

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Bedeutung unterschiedlicher Messzeiträume bei der
invasiven GFR-Messung mit Iohexol bei chronisch
niereninsuffizienten Patienten über 70 Jahren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Amina Lösment-Wendelmuth

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.6.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Danksagung	VI
Abstrakt	VII
Abstract	IX
1. Einleitung	1
1.1. Hintergrund: Chronische Niereninsuffizienz	1
1.1.1. Funktion und Feinbau der Nieren	1
1.1.2. Chronische Niereninsuffizienz	3
1.1.3. Nierenfunktion im Alter	5
1.1.4. Relevanz der Nierenfunktionsbestimmung.....	5
1.2. Hintergrund: Bestimmung der Nierenfunktion	6
1.2.1. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR).....	6
1.2.2. Bestimmung der Nierenfunktion anhand der Clearance-Technik	7
(mGFR: measured GFR).....	7
1.2.3. Bestimmung der Nierenfunktion anhand von Schätzformeln.....	8
(eGFR: estimated GFR).....	8
1.3. Bestimmung der Nierenfunktion mit endogenen Markern	9
1.3.1. Kreatinin	9
1.3.2. Cystatin C.....	10
1.4. Bestimmung der Nierenfunktion mit exogenen Markern	12
1.4.1. Inulin	12
1.4.2. Radioaktive Marker ⁵¹ Cr-EDTA und ^{99m} Tc-DTPA.....	13
1.4.3. Iothalamat	13
1.4.4. Iohexol	14
1.5. Zielsetzung	17
2. Methodik	19
2.1. Die Berliner Initiative Studie	19
2.2. Studiendesign	20
2.3. Studienablauf	21
2.4. Bestimmung der Iohexol-Konzentration mit HPLC	24
2.5. Iohexol-Clearance	26
2.6. Statistische Analysen	29
3. Ergebnisse	32
3.1. Patientencharakteristika	32
3.1.1. Vorerkrankungen.....	35
3.1.2. Diagnoseverteilung der Nierenerkrankungen	35
3.1.3. Medikation	36
3.2. Vergleich des 5 Stunden-Messzeitraums mit dem 24 Stunden-Messzeitraum	37
3.2.1. Nieren- und geschlechtsabhängiger Vergleich der mGFR ₃₀₀ mit der mGFR ₁₄₄₀	39
3.3. Korrelation von Kreatinin und Cystatin C mit der mGFR₃₀₀ und der mGFR₁₄₄₀	42
3.4. Rechnerische Bestimmung der mGFR₁₄₄₀ aus der mGFR₃₀₀	44
3.5. Vergleich der mGFR₁₄₄₀ mit GFR-Schätzformeln	46
4. Diskussion	49
4.1. Hauptergebnis: Vergleich der mGFR₃₀₀ mit der mGFR₁₄₄₀	50
4.1.1. Nierenfunktionsabhängige Bestimmung der Nierenfunktion.....	50

4.1.2. Geschlechtsabhängige Bestimmung der Nierenfunktion	51
4.1.3. Vergleich des Hauptergebnisses mit der aktuellen Studienlage	51
4.2. Neu entwickelte mGFR₃₀₀-Korrekturformel:	53
Rechnerische Bestimmung der mGFR₁₄₄₀ aus der mGFR₃₀₀.....	53
4.3. Vergleich von GFR-Schätzformeln mit der gemessenen GFR	54
4.4. Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse	58
4.5. Korrelationsanalyse von Cystatin C und Kreatinin mit der mGFR₃₀₀ und mGFR₁₄₄₀	59
4.5.1. Limitationen der Verwendung von Kreatinin als Marker der Nierenfunktion	59
4.5.2. Limitationen der Verwendung von Cystatin C als Marker der Nierenfunktion.....	61
4.6. Mögliche Ursachen für die niedrigere mGFR nach 24 Stunden	63
4.7. Mögliche Fehlerquellen der Iohexol-Clearance-Messung	65
4.8. Limitationen der vorliegenden Studie	67
4.9. Implikationen für Klinik und Forschung	68
4.10. Schlussfolgerung.....	70
5. Literaturverzeichnis.....	71
6. Anhang	79
6.1. Informationsmaterial	79
6.2. Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung.....	83
6.3. Einwilligungserklärung zur Iohexol-Clearance-Messung	86
6.4. Informationsmaterial: Ernährung und Medikamenteneinnahme	88
6.5. Protokoll der Iohexol-Clearance-Messung	89
6.6. Patientenfragebogen	90
Eidesstattliche Versicherung	93
Lebenslauf	95
Komplette Publikationsliste	96

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ATC-Code	anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BIS	Berliner Initiative Studie
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area/ Körperoberfläche in m ²
CAPA	Caucasian and Asian pediatric and adult subjects equations
CG	Cockcroft-Gault
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COX	Cyclooxygenase
⁵¹ Cr-EDTA	⁵¹ Chrom-Ethylendiamintetraessigsäure
Da (kDa)	Dalton (Kilo Dalton)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
eGFR	estimated GFR (geschätzte GFR)
mGFR	measured GFR (gemessene GFR)
mGFR ₃₀₀	gemessene GFR über fünf Stunden
mGFR ₁₄₄₀	gemessene GFR über 24 Stunden
HPLC	high performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
IDMS	Isotope Dilution Mass Spectrometry
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
MDRD	Modification of Diet in Renal Diseases
NSAR	nichtsteroidale Antiphlogistika
PeNIA	Particle-enhanced Nephelometric Assay
QuaSi-Niere	Qualitätssicherung-Niere
Rev. LM	Revised Lund-Malmö
rpm	Rounds per minute (Umdrehungen pro Minute)
S _{CysC}	Serum-Cystatin C

SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
S _{Krea}	Serum-Kreatinin
^{99m} Tc-DTPA	^{99m} Technetium-Diethylentriaminpentaessigsäure

Danksagung

Frau PD Dr. E. Schäffner möchte ich für die Überlassung des Themas und besonders für die herzliche und persönliche Betreuung während des gesamten Projektes danken.

Mein besonderer Dank gebührt Frau Dr. N. Ebert, die mich in allen Phasen der Datenerhebung mit großem Engagement unterstützt hat und bei der Analyse und Interpretation der Ergebnisse wesentlich beteiligt war.

Frau Dr. S. Canaan-Kühl, Dr. J. Lepenies, Prof. Dr. C. Erley, Dr. S. Petersen, Dr. H. Hepburn, Dr. D. Markmann, sowie Herrn Dr. T. Leimbach und Herrn PD Dr. Jabs möchte ich ebenfalls für Ihre Unterstützung danken. Sie haben entscheidend zur Rekrutierung der Patienten beigetragen.

Des Weiteren möchte ich all jenen danken, ohne deren Engagement die Arbeit nicht ihre vorliegende Form gefunden hätte: Frau Dr. M. Schuchardt vom Labor der Charité Campus Benjamin Franklin für die Koordination und Durchführung der zahlreichen HPLC-Analysen und Prof. Dr. P. Martus und Dipl.-Math. O. Jakob für die Unterstützung in statistischen Fragen.

Mein herzlichster Dank gebührt meinen Eltern und meinem Mann, die mich während der gesamten Zeit vorbehaltlos unterstützt und mir immer konstruktiv mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Mein größter Dank aber gilt den vielen Patienten, die trotz ihres oft hohen Alters zwei Mal den Weg in unsere Studienambulanz auf sich genommen haben. Ihnen gebührt mein größter Respekt, ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Abstrakt

Einleitung: Die exakte Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist für Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) zentraler Ausgangspunkt der nephrologischen Diagnostik und elementar für die Stadieneinteilung und Therapieplanung. Der Zeitraum, über den die Clearance-Messung mit exogenen Filtrationsmarkern stattfindet, könnte Einfluss auf die gemessene GFR (mGFR) haben, es besteht jedoch Unsicherheit über die optimale Messzeit; standardisierte Messprotokolle befinden sich noch in der Entwicklung. Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird eine Messung über 24 Stunden empfohlen, was jedoch vor allem für ältere Patienten eine Herausforderung darstellt und im klinischen Alltag nur eingeschränkt praktikabel ist. Die vorliegende Arbeit prüft, ob die Iohexol-Clearance-Messung über 24 Stunden, im Vergleich zu der Standardmessung über 5 Stunden, bei älteren CKD-Patienten zu einer klinisch relevanten Differenz in der gemessenen GFR führt.

Methodik: Bei 104 Patienten im Durchschnittsalter von 79 Jahren mit bestehender chronischer Niereninsuffizienz erfolgte die GFR-Bestimmung über fünf Stunden (mGFR₃₀₀) mithilfe der Iohexol-Plasma-Konzentrationen 120, 180, 240 und 300 Minuten nach Injektion. Mit einer zusätzlichen Blutentnahme nach 1440 Minuten wurde die 24-Stunden-Iohexol-Clearance bestimmt (mGFR₁₄₄₀). Die Berechnung der mGFR erfolgte anhand des 1-Komponenten-Modells; die Brochner-Mortensen-Formel wurde zur Berechnung der schnellen Komponente verwendet. Zusätzlich wurden die Ergebnisse von GFR-Schätzformeln (BIS, CAPA, CKD-EPI, Cockcroft Gault, MDRD, rev. Lund-Malmö-Formel) mit der mGFR₁₄₄₀ verglichen.

Ergebnisse: Bei allen 104 Patienten war die mGFR₁₄₄₀ kleiner als die mGFR₃₀₀ (23 ± 8 versus 29 ± 9 ml/min/1,73 m², Mittelwert \pm Standardabweichung; $p < 0,001$). Die Korrelation der mGFR₁₄₄₀ mit der mGFR₃₀₀ war hoch ($r = 0,9$). Die mittlere absolute Differenz zwischen mGFR₃₀₀ und mGFR₁₄₄₀ betrug $5,9$ ml/min/1,73 m², dies entspricht einer mittleren prozentualen Differenz von 29 %. Bei Patienten mit einer eGFR_{CKD-EPI} ≤ 30 ml/min/1,73 m² war die prozentuale Differenz zwischen der mGFR₃₀₀ und der mGFR₁₄₄₀ noch größer (35 %). Zur Bestimmung der mGFR₁₄₄₀ aus der mGFR₃₀₀ wurde eine neue Korrekturformel entwickelt: $mGFR_{1440} = -2,175 + 0,871 \times mGFR_{300}$ (einfacher Standardfehler der Differenz: $\pm 2,3$ ml/min/1,73 m²). Die GFR-Schätzformel mit der

höchsten Präzision im Vergleich zur $mGFR_{1440}$ war die überarbeitete Lund-Malmö-Formel.

Schlussfolgerung: Bei älteren, chronisch niereninsuffizienten Patienten führt die Iohexol-Clearance-Bestimmung über fünf Stunden im Vergleich zur 24-Stunden-Messung zu einer klinisch relevanten Überschätzung der Nierenfunktion. Dieser Effekt sollte vor allem bei Patienten mit bereits deutlich eingeschränkter Nierenfunktion in Hinblick auf die Medikamentendosierung, Kontrastmittelanwendung und Therapieplanung bedacht werden. Zur Bestimmung der $mGFR_{1440}$ aus der $mGFR_{300}$ wurde eine neue Korrekturformel verwendet. Zur Abschätzung der Nierenfunktion mithilfe von GFR-Formeln sollte bei älteren CKD-Patienten die überarbeitete Lund-Malmö-Formel verwendet werden.

Abstract

Background: Accurate and precise measurement of GFR is important for patients with chronic kidney disease (CKD). Sampling time of exogenous filtration markers may have great impact on measured GFR (mGFR) results but there is still uncertainty about optimal timing of plasma clearance measurement in patients with advanced CKD, for whom the 24 hours measurement is recommended. This satellite project of the Berlin Initiative Study evaluates whether the 24 hours Iohexol plasma clearance reveals a clinically relevant difference compared to the 5 hours measurement in older adults.

Methods: In 104 participants with a mean age of 79 years and diagnosed CKD we performed the standard GFR measurement over 5 hours (mGFR₃₀₀) using Iohexol plasma concentrations at 120, 180, 240, and 300 minutes after injection. With an additional sample at 1440 minutes we assessed the 24 hours GFR measurement (mGFR₁₄₄₀). The study design was cross-sectional. Calculation of mGFR was conducted with a one-compartment model using the Brochner-Mortensen equation to calculate the fast component. mGFR values were compared to estimated GFR values (BIS, CAPA, CKD-EPI, Cockcroft Gault, MDRD, Revised Lund-Malmö).

Results: In all 104 subjects mGFR₁₄₄₀ was lower than mGFR₃₀₀ (23 ± 8 versus 29 ± 9 ml/min/1.73 m², mean \pm SD; $p < 0.001$). mGFR₁₄₄₀ was highly correlated with mGFR₃₀₀ ($r = 0.9$). The mean absolute difference mGFR₃₀₀ - mGFR₁₄₄₀ was 5.9 ml/min/1.73 m² corresponding to a mean percentage difference of 29 %. In individuals with eGFR_{CKD-EPI} ≤ 30 ml/min/1.73 m², percentage difference of mGFR₃₀₀ and mGFR₁₄₄₀ was even higher (35 %). To predict mGFR₁₄₄₀ from mGFR₃₀₀ we developed the correction formula: $mGFR_{1440} = -2.175 + 0.871 \times mGFR_{300}$ (one-fold standard error of estimate: ± 2.3 ml/min/1.73 m²). The GFR estimating equation with the best accuracy and precision compared to the mGFR₁₄₄₀ was the Revised Lund Malmö equation.

Conclusion: In elderly CKD-patients measurement of Iohexol clearance up to 5 hours leads to a clinically relevant overestimation of GFR compared to the 24 hours measurement. In clinical care this effect should be bared in mind, especially for patients with considerably reduced GFR levels. A new correction formula has been developed to predict mGFR₁₄₄₀ from mGFR₃₀₀. For accurate GFR estimates in elderly CKD patients we recommend the Revised Lund Malmö equation.

1. Einleitung

1.1. Hintergrund: Chronische Niereninsuffizienz

1.1.1. Funktion und Feinbau der Nieren

Die Niere ist für die Kontrolle und Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes und des Säure-Basen-Haushaltes zuständig. Sie scheidet Stickstoffendprodukte, Metaboliten, Medikamente und andere körperfremde Substanzen aus. Zudem ist die Niere ein endokrines Organ und setzt u.a. Erythropoetin und 1,25-Dihydroxycholecalciferol in den Systemkreislauf frei¹.

Die kleinste Funktionseinheit stellen die Nephrone dar. Jedes der circa 10^6 Nephrone der Niere besteht aus einem Glomerulum und einem Tubulussystem¹.

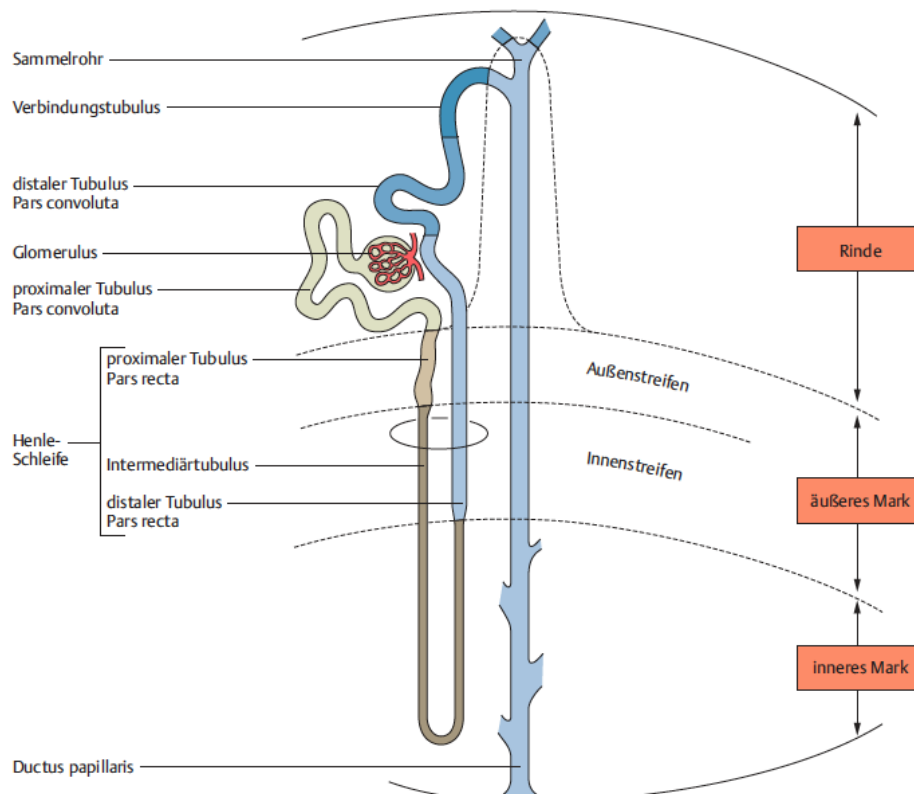


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Nephrons (aus Krams et al, Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010)².

Die Glomeruli fungieren als Filter der Nieren, über den Substanzen in Abhängigkeit von ihrer elektrischen Ladung, ihrem Radius und ihrem Molekulargewicht (bis 68 Kilo Dalton, kDa) aus dem Plasma in den Primärharn gelangen¹. Die Filtrationsbarriere

besteht aus dem Endothel der Glomeruluskapillarschlinge, der Basalmembran und der Schlitzmembran zwischen den Podozyten der Bowman-Kapsel³.

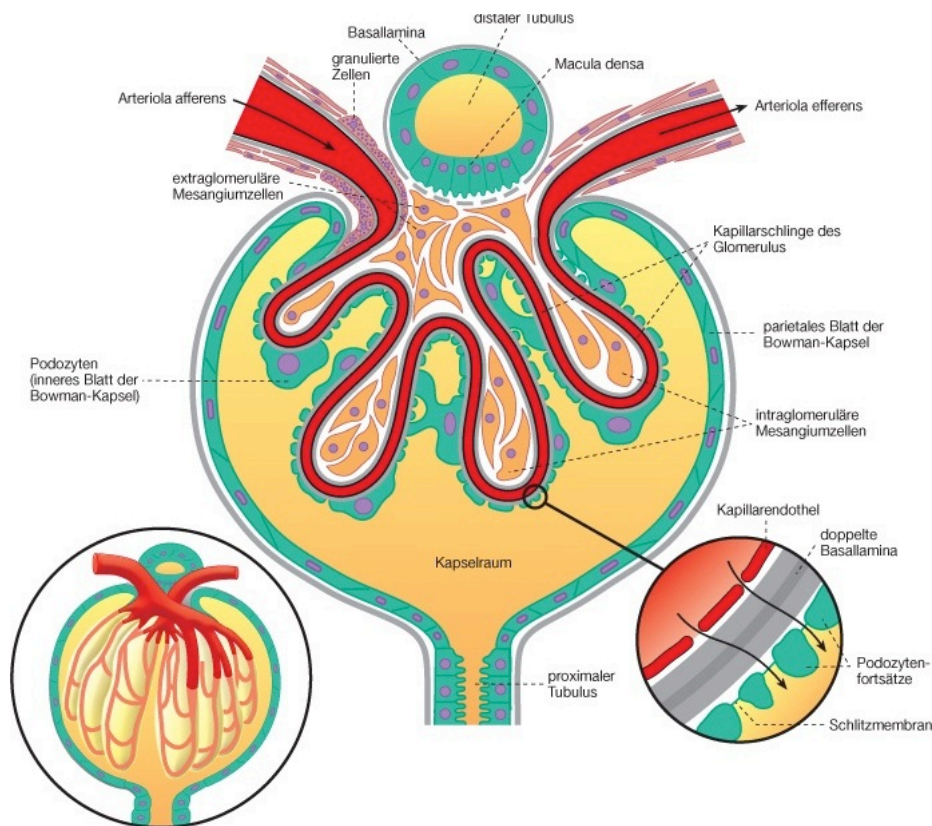


Abbildung 2: Querschnitt durch einen Glomerulus (aus Welsch et al., Lehrbuch Histologie, Elsevier Urban & Fischer; 2005.)³

Im Rahmen der glomerulären Filtration entstehen ca. 120 ml Ultrafiltrat pro Minute, dies wird als glomeruläre Filtrationsrate (**GFR**) bezeichnet. Für den Organismus notwendige Substanzen werden im Tubulussystem zurückgehalten und aus dem Primärharn rückresorbiert. Ausscheidungspflichtige Substanzen hingegen werden in das Filtrat sezerniert¹.

1.1.2. Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz bezeichnet die irreversible Abnahme der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren. Toxische Stoffwechselendprodukte werden retiniert und Wasser sowie Elektrolyte vermindert ausgeschieden. Die Einschränkung der tubulären Funktionen birgt die Gefahr der Entwicklung einer urämisch metabolischen Azidose und Hyperkaliämie. Die verminderte endokrine Sekretionsleistung von Erythropoetin und 1,25-Dihydroxycholecalciferol führt zu einer renalen Anämie und Osteopathie⁴.

Ätiologisch spielen bei der Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl angeborene und erworbene Nierenerkrankungen, als auch Systemerkrankungen eine Rolle. Diabetes mellitus Typ 2, vaskuläre Nephropathie bei Hypertonie und Glomerulonephritiden sind die häufigsten Vorerkrankungen, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen (siehe Abbildung 3).

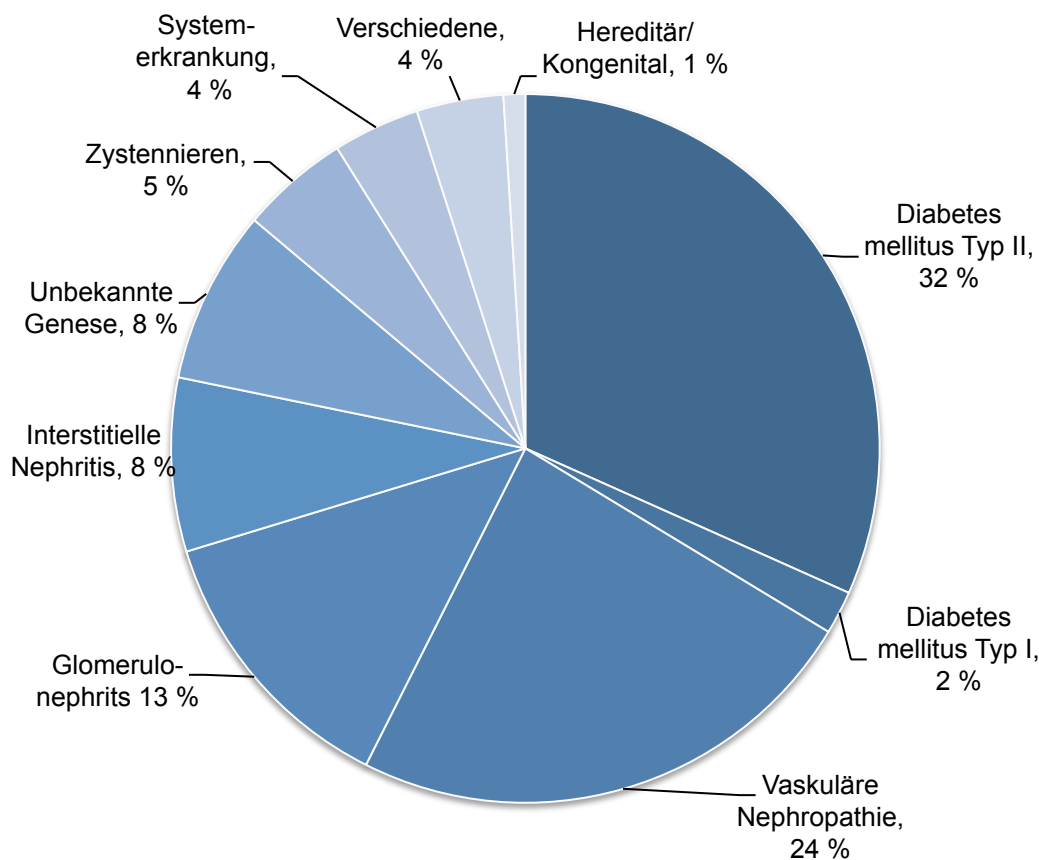


Abbildung 3: Diagnoseverteilung der zur Dialysepflichtigkeit führenden renalen Grunderkrankung (Inzidenz) in Deutschland, 2006 (nach Qualitätssicherung-Niere, QuaSi-Niere GmbH, 2006.)⁵.

Eingeteilt wird die chronische Niereninsuffizienz je nach Schweregrad in 5 Stadien (siehe Tabelle 1)⁶. Kriterien sind die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate auf unter 60 ml/min/1,73 m² oder Zeichen einer renalen Schädigung für mindestens 3 Monate. Auffällige Histologie-, Labor- oder Urinbefunde oder ein Albumin-Kreatinin-Quotient über 30 mg/g werden, auch unabhängig von einer Abnahme der GFR, als Zeichen einer Nierenschädigung betrachtet⁷.

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (nach KDIGO, Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Kidney Int. Suppl. 3 (1), 2012)⁶

Stadium	GFR in ml/min/1,73m²	Beschreibung der glomerulären Filtrationsrate
1	≥90	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR
2	60-89	Mild eingeschränkt
3A	45-59	Mild bis moderat eingeschränkt
3B	30-44	Moderat bis schwer eingeschränkt
4	15-29	Schwer eingeschränkt
5	<15	Nierenversagen

In den Industriestaaten nimmt die Anzahl der über 70-Jährigen mit einer chronischen Niereninsuffizienz stetig zu^{8,9}. Dies ist in der Zunahme von kardiovaskulären Risikofaktoren und im demographischen Wandel begründet. Zur **Prävalenz** und zum Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz bei Älteren liegen v.a. für die Bundesrepublik Deutschland keine eindeutigen Daten vor. Je nach Studie und verwendeter GFR-Schätzformel variiert die Prävalenz in der Altersgruppe der über 65-Jährigen zwischen 23 % und 49 %⁹⁻¹¹. GFR-Schätzformeln sind mathematische Gleichungen, mit denen sich unter Berücksichtigung bestimmter Parameter ein Näherungswert der GFR errechnen lässt (siehe in 1.2.3.). Die Prävalenz ist in den Stadien 1-4 etwa zehnmal höher als im Stadium 5¹². Keine, der in diesen großen epidemiologischen Studien angewandten Schätzformeln, wurde für diese ältere Patientenpopulation entwickelt¹². Erkennbar ist, dass die Prävalenz mit dem Lebensalter ansteigt, jedoch existieren nur wenige Erkenntnisse zur normalen Nierenfunktion beim älteren Patienten^{9,13}.

1.1.3. Nierenfunktion im Alter

Die Pathophysiologie der Nierenfunktion im fortgeschrittenen Alter ist bisher nur teilweise verstanden. Im Laufe des Lebens vollziehen sich strukturelle und funktionelle Veränderungen der Niere: Auf makroanatomischer Ebene nimmt die Nierengröße und das Nierenvolumen, sowie die Parenchymdichte ab¹⁴. Auf mikroanatomischer Ebene kommt es zu einer fokalen und globalen Glomerulosklerose, zu einer Tubulusatrophie und zur interstitiellen Fibrose¹⁵. Durch diese Umbauprozesse nimmt die Anzahl der funktionellen Glomeruli von Geburt an stetig ab¹⁶. Hieraus resultiert funktionell eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate um circa 0,75 ml/min/1,73 m² pro Jahr nach dem 30. bzw. 40. Lebensjahr^{14,17-20}.

Nicht abschließend geklärt ist, zu welchem Grad die Abnahme der GFR der natürlichen Seneszenz der Niere entspricht und keinen pathologischen Befund darstellt²¹. In den aktuellen Leitlinien der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) wird die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nicht altersbezogen differenziert²². Es besteht jedoch nicht nur Unklarheit über die Reichweite und Bedeutung des Alterungsprozesses und deren Implikationen, sondern auch über die geeignete Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion bei über 70-Jährigen²¹.

1.1.4. Relevanz der Nierenfunktionsbestimmung

Die exakte Bestimmung der Nierenfunktion ist zum einen für die Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung der chronischen Niereninsuffizienz wichtig und bringt zum anderen klinische Implikationen mit sich: Renal eliminierte Medikamente müssen in ihrer Dosierung angepasst, die Anwendung von Kontrastmitteln in der Bildgebung abgewogen und eine mögliche Initiierung der Nierenersatztherapie geplant werden. Neuere Studien zeigen, dass die chronische Niereninsuffizienz möglicherweise ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist^{23,24}.

1.2. Hintergrund: Bestimmung der Nierenfunktion

1.2.1. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Als Maß der exkretorischen Nierenfunktion wird die glomeruläre Filtrationsrate herangezogen. Sie gilt als der sensitivste Parameter und zeigt einen Abfall der Nierenfunktion vor Manifestation klinischer Symptome an²⁵. Die glomeruläre Filtration ist ein druckabhängiger passiver Prozess (Ultrafiltration) über die semipermeable Basalmembran der circa 10^6 Glomeruli der Niere. Die GFR jedes einzelnen Nephrons ist dabei Resultat des hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckgefälles über den glomerulären Filter:

Formel 1: $\text{Einzelnephron - GFR} = K_f \times P_{eff} = K_f \times (\Delta P - \Delta \pi)$

Hierbei ist K_f der Ultrafiltrationskoeffizient und P_{eff} der effektive Filtrationsdruck, der sich aus der hydrostatischen (ΔP) und kolloidosmotischen Druckdifferenz ($\Delta \pi$) berechnet^{1,26}.

Die **Gesamt-GFR** gibt das Primärharnvolumen an, das von allen Glomeruli beider Nieren innerhalb eines determinierten Zeitraumes filtriert wird. Die Gesamt-GFR entspricht der Summe der Einzelnephron-GFR und kann indirekt anhand der Clearance einer Substanz bestimmt werden²⁷.

1.2.2. Bestimmung der Nierenfunktion anhand der Clearance-Technik

(mGFR: measured GFR)

Das Konzept der Clearance basiert auf der Annahme, dass die Geschwindigkeit, mit der eine Substanz aus dem Plasma über die Nieren entfernt wird, gleich der Geschwindigkeit ist, mit der diese Substanz über den Urin ausgeschieden wird. Ist die Konzentration dieser Substanz im Plasma und Urin sowie das Harnzeitvolumen bekannt, so kann die renale Clearance (C_x in ml/min) anhand dieser Formel berechnet werden:

Formel 2:
$$C_x = \frac{U_x}{P_x} \times V$$

wobei U_x der Urinkonzentration der Substanz X, P_x der durchschnittlichen Serumkonzentration der Substanz X und V dem Harnzeitvolumen entspricht²⁷.

Die Clearance beschreibt also ein virtuelles Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreit wird. Per definitionem ist die Clearance eines idealen Markers identisch mit der GFR und unabhängig von der Konzentration des Markers im Serum bzw. dessen Infusionsgeschwindigkeit^{26,28}.

Dem Konzept der Clearance entsprechend darf die **ideale Markersubstanz** ausschließlich einer renalen Elimination unterliegen und muss glomerulär frei filtriert werden. Der Marker darf nicht metabolisiert oder tubulär sezerniert werden und nicht durch Resorption erneut in den Blutkreislauf gelangen. Des Weiteren sollte er selbst keinen Einfluss auf die GFR haben, nicht an Plasmaproteine gebunden werden und nicht toxisch sein. Es muss außerdem eine präzise Analyseverfahren vorliegen²⁹.

1.2.3. Bestimmung der Nierenfunktion anhand von Schätzformeln

(eGFR: estimated GFR)

Da die Bestimmung der GFR anhand der Clearance-Technik als Routineverfahren im klinischen Alltag zu aufwändig und zeitintensiv ist, wird die Nierenfunktion oftmals mit Hilfe von sog. Schätzformeln evaluiert. Je nach Formel fließen Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Größe und Gewicht sowie die Serum-Kreatinin-Konzentration und/oder die Serum-Cystatin C-Konzentration in die Berechnung mit ein.

Die Anwendung dieser Schätzformeln ist bei älteren Menschen deswegen problematisch, weil ältere Probanden in den Studienpopulationen, die zur Erstellung dieser Formeln dienten, stets unterrepräsentiert waren: Der Altersdurchschnitt der Kohorte der Cockcroft-Gault-Formel (CG-Formel)³⁰ lag bei 57 Jahren, der Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD-Formel)³¹ bei 50,6 Jahren und der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-Epi-Formel)³² bei 47 Jahren. Auch bestanden diese Studienpopulationen größtenteils aus bereits nierenkranken Patienten. Bislang evaluierten nur wenige Studien explizit die Eignung dieser Formeln für Patienten über 70 Jahre^{11,33-35}. Ihre Anwendung kann bei älteren Patienten jedoch zu einer Fehlklassifikation des Stadiums der Niereninsuffizienz mit weit reichenden klinischen Konsequenzen führen³⁶.

Eine Alternative bieten hier die Schätzformeln der Berliner Initiative Studie (BIS): Sie wurden speziell für Patienten im Lebensalter über 70 Jahren entwickelt (Durchschnittsalter der Kohorte: 78,5 Jahre) und zeigen daher im Vergleich zu den anderen Schätzformeln einen geringeren Bias sowie einen geringeren Anteil an Fehlklassifikationen. Entwickelt wurden eine Kreatinin-basierte Formel (BIS1) und eine Formel, die gemeinsam auf Cystatin C und Kreatinin beruht (BIS2)¹¹.

1.3. Bestimmung der Nierenfunktion mit endogenen Markern

Zur Bestimmung der Nierenfunktion werden in der klinischen Routinediagnostik meist körpereigene Substanzen verwendet. Idealerweise sollten diese Markersubstanzen in einer konstanten Konzentration vorliegen, d.h. die Produktion sollte der renalen Elimination entsprechen²⁶.

1.3.1. Kreatinin

Die Verwendung von Kreatinin als endogener Laborparameter der GFR wurde erstmals 1926 von Rehberg beschrieben³⁷. Kreatinin entsteht durch Dephosphorylierung von Kreatinphosphat im Zytosol von Skelettmuskelzellen. Dabei wird Adenosindiphosphat (ADP) zu Adenosintriphosphat (ATP) phosphoryliert und dem Energiestoffwechsel der Muskelzelle bereitgestellt. Ein Teil des so entstandenen Kreatinins wird durch die Kreatininkinase wieder rephosphoryliert, der andere Teil wird renal ausgeschieden²⁶.

Kreatinin hat eine molare Masse von 113 Da und erfüllt einige der Voraussetzungen an eine ideale Markersubstanz: Es wird glomerulär frei filtriert, renal weder resorbiert noch metabolisiert, es wird nicht an Proteine gebunden und ist chemisch inert²⁶. Im Zustand stabiler Nierenfunktion ist die Serum-Kreatinin-Konzentration mit täglichen Schwankungen von bis zu 8 % vergleichsweise konstant und korreliert mit der Muskelmasse^{38,39}.

Ausgeschieden wird Kreatinin durch glomeruläre Filtration, jedoch auch durch aktive Sekretion der Tubuluszellen. Bei gesunden Erwachsenen beträgt der tubulär sezernierte Anteil des Urin-Kreatinins bis zu 10 %. Mit abnehmender Nierenfunktion nimmt dieser Anteil deutlich zu und kann bis zu 60 % betragen^{26,39}. Daraus resultiert, dass selbst bei Nierengesunden die Kreatinin-Clearance die Inulin-Clearance um 10-40 % übersteigen kann (siehe in 1.4.1.)^{28,40,41}. Zudem ist der Anteil der gastrointestinalen Elimination von Kreatinin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöht³⁸. Die dadurch erniedrigte Kreatinin-Serumkonzentration führt zu einer Überschätzung der Nierenfunktion.

Berechnen lässt sich die **endogene Kreatinin-Clearance** analog zu Formel 2 aus der Urin-Kreatinin-Konzentration (in mg/dl), der Serum-Kreatinin-Konzentration (in mg/dl)

und dem Harnzeitvolumen (in ml/min). Multipliziert man das Ergebnis mit dem Faktor 1,73 (Körperoberfläche in m²), so erhält man die Kreatinin-Clearance normiert auf die Körperoberfläche.

Die Aussagekraft der Kreatinin-Clearance wird vor allem durch die Fehleranfälligkeit des Sammelns von Urin über 24 Stunden eingeschränkt. Laut den Richtlinien der KDIGO lässt sich mit dieser Methode keine genauere GFR-Bestimmung erzielen als durch Anwendung von GFR-Schätzformeln⁶.

Im klinischen Alltag wird vielfach die Bestimmung der **Serum-Kreatinin-Konzentration** als eine orientierende Laboruntersuchung durchgeführt. Dies basiert auf dem Axiom, dass bei konstanter Produktion und renaler Elimination einer Substanz X eine reziproke Beziehung zwischen der Plasma-Konzentration und der GFR besteht²⁵:

Formel 3:
$$GFR \approx \frac{1}{\text{Plasmakonzentration } S_x}$$

Unter Annahme einer normalerweise konstanten Kreatinin-Plasmakonzentration, entspricht ein Anstieg dieser Plasmakonzentration einer renalen Funktionseinschränkung.

Die Sensitivität des „Diagnostikums Kreatinin“ ist jedoch durch den **Kreatinin-blinden Bereich** stark eingeschränkt: Erst bei einer GFR-Einschränkung auf 40-50 % der Nieren überschreitet das Serum-Kreatinin überhaupt den Referenzbereich. Liegt die Funktionseinschränkung noch unterhalb dieses prozentualen Bereichs, so finden sich nahezu konstante Kreatinin-Werte^{26,29,40}.

1.3.2. Cystatin C

Auf der Suche nach geeigneteren endogenen Markern der Nierenfunktion wurden niedermolekulare Eiweiße untersucht: Das kationische Protein Cystatin C wurde erstmals 1985 von Grubb et al. als ein geeigneter Parameter der Nierenfunktion beschrieben⁴². Studien zeigen seitdem eine exzellente Korrelation der Serumkonzentration von Cystatin C, bzw. des Kehrwertes der Serumkonzentration, mit der GFR: Eine Metaanalyse aus 46 Studien wies beispielsweise eine Übereinstimmung

von $r = 0,816$ nach⁴³. Je näher der Korrelationskoeffizient r bei 1 liegt, desto stärker korrelieren die zwei untersuchten Merkmale linear miteinander (siehe in 2.6.).

Cystatin C ist ein nicht-glykosyliertes Protein mit einem Molekulargewicht von 13 kDa⁴⁴. Es zählt zu der Familie der Cystein Proteinase-Inhibitoren und wird mit einer konstanten Rate in allen kernhaltigen Zellen produziert⁴⁴. Die Produktionsrate ist unabhängig von Muskelmasse, Alter (> 12 Monate) und Geschlecht, so dass die Cystatin C-Konzentration im Serum nur durch die GFR bestimmt wird^{42,45}.

Cystatin C wird in den Zellen des proximalen Tubulus abgebaut und fast vollständig wieder resorbiert⁴⁶. Nur ein geringer Anteil gelangt in den Urin, so dass eine Clearance-Bestimmung nicht sinnvoll ist⁴⁶.

O’Riordan et al. wiesen 2003 nach, dass unter Anwendung von Cystatin C als Nierenfunktionsparameter fast alle Patienten mit einer milden Funktionseinschränkung erkannt werden konnten, wohingegen dies durch Bestimmung des Serum-Kreatinins nur bei der Hälfte dieser Patienten möglich war⁴⁷. Regressionsmodelle belegen, dass die Cystatin C-Konzentration im Serum bereits ab einer GFR < 64 ml/min/1,73 m² den Referenzbereich übersteigt, bei Kreatinin ist dies erst ab einer GFR < 44 ml/min/1,73 m² der Fall⁴⁷.

Nachteilig bei der Verwendung von Cystatin C sind die höheren Kosten des Analyseverfahrens im Vergleich zur Bestimmung des Serum-Kreatinins. Ferner wird eine erhöhte intraindividuelle Variation sowie die Beeinflussung des Parameters durch Inflammation, Kortikosteroideinnahme, Hyperthyreose, Malignome und generalisierte Ödeme diskutiert, was die Aussagekraft der Cystatin C-Konzentration bei der Bewertung der Nierenfunktion einschränkt (siehe in 4.5.2.)^{6,48-52}.

1.4. Bestimmung der Nierenfunktion mit exogenen Markern

Körpereigene Substanzen erfüllen die oben genannten Kriterien einer idealen Markersubstanz nur bedingt. Daher werden exogene Marker eingesetzt, um eine genauere Bestimmung der Nierenfunktion zu erreichen.

Initial wird dieser exogene Marker als Bolus in die Blutbahn injiziert. Anschließend erfolgt die kontinuierliche Gabe des Markers als Infusion, um eine konstante Plasmakonzentration zu erzielen. Zur Bestimmung der Clearance werden über mehrere Stunden regelmäßig Blut- und Urinproben gesammelt und die Konzentrationen des Markers bestimmt. Mithilfe der o.g. Formel 2 lässt sich die Urin-Clearance der Markersubstanz berechnen.

1.4.1. Inulin

Urin-Clearance-Technik

Inulin ist ein chemisch inertes Fruktosepolymer mit einem Molekulargewicht von 5,2 kDa und gilt als Goldstandard in der Bestimmung der Nierenfunktion⁵³. Es wird nicht an Plasmaproteine gebunden und aufgrund seiner Größe frei filtriert. Inulin wird ausschließlich renal eliminiert und hierbei weder tubulär sezerniert, noch metabolisiert oder resorbiert⁵³. Insgesamt ist die Durchführung der Clearance-Bestimmung mit Inulin nebenwirkungsarm. Nachteilig ist die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Infusion. Auch das Sammeln von Urin über 24 Stunden birgt Fehlerquellen, so dass für akkurate Ergebnisse eine Blasenkatheterisierung notwendig ist. Florijn et al. beschrieben zudem eine Beeinflussung der Messwerte durch hohe Serum-Glukose-Konzentrationen⁵⁴. Insgesamt ist dieses kosten- und zeitintensive Nachweisverfahren oft nur Forschungszwecken vorbehalten und nicht in der klinischen Routinediagnostik durchführbar.

Plasma-Clearance-Technik

Um die Notwendigkeit der kontinuierlichen Infusion zu vermeiden, wurde die sog. **Single-Injection-Technik** zur GFR-Bestimmung entwickelt: Nach Bolusgabe einer Markersubstanz erfolgen mehrere Blutentnahmen zur Konzentrationsbestimmung im Plasma. Eine Urin-Sammlung ist nicht erforderlich. Aus der Eliminationsgeschwindigkeit

des Markers im Plasma lässt sich die glomeruläre Filtrationsrate bestimmen⁵⁵ (Plasma-Clearance-Technik, siehe in 2.5.).

1.4.2. Radioaktive Marker ⁵¹Cr-EDTA und ^{99m}Tc-DTPA

Die beiden radioaktiven Substanzen ⁵¹Chrom-Ethylendiamintetraessigsäure (⁵¹Cr-EDTA, molekulare Masse: 292Da) und ^{99m}Technetium-Diethylentriaminpentaessigsäure (^{99m}Tc-DTPA, 393 Da) haben sich aufgrund ihrer hohen Genauigkeit und Übereinstimmung mit der renalen Inulin-Clearance als Markersubstanzen für die Single-Injection-Technik etabliert⁵⁶. Allerdings übersteigt die Plasma-Clearance beider Marker die simultan gemessene Urin-Clearance um 5-6 ml/min⁵⁶. Vorteilhaft ist, dass nur eine einzige Bolusgabe erforderlich ist. Bedingt durch ihre Radioaktivität sind diese Marker aufwändig in der Aufbewahrung und Handhabung und schließen einige Patienten, wie z.B. Schwangere, von der Anwendung aus⁵⁷.

1.4.3. Iothalamat

Röntgenkontrastmittel werden überwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert und wurden lange Zeit nur für bildgebende Verfahren eingesetzt. Die Entwicklung sensitiver Analyseverfahren, wie der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, siehe in 2.4.) und der Röntgen-Fluoreszenz-Technik, ermöglicht es nun, die Plasmakonzentration dieser Marker nach Injektion einer geringen Dosis zu bestimmen^{58,59}. Seither haben sich vor allem die beiden jodhaltigen Kontrastmittel Iothalamat und Iohexol als Marker der Nierenfunktion etabliert.

Iothalamat (molekulare Masse: 636 Da) ist sowohl als ¹²⁵I-Iothalamat als auch in nicht-radioaktiver Form als Röntgenkontrastmittel verfügbar. Angesichts fehlender Strahlenbelastung und guter Verträglichkeit wird Iothalamat als alternativer Marker der Nierenfunktion eingesetzt. Limitierend ist, dass Iothalamat von den proximalen Tubuluszellen sezerniert wird, so dass die Iothalamat-Clearance die Clearance von Inulin und ⁵¹Cr-EDTA übersteigt^{60,61}. Vor allem bei Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz schränkt diese Ungenauigkeit die Anwendbarkeit von Iothalamat stark ein⁶².

1.4.4. Iohexol

Zur Bestimmung der Nierenfunktion wurde Iohexol als nicht-radioaktiver Marker erstmals 1984 an der Universität Lund angewandt und ist seitdem auf Grund der einfachen Handhabbarkeit bei vergleichbar akkuraten Ergebnissen vielfach Mittel der Wahl bei Clearance-Bestimmungen^{63,64}. Vorteilhaft gegenüber den radioaktiven Markern sind zudem die niedrigeren Kosten, die einfachere Lagerung sowie die Anwendbarkeit bei Kindern und Schwangeren⁶³. Abbildung 4 zeigt die Strukturformel von Iohexol:

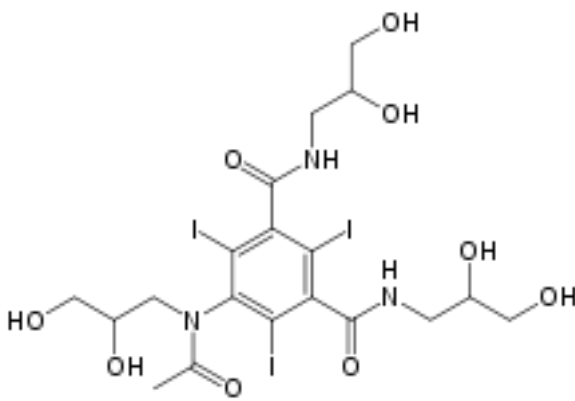


Abbildung 4: Strukturformel von Iohexol (aus Academic Dictionaries, <http://en.academic.ru/dic.nsf/enwiki/3817730>; 2002)⁶⁵.

Iohexol wird als Markersubstanz weder renal sezerniert, noch metabolisiert oder resorbiert. Die renale Ausscheidung entspricht einer Eliminationskinetik erster Ordnung, d.h. die Eliminationshalbwertszeit ist ausschließlich von der glomerulären Filtration abhängig⁶⁶. Iohexol diffundiert vom Intravasalraum nur in das Interstitium (offenes 2-Kompartiment-Modell) und gelangt nicht nach intrazellulär. Dies erklärt die fehlende Biotransformation und geringe extrarenale Elimination⁶⁶. Studien mit anurischen Patienten zeigen, dass die extrarenale Elimination selbst bei stark eingeschränkter Nierenfunktion 2 ml/min/1,73 m² nicht übersteigt^{55,67}.

Iohexol ist sehr hydrophil und von geringer Osmolalität, was zu der guten Verträglichkeit beiträgt⁶⁸. Das Molekulargewicht liegt bei 821 Da⁶². In einer schwedischen Studie konnten anhand von Daten aus 15 Jahren klinischer Erfahrung mit Iohexol keine signifikanten Nebenwirkungen gezeigt werden⁶³. Iohexol birgt im Gegensatz zu den

ionischen Kontrastmitteln und im Vergleich zu Iothalamat ein niedrigeres allergisches Potenzial⁵⁸. Dies ist vermutlich einer geringeren Histamin- und Serotoninausschüttung und/oder einer geringeren Aktivierung der Komplementkaskade geschuldet⁶⁹.

Relative Kontraindikationen der Anwendung von Iohexol sind aufgrund des Jodgehalts eine Hyperthyreose und eine Jodallergie. 5 ml Iohexol-Lösung, wie in dieser Studie verwendet, enthalten 1500 mg Jod (Accupaque, GE Healthcare Buchler, Braunschweig). Nilsson-Ehle et al. postulieren nach ihrer langjährigen Erfahrung mit Iohexol allerdings, dass es keine Einschränkungen in der Anwendung gibt und dass Iohexol in dieser Dosis, die 10-15 mal geringer ist als bei Röntgen-Kontrastmitteluntersuchungen, uneingeschränkt bei allen Patienten verwendet werden kann⁶³. Die Gabe von Iohexol hat in dieser Dosierung keinen Einfluss auf die Nierenfunktion^{55,70,71}.

Die Plasmaproteinbindung von Iohexol beträgt nur circa 2 %^{59,72}. Hieraus resultiert eine sehr gute Nachweisbarkeit von Iohexol im Plasma mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Dies ist ein Nachweisverfahren, das auch bei geringen Konzentrationen noch hochsensitiv ist (siehe in 2.4.)^{73,74}.

Studien, die die Iohexol-Plasma-Clearance mit dem Goldstandard der renalen Inulin-Clearance verglichen, zeigten einheitlich eine exzellente Übereinstimmung der beiden Messverfahren ($r = 0,983$)^{58,75-77}.

Auch konnte eine sehr hohe Korrelation zwischen der Iohexol- und der ⁵¹Cr-EDTA-Plasma-Clearance belegt werden: Brändström et al. wiesen bei simultaner Injektion von ⁵¹Cr-EDTA und Iohexol eine Übereinstimmung von $r = 0,992$ nach⁷⁸. Vergleichbare Werte wurden auch bei Patienten mit einer GFR < 40 ml/min/1,73 m² erzielt ($r = 0,98$), so dass die Iohexol-Plasma-Clearance als gleichwertige Methode der Nierenfunktionsbestimmung angesehen wird⁵⁹.

Single-Sample-Technik und Multiple-Sample-Technik

Die Single-Sample-Technik ist eine Alternative zu der Multiple-Sample-Technik, wie sie hier angewandt wird, d.h. der Bestimmung der Eliminationskurve durch Entnahme mehrerer Blutproben über einen definierten Zeitraum. Nach Bolusgabe des Markers erfolgt bei der Single-Sample-Technik nur eine einmalige Blutentnahme⁷⁹.

Voraussetzung hierfür ist erstens die Kenntnis des Verteilungsvolumens des Markers und zweitens, dass die Blutentnahme erst nach vollständiger Diffusion des Markers zwischen den verschiedenen Kompartimenten erfolgt. Mit abnehmender Nierenfunktion muss diese Blutentnahme in größerem Abstand zur Gabe des Markers erfolgen^{79,80}. Problematisch ist die Auswahl des richtigen Zeitpunktes. Sterner et al. wählten den Blutentnahmezeitpunkt für die Single-Sample-Technik anhand der GFR mithilfe der geschätzten Kreatinin-Clearance aus und verglichen diese mit den Clearance-Werten nach mehrfacher Blutentnahme⁸⁰. Die Korrelation war insgesamt gut, bei verfrühter Blutentnahme zeigte sich jedoch eine Überschätzung der GFR⁸⁰. Die Single-Sample-Technik neigt außerdem zu einer geringfügig höheren Variation als die Multiple-Sample-Clearance⁸¹. Sterner et al. schlussfolgern, dass bei stark eingeschränkter Nierenfunktion der Blutentnahmezeitraum sowohl für die Single- als auch für die Multiple-Sample-Technik auf 24 Stunden ausgedehnt werden sollte⁸⁰. Rehling et al. empfehlen, bei Patienten mit einer GFR < 80 ml/min, bei denen eine akkurate Bestimmung der Nierenfunktion notwendig ist, die Multiple-Sample-Technik durchzuführen⁸¹.

1.5. Zielsetzung

Die genaue Kenntnis der Nierenfunktion ist zentraler Ausgangspunkt einer jeden nephrologischen Diagnostik und elementar für die Stadieneinteilung und Therapieplanung fast jeder Nierenerkrankung. Der Anteil älterer Patienten in der heutigen Gesellschaft wächst stetig und in dieser Bevölkerungsgruppe ist die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz höher als in der Allgemeinbevölkerung⁸². Bei diesen Patienten ist die genaue Kenntnis der GFR von besonderer Relevanz, da mit der Stadieneinteilung zahlreiche klinische Implikationen verbunden sind, wie z.B. die Anpassung von Medikamentendosierungen, die Durchführung von Kontrastmitteluntersuchungen oder die Planung einer Nierenersatztherapie. Ältere Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion waren in den Studienpopulationen, die zur Erstellung von GFR-Schätzformeln dienten, meist unterrepräsentiert und bislang prüften nur wenige Studien explizit die Anwendbarkeit dieser Formeln bei Patienten über 70 Jahren^{11,33-35}. Als Goldstandard gilt für diese Patienten eine Clearance-Bestimmung mit einem Messzeitraum von 24 Stunden⁸³. Diese Untersuchung stellt jedoch vor allem für älteren Patienten eine Herausforderung dar und ist im klinischen Alltag nur eingeschränkt praktikabel. Es ist folglich von hoher klinischer Relevanz, zu evaluieren, ob die Ergebnisse des verlängerten Messzeitraums von 24 Stunden im Vergleich zu der Standardmessung fünf Stunden nach Applikation der Markersubstanz, den höheren finanziellen und logistischen Aufwand rechtfertigen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zunächst, die Ergebnisse des Goldstandards der 24-Stunden Iohexol-Clearance-Messung (entspricht 1440 Minuten: $mGFR_{1440}$) mit der Messung über fünf Stunden (entspricht 300 Minuten: $mGFR_{300}$) zu vergleichen und zu evaluieren, ob eine Änderung des Messzeitraums zu signifikanten Abweichungen der Clearance-Ergebnisse führt.

Dem folgend soll eine Formel zur besseren Vereinbarkeit der $mGFR_{300}$ mit der $mGFR_{1440}$ entwickelt werden: Die Vorhersagekraft der $mGFR_{300}$ soll durch die Anwendung dieser Formel dahingehend verbessert werden, dass bei älteren Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, bei denen eine Clearance-Messung über 24 Stunden nicht möglich ist, eine präzise Annäherung an den 24-Stunden-Wert erfolgen kann.

Des Weiteren ist es Ziel, für chronische niereninsuffiziente Patienten über 70 Jahre die Ergebnisse von GFR-Schätzformeln (eGFR) mit denen der gemessenen GFR (mGFR₁₄₄₀) zu vergleichen und diese Formeln hinsichtlich ihrer Präzision zu prüfen.

2. Methodik

2.1. Die Berliner Initiative Studie

Die Berliner Initiative Studie (BIS) teilt sich methodisch in zwei Teile, eine Längsschnittuntersuchung und eine Querschnittuntersuchung⁸⁴.

Längsschnittbeobachtung

Ziel der Längsschnittbeobachtung ist es, inzidente Fälle und den natürlichen Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz sowie Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für die Entstehung und Progression der chronischer Niereninsuffizienz bei über 2000 Probanden im Alter von ≥ 70 Jahren über einen Zeitraum von vier bis sechs Jahren prospektiv zu erfassen.

Querschnittbeobachtung

Bei einer Subgruppe von 570 der 2070 Studienteilnehmer wurde zudem eine Iohexol-Clearance-Messung durchgeführt („Iohexolkohorte“), mit dem Ziel, GFR-Schätzformeln speziell für ältere Patienten zu entwickeln, die sog. BIS-Formeln¹¹. Bei der Erstellung von GFR-Schätzformeln waren ältere Studienteilnehmer bisher stets unterrepräsentiert^{32,85}.

In dem Patientenkollektiv, das zur Erstellung der BIS-Formeln diente, hatte nur ein geringer Anteil eine chronische Niereninsuffizienz: 27,5 % der Patienten hatten eine GFR zwischen 30-59 ml/min/1,73 m² und 2,6 % eine GFR < 30 ml/min/1,73 m² (bestimmt mithilfe der Iohexol-Clearance).

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt und von der Stiftung Präventivmedizin des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) gefördert.

2.2. Studiendesign

Die hier vorliegende Studie ist ein Zusatzprojekt zu der bestehenden Querschnittsuntersuchung: Ziel war es, die Iohexolkohorte um Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion zu erweitern.

Rekrutierung der Probanden

In den drei Nephrologie-Standorten der Charité, in der nephrologischen Ambulanz des Klinikums im Friedrichshain und des St. Joseph Krankenhauses, sowie in neun nephrologischen Praxen in Berlin wurden die Patienten, die die Restriktionskriterien erfüllten, von ihren behandelnden Nephrologen auf die Berliner Initiative Studie bzw. die Möglichkeit der Iohexol-Clearance-Messung hingewiesen und interessierten Patienten Informationsmaterial ausgehändigt (siehe Anhang 6.1.). Die Probanden erhielten bei einer Teilnahme an der Studie 50 € Aufwandsentschädigung.

Einschlusskriterien

In die Iohexol-Clearance-Messung eingeschlossen wurden Patienten

- ≥ 70 Jahren
- mit einem Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl
- mit einem TSH $\geq 0,3$ mU/L in den letzten 6 Monaten
- **und** einer vorliegenden Einwilligungserklärung zum Datenschutz und zur Iohexol-Clearance-Messung (siehe Anhang 6.2. und 6.3.).

Ausschlusskriterien

Nicht mit in die Studie aufgenommen wurden Patienten

- unter 70 Jahren
- mit einer Hyperthyreose und/oder einer Jodallergie
- die bereits dialysepflichtig oder nierentransplantiert waren
- mit einem akuten Nierenversagen
- mit Ödemen, Aszites oder klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz
- **oder** bei denen in den letzten sieben Tagen eine Untersuchung mit einem jodhaltenen Kontrastmittel durchgeführt wurde.

2.3. Studienablauf

Vor Beginn der Iohexol-Clearance-Messung

Die Probanden wurden vor der Messung telefonisch gebeten, in den 24 Stunden vor Messbeginn keine nichtsteroidalen Antiphlogistika wie Aspirin, Diclofenac, Ibuprofen oder selektive Cyclooxygenase-2 (COX2)-Hemmer einzunehmen. Um weitere Einflüsse auf die Nierenfunktion zu vermeiden, sollte am Morgen der Messung auf proteinreiche Kost, Kaffee, schwarzen und grünen Tee verzichtet werden (siehe in 4.7.). Ein Frühstück und sonstige Medikamente konnten eingenommen werden. Die Probanden erhielten diese Information auch schriftlich (siehe Anhang 6.4.). Am Tag der Messung wurden die Probanden nochmals über den Ablauf der Messung und über datenschutzrechtliche Aspekte aufgeklärt. Es wurde der im Vorfeld bestimmte TSH-Wert überprüft und auf dem Messprotokoll notiert. Erst nach Vorliegen der Einwilligungserklärungen wurde mit der Iohexol-Clearance-Messung begonnen.

Ablauf der Iohexol-Clearance-Messung

Alle Messungen begannen zwischen 8:00 und 10:00 Uhr. Es wurde eine periphere Venenverweilkanüle gelegt (20 Gauge). Über diese erfolgte die Blutentnahme für Kreatinin, Cystatin C, HbA1c und ein kleines Blutbild.

Nachfolgend wurden über eine Flügelkanüle 5 ml Iohexol-Lösung (enthält 3235 mg Iohexol; Accupaque, GE Healthcare Buchler, Braunschweig) und zur Spülung 10 ml 0,9 % Natrium-Chlorid-Lösung in eine Vene des kontralateralen Arms injiziert. Die genaue Uhrzeit und Körperseite der Iohexolgabe wurde auf dem standardisierten Messprotokoll dokumentiert (siehe Anhang 6.5.).

Die weiteren Blutentnahmen erfolgten über den peripher venösen Zugang nach 120, 180, 240, 300 Minuten und nach 24 Stunden. Die genauen Abnahmezeitpunkte wurden auf dem Messprotokoll notiert.

Zehn Minuten nach Abnahme der Blutproben wurden diese bei 1500 Umdrehungen/Minute (rpm) für zehn Minuten zentrifugiert, das Serum jeweils in ein BD Falcon™ Rundboden-Röhrchen pipettiert und bis zum Labortransport bei -20°C aufbewahrt. Nach Abnahme der letzten Blutprobe nach 24 Stunden wurden die Proben gekühlt auf Trockeneis an das Labor von Herrn Prof. van der Giet, Charité Campus Benjamin Franklin transportiert. Die Proben wurden dort bei -80°C gelagert und innerhalb von sieben Tagen erfolgte die Bestimmung der Iohexol-Konzentration mit

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC: high performance liquid chromatography, siehe in 2.4.).

Zur Analyse des Serum-Kreatinins, des Serum-Cystatin C, des HbA1c und des kleinen Blutbildes wurden ein Serum- und ein EDTA-Röhrchen abgenommen und innerhalb von zwei Tagen zum Labor Synlab (Synlab Medizinisches Versorgungszentrum Heidelberg GmbH) transportiert.

Die Serum-Kreatinin Konzentration wurde mit der enzymatischen Isotopenverdünnungsanalyse (IDMS) auf dem Roche P-Modul Modular-Analyzer (CREA Plus, Roche Diagnostics, Mannheim) bestimmt. Der Interassayvariationskoeffizient war 2,2 % bzw. 1,6 % bei Kreatinin-Konzentrationen von 1,05 und 3,73 mg/dl.

Die Untersuchung der Serum-Cystatin C Konzentration erfolgte mit der Particle-enhanced Nephelometric (PeNIA)-Methode am BN™ II System Nephelometer mit dem N Latex Cystatin C Assay (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Marburg). Der Interassayvariationskoeffizient war 3,4 % bzw. 4,6 % bei Cystatin C-Konzentrationen von 1,13 und 2,29 mg/L. Das Referenzintervall des Herstellers beträgt für gesunde Probanden 0,59 - 1,05 mg/L. Alle Cystatin C Proben wurden bei - 80° C aufbewahrt und gesammelt innerhalb von 14 Tagen analysiert. Cystatin C ist bei - 80° C stabil⁸⁶.

Zwischen den Blutentnahmen konnten sich die Probanden uneingeschränkt bewegen, essen und trinken. Auf die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika sowie Kaffee und Tee wurde bis zur letzten Blutentnahme verzichtet.

Weitere Untersuchungen

Bei allen Probanden erfolgten zwei Blutdruckmessungen mit einem automatischen, durch die deutsche Hochdruckliga zertifizierten, Oberarmblutdruckmessgerät (Duo Tensoval, Hartman AG, Deutschland) sowie die Bestimmung der Pulsfrequenz. Alle Blutdruckmessungen erfolgten am sitzenden Probanden in Ruhe. Die Wiederholungsmessung wurde im Abstand von einer Stunde durchgeführt.

Es wurde ein qualitativer Urin-Schnelltest mittels Urinteststreifen (Roche Mannheim, Combur 9-Test) auf Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit und Eiweiß (semiquantitativ) durchgeführt und eine Mittelstrahl-Urinprobe für die weiterführende quantitative Diagnostik (Urin-Albumin, Urin-Kreatinin) gewonnen.

Mit einer elektrischen Waage und einem stationären Längenmessstab wurden Körpergewicht und Körpergröße ermittelt. Hüft- und Taillenumfang wurden am stehenden unbedeckten Probanden in Expiration mit einem nichtelastischen Maßband erfasst.

Die aktuelle Medikation wurde notiert und als entsprechender ATC-Code (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem) in der Datenbank probandenbezogen vermerkt⁸⁷.

Schließlich wurde ein Fragebogen zur Sozialanamnese und zur medizinischen Vorgeschichte durchgearbeitet, der Fragen zu Herkunft, Bildung, Familienstand, Alkohol- und Nikotinkonsum, zu Vorerkrankungen und medizinischen Interventionen sowie zur Ursache der Nierenerkrankung umfasste (siehe Anhang 6.6.).

Datenschutz

Jedem Probanden wurde eine Patienten-Identifikationsnummer zugeordnet. Jegliche patientenbezogene Daten wurden ausschließlich unter dieser Identifikationsnummer pseudonymisiert erhoben und gespeichert. Auch die Blutproben wurden mit dieser Patienten-Identifikationsnummer gekennzeichnet und ohne eine namentliche Zuordnung verschickt und analysiert.

2.4. Bestimmung der Iohexol-Konzentration mit HPLC

Grundlage der Chromatographie ist die physikalische Auftrennung eines Stoffgemisches in seine einzelnen Bestandteile aufgrund ihrer unterschiedlichen Verteilung zwischen zwei Phasen (mobile und stationäre Phase). Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC: High Performance Liquid Chromatography) zählt zu der Säulen-Chromatographie: Die stationäre Phase befindet sich an einer Stahlsäule, für die mobile Phase wird eine Flüssigkeit verwendet. Die zu analysierende Probe fließt mit der mobilen Phase durch die Säule. Aufgrund der unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften der Probenbestandteile interagieren diese unterschiedlich stark mit der stationären Phase und werden unterschiedlich stark zurückgehalten. Die Probenbestandteile erreichen dadurch das Ende der Trennsäule unterschiedlich schnell und werden dort mit einem Detektor nachgewiesen (siehe Abbildung 5). Bei der HPLC wird die mobile Phase unter hohem Druck durch die Trennsäule gepumpt. Dies führt im Vergleich zu der klassischen Säulen-Chromatographie zu einem höheren Trennvermögen, einer kürzeren Analysendauer und einer verbesserten Empfindlichkeit⁸⁸⁻⁹⁰.

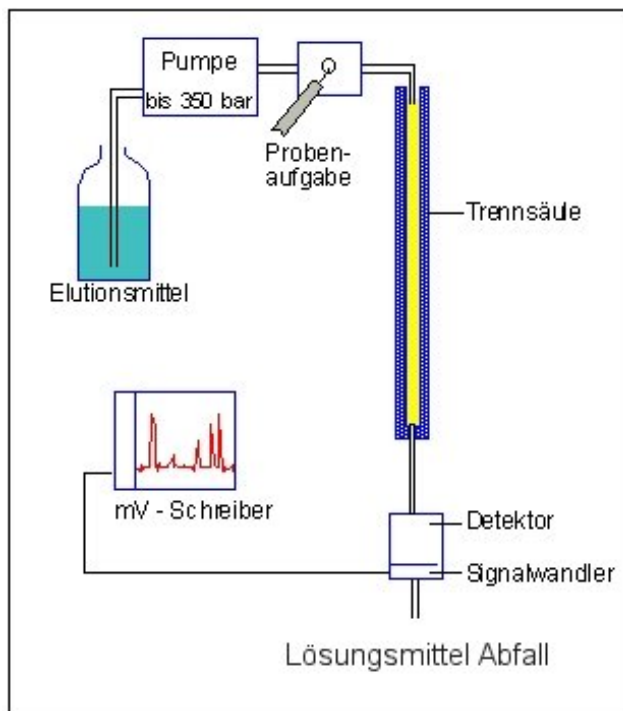


Abbildung 5: Schematischer Aufbau einer HPLC-Anlage (aus Eberhard Karls Universität Tübingen, <http://www.ti.uni-tuebingen.de/HPLC.894.0.html>, 2014.)⁹¹

Cavalier et al. wiesen nach, dass HPLC akkurate und reproduzierbare Ergebnisse für Serum-Konzentrationen zwischen 12,95 und 1295 µg/ml liefert⁷⁴. Die Serum-Konzentration von Iohexol liegt nach Injektion von 5 ml Accupaque zwischen 40 und 600 µg/ml, je nach Nierenfunktion und Blutentnahmezeitpunkt⁷⁴.

Die **Analyse der Iohexol-Serum-Konzentration** wurde an einem HPLC-System mit einem Diodenarray-Detektor (Hitachi, Mannheim), einer Chromolith-Performance HPLC-Säule (RP-18e 100x4,6 mm; Merck, Darmstadt) und einer Chromolith Guard-Säule (RP-18e 5x4,6 mm; Merck) durchgeführt^{62,74}. Der Interassayvariationskoeffizient war 1,27 %, 2,36 % bzw. 2,84 % bei Iohexol-Konzentrationen von 140,86 µg/ml, 60,69 µg/ml und 24,64 µg/ml. Die externe Qualitätskontrolle erfolgte durch Equalis (Uppsala, Schweden).

2.5. Iohexol-Clearance

Die GFR, d.h. die Iohexol-Clearance, lässt sich nach Bolusgabe von Iohexol aus der injizierten Dosis geteilt durch die Fläche unter der Plasma-Clearance-Kurve berechnen:

Formel 4:
$$\text{Iohexol – Clearance} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Area under the Curve}}$$

Hierfür sind Blutentnahmen über mehrere Stunden mit nachfolgender Konzentrationsbestimmung des Markers im Serum notwendig⁹². Der Verlauf der Clearance wird in zwei Komponenten unterteilt: Die schnelle und die langsame Komponente. Summiert ergeben diese die vollständige mGFR⁶². Die schnelle Komponente bezeichnet den raschen Konzentrationsabfall nach Injektion des Markers durch Umverteilung der Markersubstanz in den Extravasalraum (siehe Abbildung 6). Nach einiger Zeit entsteht ein Äquilibrium zwischen dem Intra- und Extravasalraum. Die nachfolgende langsame Komponente entspricht der renalen Elimination des Markers⁶².

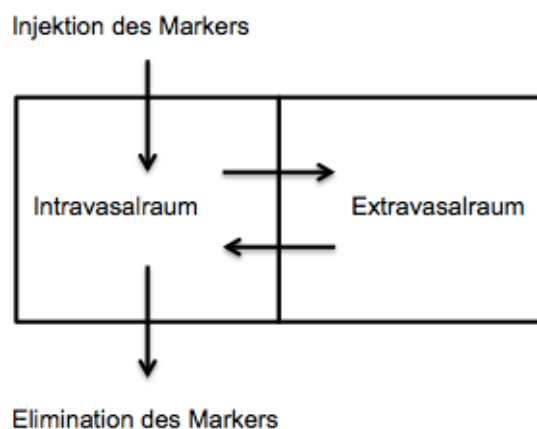


Abbildung 6: Das 2-Komponenten-Model (modifiziert nach Gref M et al., European Renal Association 2007;22:3166-73)⁹³.

Für beide Komponenten wird ein halb-logarithmisches Model verwendet. Dieses Model nimmt einen exponentiellen Abfall der Messwerte über die Zeit an. Belässt man die Abszissenachse der Zeit und bestimmt den Logarithmus der Messwerte, so ergeben sich zwei lineare Regressionskurven (siehe Abbildung 7b und Abbildung 7c)¹¹:

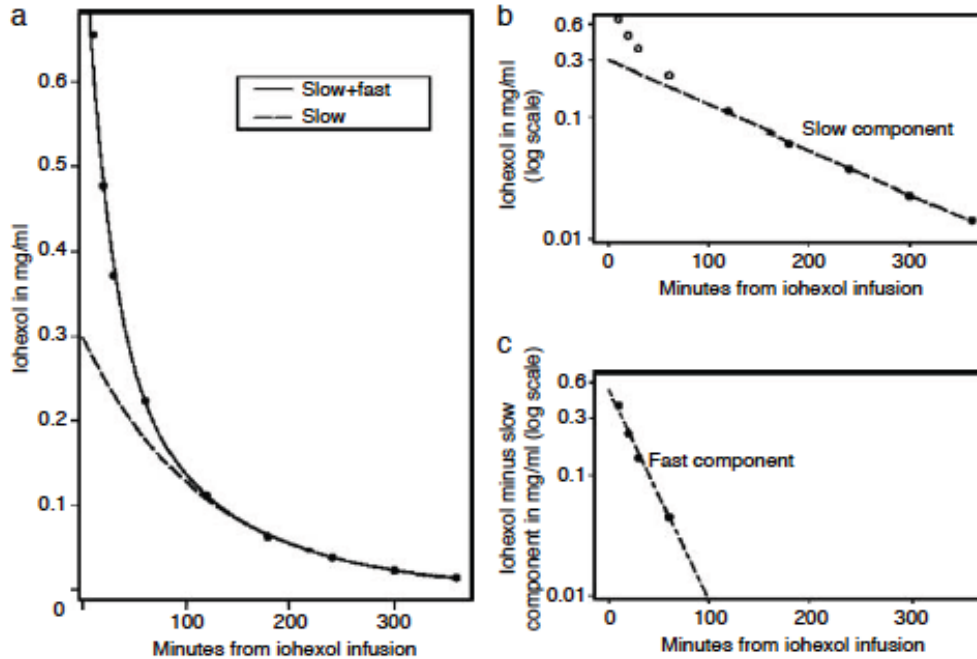


Abbildung 7: Verlauf der Iohexolkonzentration im Blut. a) Iohexolkonzentration (mg/ml) über die Zeit (min). b) Logarithmische Auftragung der Iohexolkonzentration für die langsame (renale) Komponente. c) Logarithmische Auftragung der Konzentration für die schnelle Komponente (aus Schwartz GJ et al., *Kidney Int.* 2006;69:2070-7)⁶².

Der langsame (renale) Anteil der Kurve (Linie A, siehe Abbildung 8) wird zurück zum Zeitpunkt Null extrapoliert. Der Schnittpunkt mit der Y-Achse (A) und die Steigung (α) werden bestimmt. Subtrahiert man die Werte entlang der Linie A von der ursprünglichen Kurve, so erhält man eine zweite lineare Funktion (Linie B) mit dem Y-Schnittpunkt B und der Steigung β ⁹⁴. Diese entspricht der schnellen Komponente.

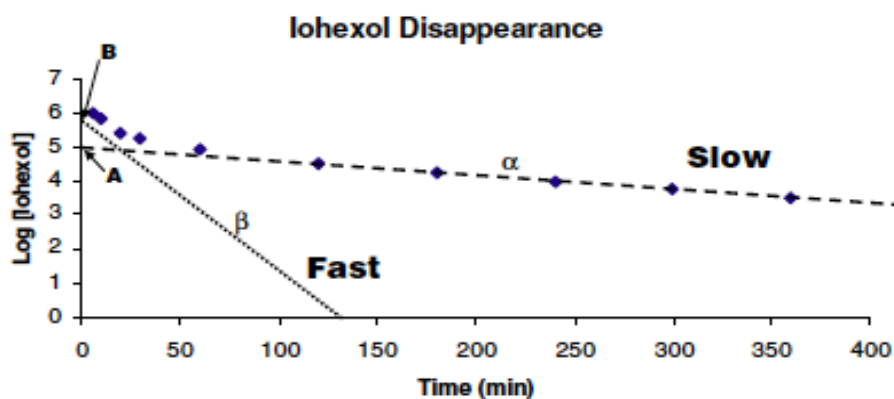


Abbildung 8: Abfall der Iohexolkonzentration im Blut als eine Funktion der Zeit (aus Schwartz GJ et al., *Pediatric nephrology*, 2007;22:1839-48)⁹⁴.

Die Clearance der Substanz (GFR) kann dann wie folgt berechnet werden:

Formel 5:
$$GFR = \frac{Dosis}{[exp(A) / \alpha + exp(B) / \beta]} \times 1,73 / BSA \text{ (in ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2\text{)}$$

Die Dosis entspricht der injizierten Menge des GFR-Markers. Durch Multiplikation mit 1,73 / Körperoberfläche (BSA: Body Surface Area) wird die GFR auf 1,73 m² Körperoberfläche standardisiert⁹⁴.

Akkurate und vergleichbare Ergebnisse können auch mit dem 1-Komponenten-Model (der „Slope-Intercept-Methode“) erzielt werden: Die Konzentrationsbestimmung beginnt erst zwei Stunden nach Injektion des Markers, d.h. erst mit Beginn der renalen Eliminationsphase⁹⁴. Dies ermöglicht es, die Anzahl der Blutentnahmen zu minimieren⁹². Die Kalkulation der langsamen Komponente basiert auf den Messwerten nach 2,3,4,5 und 24 Stunden. Die GFR lässt sich dann mit hoher Präzision anhand der Formel nach „Brochner-Mortensen“ aus der langsamen Komponente berechnen⁹⁵:

Formel 6:
$$GFR = C1 \times GFR(A) + C2 \times [GFR(A)]^2 \text{ (in ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2\text{)}$$

Hierbei ist $GFR(A) = \frac{Dosis}{[exp(A) / \alpha]}$, $C1 = 0,9908$ und $C2 = -0,00121896$.

Aus dem Vergleich der beiden Plasma-Disappearance-Kurven von ⁵¹Cr-EDTA, entwickelte Jens Brochner-Mortensen im Jahr 1972 die oben genannte Formel⁹⁵. Sowohl Gaspari et al. als auch Schwartz et al. konnten zeigen, dass eine sehr hohe Korrelation ($r = 0,997$ und $r = 0,986$) zwischen dem 1-Komponenten-Model mit Anwendung der Brochner-Mortensen-Korrekturformel und dem 2-Komponenten-Model besteht^{58,62}.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nimmt wegen der eingeschränkten renalen Elimination die Konzentration des Markers im Plasma nur langsam ab. Es wird deshalb empfohlen, bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion den Zeitraum der Konzentrationsbestimmung auf 24 Stunden zu erweitern, um eine Überschätzung der GFR und Messungenauigkeiten zu vermeiden^{63,80,83,97}.

2.6. Statistische Analysen

Die deskriptive Analyse beinhaltet die Berechnung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Medianen und Quartilen für kontinuierliche Variablen und die Berechnung von absoluten Häufigkeiten und Prozentanteilen für kategorische Variablen.

Body Surface Area (BSA)

Die Einheit der primär bestimmten GFR ist ml/min. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den individuellen Werten der Probanden zu erzielen, werden diese absoluten Werte auf eine nominale Körperoberfläche (BSA) korrigiert. Hierfür wird 1,73 m² als Standard verwendet⁹². Für die Umrechnung wird hier die Formel nach Du Bois angewendet⁹⁸:

Formel 7:
$$BSA = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

wobei **W** dem Gewicht in kg und **H** der Größe in Zentimetern entspricht.

Korrelationsanalyse

Um einen linearen Zusammenhang zwischen den beiden Messverfahren mGFR₃₀₀ und mGFR₁₄₄₀ und den renalen Biomarkern Kreatinin und Cystatin C festzustellen, wurden beide Messverfahren jeweils mit den reziproken Serumkonzentrationen von Kreatinin (1/S_{Krea}) und von Cystatin C (1/S_{CysC}) korreliert. Es wurden die Kehrwerte verwendet, um den Vergleich zwischen mGFR₃₀₀ und mGFR₁₄₄₀ zu vereinfachen. Der Korrelationskoeffizient *r* wurde nach Bravais-Pearson bestimmt⁹⁹. Dieser ist ein Maß für den Grad eines linearen Zusammenhangs und kann zwischen -1 und +1 liegen. Der Wert +1 (bzw. -1) bedeutet, dass ein positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang vorliegt. Ist *r* = 0, so korrelieren die beiden Merkmale nicht linear miteinander.

Bland-Altman-Methode

Die Bland-Altman-Methode dient der Beurteilung der Übereinstimmung von zwei Messmethoden und zeigt die Streuung der Differenzen von einzelnen Messwertepaaren. Hierzu wurden die Differenzen der einzelnen Messwertepaare (mGFR₃₀₀ minus mGFR₁₄₄₀) für jeden Probanden berechnet und gegen den Mittelwert der beiden Messungen (mGFR₃₀₀ + mGFR₁₄₄₀ / 2) aufgetragen. Der Bias wurde als die

mittlere Differenz der beiden Messmethoden definiert, die Übereinstimmungsgrenzen als der Bias \pm 2 Standardabweichungen^{100,101}.

Zur Quantifizierung der **Präzision und des Genauigkeitsgrads** wurde der Interquartilsabstand (IQR) bestimmt. Der IQR entspricht dem Bereich, in dem 50 % der Werte liegen und ist dementsprechend unempfindlich gegenüber Ausreißern. Er berechnet sich aus der Differenz zwischen der ersten und dritten Quartile. Der Determinationskoeffizient r^2 wurde als Maß für die Vorhersagegenauigkeit der Regressionsmodelle bestimmt. Je näher die durch das Modell berechneten Werte an den gemessenen Werten (mGFR₁₄₄₀) liegen, desto näher liegt der Determinationskoeffizient bei $r^2 = 1$ und desto genauer ist das Regressionsmodell. Des Weiteren wurden der P₃₀- und P₁₀-Wert berechnet. Diese Werte geben den prozentualen Anteil der berechneten GFR-Ergebnisse an, die innerhalb von ± 10 % (P₁₀) bzw. ± 30 % (P₃₀) der mGFR₁₄₄₀ liegen.

Konstruktion der Gleichung zur Bestimmung der mGFR₁₄₄₀ aus der mGFR₃₀₀

Anhand eines linearen Regressionsmodells wurde eine Kalibrierungsgleichung zur Bestimmung der mGFR₁₄₄₀ aus der mGFR₃₀₀ erstellt. Die 104 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Subgruppen à 52 Patienten aufgeteilt. Die erste Subgruppe (Testgruppe) wurde zur Entwicklung der Formel verwendet, die zweite Subgruppe (Validierungsgruppe) diente zur internen Validierung der Formel. Anhand der Ergebnisse aller 104 Patienten wurde eine Gleichung entwickelt, mit der sich die mGFR₁₄₄₀ aus der mGFR₃₀₀ berechnen lässt.

Vergleich der mGFR₁₄₄₀ mit GFR-Schätzformeln (eGFR)

Die Ergebnisse der 24-Stunden-Iohexolclearance-Messung (mGFR₁₄₄₀: Goldstandard) aller 104 Patienten wurden mit den Ergebnissen der rechnerischen GFR-Bestimmung (eGFR) der folgenden GFR-Schätzformeln verglichen:

- Berliner Initiative Studie (BIS1, BIS2)¹¹
- Caucasian and Asian pediatric and adult subjects equations (CAPA)¹⁰²
- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-Epi_{Krea}, CKD-Epi_{CysC}, CKD-Epi_{Krea-CysC})^{32,103}
- Cockcroft-Gault (CG)³⁰

- Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD)³¹
- Revised Lund-Malmö (rev. LM)¹⁰⁴

Berechnet wurde jeweils der Mittelwert, der Bias (mittlere Differenz zwischen der eGFR und der mGFR₁₄₄₀), die prozentuale Differenz zwischen der eGFR und der mGFR₁₄₄₀, die Standardabweichung, der Interquartilsabstand und der P₁₀- und P₃₀-Wert. Die GFR-Schätzformeln finden sich in detaillierter Form in der Legende der Tabelle 3 (siehe in 3.1.).

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Die Iohexol-Clearance-Messung wurde bei insgesamt 104 Probanden über den Zeitraum von einem Jahr durchgeführt. Bei keinem der Probanden kam es zu allergischen Reaktionen oder zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Iohexolgabe. Bei allen 104 Probanden war es möglich, sämtliche Blutentnahmen laut Studienprotokoll durchzuführen, so dass alle Proben in die weiterführende Analyse miteinbezogen werden konnten.

Der Altersdurchschnitt lag bei 79,2 Jahren (Spannbreite 70-94 Jahre) und 67 % der Probanden waren männlich. Alle Probanden waren Kaukasier. Der mittlere Kreatinin-Wert (\pm Standardabweichung) der Patientinnen bzw. der Patienten lag bei 2,0 (\pm 0,8) mg/dl und 1,9 (\pm 0,5) mg/dl. Der mittlere Cystatin C-Wert der Frauen betrug 2,4 (\pm 0,9) mg/L, der mittlere Cystatin C-Wert der Männer betrug 2,0 (\pm 0,6) mg/L. Bei allen 104 Probanden wurde vor Studienbeginn ambulant ein Kreatinin-Wert von mindestens 1,5 mg/dl gemessen, jedoch ergab die Laborbestimmung im Rahmen der Studie in 16 Fällen ein niedrigeres Serum-Kreatinin (1,2 - 1,4 mg/dl). Diese Probanden wurden nicht von der Studie ausgeschlossen.

Eine Albuminurie (definiert als ein Albumin-Kreatinin-Quotient \geq 30 mg/g) wurde bei 57 % der Teilnehmer festgestellt, mit einem Median von 41,0 mg/g. Die mittlere Hämoglobin-Konzentration war 11,9 (\pm 1,0) g/dl bei den Frauen und 12,9 (\pm 1,6) g/dl bei den Männern. Bei 49 % aller Patienten wurde eine Anämie diagnostiziert (definiert als eine Hb-Konzentration bei Frauen $<$ 12,0 g/dl; bei Männern $<$ 13,0 g/dl). In Tabelle 2 sind die übrigen Charakteristika der Studienpopulation aufgeführt.

Tabelle 2: Hauptcharakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt des Einschlusses

Merkmal	Ausprägung
Anzahl der Probanden (n)	104
Weiblich, n (%)	34 (33)
Alter ^a (Jahre)	79,2 ± 6,1 (70-94)
Serum-Kreatinin ^a (Frauen), mg/dl	2,0 ± 0,8 (1,2-4,8)
Serum-Kreatinin ^a (Männer), mg/dl	1,9 ± 0,5 (1,2-3,6)
Serum-Cystatin C ^a (Frauen), mg/L	2,4 ± 0,9 (1,3-5,3)
Serum-Cystatin C ^a (Männer), mg/L	2,0 ± 0,6 (1,1-3,9)
mGFR ₃₀₀ ^a , ml/min/1,73 m ²	29,3 ± 9,0 (11,0-53,7)
mGFR ₁₄₄₀ ^a , ml/min/1,73 m ²	23,4 ± 8,1 (7,2-44,2)
Albuminurie ^b , n (%)	59 (56,7)
Albumin-Kreatinin-Quotient ^c , mg/g	41,0 (0-6271)
Hämoglobin ^a (Frauen), g/dl	11,9 ± 1,0 (9,5-13,9)
Hämoglobin ^a (Männer), g/dl	12,9 ± 1,6 (9,1-17,4)
Anämie ^d , n (%)	51 (49,0)
BMI ^a , kg/m ²	28,0 ± 4,5 (19,0-46,1)
Körperoberfläche ^a , m ²	1,9 ± 0,2 (1,5-2,3)
Systolischer Blutdruck ^a , mmHg	132,8 ± 15,1 (87,5-183,5)
Diastolischer Blutdruck ^a , mmHg	72,8 ± 8,9 (54,0-90,0)
Hypertonus ^e , n (%)	98 (94)
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	42 (40)
Myokardinfarkt, n (%)	29 (28)
Schlaganfall, n (%)	10 (10)
Krebserkrankung, n (%)	30 (29)
Nikotinabusus i.d. Vergangenheit, n (%)	90 (87)

^a Mittelwert ± Standardabweichung, (Spannweite)

^b Albumin-Kreatinin-Quotient ≥30 mg/g

^c Median (Spannweite)

^d Frauen: Hb < 12,0 g/dl; Männer: Hb < 13,0 g/dl

^e Gemessener Blutdruck ≥140/90 mmHg und/oder antihypertensive Medikation

In der Tabelle 3 sind die Mittelwerte der geschätzten GFR (eGFR) dargestellt. Der Vergleich zwischen der $mGFR_{1440}$ und den GFR-Schätzformeln wird in 3.5. detaillierter erörtert.

Tabelle 3: Ergebnisse der eGFR-Berechnung

GFR-Schätzformel	GFR ^a in ml/min/1,73 m ²
BIS1 _{Krea}	33,5 ± 7,8 (12,4-50,8)
BIS2 _{Krea-CysC}	32,3 ± 8,8 (11,6-56,9)
CAPA	31,7 ± 11,9 (6,3-65,6)
CKD-EPI _{Krea}	32,8 ± 9,9 (8,1-57,2)
CKD-EPI _{CysC}	30,0 ± 11,6 (7,6-66,8)
CKD-EPI _{Krea-CysC}	30,7 ± 10,4 (7,8-60,0)
Cockcroft-Gault	32,6 ± 9,3 (10,6-55,0)
MDRD	34,1 ± 10,0 (8,8-58,1)
Rev. Lund-Malmö	29,3 ± 9,2 (9,1-51,9)

^a Mittelwert ± Standardabweichung, (Spannweite)

eGFR-Schätzformeln:

- BIS1_{Krea}¹¹: $3736 \times \text{Kreatinin}^{-0,87} \times \text{Alter}^{-0,95} \times 0,82$ (falls weiblich)
- BIS2_{Krea-CysC}¹¹: $767 \times \text{Cystatin C}^{-0,61} \times \text{Kreatinin}^{-0,40} \times \text{Alter}^{-0,57} \times 0,87$ (falls weiblich)
- CAPA¹⁰²: $130 \times \text{Cystatin C}^{-1,069} \times \text{Alter}^{-0,117} - 7$
- CKD-EPI_{Krea}³²:
 Frauen, Kreatinin > 0,7 mg/dl: $144 \times (\text{Kreatinin}/0,7)^{-1,209} \times 0,933^{\text{Alter}}$
 Männer, Kreatinin > 0,9 mg/dl: $141 \times (\text{Kreatinin}/0,9)^{-1,209} \times 0,933^{\text{Alter}}$
- CKD-EPI_{CysC}¹⁰³: $133 \times \min(\text{CysC}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{CysC}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Alter}}$ (x 0,932 falls weiblich)
- CKD-EPI_{Krea-CysC}¹⁰³: $135 \times \min(\text{Kreatinin}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Kreatinin}/\kappa, 1)^{-0,601} \times \min(\text{CysC}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{CysC}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Alter}}$ (x 0,969 falls weiblich)
- Cockcroft-Gault (CG)³⁰: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / (72 \times \text{Kreatinin})$ normiert auf 1,73m² Körperoberfläche (BSA)
- MDRD³¹: $175 \times \text{Kreatinin} - 1,154 \times \text{Alter} - 0,203 \times 0,742$ (falls weiblich)
- Rev. Lund-Malmö¹⁰⁵: $e^{X - 0,0158 \times \text{Alter} + 0,438 \times \ln(\text{Alter})}$
 Frauen, Kreatinin < 1,7 mg/dl: $X = 2,50 + 0,0121 \times (150 - \text{Kreatinin})$
 Frauen, Kreatinin ≥ 1,7 mg/dl: $X = 2,50 - 0,926 \times \ln(\text{Kreatinin}/150)$
 Männer, Kreatinin < 2,0 mg/dl: $X = 2,56 + 0,00968 \times (180 - \text{Kreatinin})$
 Männer, Kreatinin ≥ 2,0 mg/dl: $X = 2,56 - 0,926 \times \ln(\text{Kreatinin}/180)$

3.1.1. Vorerkrankungen

40 % der Probanden litten an einem Diabetes mellitus Typ 2 und 94 % an arteriellem Hypertonus (definiert als ein gemessener Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg und/oder antihypertensive Medikation). Im Durchschnitt lag der periphere Blutdruck bei $133 (\pm 15,1)$ mmHg systolisch zu $73 (\pm 8,9)$ mmHg diastolisch. Anamnestisch wurde bei 7 % eine periphere arterielle Verschlusskrankheit festgestellt. Ein Schlaganfall war bei 10 %, ein Myokardinfarkt bei 28 % und eine Krebserkrankung bei 29 % der Patienten in der Vorgeschichte aufgetreten.

Hinsichtlich **kardiovaskulärer Risikofaktoren** gaben 87 % der Probanden einen Nikotinabusus in der Vergangenheit, 5 % einen aktuellen Nikotinkonsum an. Bei 26 % wurde ein regelmäßiger Alkoholkonsum (≥ 3 Mal/Woche) notiert. Körperlich aktiv (mind. zügiges Spaziergehen ≥ 30 Minuten pro Woche) waren 60 % der Probanden, 30 % sogar häufiger als drei Mal pro Woche.

3.1.2. Diagnoseverteilung der Nierenerkrankungen

Abbildung 9 zeigt die Diagnoseverteilung der Nierenerkrankungen. Mit 30 % bzw. 26 % waren die vaskuläre Nephropathie und die diabetische Nephropathie die führenden Diagnosen. Die entsprechenden Diagnosen wurden aus den Befunden der behandelnden Nephrologen übernommen. Zur Diagnosesicherung war bei 11 % der Patienten eine Nierenbiopsie durchgeführt worden. Bei 12 % der Patienten war bereits eine Nierenerkrankung bei einem Verwandten ersten Grades aufgetreten.

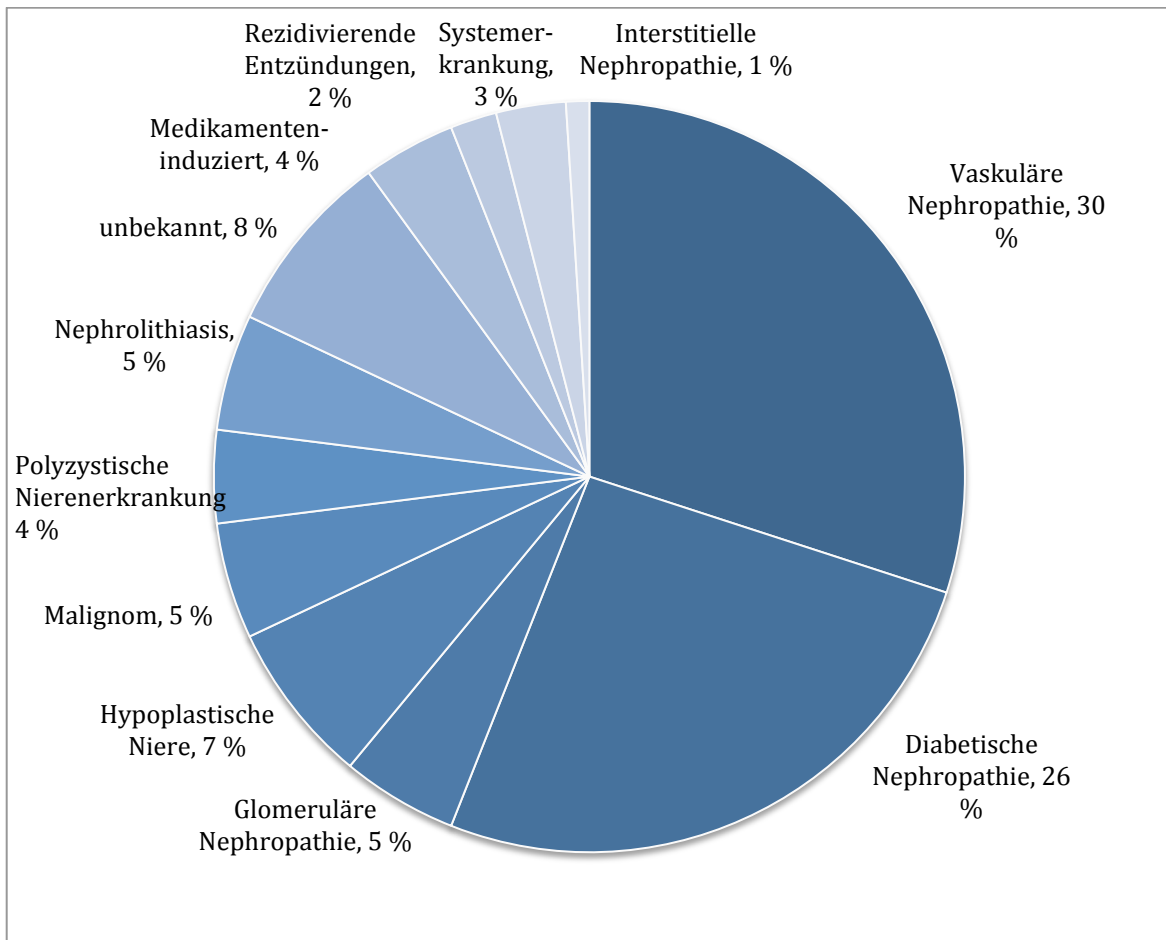


Abbildung 9: Diagnoseverteilung der Nierenerkrankungen

3.1.3. Medikation

42 % der Patienten waren antihypertensiv mit ACE-Hemmern oder Sartanen eingestellt. 75 % der Patienten nahmen Betarezeptorenblocker und 67 % der Patienten Diuretika ein. 2 % der Patienten gaben als Medikation bzw. Bedarfsmedikation Ibuprofen, 2 % gaben Coxibe und 1 % gab Diclofenac an. Die Patienten wurden instruiert, diese Medikamente 24 Stunden vor Beginn der Iohexol-Clearance-Messung zu pausieren (siehe in 4.7.).

3.2. Vergleich des 5 Stunden-Messzeitraums (mGFR₃₀₀) mit dem 24 Stunden-Messzeitraum (mGFR₁₄₄₀)

Die mittlere Iohexolkonzentration im Serum war nach 24 Stunden (26,5 µg/ml) höher, als die aus der langsamen Komponente des fünfständigen Messzeitraums extrapolierte Konzentration (14,17 µg/ml, siehe Abbildung 10). Höhere Konzentrationen entsprechen einer größeren Fläche unter der Eliminationskurve (siehe Methodik 2.5., Abbildung 7). Daraus resultiert, dass die mGFR₁₄₄₀ niedriger war als die mGFR₃₀₀. Dies war bei allen 104 Probanden der Fall.

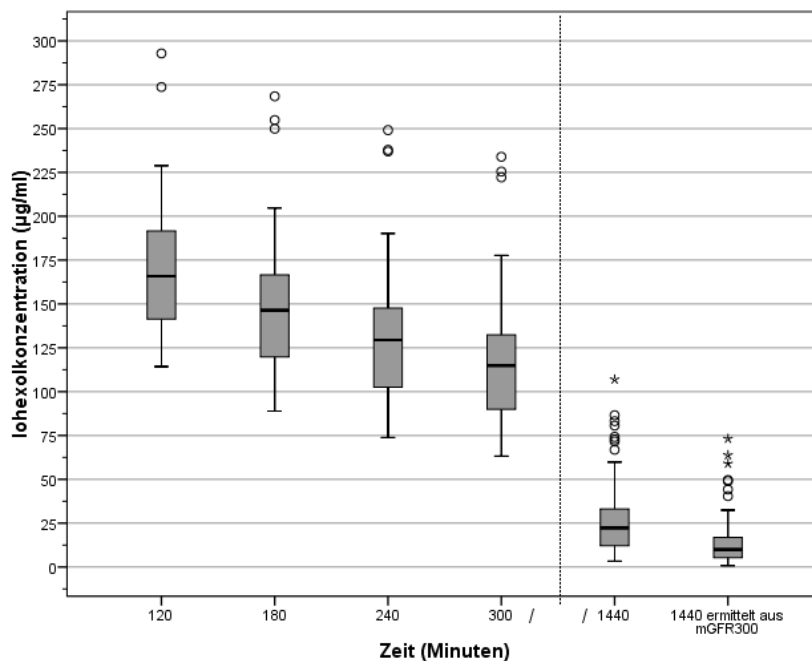


Abbildung 10: Iohexolkonzentration über den Messzeitraum von fünf Stunden und 24 Stunden, sowie die prädizierte Iohexolkonzentrationen aus der langsamen Komponente des fünf Stunden-Messzeitraums.

Die beiden Konzentrationsanalysen korrelierten in hohem Maße ($r = 0,9$). Die mittlere GFR (\pm Standardabweichung) der 5-Stunden-Analyse betrug $29,3 (\pm 9)$ ml/min/1,73 m² (mGFR₃₀₀), die der 24-Stunden-Analyse $23,4 (\pm 8,1)$ ml/min/1,73 m² (mGFR₁₄₄₀).

Bei der 5-Stunden-Analyse lag die höchste gemessene GFR bei 53,7 und die niedrigste bei 11 ml/min/1,73 m², verglichen mit 44,2 und 7,2 ml/min/1,73 m² bei der 24-Stunden-Analyse.

Das **Bland-Altman-Diagramm** (Abbildung 11) vergleicht beide Messmethoden ($mGFR_{300}$ und $mGFR_{1440}$) miteinander und verdeutlicht die Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertepaare:

Die mittlere Differenz aller Messpunkte (\pm Standardabweichung) der $mGFR_{300}$ minus der $mGFR_{1440}$ betrug $5,9 \pm 2,6$ ml/min/1,73 m². Die Übereinstimmungsgrenzen entsprechen der doppelten Standardabweichung und betragen 11 ml/min/1,73 m² und 0,8 ml/min/1,73 m². Die mittlere prozentuale Differenz zwischen der $mGFR_{300}$ und der $mGFR_{1440}$ ergab 29 % (\pm 18 %).

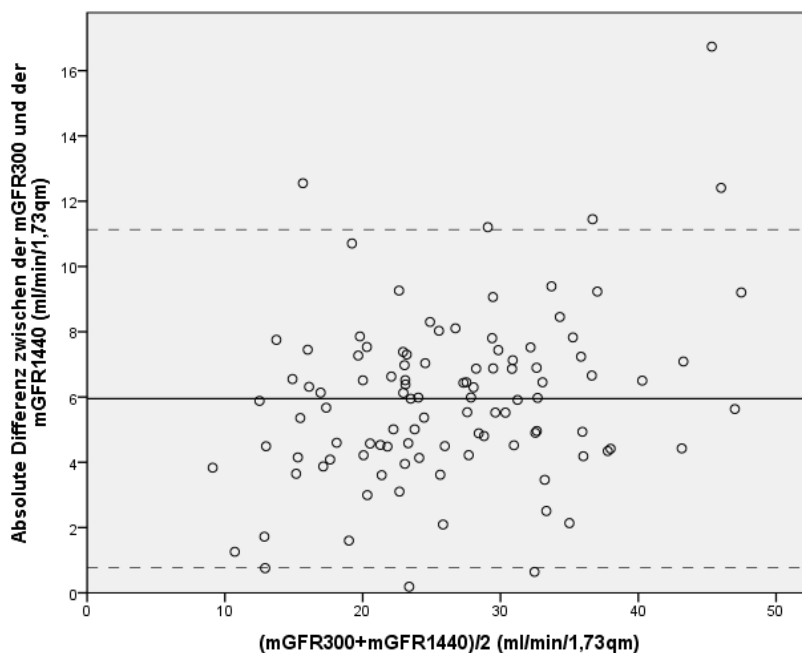


Abbildung 11: Das Bland-Altman-Diagramm zeigt den Vergleich der beiden Messmethoden $mGFR_{300}$ und $mGFR_{1440}$. Die durchgezogene Linie entspricht dem mittleren Bias ($5,9$ ml/min/1,73 m²). Die gestrichelten Linien zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (\pm 2 Standardabweichungen). Pearson Korrelationskoeffizient $r = 0,318$; $p < 0,001$.

3.2.1. Nieren- und geschlechtsabhängiger Vergleich der $mGFR_{300}$ mit der $mGFR_{1440}$

Die Patienten wurden anhand ihres Geschlechtes und ihrer Nierenfunktion in vier Gruppen unterteilt. Die Bestimmung der eGFR erfolgte mithilfe der Kreatinin-basierten CKD-EPI-Formel³², und es wurde eine Aufteilung in $eGFR \leq 30$ und $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² vorgenommen. Ziel war es, zu evaluieren, ob ein Zusammenhang zwischen der Größe der Differenz der beiden Messverfahren ($mGFR_{300}$ minus $mGFR_{1440}$) und der Einschränkung der Nierenfunktion sowie dem Geschlecht bestünde.

Berechnet wurde jeweils der Mittelwert der absoluten Differenz ($mGFR_{300}$ minus $mGFR_{1440}$) und der Mittelwert der prozentualen Differenz. Als Maß der Genauigkeit wurde der P_{30} -Wert ermittelt. Dieser gibt an, welcher prozentuale Anteil der extrapolierten $mGFR_{300}$ -Ergebnisse innerhalb von ± 30 % der Ergebnisse der 24-Stunden-Messung ($mGFR_{1440}$) liegt.

Die relative Häufigkeit einer eGFR größer bzw. kleiner als 30 ml/min/1,73 m² differierte je nach Geschlecht: Eine $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² fand sich bei 71,4 % der männlichen und nur bei 41,2 % der weiblichen Patienten. Hinsichtlich der Messdifferenzen ($mGFR_{300}$ minus $mGFR_{1440}$) war der **geschlechtsabhängige Unterschied** nur marginal:

Bei den Patientinnen betrug die mittlere Differenz der Messpunkte 6,2 ml/min/1,73 m² ($eGFR > 30$ ml/min/1,73 m²) und 4,5 ml/min/1,73 m² ($eGFR \leq 30$ ml/min/1,73 m²). Bei den männlichen Patienten lag die mittlere Differenz bei 6,4 ml/min/1,73 m² ($eGFR > 30$ ml/min/1,73 m²) und 6,1 ml/min/1,73 m² ($eGFR \leq 30$ ml/min/1,73 m²). In der Tabelle 4 sind die korrespondierenden prozentualen Differenzen sowie weitere Ergebnisse dieser Berechnung dargestellt.

Tabelle 4: Geschlechtsabhängige und nierenfunktionsabhängige Berechnung der absoluten Differenz und der prozentualen Differenz zwischen der $mGFR_{300}$ und der $mGFR_{1440}$

Geschlecht	eGFR ^a	n (%)	Absolute Differenz ^b zwischen der $mGFR_{300}$ und der $mGFR_{1440}$	Prozentuale Differenz ^b zwischen der $mGFR_{300}$ und der $mGFR_{1440}$	r^2 ^c	P_{30} ^d (%)
Männer	> 30	50 (71,4)	6,4 ± 2,4	25,1 ± 11,8	0,90	68,0
	≤ 30	20 (28,6)	6,1 ± 3,0	39,1 ± 29,6	0,71	45,0
Frauen	> 30	14 (41,2)	6,2 ± 3,3	22,6 ± 8,2	0,87	92,9
	≤ 30	20 (58,8)	4,5 ± 1,8	31,1 ± 15,6	0,90	60,0

^a Die eGFR wurde anhand der Kreatinin-basierten CKD-EPI-Formel bestimmt³². In ml/min/1,73m².

Frauen, Kreatinin > 0,7 mg/dl: $144 \times (\text{Kreatinin}/0,7)^{-1,209} \times 0,933^{\text{Alter}}$

Männer, Kreatinin > 0,9 mg/dl: $141 \times (\text{Kreatinin}/0,9)^{-1,209} \times 0,933^{\text{Alter}}$

^b Mittelwert ± Standardabweichung. In ml/min/1,73m² bzw. %.

^c Der Determinationskoeffizient r^2 ist ein Maß für die Vorhersagegenauigkeit eines Regressionsmodells. Je näher er bei $r^2 = 1$ liegt, desto präziser ist das Regressionsmodell.

^d P_{30} entspricht dem prozentualen Anteil der extrapolierten $mGFR_{300}$ -Ergebnisse, die innerhalb von ± 30 % der Ergebnisse der 24-Stunden-Messung liegen ($mGFR_{1440}$).

Hinsichtlich des **Grades der Nierenfunktionseinschränkung** und der Größe der Messwertdifferenz ($mGFR_{300}$ minus $mGFR_{1440}$) bestand ein Zusammenhang: Bei Patienten mit einer $eGFR \leq 30$ ml/min/1,73 m² war die absolute Differenz der Messwerte kleiner als die der Patienten mit einer $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² (siehe Tabelle 4). Jedoch zeigte sich, dass die prozentuale Differenz, die in diesem Fall aussagekräftiger ist, in der Gruppe der stark nierenfunktionseingeschränkten Patienten ($eGFR \leq 30$ ml/min/1,73 m²) mit 35 % vs. 25 % ($eGFR > 30$ ml/min/1,73 m²) deutlich höher lag.

In der Gruppe mit einer $eGFR \leq 30$ ml/min/1,73 m² war auch der P_{30} -Wert deutlich niedriger (Männer: 45 %, Frauen: 60 %) als in der Gruppe mit einer $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² (Männer: 68 %, Frauen: 93 %). Daraus folgt, dass mit abnehmender Nierenfunktion die Differenz zwischen der $mGFR_{300}$ und der $mGFR_{1440}$ größer und die Extrapolation der $mGFR_{1440}$ aus der $mGFR_{300}$ ungenauer wird.

Das Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 12) vergleicht die prozentuale Differenz der beiden Messmethoden ($[mGFR_{300} - mGFR_{1440}] / mGFR_{1440} \times 100$) mit dem Mittelwert der einzelnen Messwerte ($[mGFR_{300} + mGFR_{1440}] / 2$) und zeigt die Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertepaare:

Die mittlere prozentuale Differenz aller Messpunkte (\pm Standardabweichung) betrug 29 % (\pm 18 %). Die Übereinstimmungsgrenzen entsprechen der doppelten Standardabweichung und betragen 65 % und -7 %. Diese graphische Darstellung verdeutlicht, dass mit abnehmender Nierenfunktion die prozentuale Differenz zwischen der $mGFR_{300}$ und der $mGFR_{1440}$ größer wird.

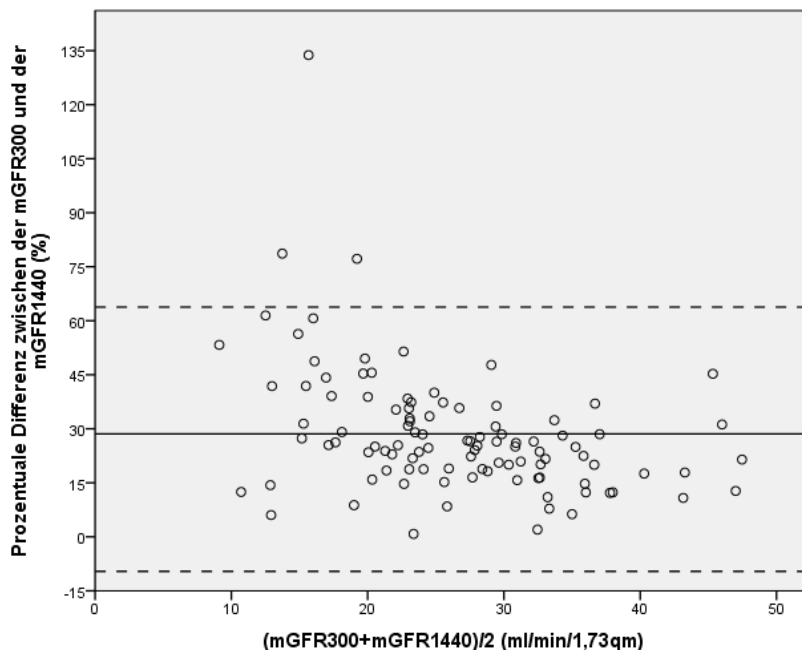


Abbildung 12: Das Bland-Altman-Diagramm zeigt den Vergleich der prozentualen Differenz zwischen der $mGFR_{300}$ und $mGFR_{1440}$ mit der mittleren $mGFR$ ($[mGFR_{300} + mGFR_{1440}] / 2$). Die durchgezogene Linie entspricht dem Bias (29 %). Die gestrichelten Linien zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (\pm 2 Standardabweichungen). Pearson Korrelationskoeffizient $r = -0,412$; $p < 0,001$.

3.3. Korrelation von Kreatinin und Cystatin C mit der $mGFR_{300}$ und der $mGFR_{1440}$

Die Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson wurde durchgeführt, um einen linearen Zusammenhang zwischen den renalen Markern, Serum-Cystatin C (S_{CysC}) und Serum-Kreatinin (S_{Krea}), und den beiden Messmethoden, $mGFR_{300}$ und $mGFR_{1440}$, zu überprüfen. Da Serum-Cystatin C und Serum-Kreatinin invers mit der GFR korrelieren, erfolgte die Analyse mit den Kehrwerten der renalen Marker ($1/S_{Krea}$ und $1/S_{CysC}$), um den Vergleich mit der GFR zu vereinfachen.

Der reziproke Wert des Serum-Kreatinins korrelierte marginal stärker mit der erweiterten Messmethode $mGFR_{1440}$ ($r = 0,71$) als mit der $mGFR_{300}$ ($r = 0,69$). Abbildung 13 und Abbildung 14 verdeutlichen graphisch diesen Zusammenhang.

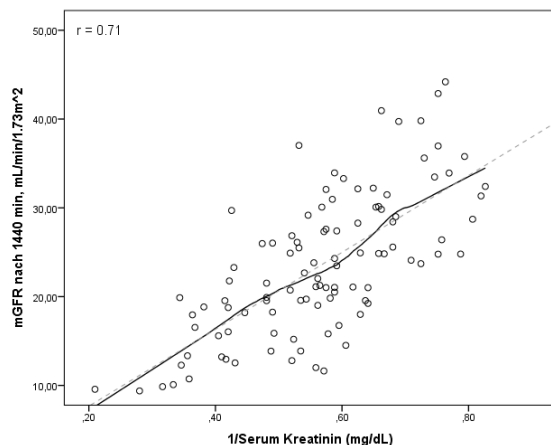


Abbildung 13: Die Analyse nach Pearson zeigt eine Korrelation von $r = 0,71$ zwischen $1/Serum\text{-Kreatinin}$ und $mGFR_{1440}$.

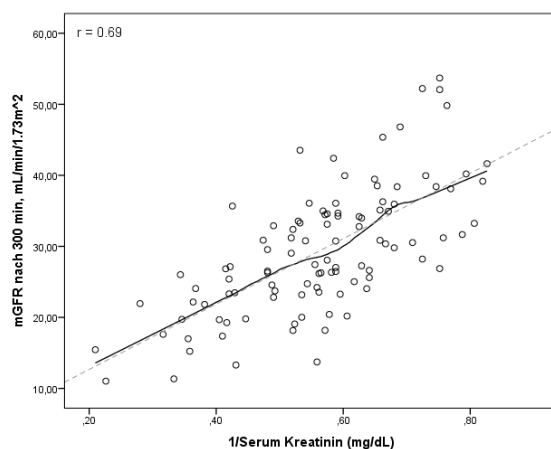


Abbildung 14: Die Analyse nach Pearson zeigt eine Korrelation von $r = 0,69$ zwischen $1/Serum\text{-Kreatinin}$ und $mGFR_{300}$.

Diesen Zusammenhang zeigte auch das Serum-Cystatin C: Die Korrelation mit der $mGFR_{1440}$ betrug $r = 0,86$ und mit der $mGFR_{300}$ $r = 0,84$ (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16). Insgesamt zeigte sich eine geringfügig größere Übereinstimmung der renalen Marker mit der $mGFR_{1440}$, und das Serum-Cystatin C korrelierte mit beiden Messverfahren etwas höher als das Serum-Kreatinin.

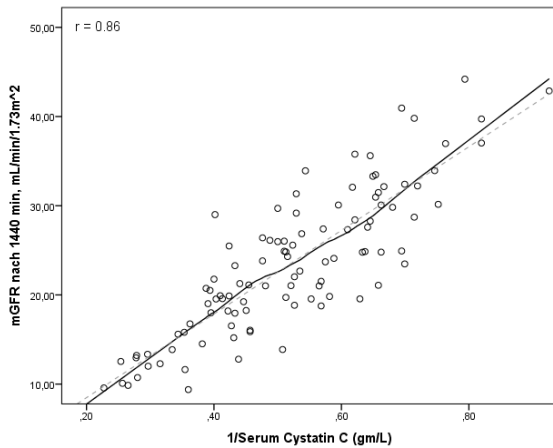


Abbildung 15: Die Analyse nach Pearson zeigt eine Korrelation von $r = 0,86$ zwischen 1/Serum-Cystatin C und $mGFR_{1440}$.

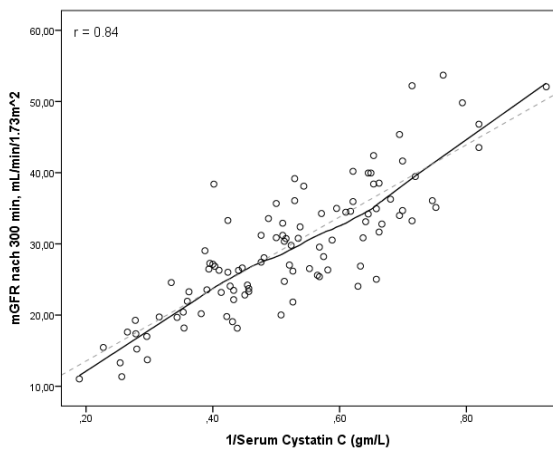


Abbildung 16: Die Analyse nach Pearson zeigt eine Korrelation von $r = 0,84$ zwischen 1/Serum-Cystatin C und $mGFR_{300}$.

3.4. Rechnerische Bestimmung der $mGFR_{1440}$ aus der $mGFR_{300}$

Die Durchführung einer 24-Stunden Iohexol-Clearance ist bei älteren Patienten und im klinischen Alltag oft nicht realisierbar. Ziel war es daher, eine Formel zu entwickeln, die es ermöglicht, mit den Ergebnissen der $mGFR_{300}$ die $mGFR_{1440}$ zu berechnen.

Hierfür wurde anhand eines linearen Regressionsmodells folgende Formel entwickelt, die **$mGFR_{300}$ -Korrekturformel**:

$$mGFR_{1440} = -2,175 + 0,871 \times mGFR_{300}$$

In die Formelentwicklung flossen alle 104 Analysen mit ein. Zur Ermittlung der Präzision und des Genauigkeitsgrades dieser $mGFR_{300}$ -Korrekturformel wurden die Proben in zwei gleichgroße Gruppen unterteilt: eine für die Formelentwicklung und eine zweite zur Validierung der Ergebnisse.

Der Determinationskoeffizient r^2 dieser Korrekturformel betrug 0,93. Die verbleibende Standardabweichung (Standardfehler der Differenz) der Berechnung war 2,26 ml/min/1,73 m².

Der P_{10} -Wert betrug 73 %, der P_{30} -Wert 98 %. Diese Werte geben den prozentualen Anteil der berechneten GFR-Ergebnisse an, die innerhalb von ± 10 % (P_{10}) bzw. ± 30 % (P_{30}) der gemessenen $mGFR_{1440}$ liegen.

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse der Validierungsgruppe (n = 52) zusammen und zeigt außerdem den mittleren Bias, sowie den Determinationskoeffizienten r^2 der unkorrigierten $mGFR_{300}$ und der neu entwickelten Korrekturformel zur Berechnung der $mGFR_{1440}$ aus der $mGFR_{300}$ ($mGFR_{300}$ -Korrekturformel).

Tabelle 5: Mittlerer Bias und Determinationskoeffizient r^2 der Validierungsgruppe (n = 52) der verschiedenen Kalibrierungsmethoden

Gleichung	Mittlerer Bias ^b	Standard-abweichung der Differenzen ^b	Determinations-koeffizient ^c r^2	Standard-fehler der Differenzen ^d	P ₁₀ ^e	P ₃₀ ^e
mGFR ₃₀₀	5,80	2,63	0,93	6,4	9,6	63,5
mGFR ₃₀₀ - Korrekturformel ^a	-0,21	2,27	0,93	2,3	73,1	98,1

^a mGFR₃₀₀-Korrekturformel: $mGFR_{1440} = -2,175 + 0,871 \times mGFR_{300}$

^b Der Bias entspricht der mittleren Differenz aus der 24-Stunden-Messung (mGFR₁₄₄₀) und der unkorrigierten mGFR₃₀₀ bzw. der mGFR₃₀₀-Korrekturformel. Bias und Standardabweichung der Differenzen in ml/min/1,73 m². Die Standardabweichung und der Standardfehler der Differenzen, sowie der Determinationskoeffizient beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit der mGFR₁₄₄₀.

^c Der Determinationskoeffizient r^2 ist ein Maß für die Vorhersagegenauigkeit eines Regressionsmodells. Je näher er bei $r^2 = 1$ liegt, desto genauer ist das Regressionsmodell.

^d Der Standardfehler der Differenzen berechnet sich aus der Quadratwurzel der mittleren quadrierten Differenz mGFR₃₀₀-mGFR₁₄₄₀ (in ml/min/1,73 m².)

^e P₁₀ bzw. P₃₀ entsprechen dem prozentualen Anteil der errechneten eGFR-Werte, die innerhalb von $\pm 10\%$ (P₁₀) bzw. $\pm 30\%$ (P₃₀) der Ergebnisse der 24-Stunden-Messung liegen (mGFR₁₄₄₀). In %.

3.5. Vergleich der mGFR₁₄₄₀ mit GFR-Schätzformeln (eGFR)

Die Ergebnisse der 24-Stunden-Iohexolclearance-Messung (mGFR₁₄₄₀: Goldstandard) aller 104 Patienten wurden mit den Ergebnissen der rechnerischen GFR-Bestimmung anhand von GFR-Schätzformeln verglichen. Ziel war es, zu evaluieren, mit welcher GFR-Schätzformel sich die Nierenfunktion bei chronisch niereninsuffizienten Patienten über 70 Jahre am genauesten berechnen lässt.

Der Mittelwert der mGFR₁₄₄₀ lag bei 23 ml/min/1,73 m². Die Anwendung aller Schätzformeln führte zu falsch hohen GFR-Werten:

Bei den Kreatinin-basierten Formeln lag der Mittelwert der eGFR bei 34 ml/min/1,73 m² (MDRD)³¹, 33 ml/min/1,73 m² (BIS1_{Krea}, CKD-EPI_{Krea}, CG)^{11,30,32} bzw. 29 ml/min/1,73 m² (Rev. Lund-Malmö)¹⁰⁴. Die Cystatin C-basierten Formeln zeigten einen Mittelwert von 32 ml/min/1,73 m² (BIS2_{Krea-CysC}, CAPA)^{11,102}, 31 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI_{Krea-CysC})¹⁰³ bzw. 30 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI_{CysC})¹⁰³.

Abbildung 17 zeigt den Box-Whisker-Plot der mGFR und der eGFR, berechnet mithilfe von Kreatinin- und Cystatin C-basierten GFR-Schätzformeln. Die Box entspricht dem Bereich, in dem 50 % der Messwerte liegen. Begrenzt wird sie durch das obere und das untere Quartil, die Ausdehnung der Box zeigt den Interquartilsabstand. Die durchgezogene Linie innerhalb der Box ist der Median. Die Antennen (Whisker) reichen bis zum 1,5-fachen des Interquartilsabstandes. Die Kreise entsprechen Ausreißern.

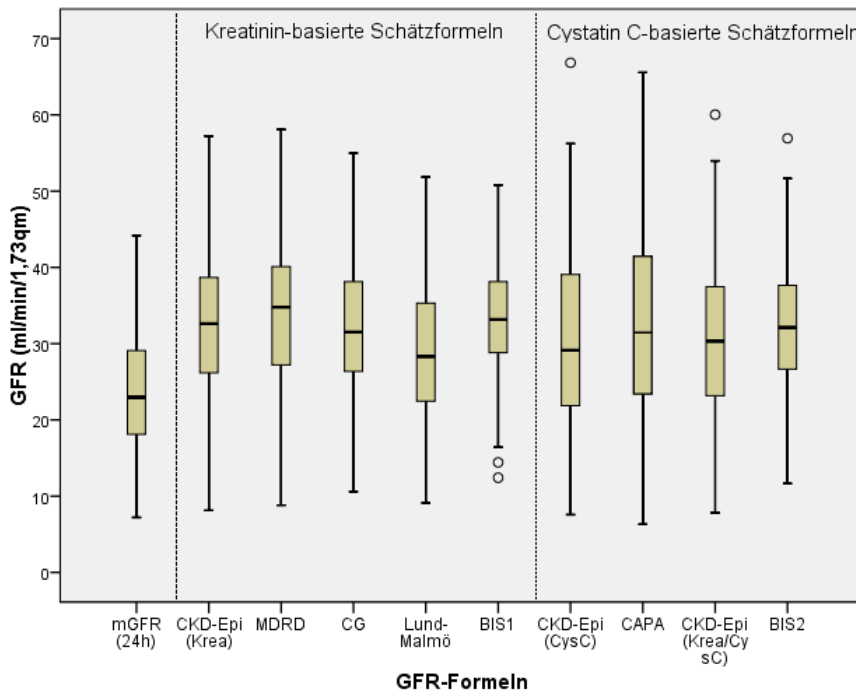


Abbildung 17: Vergleich der $mGFR_{1440}$ mit der eGFR, berechnet anhand von Kreatinin- und Cystatin C-basierten GFR-Schätzformeln. Eine Box entspricht dem Bereich, in dem 50 % der Messwerte liegen; die Länge der Box zeigt den Interquartilsabstand. Die durchgezogene Linie innerhalb der Box ist der Median. Die Antennen (Whisker) reichen bis zum 1,5-fachen des Interquartilsabstandes. Die Kreise entsprechen Ausreißern.

Die Tabelle 6 zeigt den Median des Bias, die absolute und prozentuale Differenz zwischen der eGFR und $mGFR_{1440}$, die erste und dritte Quartile sowie die P_{30} - und P_{10} -Werte der eGFR-Schätzformeln. Der Bias entspricht der Differenz zwischen der eGFR und der $mGFR_{1440}$ für jede Schätzformel.

Den geringsten Bias zeigten die überarbeitete Lund-Malmö-Formel und die Cystatin C-basierte CKD-EPI-Formel mit einem medianen Bias von 5,31 bzw. 5,83 ml/min/1,73 m². Dementsprechend waren auch hier die P_{30} - und P_{10} -Werte am größten (Lund-Malmö: $P_{30} = 54,8 \%$, $P_{10} = 26 \%$; CKD-EPI_{CysC}: $P_{30} = 57,7 \%$, $P_{10} = 20,2 \%$). Dies entspricht einer prozentualen Differenz von 30 % (rev. Lund-Malmö) bzw. 29 % (CKD-EPI_{CysC}) im Vergleich zu der $mGFR_{1440}$.

Den größten Bias zeigten die beiden Kreatinin-basierten Formeln MDRD und BIS1 mit einem medianen Bias von 10,0 bzw. 9,4 ml/min/1,73 m². Beide Formeln zeigten deutlich kleinere P_{30} - und P_{10} -Werte (MDRD: $P_{30} = 29,8 \%$, $P_{10} = 5,8 \%$; BIS1: $P_{30} = 30,8 \%$,

$P_{10} = 8,7 \%$). Mit jeweils 52 % war die prozentuale Differenz zu der $mGFR_{1440}$ entsprechend groß.

Tabelle 6: Bias, Standardabweichung, Quartile, P_{30} und P_{10} der eGFR-Schätzformeln

Name der eGFR-Schätzformel	Median des Bias ^a	Absolute Differenz ^b	Prozentuale Differenz ^b (%)	Erste Quartile	Dritte Quartile	P_{30} (%) ^c	P_{10} (%) ^c
BIS1_{Krea}	9,40	10,09±5,31	52,3 ± 38,2	7,11	13,03	30,8	8,7
BIS2_{Krea-CysC}	9,01	8,91 ± 3,99	43,6±25,3	5,83	11,45	30,8	5,8
CAPA	7,27	8,33 ± 6,37	36,2±28,8	3,01	13,42	50,0	13,5
CKD-EPI_{Krea}	9,14	9,42 ± 6,20	45,8 ± 36,6	5,33	12,58	38,5	6,7
CKD-EPI_{CysC}	5,83	6,63 ± 6,09	28,8±26,2	1,68	10,64	57,7	20,2
CKD-EPI_{Krea-CysC}	7,00	7,29 ± 4,88	33,2±23,8	3,56	10,26	49,0	14,4
Cockcroft-Gault	8,7	9,2 ± 6,4	46,6 ± 40,3	4,96	13,1	38,5	9,6
MDRD	10,0	10,7 ± 6,3	52,0 ± 38,3	6,51	14,8	29,8	5,8
Rev. Lund-Malmö	5,31	5,88 ± 5,74	30,0 ± 32,0	2,19	9,01	54,8	26,0

^a Der Bias wurde definiert als die Differenz zwischen der eGFR und der $mGFR_{1440}$ für jede Schätzformel. Der Median bezieht sich auf diese Differenz. Einheit: ml/min/1,73 m².

^b Differenz zwischen der eGFR und der $mGFR_{1440}$. Mittelwert ± Standardabweichung.

^c P_{30} und P_{10} beziehen sich auf die prozentualen Differenzen [(eGFR- $mGFR_{1440}$) / $mGFR_{1440}$ × 100].

4. Diskussion

Die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung steigt weltweit stetig an⁸. In der Altersgruppe der über 70-Jährigen ist bereits jeder Zweite betroffen, so dass im angelsächsischen Sprachraum bereits von einer „epidemic of aging“, von einer „neuen, stillen Epidemie“ gesprochen wird, die eine Herausforderung für die öffentlichen Gesundheitssysteme darstellt^{12,106}. Obwohl der klinische Schwerpunkt auf der Früherkennung der Erkrankung liegt, existiert bis dato kein einheitliches verbindliches Untersuchungsprotokoll zur Nierenfunktionsbestimmung bei älteren Patienten mit bereits mild bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion. Empfohlen wird für diese Patienten, den Messzeitraum einer Clearance-Untersuchung auf 24 Stunden zu erweitern^{63,83}. Bei diesem älteren Patientenkollektiv, welches zum Teil durch eine hohe Morbidität gekennzeichnet ist, stellt dies eine große logistische sowie finanzielle Herausforderung dar. Iohexol-Clearance-Studien mit älteren Probanden verwendeten bisher uneinheitliche Untersuchungsprotokolle mit variierenden Messzeiträumen, um die gemessene GFR (mGFR) zu bestimmen und damit gängige GFR-Schätzformeln für ältere Patienten zu validieren^{104,107,108}. Inwieweit sich diese Studienergebnisse bei differierender Methodik miteinander vergleichen lassen und so Rückschlüsse erlauben, bleibt fraglich.

4.1. Hauptergebnis: Vergleich der mGFR₃₀₀ mit der mGFR₁₄₄₀

In der vorliegenden Studie mit 104 chronisch niereninsuffizienten Patienten im Alter von ≥ 70 Jahren konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von unterschiedlichen Clearance-Zeiträumen zu signifikant abweichenden mGFR-Ergebnissen und damit zu einem klinisch relevanten systematischen Bias führt: Bei allen 104 Probanden war die gemessene GFR 24 Stunden nach Injektion von Iohexol (mGFR₁₄₄₀) signifikant niedriger als die gemessene GFR über den Verlauf von fünf Stunden (mGFR₃₀₀).

Der Unterschied ist mit einer mittleren Differenz von fast 6 ml/min/1,73 m² von klinischer Relevanz und entspricht einer mittleren prozentualen Abweichung von fast 30 %. Dieser Unterschied wird mit abnehmender Nierenfunktion umso deutlicher. Daraus folgt, dass Messprotokolle, die die Clearance-Untersuchung fünf Stunden post Injectionem beenden, die mGFR im Vergleich zu einer 24-Stunden-Messung systematisch falsch hoch ermitteln. Eine fehlerhafte Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz kann mit weitreichenden klinischen Konsequenzen verbunden sein, wie z.B. Dosierungsfehler renal eliminiertes Medikamente, Verwendung von Kontrastmittel in bildgebenden Verfahren oder ein verspäteter Beginn einer Nierenersatztherapie.

4.1.1. Nierenfunktionsabhängige Bestimmung der Nierenfunktion

Hinsichtlich der Messwertdifferenz zwischen der mGFR₃₀₀ und der mGFR₁₄₄₀ zeigte sich in der Analyse nach GFR-Stadien ein bedeutsamer Unterschied: In der Gruppe mit einer eGFR > 30 ml/min/1,73 m² betrug die mittlere prozentuale Differenz 25 %, in der Gruppe mit einer eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m² betrug die mittlere prozentuale Differenz sogar 35 %.

In der Gruppe der stark Nierenfunktionseingeschränkten (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) wies auch der P₃₀-Wert mit 45 % (Männer) bzw. 60 % (Frauen) eine erhebliche Ungenauigkeit auf: Dieser Wert besagt, dass nur 45 bzw. 60 % der extrapolierten mGFR₃₀₀-Ergebnisse innerhalb von ± 30 % der mGFR₁₄₄₀ lagen. Bei den Patienten mit einer eGFR > 30 ml/min/1,73 m² lag der P₃₀-Wert bei 68 (Männer) bzw. 93 % (Frauen). Dies bedeutet, dass mit abnehmender Nierenfunktion die Differenz zwischen der mGFR₃₀₀ und der mGFR₁₄₄₀ größer wird und sich je nach verwendetem Messzeitraum klinisch signifikante Unterschiede in der gemessenen GFR ergeben.

Vor allem für Patienten mit einer geschätzten GFR unter 30 ml/min/1,73 m² ist die Durchführung des verlängerten Messprotokolls über 24 Stunden von Bedeutung. Bei einer alleinigen Iohexol-Clearance-Messung über fünf Stunden ergäbe sich sonst eine mittlere Überschätzung der GFR von 4,5 ml/min/1,73 m² (Frauen) bzw. 6,1 ml/min/1,73 m² (Männer), siehe Tabelle 4. Sollte die 24-Stunden Clearance-Messung nicht durchführbar sein, so sollte die neu entwickelte mGFR₃₀₀-Korrekturformel angewandt werden (siehe in 3.4.).

4.1.2. Geschlechtsabhängige Bestimmung der Nierenfunktion

Die Analyse der Differenz zwischen der mGFR₃₀₀ und der mGFR₁₄₄₀ zeigte zwischen Männern und Frauen keinen bedeutsamen Unterschied: In der Gruppe der Frauen betrug die mittlere prozentuale Differenz zwischen der mGFR₃₀₀ und der mGFR₁₄₄₀ 23 % (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) bzw. 31 % (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²), in der Gruppe der Männer 25 % (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) bzw. 39 % (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²). Unabhängig von der Relevanz einer akkuraten Nierenfunktionsdiagnostik scheinen hier also geschlechtsbedingte Messunterschiede keine Rolle zu spielen.

Einschränkend muss jedoch bedacht werden, dass bei der Iohexol-Clearance-Messung Männer mit einem Anteil von 67 % des Kollektivs überrepräsentiert waren. Zudem war eine eGFR > 30 ml/min/1,73 m² bei 71,4 % der Männer und nur bei 41,2 % der Frauen nachweisbar. Diese Verteilung ergab sich aus dem Einschlusskriterium Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl anstelle der eGFR.

4.1.3. Vergleich des Hauptergebnisses mit der aktuellen Studienlage

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits bei nierentransplantierten Patienten beschrieben. Stolz et al. verglichen die renale Clearance mit der Plasma-Clearance von Iohexol und verwendeten Messzeiträume zwischen vier und 24 Stunden⁸³. Auch sie beschrieben eine Überschätzung der GFR bei einem verkürzten Untersuchungsintervall: Bei der Messung nach vier Stunden betrug die mittlere Differenz zwischen der renalen und Plasma-Clearance 27,2 %, bei der Messung nach 24-Stunden reduzierte sich diese Differenz auf 2,8 %. Analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie waren die Unterschiede in der Subgruppe der Patienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m²

besonders prononciert⁸³. Das mittlere Alter der nierentransplantierten Patienten lag jedoch bei 50 Jahren, verglichen mit 79 Jahren in der vorliegenden Studie.

Vergleichbare Messunterschiede finden sich auch bei der Durchführung der **lothalamat-Clearance**: Agarwal et al. verglichen anhand von 12 chronisch niereninsuffizienten Männern die 5-Stunden-Clearance mit der 10 Stunden-Clearance¹⁰⁹. Der Altersdurchschnitt lag bei 64 ± 11 Jahren. Auch hier zeigte sich eine Überschätzung der Nierenfunktion im Falle des verkürzten Messzeitraumes von fünf Stunden. Mit abnehmender Nierenfunktion wurde diese Differenz umso größer. Bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m² war die gemessene GFR über einen Messzeitraum von fünf Stunden 17 % höher als die mGFR über einen Messzeitraum von zehn Stunden, bei einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² betrug dieser Unterschied sogar 36 %¹⁰⁹.

Diese Beobachtung ist auch für den radioaktiven Marker ⁵¹Cr-EDTA zutreffend: Manz et al. bestimmten bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz die Clearance von ⁵¹Cr-EDTA, als Referenzmethode diente die Inulin Urin-Clearance¹¹⁰. Bei einem Messzeitraum von acht Stunden war die ⁵¹Cr-EDTA Plasma-Clearance 36 % höher als die Inulin Urin-Clearance, verglichen mit einer Differenz von 6 % bei einem Messzeitraum von 24 Stunden¹¹⁰.

Die Clearance-Ergebnisse der unterschiedlichen Substanzklassen zeigen einheitlich, dass ein verkürzter Messzeitraum zu einer Überschätzung der Nierenfunktion führt und dass diese Beobachtung nicht spezifisch für Iohexol ist. Vielmehr scheint bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz die Eliminationsgeschwindigkeit des Markers so stark verlangsamt zu sein, dass ein prolongierter Messzeitraum notwendig wird, um systematische Fehler zu vermeiden.

Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal die Messzeiträume von Plasma-Clearance-Bestimmungen an einem relativ großen Patientenkollektiv mit chronischer Niereninsuffizienz und einem mittleren Alter von fast 80 Jahren verglichen wurden.

4.2. Neu entwickelte mGFR₃₀₀-Korrekturformel:

Rechnerische Bestimmung der mGFR₁₄₄₀ aus der mGFR₃₀₀

Die Durchführung einer 24 Stunden Clearance-Messung stellt nicht nur für ältere Patienten eine große Anstrengung dar, sondern ist auch mit einem hohen personellen und damit finanziellen Aufwand verbunden, der im klinischen Alltag oftmals nicht realisierbar ist.

Um diesen Patienten trotzdem eine sensitive Diagnostik und damit eine zuverlässige Stadieneinteilung und Therapieplanung zu ermöglichen, wurde anhand der vorliegenden Ergebnisse eine **neue Formel** entwickelt: Diese Formel erlaubt es, anhand der Ergebnisse des verkürzten Untersuchungsprotokolls (mGFR₃₀₀) auf die Ergebnisse der 24 Stunden-Clearance (mGFR₁₄₀₀) zu schließen. Durch die Anwendung dieser mGFR₃₀₀-Korrekturformel wird die Vorhersagekraft der mGFR₃₀₀ insoweit verbessert, als dass auch bei älteren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen eine Clearance-Messung über 24 Stunden nicht möglich ist, eine präzise Annäherung an die mGFR₁₄₄₀ erzielt und eine systematische Überschätzung der Nierenfunktion vermieden werden kann.

Zusammengefasst bedeuten diese Ergebnisse, dass sich unter Anwendung der hier entwickelten mGFR₃₀₀-Korrekturformel mit einer Präzision von ca. 2 ml/min/1,73 m² die korrekte GFR (mGFR₁₄₄₀) aus der fünf Stunden Clearance-Messung (mGFR₃₀₀) berechnen lässt. Dieser Wert entspricht dem einfachen Standardfehler der Differenzen. Der P₃₀-Wert der Formel beträgt 98 %. Dementsprechend liegen 98 % der berechneten GFR-Werte innerhalb von ± 30 % der gemessenen mGFR₁₄₄₀. Ein P₃₀-Wert größer 75 % wird bereits als ausreichend für die klinische Entscheidungsfindung angesehen¹¹¹.

Bei einer mittleren mGFR₁₄₄₀ von 23 ml/min/1,73 m² muss jedoch einschränkend hervorgehoben werden, dass dieser Standardfehler von ca. 2 ml/min/1,73 m² noch fast 10 % der mGFR₁₄₄₀ entspricht, weshalb der P₁₀-Wert nur einen Wert von 73 % erreicht.

4.3. Vergleich von GFR-Schätzformeln (eGFR) mit der gemessenen GFR (mGFR₁₄₄₀)

Die Bestimmung der Nierenfunktion mithilfe einer invasiven GFR-Messung ist im klinischen Alltag nicht immer möglich. Die Einschätzung der Nierenfunktion mithilfe von GFR-Schätzformeln bietet hier eine kostengünstige und zeitsparende Alternative. Jedoch ist nicht jede GFR-Schätzformel in gleichem Maße für jeden Patienten geeignet und es gilt eine Entscheidung hinsichtlich des individuellen Patientenprofils (wie Alter, Geschlecht und geschätzter Nierenfunktion) zu treffen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, speziell für chronisch niereninsuffiziente Patienten über 70 Jahre die Präzision von GFR-Schätzformeln (eGFR) mit den Ergebnissen der gemessenen GFR (mGFR₁₄₄₀) zu vergleichen.

Analysiert wurden sowohl Kreatinin-basierte (CKD-EPI_{Krea}, Rev. Lund-Malmö, BIS1_{Krea}, MDRD, Cockcroft-Gault) als auch Cystatin-C basierte Schätzformeln (CKD-EPI_{CysC}, CKD-EPI_{KreaCysC}, CAPA, BIS2_{KreaCysC}).

Die Anwendung der eGFR-Formeln führte ausnahmslos zu einer Überschätzung der Nierenfunktion. Die geringste Differenz zwischen der gemessenen und der berechneten GFR (Bias) und die höchste Präzision (P₃₀) zeigten die Cystatin-C-basierte CKD-EPI-Formel (medianer Bias: 6 ml/min/1,73 m², P₃₀: 58 %) und die überarbeitete Lund-Malmö-Formel (medianer Bias: 5 ml/min/1,73 m², P₃₀: 55 %). Ein medianer Bias von 5 bzw. 6 ml/min/1,73 m² entspricht einer prozentualen Differenz von rund 30 % zur mGFR₁₄₄₀.

Diese Ergebnisse können zum Teil durch ähnliche Charakteristika zu der hier beschriebenen Studienpopulationen erklärt werden: In der Patientenkohorte, die zur Erstellung der Lund-Malmö-Formel diente, hatten fast 60 % der Patienten eine GFR < 60 ml/min/1,73 m², das mittlere Alter lag bei 63 Jahren, 10 % der Patienten waren über 80 Jahre alt¹⁰⁴.

Die Patientenkohorte der CKD-EPI-Formel wies hingegen ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter auf (47 ± 15 Jahre, > 65 Jahre: 13 % der Patienten)³²; die Hälfte der Patienten hatte eine GFR < 60 ml/min/1,73 m². Da die rein Kreatinin-basierte CKD-EPI-

Formel einen deutlich höheren Bias ($9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und eine wesentlich geringe Präzision (P_{30} : 39 %) zeigte, scheint die Verwendung von Cystatin C wesentlich zu der gesteigerten Genauigkeit beigetragen zu haben.

Abgesehen von der Lund-Malmö-Formel, zeigten die Kreatinin-basierten Formeln insgesamt einen höheren Bias und eine geringe Präzision, so dass von einer verbesserten Vorhersagekraft unter Miteinbeziehung von Cystatin C ausgegangen werden kann. Dieses Ergebnis ist in Kongruenz mit der hier durchgeführten Korrelationsanalyse von Cystatin C und Kreatinin mit der mGFR_{300} und mGFR_{1440} : Insgesamt korrelierte Cystatin C am höchsten mit der mGFR , die größte Übereinstimmung zeigte sich mit der mGFR_{1440} (siehe in 3.3.). Vor allem in dieser Studienpopulation höheren Alters, scheint, aufgrund von nicht-GFR-abhängigen Determinanten, das Kreatinin dem Cystatin C in der Bestimmung der Nierenfunktion unterlegen zu sein (siehe in 4.5.1.).

Obschon sich eine verbesserte Vorhersagekraft der Schätzformeln durch die Hinzunahme von Cystatin C zeigte, wiesen alle analysierten Formeln P_{30} -Werte unter 75 % auf. Der höchste P_{30} -Wert lag bei 58 % ($\text{CKD-EPI}_{\text{CysC}}$). Dies bedeutet, dass nur 58 % der berechneten GFR-Werte innerhalb von $\pm 30 \%$ der gemessenen GFR (mGFR_{1440}) lagen. Laut den Richtlinien der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) zeigte somit keine der Formeln eine akzeptable Präzision. Ein P_{30} -Wert von über 75 % wird als akzeptable Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung angesehen²². Eine suffiziente Stadieneinteilung und Therapieplanung ist anhand dieser Schätzformeln demzufolge nur eingeschränkt möglich.

Im klinischen Alltag ist die MDRD-Formel weltweit die am häufigsten angewendete Gleichung zur Abschätzung der Nierenfunktion¹¹². In der vorliegenden Studie führte die Anwendung dieser Schätzformel bei älteren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz jedoch zu einem medianen Bias von $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und auch der P_{30} -Wert war mit 29,8 % recht unpräzise. Obschon die Cockcroft-Gault-Formel zur Anpassung von Medikamentendosierungen empfohlen wird¹¹³, scheint auch diese Schätzformel mit einem medianen Bias von $8,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und einem P_{30} -Wert von 38,5 % die Gefahr einer Überschätzung der Nierenfunktion und damit einer Medikamentenüberdosierung zu bergen.

Neuere Studien, welche GFR-Schätzformeln anhand großer Patientenkohorten miteinander verglichen, kamen zu einer ähnlichen Einschätzung: Insgesamt führte die Anwendung von GFR-Schätzformeln bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion zu einer Überschätzung der GFR¹¹⁴. Vor allem im höheren Alter war die Differenz zwischen der gemessenen und der geschätzten GFR besonders prononciert^{11,34,35,114,115}. Es ist jedoch hervorzuheben, dass nur wenige Studien explizit die Anwendbarkeit von GFR-Formeln bei älteren und chronisch niereninsuffizienten Patienten evaluieren, obwohl die Anzahl dieser Patienten stetig steigt und diese Patienten einer akkuraten klinischen Einschätzung bedürfen.

Besonders in der Erstellung bisheriger GFR-Schätzformeln waren ältere Studienteilnehmer stets unterrepräsentiert. Die GFR-Schätzformeln der Berliner Initiative Studie, die sog. BIS-Formeln, bieten hier eine Alternative: Sie wurden speziell für Patienten über 70 Jahre entwickelt¹¹.

Eine externe Validierung der BIS1-Formel (Kreatinin-basiert) erfolgte bereits durch Koppe et al. und Liu et al.^{116,117}. In diesen Kohorten lag das mittlere Alter bei 75 (Koppe et al.) bzw. 70 Jahren (Liu et al.). Die mittlere mGFR betrug 41 (Koppe et al.) bzw. 40 ml/min/1,73 m² (Liu et al.). Beide Studien zeigten eine insgesamt höhere Präzision und einen geringeren Bias in der GFR-Abschätzung unter Anwendung der BIS1-Formel als unter Anwendung der CKD-EPI- oder MDRD-Formel. Nur in der Subgruppenanalyse nach GFR-Stadien zeigte die CKD-EPI-Formel im Stadium 4 und 5 der Niereninsuffizienz den höchsten P₃₀-Wert und den geringsten medianen Bias¹¹⁶. Auch in der externen Validierung von Fan et al. (805 Patienten; mittleres Alter: 80,3 Jahre; mediane mGFR 64 ml/min/1,73 m²) erzielten sowohl die BIS1-, als auch die BIS2-Formel sehr gute Resultate: Der mediane Bias lag bei 5,7 (BIS1) bzw. 5,3 ml/min/1,73 m² (BIS2), die P₃₀-Werte bei 96 (BIS1) bzw. 98 % (BIS2)³⁴.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse der vorliegenden Analyse die Schlussfolgerung nahe, dass keine der bisherigen eGFR-Formeln eine akkurate Abschätzung der GFR bei chronisch niereninsuffizienten Patienten über 70 Jahre erlaubt. Aufgrund der guten Resultate der externen Validierung scheint eine Weiterentwicklung der BIS-Formeln speziell für ältere Patienten mit bereits stark eingeschränkter Nierenfunktion sinnvoll.

Eine Alternative bietet zudem die hier entwickelte $mGFR_{300}$ -Korrekturformel, die es ermöglicht, mit hoher Präzision die Ergebnisse der 24-Stunden-Messung zu berechnen: 98 % der berechneten GFR-Werte liegen damit innerhalb von 30 % der $mGFR_{1440}$ und auch der Bias ist mit $0,21 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sehr niedrig.

4.4. Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse

Die 104 Patienten zeigen einen repräsentativen Querschnitt der chronisch niereninsuffizienten Patienten aus der Allgemeinbevölkerung. Im Vergleich zu den von Qualitätssicherung-Niere (QuaSi-Niere) erhobenen Daten bestand eine ähnliche Diagnoseverteilung⁵: Am häufigsten führten Diabetes mellitus (vor allem Typ 2) und der arterielle Hypertonus zu einer chronischen Niereninsuffizienz. In dem hier beschriebenen Patientenkollektiv litten 30 % der Patienten an einer vaskulären Nephropathie (QuaSi-Niere: 24 %) und 26 % der Patienten an einer diabetischen Nephropathie (QuaSi-Niere: 34 %). Mit 5 % war der Anteil der Glomerulonephritiden niedriger als in den Daten von QuaSi-Niere (13 %), dasselbe traf auf die interstitielle Nephropathie zu (1 % bzw. 8 %). Einschränkend muss jedoch hervorgehoben werden, dass es sich bei den Daten von QuaSi-Niere um die zur Dialysepflichtigkeit führende Grunderkrankung, d.h. nicht um einen epidemiologischen Bevölkerungsquerschnitt handelt, diese Daten nicht altersstratifiziert sind und auf statistischen Erhebungen aus dem Jahr 2006 beruhen. Insgesamt können die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf andere chronisch niereninsuffiziente Patienten übertragen werden und sind nicht spezifisch für eine einzige Grunderkrankung.

Bei diesem zum Teil sehr vulnerablen Patientenkollektiv stellt sich die Frage, in wie weit möglicherweise vorliegende Pathophysiologien und metabolische Entgleisungen mit der Iohexol-Clearance interferieren: Erley et al. verglichen bei Patienten unter intensivmedizinischer Behandlung die Iohexol-Clearance mit der Inulin- und Kreatinin-Clearance¹¹⁸. Es zeigte sich sowohl eine sehr hohe Übereinstimmung der Messverfahren als auch, dass der Grad der Niereninsuffizienz keinen Einfluss auf die Genauigkeit der Iohexol-Clearance hat¹¹⁸. Auch scheinen Ketonurie und Hyperglykämie nicht zu veränderten Iohexol-Clearance-Ergebnissen zu führen¹¹⁹.

4.5. Korrelationsanalyse von Cystatin C und Kreatinin mit der mGFR₃₀₀ und mGFR₁₄₄₀

Um einen Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen der renalen Biomarker Kreatinin und Cystatin C und den Ergebnissen der beiden GFR-Messzeiträume darstellen zu können, wurde jeweils die mGFR₃₀₀ und die mGFR₁₄₀₀ mit den Reziproken von Serum-Kreatinin und Serum-Cystatin C korreliert. Diese Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied. Insgesamt korrelierte die mGFR stärker mit dem Kehrwert des Cystatin C ($r = 0,86$ für die mGFR₁₄₀₀; $r = 0,84$ für die mGFR₃₀₀) als mit dem Kehrwert des Serum-Kreatinins ($r = 0,71$ für die mGFR₁₄₀₀; $r = 0,69$ für die mGFR₃₀₀). Die höchste Übereinstimmung zeigte demzufolge das Cystatin C mit der mGFR über den Verlauf von 24 Stunden ($r = 0,86$).

Diese Ergebnisse sind in Konkordanz mit den Resultaten von Tangri et al.¹²⁰: In dieser Studie an über 800 Patienten wurden die reziproken Werte der Serumkonzentration von Kreatinin und Cystatin C mit der ¹²⁵I-Iothalamat-Clearance korreliert. Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigte der Kehrwert von Cystatin C die höchste Übereinstimmung mit der mGFR ($r = 0,85$)¹²⁰. Jedoch korrelierte in unserer Studie 1/Serum-Kreatinin schwächer mit der mGFR ($r = 0,69$ und $r = 0,71$), als in der Untersuchung von Tangri et al. ($r = 0,80$)¹²⁰. Das mittlere Patientenalter lag bei Tangri et al. bei 52 Jahren, verglichen mit einem Durchschnittsalter von 79 Jahren in dieser Studie. In der vorliegenden Untersuchung hatten vermutlich nicht-GFR-abhängige Determinanten wie Muskelmasse und Ernährungsstatus einen größeren Einfluss auf die Serum-Kreatinin-Konzentrationen, was zu insgesamt niedrigeren Kreatinin-Konzentration beigetragen hat.

4.5.1. Limitationen der Verwendung von Kreatinin als Marker der Nierenfunktion

Die Verwendung von Kreatinin als endogener Marker der Nierenfunktion basiert auf der Annahme einer konstanten Produktion und äquilibrierten Elimination. Abweichungen von diesem Äquilibrium führen unabhängig von der Nierenfunktion zu Änderungen der Serum-Kreatinin-Konzentration. Obschon die GFR ab dem 30. bzw. 40. Lebensjahr kontinuierlich abnimmt¹⁷⁻²⁰, bleibt die Kreatinin-Konzentration bei gesunden älteren

zunächst Patienten konstant¹²¹. Begründet ist dies zu Beginn im Kreatinin-blinden Bereich, sowie in einer Abnahme der Muskelmasse mit fortschreitendem Alter, als auch alimentär. Zum einen führt eine proteinarme Ernährung zu einer negativen Stickstoffbilanz mit konsekutivem Abbau von Muskelmasse und nachfolgend zu einer geringeren Kreatininproduktion²⁶. Zum anderen bewirkt eine Abnahme des Fleischkonsums eine geringere direkte Kreatininaufnahme, so dass die Kreatininausscheidung im Harn allein hierdurch um bis zu 15 % fallen kann¹²². Umgekehrt führt die Aufnahme von gekochtem Fleisch zu einem Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration: Preiss et al. zeigten, dass es bei Nierengesunden zu einem Anstieg des mittleren Serum-Kreatinins von 0,91 auf 1,14 mg/dl kommt¹²³. Des Weiteren kann bei einer schweren chronischen Niereninsuffizienz die extrarenale Elimination von Kreatinin auf bis zu 68 % ansteigen und somit in niedrigeren Serumkonzentrationen resultieren¹²⁴.

Zu einer geringeren Kreatininproduktion, d.h. zu einer Überschätzung der GFR, kommt es auch bei Prozessen, die mit einer Abnahme der Muskelmasse einhergehen, wie z.B. bei Hyperthyreose, progressiver Muskeldystrophie, amyotropher Lateralsklerose, Dermato- und Polymyositis, Immobilisation oder Glukokortikoidtherapie. Eine Überschätzung der GFR durch die Serum-Kreatinin-Konzentration ist bei stark adipösen oder ödematösen Patienten und bei Patienten mit Leberversagen zu erwarten¹²⁵⁻¹²⁷.

In der vorliegenden Studie war eine bestehende Hyperthyreose bereits ein Ausschlusskriterium. Keiner der Probanden litt unter den anderen aufgeführten Erkrankungen. Der mittlere BMI lag in der Studienpopulation bei 28 (Präadipositas) und bei einem Patienten war ein CHILD-Pugh Stadium B vorbeschrieben.

Die Bewertung der Kreatinin-Konzentration eines Patienten sollte immer im Kontext seiner Medikation erfolgen: Antibiotika können die intestinale Kreatinkinase inhibieren. Dadurch sinkt die extrarenale Elimination und die Kreatinin-Konzentration im Serum steigt an. Des Weiteren wird die tubuläre Sekretion von Kreatinin durch Trimethoprim, Cimetidin und Fenofibrat gehemmt und die GFR somit möglicherweise unterschätzt⁶. Keiner der 104 untersuchten Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer der genannten medikamentösen Therapien.

Auch während der quantitativen Bestimmung von Kreatinin gibt es potentielle Fehlerquellen: Zum einen sind dies spektrale Interferenzen durch Bilirubin, zum anderen chemische Interferenzen durch Glukose, Ketonkörper und Bilirubin⁶.

Insgesamt sind die Abnahme der Muskelmasse im Alter und die fleischarme Ernährung in der vorliegenden Studienpopulation als die ausschlaggebenden nierenfunktionsunabhängigen Faktoren für niedrigere Kreatinin-Konzentration anzusehen.

4.5.2. Limitationen der Verwendung von Cystatin C als Marker der Nierenfunktion

Im Gegensatz zu Kreatinin wird Cystatin C in allen kernhaltigen Zellen produziert. Es wird glomerulär frei filtriert und von den Zellen des proximalen Tubulus abgebaut¹²⁸. Bei sehr stark eingeschränkter Nierenfunktion scheint es jedoch auch extrarenale Eliminationswege zu geben⁶. Des Weiteren wiesen Tkaczyk et al. bei Kindern mit nephrotischem Syndrom eine erhöhte Cystatin C-Konzentration im Urin nach¹²⁹. Dies deutet darauf hin, dass sich bei tubulären Schäden und starker Proteinurie auch der Metabolismus von Cystatin C verändert. In unserer Studie zeigte sich eine Proteinurie bzw. eine Albuminurie (definiert als ein Albumin-Kreatinin-Quotient ≥ 30 mg/g) bei 57 % der Patienten.

Die Produktion von Cystatin C wird im Wesentlichen von Schilddrüsenerkrankungen, systemischer Inflammation und Nikotinkonsum beeinflusst^{6,48}. Medikamentös scheint die Konzentration von Cystatin C nur durch Kortikosteroide verändert zu werden⁶. In der vorliegenden Studie lag eine Hypothyreose bei 13 % der Patienten vor (TSH $> 4,0$ mU/L und/oder Einnahme von L-Thyroxin). Eine vorliegende Hyperthyreose wurde als Ausschlusskriterium definiert. Aktuellen Nikotinkonsum gaben 5 % der Patienten an. Das C-reaktive Protein wurde nicht bestimmt. Interferenzen mit dem Cystatin C-Assay entstehen nur durch heterophile Antikörper⁶. Dies sind unspezifische Antikörper, die an verschiedene Antigene des Assays binden und so falsch positive Messergebnisse verursachen.

Ogleich Cystatin C weniger variabel als Kreatinin erscheint, wird deutlich, dass die Serumkonzentration von Cystatin C nicht ausschließlich durch die Nierenfunktion bestimmt wird. Trotzdem zeigt die aktuelle Studienlage recht einheitlich eine höhere

Sensitivität und Spezifität der Bestimmung der Nierenfunktion von Cystatin C gegenüber Kreatinin über alle GFR-Bereiche hinweg¹²⁸. Vor allem bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion korrelierte Cystatin C signifikant besser mit der mGFR als das Serum-Kreatinin^{43,49,128,130,131}.

Folglich scheint Cystatin C dem Serum-Kreatinin als Indikator der Nierenfunktion überlegen zu sein. Auch in der Korrelationsanalyse der mGFR₃₀₀ und der mGFR₁₄₄₀ mit dem Serum-Kreatinin und Cystatin C fand sich die höchste Übereinstimmung zwischen Cystatin C und der GFR über den Verlauf von 24 Stunden ($r = 0,86$).

4.6. Mögliche Ursachen für die niedrigere mGFR nach 24 Stunden

Die gemessene Differenz zwischen der $mGFR_{300}$ und der $mGFR_{1440}$ ist mit rund $6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ von klinischer Relevanz. Es stellt sich die Frage, ob dieser Unterschied einer tatsächlich erniedrigten Nierenfunktion entspricht oder durch mögliche untersuchungsimmanente Einflussfaktoren bedingt ist. Im Fall der vorliegenden Studie begannen alle Clearance-Messungen zwischen 8:00 und 10:30, so dass die letzte Clearance-Phase bei allen Probanden in der Nacht lag. Tageszeitabhängige Schwankungen der GFR könnten somit zu der gemessenen Differenz beigetragen haben¹³². Sirota et al. konnten zeigen, dass die glomeruläre Filtration zwischen 00:00 und 4:00 gering, aber signifikant abnimmt¹³³. Der renale Plasmafluss bleibt konstant, die Harnflussrate sinkt jedoch durch eine erhöhte tubuläre Resorption von Wasser¹³³. Eine nächtliche Abnahme der GFR könnte daher zu geringeren $mGFR_{1440}$ -Werten geführt haben.

Bereits in den 50er Jahren beobachteten Smith et al. eine Abnahme der GFR im Verlauf der kontinuierlichen Infusion von Inulin und konnten so nachweisen, dass die Ergebnisse einer GFR-Messung von der Tageszeit und dem Messzeitraum abhängig sind¹⁸. Bei einem kürzeren Messzeitraum könnte, bedingt durch die initial erhöhte Filtration des Markers, aus einer Unterschätzung des Plasmaspiegels eine systematische Überschätzung der Clearance resultieren.

Eine weitere naheliegende Vermutung wäre, dass die tageszeitlichen Unterschiede der GFR ernährungsbedingt sind und im Tagesverlauf immer wieder Phasen von proteininduzierter Hyperfiltration auftreten. Unsere Patienten wurden daher instruiert, sich am Untersuchungstag proteinarm zu ernähren.

Ein weiterer Ansatzpunkt, der die erhöhten Iohexolkonzentrationen nach 24 Stunden erklären könnte, wäre eine Verminderung der filtrierten Menge des Markers durch Plasmaproteinbindung oder Umverteilung in andere Kompartimente, der bestimmte Wert der $mGFR_{1440}$ würde so die tatsächliche GFR falsch niedrig ermitteln. Pharmakologische Untersuchungen zeigten bisher aber einheitlich, dass Iohexol nur gering an Plasmaproteine bindet, die Verteilung und Elimination einem offenen 2-Kompartiment-Modell entspricht und Iohexol nur das Interstitium erreicht und nicht

nach intrazellulär gelangt^{66,72}. Plasmaproteinbindung oder Umverteilung in andere Kompartimente erscheint also als Ursache für eine falsch niedrige GFR eher unwahrscheinlich.

4.7. Mögliche Fehlerquellen der Iohexol-Clearance-Messung

Auf Grund des Alters und der teilweisen Immobilität des Probandenkollektivs bestand vor Studienbeginn die Sorge, dass nicht alle Probanden zu der Blutentnahme nach 24 Stunden erscheinen würden. Glücklicherweise trat diese Befürchtung nicht ein.

Mögliche weitere Fehlerquellen des durchgeführten Studienprotokolls sind eine versehentliche paravasale Injektion, ungenaue Abnahmezeitpunkte oder eine Verwechslung der Proben. Auch die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR) vor Messbeginn, ein proteinhaltiges Frühstück oder der Genuss von koffeinhaltigen Getränken könnten zu veränderten Ergebnissen geführt haben.

Die **renalen Effekte von NSAR** sind durch die Hemmung der Cyclooxygenase (COX) verursacht. Diclofenac, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure hemmen unselektiv sowohl die COX1 als auch die COX2. In der Niere wird die COX2 v.a. in den medullären interstitiellen Zellen exprimiert und ist für die Biosynthese der Eikosanoide aus Arachnoidonsäure notwendig. Das Eikosanoid Prostaglandin E2 ist für die renale Blutdruckregulation essentiell und bewirkt eine Dilatation der afferenten Arteriolen der Glomeruli. Zusätzlich führt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems über erhöhte Angiotensin-II-Spiegel zu einer Konstriktion der efferenten Arteriolen. Der durch diesen Synergismus gesteigerte Filtrationsdruck resultiert in einer erhöhten GFR. Folglich ist durch Einnahme von NSAR unter pathologischen Zuständen wie einer chronischen Niereninsuffizienz die renale Regulationsfähigkeit gestört. Die vasokonstriktischen Effekte durch Angiotensin-II überwiegen und die GFR fällt konsekutiv ab¹³⁴.

Proteinreiche Ernährung zeigt den gegenteiligen Effekt auf die GFR: Wilkinson et al. zeigten, dass die mittlere GFR bei wiederholter GFR-Messung mit ⁹⁹Tcm-DTPA nach einem proteinreichen Frühstück von 40,7 ml/min auf 43,6 ml/min, also um fast 10 %, anstieg¹³⁵. Dieser GFR-Anstieg wird hierbei über die Abnahme des renalen Gefäßwiderstands auf Ebene der Arteriolen mit nachfolgender Steigerung des renalen Plasmaflusses vermittelt^{136,137}.

Die **Methylxanthine Koffein und Theophyllin** wirken renal als Adenosin-Rezeptor-Antagonisten¹³⁸. Wegen ihres natriuretischen und damit diuretischen Effektes sollte daher am Tag der Messung auf Kaffee, grünen und schwarzen Tee verzichtet werden¹³⁹.

4.8. Limitationen der vorliegenden Studie

Eine mögliche Limitation der vorliegenden Studie findet sich in der Tatsache, dass alle Probanden Kaukasier höheren Alters waren. Inwieweit sich die Ergebnisse auch auf jüngere Patienten anderen ethnischen Ursprungs übertragen lassen, muss Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Stolz et al. kamen in ihrer Studie mit jüngeren nierentransplantierten Patienten bereits zu einer ähnlichen Schlussfolgerung⁸³ (siehe in 4.1.), hier lag jedoch das mittlere Alter bei 50 Jahren. Auch Agarwal et al. zeigten anhand der Iothalamat-Clearance, dass ein verkürztes Clearance-Protokoll zu einer Überschätzung der Nierenfunktion führt, hier lag der Altersdurchschnitt bei 64 Jahren (siehe in 4.1.3.) und die Studienpopulation war relativ klein ($n = 12$)¹⁰⁹. Eine Validierung der in der vorliegenden Studie entwickelten Formel zur Bestimmung der $mGFR_{1440}$ aus der $mGFR_{300}$ ($mGFR_{300}$ -Korrekturformel) in einer anderen Studienpopulation wird jedoch noch benötigt.

Des Weiteren wurde nur die Plasma-Clearance von Iohexol analysiert, auf eine gleichzeitige Urin-Clearance zur Validierung der Daten wurde verzichtet. Das exakte Sammeln von Urin ist für ältere Patienten anstrengend und nur schwer durchführbar, eine Blasenkatheterisierung wäre notwendig. Arvidsson et al. demonstrierten, dass die Plasma-Clearance von Iohexol nicht höher ist als die Urin-Clearance und schlussfolgern, dass eine Urinsammlung nicht notwendig ist⁷³.

Überdies wurde die Messung der Iohexol-Clearance bei jedem Probanden nur einmal durchgeführt, insofern waren Rückschlüsse auf mögliche intraindividuelle Schwankungen der Clearance nicht möglich. Die Überschätzung der GFR durch ein verkürztes Messprotokoll zeigte sich allerdings ausnahmslos bei allen 104 Probanden, es ist daher fraglich, ob wiederholte Clearance-Messungen dieses Ergebnis signifikant verändert hätten. In der wissenschaftlichen Forschung zu Iohexol konnte gezeigt werden, dass bei wiederholter Clearance-Messung der intraindividuelle Variationskoeffizient bis zu 5,5 % betragen kann¹⁴⁰. Setzt man dieses Ergebnis in Relation zu der gemessenen prozentualen Differenz von 29 % zwischen der $mGFR_{300}$ zu der $mGFR_{1440}$ in unserer Studienpopulation, so kann trotz möglicher intraindividuelle Schwankungen noch von einer 18-prozentigen Abweichung zwischen den beiden Messzeiträumen ausgegangen werden.

4.9. Implikationen für Klinik und Forschung

Mit großer Deutlichkeit demonstrieren die dargestellten Resultate, dass beim Vergleich von Forschungsergebnissen ein sorgfältiges Augenmerk auf die Versuchsbedingungen und die Methodik gerichtet werden muss. Bereits vor einem halben Jahrhundert beschrieben Smith et al., dass die Abschätzung der mittleren Iohexolkonzentration anhand mathematischer Gleichungen aufgrund verschiedener physiologischer Einflussfaktoren problematisch ist¹⁸. Nichtsdestotrotz werden auch in der heutigen Zeit wissenschaftliche Arbeiten publiziert, in denen eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Iohexol-Clearance-Technik fehlt bzw. in denen die zugrunde liegende mathematische Methodik nicht beschrieben ist. Problematisch ist dies vor allem, wenn die so ermittelte mGFR als die „wahre“ GFR angenommen wird, ohne potentielle Inkohärenzen der Ergebnisse zur Diskussion zu stellen, die durch das verwendete Untersuchungsprotokoll oder das mathematische Modell bedingt sind.

Des Weiteren geht aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie hervor, dass bei der Interpretation von Clearance-Messungen nicht nur Variationen durch die Verwendung unterschiedlicher Marker (Inter-Goldstandard-Variation) sondern auch abweichende Ergebnisse durch unterschiedliche Clearance-Messzeiträume (Intra-Goldstandard-Variation) beachtet werden müssen. Für eine allumfassende Vergleichbarkeit nephrologischer Forschungsergebnisse fehlt es dementsprechend noch an standardisierten Messprotokolle für Clearance-Untersuchungen.

Auch die Anwendung von GFR-Schätzformeln birgt bei älteren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Gefahr einer Überschätzung der Nierenfunktion. Eine ähnliche Schlussfolgerung zogen bereits Ma et al.: In einer Studie mit 684 chinesischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigten sie, dass die Anwendung einer GFR-Schätzformel, bei der die Charakteristika der Patienten, die zur Erstellung der Schätzformel dienten, sich von denen der untersuchten Patienten unterscheiden, zu signifikant abweichenden GFR-Werten führt¹⁴¹. Besonders stark ist die Abweichung bei älteren Patienten: Gill et al. wiesen nach, dass über 60 % der untersuchten Patienten einem anderen Stadium der Niereninsuffizienz zugeordnet wurden, wenn die Cockcroft-Gault-Formel anstelle der MDRD-Formel verwendet wurde¹⁴². Seit kurzem bieten hier die BIS1- und die BIS2-Formel, die speziell für Patienten über 70 Jahre entwickelt

wurden, eine Alternative¹¹. Nun gilt es, diese Formeln für ältere Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion weiterzuentwickeln.

Die Erkenntnis, dass ein verkürztes Clearance-Protokoll zu einer Überschätzung der GFR führt, bringt **klinische Implikationen** mit sich: Erstens sind noch standardisierte Clearanceprotokolle für die verschiedenen eGFR-Bereiche festzulegen. Nilsson-Ehle et al. machten nach 15 Jahren klinischer Erfahrung mit Iohexol bereits einen entsprechenden Vorschlag⁶³. Zweitens sollten GFR-Bestimmungen unter standardisierten Ernährungsbedingungen erfolgen. Und drittens erscheint es sinnvoll, bei Untersuchungen, die den Effekt klinischer Interventionen auf die Nierenfunktion prüfen, die Clearance-Messungen jeweils zu der gleichen Tageszeit zu beginnen¹⁴³.

4.10. Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass bei älteren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Durchführung einer verkürzten Iohexolclearance-Messung über fünf Stunden ($mGFR_{300}$), im Vergleich zu einer Clearance-Messung über 24 Stunden ($mGFR_{1440}$), zu einer signifikanten und klinisch relevanten Überschätzung der GFR führt. Auch die Anwendung von GFR-Schätzformeln (eGFR) führte ausnahmslos zu einer Überschätzung der tatsächlichen Nierenfunktion.

Die hier entwickelte $mGFR_{300}$ -Korrekturformel erlaubt es nun, die $mGFR_{1440}$ aus der $mGFR_{300}$ zu berechnen. Die Präzision ist mit einem Differenz-Standardfehler von $2,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ so hoch, dass auch bei älteren chronisch niereninsuffizienten Patienten, bei denen eine 24-Stunden-Clearance-Messung nicht möglich ist, trotzdem eine genaue Bestimmung der Nierenfunktion anhand der 5 Stunden-Clearance-Messung erfolgen und eine systematische Überschätzung der Nierenfunktion vermieden werden kann.

5. Literaturverzeichnis

1. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. Physiologie: Niere. München: Elsevier GmbH; 2013.
2. Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C. Kurzlehrbuch Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
3. Welsch U. Sobotta Lehrbuch Histologie. 2 ed. München: Elsevier Urban&Fischer; 2005.
4. Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, Luft FC. Nephrologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008.
5. Qualitätssicherung-Niere. Diagnoseverteilung der Patienten bei Therapiebeginn (Inzidenz) im Jahr 2006. Berlin: QuaSi-Niere GmbH 2006.
6. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:39-47.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine* 2003;139:137-47.
8. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama* 2007;298:2038-47.
9. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC public health* 2008;8:117.
10. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006;17:846-53.
11. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine* 2012;157:471-81.
12. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003;41:1-12.
13. Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Annals of internal medicine* 2010;152:561-7.
14. Lindeman RD, Goldman R. Anatomical and Physiologic Age Changes in the Kidney. *Experimental gerontology* 1986;21:379-406.
15. Banas M, Amann K, Schaeffner E. Nierenveränderungen im Alter. *Der Nephrologe* 2014;9:11-9.
16. Rule AD, Glasscock RJ. The aging kidney. *UpToDate* 2014.
17. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *Journal of the American Geriatrics Society* 1985;33:278-85.
18. Smith HW. Comparative physiology in the kidney. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York: Oxford University Press 1951:520-74.
19. Davies D, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *The Journal of clinical investigation* 1950;29:496-507.
20. Back SE, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I, Borga O, Nilsson-Ehle P. Age dependence of renal function: clearance of iohexol and p-amino hippurate in healthy males. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1989;49:641-6.
21. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008;23:1117-21.

22. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:5.
23. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004;351:1296-305.
24. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *American journal of epidemiology* 2008;167:1226-34.
25. Smith HW, Goldring W, Chasis H. The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. *The Journal of clinical investigation* 1938;17:263-78.
26. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical chemistry* 1992;38:1933-53.
27. Moller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. Studies of Urea Excretion. II: Relationship Between Urine Volume and the Rate of Urea Excretion by Normal Adults. *The Journal of clinical investigation* 1928;6:427-65.
28. Smith H. *The kidney-structure and function in health and disease.* . New York: Oxford University Press 1951.
29. Silbernagel S. 10.2 Renale Clearance. *Physiologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009:330-5.
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
31. 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. *Annals of internal medicine* 1999;130:461-70.
32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150:604-12.
33. Alshar IM, Kilbride HS, Stevens PE, et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014;63:862-5.
34. Fan L, Levey AS, Gudnason V, et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2014.
35. Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E, et al. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014;63:865-7.
36. Hellden A, Odar-Cederlof I, Nilsson G, et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ open* 2013;3.
37. Rehberg PB. Studies on kidney function. I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. . *The Biochemical journal* 1926;20:447-53.
38. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 2006;333:733-7.
39. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *The American journal of medicine* 1962;32:65-79.
40. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney international* 1985;28:830-8.
41. Dodge WF, Travis LB, Daeschner CW. Comparison of endogenous creatinine clearance with inulin clearance. *American journal of diseases of children (1960)* 1967;113:683-92.

42. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta medica Scandinavica* 1985;218:499-503.
43. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002;40:221-6.
44. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *The Biochemical journal* 1990;268:287-94.
45. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1985;45:97-101.
46. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1996;56:409-14.
47. O'Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Annals of clinical biochemistry* 2003;40:648-55.
48. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney international* 2004;65:1416-21.
49. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clinical chemistry* 2002;48:699-707.
50. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clinical chemistry* 1998;44:1535-9.
51. Deinum J, Derkx FH. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 2000;356:1624-5.
52. Kos J, Stabuc B, Schweiger A, et al. Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 1997;3:1815-22.
53. Barratt T, Avner E, Harmon W. *Pediatric nephrology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
54. Florijn KW, Barendregt JN, Lentjes EG, et al. Glomerular filtration rate measurement by "single-shot" injection of inulin. *Kidney international* 1994;46:252-9.
55. Frennby B, Sterner G, Almen T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure--a comparison between different clearance techniques. *Clinical nephrology* 1995;43:35-46.
56. Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clinical science (London, England : 1979)* 1984;66:613-9.
57. World-Health-Organization. Report no. 563 14. 1975.
58. Gaspari F, Perico N, Ruggenti P, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1995;6:257-63.
59. Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1984;104:955-61.
60. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. *The Modification of Diet in Renal Disease Study*. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1990;16:224-35.

61. Odland B, Hallgren R, Sohtell M, Lindstrom B. Is ¹²⁵I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney international* 1985;27:9-16.
62. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, Warady B, Munoz A. Glomerular filtration rate via plasma iothalamate disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney international* 2006;69:2070-7.
63. Nilsson-Ehle P. Iothalamate clearance for the determination of glomerular filtration rate: 15 years' experience in clinical practice. *eJIFCC* vol 13 no 2 2002.
64. Guesry P, Kaufman L, Orloff S, Nelson JA, Swann S, Holliday M. Measurement of glomerular filtration rate by fluorescent excitation of non-radioactive meglumine iothalamate. *Clinical nephrology* 1975;3:134-8.
65. Academic-Dictionaries. Iothalamate. <http://en.academic.ru/dic.nsf/enwiki/3817730>; 2002.
66. Mützel W, Nagel R, Kemper JD. Pharmakokinetik des nichtionischen Röntgenkontrastmittels Iothalamat. *Akt Urol* 1984;15:154-6.
67. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iothalamate clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney international Supplement* 1994;47:S17-9.
68. Mützel W, Speck U. Pharmacokinetics and biotransformation of iothalamate in the rat and the dog. *Acta radiologica Supplementum* 1980;362:87-92.
69. Lindgren E. Iothalamate. A non-ionic contrast medium. *Pharmacology and toxicology. Acta radiologica Supplementum* 1980;362:1-134.
70. Albrechtsson U, Hultberg B, Larusdottir H, Norgren L. Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in aorto-femoral angiography. *Acta radiologica: diagnosis* 1985;26:615-8.
71. Olsson B, Aulie A, Sveen K, Andrew E. Human pharmacokinetics of iothalamate. A new nonionic contrast medium. *Investigative radiology* 1983;18:177-82.
72. Back SE, Krutzen E, Nilsson-Ehle P. Contrast media as markers for glomerular filtration: a pharmacokinetic comparison of four agents. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1988;48:247-53.
73. Arvidsson A, Hedman A. Plasma and renal clearance of iothalamate--a study on the reproducibility of a method for the glomerular filtration rate. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1990;50:757-61.
74. Cavalier E, Rozet E, Dubois N, et al. Performance of iothalamate determination in serum and urine by HPLC: validation, risk and uncertainty assessment. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2008;396:80-5.
75. Brown SC, O'Reilly PH. Iothalamate clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *The Journal of urology* 1991;146:675-9.
76. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *Journal of hypertension* 1999;17:309-17.
77. Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014;64:411-24.
78. Brandstrom E, Grzegorzczak A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A, Aurell M. GFR measurement with iothalamate and ⁵¹Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998;13:1176-82.
79. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. *Clinical physiology (Oxford, England)* 1983;3:297-305.
80. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almen T. Iothalamate clearance for GFR-determination in renal failure--single or multiple plasma sampling? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996;11:521-5.

81. Rehling M, Rabol A. Measurement of glomerular filtration rate in adults: accuracy of five single-sample plasma clearance methods. *Clinical physiology (Oxford, England)* 1989;9:171-82.
82. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047.
83. Stolz A, Hoizey G, Toupance O, et al. Evaluation of sample bias for measuring plasma iohexol clearance in kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:440-5.
84. Schaeffner ES, van der Giet M, Gaedeke J, et al. The Berlin initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *European journal of epidemiology* 2010;25:203-10.
85. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Annals of internal medicine* 2004;141:929-37.
86. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L. Cystatin C: current position and future prospects. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC* 2009;46:1664-86.
87. ATC/DDD Index 2013. 2013. at http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
88. Vasold R. Vorlesung HPLC. Universität Regensburg 2003.
89. Eidgenössische-Technische-Hochschule-Zürich. HPLC Praktikum Skript 2008.
90. Engelhardt H. Practice of High Performance Liquid Chromatographie. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 1986.
91. Eberhard-Karls-Universität-Tübingen. Schematischer Aufbau einer HPLC-Anlage Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät 2014.
92. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nuclear medicine communications* 2004;25:759-69.
93. Gref M, Karp K. GFR determination in adults with a single-sample iohexol plasma clearance method based on the mean sojourn time. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007;22:3166-73.
94. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2007;22:1839-48.
95. Brochner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1972;30:271-4.
96. !!! INVALID CITATION !!!
97. Frennby B, Sterner G, Almen T, Hagstam KE, Jacobsson L. Determination of low glomerular filtration rate using iohexol clearance. *Investigative radiology* 1994;29 Suppl 2:S234-5.
98. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 1989;5:303-11; discussion 12-3.
99. Pearson K. *Proceedings of the Royal Society of London: Taylor & Francis* 1895.
100. Grouven U. Vergleich von Messmethoden. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e69-e73.
101. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
102. Grubb A, Horio M, Hansson LO, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clinical chemistry* 2014;60:974-86.
103. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine* 2012;367:20-9.

104. Nyman U, Grubb A, Larsson A, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2014;52:815-24.
105. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2011;71:232-9.
106. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *Journal of internal medicine* 2010;268:456-67.
107. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013;61:57-66.
108. Van Pottelbergh G, Hoste L, Degryse J, et al. Measuring the glomerular filtration rate in different age groups using iohexol, the protocol from the Belgian iohexol study. *Clinical biochemistry* 2013;46:31-6.
109. Agarwal R, Bills JE, Yigazu PM, et al. Assessment of iothalamate plasma clearance: duration of study affects quality of GFR. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009;4:77-85.
110. Manz F, Alatas H, Kochen W, Lutz P, Rebien W, Scharer K. Determination of glomerular function in advanced renal failure. *Archives of disease in childhood* 1977;52:721-4.
111. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002;39:76-110.
112. Glasscock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008;3:1563-8.
113. Keller F, Aymanns C, Maus S. *Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz. Intensivmedizin: Eckart, Forst, Briegel; 2010.*
114. Bjork J, Jones I, Nyman U, Sjöström P. Validation of the Lund-Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2012;46:212-22.
115. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011;6:1963-72.
116. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aïssa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *Journal of nephrology* 2013;26:716-23.
117. Liu X, Chen J, Wang C, et al. Assessment of glomerular filtration rate in elderly patients with chronic kidney disease. *International urology and nephrology* 2013;45:1475-82.
118. Erley CM, Bader BD, Berger ED, et al. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. *Critical care medicine* 2001;29:1544-50.
119. Holmquist P, Torffvit O, Sjöblad S. Metabolic status in diabetes mellitus affects markers for glomerular filtration rate. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2003;18:536-40.
120. Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, et al. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012;23:351-9.
121. de Laet H, Caces E, Dubost P. Concentrations of cholesterol, uric acid, urea, glucose and creatinine in a population of 50,000 active individuals. Basel: Karger; 1973.

122. Crim MC, Collway DH, Margen S. Creatine metabolism in men: creatine pool size and turnover in relation to creatine intake. *AJ Nutr* 1976;108:371-81.
123. Preiss DJ, Godber IM, Lamb EJ, Dalton RN, Gunn IR. The influence of a cooked-meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Annals of clinical biochemistry* 2007;44:35-42.
124. Mitch WE, Collier VU, Walser M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clinical science (London, England : 1979)* 1980;58:327-35.
125. Cocchetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance. *Therapeutic drug monitoring* 1983;5:161-8.
126. Horber FF, Scheidegger J, Frey FJ. Overestimation of renal function in glucocorticosteroid treated patients. *European journal of clinical pharmacology* 1985;28:537-41.
127. Friedman RB, Anderson RE, Entine SM, Hirshberg SB. Effects of diseases on clinical laboratory tests. *Clinical chemistry* 1980;26:1D-476D.
128. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clinical chemistry* 1994;40:1921-6.
129. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2004;19:1278-80.
130. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000;36:29-34.
131. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindstrom V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiology* 2003;94:p19-27.
132. Van Acker BA, Koomen GC, Arisz L. Drawbacks of the constant-infusion technique for measurement of renal function. *The American journal of physiology* 1995;268:F543-52.
133. Sirota JH, Baldwin DS, Villarreal H. Diurnal variations of renal function in man. *The Journal of clinical investigation* 1950;29:187-92.
134. Flören M. Akute und chronische Nephrotoxizität von nicht-steroidalen Antirheumatika und Paracetamol Fortbildungstelegramm Pharmazie 2009;3:241-57.
135. Wilkinson J, Fleming JS, Waller DG. Effect of food and activity on the reproducibility of isotopic GFR estimation. *Nuclear medicine communications* 1990;11:697-700.
136. Meyer TW, Ichikawa I, Zatz R, Brenner BM. The renal hemodynamic response to amino acid infusion in the rat. *Transactions of the Association of American Physicians* 1983;96:76-83.
137. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *The American journal of medicine* 1984;77:873-9.
138. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the kidney. *Handbook of experimental pharmacology* 2011:391-412.
139. Shirley DG, Walter SJ, Noormohamed FH. Natriuretic effect of caffeine: assessment of segmental sodium reabsorption in humans. *Clinical science (London, England : 1979)* 2002;103:461-6.
140. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Current opinion in nephrology and hypertension* 1998;7:675-80.
141. Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006;17:2937-44.
142. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007;22:2894-9.

143. Levey AS GT, Schluchter MD. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Journal of the American Society of Nephrology 1993;4:1159-71.

6. Anhang

6.1. Informationsmaterial



CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin

**Medizinische Klinik m.S. Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin**

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Frei

Unser Zeichen:

Tel. +049 (0)30 / 450 665517

+049 (0)30 / 450 653209

Fax +049 (0)30 / 450 553904

elke.schaeffner@charite.de

<http://nephrologie.charite.de/BIS/Home/Home.php>

Epidemiologie der Niereninsuffizienz bei Personen \geq 70 Jahre

Studiencode:	Berliner Initiative Studie (BIS)
Version / Datum:	3.3 / 23.10.2012
Studienleiter:	Privatdozentin Dr. E. Schöffner
Lokale Studienärzte:	Privatdozentin Dr. E. Schöffner Dr. N. Ebert

Probanden-/Patienteninformation

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,
nachfolgend möchten wir Ihnen die Berliner Initiative Studie (BIS) vorstellen, die sich zum Ziel gesetzt hat, neue Erkenntnisse über die Nierenleistung im Alter zu gewinnen.

Einladung zur Teilnahme für ambulante Probanden

Wir möchten Ihnen anbieten, an dieser Studie teilzunehmen, mit der auch Ihre Nierenfunktion untersucht werden soll. Diese klinische Studie wird an mehreren Nierenzentren in Berlin durchgeführt und ist für Sie kostenlos. Insgesamt wurden bereits über 2000 Probanden gesehen.

Die Studie wurde von Frau Privatdozentin Dr. med. Elke Schöffner, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin initiiert und findet in Zusammenarbeit mit mehreren Berliner Praxen für Nierenheilkunde und den Ambulanzen für Nierenerkrankungen der Charité Campus Benjamin Franklin in Steglitz sowie des Krankenhauses Friedrichshain statt. Dieses Studienprojekt wird gefördert durch die gemeinnützige KfH-Stiftung Präventivmedizin.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, und Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Zusage zur Teilnahme zurücktreten, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile auf Ihre medizinische Behandlung oder Ihr Verhältnis zum behandelnden Arzt entstehen.

Zweck der Studie

Der Zweck der Studie ist es, die Nierenfunktion älterer Menschen zu untersuchen.

Sie können an dieser Studie teilnehmen, wenn Sie

- 70 Jahre sind oder älter
- nicht dialysepflichtig sind
- nicht nierentransplantiert sind
- ein Serum Kreatinin ≥ 1.5 mg/dl haben (stabiler Verlauf)
- einen normalen TSH Wert aufweisen

Vorteile Ihrer Teilnahme

Der Nutzen der Studienteilnahme liegt bei den ambulanten Probanden in einer kostenlosen Überprüfung Ihrer Nierenfunktion, über deren Ergebnis Sie selbstverständlich informiert werden. Sie tragen durch Ihre Teilnahme an der Studie dazu bei, dass das Wissen über Nierenerkrankungen in Ihrer Altersgruppe vertieft wird und sowohl Ihre als auch die Behandlung Anderer eventuell verbessert werden kann.

Nierenfunktionsmessung bei den ambulanten Studienteilnehmer mit Iohexol

Im Rahmen der Nierenfunktionsmessung erhalten Sie eine kurze ärztliche Untersuchung, die folgende Maßnahmen beinhaltet: Blutabnahme, Abgabe einer Urinprobe, Messen von Blutdruck, Puls, Gewicht, Körpergröße, Leibesumfang. Außerdem werden wir Ihnen einige Fragen zu Vorerkrankungen und Lebensstil stellen.

Bei der Iohexol-Clearance-Messung handelt es sich um ein Verfahren, bei dem mittels Gabe einer sehr geringen Menge eines jodhaltigen Kontrastmittels direkt in die Vene die Funktion der Nieren sehr exakt bestimmt werden kann, exakter als durch eine einfache Blutentnahme. Dieses Verfahren ist nicht neu, es wird bereits seit mehreren Jahren angewendet. Nach einer Blutentnahme bekommen Sie 5 ml des Kontrastmittels „Iohexol“ in die Vene gespritzt. Danach erfolgen nach bestimmten Zeitabständen weitere Blutentnahmen (120 min, 180 min, 240 min und 300 min und nach 24h). Die Untersuchung erfolgt vornehmlich am Virchow-Krankenhaus/Wedding, alternativ an den beiden weiteren Charité-Standorten (Charité/Mitte, oder Benjamin-Franklin/Steglitz), alternative Standorte können nach Rücksprache mit dem Studienteam vereinbart werden. Für die ambulante Untersuchung sollten Sie ca. 5,5 Stunden einplanen sowie eine einmalige Blutabnahme am Folgetag. Die Blutentnahmen erfolgen über eine Venenverweilkanüle, die an dem Arm angelegt wird, an dem nicht das Iohexol gegeben wird. Sinn und Zweck der Untersuchung ist es, auf diese Weise Ihre Nierenfunktion exakt zu bestimmen und mit dem durch eine Schätzformel erhobenen Wert zu vergleichen.

Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchungen

Grundsätzlich kann es bei Blutabnahmen zu einer Fehlpunktion der Vene mit Bildung eines Blutergusses (Hämatom) und einer leichten Rötung an der Einstichstelle kommen.

Für die Gabe von „Iohexol“ gilt Folgendes: Es handelt sich bei der Substanz um ein jodhaltiges Kontrastmittel, welches in der Routine bei Röntgenuntersuchungen angewendet wird. Dieses Mittel wird dort häufig verwendet und es sind damit auch Erfahrungen über potenzielle Nebenwirkungen bekannt. Grundsätzlich verwenden wir in der Studie eine Menge des Medikaments, die lediglich ca. 2 % der normalen Dosis entspricht. Daher muss man davon ausgehen, dass Nebenwirkungen erheblich seltener vorkommen als wenn das Medikament bei Röntgenuntersuchungen angewendet wird. Die geringe Menge wurde bereits in mehreren Studien erfolgreich eingesetzt, ohne dass über eine einzige schwere Nebenwirkung berichtet wurde. Folgende Nebenwirkungen sind bekannt, wenn man das Kontrastmittel für Röntgenuntersuchungen einsetzt: Bei der Injektion können gelegentlich Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Niesen und Husten auftreten. Im Allgemeinen gehen derartige Unverträglichkeitsreaktionen rasch vorüber. In seltenen Fällen jedoch können sie auch erste Anzeichen einer schweren Kontrastmittelreaktion sein. Insbesondere bei Patienten mit Neigung zu Allergien können vereinzelt juckende Hautreaktionen in Form von Rötungen, Ausschlägen

und Nesselsucht auftreten. Schwere allergische Reaktionen, Herz-Kreislauf-Symptome u. neurologische Komplikationen sind möglich. Probanden mit bekannter Kontrastmittelallergie sollten daher nicht an dieser Untersuchung teilnehmen.

Forschung im Verbund

Die Berliner Initiative Studie wird gefördert durch die gemeinnützige KfH-Stiftung Präventivmedizin in 63263 Neu-Isenburg (www.kfh-stiftung-praeventivmedizin.de). Die Stiftung verfolgt gemeinnützige und mildtätige Zwecke im Sinne der Förderung des öffentlichen Gesundheitswesens und des Wohlfahrtswesens. Die Stiftung verwirklicht diese Zwecke insbesondere, indem sie ihren spezifischen Beitrag zur notwendigen Verbesserung der präventivmedizinischen Versorgung der Patienten mit chronischen Erkrankungen, insbesondere Nierenerkrankungen, leistet. Sie fördert wissenschaftliche Forschungsprojekte, die dazu beitragen, die Versorgung chronisch nierenkranker Patienten zu verbessern.

Die Berliner Initiative Studie ist eine von mehreren der von der Stiftung unterstützten Studienprojekte, die alle zum Ziel haben Nierenerkrankungen und damit verbundene Komplikationen zu erforschen. Die Datenübertragung erfolgt verschlüsselt und die Datenspeicherung erfolgt pseudonymisiert. Pseudonymisiert bedeutet, dass Ihre Identifikationsmerkmale durch einen Code ersetzt werden. Die Studiendatenbank der Berliner Initiative Studie wird durch Mitarbeiter des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin verwaltet. Sollten wir zusätzliche Informationen über Ihren Krankheitsverlauf benötigen, werden Vertreter der Studienleitung der Berliner Initiative Studie diese Fragen mit der Bitte um Beantwortung an Sie weiterleiten. In diesem Fall erfolgt eine Rückumwandlung des Codes in Ihre Identifikationsmerkmale. Im Rahmen der Qualitätssicherung, kann es notwendig werden die Daten in der Studiendatenbank der Berliner Initiative Studie abzugleichen mit Originaldaten bei Ihrem behandelnden Arzt.

Versicherung

Der Studienarzt ist durch die Betriebshaftpflichtversicherung der Charité gegen Haftungsansprüche, welche aus seinem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert. Zur Ihrer Sicherheit wurde bei der ECCLESIA mildenberger HOSPITAL GmbH, Klingenbergstr. 4, 32756 Detmold, Fax: 05231 / 603-608 544, Tel.: 05231 / 603-6544, eine Wegeunfall-Versicherung in Höhe von max. 100.000 € für alle Probanden abgeschlossen, die an dieser Studie teilnehmen. Die Nummer des Versicherungsscheins lautet 50 017 443/439.

Für diejenigen Personen, die an der Iohexol-Nierenfunktionsmessung teilnehmen, wurde eine Versicherung bei der ECCLESIA mildenberger HOSPITAL GmbH (s. o.) abgeschlossen (Versicherungsschein-Nr.: 57 010 326/03017). Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschäden (inkl. Todesfall), die Folge der veranlassten und durchgeführten Prüfung sind, mit einer Einzeldeckung von 250.000 € und einer Gesamtdeckungssumme bis 2.000.000 €. Sollten im Verlauf dieser Studie irgendwelche Symptome, Nebenwirkungen oder Verletzungen auftreten, die als Folge der Studie angesehen werden könnten, müssen Sie dies uns und der Versicherung (Telefon: 05231 / 603-6544, Fax: 05231 / 603-608 544) unverzüglich mitteilen. Die Versicherungsbestätigungen und die Versicherungsbedingungen werden Ihnen separat ausgehändigt. Bitte lesen Sie auch die Versicherungsbedingungen, die wir Ihnen mit dieser Information aushändigen.

Kosten

Mit der Teilnahme an dieser Untersuchung entstehen Ihnen keine Kosten. Für die Teilnahme an der „Iohexol-Untersuchung“ wird Ihnen eine einmalige Aufwandsentschädigung in Höhe von EUR 50 gezahlt.

Aufklärung über den Datenschutz

Die Studie wird nach den geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen durchgeführt. Ihre sämtlichen personenbezogenen, während der Studie erhobenen Daten, werden vor ihrer Übermittlung pseudonymisiert. Das heißt, Ihre Daten sind für den Empfänger anonym, und er kann keine Verbindung zwischen Ihren Daten und Ihrer Person herstellen.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Ihr Geburtsdatum, Ihr Geschlecht, Daten zu Ihrer körperlichen Gesundheit oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei Folgeuntersuchungen erhoben wurden.

Studienbezogene Daten sind z. B. Ihr Alter, Ihr Geschlecht, Daten zu Ihrer körperlichen Gesundheit wie z.B. Blutdruck und Gewicht, bzw. die Daten zu Ihrer Gesundheit, die im Rahmen dieser Studie erhoben werden.

Der Studienarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie Ihre studienbezogenen Daten für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Sämtliche Aufzeichnungen, anhand derer Sie identifiziert werden können, werden streng vertraulich behandelt. Alle Ihre persönlichen Daten, die sich beim Studienarzt befinden, können vom Leiter der Studie und/oder seinen Vertretern und mit der Studie vertraglich verbundenen Auftragsunternehmen (z.B. Monitore, Auditoren), sowie der unabhängigen Ethikkommission eingesehen werden. Zweck dieser Prüfungen ist sicherzustellen, dass die Studie ordnungsgemäß durchgeführt wird und/oder die Qualität Ihrer studienbezogenen Daten gewährleistet ist.

Im Falle des Widerrufs haben Sie die Möglichkeit, die Herausgabe oder Vernichtung der noch nicht verarbeiteten Proben zu verlangen. Ihre Identifikationsdaten werden dann gelöscht.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt oder dem Leiter der Studie vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch Anrecht auf Korrektur eventueller Ungenauigkeiten in Ihren personenbezogenen Daten. Wenn Sie eine Anfrage machen wollen, wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Dieser wird Kontakt mit dem Leiter der Studie aufnehmen und Ihnen die Information über Ihre gespeicherten Daten zur Verfügung stellen.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur und in anderer Form veröffentlicht werden können, wobei Rückschlüsse auf Ihre Person wegen der Anonymisierung in keinem Fall möglich sind.

Die Ihnen im Rahmen der o.g. Studie entnommenen Blut- und Urinproben werden ebenfalls verschlüsselt und in dieser Form an das Zentrallabor der Studie zur dortigen Untersuchung zum Zweck der o.g. Studie übermittelt. Die Lagerung von Bioproben für spätere Analysen zur Nierenfunktion wird über einen Zeitraum von höchstens 20 Jahren im Labor der medizinischen Klinik für Nephrologie, Prof. Dr. van der Giet, der Charité Campus Benjamin Franklin erfolgen, danach werden sie vernichtet. Die Blutproben aus der Iohexol-Untersuchung werden an das Labor der medizinischen Klinik für Nephrologie, Prof. Dr. van der Giet, der Charité Campus Benjamin Franklin zur Analyse geschickt.

Ansprechpartner für weitergehende Fragen:

Sie haben die Möglichkeit, jederzeit weitere Fragen zu stellen und mit dem verantwortlichen Studienarzt über den Fortgang der Untersuchung zu sprechen.

Unter der kostenlosen Rufnummer 0800-5887844 stehen Ihnen als Kontaktpersonen Frau PD Dr. Schäffner und Frau Dr. Ebert von 09:00 bis 16:00 Uhr zur Verfügung.

Sie erhalten eine Kopie dieser Probandeninformation und der unterschriebenen Einwilligungserklärung.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

6.2. Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung



CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Frei

Unser Zeichen:

Tel. +049 (0)30 / 450 665517

+049 (0)30 / 450 653209

Fax +049 (0)30 / 450 553904

elke.schaeffner@charite.de

<http://nephrologie.charite.de/BIS/Home/Home.php>

Epidemiologie der Niereninsuffizienz bei Personen ≥ 70 Jahre

Studiencode:	Berliner Initiative Studie (BIS)
Version / Datum:	3.3 / 05.10.2012
Studienleiter:	Privatdozentin Dr. E. Schäffner
Lokale Studienärztinnen:	Privatdozentin Dr. E. Schäffner Dr. N. Ebert

Dieses Studienprojekt wird gefördert durch die gemeinnützige KfH-Stiftung Präventivmedizin, Martin-Behaim-Straße 20, 63263 Neu-Isenburg (www.kfh-stiftung-praeventivmedizin.de)

Bitte lesen Sie das Probanden-Informationsblatt und die Einwilligungserklärung sorgfältig durch. Bitte fragen Sie bei allen Unklarheiten oder wenn Sie weitere Informationen wünschen.

Einwilligungserklärung

Proband: _____
(Name, Vorname)

Proband - ID.: _____

Ich willige in die Teilnahme an der Studie ein. Ich bin mit der Entnahme, dem Umfang sowie der Verwendung der für die Durchführung der Studie benötigten Blut- und Urinproben einverstanden.

- *Ich bin durch die Studienärztin / den Studienarzt Frau / Herrn _____ anhand der Probandeninformation (Version 3.3, 05.10.2012) mündlich und schriftlich über Ziel, Dauer, Ablauf, Rechte und Pflichten sowie Nutzen, Risiken und etwaiger Nebenwirkungen der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen. Diese wurden mir vom aufklärenden Arzt verständlich beantwortet. Außerdem habe ich Kopien der schriftlichen Probandeninformation und der Probandeneinwilligung erhalten. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie frei zu treffen.*

- *Ich weiß, dass meine Teilnahme an der Studie völlig freiwillig ist und dass ich diese Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann. Sollte ich meine Teilnahme an der Studie abbrechen, werde ich dies dem behandelnden Arzt mitteilen.*
- *Über die Versicherungsobliegenheiten einer Probandenversicherung wurde ich informiert. Die Versicherungsbestätigung und -bedingungen wurden mir vom Studienarzt ausgehändigt, und ich habe sie verstanden.*
- *Ich bin darüber informiert, dass ich für die Überlassung meiner Daten, Blut- und Urinproben kein Entgelt erhalte. Ich bin mir bewusst, keinerlei Ansprüche auf Vergütung oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen zu haben, die möglicherweise auf der Basis der Forschung mit meinen Blut- bzw. Urinproben erlangt werden, auch wenn dies nicht Ziel des Projekts ist.*

Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung

1. Datenverarbeitung im Rahmen der Berliner Initiative Studie

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten über meine Gesundheit in Papierform und auf elektronischen Datenträgern, wie in der Probandeninformation beschriebenen, aufgezeichnet und verarbeitet werden und die anonymisierten Studienergebnisse veröffentlicht werden. Meine Daten werden spätestens 20 Jahre nach Ende der Studie anonymisiert.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Für diese Maßnahme entbinde ich die Studienärztin / den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Verschlüsselung, Untersuchung sowie Lagerung für einen Zeitraum von höchstens 20 Jahren meiner Blut- bzw. Urinproben in pseudonymisierter Form einverstanden und überlasse die Proben hiermit der oben genannten Institution. Bezüglich zukünftiger Forschungsvorhaben zur Nierenfunktion bin ich ferner mit der Weitergabe meiner Blut- und Urinproben sowie meiner Krankheitsdaten als nicht personenbezogene Daten (pseudonymisiert) an autorisierte Dritte einverstanden. Die oben genannten Grenzen meiner Zustimmung gelten auch hier.

*Sollte ich meine Einwilligung zurückziehen, habe ich die Möglichkeit, die Herausgabe oder Vernichtung der noch nicht verarbeiteten Proben zu verlangen. Meine Identifikationsdaten werden dann gelöscht. Das Recht auf **Nutzung** im Sinne dieser Einwilligung bleibt auch über meinen Tod hinaus bestehen.*

2. Speicherung pseudonymisierter Daten in der zentralen Datenbank der KfH Stiftung Präventivmedizin

Ich willige ein, dass meine Daten in pseudonymisierter Form für aktuelle und künftige wissenschaftliche Studien, die die KfH-Stiftung Präventivmedizin unterstützt, entsprechend der Patienteninformation genutzt werden. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Studienprojektes und der Stiftung im Rahmen der Qualitätssicherung Einsicht in meine Gesundheitsdaten nehmen. Dies kann sowohl im Studienzentrum der Berliner Initiative Studie als auch bei meinem behandelnden Arzt erfolgen. Für diese Maßnahme entbinde ich die Beteiligten von der ärztlichen Schweigepflicht. Meine Daten werden in der Datenbank der Berliner Initiative Studie spätestens 20 Jahre nach Ende der Berliner Initiative Studie anonymisiert, soweit

gesetzliche Vorgaben nicht andere Archivierungspflichten vorsehen. Die Studienergebnisse werden anonymisiert veröffentlicht. Die Teilnahme an der Berliner Initiative Studie setzt mein Einverständnis mit diesem Vorgehen voraus.

ja nein

- Ich bin mit der genetischen Untersuchung meines im Rahmen dieser klinischen Studie entnommenen Blutes in pseudonymisierter Form für die oben beschriebenen Studienzwecke durch von der Studienleitung ausgewählte Labors einverstanden.
Mir ist bekannt, dass ich ein Recht auf **informationelle Selbstbestimmung** habe und somit selbst entscheiden kann, die eigenen genetischen Befunde zu kennen oder nicht.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass Befunde zu Vorerkrankungen der Nieren von der Studienärztin / dem Studienarzt beim behandelnden Arzt angefordert werden dürfen.**
- Ich bin damit einverstanden, dass im Falle des Wohnortwechsels die Studienärztin / der Studienarzt meine neue Adresse über das Einwohnermeldeamt beziehen darf.**
- Ferner erkläre ich mich auch mit einer Information meines Hausarztes durch die Studienärztin / den Studienarzt über meine Teilnahme an der o. g. Studie einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift des Probanden

Der Proband wurde von mir über Ziel, Dauer, Ablauf, Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen der klinischen Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Aufgetretene Fragen wurden von mir verständlich und ausreichend beantwortet. Der Proband hat ohne Zwang seine Einwilligung erteilt. Eine Kopie der schriftlichen Probandeninformation und dieser Probandeneinwilligung habe ich dem Probanden ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift der Studienärztin / des Studienarztes

6.3. Einwilligungserklärung zur Iohexol-Clearance-Messung



CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin

**Medizinische Klinik m.S. Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin**

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Frei

Unser Zeichen:

Tel. +049 (0)30 / 450 665517

+049 (0)30 / 450 653209

Fax +049 (0)30 / 450 553904

elke.schaeffner@charite.de

<http://nephrologie.charite.de/BIS/Home/Home.php>

Epidemiologie der Niereninsuffizienz bei Personen ≥ 70 Jahre

Studiencode: Berliner Initiative Studie (BIS)
Version / Datum: **3.3 / 05.10.2010**
Studienleiter: Privatdozentin Dr. E. Schöffner
Lokale Studienärztin: Privatdozentin Dr. E. Schöffner
Dr. N. Ebert

Probanden-/Patienteneinwilligung für Teilnehmer an der Iohexol-Clearance-Messung

Proband: _____
(Name, Vorname)

Proband - ID.: _____

Ich willige in die Teilnahme an der Iohexol-Clearance-Messung ein. Ich bin mit der Entnahme, dem Umfang sowie der Verwendung der für die Messung benötigten Blutproben einverstanden.

- *Ich bin durch die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt Frau / Herrn _____ anhand der Probandeninformation (Version 3.3, 23.10.2012) mündlich und schriftlich über Ziel, Dauer, Ablauf, Rechte und Pflichten sowie Nutzen, Risiken und etwaiger Nebenwirkungen der Iohexol-Clearance-Messung aufgeklärt worden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen. Diese wurden mir vom aufklärenden Arzt verständlich beantwortet. Außerdem habe ich Kopien der schriftlichen Probandeninformation und der Probandeneinwilligung erhalten. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser Iohexol-Clearance-Messung frei zu treffen.*
- *Ich weiß, dass meine Teilnahme an der Messung völlig freiwillig ist und dass ich diese Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.*

- Über die Versicherungsobliegenheiten einer Probandenversicherung wurde ich informiert. Die Versicherungsbestätigung und -bedingungen wurden mir von der Studienärztin / dem Studienarzt ausgehändigt, und ich habe sie verstanden.
- Ich bin darüber informiert, dass ich für die Überlassung meiner Daten und Blutproben kein Entgelt erhalte. Ich bin mir bewusst, keinerlei Ansprüche auf Vergütung oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen zu haben, die möglicherweise auf der Basis der Forschung mit meinen Blutproben erlangt werden, auch wenn dies nicht Ziel des Projekts ist.

Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung erhobene Daten über meine Gesundheit in Papierform und auf elektronischen Datenträgern, wie in der Probandeninformation beschrieben, aufgezeichnet und verarbeitet werden und die anonymisierten Studienergebnisse veröffentlicht werden.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der Untersuchung notwendig ist.

Für diese Maßnahme entbinde ich die Studienärztin / den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Verschlüsselung, Untersuchung sowie Lagerung meiner Blutproben einverstanden und. Die oben genannten Grenzen meiner Zustimmung gelten auch hier.

*Sollte ich meine Einwilligung zurückziehen, habe ich die Möglichkeit, die Herausgabe oder Vernichtung der noch nicht verarbeiteten Proben zu verlangen. Meine Identifikationsdaten werden dann gelöscht. Das Recht auf **Nutzung** im Sinne dieser Einwilligung bleibt auch über meinen Tod hinaus bestehen.*

ja nein

- Ich erkläre mich auch mit einer Information meines Hausarztes durch die Studienärztin / den Studienarzt über meine Teilnahme an der o. g. Untersuchung einverstanden.*

Ort, Datum

Unterschrift des Probanden

Der Proband wurde von mir über Ziel, Dauer, Ablauf, Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen der Iohexol-Clearance-Messung mündlich und schriftlich aufgeklärt. Aufgetretene Fragen wurden von mir verständlich und ausreichend beantwortet. Der Proband hat ohne Zwang seine Einwilligung erteilt. Eine Kopie der schriftlichen Probandeninformation und dieser Probandeneinwilligung habe ich dem Probanden ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift der Studienärztin / des Studienarztes

6.4. Informationsmaterial: Ernährung und Medikamenteneinnahme



CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin

**Medizinische Klinik m.S. Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin**

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Frei

Unser Zeichen:

Tel. +049 (0)30 / 450 665517

+049 (0)30 / 450 653209

Fax +049 (0)30 / 450 553904

elke.schaeffner@charite.de

<http://nephrologie.charite.de/BIS/Home/Home.php>

Information zur exakten Bestimmung Ihrer Nierenleistung im Rahmen der Berliner Initiative Studie

Sehr geehrte/r _____,

wir freuen uns über Ihre Teilnahme an der Bestimmung Ihrer Nierenfunktion!

Wie bereits telefonisch besprochen, bitten wir Sie am Morgen vor der Messung die folgenden Lebensmittel nicht zu essen:

- Wurst, Käse, Quark, Joghurt, Ei
- Kaffee, Schwarzer Tee, Grüner Tee

Früchte, Salat und Brot mit wenig Butter sind unbedenklich. Für die Zeit während der Messung können Sie sich gerne etwas zu essen mitbringen.

Wir bitten Sie, in den 24 Stunden vor der Messung keine Schmerzmittel einzunehmen (z.B. Aspirin, Voltaren (Diclofenac), Ibuprofen oder Celebrex (Cox-Hemmer) einzunehmen.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne unter XXX zur Verfügung.

Wie vereinbart treffen wir uns am **XX.XX. um XX Uhr** in der Mittelallee 11 im 2.Obergeschoss vor der Station 45 (Charité Campus Virchow Klinikum).

Mit freundlichen Grüßen,

A. Lösment

6.6. Patientenfragebogen



CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin

**Medizinische Klinik m.S. Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin**

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Frei

Unser Zeichen:

Tel. +049 (0)30 / 450 665517

+049 (0)30 / 450 653209

Fax +049 (0)30 / 450 553904

elke.schaeffner@charite.de

<http://nephrologie.charite.de/BIS/Home/Home.php>

Epidemiologie der Niereninsuffizienz bei Personen ≥ 70 Jahre

Patientenfragebogen

1. Patienten-ID
2. Geburtsdatum
3. Geschlecht
4. Ist der Patient weißer Hautfarbe?
5. Volkszugehörigkeit des Großvaters mütterlicherseits
6. Volkszugehörigkeit der Großmutter mütterlicherseits
7. Volkszugehörigkeit des Großvaters väterlicherseits
8. Volkszugehörigkeit der Großmutter väterlicherseits
9. Welchen Familienstand haben Sie?
10. Haben Sie einen Partner/eine Partnerin?
11. Leben Sie mit Ihrem Partner zusammen?
12. Wo haben Sie im Jahr 1988 gewohnt?
13. Welchen höchsten allg. bildenden Schulabschluss haben Sie?
14. Welchen höchsten beruflichen Abschluss haben Sie?
15. Wie ist Ihr Gesundheitszustand im Allgemeinen?
16. Haben Sie jemals Tabak geraucht?
17. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?
18. Rauchen Sie aktuell Tabak?
19. Wie viele Zigaretten rauchen Sie aktuell pro Tag (auch selbstgedrehte)?
20. Ich rauche keine Zigaretten, sondern andere Tabakwaren
21. Nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?
22. Wie oft nehmen Sie im Durchschnitt alkoholische Getränke zu sich?
 - a. Wein
 - b. Davon Rotwein
 - c. Bier
 - d. Hochprozentiges*

23. Wie oft in der Woche sind Sie >30 min körperlich aktiv?
24. Sind bei Ihren Angehörigen 1. Grades Nierenerkrankungen bekannt?
 - a. Waren es Nierensteine?
 - b. Ist eine Dialysebehandlung notwendig geworden?
 - c. Ist eine Nierentransplantation notwendig geworden?
25. Haben Sie jemals Schmerzen oder Unbehagen im Brustraum verspürt
 - a. Treten die Schmerzen oder dieses Unbehagen auf wenn Sie in Eile sind, bergauf gehen oder sich sonst wie körperlich anstrengen?
 - b. Treten diese Beschwerden auf, wenn Sie in normalem Tempo auf ebener Strecke gehen?
 - c. Was tun Sie, wenn Sie während des Gehens Schmerzen oder Unbehagen im Brustraum bekommen?
 - d. Verschwinden diese Beschwerden, wenn Sie langsamer gehen, oder stehen bleiben?
 - e. Wie schnell verschwinden diese Beschwerden?
 - f. Würden Sie mir zeigen wo diese Schmerzen oder dieses Unbehagen aufgetreten ist. (Den Probanden die Stelle selbst zeigen lassen und dann kodieren)
 - g. Strahlt der Schmerz oder das Unbehagen in den linken Arm aus?
 - h. Haben Sie jemals einen sehr starken Schmerz quer durch den Brustraum gehabt, der eine 1/2 h oder länger dauerte?
26. Bekommen Sie beim Gehen Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem/n Bein/en?
 - a. Beginnt der Schmerz jemals im Sitzen oder Stehen?
 - b. Treten die Schmerzen beim Aufwärtsgen und oder schnellen Gehen auf?
 - c. Treten die Schmerzen bei normaler Gehgeschwindigkeit in der Ebene auf?
 - d. Was passiert, wenn Sie stehen bleiben?
 - e. Wo bekommen Sie die Schmerzen? (Kodierung anhand Bildvorlage)
27. Nehmen Sie Medikamente ein oder spritzen Sie diese unter die Haut?
28. Nehmen Sie aktuell andere pflanzliche oder homöopathische Medikamente oder andere gesundheitsfördernde Präparate wie zum Beispiel Vitamintabletten, Mineralstoffe oder gesundheitsfördernde Tees ein?
29. Nehmen Sie Medikamente bei Bedarf ein?
30. Nehmen Sie aktuell blutzuckersenkende Medikamente ein, oder spritzen Sie Insulin oder andere BZ senkende Medikamente unter die Haut?
31. Nehmen Sie blutdrucksenkende Medikamente ein?
32. Wurden Sie jemals von einem Nephrologen behandelt?
33. Welcher Nephrologe war dies? (Name, Adresse)
34. Wurden Sie jemals von einem Urologen behandelt?
35. Welcher Urologe war dies? (Name, Adresse)
36. Wurde Ihnen jemals gesagt, dass Sie nierenkrank seien?
37. Wissen Sie, welche Art der Nierenerkrankung Sie haben?
 - a. Glomeruläre Nephropathie
 - b. Interstitielle Nephropathie
 - c. Vaskuläre Nephropathie
 - d. Polyzystische Nierenerkrankung
 - e. Systemerkrankungen
 - f. Diabetische Nephropathie
 - g. Nierensteine
 - h. Rezidivierende Entzündungen

- i. Sonstige
- 38. Wurde bei Ihnen jemals eine Nierenbiopsie durchgeführt?
- 39. Haben Sie jemals einen Herzinfarkt erlitten?
- 40. Haben Sie jemals eine Herzoperation gehabt?
- 41. Was ist operiert worden (Nur die erste bekannte Operation)?
- 42. Ist bei Ihnen eine Herzkatheter-Untersuchung erfolgt (Untersuchung der Herzkranzgefäße)?
 - a. Ist bei Ihnen jemals bei einer Herzkatheter-Untersuchung ein Herzkranzgefäß aufgeweitet worden mittels Ballon oder Röhrchen, um die Durchblutung der Herzkranzgefäße zu verbessern?
- 43. Haben Sie jemals einen Schlaganfall gehabt (nur erstes bekanntes Ereignis)?
 - a. Hat es sich um eine Gehirnblutung gehandelt (nur erstes bekanntes Ereignis)?
- 44. Sind Sie jemals an der Halsschlagader operiert worden?
 - a. Ist bei Ihnen jemals die Halsschlagader mit einem Ballon geweitet worden, oder wurde ein Röhrchen eingesetzt, um die Durchblutung des Gehirns zu verbessern?
 - b. Wurde bei Ihnen jemals ein Blutgefäß an den Beinen mit einem Ballon aufgeweitet oder zusätzlich ein Röhrchen eingesetzt, um die Durchblutung zu verbessern?
- 45. Wurde bei Ihnen jemals eine Operation an den Beinen durchgeführt, um die Durchblutung zu verbessern (Bypass Operation oder Ausschälung)?
- 46. Musste bei Ihnen jemals eine Amputation erfolgen?
 - a. Wurde die untere Extremität amputiert?
 - b. Wurde die obere Extremität amputiert?
 - c. Anderer Amputationsort
- 47. Wurde bei Ihnen jemals eine Lasertherapie der Augen durchgeführt, weil diese durch eine Zuckerkrankheit geschädigt waren?
- 48. Ist bei Ihnen jemals eine Krebserkrankung diagnostiziert worden?
- 49. Wie hoch ist Ihr monatliches Nettoeinkommen?
- 50. Systolischer Blutdruck in mmHg
- 51. Diastolischer Blutdruck in mmHg
 - a. Lag der systolische Blutdruck bei der ersten Messung über 140 mmHg?
 - b. Systolischer Blutdruck in mmHg in der zweiten Messung
 - c. Diastolischer Blutdruck in mmHg in der zweiten Messung
- 52. Puls in SPM
 - a. Ist der Puls regelmäßig?
- 53. Taillenumfang in cm
- 54. Hüftumfang in cm
- 55. Größe in cm
- 56. Gewicht in kg
- 57. Besuchsdatum

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Amina Lösment-Wendelmuth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung unterschiedlicher Messzeiträume bei der invasiven GFR-Messung mit Iohexol bei chronisch niereninsuffizienten Patienten über 70 Jahren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Amina Lösment-Wendelmuth hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Ebert N, Loesment A, Martus P, et al, *Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters*, Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2015 [epub ahead of print].

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Erhebung der Messdaten, Mitverfassen des Manuskriptes

Publikation 2: Ebert N, Loesment A, Martus P, et al, *Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters*, Poster-Präsentation: 52. ERA-EDTA-Kongress, European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2015.

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Erhebung der Messdaten, Mitverfassen des Inhaltes, Gestaltung

Publikation 3: Ebert N, Loesment A, Martus P, et al, *Extended Iohexol Clearance Protocol in Older adults with Reduced Kidney Function*, Poster-Präsentation: „Kidney Week“, American Society of Nephrology, 2013.

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Erhebung der Messdaten, Mitverfassen des Inhaltes, Gestaltung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Ebert N, Loesment A, Martus P, et al. *Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2015. [epub ahead of print].

Begleitendes Editorial von Hulter, H.: Measured glomerular filtration rate is the goal, but how to measure it?

Ebert N, Loesment A, Martus P, et al. *Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters*. Poster-Präsentation im Rahmen des 52. ERA-EDTA-Kongresses der „European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association“ in London, GB, 2015.

Ebert N, Loesment A, Martus P, et al. *Extended Iohexol Clearance Protocol in Older adults with Reduced Kidney Function*. Poster-Präsentation im Rahmen der „Kidney-Week 2013“ der American Society of Nephrology (ASN) in Atlanta, USA, 2013.