Ethikkommission gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki bewilligt. (EK-Nr: 23-497 ex 10/11)

2.2 Patientenauswahl

Die Patienten/Innen wurden während einer ambulanten Behandlung oder während eines stationären Aufenthalts auf der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie für die Studie rekrutiert. Vor Einschluss in die Studie wurde von jedem/jeder Patienten/In eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt und über Zweck, Risiko und Nutzen der Studie vom behandelnden Arzt aufgeklärt. Als Kontrollgruppe wurden gesunde, potentielle Nierenlebendspender untersucht, die in Alter und Geschlecht der Studienpopulation vergleichbar waren. Diese Patient/Innen wurden im Zuge der Vorbereitungsuntersuchung für eine mögliche Nierenlebendspende routinemäßig mittels Inulin-Clearance untersucht.

2.2.1 Ein-Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Frauen und Männer zwischen 18 und 70 Jahren
- Leberzirrhose (Child-Pugh A, B oder C) und normaler oder geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR ≥ 60 ml/min errechnet mittels CKD-EPI Formel, SCr $< 1,2$ mg/dl für Männer, SCr < 1 mg/dl für Frauen)
- negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Bestehende vorbekannte Nierenerkrankungen anderer Genese
- Diabetes mellitus Typ 1 und 2
- persistierender nicht therapierter oder schlecht eingestellter arterieller Hypertonus
- Kollagenosen
- maligne Erkrankungen des Urogenitaltraktes
- rezidivierende Harnwegsinfekte
- Hepatische Enzephalopathie Grad II oder höher
- Schwangerschaft
- Nephrotoxische Medikamente (z.B. regelmäßige NSAR Einnahme, Aminoglycosidantibiotika) oder Kontrastmittelgabe innerhalb der letzten 3 Monate

2.2.2 Erhobene Daten

Klinische Daten wurden von allen Patienten/Innen während der ambulanten Behandlung oder eines stationären Aufenthalts erfasst. Dabei wurden folgende Daten erhoben:

Tabelle 8. Erhobene Daten

Demografische Daten	Alter, Geschlecht
Betreffend Leberzirrhose	Ätiologie und Dauer der Leberzirrhose Child-Pugh-Score MELD-Score Portale Hypertonie (ja/nein)
Begleiterkrankungen	Diabetes, arterieller Hypertonus
Medikamentenanamnese	NSAR, Aminoglykoside
Frühere Episoden von ANV oder HRS	Ja/Nein

Es wurden bei jedem/jeder Patienten/In folgende Laborparameter im Klinische Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des LKH-Univ. Klinikums Graz bestimmt:

- Blutbild: Erythrozyten, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
- Leberfermente: ALT, AST, γ GT, AP, gesamt Bilirubin, direktes Bilirubin, Gallensäuren
- Elektrolyte: Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Magnesium, Phosphat
- Eiweiß: Albumin, Gesamteiweiß
- Nierenparameter: Serum-Kreatinin, Harnsäure, GFR, Cystatin C
- Gerinnung: INR, Prothrombinzeit, aPTT

2.3 Inulin-Clearance

Die Bestimmung der Inulin-Clearance erfolgte mittels Bolusgabe von Sinistrin (Inutest[®], Fresenius Pharma Austria, Linz, Österreich). Die Methode gilt als einfachere und genauere Alternative zur Infusion, da keine Urinproben benötigt werden, welche leicht zu Messfehlern führen können⁽⁴⁵⁾.

2.3.1 Ablauf der Testtage

Den Patienten/Innen wurde zu Beginn der Untersuchung ein intravenöser Zugang in den Unterarm gelegt. Anschließend erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung der oben genannten Laborparameter. Es wurden 10ml Inutest[®] (2500mg Sinistrin) mit 10ml NaCl vermischt und gleichmäßig über 3 Minuten in die Vene injiziert. Danach erfolgten in regelmäßigen Abständen insgesamt 13 Blutabnahmen (je 2ml) aus dem liegenden Venflon (0, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 min). Bei jeder Blutabnahme wurde zuerst 1ml Blut aus dem Venflon mit einer 2ml Spritze aspiriert und verworfen. Anschließend erfolgte die Blutabnahme (2ml) in ein Monovette Röhrchen und darauffolgender Spülung des Venflons mit 5ml isotoner Kochsalzlösung.

Sämtliche Blutproben wurden nach einer Wartezeit von mindestens 30 Minuten bei 4000 U/min und 6° Celsius für 10 Minuten zentrifugiert. Das Serum wurde in ein Eppendorfgefäß pipettiert und anschließend die Nierenfunktion anhand der verbleibenden Konzentration von Sinistrin im Serum zu den unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen.

2.3.2 Benötigtes Material

Pro Patient/In wurde folgendes Material benötigt:

- 1 Venflon
- Vacuette Röhrchen (2x EDTA, 2x Serum, 1x Plasma, 1x Gerinnung)
- 2500mg Sinistrin
- 13x Monovette Röhrchen 2ml
- 12x 2ml Spritzen
- 12x 5ml Spritzen
- 5x 10ml Spritzen
- 1x 20ml Spritze
- 13x Eppendorfgesäß plus Pipetten

Das benötigte Material wurde von der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie und der klinischen Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse der Universitätsklinik für Innere Medizin des LKH-Univ. Klinikums Graz zur Verfügung gestellt.

2.3.3 Messverfahren

Die Bestimmung der Inulinkonzentration erfolgt nach enzymatischer Hydrolyse von Inulin zu Fructose durch Inulinase. Die entstandene Fructose wird anschließend zu Fructose-6-phosphat phosphoryliert und mittels Phosphoglucose-Isomerase in Glucose-6-phosphat umgewandelt. Die Konzentration von Glucose-6-phosphat wird über die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase in Anwesenheit von NADP⁺ photometrisch bei 340nm gemessen. Die Messung erfolgte durch das Gerät Cobas Mira Plus[®] der Firma Hoffmann-La Roche[®].

Durchführung des Messverfahrens:

100µl des Serums wurden in ein Eppendorfgesäß mit 100µl Hydrolysereagenz 1 (7ml Citratpuffer pH 5,2 + 100µl Perhydrol 30%) und 100µl Hydrolysereagenz 2 (7ml Citratpuffer pH 5,2 + 1,75ml Novozym-Lösung + 35mg GOD Grade II) versetzt und 20 Minuten bei 56° Celsius in einem Eppendorf-Thermostat inkubiert. Anschließend wurde die Probe kräftig geschüttelt und bei 10000U/min für 5 Minuten zentrifugiert. Nach Kalibrierung des Cobas Mira Plus® wurden 250µl des klaren Überstandes in ein Sample Rack platziert und das Gerät gestartet. Die restliche Analyse erfolgte automatisch.

2.3.4 2-Kompartiment Model

Die Berechnung der GFR erfolgt über das offene 2-Kompartiment Model. Dieses Modell basiert auf den Grundlagen der Pharmakodynamik und ermöglicht die mathematische Berechnung von Konzentrationsverläufen in einem Organismus⁽⁴⁶⁾.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einem zentralen Kompartiment, in dem ein Stoff aufgenommen, verteilt und eliminiert wird und einem peripheren Kompartiment welches mit dem zentralen Kompartiment in Verbindung steht. Zwischen diesen beiden Räumen bildet sich über einen längeren Zeitraum ein Flussgleichgewicht aus. Die Aufnahme des Stoffes ins zentrale Kompartiment, die Verteilung zwischen den Kompartimenten und Elimination wird durch Geschwindigkeitskonstanten (k_n) beschrieben. Ein Schema des 2-Kompartiment Modells ist in Abb. 2 veranschaulicht.

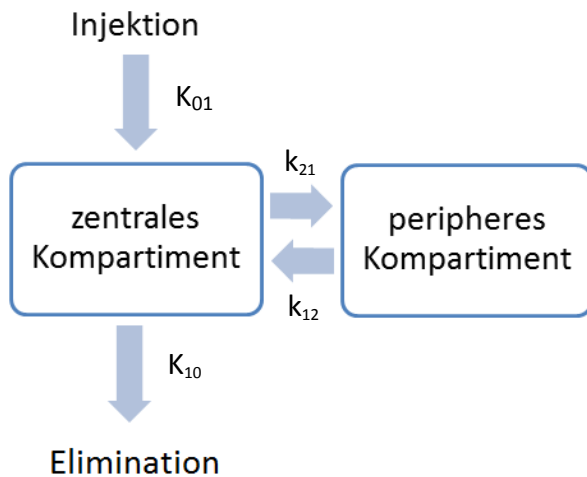


Abbildung 1. Schema des 2-Kompartiment Modells

2.4 Glomeruläre Filtrationsrate

Zur exakten Bestimmung der Kreatininkonzentration im Serum wurde ein Analyseautomat der Firma Roche® verwendet. Die quantitative Bestimmung erfolgte über ein kinetisches in vitro Verfahren unter Anwendung des Rate-Blanking mit Kompensation. Die Bestimmung erfolgte photometrisch nach abgelaufener Jaffé Reaktion.

2.4.1 Jaffé Methode

Bei diesem kinetischen Farbtest werden zu 5ml Serum zuerst 0,20mol/l Natronlauge und anschließend 25mmol/l Pikrinsäure hinzugegeben. Dabei bildet Kreatinin zusammen mit der Pikrinsäure in dem alkalischen Milieu einen gelb-orange gefärbten Meisenheimer-Komplex, der photometrisch messbar ist. Durch die Anwendung des Rate-Blanking wird die Messstörung von Bilirubin minimiert. Aufgrund der im Serum enthaltenen Proteine, die unspezifisch mit der Jaffé Methode reagieren, muss das Ergebnis um 0,3mg/dl (26µmol/l) korrigiert werden.

2.4.2 Kreatinin

Zur Bestimmung der GFR nach Cockcroft und Gault wurde folgende Formel verwendet:

$$GFR = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht in kg}}{72 - \text{Kreatinin}} \times [0,85 \text{ falls weiblich}]$$

Die Berechnung der GFR nach der MDRD wurde mit der vereinfachten Formel berechnet und ist auf eine Körperoberfläche von 1,73m² normiert. Die folgende Formel ist nur für Labore zulässig, die nach der IDMS rückführbaren Kreatininbestimmung arbeiten.

$$GFR = 175 \times (\text{Serum Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,208} \times [0,742 \text{ falls weiblich}]$$

Die 2009 veröffentlichte Formel zur Berechnung der GFR, die CKD-EPI Formel, berücksichtigt bei der Berechnung unterschiedliche Kreatininkonzentrationen von Frauen und Männern. Die Formeln zur Berechnung lauten⁽¹⁶⁾:

Tabelle 9. CKD-EPI Kreatinin Formel (2009)

	Kreatinin	Formel
Frauen	≤ 0,7mg/dl	$GFR = 144 \times \left(\frac{Scr}{0,7}\right)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Alter}}$
	> 0,7mg/dl	$GFR = 144 \times \left(\frac{Scr}{0,7}\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$
Männer	≤ 0,9mg/dl	$GFR = 141 \times \left(\frac{Scr}{0,9}\right)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Alter}}$
	> 0,9mg/dl	$GFR = 141 \times \left(\frac{Scr}{0,9}\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$

Die 2012 veröffentlichte kombinierte Kreatinin-Cystatin C-basierende Formel wurde wie folgt berechnet⁽⁴⁷⁾:

Tabelle 10. CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C Formel (2012)

	Kreatinin	Cystatin C	Formel
Frauen	≤ 0,7mg/dl	≤ 0,8mg/dl	$GFR = 130 \times \left(\frac{Scr}{0,7}\right)^{-0,248} \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,375} \times 0,995^{Alter}$
		> 0,8mg/dl	$GFR = 130 \times \left(\frac{Scr}{0,7}\right)^{-0,248} \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,711} \times 0,995^{Alter}$
	> 0,7mg/dl	≤ 0,8mg/dl	$GFR = 130 \times \left(\frac{Scr}{0,7}\right)^{-0,601} \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,375} \times 0,995^{Alter}$
		> 0,8mg/dl	$GFR = 130 \times \left(\frac{Scr}{0,7}\right)^{-0,601} \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,711} \times 0,995^{Alter}$
Männer	≤ 0,9mg/dl	≤ 0,8mg/dl	$GFR = 135 \times \left(\frac{Scr}{0,9}\right)^{-0,207} \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,375} \times 0,995^{Alter}$
		> 0,8mg/dl	$GFR = 135 \times \left(\frac{Scr}{0,9}\right)^{-0,207} \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,711} \times 0,995^{Alter}$
	> 0,9mg/dl	≤ 0,8mg/dl	$GFR = 135 \times \left(\frac{Scr}{0,9}\right)^{-0,601} \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,375} \times 0,995^{Alter}$
		> 0,8mg/dl	$GFR = 135 \times \left(\frac{Scr}{0,9}\right)^{-0,601} \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,711} \times 0,995^{Alter}$

2.5 Cystatin C

Eine der ersten Formeln zur Berechnung der GFR stammt von Hoek und wurde wie folgt berechnet⁽⁴⁸⁾:

$$GFR = (-4,32) + \left(\frac{80,35}{CysC}\right)$$

Die Formel zur Berechnung der GFR nach Larsson lautet⁽⁴⁹⁾:

$$GFR = 77,239 \times (CysC^{-1,2623})$$

Die neueste Formel zur Berechnung der GFR basierend auf der CysC Serumkonzentration ist die Formel nach der CKD-EPI⁽⁴⁷⁾.

Tabelle 11. CKD-EPI basierend auf der Cystatin C Konzentration

Cystatin C	Formel
≤ 0,8mg/dl	$GFR = 133 \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-0,499} \times 0,996^{Alter} \times [0,932 \text{ falls weiblich}]$
> 0,8mg/dl	$GFR = 133 \times \left(\frac{Scys}{0,8}\right)^{-1,328} \times 0,996^{Alter} \times [0,932 \text{ falls weiblich}]$

2.6 Statistische Auswertung

Die Daten der Patienten/Innen wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Für sämtliche Berechnungen der GFR mittels Näherungsformeln sowie für die Inulin-Clearance wurden der Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum ermittelt. Die Formeln wurden über den Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung überprüft. Werte über 0,2 wurde als normalverteilt angesehen. Normalverteilte Ergebnisse wurden mittels t-test bei verbundenen Stichproben und nicht normalverteilte Ergebnisse mittels Wilcoxon Test mit der Inulin-Clearance auf signifikante Unterschiede verglichen. P-Werte unterhalb von 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Zum Vergleich der Näherungsformeln mit der Inulin-Clearance wurden die jeweiligen Formeln auf Bias, Präzision, Genauigkeit und Root Mean Square Error (RMSE) überprüft. Der Bias wurde definiert als durchschnittliche Differenz der Ergebnisse der Inulin-Clearance und der errechneten Formeln. Die Präzision wurde als Standardabweichung zwischen den Ergebnissen der Inulin-Clearance und der errechneten GFR Werte definiert. Niedrigere Werte weisen auf eine höhere Präzision hin. Die Genauigkeit wurde als Prozent der Näherungsformeln definiert, die sich innerhalb einer Abweichung von 10% bzw. 30% der Ergebnisse der Inulin-Clearance befanden. Höhere Werte weisen auf eine höhere Genauigkeit hin. Der Root-Mean-Square Error (RMSE) gibt Auskunft über die durchschnittliche Abweichung der Resultate der Näherungsformel zu den Ergebnissen der Inulin-Clearance und wurde wie folgt errechnet.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\text{Summe}(Bias^2)}{\text{Anzahl}}}$$

Die Näherungsformeln wurden zusätzlich mittels eines Bland-Altman Plot mit der Inulin-Clearance verglichen. Das Bland-Altman-Plot ist eine graphische Darstellung die den Vergleich zweier Messmethoden erlaubt. Dazu werden die Differenzen zweier Messwerte gegen den Mittelwert der beiden Messmethoden aufgetragen. Dadurch ist es einfacher die Streuung, systemische Abweichung und Ausreißer zu erkennen. Die blaue Linie zeigt den Mittelwert der Differenz, die dunkelroten Linien den Mittelwert der Differenz plus/minus 1,96 mal die Standardabweichung der Differenz. Die rosa Linie zeigt die Regressionsgerade. Die Nulllinie (orange Linie) entspricht den Ergebnissen der Inulin-Clearance.

Die unten angeführten Daten wurden mittels SPSS v.20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistisch ausgewertet. Die graphischen Darstellungen wurden mit MedCalc v12.7 (MedCalc Software bvba, Acacialaan, Belgium) angefertigt.

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 Patienten/Innen

In die Studie wurden 32 Patienten/Innen eingeschlossen. 24 männliche Patienten und 8 weibliche Patientinnen. Die häufigsten Ursachen für die Leberzirrhose war die alkoholisch bedingte Leberzirrhose, gefolgt von Hepatitis C und Morbus Wilson. Die Tabellen 12 bis 14 zeigen die demographischen, klinischen und ätiologischen Daten der eingeschlossenen Patienten/Innen.

Tabelle 12. Ätiologie der Leberzirrhose Studienpopulation

	Männer (n=24)	Frauen (n=8)
Alkoholbedingt	17	5
Hepatitis C	1	2
Morbus Wilson	1	1
AIH	1	
Hepatitis B	1	
Hämochromatose	1	
Kryptogen	1	
PSC	1	

Von den 32 Patienten/Innen wurden 18 als Child's A, 9 als Child's B und 5 als Child's C eingestuft. Das durchschnittliche Alter betrug 51 Jahre, der durchschnittliche Child-Pugh-Score 7 und der mittlere MELD Score betrug 12. Die mittlere Kreatininkonzentration betrug 0,76mg/dl, die Cystatin C Konzentration 0,96mg/dl.

Tabelle 13. Demographische und klinische Daten der Studienpopulation und Kontrollgruppe

	Studienpopulation (n=32)	Kontrollgruppe (n=18)
Alter	51 ± 8	51 ± 12
CPS	7 ± 2	-
MELD	12 ± 5	-
Kreatinin (in mg/dl)	0,76 ± 0,18	0,80 ± 0,11
Cystatin C (mg/l)	0,96 ± 0,27	0,69 ± 0,08
Größe (in cm)	176 ± 9	167 ± 6
Masse (in kg)	80 ± 16	70 ± 13
BMI	25,6 ± 4,6	24,9 ± 3,6

Tabelle 14. Patientendaten

ID	Geschl.	Alter	CPS	MELD	Aszites	HE	PH	art. Hyp	Diuretika
1	m	60	B	12	leicht	keine	nein	nein	nein
2	m	52	A	7	keiner	keine	ja	Ja	nein
3	m	42	A	11	keiner	keine	ja	nein	nein
4	w	53	A	7	keiner	keine	nein	nein	nein
5	m	35	A	9	keiner	keine	ja	nein	nein
6	m	55	A	14	keiner	keine	nein	nein	ja
7	m	50	B	10	mittelgradig	keine	ja	nein	ja
8	m	61	B	14	leicht	keine	ja	nein	ja
9	m	35	B	18	keiner	keine	ja	nein	nein
10	m	45	A	10	keiner	keine	nein	nein	ja
11	m	43	A	9	keiner	keine	ja	nein	nein
12	m	57	B	14	leicht	keine	ja	nein	ja
13	m	45	A	12	keiner	keine	ja	nein	nein
14	m	59	A	12	keiner	keine	ja	nein	nein
15	m	67	A	8	keiner	keine	ja	nein	ja
16	w	52	A	7	keiner	keine	ja	nein	nein
17	w	54	B	12	leicht	keine	ja	nein	ja
18	m	46	A	10	keiner	keine	ja	nein	nein
19	m	49	A	8	leicht	keine	ja	nein	ja
20	m	37	A	11	leicht	keine	ja	nein	nein
21	w	56	B	7	mittelgradig	Stadium I-II	nein	nein	ja
22	w	64	C	23	mittelgradig	keine	ja	nein	nein
23	w	65	C	17	leicht	Stadium I-II	ja	Ja	ja
24	m	52	A	15	keiner	keine	ja	nein	nein
25	m	50	C	24	mittelgradig	Stadium I-II	ja	nein	ja
26	m	53	A	9	keiner	keine	ja	nein	ja
27	m	52	C	16	leicht	keine	ja	nein	ja
28	w	56	C	27	mittelgradig	Stadium I-II	ja	nein	ja
29	m	45	B	11	leicht	keine	ja	nein	ja
30	m	56	A	8	keiner	keine	ja	nein	nein
31	m	49	B	12	mittelgradig	keine	ja	nein	ja
32	w	40	A	13	keiner	keine	nein	nein	ja

Tabelle 15. Laborparameter Patienten/Innen

ID	Kreatinin (mg/dl)	Cystatin C (mg/l)	Bilirubin (mg/dl)	Albumin (g/dl)	PZ INR	Inulin (ml/min/1,73m ²)
1	0,61	0,79	2,3	3,0	1,2	113
2	0,78	0,88	0,8	4,2	1,1	83
3	0,74	0,67	1,6	4,7	1,2	123
4	0,87	0,90	1,1	4,5	1,0	100
5	0,81	0,99	1,2	4,8	1,2	106
6	0,66	0,55	2,4	3,8	1,5	164
7	1,11	0,93	1,0	4,3	1,2	69
8	0,85	1,09	2,6	3,1	1,4	80
9	0,76	0,69	6,4	4,5	1,4	129
10	0,66	0,95	1,2	3,5	1,3	89
11	0,67	0,58	1,0	4,7	1,2	142
12	0,77	-	2,5	3,0	1,4	89
13	0,64	0,69	1,6	4,2	1,4	126
14	0,78	0,80	1,9	4,0	1,4	105
15	0,82	0,92	0,7	4,3	1,2	83
16	0,77	0,85	0,8	5,2	1,0	84
17	0,67	0,87	1,9	3,0	1,4	80
18	0,74	0,94	1,1	4,4	1,4	125
19	0,61	0,75	1,0	4,0	1,2	112
20	1,43	1,35	0,5	4,5	1,2	68
21	0,54	0,86	0,4	3,1	1,1	93
22	0,82	1,57	10,3	2,6	2,0	55
23	0,70	1,30	3,0	3,1	1,8	85
24	0,95	1,60	2,0	3,1	1,7	44
25	0,56	-	10,1	3,0	2,2	112
26	0,73	0,80	0,9	4,3	1,3	110
27	0,78	1,19	2,8	2,3	1,7	88
28	0,47	0,95	25,1	3,0	2,2	99
29	0,86	1,26	2,6	4,0	1,1	68
30	0,74	1,15	0,7	4,5	1,2	87
31	0,70	1,25	2,2	2,8	1,2	61
32	0,56	0,74	1,8	4,3	1,5	110

In Tabelle 16. sind die durchschnittlichen Kreatinin bzw. Cystatin C Konzentrationen getrennt nach den Child-Pugh Stadien und der Kontrollgruppe angegeben. Die p-Werte in den Klammern zeigen Differenzen zwischen den Child-Pugh Stadien und der Kontrollgruppe. Diese wurden mit einem t-Test bei unabhängigen Stichproben ermittelt.

Tabelle 16. Kreatinin und Cystatin C Konzentration nach CPS vs. Kontrollen

	Kreatinin (mg/dl)	Cystatin C (mg/l)
Child's A (n=18)	0,78 (p=0,62)	0,90 (p=0,01)
Child's B (n=9)	0,76 (p=0,50)	0,97 (p=0,01)
Child's C (n=5)	0,67 (p=0,05)	1,25 (p=0,02)
Kontrollgruppe (n=18)	0,80	0,69

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Cystatin C Konzentrationen zwischen allen Child-Pugh Stadien verglichen mit der Konzentration der Kontrollgruppe. Bei der Kreatininkonzentration zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur bei der Child-Pugh C Gruppe.

3.2 Deskriptive Statistiken

Von den ermittelten GFR Werten der verschiedenen Formeln wurde jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum und das Maximum ermittelt. Aufgrund von 2 fehlenden Cystatin C Werten sind bei den Formeln nach Hoek, Larsson, CKD-EPI CysC und CKD-EPI CreaCysC nur jeweils 30 Resultate vorhanden. Bei den restlichen Formeln sind jeweils 32 Ergebnisse verfügbar.

Tabelle 17. Mittelwert, Standardabweichung, Min, Max der Ergebnisse

	Mittelwert	Min.	Max.
Cockcroft-Gault (ml/min/1,73m²)	131 ± 40	60	219
MDRD 4 (ml/min/1,73m²)	107 ± 24	56	154
CKD-EPI Kreatinin (ml/min/1,73m²)	103 ± 15	62	121
CKD-EPI CreaCysC (ml/min/1,73m²)	95 ± 21	53	131
Hoek (ml/min/1,73m²)	85 ± 24	46	142
Larsson (ml/min/1,73m²)	87 ± 30	43	164
CKD-EPI Cys C (ml/min/1,73m²)	88 ± 26	39	131
Inulin-Clearance (ml/min/1,73m²)	96 ± 26	44	164

Das unten dargestellte Box-Plot zeigt die errechnete GFR der verschiedenen Nährungsformeln und der Inulin-Clearance der Studienpopulation.

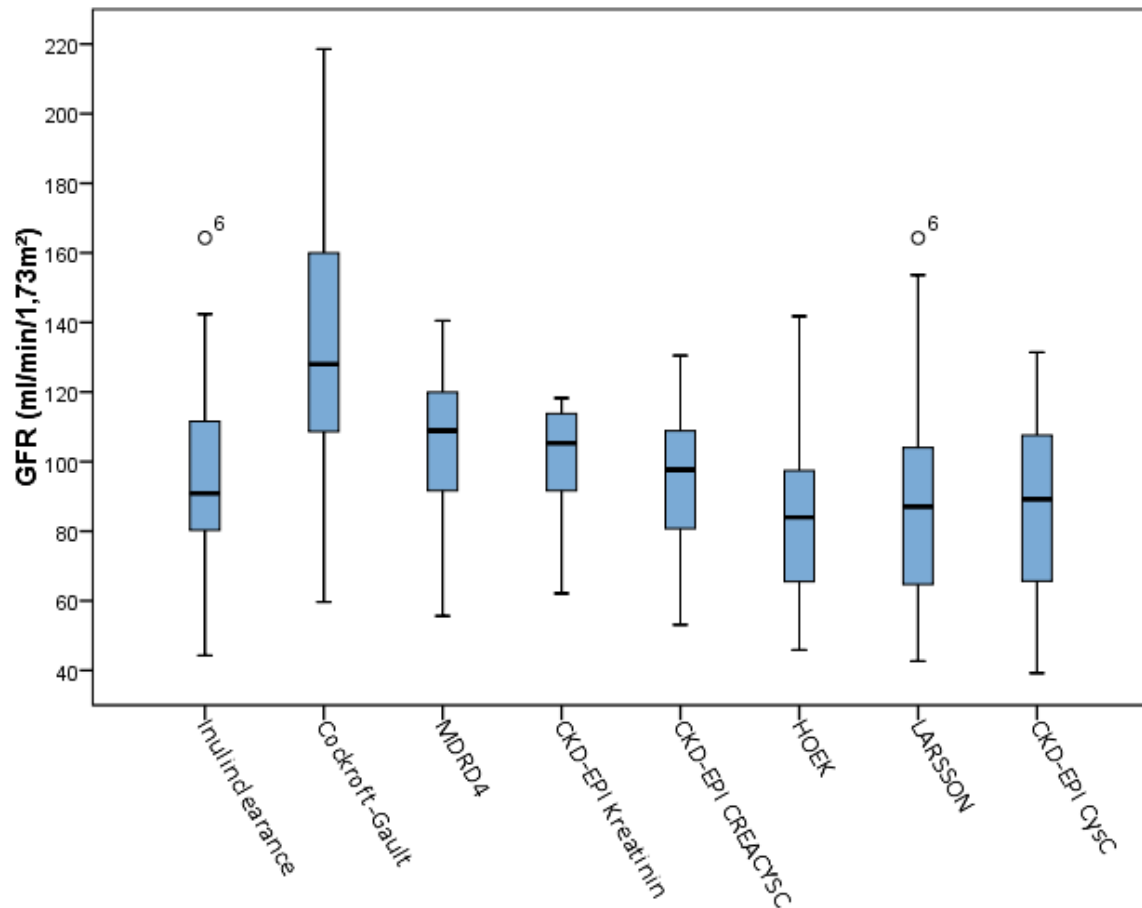


Abbildung 2. Box-Plot's der GFR

In Tabelle 18. sind die durchschnittlichen GFR Ergebnisse der Studienpopulation getrennt nach den Child-Pugh Stadien und der Kontrollgruppe eingetragen.

Tabelle 18. Durchschnittliche GFR nach CPS

	Child's A (n=18)	Child's B (n=9)	Child's C (n=5)	Kontrollgruppe (n=18)
Cockroft-Gault (ml/min/1,73m²)	134	130	124	99
MDRD 4 (ml/min/1,73m²)	107	104	110	86
CKD-EPI Kreatinin (ml/min/1,73m²)	103	102	100	94
CKD-EPI CreaCysC (ml/min/1,73m²)	100	94	74	105
Hoek (ml/min/1,73m²)	92	82	62	113
Larsson (ml/min/1,73m²)	98	85	61	126
CKD-EPI Cys C (ml/min/1,73m²)	96	86	58	112
Inulin-Clearance (ml/min/1,73m²)	103	87	88	99

3.3 Prüfung der Ergebnisse auf Normalverteilung

Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilks Test auf Normalverteilung überprüft. Die Histogramme zeigen die Verteilung der Ergebnisse der jeweiligen Formeln, sowie die jeweils entsprechende Normalverteilungskurve.

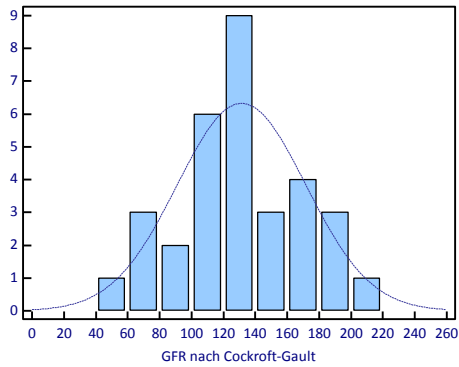


Abbildung 3. Histogramm CG

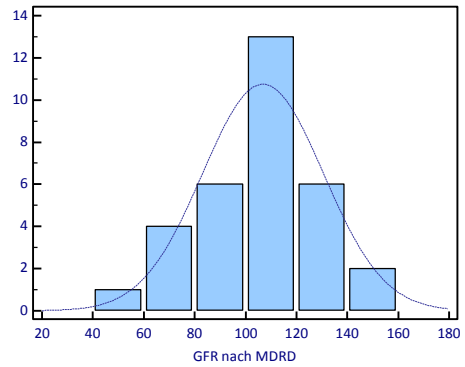


Abbildung 4. Histogramm MDRD

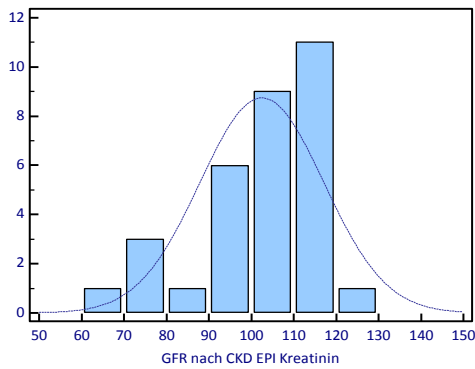


Abbildung 5. Histogramm CKD-EPI

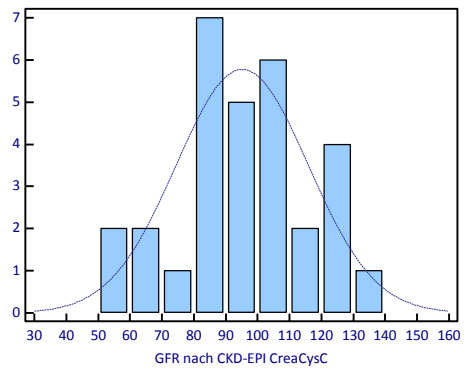


Abbildung 6. Histogramm CKD-EPI CreaCysC

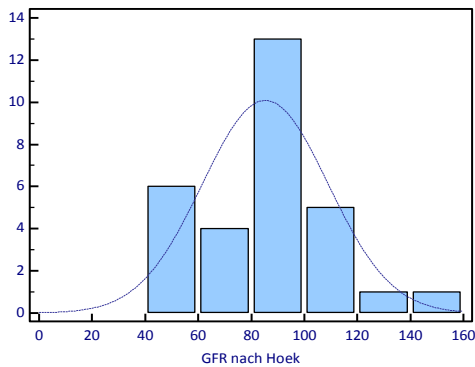


Abbildung 7. Histogramm Hoek

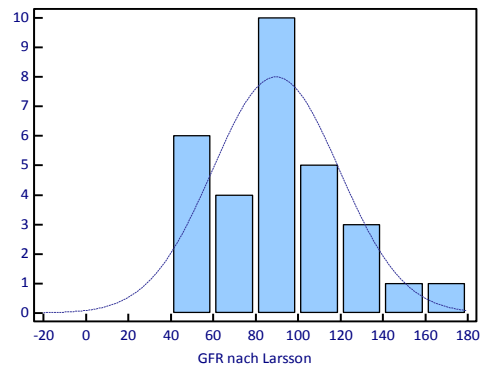


Abbildung 8. Histogramm Larsson

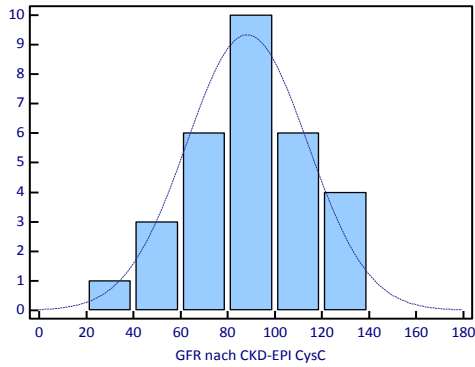


Abbildung 9. Histogramm CKD-EPI CysC

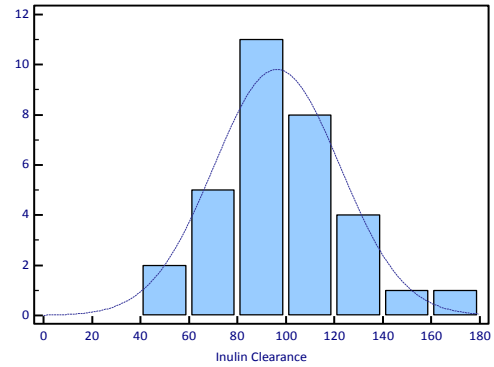


Abbildung 10. Histogramm Inulin

Tabelle 19. Ergebnisse des Shapiro Wilks Tests

Shapiro-Wilks	
Cockroft-Gault	0,71
MDRD 4	0,90
CKD-EPI Kreatinin	0,01
CKD-EPI CreaCysC	0,51
Hoek	0,57
Larsson	0,34
CKD-EPI Cys C	0,46
Inulin-Clearance	0,89

Die Formeln nach Cockroft-Gault ($p=0,71$), MDRD4 ($p=0,90$), CKD-EPI CreaCysC ($P=0,51$), Hoek ($p=0,57$), Larsson ($p=0,34$), CDK-EPI CysC ($p=0,46$) und die Inulin-Clearance ($p=0,89$) sind normalverteilt. Einzig die Formel nach CDK-EPI Kreatinin ($p=0,01$) führt zu nicht normalverteilten Ergebnissen.

3.4 Bias, Präzision, Genauigkeit, RMSE

Für jede Näherungsformel wurde Bias, Präzision, Genauigkeit (G-10 und G-30) und der RMSE im Vergleich zur Inulin-Clearance errechnet. Die angegebenen Genauigkeits-Werte sind in Prozent angegeben.

Tabelle 20. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME der gesamten Studienpopulation

	Bias (ml/min/1,73m ²)	Präzision (ml/min/1,73m ²)	G- 10	G- 30	RMSE (ml/min/1,73m ²)
Cockroft-Gault	35	28	6	47	45
MDRD 4	11	22	38	78	24
CKD-EPI Kreatinin	6	21	41	81	21
CKD-EPI CreaCysC	-1	13	60	93	13
Hoek	-11	12	43	93	16
Larsson	-6	13	53	93	15
CKD-EPI Cys C	-8	14	47	97	16

Dabei zeigte sich eine Überschätzung der GFR durch die Formeln nach CG, MDRD4 und CKD-EPI (35 vs. 11 vs. 6ml/min/1,73m²). Diese drei Formeln zeigten sowohl in der Präzision (28 vs. 22 vs. 21ml/min/1,73m²) als auch im RMSE (45 vs. 24 vs. 21ml/min/1,73m²) die schlechtesten Werte. Die Formeln nach Hoek, Larsson und CKD-EPI Cys C unterschätzen die GFR im Vergleich zur Inulin-Clearance (-11 vs. -6 vs. -8ml/min/1,73m²). Die Formel nach CKD-EPI CreaCysC erzielte mit einem Bias von -1ml/min/1,73m² und einem RMSE von 13ml/min/1,73m² die besten Ergebnisse. Vergleicht man die Genauigkeit so erreichen die Formeln nach CKD-EPI CreaCysC, Hoek, Larsson und CDK-EPI CysC alle eine G-30 von über 90%.

3.4.1 Kontrollgruppe

Die nachfolgende Tabelle zeigt Bias, Präzision, Genauigkeit innerhalb 10% bzw. 30% und RMSE für die jeweiligen Näherungsformeln im Vergleich zur Inulin-Clearance bei der Kontrollgruppe (n=17).

Tabelle 21. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME der Kontrollgruppe

	Bias (ml/min/1,73m ²)	Präzision (ml/min/1,73m ²)	G- 10	G- 30	RMSE (ml/min/1,73m ²)
Cockroft-Gault	0	21	12	94	21
MDRD 4	-13	12	18	100	18
CKD-EPI Kreatinin	-5	11	41	100	12
CKD-EPI CreaCysC	6	10	59	88	12
Hoek	16	21	18	76	26
Larsson	28	25	35	47	38
CKD-EPI Cys C	13	12	47	82	18

Vergleicht man die Resultate der Näherungsformeln mit denen der Inulin-Clearance bei der Kontrollgruppe, zeigen die Formeln nach MDRD4 und CDK-EPI Kreatinin eine Unterschätzung der GFR (-13 vs. -5ml/min/1,73m²), die Formeln nach CKD-EPI CreaCysC, Hoek, Larsson, CKD-EPI Cys C eine Überschätzung der GFR (6 vs. 16 vs. 28 vs. 13ml/min/1,73m²). Die Formel nach Larsson zeigte die schlechteste Präzision (25ml/min/1,73m²), die schlechteste G-30 (47%) und die schlechteste RMSE (38ml/min/1,73m²).

3.4.2 Child's A

Die Nährungsformeln wurden getrennt nach Child-Pugh-Score ausgewertet und in Tabelle 19 bis 21 dargestellt.

Tabelle 22. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME Child's A (n=18)

	Bias (ml/min/1,73m ²)	Präzision (ml/min/1,73m ²)	G- 10	G- 30	RMSE (ml/min/1,73m ²)
Cockroft-Gault	31	23	11	61	38
MDRD 4	4	21	50	83	22
CKD-EPI Kreatinin	0	22	50	83	22
CKD-EPI CreaCysC	-3	14	61	94	14
Hoek	-12	12	56	94	17
Larsson	-5	14	67	94	15
CKD-EPI Cys C	-7	13	56	100	15

Vergleicht man die Nährungsformeln getrennt nach dem Child-Pugh-Score zeigen die Formeln nach CG und MDRD4 eine Überschätzung der GFR (31 vs. 4ml/min/1,73m²), die Formeln nach CKD-EPI CreaCysC, Hoek, Larsson und CKD-EPI Cys C eine Unterschätzung (-3 vs. -12 vs. -5 vs. -7) bei der Child-Pugh A Gruppe. Die Formel nach CG erzielte in allen Bereichen die schlechtesten Werte mit einer Präzision von 23ml/min/1,73m², einer G-10 von 11%, einer G-30 von 61% und einem RMSE von 38ml/min/1,73m².

3.4.3 Child's B

Tabelle 23. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME Child's B (n=9)

	Bias (ml/min/1,73m ²)	Präzision (ml/min/1,73m ²)	G- 10	G- 30	RMSE (ml/min/1,73m ²)
Cockroft-Gault	43	32	0	33	54
MDRD 4	18	19	22	78	26
CKD-EPI Kreatinin	15	18	22	78	23
CKD-EPI CreaCysC	7	9	50	88	11
Hoek	-4	10	38	100	11
Larsson	-1	9	50	100	9
CKD-EPI Cys C	-1	10	50	100	10

Innerhalb der Gruppe der Child-Pugh B Patienten zeigten die Formeln nach CG, MDRD4, CKD-EPI Kreatinin und CKD-EPI CreaCysC eine Überschätzung der GFR (43 vs. 18 vs. 15 vs. 7ml/min/1,73m²), die Formeln nach Hoek, Larsson, CKD-EPI Cys C eine Unterschätzung der GFR (-4 vs. -1 vs. -1ml/min/1,73m²). Die Formeln nach Larsson und CKD-EPI Cys C zeigten die besten Ergebnisse mit einer Präzision von jeweils 1ml/min/1,73m², einer G-10 von 50%, einer G-30 von 100% und einem RMSE von 9 bzw. 10ml/min/1,73m². Keines der Resultate der Formel nach CG lag innerhalb des G-10 Bereiches und 33% innerhalb des G-30 Bereiches. Mit einem RMSE von 54ml/min/1,73m² zeigte die Formel nach CG das schlechteste Ergebnis.

3.4.4 Child's C

Tabelle 24. Bias, Präzision, Genauigkeit und RSME Child's C (n=5)

	Bias (ml/min/1,73m ²)	Präzision (ml/min/1,73m ²)	G- 10	G- 30	RMSE (ml/min/1,73m ²)
Cockroft-Gault	36	32	0	20	48
MDRD 4	22	16	20	60	27
CKD-EPI Kreatinin	13	5	40	80	14
CKD-EPI CreaCysC	-8	6	75	100	10
Hoek	-20	7	0	75	21
Larsson	-21	7	0	75	22
CKD-EPI Cys C	-24	7	0	75	25

In der Gruppe der Child-Pugh C Patienten überschätzten die Formeln nach CG, MDRD4 und CKD-EPI Kreatinin die GFR (36 vs. 22 vs. 13ml/min/1,73m²), die Formeln nach CKD-EPI CreaCysC, Hoek, Larsson und CKD-EPI Cys C unterschätzten die GFR (-8 vs. -20 vs. -22 vs. -24ml/min/1,73m²). Keines der Resultate der Formeln nach CG, Hoek, Larsson und CKD-EPI Cys C lag im G-10 Bereich. Die CKD-EPI CreaCysC Formel erreicht mit einer G-10 von 75% und einer G-30 von 100% die besten Ergebnisse. Der RMSE war bei der Formel nach CG am schlechtesten (48ml/min/1,73m²), bei der Formel nach CKD-EPI CreaCysC am besten (10ml/min/1,73m²)

3.5 Signifikanzüberprüfung

Ein verbundener Student's T-test (bzw. ein Wilcoxon Test im Fall nicht normalverteilter Daten) wurde angewandt, um die Differenzen der Ergebnisse der jeweiligen Näherungsformeln im Vergleich zur Inulin-Clearance auf Signifikanz zu überprüfen.

Tabelle 25. Vergleich Näherungsformeln mit der Inulin-Clearance

	Bias	Standard- abweichung	p-Wert
CG vs. Inulin	35	28	<0,01
MDRD vs. Inulin	11	22	0,01
CKD-EPI vs. Inulin	6	21	0,04
CKD-EPI CreaCysC vs. Inulin	1	13	0,72
Hoek vs. Inulin	-11	12	<0,01
Larsson vs. Inulin	-6	13	0,01
CKD-EPI CysC vs. Inulin	-8	14	<0,01

Die Formeln nach CG, MDRD, CKD-EPI, Hoek, Larsson, und CKD-EPI CysC lieferten signifikant unterschiedliche Mittelwerte. Einzig die Formel nach CKD-EPI CreaCysC ($p=0,72$) ergaben keinen signifikanten Unterschied bei den Mittelwerten.

3.6 Bland-Altman-Plots

Die Ergebnisse der verschiedenen Nährungsformeln wurden mit der Inulin-Clearance anhand eines Bland-Altman Plot (BAP) verglichen. Der BAP der Formeln nach CG verdeutlicht die generelle Überschätzung der GFR im Vergleich zur Inulin-Clearance. Diese systemische Abweichung nimmt mit steigender GFR zu. Die Formel nach MDRD überschätzt ebenfalls die GFR, die systemische Abweichung nimmt jedoch mit steigender GFR ab. Die Formel nach CKD-EPI Kreatinin zeigt im Mittel eine Überschätzung der GFR, besonders bei Werten $<110\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$, jedoch bei Werten $>110\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ eine Unterschätzung. Bei der Formel nach CKD-EPI Crea CysC liegt die Nulllinie fast auf der blauen Linie, entsprechend der generell geringen Unterschätzung der GFR von $0,9\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$. GFR Werte $<100\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ werden tendenziell überschätzt, GFR Werte $>100\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ unterschätzt.

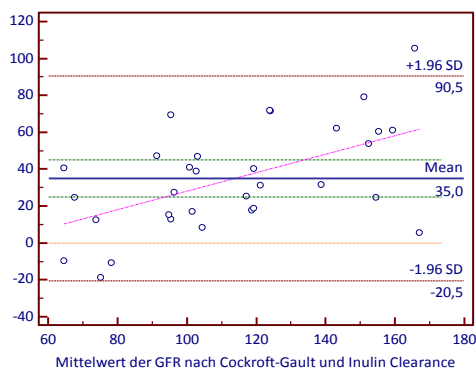


Abbildung 11. BAP CG vs. Inulin

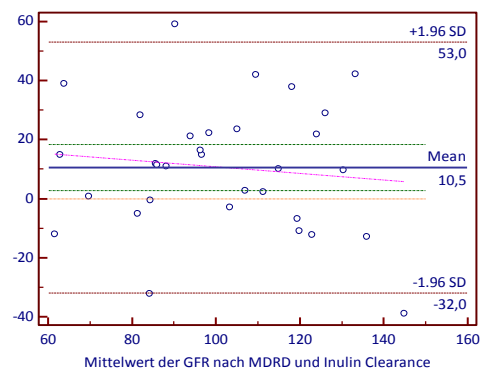


Abbildung 12. BAP MDRD vs. Inulin

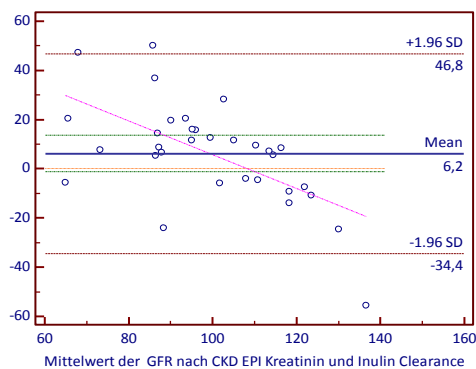


Abbildung 13. BAP CKD-EPI vs. Inulin

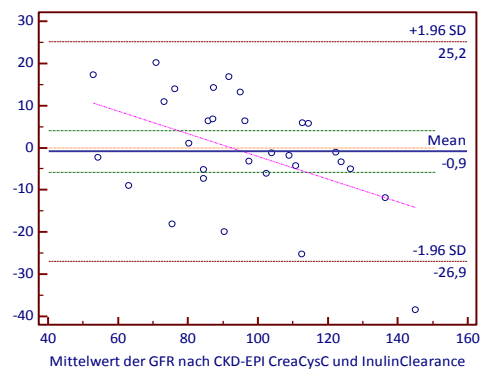


Abbildung 14. BAP CKD-EPI CreaCysC vs. Inulin

Die Formel nach Hoek zeigt eine generelle Unterschätzung der GFR, welche mit steigender GFR zunimmt. Die Formel nach Larsson unterschätzt ebenfalls die GFR, die Abweichung wird jedoch mit steigender GFR geringer. Bei Werten $>150\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ kann eine tendenzielle Überschätzung erfolgen. Die CKD-EPI Cys C Formeln unterschätzt, gleich wie die beiden anderen Cystatin C-basierten Formel, generell die GFR. Mit steigender GFR steigt auch die Abweichung.

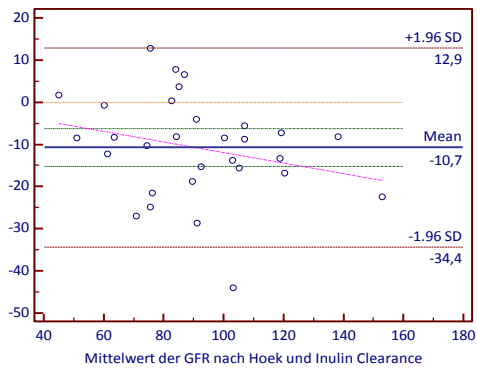


Abbildung 15. BAP Hoek vs. Inulin

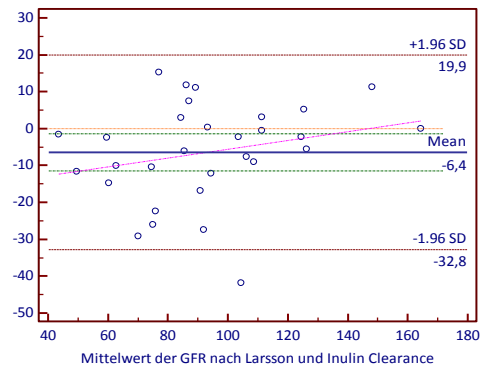


Abbildung 16. BAP Larsson vs. Inulin

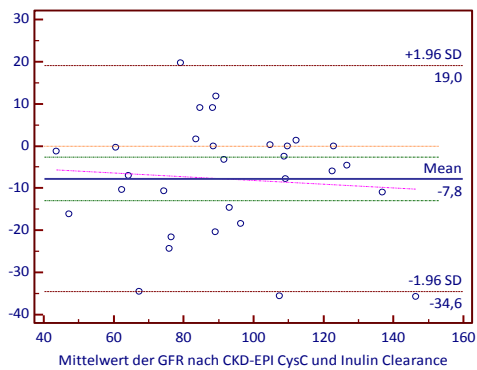


Abbildung 17. BAP CKD-EPI CysC vs Inulin

4 Diskussion

Alle 32 Patienten/Innen unserer Studie wiesen eine normale bzw. verringerte Nierenfunktion ($>60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) ermittelt durch die CKD-EPI Formel auf. Lediglich zwei dieser Patienten/Innen zeigten anhand der Inulin-Clearance eine Nierenfunktion $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Während die Cystatin C-basierenden Formeln in der Lage waren diese beide Patienten/Innen korrekt zu identifizieren, scheiterten die Kreatinin-basierenden Formeln hier.

4.1 Kreatinin-basierte Berechnung der GFR im Vergleich zur Inulin-Clearance

Die Kreatinin-basierenden Formeln liefern im Durchschnitt höhere GFR Werte als die Inulin-Clearance. Besonders die Formel nach CG lieferte ungenaue Ergebnisse mit einer durchschnittlichen Überschätzung der GFR von $35\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ und eine Präzision von $28\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ im Vergleich zur Inulin-Clearance. Dabei lagen nur 2 von 32 Resultaten innerhalb von 10% der Ergebnisse der Inulin-Clearance. Ein Grund für diese grobe Überschätzung der GFR könnte die Inkludierung der Körpermasse sein. Aszites und Ödeme können zu einer Überschätzung der Körpermasse und somit zu einer erhöhten GFR führen⁽⁵⁰⁾.

Die anderen beiden Kreatinin-basierenden Formeln (MDRD4 und CKD-EPI) erzielten mit einem Bias von 11 bzw. $6\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ und einer Präzision von 22 bzw. $21\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ebenfalls unpräzise Resultate. Beide Formeln erzielten ähnliche Ergebnisse bei der Genauigkeit. So lagen nur 12 von 32 Resultaten innerhalb von 10% und 25 von 32 Resultaten innerhalb von 30% der Ergebnisse der Inulin-Clearance. Von den 14 Patienten/Innen die laut Inulin-Clearance eine GFR zwischen 60 und $89\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ aufwiesen, konnten jeweils nur 3 Patienten/Innen richtig identifiziert werden. Patienten/Innen mit einer GFR über $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ wurden nahezu zur Gänze richtig identifiziert.

Eine Studie von Rognant et al. verglich die Formeln nach CG und MDRD4 bei 148 Patienten/Innen mit alkoholinduzierter Leberzirrhose mit der Inulin-Clearance. Dabei zeigte sich analog zu unseren Daten eine Überschätzung der GFR durch die Formel nach

CG ($22 \pm 20\text{ml/min/1,73m}^2$) und MDRD4 ($23 \pm 23\text{ml/min/1,73m}^2$)⁽⁵¹⁾. Skluzacek et al. konnte in einer Studie bei 19 Patienten/Innen eine Überschätzung der GFR durch die MDRD4 Formel von 19ml/min/1,73m^2 feststellen(52). Cholongitas et al. fanden bei 38 Patienten/Innen ebenso eine Überschätzung der GFR durch die Formel nach MDRD4 (15ml/min/1,73m^2)(53). Eine Studie von Poge et al. ergab eine Überschätzung der GFR durch CG von 52ml/min/1,73m^2 und MDRD von 44ml/min/1,73m^2 . Bei dieser Studie war die durchschnittliche GFR mit 28ml/min/1,73m^2 jedoch deutlich niedriger als in unserem Patientenkollektiv (96ml/min/1,73m^2) (54).

Im Gegenteil dazu zeigte eine Studie von Gonwa et al. eine Unterschätzung der GFR anhand der Formeln nach CG (-9ml/min/1,73m^2) und MDRD4 (-7ml/min/1,73m^2). Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede könnte die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulation sowie die Verwendung von Iothalamate als Referenzmarker sein sein.

4.2 Cystatin C-basierte Berechnung der GFR im Vergleich zur Inulin-Clearance

Die Cystatin C-basierenden Formeln ergaben im Durchschnitt Werte, die um ca. $6\text{-}10\text{ml/min/1,73m}^2$ niedriger waren als die entsprechenden Resultate der Inulin-Clearance. Alle Formeln erzielten, gemessen anhand der Präzision, Genauigkeit 30% und RMSE, ähnliche Ergebnisse. Nur bei der Genauigkeit 10% zeigte die Formeln nach Larsson mit 16 von 30 Ergebnissen innerhalb des Bereiches einen leichten Vorteil gegenüber den Formeln nach Hoek und CKD-EPI. Anhand der Präzision, Genauigkeit und RMSE zeigten die Cystatin C Formeln bessere Ergebnisse als die Kreatinin-basierenden Näherungsformeln. Es konnten mehr Patienten/Innen mit einer GFR zwischen 60 und 89ml/min/1,73m^2 identifiziert werden als mit den Kreatinin-basierenden Formeln, jedoch wurden auch mehr falsch positive Ergebnisse erzielt und weniger Patienten/Innen mit einer normalen Nierenfunktion identifiziert. In den Bland-Altman-Plots zeigten alle Cystatin C-basierten Formeln einen hohen systemischen Fehler im GFR Bereich zwischen 70 und 100ml/min/1,73m^2 .

In einer Studie von Slack et al. zeigte sich eine Überlegenheit der Cystatin C-basierten Formeln gegenüber den Kreatinin-basierenden Formeln bei Patienten/Innen mit einer

GFR $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ⁽⁵⁵⁾. Eine andere Studie von Xirouchakis et al. beschreibt wiederum eine Überschätzung der Cystatin C Formel im Vergleich zur Bestimmung mit Cr-EDTA Clearance ⁽⁵⁶⁾.

Die kombinierte Kreatinin-Cystatin C Formel nach CKD-EPI erzielte mit einem Bias von $-1\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ und einem RMSE von $13\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ die besten Ergebnisse unter den Näherungsformeln. 18 von 30 Ergebnissen lagen im G-10 Bereich, 28 von 30 im G-30 Bereich. In den Bland-Altman-Plots zeigte sich jedoch eine hohe systematische Abweichung.

Eine Studie aus 2013 untersuchte die Genauigkeit der neuen CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C Formel. Dabei zeigte sich analog zu unseren Daten, dass diese Formel verglichen mit anderen Kreatinin und Cystatin C-basierenden Formeln anhand von Bias, Präzision, Genauigkeit und RMSE die besten Resultate erzielte ⁽³⁶⁾.

Betrachtet man das Patientenkollektiv getrennt nach dem CPS, so fällt vor allem die grobe Unterschätzung der GFR bei Patienten/Innen mit Child-Pugh C durch die Cystatin C-basierenden Formeln auf. Diese lagen im Durchschnitt bei ca. $-20 - 25\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Die mittleren Cystatin C Konzentration lag mit $1,25\text{mg}/\text{l}$ deutlich höher als bei der gesamten Studienpopulation ($0,96\text{mg}/\text{l}$) bzw. bei der Kontrollgruppe ($0,69\text{mg}/\text{l}$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Cystatin C Konzentrationen konnte für alle Child-Pugh Stadien im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Im Vergleich dazu war die mittlere Kreatininkonzentration bei den Patienten mit Child-Pugh C mit $0,66\text{mg}/\text{dl}$ niedriger als bei der gesamten Studienpopulation mit $0,76\text{mg}/\text{dl}$ und bei der Kontrollgruppe mit $0,80\text{mg}/\text{dl}$. Dies korreliert mit Annahme, dass bei Leberzirrhotikern durch verschiedene Umstände die Produktion von Kreatinin vermindert bzw. die Ausscheidung von Kreatinin erhöht ist und erniedrigte Kreatininkonzentrationen im Blut nachweisbar sind.

4.3 Kontrollgruppe

Vergleicht man die Nährungsformeln der Studienpopulation mit der Kontrollgruppe der lebergesunden Nierenlebendspender zeigen sich gegenteilige Ergebnisse. Die Kreatinin-basierenden Formeln lieferten im Durchschnitt GFR Werte, die niedriger waren als die Ergebnisse der Inulin-Clearance, während die Cystatin C-basierenden Formeln höhere Werte lieferten.

4.4 Schlussfolgerung

Zusammengefasst liefern sämtliche Nährungsformeln Ergebnisse mit einer hohen systematischen Abweichung. Diese Abweichung nimmt mit Fortschreiten der Leberzirrhose zu. Die Inulin-Clearance als Goldstandard zur genauen Beurteilung der Nierenfunktion erscheint daher unerlässlich in der Diagnostik der Nierenfunktion bei Patient/Innen mit Leberzirrhose.

In unserer Studie zeigte sich der Trend zu einer erhöhten Cystatin C Konzentration und erniedrigten Kreatininkonzentration in fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose. Ein Grund für die erniedrigte Kreatininkonzentration stellt mit hoher Wahrscheinlichkeit die zunehmende Malnutrition in fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose dar⁽⁵⁷⁾. Die Bestimmung von Cystatin C bei gesunden Patienten/Innen stellte sich in dieser Studie als nicht hilfreich heraus und zeigte eine Überschätzung der Nierenfunktion.

Diese Studie verfügte über mehrere Stärken und Schwächen. Als Stärke ist die Bestimmung der Nierenfunktion über eine Bolus Injektion mit Inulin zu nennen. Diese Methode gilt als der derzeitige Goldstandard in der Bestimmung der Nierenfunktion. In Studien zeigte sich eine hohe Korrelation in der Bestimmung der Nierenfunktion mittels Inulin und Iohexol⁽⁵⁸⁾, die Bestimmung mit 51cr-EDTA zeigte jedoch eine Unterschätzung der GFR⁽⁵⁹⁾. Zudem wurde die Kreatininkonzentration nach dem IDMS rückführbaren Verfahren bestimmt. Dieses international standardisierte Verfahren weist eine höhere Genauigkeit bei der Bestimmung der Kreatininkonzentration auf. Als Schwäche sind die geringe Anzahl an Patienten/Innen und der hohe Anteil an Männern und alkoholbedingten Leberzirrhosen zu nennen. Bei der Beurteilung der Studie muss dies

berücksichtigt werden. Die Unterschätzung der GFR durch Cystatin C bei Patienten mit Child-Pugh C muss bei einer größeren Anzahl an Patienten evaluiert werden.

Die Beurteilung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation durch die Inkludierung der Serum-Kreatininkonzentration in den MELD Score ist im Hinblick einer sinkenden Konzentration mit Fortschreiten der Leberzirrhose als kritisch zu betrachten. Durch diese Umstände könnten Patienten/Innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose bei der Vergabe der Spenderorgane benachteiligt werden. Wie schon in einer Studie gezeigt wurde, betrifft dies besonders Frauen, da die Kreatininkonzentration geschlechtsabhängig und bei Frauen generell geringer als bei Männern ist⁽⁶⁰⁾. Dies hat eine erhöhte Mortalität bei Frauen zur Folge⁽⁶⁰⁾. Cystatin C als geschlechtsunabhängiger Marker könnte zu einer faireren Verteilung der Spenderorgane führen. Eine Studie von Finkenstedt et al. zeigte jedoch keine signifikante Verbesserung der Vorhersagekraft durch den Ersatz von Kreatinin durch Cystatin C im MELD Score⁽⁶¹⁾. Myers et al. untersuchten bei 40393 Patienten/Innen auf der Transplantationliste ob sich die Vorhersagekraft des MELD Score durch die Inkludierung der GFR (ermittelt durch die MDRD4 Formel) verbessern lässt. Auch diese Änderung im MELD Score konnte die Mortalitätsvorhersage nicht verbessern⁽⁶²⁾. Der MELD-Natrium Score, entwickelt von der *Mayo Clinic* 2008, konnte in einer Studie die 3- bzw. 6-Monate Sterberate besser vorhersagen als der MELD Score. Derzeit fehlen Studien, die zeigen ob der Ersatz von Kreatinin durch die GFR, ermittelt durch die Inulin-Clearance, die Vorhersagekraft des MELD Scores verbessern kann.

Gerade bei Patienten/Innen mit Leberzirrhose ist die Einschätzung der Mortalität anhand von drei Kriterien, wie beim MELD Score (INR, Kreatinin und Bilirubin), äußerst schwierig. Die Inkludierung von Albumin könnte die Aussagekraft des MELD Scores verbessern und dazu beitragen, die Verteilung der Spenderorgane für beide Geschlechter fairer zu gestalten.

Der Vergleich der derzeit verfügbaren Näherungsformeln mit der Inulin-Clearance bei Patienten mit Leberzirrhose zeigt, dass sämtliche Formeln eine hohe systemische Abweichung aufweisen. Eine neue Formel speziell für Patienten mit Leberzirrhose wäre sowohl in Hinsicht auf Therapie als auch auf Prognose wichtig. Hierfür wäre eine groß angelegte Studie mit einer erhöhten Anzahl an Patienten notwendig, die es zudem ermöglicht, die Näherungsformel besser anhand der Child-Pugh Stadien zu vergleichen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Gerd Herold editor. **Innere Medizin 2012**. : Herold, Gerd; 2012.
- (2) Böcker, Helmut Denk, Philipp U. Heitz, Holger Moch Werner. Pathologie. : Urban & Fischer bei Elsev.
- (3) European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010 Sep;53(3):397-417.
- (4) Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012 Oct;32(9):1407-1414.
- (5) GUPEA: Liver cirrhosis-epidemiological and Clinical Aspects. Available at: <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/10132>. Accessed 6/23/2013, 2013.
- (6) Pinzani M. Noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis: a window open on the future? *Hepatology* 2011 Oct;54(4):1476-1477.
- (7) Tannapfel A. Hepatitis&More - 2012/1 - Invasive Fibrosediagnostik. Available at: <http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2012-1/invasive-fibrosediagnostik.shtml>. Accessed 8/8/2013, 2013.
- (8) Lörke, J. Erhardt, A. Vogt, C. Häussinger, D. **Non-Invasive Investigation of Liver Cirrhosis**. *Dtsch Arztebl* 2007;104(24):1752.
- (9) Rosenberg PM. Hepatitis C: a hepatologist's approach to an infectious disease. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 15;33(10):1728-1732.
- (10) Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 Dec;38(6):1449-1457.
- (11) Stauber R. **Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien**. *J GASTROENTEROL HEPATOL ERKR* 2009;7(4).
- (12) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973 Aug;60(8):646-649.
- (13) Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J Gastroenterol* 2011 May 14;17(18):2273-2282.
- (14) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003 Jan;124(1):91-96.

- (15) Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010 Apr;52(4):605-613.
- (16) K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002(39 (2, Sup)).
- (17) Bienholz A, Feldkamp T, Kribben A, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Acute kidney injury. *Dtsch Med Wochenschr* 2013 Jun;138(23):1229-1232.
- (18) Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008 Dec;48(6):2064-2077.
- (19) Ginès P, Schrier RW. Renal Failure in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361(13):1279 <last_page> 1290.
- (20) Garcia-Tsao G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120(3):726 <last_page> 748.
- (21) Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007 Sep;133(3):818-824.
- (22) Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002 Apr;122(4):923-930.
- (23) Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* 2008 Dec;84(998):662-670.
- (24) Lee JP, Heo NJ, Joo KW, Yi NJ, Suh KS, Moon KC, et al. Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Aug;25(8):2772-2785.
- (25) Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004 Jan;40(1):140-146.
- (26) Locke JE, Warren DS, Singer AL, Segev DL, Simpkins CE, Maley WR, et al. Declining outcomes in simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era: ineffective usage of renal allografts. *Transplantation* 2008 Apr 15;85(7):935-942.
- (27) Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993 Jul;105(1):229-236.
- (28) Wadei H. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;Feb;33((1)):55-69.

- (29) Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jimenez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005 Jun;41(6):1282-1289.
- (30) Glasscock RJ. The GFR Decline with Aging: A Sign of Normal Senescence, Not Disease. *Nephrology Times* 2009;2(9):6-8.
- (31) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
- (32) Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, Nair D, Thomas M, Patch D, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis - difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Oct 1;26(7):969-978.
- (33) Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev* 2011 May;32(2):75-79.
- (34) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16;130(6):461-470.
- (35) Poge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005 Jun;5(6):1306-1311.
- (36) Mindikoglu AL, Dowling TC, Weir MR, Seliger SL, Christenson RH, Magder LS. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 2013 Jun 6.
- (37) Zitta S, Auپرich M, Holzer H, Reibnegger G. Cystatin C concentration and glomerular filtration rate. *Lancet* 2001 Feb 24;357(9256):635.
- (38) Zitta S, Estelberger W, Holzer H, Lipp RW, Oettl K, Reibnegger G. Pitfalls of single-sample determination of renal clearance. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Dec;17(12):2239-2243.
- (39) Slack A, Yeoman A, Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. *Crit Care* 2010;14(2):214.
- (40) Cocchetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance. *Ther Drug Monit* 1983 Jun;5(2):161-168.
- (41) Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004 Feb;10(2):301-309.

- (42) Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008 Mar;51(3):395-406.
- (43) Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Nov;3(6):1777-1785.
- (44) Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010 Nov;48(11):1619-1621.
- (45) Orlando R, Floreani M, Padriani R, Palatini P. Determination of inulin clearance by bolus intravenous injection in healthy subjects and ascitic patients: equivalence of systemic and renal clearances as glomerular filtration markers. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Dec;46(6):605-609.
- (46) Godfrey K. *Compartmental models and their application*. : London ; Academic Press, 1983.
- (47) Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012 Jul 5;367(1):20-29.
- (48) Hoek FJ. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;18(10):2024 <last_page> 2031.
- (49) Larsson, Grubb, Hansson. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(1):25 <last_page> 30.
- (50) Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003 Feb;41(2):269-278.
- (51) Rognant N, Bacchetta J, Dubourg L, Ahmed SN, Radenne S, Dumortier J, et al. What is the best alternative to inulin clearance to estimate GFR in patients with decompensated alcoholic cirrhosis? *Nephrol Dial Transplant* 2010 Nov;25(11):3569-3575.
- (52) Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, 3rd, Riley DJ, Lee S, Pergola PE. Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2003 Dec;42(6):1169-1176.
- (53) Cholongitas E, Xirouchakis E, Garcovich M, Burroughs AK. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010 Sep;53(3):589.
- (54) Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Mar;21(3):660-664.

(55) Slack AJ, McPhail MJ, Ostermann M, Bruce M, Sherwood R, Musto R, et al. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis--an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 May;37(10):989-997.

(56) Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E, Manousou P, Calvaruso V, Pleguezuelo M, et al. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jan;6(1):84-92.

(57) Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996 Apr;63(4):602-609.

(58) Lindblad HG, Berg UB. Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations. *Acta Paediatr* 1994 Apr;83(4):418-422.

(59) Heath DA, Knapp MS, Walker WH. Comparison between inulin and ⁵¹Cr-labelled edetic acid for the measurement of glomerular filtration-rate. *Lancet* 1968 Nov 23;2(7578):1110-1112.

(60) Mindikoglu AL, Regev A, Seliger SL, Magder LS. Gender disparity in liver transplant waiting-list mortality: the importance of kidney function. *Liver Transpl* 2010 Oct;16(10):1147-1157.

(61) Finkenstedt A, Dorn L, Edlinger M, Prokop W, Risch L, Griesmacher A, et al. Cystatin C is a strong predictor of survival in patients with cirrhosis: is a cystatin C-based MELD better? *Liver Int* 2012 Sep;32(8):1211-1216.

(62) Myers RP, Shaheen AA, Aspinall AI, Quinn RR, Burak KW. Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: assessment of revised MELD including estimated glomerular filtration rate. *J Hepatol* 2011 Mar;54(3):462-470.

