

# AUS DEM LABOR

Strategien zur Vermeidung von Überdiagnose

## Neues bei der Anwendung von herkömmlichen Nierenmarkern

Die Initiative «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) hat 2013 eine neue Klassifikation der chronischen Nierenerkrankungen (CKD) herausgegeben (1). Diese basiert im Wesentlichen auf der Bestimmung der Albuminurie und der Schätzung der glomerulären Filtrationsrate. Im Rahmen der «too much medicine»-Kampagne des British Medical Journal wurde in einem Opinion Paper das Thema der Überdiagnose der CKD angesprochen (2). Der vorliegende Artikel fasst Massnahmen zusammen, mittels derer die Überdiagnose von CKD massgeblich vermindert werden kann.

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) verlaufen progressiv und werden definiert als eine über mehr als 3 Monate anhaltende Abnormität von Nierenfunktion oder Nierenstruktur. CKD werden mit der Untersuchung von Kreatinin im Serum sowie des



Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH  
Liebefeld

Albumin-Kreatinin-Verhältnisses (ACR) im Urin gesucht und eingeteilt. Die Einteilung der CKD richtet sich nach Ausmass der Nierenfunktions-Beeinträchtigung und Albuminurie. Bei 6 G-Stadien, welche durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) definiert werden, und 3 A-Stadien, welche durch die ACR definiert werden, können so 18 verschiedene Zustände resultieren, welche

**TAB. 1** Neue KDIGO-Klassifikation mit definierenden G-Stadien und A-Stadien.

Risikokategorien				Strukturelle Nierenschädigung (Albuminurie): Albuminurie-Kategorie		
Normal	Leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht	Beschreibung Ausprägung		
Beeinträchtigte Nierenfunktion (GFR-Erniedrigung)				A1	A2	A3
GFR-Kategorien	Beschreibung	Ausprägung ml/min/1.73m <sup>2</sup>	<3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	>30 mg/mmol	
G1	Normal oder erhöht	>90	54	2	0.4	
G2	Leicht vermindert	60–89	34	2	0.3	
G3a	Leicht bis moderat vermindert	45–59	5	0.3	0.2	
G3b	Moderat bis schwer vermindert	30–44	1	0.2	0.2	
G4	Schwer vermindert	15–29	0.1	0.1	0.1	
G5	Nierenversagen	<15	0	0	0.1	

Die Farben der einzelnen Stadien bezeichnen die Prognose für einen jeweiligen Patienten. Die Zahlen in den einzelnen Feldern zeigt die ungefähre Prävalenz der einzelnen Stadien in westlichen Ländern wie der Schweiz oder den USA in Prozent. Die Häufigkeiten steigen mit höherem Alter >60 Jahren an. Adaptiert nach (1, 3-5).

mit unterschiedlicher Prognose assoziiert sind (Tabelle 1). Gestützt auf die Risikokategorie werden klinische Massnahmen abgeleitet (z.B. Häufigkeit Monitorisierung, Überweisung zum Nephrologen). Abbildung 1 zeigt, dass rund 10 bis 12% der Bevölkerung an einer CKD mit verminderter Prognose leiden. Der Grossteil der Patienten mit CKD hat eine milde Albuminurie ohne relevante Einschränkung der eGFR oder eine moderate eGFR Einschränkung ohne Albuminurie (1).

### Diskussion um Überdiagnose

Im Rahmen der verschiedenen Initiativen zum restriktiveren Einsatz von Massnahmen in der Medizin (z.B. Choosing wisely, Too much medicine, Smarter Medicine) wurde nun kontradiktorisch diskutiert, ob milde Funktionseinschränkungen überhaupt einen Einfluss auf die Prognose haben. So wurde in Norwegen gezeigt, dass weniger als 1% der Patienten mit einem Stadium G3a ein Nierenersatzverfahren benötigen (6). Im weiteren wurde angeführt, dass bei 12% in der Gesamtbevölkerung betroffener Patienten nur 1/3000 bis 1/5000 pro Jahr ein teures Nierenersatzverfahren benötigt (7). Letztlich würde vor allem auch bei älteren Personen fälschlich ein Stadium 3 angenommen (2, 8). Andererseits konnte gezeigt werden, dass schon ein Stadium 3a sehr wohl Relevanz hat, und zwar auch im Alter und auch für andere Endpunkte als den Nierenersatz (z.B. kardiovaskuläre Endpunkte, Anämie, Knochenkrankung, Medikamententherapie, Auftreten von akuter Nierenschädigung) (9). Zudem würden auch bei anderen häufigen Zuständen schon im asymptomatischen Frühstadium Massnahmen ergriffen, so zum Beispiel bei der Hypertonie, bei der Osteoporose, bei Risikokonstellation für Myokardinfarkt (10). Mit nephroprotektiven Massnahmen können Progression und schädliche Folgen einer CKD verlangsamt respektive minimiert werden (11). Nephroprotektive Massnahmen umfassen eine antiproteinurische Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern, gute Blutdruckkontrolle, Alkalitherapie, Vermeidung von übermässigem Eiweiss- und Salzkonsum, Rauchstopp, sowie die Vermeidung von nephrotoxischen Agentien wie z.B. nichtsteroidalen Entzündungshemmern oder Jod-haltigen Kontrastmitteln (11). Letztlich geht es bei dieser Diskussion darum, ob es vertretbar ist, leicht erhöhte Risiken in der Praxis zu vernachlässigen. Die Perspektive von Patienten und Experten im Gesundheitswesen kann hier auseinanderliegen. Wichtig scheint, dass Patienten gemeinsam mit betreuenden Ärztinnen und Ärzten informiert eine Entscheidung über Massnahmen treffen.

### Akkurate Diagnose der CKD

Um Massnahmen gezielt und wirksam anzuwenden, aber auch zur Verminderung von Schaden durch falsche Diagnosen, erscheint die Verhinderung und Reduktion von Überdiagnose von zentraler Wichtigkeit. Richtlinien erlauben auf dem Gebiet der CKD die Anwendung von 5 Massnahmen, welche die Überdiagnose wirksam vermindern.

#### 1. Gezieltes Screening

Primär ist zu beachten, dass bei symptomfreien Erwachsenen ohne Risikofaktoren für eine CKD kein ungerichtetes Screening durchgeführt werden sollte (12). Tabelle 2 zeigt die für ein gezieltes Screening mit Serumkreatinin und ACR in Frage kommenden Personen auf, so wie sie von US-amerikanischen (KDOQI) und britischen (NICE) Richtlinien identifiziert wurden.

Indikationen für ein Screening auf CKD mit eGFR und ACR gemäss (13)		
TAB. 2	KDOQI 2002	NICE 2008
Diabetes mellitus	X	X
Arterielle Hypertonie	X	X
Alter > 60 Jahre	X	X
Kardiovaskuläre Erkrankung	X	
Positive Familienanamnese Nierenversagen	X	X
Rezidivierende HWI/Harnwegs-obstruktion	X	X
Autoimmune und systemische Erkrankungen	X	X
Nephrotoxische Medikamente	X	
Erniedrigtes Geburtsgewicht	X	
Zustand nach akutem Nierenversagen	X	

#### 2. CKD-EPI anstatt MDRD Gleichung

Für die Schätzung der eGFR können verschiedene Gleichungen herangezogen werden, welche in relativ kurzen Abständen hintereinander in der Literatur erschienen sind (1). Die populärsten Gleichungen hierzu sind die MDRD- und die CKD-EPI Gleichungen. Es konnte gezeigt werden, dass mit der CKD-EPI Gleichung substantiell weniger Personen eine erniedrigte eGFR aufzeigen als mit der MDRD-Gleichung. Im Weiteren erlaubt die CKD-EPI Gleichung signifikant bessere prognostische Aussagen als die MDRD-Gleichung (14). Als zweite Massnahme erscheint für eine Reduktion der Überdiagnose deshalb der Gebrauch der CKD-EPI Gleichung anstatt der MDRD-Gleichung angebracht. Im Internet stehen zur Berechnung der CKD-EPI Gleichung eine Vielzahl an Online-Kalkulatoren zur Verfügung.

#### 3. Cystatin C für CKD Stadium 3aA1

Bei Patienten mit einer Kreatinin-basierten eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> und ohne Albuminurie (Stadium 3aA1) ist es aufgrund der besseren diagnostischen und prognostischen Eigenschaften des neuen Nierenfunktionsmarkers Cystatin C angezeigt, zusätzlich zur Kreatininbestimmung eine Nachverordnung des Cystatin C zu veranlassen. Falls sich in der Cystatin C basierten oder kombiniert Cystatin C/Kreatinin basierten eGFR ebenfalls eine CKD Stadium 3a ergibt, ist das Stadium 3a bestätigt. Ergibt die Cystatin C basiert oder die kombiniert Cystatin C/Kreatinin basierte eGFR einen Wert >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, so ist das G-Stadium entsprechend diesem Resultat zu revidieren und eine Reklassifikation in ein weniger gravierendes Stadium vorzunehmen (1). Damit können rund 20% der Patienten mit einem Kreatinin-basierten Stadium 3a in ein höheres Stadium reklassifiziert werden (15). Als dritte Massnahme zur Reduktion von CKD-Stadium 3a erscheint deshalb eine Messung von Cystatin C bei Patienten mit Stadium 3aA1 angezeigt.

#### 4. Demonstration der Chronizität einer CKD: eGFR

Das Chronizitätskriterium von >3 Monaten zur Definition der CKD wurde arbiträr festgesetzt. Je länger dieses Zeit-Kriterium ausgedehnt wird, umso niedriger wird die Häufigkeit der bestätigt erniedrigten GFR. Es ist deshalb umso wichtiger, beim einzelnen Patienten eine Bestätigungsuntersuchung nach mindestens 3 Monaten durchzuführen bei initialem Verdacht auf CKD, auch wenn diese Bestätigungen in epidemiologischen Studien häufig unterbleiben. Die vierte Mass-

TAB. 3	5 Massnahmen zur wirksamen und Leitlinien-konformen Reduktion der Überdiagnose von CKD
1.)	Screening auf CKD (mittels eGFR und ACR) nur bei Personen mit Risikofaktoren
2.)	Schätzung eGFR mit CKD-EPI anstatt MDRD
3.)	Bestimmung Cystatin C bei CKD Stadium G3aA1
4.)	Demonstration Chronizität eGFR <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> nach mindestens 3 Monaten
5.)	Bestätigung Albuminurie aus 2. Morgenurin

nahme zur Reduktion der Überdiagnose ist deshalb die Wiederholung der eGFR-Untersuchung nach mindestens 3 Monaten.

### 5. Bestätigung der Albuminurie aus 2. Morgenurin

Während bei Serum die Frage nach dem Zeitpunkt der Probennahme weitgehend irrelevant ist, ist dies bei Harnbestimmungen anders. Aus Praktikabilitätsgründen ist zur Diagnostik der CKD eine erste Bestimmung der ACR unabhängig von der Tageszeit im Gelegenheitsurin (Spoturin) vorzunehmen. Fällt das Resultat pathologisch aus, sollte die Bestimmung aus 2 weiteren Materialien im 2. Morgenurin, welche innerhalb eines Zeitraums von 2 Monaten stattfinden sollten, wiederholt werden (16). Sind mindestens 2 der 3 Materialien mit pathologischem Resultat, liegt eine erhöhte ACR vor. Ist höchstens eines der 3 Materialien mit pathologischer ACR, liegt keine Albuminurie vor (1). Es ist wichtig, dass die Wiederholungsuntersuchungen im 2. Mor-

genurin durchgeführt werden, da sich damit die Häufigkeit der Albuminurie um rund 25% vermindert (16).

#### Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH

Labormedizinische Zentren Dr. Risch AG  
Waldeggstrasse 37, 3097 Liebefeld  
lorenz.risch@risch.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Der Autor ist Geschäftsführer des Labormedizinischen Zentrums Dr. Risch in Liebefeld und Chief Medical Officer der Gruppe der Labormedizinischen Zentren Dr. Risch.

**+** **Literatur** am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Durch eine gezielte Auswahl von Risikogruppen und Schätzung der Nierenfunktion kann eine wirksame Verminderung des Testaufwands erzielt werden.
- ◆ Für gewisse Patientengruppen (jene mit initial erniedrigter eGFR oder Albuminurie) ist zusätzlicher Testungsaufwand erforderlich, der bei sachgerechtem Einsatz die Diagnose CKD auf eine solide Basis stellt.
- ◆ Zusätzlich führt dieser sachgerechte Einsatz der Zusatzdiagnostik (durch Demonstration der Chronizität von erniedrigter eGFR und Albuminurie, richtige Materialwahl, Einsatz von Cystatin C bei CKD G3aA1) zu einer wirksamen und zweckmässigen Verminderung der Diagnose CKD. Die 5 Massnahmen zur Reduktion der CKD sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

#### Literatur:

1. Group. KdigoKCW (2013) KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3: 1-150.
2. Moynihan R, Glasscock R, Doust J (2013) Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ* 347: f4298.
3. Forni Ogna V, Ogna A, Ponte B, Gabutti L, Binet I, et al. (2016) Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss Med Wkly* 146: w14313.
4. Risch L, Saely CH, Neyer U, Hoeffle G, Gouya G, et al. (2007) Prevalence of decreased glomerular filtration rate in patients seeking non-nephrological medical care - an evaluation using IDMS-traceable creatinine based MDRD as well as Mayo Clinic quadratic equation estimates. *Clin Chim Acta* 378: 71-77.
5. Tomonaga Y, Risch L, Szucs TD, Ambuhl PM (2013) The prevalence of chronic kidney disease in a primary care setting: a Swiss cross-sectional study. *PLoS One* 8: e67848.
6. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, et al. (2006) Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333: 1047.
7. Levey AS, Coresh J (2012) Chronic kidney disease. *Lancet* 379: 165-180.
8. Glasscock RJ, Winearls C (2008) An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 23: 1117-1121.
9. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, et al. (2013) Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 382: 158-169.
10. Coresh J, Levey AS, Levin A, Stevens P (2013) A stable definition of chronic kidney disease improves knowledge and patient care. *BMJ* 347: f5553.
11. Kistler AD, Wuethrich RP (2015) Chronische Niereninsuffizienz: Welche Therapien können die Progression wirksam verlangsamen? *Swiss Medical Forum* 15: 251-256.
12. Qaseem A, Hopkins RH, Jr., Sweet DE, Starkey M, Shekelle P, et al. (2013) Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 159: 835-847.
13. Hallan SI, Stevens P (2010) Screening for chronic kidney disease: which strategy? *J Nephrol* 23: 147-155.
14. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, et al. (2012) Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 307: 1941-1951.