

## Kreatinin

### Bezeichnung

Kreatinin

### Synonym

Keines

### Handelsname

Keiner

### Pathophysiologie

Chronische Nierenerkrankungen stellen ein weltweites Gesundheitsproblem dar und bringen ein beträchtliches Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Morbidität mit sich. In aktuellen Richtlinien wird eine chronische Nierenerkrankung als Nierenschädigung oder glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 60 mL/min pro 1,73 m<sup>2</sup> über einen Zeitraum von drei oder mehr Monaten ungeachtet der Ursache definiert.

Der Kreatinintest in Serum oder Plasma ist der am häufigsten verwendete Test zur Beurteilung der Nierenfunktion. Kreatinin ist ein Abbauprodukt von Kreatinphosphat im Muskel und wird normalerweise vom Körper in Abhängigkeit von der Muskelmasse in einer ziemlich konstanten Rate hergestellt. Es wird von den Glomeruli filtriert und, unter normalen Bedingungen, von den Tubuli in geringradigem Umfang reabsorbiert. Eine kleine, aber signifikante Menge wird auch aktiv sezerniert. Da Kreatinin im Blut nur bei einem beträchtlichen Schaden der Nephronen ansteigt, ist es zum Nachweis einer Nierenerkrankung im Frühstadium nicht geeignet. Die Bestimmung der endogenen Kreatinin Clearance, die auf der Kreatininkonzentration in Urin und Serum oder Plasma und dem Harnzeitvolumen basiert, stellt einen wesentlich empfindlicheren Test dar, mit dem sich auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) besser abschätzen lässt. Für diesen Test sind eine zeitlich genau befristete Urinprobe (in der Regel 24-Stunden-Sammelurin) sowie eine Blutprobe erforderlich. Da dieser Test jedoch aufgrund des zeitlich festgelegten Sammelns von Urinproben fehleranfällig ist, wurde versucht, die GFR nur auf Grundlage der Serum- oder Plasmakonzentration des Kreatinin mathematisch zu bestimmen (zur GFR-Abschätzung für Erwachsene mittels Formeln siehe auch [hier](#)).

Zusätzlich zur Diagnose und Behandlung von Nierenerkrankungen und Überwachung der Nierendialyse werden Kreatininbestimmungen zur Berechnung der fraktionierten Ausscheidung anderer Urinanalyte (z.B. Albumin, α-Amylase) eingesetzt.

Die Kreatininbestimmungsmethode nach Jaffé erfolgt mit alkalischem Pikrat und existiert in zahlreichen Modifikationen.

Die endogene Kreatinin-Clearance (ECC) bestimmt als Funktionstest die Ausscheidungsfunktion der Niere, das Ergebnis entspricht näherungsweise der GFR. Die GFR – und somit auch die ECC – wird auf die Standard-Körperoberfläche (KO = 1,73 m<sup>2</sup>) normiert.

$$\text{ECC [ml/min] (1,73m}^2) = \frac{\text{Urinkonzentration [mmol/l]} \times \text{Urinvolumen [ml]}}{\text{Plasmakonzentration [mmol/l]} \times \text{Sammeldauer [min]}} \times \frac{1,73 \text{ [m}^2\text{]}}{\text{KO}_{\text{Patient}} \text{ [m}^2\text{]}}$$

Die Plasmakonzentration von Kreatinin steigt bei eingeschränkter Nierenfunktion an. Doch erst bei einer etwa 50-prozentigen Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) überschreitet sie den Referenzbereich (sog. Kreatinin-blinder Bereich).

Die endogene **Kreatinin-Clearance (ECC)** bestimmt als Funktionstest die Ausscheidungsfunktion der Niere. Das Ergebnis entspricht etwa der GFR, allerdings nur näherungsweise.

- Die **Glomeruläre Filtrationsrate** (GFR) gibt das Gesamtvolumen des Primärharns an, das von allen Glomeruli beider Nieren zusammen, in einer definierten Zeiteinheit, produziert wird (ml/min.).
- Die **Clearance** bezeichnet das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz (bei der ECC von Kreatinin) befreit wird (ml/min.).

Die Filtrationskapazität der Nieren z.B. eines Neugeborenen sind geringer als die eines Erwachsenen die GFR in ml/min lässt sich daher nicht direkt vergleichen. Eine GFR von 30 ml/min. ist für ein 3 kg schweres Neugeborenes ausreichend, für einen 75 Kg sicherlich nicht. Es erfolgt daher eine Normierung auf die Körperoberfläche, welche nach Dubois aus Grösse und Gewicht errechnet wird.

Die GFR – und somit auch die ECC – wird auf die Standard-Körperoberfläche (KO = 1,73 m<sup>2</sup>) normiert, das Ergebnis wird als "ml/min./1,73 m<sup>2</sup>" , was "bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73m<sup>2</sup>" bedeutet.

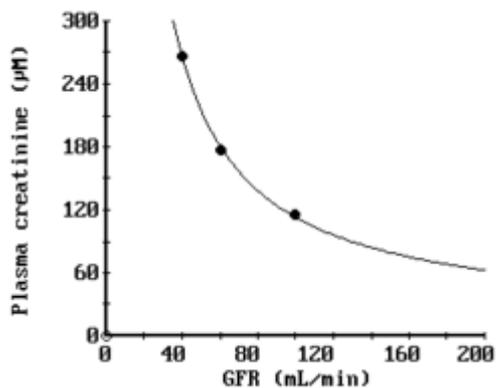
Für die Berechnungen von Medikamentendosierungen wird die GFR/ECC meist in ml/min benötigt. Eine Rückrechnung aus der Angabe, "ml/min.,bezogen auf eine Körperoberfläche von  $1,73^2$  (ml/min./ $1,73 \text{ m}^2$ )" erfolgt nach der Formel:  $GFR/ECC \text{ ml/min.} = (GFR/ECC \text{ in ml/min.}/1,73 \text{ m}^2 * \text{Körperoberfläche})/1,73$ .

Die empirisch ermittelten **MDRD2- und CKD-EPI-Formeln** liefert eine rechnerische Abschätzung der GFR in ml/min./ $1,73 \text{ m}^2$  direkt aus der Plasmakreatinin-Konzentration. Der Zeitverzug und die Ungenauigkeiten, die beim Sammeln des Urins entstehen, sowie die Angabe von Größe und Gewicht für die Normierung entfallen damit.

- Die Plasma-Kreatinin-Konzentration dient zur schnellen Orientierung über die Nierenfunktion.
- Mit der Tagesausscheidung des Kreatinins lässt sich abschätzen, ob das deklarierte Volumen des Sammelurins plausibel ist.
- Die Bestimmung von Kreatinin im Sondermaterial kann zur Differenzierung zwischen Urin und anderen Körperflüssigkeiten dienen.

Die Bestimmung des Kreatinin ist bei grenzwertig bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion nicht aussagekräftig; dieser Bereich wird als "Kreatinblinde Bereich der GFR" benannt.

- Die Kreatinin-Clearance bietet v.a. im Kreatininblinden Bereich der Serum-Konzentration den Vorteil, eine Einschränkung der Nierenfunktion anzuzeigen. Sie wird zur Dosis-Anpassung bei der Therapie mit nephrotoxischen und renal eliminierten Medikamenten verwendet.



- Die MDRD2- oder CKD-EPI-Formel wird als Ersatz für die ECC angewandt, wenn ein Ergebnis der ECC nicht abgewartet werden kann oder nicht gewährleistet ist, dass das Sammeln des 24-Std-Urin zuverlässig erfolgt.
- Das Datenkollektiv für die MDRD2-Formel wurde anhand erwachsener niereninsuffizienter Patienten erhoben und gilt daher primär für Erwachsene mit eingeschränkter GFR (Clearance  $<60 \text{ ml/min}$  bezogen auf eine Körperoberfläche von  $1,73^2$ ), die CKD-EPI-Formel Berechnungsbasis wurde um Daten von Probanden mit normaler Nierenfunktion erweitert und kann deshalb generell zur Berechnung der Nierenfunktion bei Erwachsenen benutzt werden.

Als Alternative zur Kreatininbestimmung bzw. Kreatinin-Clearance verweisen wir auf die Bestimmung des **Cystatin-C**.

## Indikation

Die Plasma-Kreatinin-Konzentration dient zur schnellen Orientierung über die Nierenfunktion. Die Kreatinin-Clearance bietet v.a. im Kreatininblinden Bereich der Serum-Konzentration den Vorteil, eine Einschränkung der Nierenfunktion anzuzeigen. Sie wird zur Dosis-Anpassung bei der Therapie mit nephrotoxischen und renal eliminierten Medikamenten verwendet.

Mit der Tagesausscheidung des Kreatinin lässt sich abschätzen, ob das deklarierte Volumen des Sammelurins plausibel ist.

Bei Punkttaten erlaubt die Bestimmung des Kreatinin den Nachweis einer eventuellen Urinbeimischung (Harnfisteln)

## Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die **Informationen** auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Die endogene Kreatinin-clearance kann gemessen oder berechnet werden. Für die Messung und Normierung auf die Körperoberfläche wird benötigt:

- Urin-Kreatinin
- Plasma-Kreatinin
- Urin-Volumen (mindestvolumen  $1000 \text{ ml}/24 \text{ Stunden}$ , bzw.  $> 80 \text{ ml/Std.}$ )
- Sammeldauer (möglichst  $24 \text{ Std.}$  minimal  $4 \text{ Std.}$ )
- Gewicht

- Grösse

benötigt. Ansonsten erfolgt die Berechnung auf den "Standard-Menschen mit einer Körperoberfläche von 1,73m<sup>2</sup>.

Aus diesen Werten errechnet die ZEKCH die Kreatinin Clearance. Eine Excel-Tabelle zur "Offline-Berechnung" gibt es [hier](#).

Die Berechnung der Clearance aus dem Plasma-Kreatinin ist mit verschiedenen Formeln möglich.

Die ZEKCH berechnet die Kreatinin-Clearance nach der CKD-EPI-Formel.

Eine Excel-Tabelle zur "Offline-Berechnung" mit der CKD-EPI-, MDRD2- und Cockcroft-Gault-Formel finden Sie [hier](#).

Diese Formeln gelten primär für Erwachsene mit eingeschränkter GFR (Clearance <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); für Kinder und Neugeborene kann der Algorithmus von Schwartz (1987) verwendet werden. Die CKD-EPI-Formel ist auch bei normaler Nierenfunktion anwendbar.

### Plasmakreatinin-Konzentration

- Muskelmasse:

Die Plasmakreatinin-Konzentration korreliert mit der Muskelmasse.

Bei langfristig Bettlägerigen ist zu bedenken, dass das Niveau der Plasma-Kreatinin-Konzentration sehr tief liegt und auch bei einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion mit Ergebnissen innerhalb des Referenzbereichs zu rechnen ist.

Bei Nierengesunden sind Ergebnisse über dem Referenzbereich möglich, wenn sie schwere körperliche Arbeit verrichten und/oder kurz zuvor fleischreich gegessen haben.

- Alter:

Mit steigendem Alter bleibt die Plasmakreatinin-Konzentration nahezu unverändert, obwohl die GFR abnimmt. Dies wird mit der abnehmenden Muskelmasse und -aktivität erklärt.

- Ernährung:

Das im Fleisch enthaltene Kreatin wird beim Kochen zu Kreatinin umgewandelt, was sich nach einer sehr fleischreichen Mahlzeit deutlich auswirken kann.

### ECC

- Muskelmasse:

Der Einfluss der Kreatininbildung wird bei der ECC elimiert, weil ein Quotient aus Serum- und Urin-Konzentration gebildet wird.

Die MDRD2-Formel reduziert den Einfluss der Kreatininbildung, indem für Männer ein höherer Faktor angewandt wird als für Frauen. Die individuelle Muskelmasse und -aktivität wird allerdings nicht berücksichtigt. Die MDRD2-Formel unterschätzt die tatsächliche GFR und liefert bei normaler Nierenfunktion fehlerhafte Ergebnisse und ist daher nur im Bereich einer GFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> valide. Letztere Einschränkung wurde mit der CKD-EPI-Formel kompensiert.

### Störfaktoren:

Acetaminophen, N-Acetylcystein und Metamizol können in therapeutischen Dosierungen zu falsch niedrigen Ergebnissen führen. Daher sollte die Blutentnahme vor der Gabe dieser Medikamente, insbesondere von Metamizol, erfolgen.

### Einheit

Plasma: µmol/l.

Urin-Konzentration: mmol/l.

Tagesausscheidung: mmol/d

ECC: ml/min bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73<sup>2</sup> (ml/min./1,73 m<sup>2</sup>); bzw. ml/min .

### Probenmaterial

**Im Plasma** Li-Heparin-Plasma entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



**Im Spontanurin** entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



## Im Sammelurin (ECC):



Bitte ein Aliquot in Standard-Probenentnahmeröhrchen in das Labor versenden:



Bitte notieren Sie das Gesamtvolumen und die Sammeldauer bei der Anforderung.

**Im Sondermaterial** entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



## Referenzbereiche

**Seit dem 5.10.2010:**

Die Referenzbereiche sind alters- und geschlechtsabhängig

Orientierend gilt für Erwachsene:

### Plasma

weiblich 44 - 80  $\mu\text{mol/l}$

männlich 62-106  $\mu\text{mol/l}$

### Urin-Konzentration (UK)

weiblich <40 J 1,4 - 28,9 mmol/l

männlich <40 J 2,1 - 34,7 mmol/l

>40 J. 1,3 - 24,6 mmol/l

>40 J. 1,9 - 29 mmol/l

### Tagesausscheidung

weiblich 7-14 mmol/d

männlich 9-21 mmol/d

**ECC** (bezogen auf eine Körperoberfläche von  $1,73^2$ )

95-160 ml/mi

## Quellen:

**Plasma:** Packungsbeilage Roche, CREJ2,2010-04, V11=> Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference Range and Method Comparison Studies for Enzymatic and Jaffee Creatinine Assays in Plasma and Serum and Early Morning Urin. Clin Lab 2000;46:53-55.

**Urinkonzentration:** Tietz, Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th edition, S. 318

**Tagesausscheidung:** Packungsbeilage Roche, CREJ2,2010-04, V11=>Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine extraction and creatinine clearance with enzymatic and a modified Jaffee method. Clin Chim Acta 2004;344:137-148.

**Kreatinin-Clearance (ECC):** L. Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005, S. 541.

21	bis	75	männlich	0 Monat(e)	bis	1 Monat(e)
21	bis	75	weiblich	0 Monat(e)	bis	1 Monat(e)
15	bis	37	männlich	1 Monat(e)	bis	1 Jahr
15	bis	37	weiblich	1 Monat(e)	bis	1 Jahr
21	bis	36	männlich	1 Jahr	bis	3 Jahre

21	bis	36	weiblich	1 Jahr	bis	3 Jahre
27	bis	42	männlich	3 Jahre	bis	5 Jahre
27	bis	42	weiblich	3 Jahre	bis	5 Jahre
28	bis	52	männlich	5 Jahre	bis	7 Jahre
28	bis	52	weiblich	5 Jahre	bis	7 Jahre
35	bis	53	männlich	7 Jahre	bis	9 Jahre
35	bis	53	weiblich	7 Jahre	bis	9 Jahre
34	bis	65	männlich	9 Jahre	bis	11 Jahre
34	bis	65	weiblich	9 Jahre	bis	11 Jahre
46	bis	70	männlich	11 Jahre	bis	13 Jahre
46	bis	70	weiblich	11 Jahre	bis	13 Jahre
50	bis	77	männlich	13 Jahre	bis	15 Jahre
50	bis	77	weiblich	13 Jahre	bis	15 Jahre
62	bis	106	männlich	15 Jahre	bis	120 Jahre
44	bis	80	weiblich	15 Jahre	bis	120 Jahre

**Quellen:**

Erwachsene: Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference Range and Method Comparison Studies for Enzymatic and Jaffé Creatinine Assays in Plasma. Clin Lab 2000;46:53-55.  
 Kinder: Schlebusch H, Liappis N, Kalina E, Klein G. High sensitive CRP and creatinine: reference intervals from infancy to childhood. J Lab Med 2002;26:341-346.

**Referenzwerte der GFR**

**Urin-Konzentration:** 3,2-11,5 mmol/l

**Tagesausscheidung:** 8,3-22 mmol/d

**ECC (ml/min, bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73<sup>2</sup>)**

orientierend: 100-160 ml/min, bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73<sup>2</sup> (ml/min./1,73 m<sup>2</sup>)

bis 3 Monate 54 - 76 ml/min unabh.

bis 12 Monate 64 - 108 ml/min unabh.

bis 13 Jahre 120 - 145 ml/min unabh.

bis 99 Jahre 95 - 160 ml/min weiblich

bis 99 Jahre 98 - 156 ml/min männlich

**Quellen:**

- Zur Clearance: L. Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005, S. 542.
- Zum Urin: Mazzachi et al. 2000 mit vergleichbaren Werten.

**Bis 5.10.2010:**

Die Referenzbereiche sind alters- und geschlechtsabhängig.

Für Erwachsene gilt orientierend:

**Plasma** 60 -120 µmol/l

Quelle. L. Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005, S. 534.

Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC, eds. Pediatric reference ranges. Washington 2003: 71.

44	bis	106	männlich	0 Monat(e)	bis	1 Monat(e)
44	bis	106	weiblich	0 Monat(e)	bis	1 Monat(e)
35	bis	62	männlich	2 Monat(e)	bis	3 Jahre
35	bis	62	weiblich	2 Monat(e)	bis	3 Jahre
44	bis	71	männlich	4 Jahre	bis	6 Jahre
53	bis	80	männlich	7 Jahre	bis	9 Jahre
53	bis	80	weiblich	7 Jahre	bis	9 Jahre
53	bis	88	männlich	9 Jahre	bis	12 Jahre
53	bis	88	weiblich	9 Jahre	bis	12 Jahre
74	bis	110	männlich	13 Jahre	bis	50 Jahre

72	bis	127	männlich	51 Jahre	bis	120 Jahre
58	bis	96	weiblich	13 Jahre	bis	120 Jahre

### Methode/Meßverfahren/Gerät

#### Seit dem 4.10.2011:

Enzymatischer Farbtest am Roche Cobas 8000 mit Reagenz der Firma Roche.  
Die Methode ist nach dem NIST-Standard SRM 914 kalibriert.

#### Seit dem 5.10.2010:

Kinetischer Farbtest basierend auf der Jaffé-Methode am Roche Cobas 8000 mit Reagenz der Firma Roche.  
Die Methode ist nach dem NIST-Standard SRM 914 kalibriert.

#### Bis zum 5.10.2010:

Photometrische Messung am Dimension RxL, Jaffé Reaktion, kinetischer Farbtest, bichromatisch.

### Analysenfrequenz

Durchführung der Analytik nach Probeneingang in allen Bereichslaboratorien.

### Literatur / Quelle der Referenzbereiche.

- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 150(9):604-12. (2009).
- Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-470. (MDRD-Formel).
- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, MDRD Study Group: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828 (MDRD2-Formel).
- Mazzachi BC, Peake MJ et al. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffe creatinine assays in Plasma and serum and early morning urine. *Clin Lab* 2000; 46: 53-55. (Referenzbereiche für Morgenurin und Sammelurin – zum Vergleich)
- Rodger SC, Laker MF, Fletcher K et al. Factors influencing normal reference intervals for creatinine, urea and electrolytes in plasma, as measured with a Beckman Astra 8 analyzer. *Clin Chem* 1985; 32: 292-5. (Referenzbereiche Plasma).
- Schirmeister J, Willmann H et al. Für und wider die Brauchbarkeit der endogenen Creatinin-Clearance in der funktionellen Nierendiagnostik. *Dtsch Med Wschr* 1964; 89: 1640-7. (Referenzbereiche Kreatinin-Clearance).
- Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC, eds. *Pediatric reference ranges*. Washington 2003: 71.
- Thomas L.: *Labor und Diagnose* (6. Aufl.) Frankfurt 2005: 520-544 (Kreatinin).
- Schlebusch H, Liappis N, Kalina E, Klein G. High sensitive CRP and creatinine: reference intervals from infancy to childhood. *J Lab Med* 2002;26:341-34