

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach

**Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels
Cystatin C- und Kreatinin basierter Formeln im Vergleich zur
⁵¹Cr-EDTA-Plasma Clearance (Referenzmethode)
bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Maximilian Pelzer

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: PD Dr. med. E. Bölke
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. L. C. Rump

Düsseldorf den 15.02.2012

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungen	vii
1 Einleitung	1
1.1 Übersicht	1
1.2 Zielsetzung	3
1.3 Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate	3
1.3.1 Messung der GFR mittels exogener Filtrationsmarker	4
1.3.2 Schätzung der GFR mittels endogener Filtrationsmarker	5
2 Patienten und Methoden.....	8
2.1 Patienten	8
2.2 Methoden.....	9
2.2.1 Bestimmung der GFR mittels ⁵¹ Cr-EDTA Plasma Clearance	9
2.2.2 Cystatin C und Kreatinin Bestimmungen	9
2.2.3 Kreatinin- und Cystatin C-basierte GFR Berechnungen	9
2.2.4 Statistik	10
3 Ergebnisse	12
3.1 Bland-Altman-Analyse	16
3.1.1 Cystatin C basierte Formeln	17
3.1.2 Kreatinin basierte Methoden	18
3.2 ROC-Analyse	18
3.2.1 Cystatin C basierte Methoden	20
3.2.2 Kreatinin basierte Methoden	20
3.3 Fazit	21
3.4 Abbildungen	22
3.4.1 Bland-Altman-Diagramme	22
3.4.2 ROC-Diagramme	26
4 Diskussion	32
4.1 Cystatin C basierte Formeln	34
4.2 Kreatinin basierte Formeln	35
4.3 Cystatin C — ein neuer, besserer Filtrationsmarker?	36
4.3.1 Schlussfolgerung	37
5 Zusammenfassung.....	39

6	Anhang	41
7	Literaturverzeichnis	45
8	Lebenslauf.....	53
9	Danksagung	54

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Verteilung der gemessenen GFR (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance) bei 69 Patienten gemäß der Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz	12
Abb. 2:	Cystatin C-Serumspiegel versus Referenz-GFR (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance).....	14
Abb. 3:	Kreatinin-Serumspiegel versus Referenz-GFR (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)	14
Abb. 4:	Berechnete glomeruläre Filtrationsraten (eGFR) anhand des Cystatin C-Serumspiegels bei 69 Patienten	15
Abb. 5:	Berechnete glomeruläre Filtrationsraten (eGFR) anhand des Kreatinin-Serumspiegels bei 69 Patienten	15
Abb. 6:	Bland-Altman Plot: Vergleich der Cystatin C basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Dade-Behring mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten	22
Abb. 7:	Bland-Altman Plot: Vergleich der Cystatin C basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Larsson mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten	22
Abb. 8:	Bland-Altman Plot: Vergleich der Cystatin C basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Hoek mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten	23
Abb. 9:	Bland-Altman Plot: Vergleich der Cystatin C basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Pelzer mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten.....	23
Abb. 10:	Bland-Altman Plot: Vergleich der Kreatinin basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Cockcroft-Gault mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten	24
Abb. 11:	Bland-Altman Plot: Vergleich der Kreatinin basierten GFR-Bestimmung nach MDRD mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten.....	24
Abb. 12:	Bland-Altman Plot: Vergleich der Kreatinin basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Wright mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten	25
Abb. 13:	Bland-Altman Plot: Vergleich der Kreatinin basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Pelzer mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten.....	25
Abb. 14:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit des Cystatin C Serumspiegels bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	26
Abb. 15:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Cystatin C basierten eGFR nach der Formel von Dade-Behring bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	26
Abb. 16:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Cystatin C basierten eGFR nach der Formel von Larsson bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69).....	27
Abb. 17:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Cystatin C basierten eGFR nach der Formel von Hoek bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	27
Abb. 18:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Cystatin C basierten eGFR nach der Formel von Pelzer bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	28
Abb. 19:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit des Kreatinin Serumspiegels bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	28
Abb. 20:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Kreatinin Clearance (ECC) bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	29

Abb. 21:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Kreatinin basierten eGFR nach der Formel von Cockcroft-Gault bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	29
Abb. 22:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Kreatinin basierten eGFR nach MDRD* bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	30
Abb. 23:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Kreatinin basierten eGFR nach der Formel von Wright bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	30
Abb. 24:	ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Kreatinin basierten eGFR nach der Formel von Pelzer bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)	31
Abb. 25:	Diskrepanz der Cystatin C- und Kreatinin basierten eGFR bei 734 Intensivpatienten [37].	33

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz, modifiziert nach [42]	4
Tab. 2	GFR-Referenzintervalle [mL/min/1,73 m ²]	5
Tab. 3	Populationskenngrößen der GFR und der Cystatin C- und Kreatininserumspiegel	13
Tab. 4	Bland-Altman-Auswertung der alternativen GFR Berechnungen (eGFR) im Vergleich zur Referenz-GFR (⁵¹ Cr-EDTA Plasma Clearance)	16
Tab. 5	Konkordanz-Korrelationskoeffizienten zwischen den alternativen GFR Berechnungen (eGFR) und der Referenz-GFR (⁵¹ Cr-EDTA Plasma Clearance)	17
Tab. 6	Kenngrößen der ROC-Analyse der verschiedenen Formeln der GFR-Berechnung	19
Tab. 7	Individuelle glomeruläre Filtrationsraten (GFR) nach ⁵¹ Cr-EDTA Plasma Clearance (Referenz) und nach Serum-Cystatin C basierten Formeln berechnet (eGFR)	41
Tab. 8	Individuelle glomeruläre Filtrationsraten (GFR) nach ⁵¹ Cr-EDTA Plasma Clearance (Referenz) und nach Serum-Kreatinin basierten Formeln berechnet (eGFR)	43

Abkürzungen

ρ	Korrelationskoeffizient nach Pearson
AUC	Area Under the Curve (Flächenintegral)
CCC	Konkordanzkorrelationskoeffizient
ECC	Kreatinin-Clearance
GFR, eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate: Referenzwert bzw. berechneter (estimated) Wert
ICC	Intrakorrelationskoeffizient
KI	Konfidenzintervall
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Min, Max	Minimum, Maximum der Verteilung
MW	Mittelwert
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung

1 Einleitung

1.1 Übersicht

Zwei aktuelle randomisierte Studien der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und der EORTC (European Organization for Research and Therapy of Cancer) berichteten von einer Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten [7]. Dabei ist die Überwachung der Nierenfunktion vor und während der Chemotherapie mit Agenzien wie Cisplatin von grundlegender Bedeutung. Bereits eine partielle Niereninsuffizienz, die zu einer Akkumulation des Chemotherapeutikums und dessen Metaboliten führen kann, muss bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Die Nephrotoxizität von Cisplatin ist dosisabhängig, kumulativ und hängt vom Ausmaß der Diurese und der Nierenvorschädigung ab [16, 47, 52, 53, 56, 57, 66].

Für eine sichere und effektive Anwendung derartiger Chemotherapeutika ist eine genaue Bestimmung der Nierenfunktion notwendig, um toxische Nebenwirkungen möglichst klein zu halten [3, 66].

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist der wichtigste klinische Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion. Die GFR ist nicht direkt messbar, sondern kann nur anhand der Clearance eines idealen Filtrationsmarkers bestimmt werden. Ein idealer endogener Marker zur Bestimmung der GFR sollte einen konstanten Plasmaspiegel aufweisen, der unabhängig von Alter, Geschlecht und Muskelmasse ist. Er sollte außerdem ausschließlich durch glomeruläre Filtration eliminiert und nicht tubulär sezerniert oder rückresorbiert werden.

Zur genauen Messung der GFR wird die urinaire Clearance exogener Substanzen herangezogen. Geeignete Markersubstanzen sind Inulin, die Röntgenkontrastmittel Iothalamat und Iohexol und die radioaktiv markierten Komplexverbindungen ^{99m}Tc -DTPA und ^{51}Cr -EDTA. Messungen der GFR anhand dieser Marker sind allgemein als Goldstandard akzeptiert, d.h. die nach diesen Methoden gemessene GFR wird als wahrer Wert bzw. Referenzwert angesehen.

Für die ambulante und klinische Routinediagnostik sind diese Methoden zu kostenintensiv und aufwändig, so dass meistens zur Abschätzung der Nierenfunktion das Plasmakreatinin, die Kreatinin Clearance (EEC) und Kreatinin basierte Bestimmungsformeln herangezogen werden [10, 11, 31, 32, 63, 64].

In den frühen Stadien einer Nierenerkrankung ist Kreatinin jedoch kein genauer Marker, da der Kreatinin-Plasmaspiegel erst bei einer $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ansteigt. Da Kreatinin durch Abbau von Kreatin im Muskelgewebe gebildet wird, besteht eine Abhängigkeit des Kreatininspiegels von individueller Muskelmasse, Alter und Geschlecht. Außerdem wird

Kreatinin tubulär sezerniert, der Anteil sezernierten Kreatinins im Urin hängt von der Nierenfunktion ab.

Der Kreatininspiegel ist also ein „problematischer“ Biomarker der GFR, insbesondere beim Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung im Anfangsstadium.

Die Messung der EEC ergibt zwar eine genauere Beurteilung der glomerulären Funktion, ist jedoch durch das erforderliche Sammeln des Urins über einen definierten Zeitraum und die exakte Volumenbestimmung des Sammelurins beeinträchtigt [11, 31, 64].

Verschiedene algebraische Formeln zur Bestimmung der GFR wurden entwickelt, die auf dem Plasmaspiegel von Kreatinin beruhen. Eine der ersten war die von Cockcroft-Gault von 1976, die auch Körpergewicht, Alter und Geschlecht berücksichtigte [12].

Die MDRD Formel (Modification of Diet in Renal Disease) wurde 1999 anhand der Daten der gleichnamigen Studie entwickelt, die 1628 Nichtdiabetiker mit chronischer Nierenerkrankung einschloss [40]. Als Referenz-GFR wurde die [^{125}I]-Iothalamat-Clearance angesetzt. Die MDRD Formel ist genauer als die Cockcroft-Gault Formel, insbesondere im GFR-Bereich 20–60 ml/min/1,73 m². Ab einer GFR > 60 ml/min/1,73 m² (milde Funktionseinschränkung) lässt die Genauigkeit der MDRD-Formel jedoch nach. Die Anwendbarkeit der Formel ist beschränkt auf Patienten älter als 18 Jahre, die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden.

Wright et al. [67] veröffentlichten 2001 4 Formeln zu Berechnung der GFR bei Krebspatienten, die genauere Ergebnisse lieferten als die Formeln von Cockcroft-Gault und Jelliffe.

Ein relativ neuer vielversprechender Filtrationsmarker ist Cystatin C, ein endogenes 13 kDa Protein der Familie der Cystein-Proteinase-Inhibitoren, das mit konstanter Geschwindigkeit in allen kernhaltigen Körperzellen gebildet wird. Cystatin C wird im Glomerulum frei filtriert und nicht tubulär sezerniert. Deshalb sollte der Cystatin C Plasmaspiegel unabhängig sein von Muskelmasse, Alter, Geschlecht und Ethnie der Patienten.

Eine Reihe von Studien, darunter eine Metaanalyse mit 4492 Patienten, konnten zeigen, dass Cystatin C ein besserer Marker der GFR als Kreatinin ist [15]. Die diagnostische Überlegenheit von Cystatin C gegenüber Kreatinin bei der frühzeitigen Erkennung der Verschlechterung der Nierenfunktion bei Krebspatienten mit Cisplatin-Therapie konnte nachgewiesen werden [1, 60].

Verschiedene Cystatin C basierte Formeln zur Berechnung bzw. Schätzung der GFR wurden publiziert [26, 35, 38]. Obwohl die Cystatin C basierten Formeln im GFR-Bereich von 20–80 ml/min/1,73 m² recht genau sein sollen, insbesondere bei alten Menschen, Diabetikern und jüngeren Kindern, sollen sie die Nierenfunktion bei Transplantationspatienten überschätzen. Darüber hinaus variiert der Bias der Cystatin C basierten GFR Bestimmung zwischen verschiedenen Patientenpopulationen wie Patienten mit kongenitaler Nierenerkrankung, Trans-

plantationspatienten unter Immunsuppression und potenziellen Nierenspendern. Der Cystatin C-Spiegel scheint also noch von anderen Faktoren als der GFR abhängig zu sein. So haben z.B. Stevens et al. [61] von einer Reihe Faktoren berichtet, die einen Einfluss auf den Cystatin C-Spiegel haben sollen: Alter, BMI, Entzündungen, erhöhte Leukozytenzahl, erhöhter CRP-Wert, niedriges Serum Albumin und eine Proteinurie.

Dies könnte bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die oft eine Kachexie aufweisen, von entscheidender Bedeutung sein.

1.2 Zielsetzung

Bei Tumorpatienten ist die exakte Bestimmung der Nierenfunktion eine wichtige Voraussetzung für die individuelle Therapieplanung. Die Aussagekraft des Serumkreatinins als Marker der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist jedoch limitiert aufgrund seiner Abhängigkeit von der Muskelmasse sowie des vergleichsweise geringen Anstiegs der Serumkonzentration bei einer $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Cystatin C wird als sensitiverer Parameter für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz in den Frühstadien und auch bei Muskel-schwachen Patienten diskutiert. In der vorliegenden Arbeit wurde die Präzision von Cystatin C-basierten Formeln (Hoek, Larsson, Dade-Behring) als auch von Kreatinin basierten Formeln (MDRD, Cockcroft-Gault, Wright) zur Berechnung der GFR bei Kopf-Hals-Tumorpatienten mit der Referenzmethode, der ^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance verglichen.

Außerdem wurden anhand der beim eigenen Kollektiv gemessenen GFR-Referenzwerte und Serumspiegel von Cystatin C und Kreatinin eigene Formeln zur GFR-Bestimmung abgeleitet und deren diagnostische Güte mit der der Literaturformeln verglichen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits teilweise publiziert [8].

1.3 Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Unterschreitet die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für mindestens 3 Monate, dann liegt eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) vor. Dies gilt unabhängig von Ursache oder Vorliegen eines Nierenschadens [48]. Auch bei einer $GFR > 60$ kann ein Patient nierenkrank sein, sofern Anzeichen einer Nierenschädigung in bildgebenden Verfahren, in der Nierenbiopsie oder eine Albuminurie vorliegen. Die CNI wird nach der Größe der GFR in fünf Stadien eingeteilt. (Tab. 1)

Tab. 1 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz, modifiziert nach [48]

Stadium	GFR	Nierenkrankheit	Intervention
1	≥ 90	mit normaler oder erhöhter GFR	Diagnosesicherung, Progressionshemmung
2	89–60	mit milder Funktionseinschränkung	Progressionshemmung
3	59–30	mittelgradige Insuffizienz	Diagnosesicherung, Behandlung sekundärer Komplikationen
4	29–15	hochgradige Insuffizienz	Vorbereitung zur Nierenersatztherapie
5	< 15	terminales Nierenversagen	Aufnahme einer Nierenersatztherapie

Stadien 1+2: zur Diagnose einer Nierenkrankheit muss immer eine Proteinurie nachweisbar sein oder ein pathologischer Befund vorliegen (Biopsie, bildgebendes Verfahren); Stadien 3–5: Die Diagnose gründet sich ausschließlich auf eine $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Etwa 10% der Erwachsenen in den USA weisen ein frühes Stadium einer Niereninsuffizienz auf, davon haben 40% eine $GFR < 60$ und 60% eine erhöhte Albuminausscheidung ($> 30 \text{ mg/g Kreatinin}$) [45]. In Europa soll die Prävalenz von Klinikpatienten mit Stadium 4 und 5 einer CNI bei 1% im Alter < 30 Jahre und bei 12% im Alter ≥ 80 Jahre liegen [43].

Bei Menschen mit reduzierter Nierenfunktion ist das Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität erhöht [19], insbesondere bei älteren Menschen [59].

Die GFR gilt als bester Marker der Nierenfunktion [48]. Frühe klinisch stumme Stadien einer Niereninsuffizienz können meistens nur durch Messung der GFR mittels exogener Filtrationsmarker diagnostiziert werden [14]. Ab einer $GFR < 60$ kann auch aus dem Serumspiegel endogener Filtrationsmarker mittels empirisch gewonnener Berechnungsformeln die GFR hinreichend genau geschätzt werden („estimated GFR“, eGFR) [62].

Eine möglichst genaue Bestimmung der GFR ist Voraussetzung, eine CNI im Anfangsstadium zu erkennen, und so der Progression der Erkrankung entgegen zu wirken.

1.3.1 Messung der GFR mittels exogener Filtrationsmarker

Die wahre, d.h. tatsächliche GFR wird gleichgesetzt mit der gemessenen Clearance unterschiedlicher Filtrationsmarker wie Inulin, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, Iohexol, Iothalamat oder $^{99\text{m}}\text{Tc-Diethylen-Triamino-Penta-Essigsäure}$ (DTPA) (Goldstandard-Methoden). Die GFR wird absolut (ml/min) oder standardisiert auf die mittlere Körperoberfläche einer 70 kg schweren Person angegeben (ml/min/1,73m^2). In Tab. 2 sind nach Alter und Geschlecht differenzierte Referenzbereiche zusammengestellt.

Tab. 2 GFR-Referenzintervalle [ml/min/1,73 m²]

Alter [Jahre]	Männer	Frauen
1–20	>80	
20–29	77–179	71–165
30–39	70–162	64–149
40–49	63–147	58–135
50–59	56–130	51–120
60–69	49–113	45–104
70–79	42–98	39–90
80–89	35–81	32–75

Werte nach [17]

Die GFR und das Ausmaß des Funktionsverlusts der Nephronen und somit der Niereninsuffizienz sind negativ korreliert. Patienten mit einer GFR < 15 sind normalerweise dialysepflichtig. Dennoch ist die Größe der GFR nicht immer ein eindeutiger Indikator der Nierenschädigung. Bei Patienten im Anfangsstadium einer diabetischen Nephropathie, die durch eine Mikroalbuminurie gekennzeichnet ist, wird aufgrund renaler Hypertrophie und Hyperperfusion eine normale oder sogar erhöhte GFR gemessen [30].

Die verschiedenen Goldstandard-Methoden zur Messung der GFR stimmen nicht vollkommen überein. Angeblich ergibt die Iohexol-Clearance bei einer GFR > 80 niedrigere Werte als die ⁵¹Cr-EDTA-Clearance, bei kleineren GFR-Werten verhält es sich umgekehrt [54].

1.3.2 Schätzung der GFR mittels endogener Filtrationsmarker

Endogene Filtrationsmarker wie Kreatinin und Cystatin C sind Substanzen, die nahezu vollständig glomerulär filtriert werden. Eine Verschlechterung der GFR führt zu einem Anstieg der Serumspiegel.

In der Literatur finden sich eine Vielzahl empirischer Formeln zur Ermittlung der eGFR mittels Kreatinin oder Cystatin C. Die am häufigsten angewendeten Formeln sind bei Kindern die Counahan-Barratt-Formel [13] (Kreatinin-basiert) und die Formel nach Grubb et al. [22] (Cystatin C-basiert) und bei Erwachsenen die Cockcroft-Gault- und die MDRD-Formel [12, 40] (beide Kreatinin-basiert) sowie die Formel nach Hoek et al. [26] (Cystatin C-basiert).

1.3.2.1 Serumkreatinin

Die Messung des Kreatininserumspiegels ist z. Z. noch die häufigste Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion. Kreatinin entsteht im Muskelgewebe durch den Abbau von Kreatin.

Kreatinin wird mit einer relativ konstanten Rate von ca. 20 mg/kg Körpergewicht/Tag gebildet. Die Serumkonzentration ist deshalb der Muskelmasse näherungsweise proportional. Wesentliche Ursache der Abnahme der Kreatininbildung mit zunehmendem Alter ist die Verminderung der Muskelmasse [30].

Bei normaler Nierenfunktion wird Kreatinin glomerulär filtriert und zu ca. 15% tubulär sezerniert [29]. Zwischen GFR und Serumkreatinin besteht ein reziproker nicht linearer Zusammenhang, so dass die Abnahme der GFR bis auf ca. 40 oft nicht zu einem Kreatininanstieg oberhalb des Normalbereichs führt [41]. Bei einer CNI liegt die Serumkonzentration nur bei 30–50% des Wertes, der bei der jeweiligen GFR zu erwarten wäre. Mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion steigt die extraglomeruläre Kreatininelimination, die bis zu 66% der Gesamt-Clearance ausmachen kann [20].

Extrarenale individuelle Faktoren, welche die Kreatininsynthese bzw. die Serumkonzentration beeinflussen sind Geschlecht, Alter, Ethnie, Muskelmasse, chronische Erkrankungen und der Verzehr von gegartem Fleisch. Zu Beachten ist auch die Einnahme von Medikamenten wie Cimetidin und Trimethoprim, die, ohne Beeinträchtigung der GFR zu einer erhöhten Kreatinin-Serumkonzentration führen kann.

Ein weiterer Nachteil dieses Marker ist sein langsamer Response bei relativ raschen Änderungen der Nierenfunktion. Bei schneller Verschlechterung der Nierenfunktion wird die GFR überschätzt und bei schneller Verbesserung unterschätzt.

Um den Einfluss der oben genannten Faktoren zu kompensieren, wurden empirische Bestimmungsformeln aus den Querschnittsdaten von Patientenkollektiven entwickelt. Empfohlen werden die Cockcroft-Gault-Formel [12] und die „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel [40]. Neben dem Serumkreatininwert berücksichtigt die Cockcroft-Gault-Formel Alter, Körpergewicht und Geschlecht, die MDRD-Formel Alter, Ethnie, Geschlecht. Für Kinder wird die Counahan-Barratt-Formel empfohlen, bei der neben dem Serumkreatininwert nur die Körperlänge einfließt.

1.3.2.2 Serum-Cystatin C

Cystatin C ist ein kleines, nicht glykosyliertes Plasmaprotein mit einem Molekulargewicht von 13,4 kDa und gehört zu den Cysteinprotease-Inhibitoren. Es wird von allen kernhaltigen Zellen in konstanter Rate synthetisiert, ins Plasma abgegeben, glomerulär filtriert und von den proximalen Tubuluszellen reabsorbiert und metabolisiert, gelangt jedoch nicht in den Blutkreislauf zurück. Die Serumkonzentration ist unabhängig von Muskelmasse, Geschlecht und Alter in der Altersgruppe von 1 bis 50 Jahren.

Cystatin C sollte also ein guter Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion sein. Ähnlich wie beim Serumkreatinin besteht ein inverser, nicht linearer Zusammenhang zwischen der GFR und der Serum-Cystatin C-Konzentration. Im Vergleich zum Serumkreatinin besteht ein stärkerer Anstieg von Cystatin C beim Abfall der GFR auf Werte zwischen 70 und 40 [49]. Cystatin C steigt ab dem 50. Lebensjahr mit zunehmendem Alter an und korreliert mit dem Abfall der GFR.

Dennoch ist Cystatin C nicht immer ein zuverlässiger Marker der Nierenfunktion, da es bei Rauchern, Vorliegen einer Hyperthyreose oder bei Glukokortikoid-Therapie vermehrt gebildet, bei Vorliegen einer Hypothyreose vermindert gebildet wird [28]. Einer Metaanalyse zufolge ist Cystatin C jedoch ein zuverlässigerer Marker der GFR als Kreatinin [15].

Zur Berechnung der eGFR ist nur die Messung des Cystatin-C-Spiegels im Serum notwendig. Wichtige Anwendungen dieser Methode sind die Schätzung der GFR bei Kindern [24, 44, 55] und bei alten Menschen [59], denn bei diesen ist die MDRD-Formel nicht anwendbar. Bei Kindern ist die Anwendung der Formel nach Grubb [22] genauer als die Counahan-Barrat-Formel, bei Erwachsenen die Formel nach Hoek [26] besser als die MDRD-Formel. Auch der physiologisch bedingte jährliche Abfall der GFR bei älteren Menschen wird mittels Cystatin-C-basierter Formeln genauer erfasst als mit der MDRD-Formel [59].

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die vorliegende Studie schließt 52 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ein, die konsekutiv zwischen Februar 2007 und April 2009 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mittels kombinierter Radiochemotherapie behandelt wurden. Dabei handelte es sich um 22 Männer und 30 Frauen, das Altersmittel betrug 58,0 Jahre (Bereich: 39 – 76 Jahre).

Die Lokalisation der Primärtumoren war bei 22 Patienten der Oropharynx, bei 10 Patienten der Larynx- und bei 18 Patienten der Hypopharynx. Die histologische Untersuchung ergab 47 Plattenepithelkarzinome, 2 Adenokarzinome und 1 Mucodermoidkarzinom.

Die Stadieneinteilung war wie folgt (American Joint Committee in Cancer): Stadium I (n = 1); Stadium II (n = 29), Stadium III (n = 22). T-Klassifizierung: T1 (n = 7), T2 (n = 11), T3 (n = 14), T4 (n = 16); N-Klassifizierung: N0 (n = 12), N1 (n = 13), N2a (n = 10), N2b (n = 13), N2c (n = 2), N3 (n = 2).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) dieser Patienten lag zwischen 37 und 105 ml/min/1,73 m², wobei nur 7 Patienten eine GFR < 60 ml/min/1,73 m² aufwiesen (⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance). Da in diesem Kollektiv Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) der Stadien 3–5 unterrepräsentiert waren, wurde das Kollektiv durch 17 weitere konsekutiv Patienten mit einer CNI oben genannter Stadien ergänzt (7 Männer / 10 Frauen, Altersmittel: 55,7 Jahre (Bereich: 22–86 Jahre, Mittlere GFR: 22,7 ml/min/1,73 m² (Bereich 16–55 ml/min/1,73 m²)).

Die Messung der GFR dieser insgesamt 69 Patienten mittels der Referenzmethode ⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance, allgemein als Gold Standard akzeptiert, war die Grundlage des Methodenvergleichs. Da der Cystatin C Serumspiegel steroidabhängig ist, waren Patienten mit Hochdosis Steroid-Therapie von der vorliegenden Studie ausgeschlossen worden. Blutproben wurden nach schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten entnommen und nach standardisiertem Protokoll analysiert. Die Studie wurde gemäß den ethischen Grundsätzen der Helsinki-Deklaration durchgeführt.

2.2 Methoden

2.2.1 Bestimmung der GFR mittels ^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance

Die GFR-Referenzwerte der Patienten wurden ermittelt gemäß den Richtlinien der British Nuclear Medicine Society für die Bestimmung der GFR mittels Messung der ^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance. 120 – 300 Minuten nach einer einzelnen Bolusinjektion von 70–80 μCi ^{51}Cr -EDTA wurden 4 Blutproben abgenommen und ausgewertet (Steigung-Achsenabschnitt-Methode). Die Messwerte wurden hinsichtlich der Körperoberfläche und der initialen schnellen Eliminierung korrigiert, wie von Bröchner-Mortensen beschrieben [9].

Der Variationskoeffizient der GFR-Messung wies für diese Methode typische Werte auf. Er betrug 4% bei Patienten mit einer $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und 11% bei Patienten mit einer $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Alle Messungen wurden nüchtern zwischen 8:00 und 12:00 vormittags durchgeführt. Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes war die Ganzkörperstrahlenbelastung niedrig und betrug ca. 0,011 mSv.

2.2.2 Cystatin C und Kreatinin Bestimmungen

Cystatin C wurde mit Hilfe des BNTM II Systems (Siemens, Marburg, Deutschland) und dem implementierten partikel-verstärkten nephelometrischen Immunoassay bestimmt.

Studien zur Präzision zwischen den Analysenserien ergaben Variationskoeffizienten von 3,8 – 4,6% („N cystatin control level 1“, Zielwert: 0,95 mg/L) und 3,6 – 4,2% („N cystatin control level 2“, Zielwert: 1,99 mg/L). Die Nachweisgrenze des Assays betrug 0,05 mg/L (Herstellerangabe).

Die Kreatinin-Messungen wurden von demselben Labor durchgeführt. Benutzt wurde ein Modular P Analyzer und der Creatinine Plus Enzym-Assay, der gegen ID-MS standardisiert ist (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Alle Assays wurden entsprechend der Herstellerangaben angewendet.

2.2.3 Kreatinin- und Cystatin C-basierte GFR Berechnungen

Serum Cystatin C- und Serum Kreatinin-basierte Werte der GFR (= estimated GFR, eGFR) wurden anhand der folgenden in der Literatur beschriebenen Gleichungen berechnet.

Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen der gemessenen Referenz-GFR und dem Serumspiegel von Cystatin C bzw. Kreatinin mittels Regressionsanalyse untersucht, um eigene Formeln zur Berechnung der eGFR zu ermitteln.

a) Cystatin C-basierte Formeln

Nach Hoek [26]:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = -4,32 + \frac{80,35}{\text{Cystatin C [mg/L]}}$$

Nach Larsson [35]:

$$\text{eGFR [ml/min]} = 77,24 \times \text{Cystatin C [mg/L]}^{-1,2623}$$

Nach Dade-Behring [38]:

$$\text{eGFR [ml/min]} = 74,84 \times \text{Cystatin C [mg/L]}^{-1,333}$$

b) Kreatinin-basierte Formeln

Nach Wright [67]:

$$\text{eGFR [ml/min]} = \frac{((6580 - 38,8 \times \text{Alter}) \times \text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} \times 0,00832)}{\text{Kreatinin [mg/dL]}}$$

Nach MDRD-IDMS [40]:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 175 \times \text{Kreatinin [mg/dl]}^{-1,154} \times \text{Alter [Jahre]}^{-0,203} \times Z$$

mit $Z = 1$ für Männer und $0,742$ für Frauen

Nach Cockcroft-Gault [12]:

$$\text{eGFR [ml/min]} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 72 \times \text{Kreatinin [mg/dl]} \text{ (Männer)}$$

$$\text{eGFR [ml/min]} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 72 \times \text{Kreatinin [mg/dl]} \times 0,85 \text{ (Frauen)}$$

Alter in Jahren; Gewicht in kg**2.2.4 Statistik**

Die Übereinstimmung der hier untersuchten alternativen Bestimmungsmethoden der GFR mit der Referenzmethode $^{51}\text{Cr-EDTA}$ Plasma Clearance wurde nach der Methode von Bland-Altman untersucht. Dazu wurde jeweils der Mittelwert der Abweichung (Bias) der eGFR von der Referenzmethode, die Standardabweichung (SD_{Bias}) sowie das 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts bestimmt. Außerdem wurden die Übereinstimmungsgrenzen (limits of agree-

ment) ermittelt, wobei die obere und untere Übereinstimmungsgrenze als $+ 1,96 SD_{\text{Bias}}$ bzw. $- 1,96 SD_{\text{Bias}}$ definiert waren.

Als Maß für die Übereinstimmung zwischen Referenz- und Alternativmethode wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) und der Konkordanz-Korrelationskoeffizient herangezogen (CCC).

Der ICC unterscheidet die Varianz zwischen den Patienten von der zwischen den Methoden und ist deshalb ein geeigneteres Korrelationsmaß als der klassische Korrelationskoeffizient nach Pearson.

Der CCC ist das Produkt des klassischen Korrelationskoeffizienten nach Pearson (ρ) und des Bias-Korrekturfaktors (C_b), d.h. $CCC = \rho \times C_b$. Pearsons ρ ist ein Maß für die Reproduzierbarkeit und C_b ein Maß für die Genauigkeit der jeweiligen Methode.

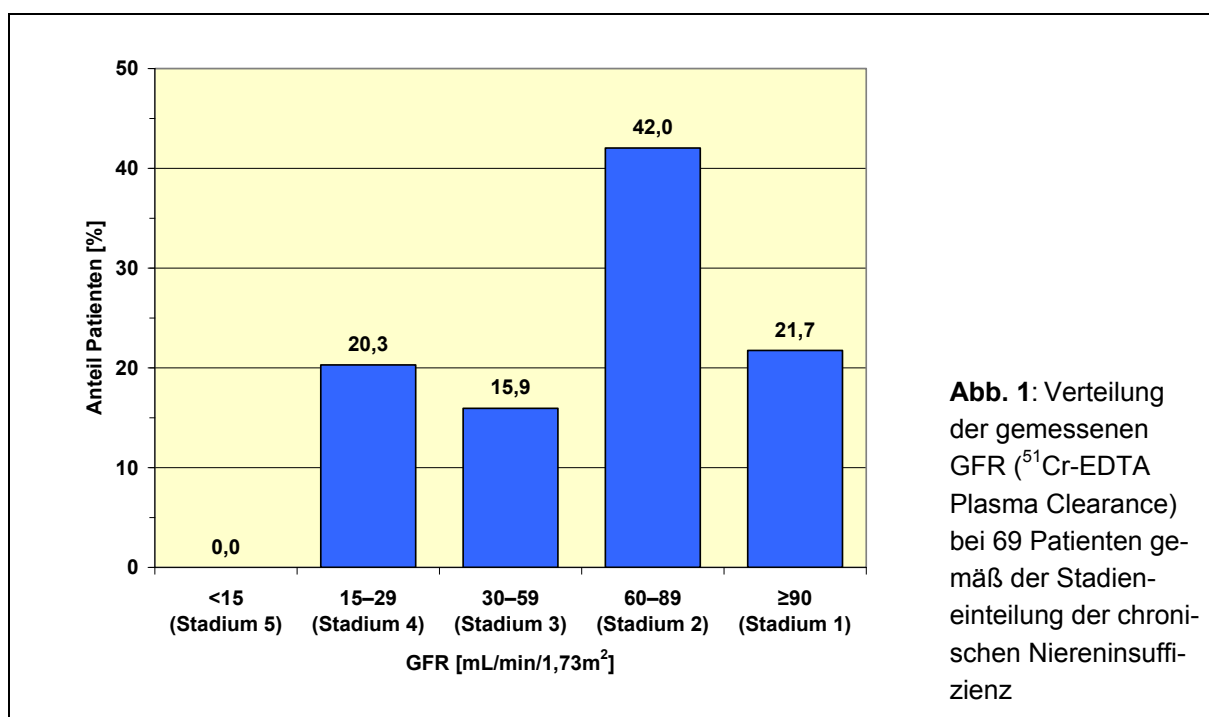
Die diagnostische Wertigkeit der Bestimmungsmethoden wurde mittels ROC-Analyse ermittelt. Neben der AUC wurden die Sensitivität und Spezifität bei zwei verschiedenen eGFR-Cutoff-Werten bestimmt.

Alle Berechnungen wurden mit der Software SPSS 15 für Windows oder MedCalc 11.5 für Windows durchgeführt.

3 Ergebnisse

Die Serumspiegel von Kreatinin und Cystatin C sowie die Kreatinin Clearance wurden bei 52 Patienten mit Hals-Kopf-Tumoren verschiedener Stadien vor und während der kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin gemessen. Da nur 8 dieser Patienten eine GFR < 60 mL/min/1,73 m² aufwiesen, wurden zusätzlich 17 Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz in die Studie aufgenommen. Die Prävalenz niereninsuffizienter Patienten betrug insgesamt 25 / 69, also 36,2%.

Im Gesamtkollektiv betrug die gemessene mittlere GFR $64,7 \pm 27,1$ mL/min/1,73 m² (Bereich: 16 – 105 mL/min/1,73 m²). Gemäß der Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz der NKF / KDOQI wiesen die meisten Patienten (n = 44, 63,7%) ein Stadium 1 – 2 auf (Abb. 1).



Die GFR wurde mittels verschiedener Formeln berechnet, die auf dem Cystatin C- oder Kreatinin-Serumspiegel basierten. Diese berechneten Werte wurden mit denen der Referenzmethode verglichen, die auf der Plasma Clearance von ⁵¹Cr-EDTA beruhte (Gold Standard).

Die individuellen Serumspiegel von Kreatinin und Cystatin C, die Plasma Clearance von ⁵¹Cr-EDTA, die Kreatinin Clearance sowie die nach den verschiedenen Formeln berechneten glomerulären Filtrationsraten sind im Anhang in Tab. 7 (S. 41) und Tab. 8 (S. 43)

zusammengestellt. Populationskenngrößen der gemessenen GFR (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance) sowie der Serumspiegel von Cystatin C und Kreatinin sind in Tab. 3 aufgeführt.

Tab. 3 Populationskenngrößen der GFR und der Cystatin C- und Kreatininserumspiegel

Parameter	GFR ml/min/1,73 m ²	Cys C mg/L	Kreatinin mg/dl
MW	64,7	1,39	1,30
SD	27,1	0,94	1,12
Median	70	0,98	0,82
SE des MW	3,3	0,11	0,13
Minimum	16	0,63	0,5
Maximum	105	4,47	7,2

Neben der Ermittlung der diagnostischen Wertigkeit der Literaturformeln zur GFR-Berechnung wurden die gemessenen Cystatin C- bzw. Kreatininspiegel mittels Regressionsanalyse in direkten Zusammenhang mit den gemessenen GFR-Referenzwerten gebracht, um so eigene Formeln abzuleiten. Dabei ergab sich für beide Substanzen ein signifikanter potenzieller Zusammenhang ($y = a x^b$) zwischen Serumspiegel und dem GFR-Referenzwert, der bei Cystatin C besonders stark ausgeprägt war (Abb. 2). Der Korrelationskoeffizient betrug 0,927. Bei Kreatinin war ein derartiger Zusammenhang weniger stark ausgeprägt (Abb. 3):

Cystatin C

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 66,895 \times \text{Cystatin C [mg/L]}^{-0,9489}$$

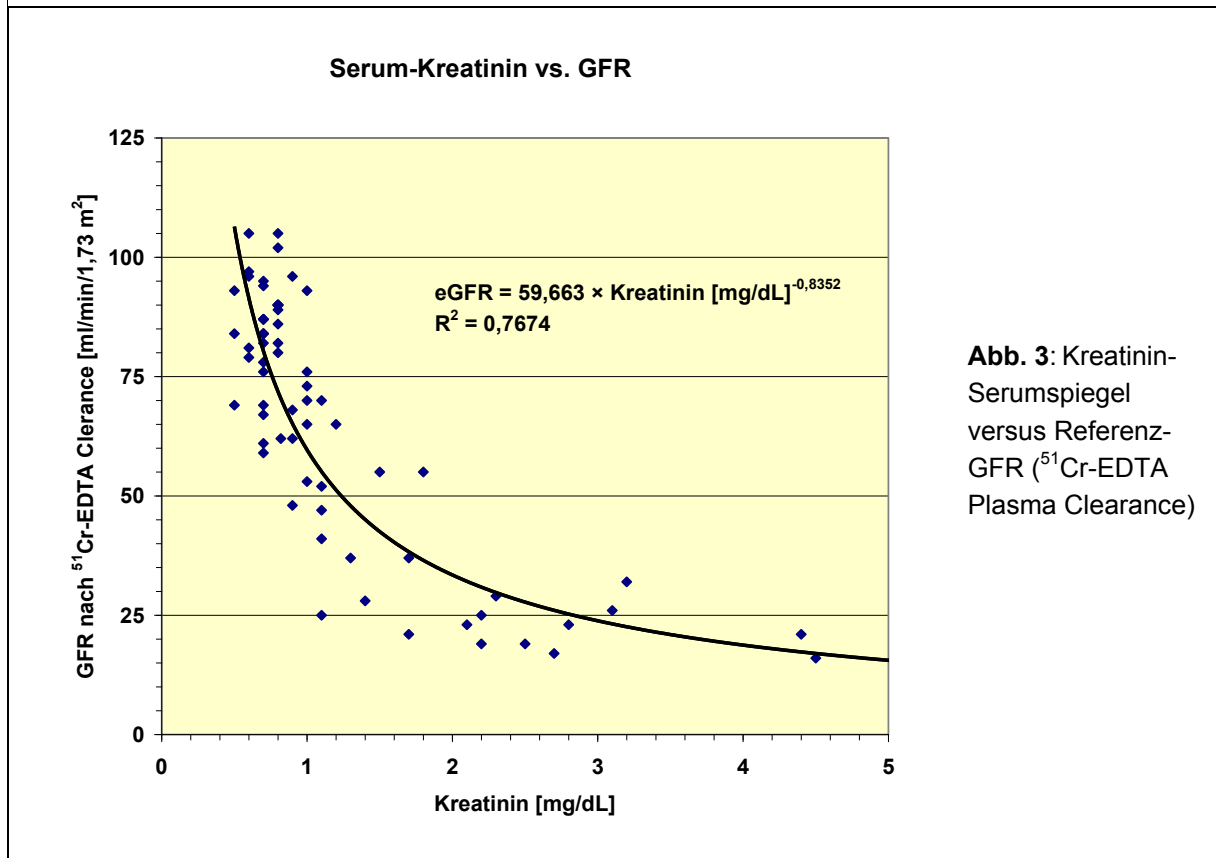
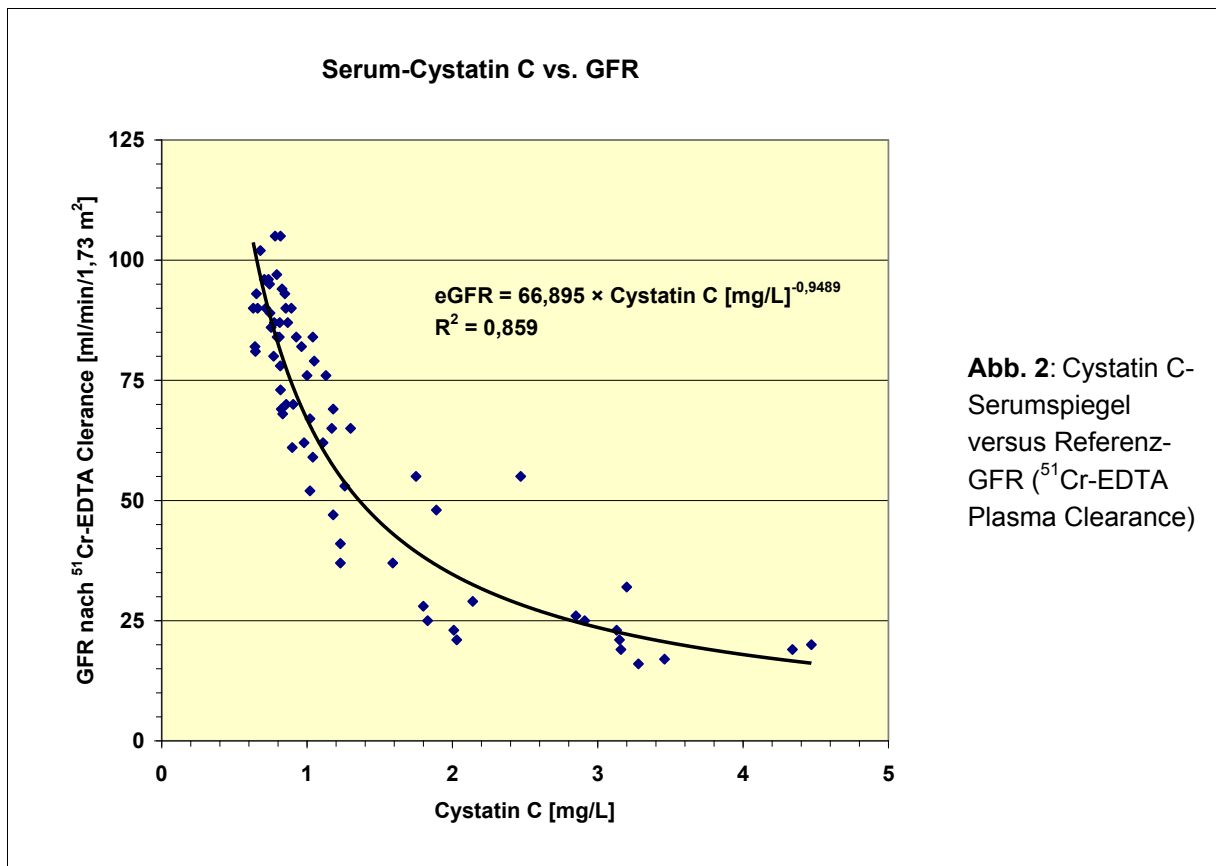
$$R^2 = 0,859 \text{ bzw. } R = 0,927$$

Kreatinin

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 59,663 \times \text{Kreatinin [mg/dl]}^{-0,8352}$$

$$R^2 = 0,7674 \text{ bzw. } R = 0,876$$

Analog zu den Literaturformeln wurde auch anhand dieser Formeln, die im folgenden einfach „Pelzer-Formeln“ genannt werden, die eGFR berechnet und mit der Referenz-GFR verglichen. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Cystatin C und der Kreatinin basierten Formeln veranschaulichen Abb. 4 bzw. Abb. 5.



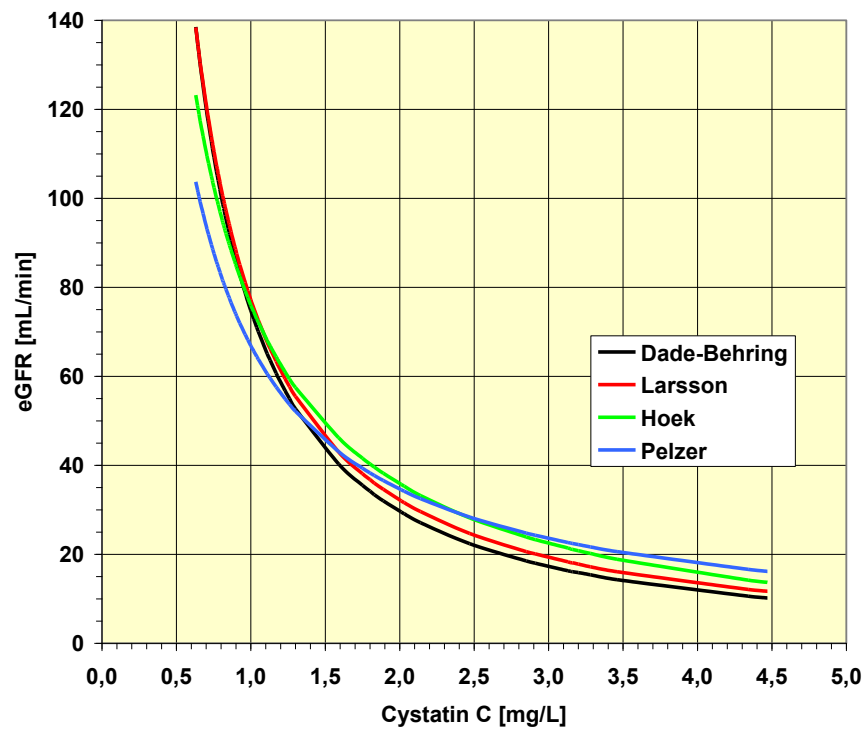


Abb. 4: Berechnete glomeruläre Filtrationsraten (eGFR) anhand des Cystatin C-Serumspiegels bei 69 Patienten

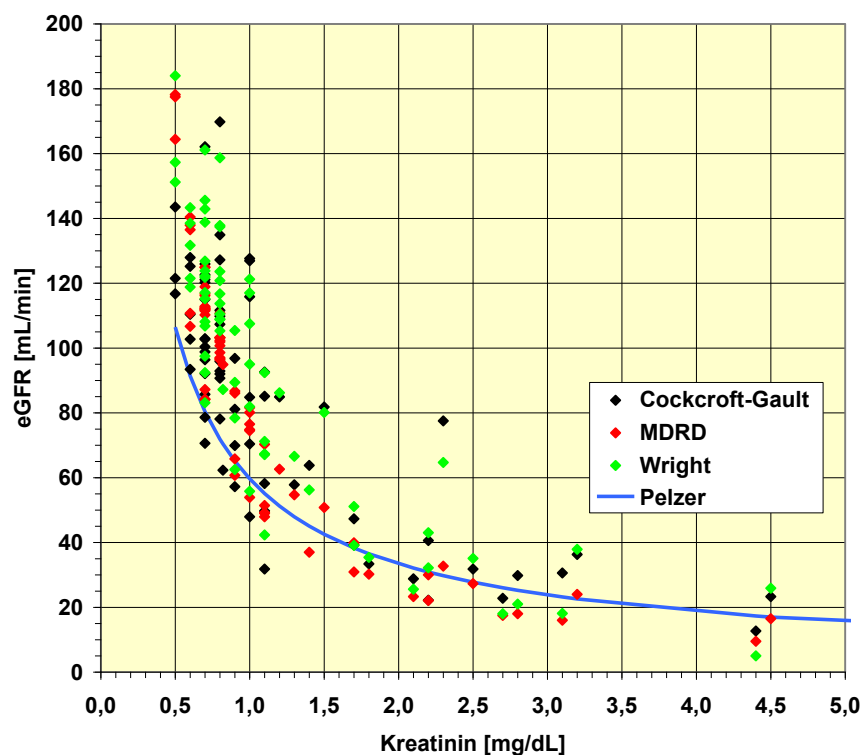


Abb. 5: Berechnete glomeruläre Filtrationsraten (eGFR) anhand des Kreatinin-Serumspiegels bei 69 Patienten

3.1 Bland-Altman-Analyse

In Tab. 4 und Tab. 5 sind die wichtigsten statistischen Kenngrößen der Abweichung der Alternativmethoden von der Referenzmethode zusammengestellt. Die entsprechenden Bland-Altman-Plots finden sich in Abb. 6 – Abb. 13 (S. 13–25).

Tab. 4 Bland-Altman-Auswertung der alternativen GFR Berechnungen (eGFR) im Vergleich zur Referenz-GFR (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)

Differenz eGFR – GFR	Min	Max	MW	95% KI UG	95% KI OG	SD	-1,96×SD	+1,96×SD	ICC
Cystatin C basierte Formeln									
Dade-Behring	-32,60	53,20	8,36	4,22	12,51	17,26	-25,46	42,18	0,834
Larsson	-30,30	53,30	10,27	6,24	14,30	16,78	-22,63	43,16	0,825
Hoek	-26,80	39,30	7,63	4,47	10,78	13,13	-18,10	33,35	0,873
Pelzer*	-26,64	20,42	-1,03	-3,69	1,63	11,06	-22,71	20,66	0,911
Kreatinin basierte Formeln									
Wright	-19,60	90,97	27,75	22,11	33,38	23,88	19,05	74,54	0,673
MDRD	-24,80	109,20	15,91	10,20	21,62	23,78	-30,69	62,51	0,701
Cockcroft-Gault	-26,10	80,81	19,12	14,04	24,19	23,88	-23,03	61,27	0,604
ECC	-30,00	170,00	29,88	20,10	39,66	40,71	-49,91	109,68	0,493
Pelzer*	-33,34	37,45	-1,88	-5,43	1,67	14,78	-30,86	27,09	0,828

MW: Mittelwert der Abweichung; KI: Konfidenzintervall des Mittelwerts; UG, OG: Untergrenze, Obergrenze; SD: Standardabweichung; $\pm 1,96$ SD: Grenzen der Übereinstimmung; ICC: Intraklassen-Korrelationskoeffizient; ECC: Kreatinin-Clearance; *eigene Ergebnisse

Tab. 5 Konkordanz-Korrelationskoeffizienten zwischen den alternativen GFR Berechnungen (eGFR) und der Referenz-GFR (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)

Korrelation GFR versus eGFR	Konkordanz-Korrelationskoeffizient	95% Konfidenz-Intervall	Korrelation nach Pearson ρ	Bias Korrekturfaktor C_b **
Cystatin C basierte Formeln				
Dade-Behring	0,8315	0,7616 – 0,8822	0,9030	0,9208
Larsson	0,8225	0,7493 – 0,8759	0,9053	0,9085
Hoek	0,8713	0,8077 – 0,9148	0,9121	0,9553
Pelzer*	0,9102	0,8599 – 0,9431	0,9130	0,9969
Kreatinin basierte Formeln				
Wright	0,6001	0,4923 – 0,6898	0,8671	0,6921
MDRD	0,6980	0,5940 – 0,7791	0,8431	0,8279
Cockcroft-Gault	0,6696	0,5551 – 0,7592	0,8282	0,8086
ECC	0,4895	0,3787 – 0,5864	0,7804	0,6272
Pelzer*	0,8262	0,7379 – 0,8867	0,8381	0,9858

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate; ECC: Kreatinin-Clearance, MDRD: „Modification of diet in renal disease“; Pearsons ρ = Maß für die Reproduzierbarkeit; Bias Korrekturfaktor C_b = Maß für die Abweichung vom echten bzw. Referenzwert; *eigene Ergebnisse

Alle GFR-Bestimmungen nach Literaturformeln zeigten im Mittel einen ausgeprägten positiven Bias (eGFR – GFR), d.h. sie überschätzten die „wahre“ bzw. Referenz-GFR. Die eigenen Formeln wiesen nur einen vergleichsweise kleinen negativen Bias auf.

3.1.1 Cystatin C basierte Formeln

Die Cystatin C basierten Formeln wiesen insgesamt die geringsten Abweichungen von der Referenzmethode auf (Tab. 4). Neben der eigenen Formel (Bias = $-1,03 \pm 11,06$ ml/min/1,73 m²) zeigte unter den Literaturformeln die Bestimmung nach Hoek die kleinste Abweichung von der Referenz-GFR ($7,62 \pm 13,13$ ml/min/1,73 m²). Die Hoek-Bestimmung wies außerdem das kleinste 95%-Konfidenzintervall, die besten (kleinsten) Grenzen der Übereinstimmung sowie mit 0,87 den besten Intraklassen-Korrelationskoeffizienten aller Literaturformeln auf (Abb. 8, S. 23).

Die Formel nach Dade-Behring ergab ähnlich genaue GFR-Werte, wie der mittlere Bias von $8,36 \pm 17,26$ ml/min und der Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,83 belegen.

Da in die Cystatin C basierten Formeln keine weiteren Variablen außer eben dem Cystatin C Serumspiegel einfließen und die Formeln einfache algebraische Transformationen desselben darstellen, bilden die Punkte in allen Bland-Altman-Plots ein sehr ähnliches Muster (Abb. 6 - Abb. 8, S. 22-23).

3.1.2 Kreatinin basierte Methoden

Die Genauigkeit der Kreatinin basierten Literaturformeln war durchweg von vergleichsweise minderer Güte. Hier fanden sich wesentlich größere mittlere Abweichungen von der Referenzmethode. Die eGFR-Werte nach MDRD stimmten noch am besten mit der Referenzmethode überein. Es ergab sich ein Bias von $15,91 \pm 23,78$ ml/min/1,73 m². Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) betrug 0,701. Auch hier wies die eigene Formel die geringste Abweichung auf mit $-1,88 \pm 14,78$ ml/min/1,73 m² und einem ICC von 0,828

Als vollkommen ungeeignet stellte sich die Kreatinin Clearance (ECC) als Ersatzparameter der ⁵¹Cr-EDTA Clearance heraus. Es wurde ein Bias von $29,88 \pm 40,71$ ml/min/1,73 m² sowie ein Intraklassen-Korrelationskoeffizient von nur 0,493 berechnet.

Der jeweilige Konkordanz-Korrelationskoeffizient zwischen Referenzmethode und Alternativmethode (Tab. 5) korrespondierte sehr gut mit den bereits vorgestellten Intraklassen-Korrelationskoeffizienten. Auch hier wies die Formel nach Hoek mit 0,871 den besten Konkordanz-Korrelationskoeffizienten auf, gefolgt von der Formel von Dade-Behring mit 0,831.

3.2 ROC-Analyse

Die Cisplatin-Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kann nur bei hinreichend guter Nierenfunktion erfolgen, d.h. bei einer GFR von mindestens 60 ml/min. Im Gesamtkollektiv lag bei 25 Patienten (36,2%) die GFR unterhalb dieses Grenzwertes. Diese Patienten wurden als niereninsuffizient (Stadium 3-5), Patienten mit einer GFR > 60 ml/min (Stadium < 3, n = 44) wurden hinsichtlich der Cisplatin-Behandlung als nicht niereninsuffizient eingestuft. Diese Befundung beruhte auf der Referenzmethode, d.h. der GFR-Bestimmung anhand der ⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance. Definitionsgemäß weist die Referenzmethode bei der ROC-Analyse die ideale diagnostische Genauigkeit auf, d.h. eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% und eine AUC von 1. Die Ergebnisse der ROC-Analyse aller alternativen GFR-Bestimmungen sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Tab. 6 Kenngrößen der ROC-Analyse der verschiedenen Formeln der GFR-Berechnung

Formel	eGFR-Cutoff (ml/min/1,73m ²)	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	AUC (95% KI)	Standard- fehler der AUC
Cystatin C basierte Formeln					
Dade- Behring	≤60,0 ^a	92,00 (74,0 - 99,0)	95,45 (84,5 - 99,4)	0,983 (0,918 - 0,999)	0,0143
	≤60,0 ^b	92,00 (74,0 - 99,0)	95,45 (84,5 - 99,4)		
Larsson	≤62,7 ^a	92,00 (74,0 - 99,0)	95,45 (84,5 - 99,4)	0,983 (0,918 - 0,999)	0,0143
	≤59,5 ^b	88,00 (68,8 - 97,5)	97,73 (88,0 - 99,9)		
Hoek	≤63,8 ^a	92,00 (74,0 - 99,0)	95,45 (84,5 - 99,4)	0,983 (0,918 - 0,999)	0,0143
	≤59,4 ^b	80,00 (59,3 - 93,2)	97,73 (88,0 - 99,9)		
Pelzer*	≤57,2 ^a	92,00 (74,0 - 99,0)	95,45 (84,5 - 99,4)	0,983 (0,918 - 0,999)	0,0143
	≤59,6 ^b	92,00 (74,0 - 99,0)	90,91 (78,3 - 97,5)		
Kreatinin basierte Formeln					
Wright	≤80,1 ^a	96,00 (79,6 - 99,9)	97,73 (88,0 - 99,9)	0,993 (0,935 - 1,000)	0,0090
	≤62,5 ^b	72,00 (50,6 - 87,9)	100,00 (92,0 - 100,0)		
MDRD	≤60,7 ^a	96,00 (79,6 - 99,9)	100,00 (92,0 - 100)	0,992 (0,933 - 1,000)	0,0096
	≤60,7 ^b	96,00 (79,6 - 99,9)	100,00 (92,0 - 100)		
Cockcroft- Gault	≤63,8 ^a	84,00 (63,9 - 95,5)	97,73 (88,0 - 99,9)	0,973 (0,902 - 0,997)	0,0184
	≤58,2 ^b	80,00 (59,3 - 93,2)	100,00 (92,0 - 100,0)		
ECC	≤82,0 ^a	96,00 (79,6 - 99,9)	86,36 (72,6 - 94,8)	0,970 (0,898 - 0,996)	0,0191
	≤60,0 ^b	80,00 (59,3 - 93,2)	95,45 (84,5 - 99,4)		
Pelzer*	≤55,1 ^a	88,00 (68,8 - 97,5)	95,45 (84,5 - 99,4)	0,956 (0,878 - 0,991)	0,0235
	≤59,7 ^b	92,00 (74,0 - 99,0)	84,09 (69,9 - 93,4)		

eGFR: berechnete (estimated) GFR; ECC: Kreatinin Clearance; KI: Konfidenzintervall; AUC: Area Under the Curve = Flächenintegral unter der ROC; eGFR-Cutoff: a) optimaler Cutoff nach Youden-Index, b) der kritischen GFR (≤60 ml/min) nächstliegender Cutoff; *eigene Formel

Alle mittels ROC analysierten Formeln wiesen eine AUC auf, die sich hochsignifikant von 0,5 unterschied, d.h. der eines wertlosen diagnostischen Test ($p < 0,001$).

3.2.1 Cystatin C basierte Methoden

ROC-Analyse der Cystatin C basierten Methoden und auch des Cystatin C-Spiegels selbst ergab identische Werte für die AUC (0,983), das 95% Konfidenzintervall der AUC (0,918 – 0,999) und deren Standardfehler (0,0143). Wählte man außerdem den in Tab. 6 mit (a) gekennzeichneten optimalen eGFR-Cutoff, der dem Optimum des Youden-Index entspricht, dann ergaben sich für alle Alternativmethoden auch die gleiche Spezifität von 95,5% und Sensitivität von 92,0% (Abb. 14 - Abb. 17, S. 26-27). Wählte man einen eGFR-Cutoff, in Tab. 6 mit (b) gekennzeichnet, der möglichst nahe bei 60 ml/min lag, ergaben sich in den meisten Fällen geringfügige Änderungen der Sensitivitäten und Spezifitäten.

Dies ist kein Zufall, sondern spiegelt nur den mathematischen Formalismus wieder, worauf die nichtparametrische ROC-Analyse basiert. Verkürzt gesagt, geht es hier um eine Rangfolge von Messwerten und nicht um deren Absolutwerte. Die Cystatin C-Serumspiegel sowie die nach den verschiedenen Formeln berechneten GFR-Werte weisen dieselbe Rangfolge auf, deshalb liefert die ROC-Analyse die gleichen Ergebnisse.

Der Cystatin C-Serumspiegel als solcher könnte also auch sehr gut als diagnostisches Mittel zur Detektion niereninsuffizienter Patienten herangezogen werden, sofern man auf das Konzept der glomerulären Filtrationsrate verzichten könnte. Bei dem optimalen Cutoff-Wert von 1,18 mg/L ließen sich niereninsuffiziente von nicht niereninsuffizienten Patienten mit 95,5%iger Spezifität und 92,0%iger Sensitivität unterscheiden.

Festzuhalten bleibt, dass die ROC-Analyse den Cystatin C basierten Methoden eine gleichermaßen sehr gute diagnostische Genauigkeit bescheinigt.

3.2.2 Kreatinin basierte Methoden

Der Kreatinin-Serumspiegel (Abb. 19, S. 28) und die Kreatinin Clearance (Abb. 20, S. 29) wiesen selbst bei optimalem Cutoff-Wert tendenziell schlechtere Werte als die der anderen Kreatinin basierten Methoden auf.

Für den Kreatinin-Serumspiegel wurde bei einem Cutoff von 1,05 mg/dl eine leicht verminderte Sensitivität von 88,0%, eine Spezifität von 95,5% sowie eine AUC von 0,956 berechnet. Die Kreatinin Clearance bei einem Cutoff von 82,5 ml/min/1,73 m² ergab eine Sensitivität von 96,0%, eine deutlich verminderte Spezifität von 86,4% und eine AUC von 0,970.

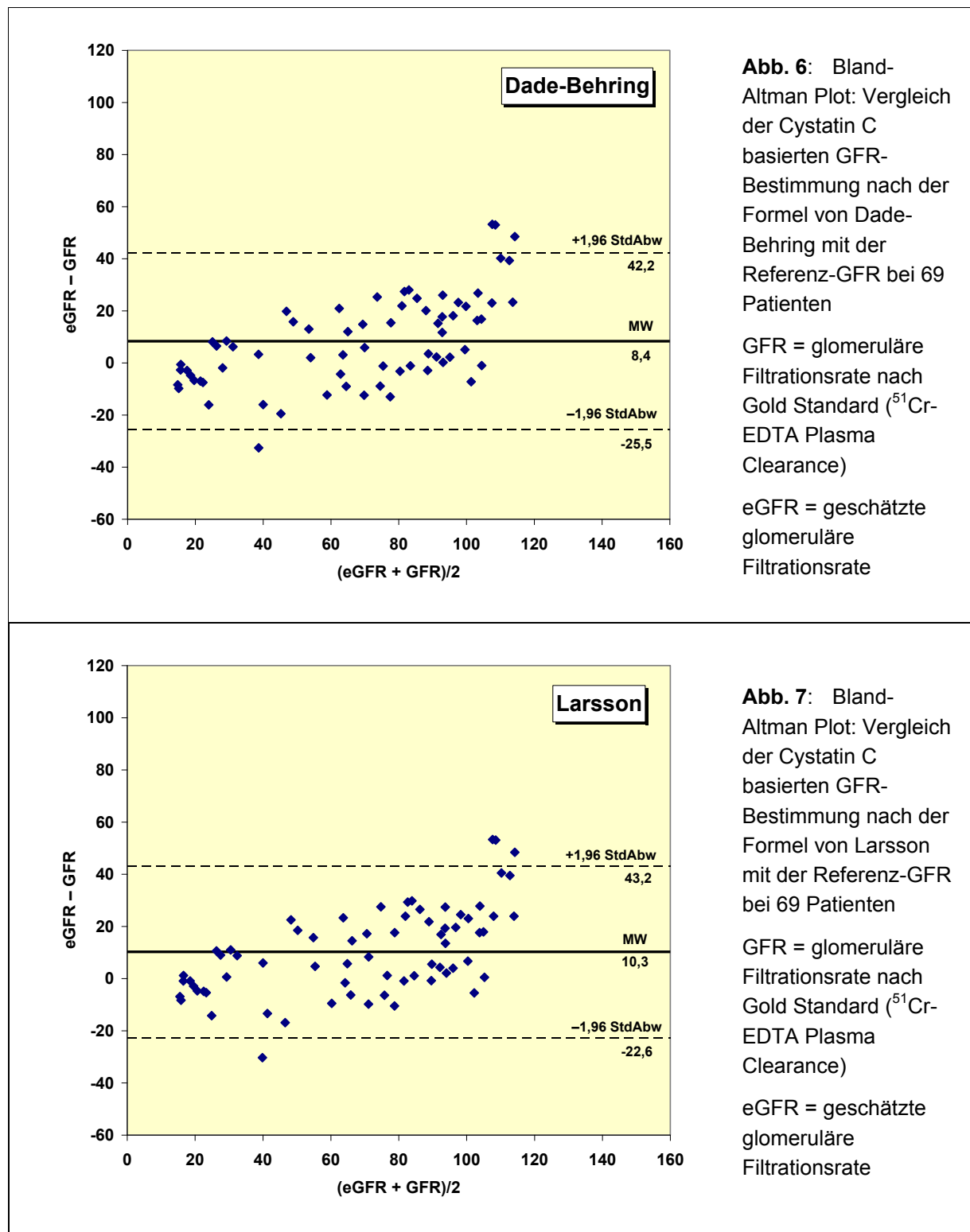
Die diagnostische Güte der eGFR nach Cockcroft-Gault konnte auch nicht überzeugen (Tab. 6) wegen der relativ niedrigen Sensitivität von 84,0%. Für die eGFR nach Wright und insbesondere die nach MDRD ergab die ROC-Analyse die beste diagnostische Trennschärfe, die sogar den Cystatin C basierten Methoden geringfügig überlegen war. Es errechnete sich eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 100% bei der insgesamt größten berechneten AUC von 0,992.

3.3 Fazit

Fasst man die Ergebnisse der Bland-Altman- und der ROC-Analyse zusammen, dann zeigten sich Cystatin C bzw. die darauf basierenden Formeln, hier insbesondere die eigene und die nach Hoek, als ausgezeichneter Marker zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. Die Abweichungen von der Referenzmethode (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance) lagen in einem klinisch unbedenklichen Rahmen.

3.4 Abbildungen

3.4.1 Bland-Altman-Diagramme



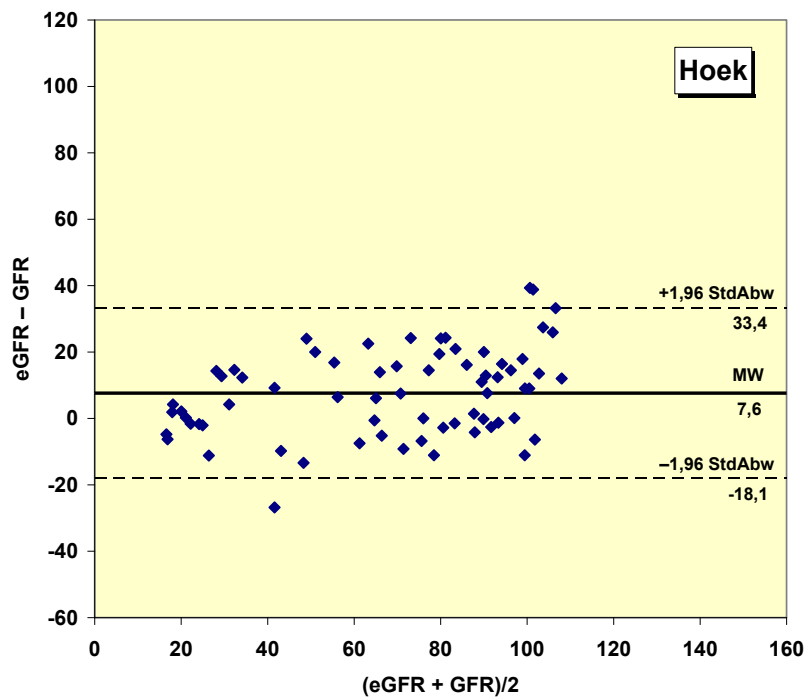


Abb. 8: Bland-Altman Plot: Vergleich der Cystatin C basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Hoek mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten

GFR = glomeruläre Filtrationsrate nach Gold Standard (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

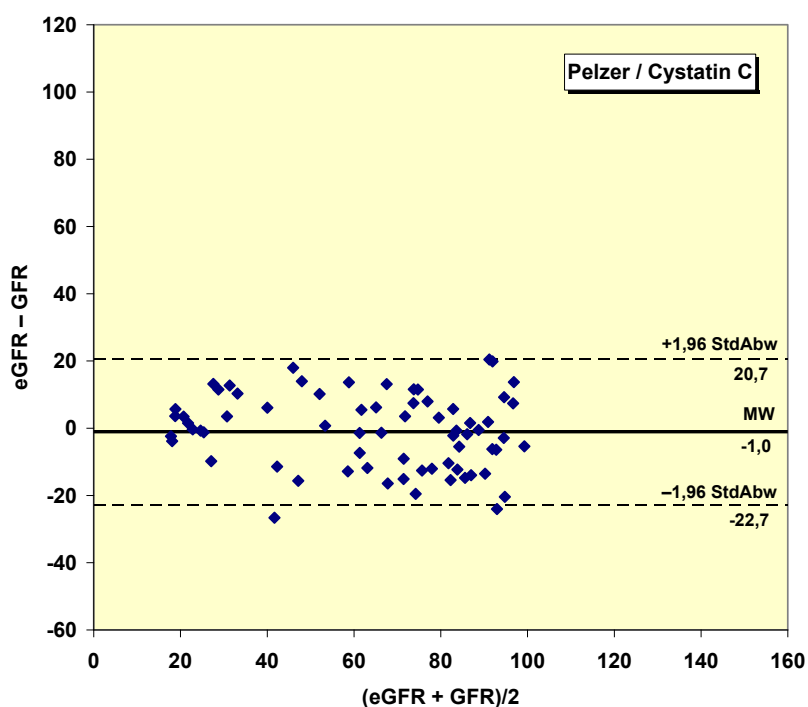


Abb. 9: Bland-Altman Plot: Vergleich der Cystatin C basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Pelzer mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten

GFR = glomeruläre Filtrationsrate nach Gold Standard (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

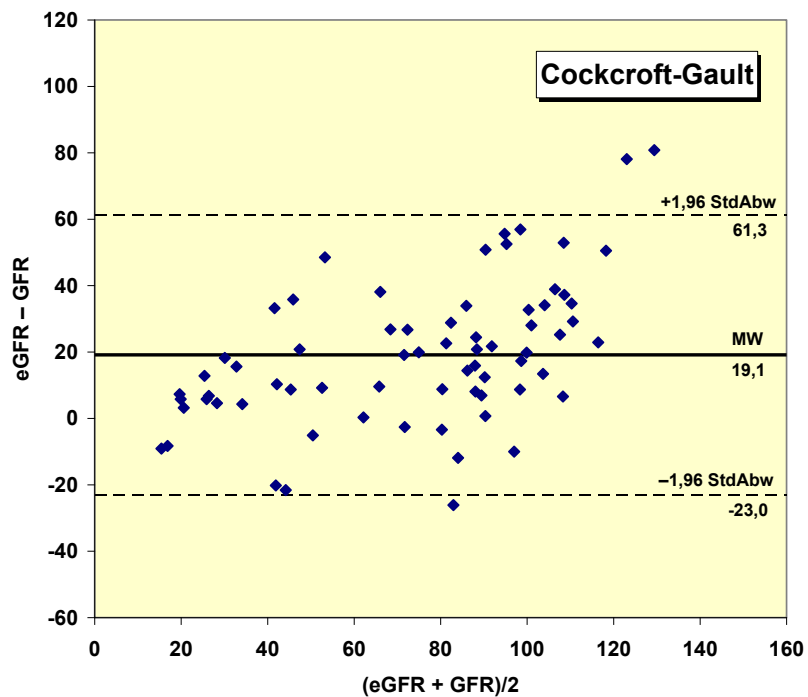


Abb. 10: Bland-Altman Plot: Vergleich der Kreatinin basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Cockcroft-Gault mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten

GFR = glomeruläre Filtrationsrate nach Gold Standard (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

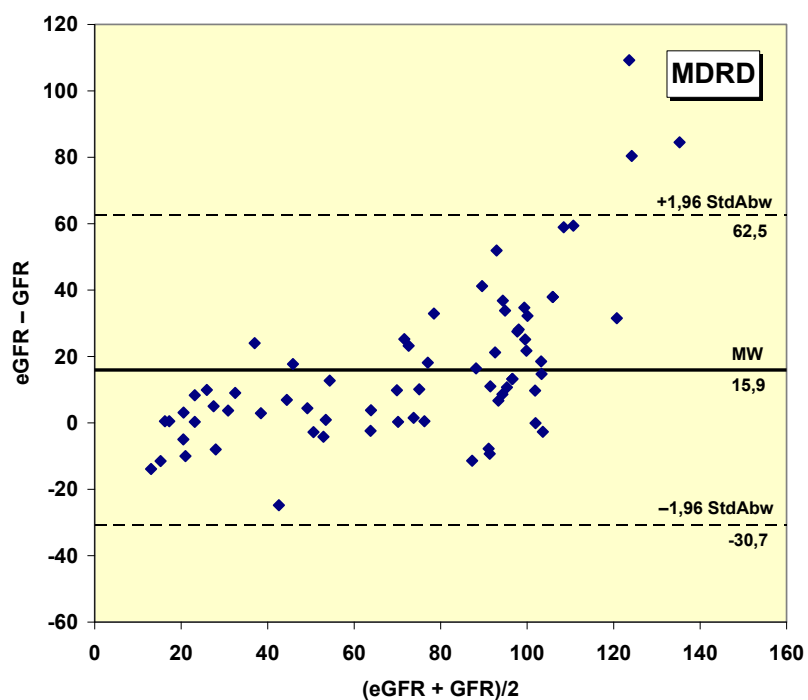


Abb. 11: Bland-Altman Plot: Vergleich der Kreatinin basierten GFR-Bestimmung nach MDRD mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten

GFR = glomeruläre Filtrationsrate nach Gold Standard (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

MDRD = Modification of diet in renal disease

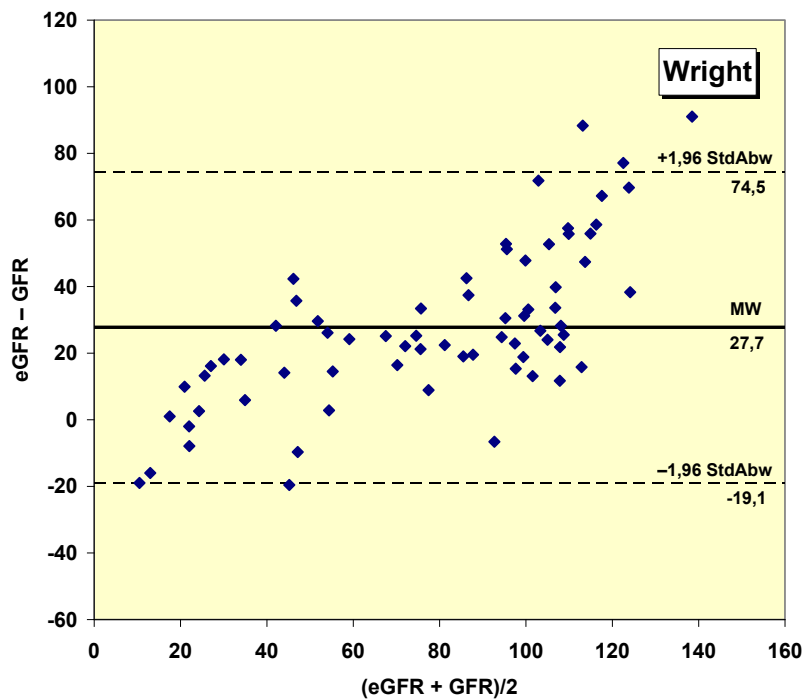


Abb. 12: Bland-Altman Plot: Vergleich der Kreatinin basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Wright mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten

GFR = glomeruläre Filtrationsrate nach Gold Standard (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

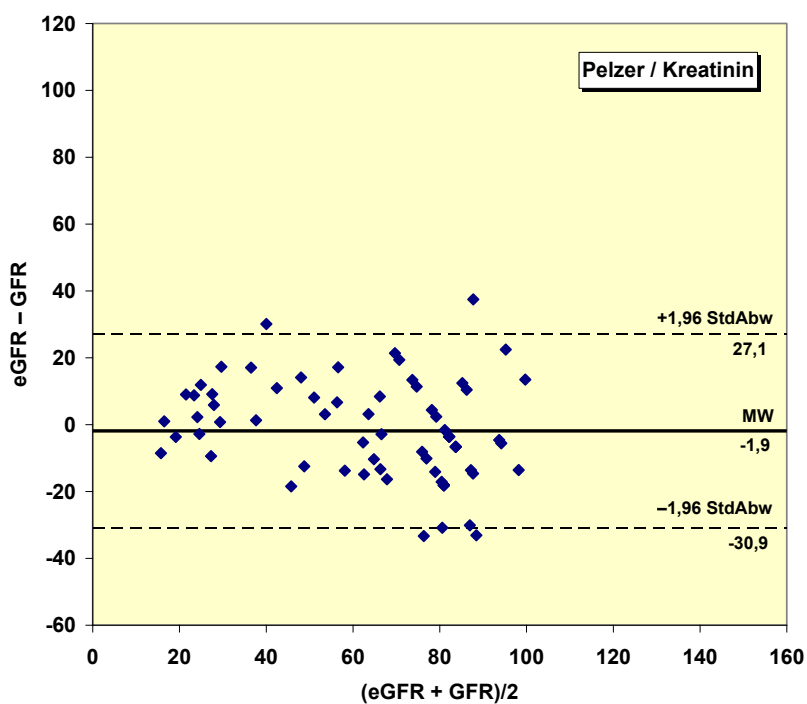
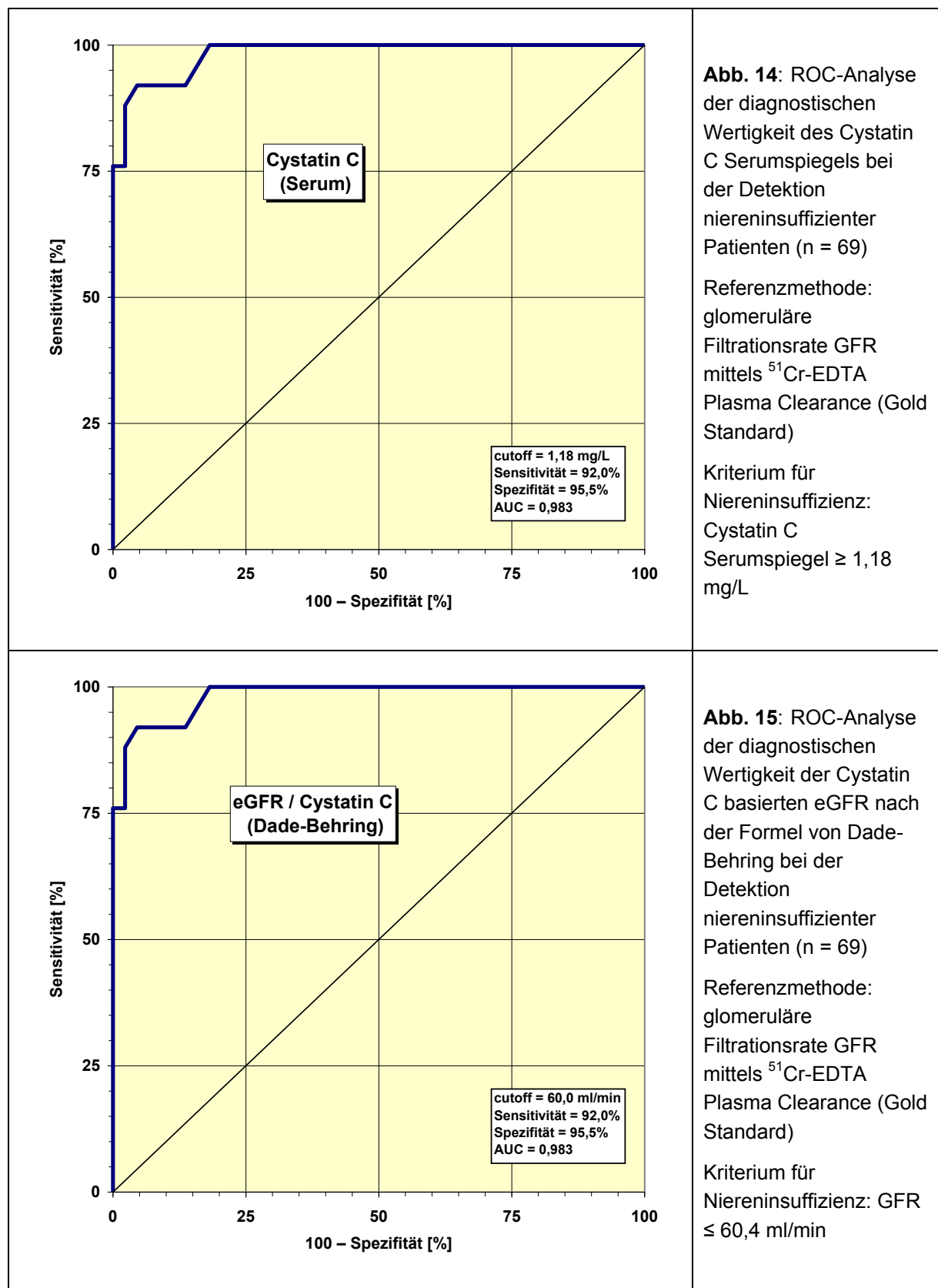


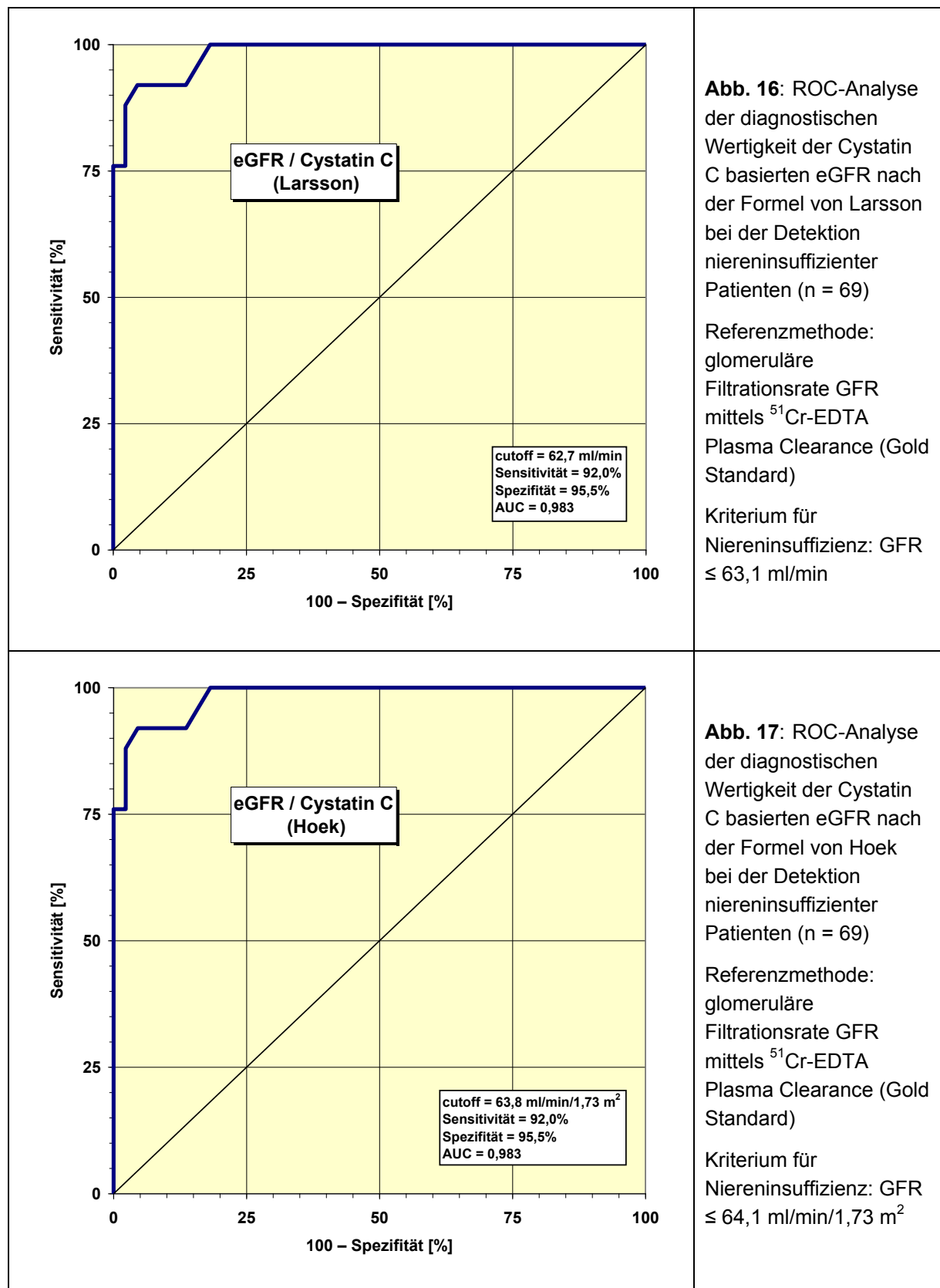
Abb. 13: Bland-Altman Plot: Vergleich der Kreatinin basierten GFR-Bestimmung nach der Formel von Pelzer mit der Referenz-GFR bei 69 Patienten

GFR = glomeruläre Filtrationsrate nach Gold Standard (^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

3.4.2 ROC-Diagramme





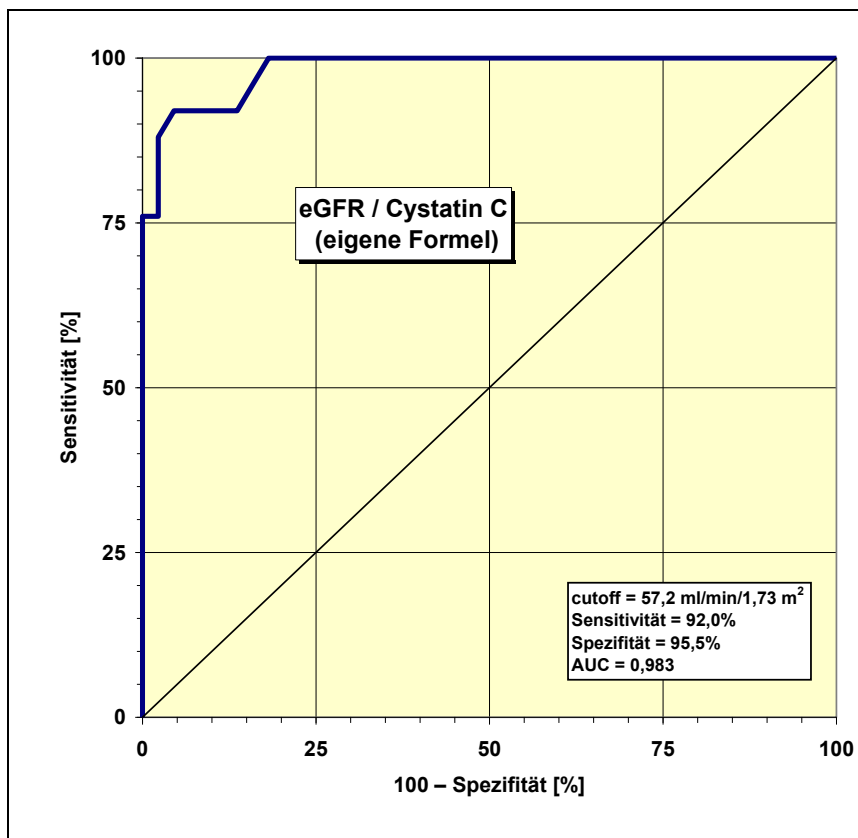


Abb. 18: ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Cystatin C basierten eGFR nach der Formel von Pelzer bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)

Referenzmethode: glomeruläre Filtrationsrate GFR mittels ⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance (Gold Standard)

Kriterium für Niereninsuffizienz: GFR ≤ 57,4 ml/min

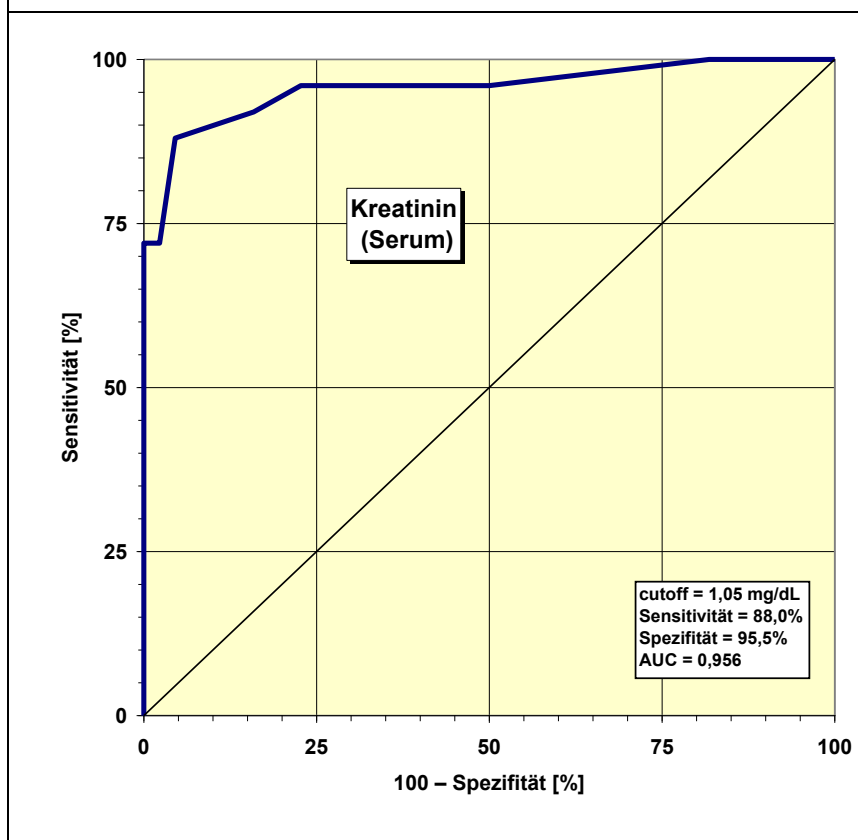


Abb. 19: ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit des Kreatinin Serumspeiegels bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)

Referenzmethode: glomeruläre Filtrationsrate GFR mittels ⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance (Gold Standard)

Kriterium für Niereninsuffizienz: Kreatinin Serumspegel ≥ 1,05 ml/dL

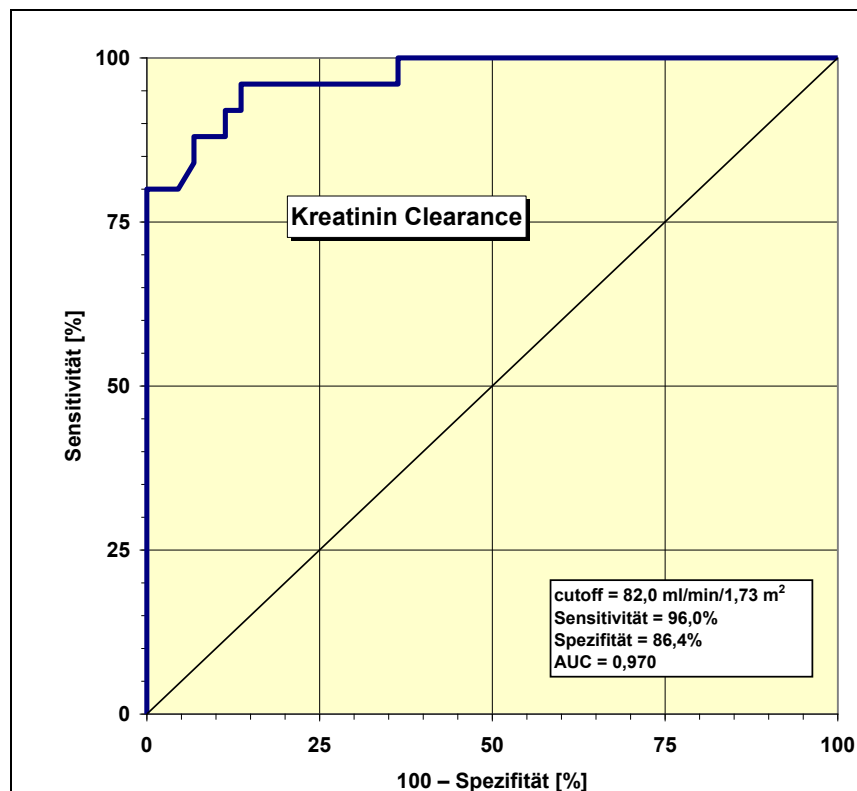


Abb. 20: ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Kreatinin Clearance (ECC) bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)

Referenzmethode:
glomeruläre Filtrationsrate GFR mittels ⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance (Gold Standard)

Kriterium für Niereninsuffizienz:
Kreatinin Clearance ≤ 60 ml/min/1,73 m²

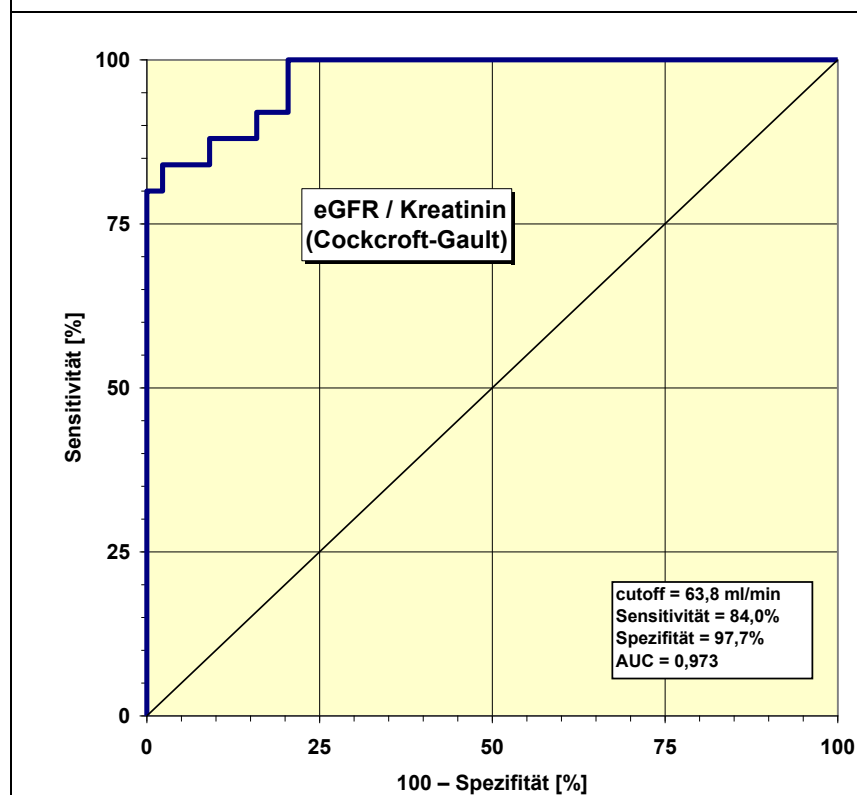
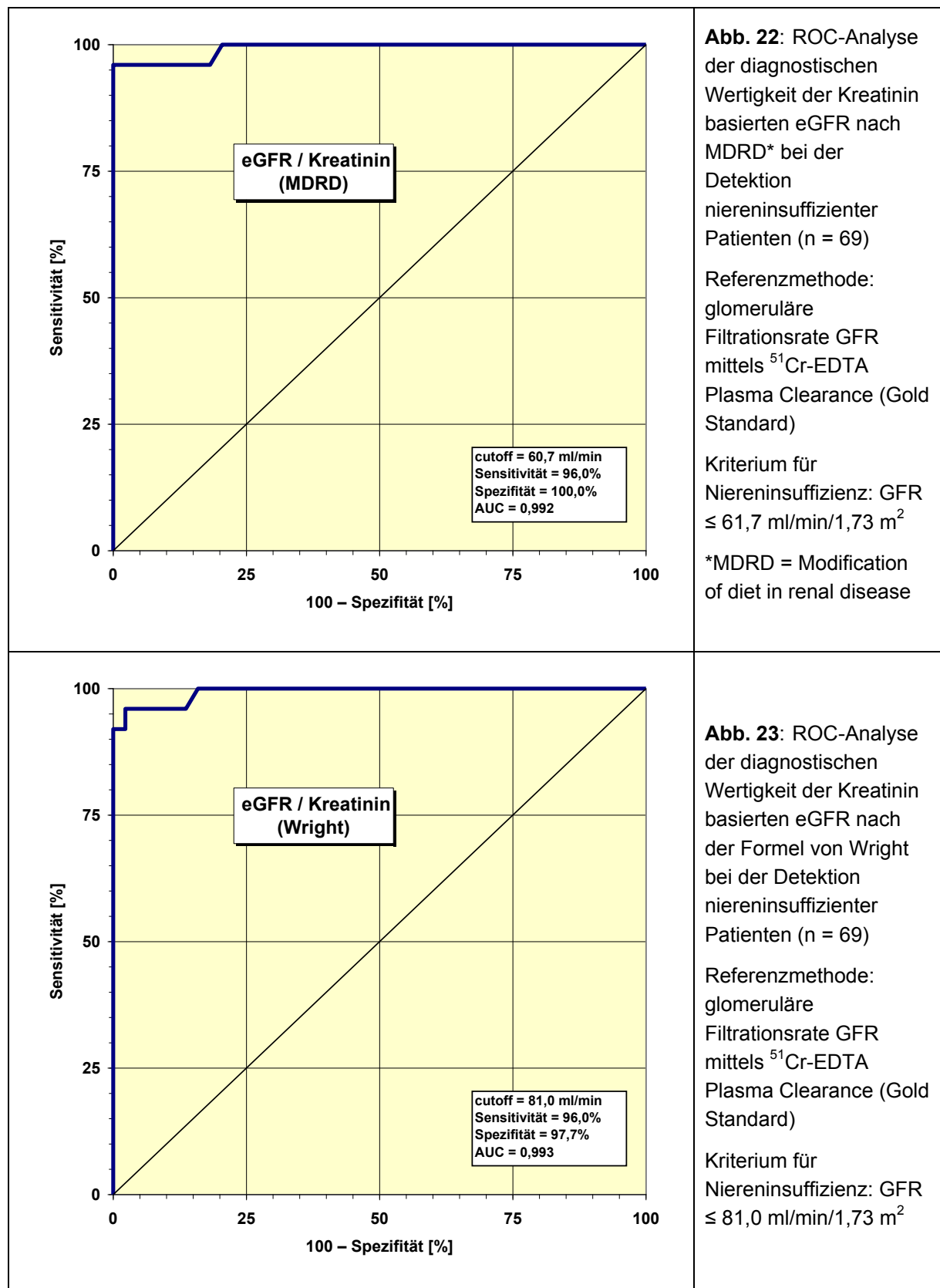
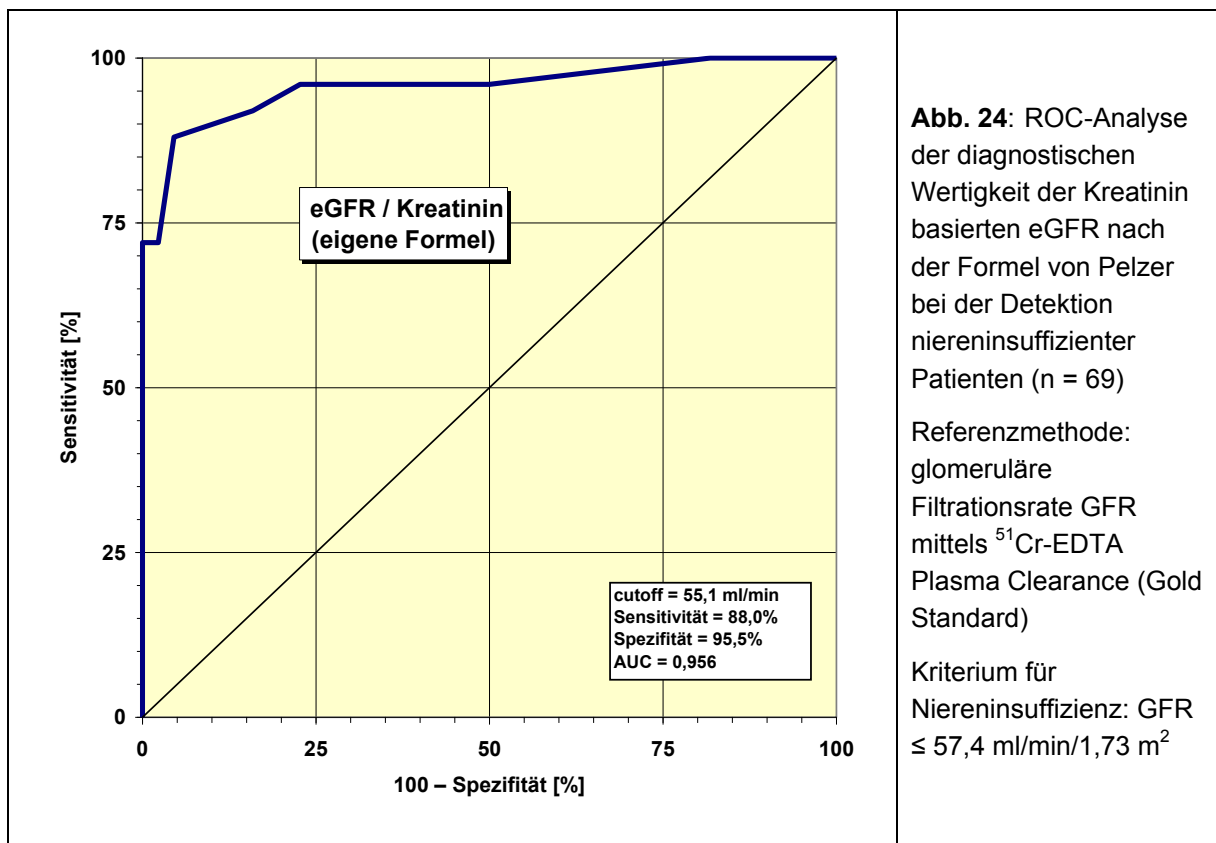


Abb. 21: ROC-Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Kreatinin basierten eGFR nach der Formel von Cockcroft-Gault bei der Detektion niereninsuffizienter Patienten (n = 69)

Referenzmethode:
glomeruläre Filtrationsrate GFR mittels ⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance (Gold Standard)

Kriterium für Niereninsuffizienz: GFR ≤ 66,9 ml/min/1,73 m²





4 Diskussion

Da Krebspatienten oft mit nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden, ist eine zuverlässige und unaufwändige Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion von fundamentaler Bedeutung in der klinischen Onkologie. In frühen Stadien der Niereninsuffizienz ist die Dosis der Chemotherapeutika der renalen Eliminierung anzupassen, bei hochgradiger Insuffizienz muss möglicherweise auf die Gabe eines Chemotherapeutikums verzichtet werden, um lebensbedrohliche Nebeneffekte zu vermeiden.

Patienten mit Kopf-Halstumoren erhalten neben chirurgischen Maßnahmen und Bestrahlung oft eine auf Cisplatin basierte Chemotherapie. Bei ca. 20% aller stationären Patienten, die eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten, wurde ein akutes Nierenversagen festgestellt. Nierenschäden, die durch Cisplatin verursacht werden, sind nach Ansicht einiger Autoren irreversibel [6, 39, 51, 58].

Deshalb ist bei diesen Patienten die genaue Bestimmung der GFR Voraussetzung für die Wahl des Chemotherapeutikums und dessen Dosierung sowie die Überwachung der Nierenfunktion nach einer chemotherapeutischen Intervention.

Im klinischen Alltag wird die GFR hauptsächlich anhand Kreatinin-basierter Methoden abgeschätzt, die aufgrund von individuellen Unterschieden des Kreatininmetabolismus sowie methodischer Mängel von der wahren bzw. Referenz-GFR abweichen können. Die genaue Messung der GFR mittels der Inulin-, der ^{51}Cr -EDTA Clearance oder anderer Goldstandard-Methoden ist zwar möglich, jedoch sehr aufwändig und deshalb als Routinediagnostik nicht geeignet.

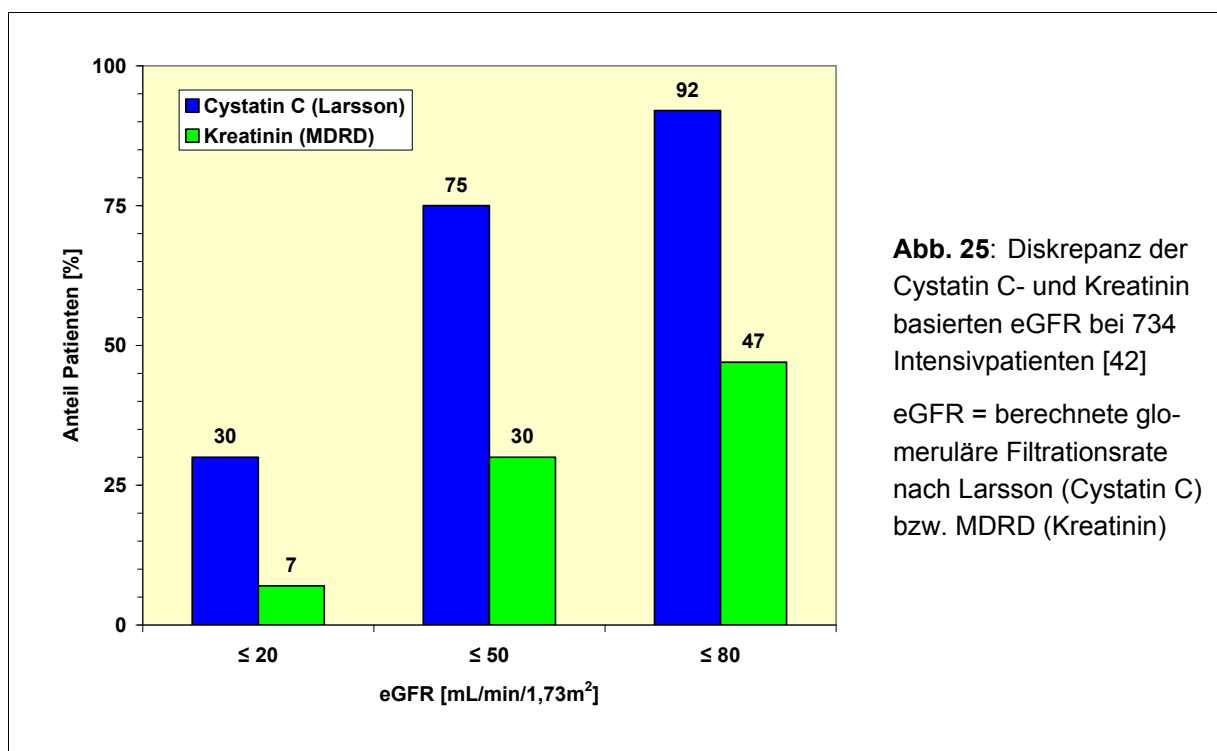
Die erste Kreatinin-basierte Formel, die sich zur Berechnung der GFR etablierte, ist aus dem Jahr 1976 und stammt von Cockcroft-Gault [9]. Neuere Formeln wie MDRD und MDRD2 wurden aus den Daten einer Patientenpopulation mit chronischer Niereninsuffizienz abgeleitet, die älter als 18 Jahre war und eine GFR zwischen 20 und 60 ml/min/1,73 m² aufwies.

Da als einziger weiterer Faktor nur das Patientenalter in diese Formeln einfließt, das dem Einfluss von Körpergewicht und Muskelmasse Rechnung tragen soll, schien die Verwendung dieser Formeln im klinischen Alltag einfacher zu sein.

Der größte Nachteil Kreatinin-basierter Formeln zur Berechnung der GFR ist die Tatsache, dass deren größte Genauigkeit im GFR-Bereich < 60 ml/min/1,73 m² liegt. In diesem GFR-Bereich ist jedoch normalerweise eine Cisplatin-Therapie nicht mehr indiziert. Außerdem konnte gezeigt werden, dass aufgrund der erhöhten tubulären Sekretion von Kreatinin bei

einer GFR zwischen 40 und 60 ml/min/1,73 m² die Nierenfunktion überschätzt wird. Dies kann dazu führen, dass falsche therapeutische Entscheidungen getroffen werden [10, 11, 31]. Bei Kopf-Halstumorpatienten in schlechtem Ernährungszustand (geringe Muskelmasse) können die Kreatinin-basierten Formeln sogar bei einer GFR < 40 ml/min/1,73 m² eine für die Chemotherapie hinreichende gute Nierenfunktion vortäuschen.

In einer aktuellen Studie wurden bei 734 Patienten einer allgemeinen Intensivstation die Plasmaspiegel von Cystatin C und Kreatinin aus jeweils derselben Blutprobe bestimmt und anhand der Larsson- bzw. MDRD-Formel die GFR berechnet [42]. Dabei ergab sich, dass mit Cystatin C wesentlich kleinere GFR-Werte berechnet wurden als mit Kreatinin. So wurde z.B. eine eGFR ≤ 20 ml/min/1,73m² bei 7% (Kreatinin) bzw. 30% (Cystatin C) dieser Patienten berechnet. Auch die Unterschiede bei ≤ 50 und ≤ 80 ml/min/1,73m² sind bemerkenswert (Abb. 25).



Ein weiteres Beispiel für bemerkenswerte Diskrepanzen zwischen Cystatin C und Kreatinin basierter Bestimmung der GFR berichteten Larsson et al. [36] bei 52 gesunden schwangeren Frauen. Im Beobachtungszeitraum – von der 10. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung und 6 Wochen postpartal – konnte von den Autoren keinerlei Korrelation zwischen den eGFR-Werten beider Marker festgestellt werden. Als Durchschnittswert während der

Schwangerschaft wurde eine eGFR von 81–218 ml/min/1,73 m² für Kreatinin und 38–156 ml/min/1,73 m² für Cystatin C berechnet (Angaben: 2,5 Perzentil – 97,5 Perzentil).

Die Suche nach einem zuverlässigen endogenen Filtrationsmarker und einer präzisen Formel zur Bestimmung der GFR hat in der Vergangenheit zu inkonsistenten Ergebnissen geführt. Dies lag oft an Unterschieden der untersuchten Populationen hinsichtlich des vorbestehenden GFR-Bereichs, der benutzten Formeln zur GFR-Bestimmung, möglicher Medikamenten-Marker-Wechselwirkungen und nicht zuletzt der Charakteristika der Populationen (Alter, Geschlecht, BMI, Grunderkrankung u.a.). Außerdem wurden in nicht allen Studien GFR-Referenzwerte nach einer der Goldstandard-Methoden ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand einer einzigen definierten Patientenpopulation die GFR-Werte verschiedener Kreatinin- und Cystatin C-basierter Literaturformeln berechnet und mit den gemessenen GFR-Referenzwerten verglichen. Zudem wurden die gemessenen Kreatinin- und Cystatin C-Serumspiegel den GFR-Referenzwerten gegenübergestellt, um mittels Regressionsanalyse daraus eigene Formeln zur GFR-Berechnung abzuleiten.

4.1 Cystatin C basierte Formeln

Der Einsatz von Cystatin C als Filtrationsmarker in der klinischen Onkologie wird kontrovers diskutiert. Bei Krebspatienten wird sowohl von einem erhöhten Cystatin C Spiegel, als auch von einem unveränderten Spiegel berichtet [60, 67].

Auch im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Tumorpatienten sind widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht worden. Einer Studie zufolge wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte Cystatin C-Werte gemessen, was als Beteiligung von Cystatin C an pathologischen Prozessen bei diesen Patienten interpretiert wurde [35]. Andererseits wurde von hohen Cystatin C-Konzentrationen in Tumorgewebe berichtet, was einen protektiven Effekt ausüben soll und so zu einer längeren Überlebenszeit führen soll [65]. Ähnliche Ergebnisse wurden für Brust- und Lungenkrebs veröffentlicht [18, 33, 34].

In der vorliegenden Arbeit wiesen die Cystatin C basierten Formeln den geringsten mittleren Bias (Abweichung vom Referenzwert) sowie die kleinste Streuung des Bias auf. Dies schlägt sich in den größten Intraklassen- und Konkordanzkorrelationskoeffizienten nieder (Tab. 4, S. 16; Tab. 5, S. 17). Die Formeln von Dade-Behring und Larsson sind gegenüber der von Hoek und vor allen Dingen der eigenen Formel von etwas geringerer Güte, wie die Bland-Altman-Plots veranschaulichen (Abb. 6 und Abb. 7, S. 22). Beide Formeln überschätzten die GFR (positiver mittlerer Bias) und wiesen unter den Cystatin C basierten Formeln die größte

Streuung auf (Ober- und Untergrenze der Übereinstimmung). Auffällig ist auch die zunehmende Abweichung vom Referenzwert, d.h. die zunehmende Überschätzung der Nierenfunktion mit steigenden mittleren GFR-Werten $(eGFR + GFR)/2$.

Bei der Formel von Hoek ist die zunehmende Überschätzung der Nierenfunktion mit steigenden mittleren GFR-Werten weit weniger ausgeprägt, bei der eigenen Formel scheinbar nicht vorhanden (Abb. 8 und Abb. 9, S. 23). Die eigene Formel weist außerdem nur einen sehr kleinen mittleren Bias auf ($-1,03$ ml/min), sie unterschätzt die Nierenfunktion nur sehr geringfügig.

Die Unterschiede zwischen den vier Formeln ist in Abb. 4 (S. 15) gut zu erkennen. Bei einem Cystatin C-Serumspiegel von ca. $1,3$ mg/L liefern alle Formeln noch etwa gleich große eGFR-Werte. Mit sinkendem Cystatin C-Wert wird der Unterschied zwischen der eigenen und den Literaturformeln immer deutlicher, insbesondere die steile Zunahme der eGFR bei der Dade-Behring- und der Larsson-Formel.

Die ROC-Analyse ergab für alle Cystatin C basierten Formeln exakt die gleiche hervorragende diagnostische Genauigkeit ($AUC = 0,983$; Sensitivität = $92,00\%$; Spezifität = $85,45\%$), sofern der eGFR-Cutoff anhand des Maximums des Youden-Index (= Sensitivität + Spezifität $- 1$) bestimmt wurde. Die Wahl eines klinisch relevanteren Cutoffs, der möglichst nahe bei 60 ml/min/ $1,73$ m² lag, führte nur zu kleinen Änderungen der Werte von Sensitivität und Spezifität (Tab. 6, S. 19). Einzige Ausnahme war hier die Hoeksche Formel, die bei einem Cutoff von $eGFR = 59,4$ ml/min/ $1,73$ m² eine Sensitivität von nur $80,0\%$ aufwies.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, dass die ROC-Analyse im Zusammenhang mit dieser Studie lediglich der Prüfung diene, ob anhand der Berechnungsformeln und einem gesetzten Grenzwert von ca. 60 ml/min/ $1,73$ m² zufriedenstellend zwischen niereninsuffizienten und nicht niereninsuffizienten Patienten unterschieden werden konnte, was in allen Fällen zutraf. Schwerpunkt der statistischen Auswertung war jedoch der Methodenvergleich GFR vs. eGFR nach Bland-Altman [4, 5, 21, 23].

4.2 Kreatinin basierte Formeln

Die Bland-Altman-Analyse der Literaturformeln und der Kreatinin Clearance ergab in keinem Fall eine befriedigende Übereinstimmung mit der Referenzmethode. Die Nierenfunktion wurde in allen Fällen deutlich überschätzt (Bias: $19,1$ bis $29,9$ ml/min), die Streuung des Bias war beträchtlich, die Obergrenzen der Übereinstimmung lagen bei 61 (Cockcroft-Gault), 63 (MDRD) und 75 ml/min (Wright). Ähnlich wie bei den Cystatin C basierten Formeln, aber

deutlich stärker ausgeprägt, war die zunehmende Überschätzung der Nierenfunktion mit steigenden mittleren GFR-Werten $(eGFR + GFR)/2$.

Insgesamt war die MDRD-Formel noch die genaueste, wie der Intraklassen- und der Konkordanzkorrelationskoeffizient von 0,701 bzw. 0,698 belegen (Tab. 4, S. 16). Im Bereich zwischen 20 und 60 ml/min/1,73 m² weist die MDRD-Formel erwartungsgemäß eine recht gute Genauigkeit auf, da sie ursprünglich für eine Patientengruppe mit chronischer Niereninsuffizienz der Stadien 3 bis 5 entwickelt wurde.

Bei der ROC-Analyse wies die MDRD-Formel sogar die besten Ergebnisse aller, d.h. der Cystatin C- und der Kreatinin basierten Formeln auf (AUC = 0,992; Sensitivität = 96,0%; Spezifität = 100,0%) (Tab. 6, S. 19).

Die eigene Formel war genauer bei der GFR-Berechnung als alle analysierten Literaturformeln. Es wurden der größte Intraklassen- und der größte Konkordanzkorrelationskoeffizient berechnet, 0,828 bzw. 0,826 (Tab. 4, S. 16). Dies ist umso bemerkenswerter, da in die eigene Formel außer Serum-Kreatinin keine weiteren anthropometrischen Parameter wie Alter, Geschlecht, BMI etc. einfließen.

4.3 Cystatin C — ein neuer, besserer Filtrationsmarker?

Die Mehrzahl aktueller Publikationen zum Methodenvergleich Cystatin C vs. Kreatinin bei der Berechnung der GFR scheint dies zu bestätigen, so auch die eigenen Ergebnisse. Einige Studien, die das Potenzial von Serum-Cystatin C bei verschiedenen Patientenentitäten untersuchten, sollen hier vorgestellt werden.

Bei Krebspatienten mit normaler Nierenfunktion verfolgten Bennöhr et al. [2] die nephroprotektive Wirkung von Theophyllin bzw. Placebo im Verlauf einer Cisplatinbehandlung. Vor und nach der Intervention (Spanne: 8 Tage) wurde die GFR (Inulin Clearance) sowie der Cystatin C- und Kreatininserumspiegel gemessen. Die GFR in der Verumgruppe blieb unverändert, während in der Placebogruppe ein signifikanter Abfall der GFR zu verzeichnen war. Nur der Cystatin C-Spiegel korrespondierte mit den Änderungen der GFR, nicht jedoch der Kreatininspiegel, der in beiden Gruppen keine signifikanten Änderungen zeigte.

Dass mittels Cystatin C-Spiegel die GFR genauer als mittels Kreatininspiegel abzuschätzen ist, konnte auch bei pädiatrischen Krebspatienten vor und nach der Chemotherapie gezeigt werden (Štabuc et al. [60], Bárdi et al. [1]).

Mussap et al. [46] berichteten von einer größeren diagnostischen Genauigkeit von Serum-Cystatin C gegenüber Kreatinin bei der Unterscheidung (ROC-Analyse) zwischen normaler

und verminderter GFR (Cutoff = 80 ml/min/1,73m²) bei 52 Patienten mit Diabetes Typ 2. In Einklang damit stehen die Ergebnisse einer Studie von Harmoinen et al. [25] bei 47 Typ 2-Diabetikern, nicht jedoch die Ergebnisse von Oddo et al. [50], die bei 49 Diabetikern im Anfangsstadium einer Niereninsuffizienz keinen diagnostischen Vorteil von Cystatin C gegenüber Kreatinin feststellen konnten.

Bei Dialysepatienten ist die residuale Nierenfunktion bzw. die rGFR von fundamentaler Bedeutung für die Morbidität, Mortalität und Lebensqualität der Patienten. Hoek et al. [27] verglichen bei 465 Patienten die Genauigkeit der MDRD-Formel und einer selbst entwickelten Formel ($rGFR = 0,70 + 22/CysC$) mit der gemessenen rGFR und kamen zu dem Schluss, dass die Cystatin C basierte Formel der MDRD-Formel vorzuziehen ist.

Die auch in der vorliegenden Arbeit angewandte Hoeksche Formel entstammt einer früheren Publikation von Hoek et al. [26], bei der die GFR von 93 Patienten mit Verdacht auf oder bereits etablierter Niereninsuffizienz (keine Diabetiker) mittels Iothalamat-Clearance gemessen wurde. Außerdem wurden der Plasmaspiegel von Kreatinin und Cystatin C gemessen und daraus mittels Cockcroft-Gault- und der Hoek-Formel eGFR-Werte berechnet. Die Bland-Altman-Analyse ergab einen mittleren Bias von $-2,4 \pm 12,09$ und $15,9 \pm 15,41$ für die Hoek- bzw. die Cockcroft-Gault-Formel. Der geringere Bias und die kleinere Streuung der Hoek-Formel waren signifikant, Cystatin C als Filtrationsmarker demnach Kreatinin überlegen.

Im eigenen Kollektiv konnte mit der Hoek-Formel allerdings nur ein geringfügig schlechterer mittlerer Bias von $7,63 \pm 13,13$ erzielt werden. Die eigene, sehr einfach anzuwendende Formel, die strukturell genau der von Larsson et al. [35] entspricht, lieferte von allen Formeln das beste Ergebnis mit einem mittleren Bias von nur $-1,03 \pm 11,06$.

Die Ergebnisse von 24 Studien zum Methodenvergleich $eGFR_{Cystatin\ C}$ vs. $eGFR_{Kreatinin}$, die bis zum Jahr 2002 publiziert worden waren, werteten Laterza et al. [37] aus. Bei 15 Studien (60%) war Cystatin C der bessere Biomarker, bei 5 Studien war zwischen beiden Markern kein Unterschied feststellbar und 3 Studien gaben an, mit einer Kombination der Marker die besten Ergebnisse erzielt zu haben. Nur eine Studie konnte einen Vorteil von Kreatinin bei einem Kollektiv nierentransplanterter Kinder aufzeigen.

4.3.1 Schlussfolgerung

Die Mehrzahl publizierter Studien wie auch die vorliegende Arbeit bestätigt die gute bis sehr gute Eignung des Cystatin C-Spiegels als Marker der glomerulären Funktion, zumindest bei der hier untersuchten Studienpopulation. Die sehr guten Ergebnisse der eigenen Formeln, insbesondere der Cystatin C-Formel, sollten jedoch anhand einer vergleichbaren Patientenpo-

pulation validiert werden. Falls dies gelingt, wäre auch die Analyse der Genauigkeit dieser Formel bei grundsätzlich anderen Patientenkollektiven interessant.

5 Zusammenfassung

Zentraler Parameter bei der Beurteilung der Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), dessen genaue Messung nur indirekt über die urinäre Clearance geeigneter exogener Markersubstanzen möglich ist (Inulin, Iothalamat, Iohexol, ^{99m}Tc -DTPA und ^{51}Cr -EDTA).

Für die ambulante und klinische Routinediagnostik sind diese Referenzmethoden zu kostenintensiv und zu aufwändig. Stattdessen werden zur Abschätzung der Nierenfunktion endogene, mit dem Blut zirkulierende Biomarker herangezogen, traditionell der Kreatininspiegel, in jüngeren Jahren auch zunehmend der Cystatin C-Spiegel. Anhand von empirischen Formeln lässt sich dann aus diesen Werten die GFR berechnen bzw. abschätzen. Die Genauigkeit dieser Schätzmethoden, d.h. die Abweichung von der Referenzmethode ist mittels Bland-Altman-Statistik quantifizierbar. Die diagnostische Wertigkeit kann aus der Güte der Diskriminierung zwischen den Stadien der Nierenerkrankung mittels ROC-Analyse bestimmt werden.

Bei Tumorpatienten ist die exakte Bestimmung der Nierenfunktion eine wichtige Voraussetzung für die Behandlung mit Chemotherapeutika.

Die vorliegende Studie, die zwischen Februar 2007 und April 2009 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt wurde, schloss insgesamt 69 Konsekutivpatienten ein (Altersmittel: 57,4 J.; Bereich: 22–86 Jahre; 40 Frauen / 29 Männer). 52 dieser Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden mittels kombinierter Radiochemotherapie behandelt. Dabei handelte es sich um 30 Frauen und 22 Männer, das Altersmittel betrug 58,0 Jahre (Bereich: 39 – 76 Jahre).

Die Lokalisation der Primärtumoren war bei 22 Patienten der Oropharynx, bei 10 Patienten der Larynx und bei 18 Patienten der Hypopharynx. Die histologische Untersuchung ergab 47 Plattenepithelkarzinome, 2 Adenokarzinome und 1 Mucodermoidkarzinom.

Bei allen Patienten wurde mittels ^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance die GFR gemessen (Referenzwert), die im Mittel $64,7 \pm 27,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ betrug (Bereich: 16 – 105 ml/min/1,73 m²). Die Prävalenz niereninsuffizienter Patienten ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) betrug insgesamt 25 / 69, also 36,2%. Außerdem wurden die Serumspiegel von Cystatin C (MW: $1,39 \pm 0,94 \text{ mg/L}$; Bereich: 0,63 – 4,47 mg/L) und Kreatinin (MW: $1,30 \pm 1,12 \text{ mg/dl}$; Bereich: 0,50 – 7,20 mg/dl) gemessen.

Anhand verschiedener Literaturformeln sowie aus den eigenen Messdaten abgeleiteter Formeln wurden GFR-Werte (estimated GFR, eGFR) berechnet und deren Abweichung von den Referenzwerten nach der Bland-Altman-Methode untersucht. Für Cystatin C wurden die Formeln nach Hoek [26], Larsson [35] und Dade-Behring [38], für Kreatinin die Formeln

nach Cockcroft-Gault [12], Wright [67] und die MDRD-Formel [40] herangezogen. Hinzu kamen zwei eigene Formeln, für Cystatin C:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 66,895 \times \text{Cystatin C [mg/L]}^{-0,9489}$$

und für Kreatinin:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 59,663 \times \text{Kreatinin [mg/dl]}^{-0,8352}.$$

Die Cystatin C basierten Formeln wiesen insgesamt die geringsten mittleren Abweichungen (Bias) von der Referenzmethode und die besten Intraklassen- und Konkordanzkorrelationskoeffizienten auf (ICC bzw. CCC). Alle Literaturformeln überschätzten die Filtrationsleistung geringfügig, die eigene Formel lag recht nahe am Idealwert, d.h. einem mittleren Bias von Null. Hinsichtlich der Güte der Formeln ergab sich folgende Rangfolge [Formel (Bias / ICC / CCC)]:

Eigene Formel (−1,03 / 0,911 / 0,910) > Hoek (7,63 / 0,873 / 0,871) > Dade-Behring (8,36 / 0,834 / 0,832 > Larsson (10,27 / 0,825 / 0,823).

Im Vergleich dazu wiesen die Kreatinin basierten Literaturformeln einen deutlich größeren mittleren Bias auf, die Überschätzung der Filtrationsleistung war z.T. erheblich. Die eGFR-Werte nach der eigenen Formel und der MDRD-Formel stimmten noch am besten mit der Referenzmethode überein. Es ergab sich folgende Rangfolge [Formel (Bias / ICC / CCC)]:

Eigene Formel (−1,88 / 0,828 / 0,838) > MDRD (15,91 / 0,701 / 0,698) > Cockcroft-Gault (19,12 / 0,604 / 0,670) > Wright (27,75 / 0,673 / 0,600).

Die ROC-Analyse konnte für alle Formeln beim jeweils optimalen eGFR-Cutoff (Youden-Index) eine gute bis sehr gute diagnostische Genauigkeit belegen. Diese variierte nur unwesentlich, wenn statt des optimalen eGFR-Cutoff der klinisch relevante eGFR-Wert von ca. 60 ml/min/1,73 m² als Cutoff gewählt wurde.

Festzuhalten bleibt, dass Serum-Cystatin C als Biomarker der Nierenfunktion Serum-Kreatinin generell überlegen war, zumindest bei der hier untersuchten Studienpopulation. Die sehr guten Ergebnisse der eigenen Formeln, insbesondere der Cystatin C-Formel, bedürfen der Validierung anhand einer weiteren, jedoch vergleichbaren Patientenpopulation. Darüber hinaus wäre die Analyse der Genauigkeit dieser Formel bei grundsätzlich anderen Patientenentitäten von Interesse.

6 Anhang

Tab. 7 Individuelle glomeruläre Filtrationsraten (GFR) nach ^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance (Referenz) und nach Serum-Cystatin C basierten Formeln berechnet (eGFR)

Nr.	Gruppe	GFR (^{51}Cr EDTA) [ml/min/1,73 m ²]	Cystatin C [mg/L]	eGFR (Dade-Behring) [ml/min]	eGFR (Larsson) [ml/min]	eGFR (Hoek) [ml/min/1,73 m ²]	eGFR (Pelzer) [ml/min]
1	HNC	81	0,645	134,2	134,3	120,3	101,4
2	HNC	52	1,020	72,9	75,3	74,5	65,6
3	HNC	84	1,040	71,0	73,5	72,9	64,5
4	HNC	105	0,781	104,0	105,5	98,6	84,6
5	HNC	97	0,792	102,1	103,7	97,1	83,5
6	HNC	53	1,260	55,0	57,7	59,4	53,7
7	HNC	76	1,000	74,8	77,2	76,0	66,9
8	HNC	82	0,962	78,8	81,1	79,2	69,4
9	HNC	41	1,230	56,8	59,5	61,0	55,0
10	HNC	84	0,794	101,7	103,3	96,9	83,3
11	HNC	105	0,818	97,8	99,5	93,9	80,9
12	HNC	69	0,823	97,0	98,8	93,3	80,5
13	HNC	94	0,828	96,2	98,0	92,7	80,0
14	HNC	69	1,180	60,0	62,7	63,8	57,2
15	HNC	73	0,818	97,8	99,5	93,9	80,9
16	HNC	80	0,770	106,0	107,4	100,0	85,7
17	HNC	89	0,745	110,7	112,0	103,5	88,5
18	HNC	70	0,905	85,4	87,6	84,5	73,5
19	HNC	79	1,050	70,1	72,6	72,2	63,9
20	HNC	95	0,742	111,3	112,6	104,0	88,8
21	HNC	84	0,926	82,9	85,1	82,5	72,0
22	HNC	87	0,867	90,5	92,5	88,4	76,6
23	HNC	59	1,040	71,0	73,5	72,9	64,5
24	HNC	37	1,590	40,3	43,0	46,2	43,1
25	HNC	47	1,180	60,0	62,7	63,8	57,2
26	HNC	70	0,857	91,9	93,9	89,4	77,4
27	HNC	90	0,716	116,8	117,8	107,9	91,8
28	HNC	102	0,679	125,3	125,9	114,0	96,6
29	HNC	87	0,812	98,7	100,5	94,6	81,5
30	HNC	67	1,020	72,9	75,3	74,5	65,6
31	HNC	90	0,854	92,3	94,3	89,8	77,7
32	HNC	68	0,833	95,4	97,3	92,1	79,6
33	HNC	90	0,660	130,2	130,5	117,4	99,2
34	HNC	76	1,130	63,6	66,2	66,8	59,6
35	HNC	96	0,735	112,8	113,9	105,0	89,6

Tab. 7 (Fortsetzung)

Nr.	Gruppe	GFR (⁵¹ Cr EDTA) [ml/min/1,73 m ²]	Cystatin C [mg/L]	eGFR (Dade-Behring) [ml/min]	eGFR (Larsson) [ml/min]	eGFR (Hoek) [ml/min/1,73 m ²]	eGFR (Pelzer) [ml/min]
36	HNC	82	0,642	135,0	135,1	120,8	101,9
37	HNC	90	0,630	138,5	138,4	123,2	103,7
38	HNC	86	0,753	109,2	110,5	102,4	87,6
39	HNC	37	1,230	56,8	59,5	61,0	55,0
40	HNC	96	0,706	119,0	119,9	109,5	93,1
41	HNC	84	0,809	99,2	100,9	95,0	81,8
42	HNC	87	0,775	105,1	106,6	99,4	85,2
43	HNC	62	1,110	65,1	67,7	68,1	60,6
44	HNC	78	0,816	98,1	99,8	94,1	81,1
45	HNC	65	1,170	60,7	63,4	64,4	57,6
46	HNC	93	0,652	132,3	132,5	118,9	100,4
47	HNC	90	0,892	87,1	89,2	85,8	74,6
48	HNC	93	0,848	93,2	95,1	90,4	78,2
49	HNC	62	0,980	76,8	79,2	77,7	68,2
50	HNC	61	0,898	86,3	88,5	85,2	74,1
51	HNC	65	1,300	52,7	55,5	57,5	52,2
52	HNC	48	1,890	32,0	34,6	38,2	36,6
53	CNI	55	2,470	22,4	24,7	28,2	28,4
54	CNI	32	3,200	15,9	17,8	20,8	22,2
55	CNI	28	1,800	34,2	36,8	40,3	38,3
56	CNI	20	4,470	10,2	11,7	13,7	16,2
57	CNI	23	2,010	29,5	32,0	35,7	34,5
58	CNI	19	3,160	16,1	18,1	21,1	22,5
59	CNI	26	2,850	18,5	20,6	23,9	24,8
60	CNI	55	1,750	35,5	38,1	41,6	39,3
61	CNI	17	3,460	14,3	16,1	18,9	20,6
62	CNI	29	2,140	27,1	29,6	33,2	32,5
63	CNI	16	3,280	15,4	17,2	20,2	21,7
64	CNI	21	2,030	29,1	31,6	35,3	34,2
65	CNI	23	3,130	16,3	18,3	21,4	22,7
66	CNI	25	1,830	33,4	36,0	39,6	37,7
67	CNI	25	2,910	18,0	20,1	23,3	24,3
68	CNI	21	3,150	16,2	18,1	21,2	22,5
69	CNI	19	4,340	10,6	12,1	14,2	16,6

HNC: Kopf-Hals-Tumor; CNI: chronische Niereninsuffizienz; GFR: gemessene glomeruläre Filtrationsrate nach ⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance; eGFR: berechnete glomeruläre Filtrationsrate auf Basis Serum-Cystatin C

Tab. 8 Individuelle glomeruläre Filtrationsraten (GFR) nach ^{51}Cr -EDTA Plasma Clearance (Referenz) und nach Serum-Kreatinin basierten Formeln berechnet (eGFR)

Nr.	Gruppe	GFR (^{51}Cr EDTA) [ml/min/1,73 m ²]	Kreatinin [mg/dl]	ECC [ml/min/1,73 m ²]	eGFR (CG) [ml/min]	eGFR (MDRD) [ml/min/1,73 m ²]	eGFR (Wright) [ml/min]	eGFR (Pelzer) [ml/min]
1	HNC	81	0,60	152	102,7	140,4	138,5	91,4
2	HNC	52	1,10	56	31,8	49,2	42,3	55,1
3	HNC	84	0,50	119	116,7	164,4	151,2	106,4
4	HNC	105	0,60	157	127,9	136,5	143,3	91,4
5	HNC	97	0,60	100	110,4	106,7	118,8	91,4
6	HNC	53	1,00	64	47,9	53,9	55,8	59,7
7	HNC	76	1,00	100	84,8	76,5	95,0	59,7
8	HNC	82	0,80	91	134,9	103,2	137,8	71,9
9	HNC	41	1,10	82	49,7	47,9	67,1	55,1
10	HNC	84	0,70	95	162,1	116,2	161,1	80,4
11	HNC	105	0,80	196	111,6	102,3	120,8	71,9
12	HNC	69	0,50	113	121,5	178,2	157,3	106,4
13	HNC	94	0,70	189	102,7	112,5	122,2	80,4
14	HNC	69	0,70	83	102,9	110,2	121,8	80,4
15	HNC	73	1,00	68	70,4	74,5	81,9	59,7
16	HNC	80	0,80	105	95,9	96,4	110,5	71,9
17	HNC	89	0,80	167	169,8	110,7	158,7	71,9
18	HNC	70	1,00	135	126,9	80,1	121,2	59,7
19	HNC	79	0,60	58	93,4	137,9	131,7	91,4
20	HNC	95	0,70	102	120,2	87,2	108,1	80,4
21	HNC	84	0,70	116	92,1	112,1	117,1	80,4
22	HNC	87	0,70	61	125,9	124,9	145,6	80,4
23	HNC	59	0,70	99	85,7	84,2	92,4	80,4
24	HNC	37	1,70	49	47,3	39,9	51,1	38,3
25	HNC	47	1,10	61	85,1	51,4	71,2	55,1
26	HNC	70	1,10	128	92,6	70,3	92,4	55,1
27	HNC	90	0,80	193	127,2	103,2	137,4	71,9
28	HNC	102	0,80	272	92,0	101,9	113,7	71,9
29	HNC	87	0,70	123	115,0	112,1	126,8	80,4
30	HNC	67	0,70	177	122,6	118,9	138,8	80,4
31	HNC	90	0,80	60	90,7	100,7	108,8	71,9
32	HNC	68	0,90	123	96,8	86,1	105,4	65,2
33	HNC	90	0,80	97	78,1	98,6	105,3	71,9
34	HNC	76	0,70	147	100,4	112,8	123,8	80,4
35	HNC	96	0,90	211	69,9	86,7	89,4	65,2

Tab. 8 (Fortsetzung)

Nr.	Gruppe	GFR (⁵¹ Cr EDTA) [ml/min/1,73 m ²]	Kreatinin [mg/dl]	ECC [ml/min/1,73 m ²]	eGFR (CG) [ml/min]	eGFR (MDRD) [ml/min/1,73 m ²]	eGFR (Wright) [ml/min]	eGFR (Pelzer) [ml/min]
36	HNC	82	0,70	88	78,6	116,7	106,8	80,4
37	HNC	90	0,80	155	107,3	103,2	123,6	71,9
38	HNC	86	0,80	97	92,9	97,0	108,9	71,9
39	HNC	37	1,30	78	57,8	54,7	66,6	47,9
40	HNC	96	0,60	150	125,2	110,7	121,5	91,4
41	HNC	84	0,70	92	96,4	111,5	115,2	80,4
42	HNC	87	0,70	204	121,1	124,9	142,9	80,4
43	HNC	62	0,90	73	81,1	65,8	78,4	65,2
44	HNC	78	0,70	145	98,8	111,8	97,5	80,4
45	HNC	65	1,00	97	115,8	74,8	107,5	59,7
46	HNC	93	0,50	109	143,5	177,5	184,0	106,4
47	HNC	90	0,80	84	109,8	96,7	116,7	71,9
48	HNC	93	1,00	145	127,6	81,6	117,0	59,7
49	HNC	62	0,82	96	62,3	94,9	87,2	70,4
50	HNC	61	0,70	186	70,6	84,2	83,1	80,4
51	HNC	65	1,20	80	84,9	62,6	86,2	51,2
52	HNC	48	0,90	45	57,2	60,7	62,5	65,2
53	CNI	55	1,80	45	33,4	30,2	35,4	36,5
54	CNI	32	3,20	31	36,3	24,0	37,9	22,6
55	CNI	28	1,40	28	63,8	37,0	56,2	45,0
56	CNI	20	7,20	9	10,9	6,1	1,0	11,5
57	CNI	23	2,10	31	28,8	23,3	25,6	32,1
58	CNI	19	2,20	21	22,2	22,1	32,2	30,9
59	CNI	26	3,10	27	30,6	16,0	18,1	23,2
60	CNI	55	1,50	54	81,8	50,8	80,1	42,5
61	CNI	17	2,70	19	22,8	17,5	18,0	26,0
62	CNI	29	2,30	43	77,5	32,7	64,7	29,8
63	CNI	16	4,50	22	23,3	16,5	25,9	17,0
64	CNI	21	1,70	33	39,2	30,9	39,1	38,3
65	CNI	23	2,80	24	29,8	18,0	21,0	25,2
66	CNI	25	1,10	37	58,2	49,0	67,3	55,1
67	CNI	25	2,20	13	40,6	30,0	43,0	30,9
68	CNI	21	4,40	5	12,7	9,5	5,0	17,3
69	CNI	19	2,50	8	31,8	27,3	35,1	27,8

HNC: Kopf-Hals-Tumor; CNI: chronische Niereninsuffizienz; GFR: gemessene glomeruläre Filtrationsrate nach ⁵¹Cr-EDTA Plasma Clearance; eGFR: berechnete glomeruläre Filtrationsrate auf Basis Serum-Kreatinin; ECC: Kreatinin-Clearance; CG: Cockcroft-Gault

7 Literaturverzeichnis

1. Bárdi E, Bobok I, Oláh AV, Oláh E, Kappelmayer J, Kiss C.
Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer.
Pediatr Nephrol. 2004; 19(10): 1145-7
2. Benöhr P, Grenz A, Hartmann JT, Müller GA, Blaschke S.
Cystatin C - a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy.
Kidney Blood Press Res 2006;29: 32-35
3. Berger B, Belka C, Weinmann M, Bamberg M, Budach W, Hehr T.
Reirradiation with alternating docetaxel-based chemotherapy for recurrent head and neck squamous cell carcinoma: update of a single-center prospective phase II protocol.
Strahlenther Onkol 2010;186: 255-261
4. Bland JM, Altman DG.
Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.
Lancet. 1986; 1(8476): 307-10
5. Bland JM, Altman DG.
Measuring agreement in method comparison studies.
Stat Methods Med Res 1999;8: 135-160
6. Bölke E, Gerber PA, Lammering G, Peiper M, Müller-Homey A, Pape H, Giro C, Matuschek C, Bruch-Gerharz D, Hoffmann TK, Gripp S, Homey B, Budach W.
Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab.
Strahlenther Onkol 2008;184: 105-110
7. Bölke E, Peiper M, Gripp S.
Chemotherapy in unresectable head and neck cancer.
N Engl J Med 2008;358: 1075; author reply 1075
8. Bölke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K, Matuschek C, Pelzer M, Lammering G, Houben R, Antke C, Rump LC, Mota R, Gerber PA, Schuler P, Hoffmann TK, Rusnak E, Hermsen D, Budach W.
Cystatin C - A Fast and Reliable Biomarker for Glomerular Filtration Rate in Head and Neck Cancer Patients.
Strahlenther Onkol. 2011;187(3): 191-201
9. Bröchner-Mortensen J, Rödbro P.
Optimum time of blood sampling for determination of glomerular filtration rate by single-injection [⁵¹Cr]EDTA plasma clearance.
Scand J Clin Lab Invest 1976;36: 795-800

10. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM George PM.
Cystatin C-a paradigm of evidence based laboratory medicine.
Clin Biochem Rev 2008;29: 47-62
11. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM George PM.
Estimating renal function in oncology patients using cystatin C-based equations.
Clin Oncol (R Coll Radiol) 2009;21: 425-426
12. Cockcroft DW Gault MH.
Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.
Nephron 1976;16: 31-41
13. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM.
Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children.
Arch Dis Child. 1976; 51(11): 875-8
14. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH.
Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000.
J Am Soc Nephrol. 2005; 16(1): 180-8
15. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G.
Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis.
Am J Kidney Dis. 2002;40: 221-226
16. Driemel O, Ettl T, Kölbl O, Reichert TE, Dresch BV, Reuther J, Pistner H.
Outcome and histopathologic regression in oral squamous cell carcinoma after preoperative radiochemotherapy.
Strahlenther Onkol 2009;185: 296-302
17. Duarte CG, Preuss HG.
Assessment of renal function--glomerular and tubular.
Clin Lab Med. 1993; 13(1): 33-52
18. Ebert E, Werle B, Jülke B, Kopitar-Jerala N, Kos J, Lah T, Abrahamson M, Spiess E, Ebert W.
Expression of cysteine protease inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in human lung tumor tissue.
Adv Exp Med Biol 1997;421: 259-265
19. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY.
Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.
N Engl J Med. 2004; 351(13): 1296-305

20. Goldman R.
Creatinine excretion in renal failure.
Proc Soc Exp Biol Med. 1954; 85(3): 446-8
21. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S.
Vergleich von Messmethoden.
Dtsch Med Wochenschr. 2007;132 Suppl 1: e69-73
22. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A.
Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children.
Clin Chem. 2005; 51(8): 1420-31
23. Hanneman SK.
Design, analysis, and interpretation of method-comparison studies.
AACN Adv Crit Care. 2008;19(2): 223-34
24. Harmon WE.
Glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease.
Clin Chem. 2009; 55(3): 400-1
25. Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimäki TJ, Rantalaiho V, Turjanmaa VM, Pasternack AI.
Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes.
Clin Nephrol. 1999; 52(6): 363-70
26. Hoek FJ, Kemperman FA Krediet RT.
A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate.
Nephrol Dial Transplant 2003;18: 2024-2031
27. Hoek FJ, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT.
Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasma cystatin C level.
Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 1633-8
28. Ichihara K, Saito K, Itoh Y.
Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population.
Clin Chem Lab Med. 2007; 45(9): 1232-6
29. Kampmann JP, Hansen JM.
Glomerular filtration rate and creatinine clearance.
Br J Clin Pharmacol. 1981; 12(1): 7-14

30. Kampmann J, Siersbaek-Nielsen K, Kristensen M, Hansen JM.
Rapid evaluation of creatinine clearance.
Acta Med Scand. 1974; 196(6): 517-20
31. Kasiske BL, Keane WF.
Renal diagnostic testing: past, present and future.
Curr Opin Nephrol Hypertens 1996;5: 519-520
32. Kotas M, Schmitt P, Jakob PM, Flentje M.
Monitoring of tumor oxygenation changes in head-and-neck carcinoma patients breathing a hyperoxic hypercapnic gas mixture with a noninvasive MRI technique.
Strahlenther Onkol 2009;185: 19-26
33. Lah TT, Kokalj-Kunovar M, Drobnic-Kosorok M, Babnik J, Golouh R, Vrhovec I, Turk V.
Cystatins and cathepsins in breast carcinoma.
Biol Chem Hoppe Seyler 1992;373: 595-604
34. Lah TT, Kos J, Blejec A, Frkovic-Georgio S, Golouh R, Vrhovec I, Turk V.
The Expression of Lysosomal Proteinases and Their Inhibitors in Breast Cancer: Possible Relationship to Prognosis of the Disease.
Pathol Oncol Res 1997;3: 89-99
35. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO.
Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L.
Scand J Clin Lab Invest 2004;64: 25-30
36. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O.
Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89(7): 939-44
37. Laterza OF, Price CP, Scott MG.
Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?
Clin Chem. 2002; 48(5): 699-707
38. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D.
Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation.
Clin Chem 2000;46: 1206-1207
39. Leite EA, Giuberti Cdos S, Wainstein AJ, Wainstein AP, Coelho LG, Lana AM, Savassi-Rocha PR, De Oliveira MC.
Acute toxicity of long-circulating and pH-sensitive liposomes containing cisplatin in mice after intraperitoneal administration.
Life Sci 2009;84: 641-649

40. 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;130: 461-470
41. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation.
National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.
Ann Intern Med. 2003; 139(2): 137-47
42. Lipcsey M, Furebring M, Rubertsson S, Larsson A.
Significant differences when using creatinine, modification of diet in renal disease, or cystatin C for estimating glomerular filtration rate in ICU patients.
Ups J Med Sci. 2011; 116: 39-46
43. Marsik C, Endler G, Gulesserian T, Wagner OF, Sunder-Plassmann G.
Classification of chronic kidney disease by estimated glomerular filtration rate. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38(4): 253-9
44. Miller WG.
Estimating equations for glomerular filtration rate in children: laboratory considerations.
Clin Chem. 2009; 55(3): 402-3
45. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, Itoh Y, Lieske JC, Seccombe DW, Jones G, Bunk DM, Curhan GC, Narva AS; National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine.
Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion.
Clin Chem. 2009; 55(1): 24-38
46. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M.
Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients.
Kidney Int. 2002 ;61(4): 1453-61
47. Nagy V, Coza O, Ordeanu C, Trăilă A, Rancea A, Todor N, Ghilezan N.
Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results of a phase III randomized trial.
Strahlenther Onkol 2009;185: 177-183
48. National Kidney Foundation.
K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.
Am J Kidney Dis. 2002; 39(2 Suppl 1) :S1-266

49. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP.
Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine.
Kidney Int. 1995; 47(1): 312-8
50. Oddo C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B.
Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes.
Am J Kidney Dis. 2001; 38(2): 310-6
51. Park HR, Ju EJ, Jo SK, Jung U, Kim SH Yee ST.
Enhanced antitumor efficacy of cisplatin in combination with HemoHIM in tumor-bearing mice.
BMC Cancer 2009;9: 85
52. Patterson WP Reams GP.
Renal toxicities of chemotherapy.
Semin Oncol 1992;19: 521-528
53. Peponi E, Glanzmann C, Kunz G, Renner C, Tomuschat K Studer G.
Simultaneous Integrated Boost Intensity-Modulated Radiotherapy (SIB-IMRT) in Nasopharyngeal Cancer.
Strahlenther Onkol. 2010; 186(3): 135-42
54. Peters AM, Bird NJ, Halsall I, Peters C, Michell AR.
Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease equation (eGFR) against simultaneous, dual-marker multi-sample measurements of glomerular filtration rate.
Ann Clin Biochem. 2009; 46(Pt 1): 58-64
55. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Aït-Djafer Z, Legras B, Mallié JP.
Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas.
Kidney Int. 2003; 64(4): 1425-36
56. Platteaux N, Dirix P, Hermans R Nuyts S.
Brachial plexopathy after chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma.
Strahlenther Onkol 2010;186: 517-520
57. Rutkowski T, Wygoda A, Hutnik M, Skłodowski K, Wydmański J, Maciejewski A, Szymczyk C, Wierzgoń J, Orlef A, Maciejewski B.
Intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy photons as a boost in patients with early-stage oral cancer with the indications for postoperative radiotherapy : treatment feasibility and preliminary results.
Strahlenther Onkol 2010;186: 496-501

58. Sakata K, Someya M, Hori M, Nakata K, Takagi M Hareyama M.
Hyperfractionated accelerated radiotherapy for T1,2 glottic carcinoma. Consideration of time-dose factors.
Strahlenther Onkol 2008;184: 364-369
59. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Newman AB, Siscovick DS, Stevens L, Sarnak MJ.
Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C.
Am J Nephrol. 2009; 30(3): 171-8
60. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M Cizej TE.
Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy.
Clin Chem 2000;46: 193-197
61. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS.
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;51: 395-406
62. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH.
Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate.
J Nephrol. 2008; 21(6): 797-807
63. Studer G, Seifert B Glanzmann C.
Prediction of distant metastasis in head neck cancer patients: implications for induction chemotherapy and pre-treatment staging?
Strahlenther Onkol 2008;184: 580-585
64. Weiss RB.
Medical oncology--a new subspecialty.
W V Med J 1972;68: 293-294
65. Werle B, Schanzenbächer U, Lah TT, Ebert E, Jülke B, Ebert W, Fiehn W, Kayser K, Spiess E, Abrahamson M, Kos J.
Cystatins in non-small cell lung cancer: tissue levels, localization and relation to prognosis.
Oncol Rep 2006;16: 647-655
66. Wolff HA, Bosch J, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM, Christiansen H.
High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radio(chemo)therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer.
Strahlenther Onkol 2010;186: 262-268

67. Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH.
Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients.
Br J Cancer 2001;84: 452-459
68. Zinkin NT, Grall F, Bhaskar K, Otu HH, Spentzos D, Kalmowitz B, Wells M,
Guerrero M, Asara JM, Libermann TA, Afdhal NH.
Serum proteomics and biomarkers in hepatocellular carcinoma and chronic liver
disease.
Clin Cancer Res 2008;14: 470-477

8 Lebenslauf

Name: Pelzer
 Vorname: Maximilian Heinrich Peter Maria
 Geburtsdatum: 26. Juni 1982
 Geburtsort: Wesel (NRW)
 Konfession r. k.

Schulbildung

1988–1992 Gemeinschaftsgrundschule Voerde-Spellen
 1992–2001 Gymnasium Voerde (Abschluss: Abitur)

Zivildienst

09.2001–06.2002 Waldschule für geistig behinderte Kinder, Hünxe

Ausbildung

2003 Ausbildung zum Rettungssanitäter, Düsseldorf

Studium

WS 2003/04 Beginn des Studiums der Humanmedizin Universität Ulm
 Ab WS 2004/05 Fortführung des Studiums der Humanmedizin Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
 08.2006 Physikum (2.0)
 10.2010 Staatsexamen (2.0)

Praktisches Jahr

08.2009–12.2009 Chirurgie: Kantonsspital Aarau (CH)
 12.2009–04.2010 Urologie: Marienhospital Düsseldorf
 04.2010–07.2010 Innere Medizin: Marienhospital Düsseldorf

Beruf

seit 04.2011 Assistenzarzt in der Abteilung für Urologie und Kinderurologie, HELIOS Klinikum Krefeld

9 Danksagung

Allen voran gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn P.D. Dr. Edwin Bölke, meiner Betreuerin Fr. Dr. Christiane Matuschek sowie Herrn Prof. Dr. Wilfried Budach, die mich in der ganzen Zeit tatkräftig unterstützt haben. Durch ihr Mitwirken wurde die Durchführung dieser Studie erst ermöglicht.

Desweiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Strahlentherapie der Universitätsklinik Düsseldorf für Ihre Hilfe. Den Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf danke ich für ihre bereitwillige Unterstützung und vor allem für die Zeit, die sie sich für die Studie nahmen, allen voran Fr. Dr. Antke; ihre kompetente Unterstützung bezüglich nuklearmedizinischer Diagnostik war sehr wertvoll.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Hermsen vom Zentralinstitut für klinische Chemie der Universität Düsseldorf und Herrn Dr. Steinbach vom Institut für klinische Chemie der Universitätsklinik Ulm für ihre professionelle Mitarbeit.

Frau Dr. Schieren danke ich für die Arbeit an der Veröffentlichung der Studie.

Den weiteren Co-Autoren der zur Dissertation zugehörigen Studie danke ich für ihr Mitwirken. Namentlich: Herrn Prof. Dr. Rump, Herrn Prof. Dr. Peiper, Herrn Dr. Gripp, Herrn Dr. Orth, Herrn Dr. Houben, Herrn Dr. Mota, Herrn Dr. Gerber, Herrn Dr. Schuler, Frau Dr. Rusnak.