

Aus der III. medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich verschiedener Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion bei Patienten vor
allogener Stammzelltransplantation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sophie Brüssel
aus Darmstadt

Mainz, 2020

Tag der Promotion: 06.07.2021

In großer Dankbarkeit

meinen Eltern

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS	VI
1. EINLEITUNG/ZIEL DER DISSERTATION	1
2. LITERATURDISKUSSION	3
2.1. STAMMZELLTRANSPLANTATION	3
2.1.1. <i>Allogene und autologe Stammzelltransplantation</i>	3
2.1.2. <i>Spenderauswahl</i>	4
2.1.3. <i>Indikationen</i>	4
2.1.3.1. <i>Akute Leukämien</i>	4
2.1.3.2. <i>Myeloproliferative Neoplasien</i>	5
2.1.3.3. <i>Myelodysplastisches Syndrom</i>	6
2.1.3.4. <i>Lymphome</i>	6
2.1.3.5. <i>Multiples Myelom</i>	6
2.1.3.6. <i>Sonstige Indikationen</i>	7
2.1.4. <i>Konditionierung</i>	7
2.1.5. <i>Mortalität nach Tx/Todesursachen</i>	9
2.1.6. <i>ANV nach Tx</i>	10
2.1.7. <i>Risikofaktoren einer Nierendysfunktion</i>	12
2.2. NIERENFUNKTION	13
2.2.1. <i>Glomeruläre Filtrationsrate</i>	13
2.2.2. <i>Kreatinin-Clearance</i>	13
2.2.3. <i>Niereninsuffizienz</i>	14
2.2.4. <i>Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion, geschätzte GFR</i>	14
2.2.4.1. <i>Cockcroft-Gault (CG)</i>	15
2.2.4.2. <i>Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD)</i>	15
2.2.4.3. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-Epi)</i>	16
2.2.4.4. <i>Berlin Initiative Study (BIS1)</i>	16
2.2.4.5. <i>Full age Spectrum (Fas)</i>	16
2.2.4.6. <i>Lund-Malmö (L-M)</i>	17
2.2.5. <i>Exogene Filtrationsmarker</i>	17
2.2.5.1. <i>Inulin</i>	17
2.2.5.2. <i>Cystatin C</i>	17
2.2.6. <i>Errechnete und gemessene GFR</i>	18
3. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN	19
3.1. <i>STUDIENAUFBAU</i>	19
3.2. <i>DATENERWERB UND METHODEN</i>	19

3.2.1. Formeln	25
3.3. KATEGORISIERUNG VON VARIABLEN	28
3.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
4. ERGEBNISSE	32
4.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND ALLGEMEINES	32
4.1.1. Untersuchung	35
4.1.2. AML-Untergruppe	35
4.1.3. Überschätzungen und Unterschätzungen	36
4.2. VERGLEICH DER ÜBEREINSTIMMUNGEN DER JEWEILIGEN FORMELN MIT DEN BETRACHTETEN PARAMETERN	39
4.2.1. Korrelationen in der Gesamtkohorte pro Formel	40
4.2.1.1. Cockcroft-Gault Formel	40
4.2.1.2. MDRD-Formel	42
4.2.1.3. CKD-Epi-Formel	44
4.2.1.4. BIS1-Formel	47
4.2.1.5. Fas-Formel	51
4.2.1.6. Lund-Malmö ohne LBM	55
4.2.1.7. Lund-Malmö mit LBM	56
4.2.2. AML-Untergruppe	58
4.2.2.1. Cockcroft-Gault-Formel	58
4.2.2.2. MDRD-Formel	61
4.2.2.3. CKD-Epi-Formel	62
4.2.2.4. BIS1-Formel	64
4.2.2.5. Fas-Formel	67
4.2.2.6. Lund-Malmö ohne LBM	70
4.2.2.7. Lund-Malmö mit LBM	72
4.3. ÜBERSICHT DER FORMELN MIT IHREN JEWEILIGEN ABWEICHUNGEN	74
4.3.1. Gesamtkohorte	74
4.3.2. AML-Untergruppe	76
4.4. EINFLUSS DER SAMMELZEIT UND -MENGE AUF DIE GESAMMELTE CLEARANCE	77
4.5. ZUSAMMENHANG DER NIERENFUNKTION VOR TX MIT NI NACH TX UND TOD NACH TX	78
4.6. FALSCHES DOSIEREN DURCH FEHLERHAFTES GFR-SCHÄTZEN DER FORMELN	79
5. DISKUSSION	81
5.1. GEMESSENE GFR UND GESCHÄTZTE GFR	81
5.1.1. Serumkreatinin basierte-Schätzformeln	82
5.1.2. Die Kreatinin-Clearance als „Goldstandard“	82
5.2. DIE LEISTUNGSFÄHIGKEITEN DER FORMELN ZUR SCHÄTZUNG DER GFR	83
5.3. DIE EINFLUSSNAHME DER PARAMETER PRO FORMEL	91
5.3.1. Korrelationen mit Alter, BMI, Geschlecht, Konditionierung und Diagnose	91
5.3.1.1. CG und MDRD	92
5.3.1.2. CKD-Epi	95

5.3.1.3. BIS1.....	97
5.3.1.4. Fas.....	100
5.3.1.5. Lund-Malmö ohne LBM.....	102
5.3.1.6. Lund-Malmö mit LBM.....	103
5.3.2. Korrelationen mit Diabetes, Bluthochdruck und Nierenerkrankung.....	104
5.4. ZUSAMMENHANG DER NIERENINSUFFIZIENZ VOR TX MIT NI NACH TX UND TOD NACH TX.....	105
5.5. DIE AML-UNTERGRUPPE	106
5.6. DOSIERUNGSFEHLER IN DER THERAPIE DURCH FEHLSCHÄTZUNGEN DER JEWEILIGEN FORMELN.....	111
6. ZUSAMMENFASSUNG	113
7. ANHANG.....	VI
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	VII
9. DANKSAGUNG	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
10. LEBENSLAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abkürzungsverzeichnis

A	Alter
AA	Aplastische Anämie
Abb.	Abbildung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANV	Akutes Nierenversagen
BIS	Berlin Initiative study
BMI	Body mass Index
Bu	Busulfan
C	Clearance in $\frac{ml}{min}$
Camp	Campath
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CKD-Epi	Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CR	complete remission
Cy	Cyclophosphamid
EBMT	European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation
eGFR	geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
Fas	Full age spectrum
FLAMSA	Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin (NMA)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
GvL	Graft-versus-Leukämie
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSZT	Hämatopoietische Stammzelltransplantation
IPSS	Internationales prognostisches Scoring-System
J	Jahre
KG	Körpergewicht in kg
KO	Körperoberfläche in m ²

Krea	Kreatinin
LBM	Lean Body mass index
M	Mean (Mittelwert)
MAC	Myeloablative conditioning
MDL	Myelodysplastisches Syndrom
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Mel	Melphalan
mGFR	gemessene glomeruläre Filtrationsrate
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MM	Multiples Myelom
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
NF K/DOQI	Richtlinien für den Dialysebeginn bei chronischer Niereninsuffizienz
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NMA	Nicht-myeloablative
NI	Niereninsuffizienz
OMF	Osteomyelofibrose
Pat	Patient
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Rez	Rezidiv
RIC	Reduced intensity conditioning
RR	Bluthochdruck
SAA	schwere aplastische Anämie
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SKr	Serumkreatinin
t	Zeit in min
Tab	Tabelle
TBI	Total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
Tx	Stammzelltransplantation
U	Kreatininkonzentration im Urin
Uvol	Urinvolumen in ml
VOD	Veno-occlusive disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersgruppen der Gesamtkohorte	32
Abbildung 2: Verteilung der Konditionierungsregime	33
Abbildung 3: Gewichtsklassen der Gesamtkohorte.....	33
Abbildung 4: Verteilung der hämatologischen Diagnosen.....	34
Abbildung 5: Verteilung der Clearance-Klassen im Sammelurin bei Aufnahme vor Tx	35
Abbildung 6: Verteilung des Konditionierungsregimes in der AML-Untergruppe	36
Abbildung 7: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der CG-Formel und das Patientenalter	40
Abbildung 8: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Einfluss des BMIs auf die Abweichung der CG-Formel.....	41
Abbildung 9: Boxplot der Abweichungen der CG-Formel und der Nebendiagnose Bluthochdruck.....	42
Abbildung 10: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der MDRD- Formel und BMI.....	43
Abbildung 11: Streudiagramm der Abweichungen der CKD-Epi-Formel und dem Patientenalter bei Tx	44
Abbildung 12: Streudiagramm der Abweichungen der CKD-Epi-Formel und dem BMI	45
Abbildung 13: Boxplot der Abweichungen der CKD-Epi-Formel mit der Verteilung der Diagnose	46
Abbildung 14: Streudiagramm der BIS1-Abweichungen und dem Patientenalter bei Tx	47
Abbildung 15: Streudiagramm der Abweichungen der BIS1-Formel und dem BMI ..	48
Abbildung 16: Boxplot der Abweichungen der BIS1-Formel mit der Verteilung der Diagnose	49
Abbildung 17: Boxplot der Abweichungen der BIS1-Formel mit der Ausprägung der Konditionierung	51

Abbildung 18: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der Fas-Formel und Patientenalter bei Tx	52
Abbildung 19: Streudiagramm mit Regressionsgerade, Abweichungen der Fas-Formel und BMI	53
Abbildung 20: Boxplot der Abweichungen der Fas-Formel mit der jeweiligen Konditionierung	54
Abbildung 21: Boxplot der relativen Abweichung der Fas-Formel mit der hämatologischen Diagnose	55
Abbildung 22: Streudiagramm der Abweichungen der L-M-Formel ohne LBM und dem BMI	56
Abbildung 23: Boxplot der Abweichungen der L-M-Formel mit LBM mit der jeweiligen Konditionierung	57
Abbildung 24: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der Cockcroft-Gault-Formel und BMI in der AML-Untergruppe	59
Abbildung 25: Boxplot der relativen Abweichung der CG-Formel mit der Konditionierung in der AML-Untergruppe.....	60
Abbildung 26: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, relative Abweichungen der MDRD-Formel mit BMI in der AML-Untergruppe	61
Abbildung 27: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der CKD-Epi-Formel mit dem BMI in der AML-Untergruppe	62
Abbildung 28: Boxplot der relativen Abweichung der CKD-Epi-Formel und dem Geschlecht in der AML-Untergruppe.....	64
Abbildung 29: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der BIS1-Formel mit dem Patientenalter bei Tx in der AML-Untergruppe.....	65
Abbildung 30: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der BIS1-Formel mit BMI in der AML-Untergruppe	66
Abbildung 31: Boxplot der BIS1-Abweichungen mit der jeweiligen Konditionierung in der AML-Untergruppe.....	67
Abbildung 32: Streudiagramm der Abweichungen der Fas-Formel mit dem Patientenalter in der AML-Untergruppe.....	68

Abbildung 33: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Fas-Abweichungen mit BMI in der AML-Untergruppe.....	69
Abbildung 34: Boxplot der Abweichung der Fas-Formel und der jeweiligen Konditionierung in der AML-Untergruppe.....	70
Abbildung 35: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der L-M-Formel ohne LBM und BMI in der AML-Untergruppe.....	71
Abbildung 36: Boxplot der Abweichungen der L-M-Formel ohne LBM und der jeweiligen Konditionierung in der AML-Untergruppe.....	72
Abbildung 37: Boxplot der Abweichungen der L-M-Formel mit LBM und der jeweiligen Konditionierung in der AML-Untergruppe.....	73
Abbildung 38: Boxplot mit den Abweichungen der jeweiligen Formeln in der Gesamtkohorte.....	76
Abbildung 39: Boxplot mit den Abweichungen der jeweiligen Formeln in der AML-Untergruppe	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pseudonymisierungstabelle Gesamtkohorte	25
Tabelle 2: In den jeweiligen Formeln berücksichtigte Kenngrößen	27
Tabelle 3: Einteilung der Konditionierungsregime	29
Tabelle 4: Clearance-Klassen nach AJKD	29
Tabelle 5: Anzahl der überschätzten und unterschätzten Patientenfälle pro Formel für das Gesamtkollektiv	36
Tabelle 6: Merkmale der "Clearance-überschätzten" Patienten je nach Formel	38
Tabelle 7: Merkmale der „Clearance-unterschätzten“ Patienten je nach Formel	39
Tabelle 8: Mittelwerte, Anzahl und Standardabweichung der Konditionierungsregime in der BIS1-Formel	50
Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichung je nach Konditionierung der CG-Formel in der AML-Untergruppe	60
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichung der Abweichungen pro Formel ...	75
Tabelle 11: Kreuztabelle NI als Komplikation vor Tx mit NI nach Tx	78
Tabelle 12: Kreuztabelle NI als Komplikation vor Tx mit Tod	79
Tabelle 13: Fehlerhafte Dosierungen pro Formel	80

1. Einleitung/Ziel der Dissertation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) gilt als effektive Therapieoption bei neoplastischen hämato-onkologischen Erkrankungen sowie bei nicht malignen hämatologischen Erkrankungen wie in etwa der aplastischen Anämie und einer Thalassemie (1). Dabei stellt die sogenannte Konditionierung die Vorbereitungstherapie einer Stammzelltransplantation dar (2). Sie beinhaltet eine Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung, die nach ihrer Intensität eingeteilt werden kann. Der Einsatz der HSZT ist durch die Therapie-assoziierten Komplikationen und Vorerkrankungen wie zum Beispiel das akute Nierenversagen (ANV) limitiert (3). Seitdem es reduzierte und nicht-myeloablative Konditionierungsregime gibt, können ebenfalls ältere und mit Komorbiditäten behaftete Patienten für eine HSZT in Betracht gezogen werden (2).

ANV sowie langfristige Niereninsuffizienzen sind verbreitete Komplikationen, die nach einer Stammzelltransplantation auftreten können und für eine erhöhte Mortalitätsrate sorgen. Die Gründe dafür sind durch mehrere Faktoren bedingt. Dazu gehört hauptsächlich die nephrotoxische Medikation mit der dadurch bedingten Ischämie oder der akuten tubulären Nekrose (4). Zusätzlich sind Sepsis, die Graft versus Host Disease und die Lebervenenverschlusskrankheit Faktoren, die mit einem ANV nach HSZT assoziiert werden können (5). Das Risiko eines ANV ist bei allogener HSZT höher als bei autologer HSZT. Außerdem spielt die Art der Konditionierung eine Rolle. Die Inzidenz von ANV bei myeloablativen Konditionierungsregimen ist verglichen mit der nicht-myeloablativen Konditionierung deutlich höher (6). Vor allogener HSZT ist es demnach wichtig, eine geeignete Dosierung der Konditionierung zu finden, um einerseits die Niere in ihrer Funktion nicht zu zerstören und ein akutes Nierenversagen zu verhindern sowie andererseits trotzdem einen Therapieerfolg zu erlangen. Die Nierenfunktion wird heutzutage durch die gemessene oder errechnete glomeruläre Filtrationsrate bestimmt und definiert. Mittlerweile existieren einige Schätzformeln zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), die jeweils in individuellen Patientengruppen entwickelt wurden und damit nicht für jeden Patienten angewandt werden können (7). Jede Formel divergiert dabei in der Auswahl ihrer eingeschlossenen Parameter. Bei der Methodik der GFR-Messung wird unterschieden, welche Filtrationsmarker verwendet werden und ob deren Menge im Plasma, im Urin oder in beiden bestimmt wird. Die Nierenfunktion bzw. die GFR wird im klinischen Alltag hauptsächlich durch die Kreatinin-Clearance (24h-Sammelurin) beschrieben.

Ziel dieser Dissertation ist es die bestmögliche Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion bei Patienten vor allogener Stammzelltransplantation retrospektiv zu ermitteln. Hierzu werden die Werte der gesammelten Kreatinin-Clearance, die durch das Sammelnurin bestimmt wurden, mit den Ergebnissen der errechneten Clearance durch sieben verschiedene Schätzformeln verglichen. Dabei handelt es sich um folgende sieben Formeln: Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-Epi, BIS1, Fas, Lund-Malmö Original mit und ohne Lean Body mass. Ziel ist es ebenfalls für verschiedene Patientensubgruppen herauszufinden, welche Formel das realitätsgetreuste Ergebnis errechnet, um in Zukunft die Bestimmung der Clearance bzw. der GFR im klinischen Alltag einbinden zu können. Dabei wird insbesondere auf Alter, Geschlecht, Body mass Index, Diagnose, Konditionierung, Vorerkrankung der Niere sowie Nebendiagnosen wie Diabetes und Bluthochdruck geachtet und deren möglicher Einfluss geprüft. Zusätzlich werden die Ergebnisse mit aktueller Literatur verglichen.

2. Literaturdiskussion

2.1. Stammzelltransplantation

2.1.1. Allogene und autologe Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ist heutzutage die Standardtherapie für ein breites Spektrum an Patienten mit kongenitaler oder erworbener Störung des hämatopoetischen Systems, wie zum Beispiel SAA, oder malignen hämatologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel AML (8). Das Ziel der HSZT ist es, durch die Übertragung von Stammzellen eines Spenders mittels intravenöser Transfusion auf einen Erkrankten dessen blutbildendes System zu regenerieren und zu ersetzen (9). Undifferenzierte, pluripotente Stammzellen sind in der Lage, alle Zellen des Blutes zu regenerieren (10). Man unterscheidet zwischen der allogenen Stammzelltransplantation, wobei das Mark von einem genetisch unterschiedlichem, zweitem Individuum auf den Empfänger übertragen wird und der autologen, bei der die Stammzellen vom Empfänger selbst stammen (10). Die Autologe HSZT wird hauptsächlich beim Multiplen Myelom als Primärtherapie und als Rezidivbehandlung bei malignen Lymphomen angewandt (11). 2012 wurden 60 000 Patienten weltweit transplantiert, die Tendenz steigt (8). Bis heute sind es schätzungsweise über 1,4 Millionen Transplantationen, die weltweit durchgeführt wurden und circa 70 000 Patienten werden aktuell (Stand 2019) behandelt, die Hälfte davon in Europa (12).

1939 wurde erstmals eine Knochenmarkstransfusion einem Patienten mit aplastischer Anämie verabreicht (13). Über die allererste allogene HSZT wurde von E. Donnall Thomas 1957 im „New England Journal of Medicine“ berichtet. Da jedoch die humanen Leukozytenantigene noch nicht bekannt waren, wurden Spender und Empfänger nicht aufeinander abgestimmt und alle 54 Patienten der Studie starben 100 Tage nach Tx (14). In den 1960ern wurden Methoden entwickelt, die es erlaubten, humane Leukozytenantigene zu identifizieren, was das Übereinstimmen von Spender und Empfänger ermöglichte (15). Im Jahre 1979 konnte Thomas dann erstmals einen Erfolg mit einer Heilungsrate von 50% bei AML Patienten melden (16). Die erste Transplantation von einem HLA übereinstimmenden und nicht verwandten Spender im Rahmen einer Studie von Hansen und Kollegen aus dem Jahre 1980 war ein weiterer Durchbruch für die HSZT (17).

2.1.2. Spenderauswahl

Bei der Spenderauswahl müssen die Histokompatibilitätsantigene, dazu gehören HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1, zwischen einem potentiellen Spender und dem Empfänger überprüft werden (18). HLA sind Gene im Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) und spielen eine wichtige Rolle bei Krankheit und Immunabwehr (19). Allgemein wird für jeden Patienten ein Spender gefunden, da Spender mit einem HLA-Mismatch und HLA-haploidentischen Familienspender akzeptiert werden (9). Transplantate zwischen HLA-identischen Geschwistern erzielen dabei die besten Ergebnisse (20). Sollte es mehrere HLA-kompatible Spender geben, können zusätzliche Kriterien in Betracht gezogen werden: CMV-Durchseuchung, Geschlecht des Spenders, Anzahl von Schwangerschaften und Transfusionen des Spenders sowie die Blutgruppenkompatibilität von Spender und Empfänger (9). Heute gibt es drei häufig verwendete Entnahmestellen der Stammzellen: Knochenmark, peripheres Blut (PBSC) und Nabelschnurblut (21). Die am häufigsten verwendete Variante ist aktuell die Nutzung von peripheren Bluts als Stammzellquelle (22). PBSCs sind gekennzeichnet durch ein schnelleres Engraftment, aber ebenfalls – verglichen mit Knochenmark – mit einem erhöhten Risiko einer chronischen GVHD belastet (21, 23). Ein Vorteil des Knochenmarks als Entnahmestelle ist, dass es bei dringenden Fällen schnell gewonnen werden kann, da es keiner Vorbehandlung bedarf (21).

2.1.3. Indikationen

2.1.3.1. Akute Leukämien

Akute Leukämien (AML und ALL) sind eine heterogene Gruppe neoplastischer Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Sie entstehen durch neoplastische Transformation und Proliferation hämatopoetischer Stammzellen oder früher Vorläuferzellen der Hämatopoese. Dabei kommt es im Knochenmark zur Akkumulation (10). Die akuten Leukämien machen ca. 1% aller neoplastischen Erkrankungen aus. Bei Erwachsenen sind 80% der akuten Leukämien vom myeloischen Typen (AML), 20% gehören zur lymphatischen Leukämie (ALL) (10). Die Inzidenz der ALL beträgt 2-3:100 000 und wird mit zunehmendem Alter seltener. Bei den über 50-Jährigen beträgt der Anteil der ALL an den akuten Leukämien weniger als 5%, während Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (10). Die Indikation einer allogenen Stammzelltransplantation ist bei Erwachsenen mit ALL und schlechter Prognose (Faktoren t(9;22) oder t(4;11)), oder einer langsamen Antwort auf die Induktionschemotherapie gegeben (21).

AML ist hauptsächlich bei älteren Patienten mit einem medianen Alter von 69 Jahren vertreten (24). Im Vergleich zu morphologischen und zellbildenden Subtypen ist sie eine klinisch und biologisch heterogene Erkrankung mit unterschiedlichem klinischem Auftreten (25). Ihre Unterteilung erfolgt nach WHO-Klassifikation (26). Pathophysiologisch ist nicht nur die Proliferation klonaler myeloischer Zellen, sondern auch die Beobachtung der verschiedenen zytogenetischen Aberrationen ausschlaggebend für die AML (26). Die verschiedenen Translokationen oder Inversionen werden in der WHO-Klassifikation als eigene Entitäten betrachtet. Die konventionelle Behandlung der AML hat zwei Phasen, namentlich der Induktionstherapie und der Konsolidierungstherapie, die die Stammzelltransplantation für Hochrisiko-Patienten beinhaltet (25). Eine allogene HSZT kann bei Patienten in erster Kompletter Remission (CR), hohem oder intermediärem Risiko oder bei Patienten, die nach erster Induktionstherapie keine CR erreichen sowie bei Patienten mit fortgeschrittener AML bei frühem Rezidiv durchgeführt werden (21).

2.1.3.2. Myeloproliferative Neoplasien

Bei myeloproliferativen Neoplasien (MPN) hat sich heute als einzige kurative Therapieoption die allogene HSZT herausgestellt (21). Zu den MPN gehört nach aktueller WHO-Klassifikation (Revision 2016) eine Gruppe von Erkrankungen:

- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische Neutrophilenleukämie, Polycythaemia vera (PV)
- primäre Myelofibrose (PMF)
- essentielle Thrombozythämie (ET)
- chronische Eosinophilenleukämie
- not otherwise specified (NOS)
- myeloproliferativen Neoplasien
- unklassifizierbar (MPN,0) (27, 28)

Die allogene Stammzelltransplantation ist für transplantationsfähige MF Patienten mit hohem oder intermediate-2 Risiko-Score, für Patienten mit intermediate-1 Risiko-Score, die refraktär sind, eine Transfusions-abhängige Anämie haben und über 2% Blasten im peripheren Blut verfügen, eine negative Zytogenetik oder Hochrisikomutationen aufweisen, indiziert (29). Die einzige kurative Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) sowie PV, ET und MF bleibt die allogene

Stammzelltransplantation. Sie wird jedoch lediglich bei Hochrisikopatienten sowie bei vorherigem Therapieversagen eingesetzt (30). Die allogene HSZT wird bei MPN ebenfalls kaum noch verwendet, da mit der Therapieoption der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren langfristige Erfolge erreicht werden konnten (31). Bei PV-, ET- und MF-Patienten werden je nach Risikoprofil unterschiedliche palliative Therapieansätze empfohlen. Während die Therapie mit Hydroxycarbamid oder Interferon-alpha zum primären Ansatz zählt, gehört Ruxolitinib (JAK1/2-Inhibitor) mittlerweile zum sekundären Therapieansatz (29). Neben der Linderung von Krankheitssymptomen wird die Therapie mit Ruxolitinib außerdem mit einem verlängerten Überleben assoziiert (30).

2.1.3.3. Myelodysplastisches Syndrom

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind sowohl durch dysplastische Blut- und Knochenmarkzellen, als auch mit einer hämatopoetischen Insuffizienz gekennzeichnet (32). Sie zählen zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen und sind zusätzlich durch ein erhöhtes Risiko der Entstehung einer AML charakterisiert (32). Eingeteilt werden sie nach Risiko durch das International Prognostic Scoring System (IPSS) und der WHO. Eine Stammzelltherapie stellt die einzig kurative Therapieoption dar und wird bei Patienten mit intermediärem sowie hohem Risiko angeboten (33).

2.1.3.4. Lymphome

Maligne Lymphome können in Hodgkin Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eingeteilt werden. Lymphome werden standardmäßig mittels konventioneller Chemotherapie und gegebenenfalls autologer HSZT bei Rezidiv behandelt. Bevorzugt wird eine Kombinationstherapie aus kurzer Chemotherapie mit anschließender Involved-Field-Radiotherapie (F-RT) durchgeführt (34). Erst bei erneutem Rezidiv oder refraktären Lymphomen wird die allogene HSZT als Salvage-Therapie verwendet (21). 2017 wurden nach der European Bone Marrow Transplant (EBMT) 8.000 autologe HSZT und 4000 allogene HSZT der 40.000 insgesamt stattgefundenen HSZT bei Lymphomen durchgeführt (35).

2.1.3.5. Multiples Myelom

Das Multiple Myelom (MM) ist eine hämatologische Erkrankung, die hauptsächlich bei älteren Patienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren auftritt (36). Die Therapie wird nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) eingeteilt (37). Hauptsächlich erfolgt die Behandlung des MM medikamentös und bei jüngeren

Patienten auch mit Melphalan als Hochdosistherapie und autologer HSZT. Für eine allogene HSZT sollten Patienten mit Hoch-Risiko-Myelom, nach Rückfällen nach Behandlung mit neuartigen wirkstoffbasierten Therapien oder nach frühem Rezidiv nach autologer HSZT in Betracht gezogen werden (38).

2.1.3.6. Sonstige Indikationen

Die allogene Stammzelltransplantation ist obendrein die einzig kurative Therapieoption bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), eine seltene klonale Blutbildungsstörung (39). Bei schwerer aplastischer Anämie (SAA), einer seltenen heterogene Störung des blutbildenden Systems, ist die Therapie der Wahl bei jungen, neu diagnostizierten Patienten ebenfalls eine allogene HSZT (40). Auch refraktäre, metastasierende solide Tumoren wie zum Beispiel Nieren-, Ovarien und Colonkarzinome, werden im Rahmen von klinischen Studien mittels allogener HSZT nach reduziertem Konditionierungsregime (RIC) behandelt (41).

2.1.4. Konditionierung

Der Stammzelltransplantation geht eine chemotherapeutische Behandlung vor, die sogenannte Konditionierungstherapie, die auch oft mit einer Strahlentherapie (TBI) kombiniert wird. Sie verfolgt drei Ziele: eine Immunsuppression des Empfängers zur Sicherung des Engraftments, eine antileukämische Wirkung zur Eliminierung maligner Zellen und die Myeloablation (2). Bei gutartigen Erkrankungen des Knochenmarks sollen pathologische oder fehlende Stammzellen des Patienten durch gesunde ersetzt werden, indem für diese Platz geschaffen wird. Es werden mehrere Konditionierungsprotokolle unterschieden: hochdosierte myeloablative Konditionierungen (MAC), Nicht-myeloablative- (NMAC) und dosisreduzierte Konditionierungsregime (RIC) (2, 11).

Die Myeloablative Konditionierung beinhaltet alkylierende Substanzen mit oder ohne TBI. Dazu gehören beispielsweise die Kombination aus Busulfan mit Cyclophosphamid oder Cyclophosphamid mit TBI. Die MAC wird mit einem schnellen Engraftment, jedoch auch mit einer hohen Toxizität sowie hoher behandlungsbedingter Mortalität assoziiert (2, 42). Nach der Definition für die MAC der Arbeitsgruppe von Bacigalupo et al. beinhaltet diese ein durch die Verabreichung einer Kombination von Wirkstoffen nach ein bis drei Wochen hervorgerufene Panzytopenie sowie eine Myeloablation. Es handelt sich dabei um eine langanhaltende, irreversible Panzytopenie, die ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation tödlich verläuft (42).

Die Nicht-myeloablative Konditionierung wird mit einer geringeren Hämatotoxizität assoziiert, bei der nur eine kurze Zytopenie erreicht wird und eine Stammzelltransplantation nicht zwingend notwendig ist, um die Blutbildung wiederherzustellen (2, 42). Der Grund hierfür ist das mögliche Auftreten einer autologen hämatopoetischen Rekonstitution (2).

Das Flamsa-Protokoll zählt zu den NMA-Konditionierungsregimen. Dieses Protokoll kombiniert eine Aplasie-induzierende Chemotherapie, die aus Fludarabin, Cytarabin und Amsacrin besteht mit einer anschließenden Konditionierung aus TBI mit Cyclophosphamid oder Busulfan (43). Dieses Konditionierungsprotokoll wird vorwiegend bei Hochrisiko-AML oder refraktärer AML eingesetzt (44).

Dosis-reduzierte Konditionierungsregime können weder der MAC noch der NMAC zugeordnet werden. Sie sind durch eine prolongierte Panzytopenie gekennzeichnet. Nach der Konditionierung sollte ein Stammzellentransfer durchgeführt werden (2, 42).

Bis Ende der 1990er wurde ausschließlich die hochdosierte myeloablative Konditionierung verwendet, die mit einer hohen Toxizität und dadurch erhöhter Morbidität und Mortalität nur für Patienten unter 55 Jahren sowie Patienten ohne Organeinschränkungen indiziert war (11). Seitdem die Reduced-intensity Konditionierung eingeführt wurde, vermehrte sich die allogene HSZT als kurative Therapieoption immens. Das liegt hauptsächlich daran, dass die RIC die Indikation der HSZT erweiterte. Die RIC machte es möglich, Patienten trotz Komorbiditäten und reduzierten Allgemeinzustands mit einer HSZT zu behandeln (45). Bis zu einem Alter von 70 Jahren können solche dosisreduzierten Transplantationen erfolgreich eingesetzt werden (11). Da das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der hämato-onkologischen Diagnose mit AML, CML, CLL, Non-Hodgkin Lymphomen und MM zwischen 65 und 70 Jahren liegt, konnte vorher nur die Minderheit der Patienten von der HSZT profitieren (46). Vorteile der RIC sind zusammenfassend eine geringere Toxizität und dadurch eine breitere Indikationsstellung. Trotz reduzierter Dosis zeigte sich außerdem ein vollständiges Engraftment. Nachteilig sind hingegen die höhere Rezidivrate und Infektanfälligkeit anzumerken (46, 47). Das Ziel der RIC ist dabei weniger die Eradikation der erkrankten Zellen, sondern vielmehr die Immunsuppression, um das Engraftment der transplantierten Zellen zu ermöglichen. Außerdem ist der Graft-versus-tumor-effect durch die Spenderzellen der primär erwünschte Effekt bei non-myeloablative Transplantation (48).

Die Dosierungsprinzipien der Zytostatikatherapie werden an jeden Patienten individuell angepasst. Dazu werden die hämatologischen Parameter, der Allgemeinzustand, das Alter des Patienten sowie die Organfunktion, besonders von Niere und Leber sowie das Toxizitätsprofil des Medikaments (der Chemotherapie), Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und qualitätssichernde Maßnahmen betrachtet (9). Ziel ist es, trotz der Dosisanpassung einen Therapieerfolg zu erreichen. Um auf die Nierenfunktion (weiteres dazu in Kapitel 2.2.) einzugehen, wird zum Beispiel bei einer Kreatinin-Clearance von 10-60 ml/min eine 50-75% Dosierung empfohlen, wobei bei einer Clearance von unter 10 ml/min 50-25% der Solldosis verabreicht werden sollte. Beträgt die Clearance über 60 ml/min bleibt die Dosierung bei den vollen 100% (9). Einige Protokolle, wie zum Beispiel Nabelschnurblut-Transplantate sowie Transplantate für nicht-maligne Ursachen, schließen Patienten mit einer GFR von unter 60 ml/min wegen der hohen Dosis von Calcineurin-Inhibitoren als Prophylaxe gegen GVHD in den ersten 30 Tagen nach Tx aus. Ohne die genaue Beurteilung der Nierenfunktion besteht das Risiko, dass Medikamente über- oder unterdosiert werden und Patienten gegebenenfalls bei bestimmten Protokollen abgelehnt werden, wenn die geschätzte GFR unter 60 ml/min für 1,73m² liegt (49). Speziell betreffend die Konditionierungsprotokolle in unserer Studie wird nach folgenden Richtlinien die Dosis der Chemotherapeutika angepasst. Sie orientieren sich an der festgelegten Dosismodifikation der internen SOP der III. medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz und der Klinikapotheke. Bei einer Krea-Clearance zwischen 50-10ml/min wird die Dosis von Cyclophosphamid im Rahmen von MAC auf 75% reduziert. Eine Krea-Clearance unter 10ml/min stellt hierbei eine 50%ige Reduktion der Cyclophosphamid-Dosierung dar. Cytarabin ist Teil des Flamsa-Protokolls und wird bei einer Krea-Clearance zwischen 70-30ml/min um 50% der Dosis reduziert. Bei einer Krea-Clearance unter 30ml/min ist die Behandlung mit Cytarabin bereits kontraindiziert. Bezüglich der RIC Patienten sowie der Flamsa Patienten wird bei dem Chemotherapeutikum Fludarabin die Dosis bei einer Krea-Clearance von 40-70ml/min auf 75%, bei 40-10ml/min auf 50% angepasst und ist bei unter 20ml/min kontraindiziert.

2.1.5. Mortalität nach Tx/Todesursachen

Die Todesursachen nach allogener Stammzelltransplantation, die hauptsächlich während der ersten zwei Jahre auftreten, sind meistens Rezidive, akute oder chronische GVHD oder Infektionen (50). Zusätzlich spielen Komplikationen der Leber, Nieren und Lungen bei der hohen Mortalität nach allogener HSZT eine Rolle, die allerdings durch

Änderungen der Praxis und Fortschritte der Transplantationstechnik verringert werden konnten (51, 52). In der Studie von Gooley et al. wurde die Mortalität und deren Zusammenhang mit den oben genannten Komplikationen untersucht. Auffällig war die signifikant geringere akute Nierenschädigung in der Patientenkohorte von 2003-2007 verglichen mit den jeweiligen Kreatinin-Werten der Kohorte von 1993-1997 (51). Das Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) veröffentlichte die Todesursachen nach allogener HSZT in den Jahren 2015 und 2016. Dabei wurde einmal der Todeszeitpunkt innerhalb der ersten 100 Tage nach Tx und ein anderes Mal ab 100 Tagen nach Tx betrachtet. Mit 29% war das Rezidiv die führende Todesursache in der Gruppe, bei der der Tod innerhalb der ersten 100 Tage nach Tx auftrat. Gleichzeitig war die führende Ursache in der zweiten Gruppe ebenfalls die Grunderkrankung, allerdings mit fast zweifachem Anteil (57%). Ebenfalls traten vor allem Infektionen (<100d: 19%; >100d: 11%) und Organversagen (<100d: 19%; >100d: 8%) auf (53).

Durch die Einführung der nicht-myeloablativen- und dosisreduzierten Konditionierungen konnte insgesamt eine 50%ige Reduktion der behandlungsbedingten Mortalität erreicht werden (54).

2.1.6. ANV nach Tx

Nach allogener Stammzelltransplantation kann es zu vielerlei Komplikationen kommen, die frühzeitig oder verzögert auftreten können und unter anderem durch die vorangegangene Konditionierung entstehen (55). Die Hauptkomplikation in Form der Graft versus Host Disease (GvHD) wird durch T-Lymphozyten des Spenders hervorgerufen, die den Empfänger bzw. sein Gewebe als fremd erkennen und eine immunologische Abwehrreaktion gegen die Gewebe des Empfängers auslösen (10). Die GvHD trägt hauptsächlich zu der hohen Mortalität und Morbidität bei (56). Sie tritt in zwei unterschiedlichen Formen auf: als akute und als chronische GvHD. Die akute GvHD tritt meist innerhalb der ersten 100 Tage nach der HSZT auf und manifestiert sich hauptsächlich an der Haut, dem Gastrointestinal-Trakt und der Leber (57). Dabei werden inflammatorische Zytokine ausgeschüttet, Antigen präsentierende Zellen aktiviert und die Zielzellen in der Haut, im Gastrointestinal-Trakt und in der Leber durch zytotoxische T-Lymphozyten zerstört (58).

Eine andere häufig auftretende und zu berücksichtigende Komplikation ist das akute Nierenversagen (ANV), das mit einer Inzidenz von 20-73% nach HSZT auftritt und mit

einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert wird (3). Das ANV wird durch verschiedene Kriterien definiert. Die jeweiligen Stadien werden durch die Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage (RIFLE) Klassifikation, das Acute Kidney Injury Network (AKIN) und die Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Organisation unterschiedlich definiert (59).

Die akute GvHD ist als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines ANV zu nennen (3). Für das Auftreten eines ANV nach HSZT sind jedoch mehrere Faktoren ursächlich. Dazu zählen die akute GvHD, die venöse okklusive Leberkrankheit, die Einnahme von Calcineurin Inhibitoren, virale Infektionen, Hypovolämie durch Diarrhö, Erbrechen und Sepsis sowie akute Tubulusnekrose und interstitielle Nephritis (59). Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die Konditionierung und die Art der Stammzelltransplantation (4). Während bei autologer HSZT die Inzidenz des ANV bei nur 10% liegt, sind es bei allogener HSZT mit RIC 50% und mit myeloablativer Konditionierung bis zu 73%. In Bezug auf den zeitlichen Verlauf und den Zeitpunkt des Auftretens eines ANV liegt einer Studie von Hingorani aus 2016 zufolge der Mittelwert für den Beginn des ANV zwischen 33 und 38 Tagen nach Transplantation (60). Weitere Studienergebnisse zeigen eine Inzidenz des ANV bei autologer HSZT von 12-52%, nach nicht-myeloablativer Konditionierung von 29-54% und der höchsten Inzidenz bei Patienten nach myeloablativer allogener HSZT von 50% hin bis zu 91% (4). Sowohl die erhöhte Schwere als auch das frühe Auftreten von ANV (innerhalb der ersten 30 Tage nach Tx) sind mit einer gesteigerten Mortalität und einem geringeren Overall Survival assoziiert (61). Das ANV ist ein Risikofaktor bezüglich des Overall Survivals und des Auftretens einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) nach HSZT. CKD ist eine zunehmende Komplikation, da immer mehr Patienten transplantiert werden und sich das Überleben allgemein verbessert (6). Somit ist das Verhindern des Auftretens von ANV wichtig, damit einerseits die Mortalitätsrate sinkt und andererseits das Leiden an einer CKD nach Tx vermieden wird (48).

Um die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs zu erhöhen, ist es wichtig eine genaue Abklärung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses eines Individuums vorzunehmen, um damit die Entscheidungsfindung bezüglich einer HSZT verbessern zu können (62). Die Bestimmung der Nierenfunktion vor allogener HSZT ist hierbei ein wesentlicher Faktor zur Abschätzung des individuellen Risikos bezüglich Mortalität sowie Früh- und Spät-komplikationen.

Das Nierenversagen wird in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert. Beispielsweise wird es als akute Abnahme der GFR $\geq 50\%$ oder durch mindestens eine Verdopplung des Serumkreatinins beschrieben. Eine Studie von Zager et al. analysierte bei einer Patientenkohorte von 272 Patienten mit primären hämatologisch malignen Erkrankungen, dass bei 53% der Patienten nach Transplantation ein Nierenversagen auftrat und dies im Mittel nach 14 Tagen geschah (63). In einer anderen Studie von Parikh und Kollegen ergab die Inzidenz des ANV über 92% bei einer Kohorte von 88 Patienten, die allogene HSZT erlangten (64). Diese Ergebnisse beziehen sich auf Studien mit myeloablativer Konditionierung. Chirag R. Parikh et al. verglichen in einer retrospektiven Studie mit 140 Patienten nach myeloablativer und 129 Patienten nach non-myeloablativer Konditionierung das Auftreten von akutem Nierenversagen. Der Schweregrad des ANV wurde in vier Stufen (bezüglich des Anstiegs im Serumkreatinin) in den ersten 100 Tagen nach HSZT eingeteilt. Die Mortalität wurde nach 100 Tagen und nach einem Jahr betrachtet. Zu beachten ist, dass die Patienten nach RIC signifikant älter waren (40% über 55J) und zusätzlich vermehrte Komorbiditäten vor Tx aufwiesen. Trotz alledem war bei den MAC-Patienten die Inzidenz von schwerwiegenderem ANV höher. Ferner war die Non Relapse Mortality (NRM), also die therapiebedingte Mortalität, ebenfalls höher in der MAC-Gruppe (65). Ein Nierenversagen trat in knapp über 40% der RIC-Patienten innerhalb von drei Monaten nach Tx auf – um einiges seltener als bei der MAC-Gruppe. Außerdem trat das ANV bei den Patienten mit RIC durchschnittlich 26-60 Tage später auf, als bei den MAC-Patienten (48). In der Studie von Canet E et al. war das ANV, das nach den Richtlinien der KDIGO definiert wurde, mit 28% nach Atemversagen und Schock auf Platz drei der Hauptgründe für die Verweisung auf Intensivstation. Ein akutes Nierenversagen der Stufe drei war mit einer schlechten Prognose von nur 19% Überleben assoziiert (66).

2.1.7. Risikofaktoren einer Nierendysfunktion

Zur Ätiologie der Nierendysfunktion gehören potentiell: Sepsis, Hypotonie, nephrotoxische Antibiotika und die Chemoradiotherapie. Speziell bei der allogenen HSZT hängt das Zusatzrisiko mit der Graft-versus-Host-disease und Cyclosporin A Immunsuppression Therapie zusammen (67).

Zu den Risikofaktoren gehören im Allgemeinen: Sepsis, Lebervenenverschlusskrankheit (VOD), thrombotisch-thrombocytopenische Purpura (TTP), akute GvHD, CMV und nephrotoxische Medikamente wie Amphotericin B und Cyclosporine (68). Um das ANV dieser Patienten zu kontrollieren sollten die genannten Risikofaktoren soweit möglich

vermieden werden. Das beinhaltet folglich die Verwendung von RIC, ein enges Monitoring der nephrotoxischen Medikamente sowie die Verwendung von alternativen Antimykotika und Antibiotika zur Prophylaxe gegen Infektionen (3).

2.2. Nierenfunktion

2.2.1. Glomeruläre Filtrationsrate

Um die Nierenfunktion bestimmen zu können, ist heutzutage die weltweit beste Methode die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. Dabei kann die GFR gemessen oder geschätzt werden (69). Die GFR wird definiert als das Volumen, welches durch die Kapillaren in der Bowman Kapsel pro Zeiteinheit gefiltert wird (70). Es ist dabei unmöglich die GFR direkt zu messen und somit kann die „wahre“ GFR nicht mit Sicherheit bestimmt werden (71). Um Messungen so genau wie möglich zu machen, ist es wichtig, zwischen exogenen und endogenen Filtrationsmarkern zu unterscheiden. Exogene Filtrationsmarker sind Substanzen, die dem Körper verabreicht werden, um Clearance Messungen vorzunehmen. Beispiele dafür wären Inulin oder Cystatin C. Endogene Filtrationsmarker, wie zum Beispiel Kreatinin, werden im Körper relativ konstant generiert. Die Konzentration von Kreatinin im Serum wird für die Schätzung gemessen (71, 72). Die Clearance (ml/min) ist festgelegt als die Menge oder das Volumen eines gelösten Stoffes, das aus dem Plasma pro Zeiteinheit entfernt wird (73). Die Filtration der Niere ist abhängig von der Differenz von hohem und niedrigem Blutdruck, welcher durch die afferenten und die efferenten Arteriolen erzeugt wird (74). Die Clearance einer Substanz entspricht nur dann der GFR, wenn dieser Stoff frei filtriert, weder sezerniert, noch resorbiert und synthetisiert oder von den Tubuli metabolisiert und die Nierenfunktion nicht verändert wird (75, 76).

2.2.2. Kreatinin-Clearance

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatins und Phosphokreatins aus dem muskulären Stoffwechsel und wird relativ kontinuierlich von der Muskelmasse abhängig produziert (77). Kreatinin ist somit ein endogener Filtrationsmarker. Erstmals 1937 wurde von Popper & Mandel vorgeschlagen, das endogene Kreatinin zu messen (78). Die Kreatinin-Bildung ist abhängig vom Alter und nimmt mit steigendem Alter, bedingt durch den Abbau der Muskelmasse, ab. Es wird in der Niere glomerulär filtriert und zu 15% tubulär sezerniert (79). Aufgrund dessen wird die Kreatinin-Clearance zu circa 10-20% überschätzt (70). Die Muskelmasse und die tägliche Eiweißaufnahme können die Messergebnisse des Kreatinins stark beeinflussen und da diese Charakteristika

gerade bei onkologischen Patienten variieren, kann hiermit das Ergebnis der GFR beeinflusst werden (80).

Zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance wird über einen Zeitraum von 24 Stunden Urin gesammelt, das sogenannte Sammelurin, um die Kreatininkonzentration im Urin zu bestimmen. Zusätzlich muss die Konzentration des Kreatinins im Serum bestimmt werden. Fehler können beim Urin-Sammeln vielfach auftreten und in einer zu hoch eingeschätzten GFR resultieren (69). Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt berechnet:

$$C \text{ (ml/min)} = \frac{U \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}{SKr \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)} \times \frac{Uvol \text{ (ml)}}{t \text{ (min)}} \times \frac{1.73^2}{KO \text{ (m}^2\text{)}} \quad (81).$$

2.2.3. Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz bedeutet, dass die Niere in ihrer Funktion erheblich eingeschränkt ist und daran scheitert, alle harnpflichtigen und stickstoffhaltigen Substanzen auszuscheiden. Dadurch kommt es zu einer Thrombozytopenie (82). Das akute Nierenversagen hat eine breite Ätiologie und ruft vielerlei Symptome hervor, welche durch hohe Mortalität und schlechten Heilungsverlauf charakterisiert sind. Die Inzidenz- und Mortalitätsraten von Patienten mit akutem Nierenversagen sind auf Intensivstation sehr hoch (83). Abhängig vom jeweiligen Patientenkollektiv beträgt die Inzidenz von Patienten mit ANV auf Intensivstationen zwischen 3 und 30% (84-86). Nach Definition der KDIGO-Leitlinie liegt ein akutes Nierenversagen vor, wenn mindestens eines der drei folgenden Kriterien erfüllt ist: erstens der Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3mg/dl innerhalb von 48h, zweitens der Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das 1,5-Fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen oder zuletzt der Abfall der Urinausscheidung auf weniger als 0,5ml/kg Körpergewicht pro Stunde für mindestens sechs Stunden (87).

2.2.4. Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion, geschätzte GFR

Die gemessene GFR (mGFR) bleibt aktuell als der Referenzstandard bestehen. In den letzten 20 Jahren gab es allerdings große Fortschritte bei der Bestimmung der geschätzten GFR (eGFR) (88). Die aktuellen KDIGO 2012 Leitlinien empfehlen die GFR mit Hilfe der Schätzung mittels Serumkreatinin als Test der ersten Wahl und anschließend die Verwendung von Cystatin C oder der gemessenen GFR als Bestätigungstest (76). Die Kreatinin basierten Schätzformeln beinhalten das Alter, das Geschlecht, die Rasse und/oder das Gewicht des Patienten als physiologische Faktoren, damit die Kreatinin-Bildung durch den Einfluss von Muskelmasse oder Ernährung berücksichtigt

werden kann (76). Im Folgenden werden alle sieben Schätzformeln beschrieben und aktuelle Studienergebnisse bezüglich ihrer Genauigkeit angegeben. Die GFR wird bei allen folgenden sieben Schätzformeln auf Basis der Serumkreatininkonzentration ermittelt.

2.2.4.1. Cockcroft-Gault (CG)

Diese Schätzformel wurde 1976 mit dem 24h-Sammelurin als Goldstandard publiziert und ist somit die älteste existierende Schätzformel (74). Es nahmen 249 Männer im Alter von 18-92 Jahren bei dieser Studie teil (74). Die Formel berücksichtigt dabei das Gewicht (kg) sowie das Geschlecht des Patienten. Wenn der Patient weiblich ist, wird die Kreatinin-Clearance aufgrund der geringeren Muskelmasse bei Frauen mit dem Faktor 0.85 multipliziert (89). Die Cockcroft-Gault-Gleichung ist vor allem bei einer Serumkreatininkonzentration im Normbereich nützlich. Oft kommt es jedoch zu Überschätzungen der GFR. Bei Patienten mit Übergewicht (>100kg) wird die Kreatinin-Clearance zu hoch und bei Patienten über 75 Jahren zu niedrig eingeschätzt (81). In einer Studie von Froissart et al. wurde die gemessene Clearance über den Sammelurin mit der geschätzten Clearance durch die CG- und die MDRD-Formel bei einem Patientenkollektiv von 2095 Europäern, das Patienten mit und ohne CKD beinhaltete, verglichen. Die CG-Formel schnitt dabei ungenauer ab als die MDRD-Formel, und das vorrangig bei Patienten unter 65 Jahren und einer GFR unter 60 ml/min per 1,73m² (CG-Formel siehe Kapitel 3.2.) (90).

2.2.4.2. Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD)

Levey und Kollegen entwickelten 1999 die MDRD-Formel zur Bestimmung der GFR, bei deren Studie 1628 Patienten teilnahmen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 50,6 ±12,7 Jahre. Es wurde herausgefunden, dass das Serumkreatinin bei Männern, verglichen mit dem der Frauen, signifikant höher war und außerdem die Hautfarbe eine Rolle spielte. Das Serumkreatinin war bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe höher als bei Personen mit weißer Hautfarbe. Als Goldstandard zur Entwicklung der Formel wurde Iothalamat und Iohexol benutzt (91). Im Gegensatz zur Cockcroft-Gault-Gleichung ist die Limitation der MDRD-Formel das normale Serumkreatinin, bei der die Formel zu niedrige Werte berechnet. Bei einer GFR kleiner 60 ml/min ist sie wiederum einsetzbar (81). In einer Studie von Poggio und Kollegen wurden die MDRD- mit der CG-Formel und der gemessenen Iothalamat-GFR bei Patienten mit CKD und potentiellen Nierenspendern verglichen. Hierbei hatte die MDRD-Formel die besseren

Ergebnisse in der Gruppe der Patienten mit einer GFR unter 60 ml/min pro 1,73m² sowie bei den Patienten mit CKD und Diabetes. Im Gegensatz dazu schnitt die MDRD-Formel in der Gruppe der Nierenspender schlechter ab als die CG-Formel (92).

2.2.4.3. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-Epi)

„The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ wurde 2009 anhand einer Gruppe von 8254 Personen im mittleren Alter von 47 Jahren mit Iothalamat und Iohexol als Goldstandard entwickelt. Diese Formel teilt Patienten in Kategorien ein: schwarz weiblich, schwarz männlich, nicht schwarz weiblich und nicht schwarz männlich (73). Levey und Kollegen verglichen dabei die CKD-EPI-Formel mit der MDRD-Formel und kamen zu dem Ergebnis, dass erstere besser abschnitt und zwar besonders bei höheren GFR-Werten (91). Verglichen mit der MDRD-Formel zeigt die CKD-EPI-Formel den Vorteil, dass diese auch bei einer GFR über 60ml/min nicht unterschätzte (81). In den Leitlinien der KDIGO 2012 wird die CKD-EPI-Formel sogar als Standard empfohlen (93). 2016 untersuchte Hafeez et al. ebenfalls die Genauigkeit der geschätzten GFR durch die MDRD-, CG- und CKD-EPI-Formel im Vergleich zu den Ergebnissen der Clearance des 24h-Sammelurins bei 207 potentiellen Nierenspendern. Mit 78,2% Genauigkeit schnitt die CKD-EPI-Formel mit Abstand am besten ab (MDRD: 48,8%, CG: 41,5%) (94).

2.2.4.4. Berlin Initiative Study (BIS1)

Die BIS1-Formel wurde speziell für ältere Patienten mit einem Mittelwert von 78 Jahren (jeder über 70J) entworfen. Sie wurde 2012 publiziert und bediente sich eines Kollektivs von 570 Personen mit Hilfe der Iohexol-Clearance als Goldstandard. Im Vergleich zu den anderen Schätzformeln hatte die BIS1 bei einer Studie von Schöffner und Kollegen von über 70-Jährigen die geringste Fehlklassifikation von 17,2%, gefolgt von der CKD-EPI-Formel mit 20,4% (95). In einer weiteren Studie von Oscanoa et al. wurde die BIS1-Formel mit der CKD-EPI-Formel in einer Kohorte von Patienten ab 60 Jahren verglichen. Das Ergebnis war eine höhere Genauigkeit der geschätzten GFR durch die BIS1-Formel im Gegensatz zu den Ergebnissen der CKD-EPI-Formel (96).

2.2.4.5. Full age Spectrum (Fas)

Die Fas-Formel wurde 2016 anhand einer Kohorte von 6870 Personen im Alter von 2 bis 100 Jahren, mit dem Ziel das ganze Altersspektrum abzudecken, entwickelt. Iohexol, Iothalamat und Inulin wurden als Goldstandard verwendet (81, 97). Die Fas-

Formel war bei einer Studie von Pottel und Kollegen akkurater (86,1%) als die CKD-Epi (81,8%) für ältere Erwachsene (70+) (97). Bei der Fas-Formel wird zusätzlich der sogenannte Q-Wert verwendet. Dieser ist der Median des Serumkreatin-Werts für eine Alters- und Geschlechts-spezifische gesunde Population, der von einer vorherigen Serumkreatinin-Referenzintervallstudie entnommen wurde. Der Q-Wert wurde an das Alter und die mediane Größe aus der belgischen nationalen Wachstumskurve angeglichen (97, 98).

2.2.4.6. Lund-Malmö (L-M)

Die originale Lund-Malmö-Formel wurde im Jahr 2007 publiziert und in einem Kollektiv 850 kaukasischer Schweden entwickelt. Als Goldstandard wurde Iohexol verwendet und das mittlere Alter betrug 60 Jahre. Zusätzlich wurde zwischen der L-M mit und ohne Lean Body Mass (LBM) unterschieden (99). Bei dem Vergleich der L-M- mit der CKD-EPI- und MDRD-Formel kam man zu dem Schluss, dass die Lund-Malmö-Gleichung bei der schwedischen Population gut funktioniert, jedoch nicht generell in der klinischen Praxis verwendet werden kann (100). Der Lean Body Mass, der eine Variable der zweiten L-M-Formel darstellt, wird aus Geschlecht, Körpergewicht und Größe errechnet und konnte dadurch die Performance der Lund-Malmö-Formel mit LBM von gewissen Subgruppen verbessern (siehe Kapitel 3.2.) (99). 2011 wurde von der gleichen Arbeitsgruppe eine neue L-M-Formel erstellt. Zwar konnte dadurch die Genauigkeit bei höheren GFR-Werten erlangt werden, gleichzeitig wurde jedoch die Performance bei geringeren GFR-Werten schlechter (100).

2.2.5. Exogene Filtrationsmarker

2.2.5.1. Inulin

Inulin gehört zu den exogenen Filtrationsmarkern. Es ist ein Polysaccharid aus Fructose und erfüllt insoweit alle oben genannten Kriterien (siehe Kapitel 2.2.1.) eines Filtrationsmarkers, doch ist seine Messung sehr mühsam (75). Diese Methode beinhaltet die Injektion mit Inulin und ist dadurch invasiv und außerdem zeitaufwendig und teuer (73). Sie gilt heutzutage aufgrund ihrer Genauigkeit dennoch als der „Goldstandard“ aller Filtrationsmarker.

2.2.5.2. Cystatin C

Cystatin C ist ein 13kDa Proteaseninhibitor mit einer geringeren Halbwertszeit als Kreatinin, der dadurch schneller Veränderungen der GFR aufzeigen kann. Dieser Marker

ist unabhängig von Muskelmasse und Proteinaufnahme. Hingegen ist es möglich, dass die Schilddrüsenfunktion sowie Kortikosteroide einen Einfluss auf ihn haben (80). Cystatin C wird von allen kernhaltigen Zellen gebildet, im Glomerulus frei filtriert, jedoch teilweise extra renal eliminiert und in den Tubuli katabolisiert (101). Tidman et al. vergleichen in einer Studie 2008 die Genauigkeit der Kreatinin-basierten und Cystatin C-basierten Formeln sowie gemischte Schätzformeln in einer Kohorte von Patienten in unterschiedlichen CKD Stadien miteinander. Dabei schnitten die alleinigen Kreatinin- und Cystatin C-basierten Formeln gemäß der KDIGO und der NF K/DOQI Richtlinien gleichermaßen gut ab. Außerdem stellte eine Formel, die beide kombinierte, eine größere Genauigkeit dar. Dabei handelte es sich um die Kombination der Mittelwerte der MDRD-Formel und der Orebro-Cystatin C-Gentian-Formel (siehe Anhang) (102).

2.2.6. Errechnete und gemessene GFR

Die Messung der GFR wird, wie bereits erwähnt, entweder direkt durch endogene Marker oder indirekt als Clearance von exogenen Filtrationsmarkern, die durch die Niere nur durch glomeruläre Filtration eliminiert werden, vorgenommen (71). Die akkuratesten Mittel zur GFR-Messung sind Inulin, EDTA, Technetium-99-Diethylentriaminpentaessigsäure, Iothalamat oder Iohexol. Da diese Messungen jedoch kosten- und zeitintensiv sind, ist deren klinischer Nutzen erheblich eingeschränkt (49). Die gemessene GFR ist aktuell noch der Goldstandard. In der Literatur verzeichnen aktuelle Studien hingegen gute Ergebnisse durch das Errechnen mittels Schätzformeln. In einer Studie von Kumar et al. wurden die Ergebnisse der Clearance des Sammelurins mit der errechneten Clearance durch die Formeln MDRD, CKD-EPI und Cockcroft-Gault in einer Kohorte von 91 Patienten verglichen. Deren Ergebnisse zeigten, dass die MDRD-Formel akkurater als die CKD-EPI- und die Cockcroft-Gault-Formel war. Damit war sie außerdem genauer beim Erkennen von CKD, der Bestimmung der Medikamentendosierung sowie zur Einschätzung der Prognose (90).

Zusammenfassend stellen die Schätzformeln je nach untersuchter Patientenkohorte eine gute Alternative zur Bestimmung der GFR dar, allerdings wird gerade die Clearance von älteren, adipösen und kritisch kranken Patienten oftmals überschätzt, weshalb das Formelergebnis nicht endgültig verlässlich erscheint (103). Welche Formel bei welcher Subpopulation funktioniert, muss aus diesem Grund in Studien validiert werden.

3. Patientenkollektiv und Methoden

3.1. Studienaufbau

Bei unserer ausgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Arbeit mit einer Stichprobengröße von n=198. Diese Patienten der Hämatologie und Onkologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz erhielten im Zeitraum von 2014 bis 2016 eine allogene Stammzelltransplantation. Der Nachbeobachtungszeitraum ging bis August 2017 und markierte somit den Datenschluss.

Für die Auswertung wurden einige Charakteristika der Patienten aus deren angelegten Patientenakten erfasst: Geschlecht, Rasse, Hautfarbe, Diagnose, Konditionierung, Größe des Patienten, Gewicht des Patienten, vorhandene Nierenerkrankung, Niereninsuffizienz als Komplikation, Diabetes, Bluthochdruck (RR), Kreatinin in mg/dl, Datum der Tx, die gesammelte Clearance, NI nach Tx und Todeseintritt mit Todesdatum. Aus den Laborbefunden wurden die Werte des Kreatinins im Plasma in mg/dl sowie des Kreatinins in g/d, Albumins und Eiweißes im Sammelurin entnommen. Des Weiteren wurden den Krankenakten die Sammelurinmenge und Sammelzeit jedes Patienten entnommen. Hierfür dienten die Daten aus der Routine-Versorgung, die das 24h-Sammelurin jedes Patienten vor Konditionierung unter stationären Bedingungen miteinschließt.

3.2. Datenerwerb und Methoden

Mit Hilfe von SAP konnte der Zugriff auf die Patientenakten hergestellt werden. Bei Patienten, die 2014 transplantiert wurden, konnten die zugehörigen Patientenakten durch Einforderung des Archivs eingesehen werden. Die Datenerhebung erfasste die oben genannten Merkmale. Durch die erhobenen Daten wurde das Alter bei Tx, der BMI und der LBM berechnet. Diese Parameter wurden mithilfe von Excel in einer Tabelle zusammengestellt.

Nr.	Geschlecht	Diagnose	Tx-Datum	Tx-Alter
1	m	AML	08.11.16	60,72
2	m	DLBCL	14.01.16	30,52
3	w	AML	21.01.16	61,53
4	w	AML	28.01.16	58,03
5	w	AML	28.01.16	42,09

6	m	AML	29.01.16	36,93
7	m	AML	02.02.16	47,80
8	m	MPN	05.02.16	63,31
9	m	AML	16.02.16	62,99
10	m	AILD	16.02.16	66,94
11	w	AML	19.02.16	72,27
12	w	MM	24.02.16	56,44
13	m	OMF	02.03.16	55,52
14	m	ALL	03.03.16	49,77
15	m	MDS	03.03.16	72,62
16	m	AML	10.03.16	57,53
17	m	DLBCL	24.03.16	27,64
18	w	ALL	30.03.16	41,62
19	w	AML	05.04.16	58,04
20	m	NHL	05.04.16	60,39
21	w	AML	12.04.16	46,22
22	m	AML	13.04.16	61,71
23	w	MDS	15.04.16	64,08
24	m	AML	27.04.16	63,03
25	w	AML	03.05.16	64,89
26	w	MDS	03.05.16	62,07
27	m	MDS	11.05.16	56,50
28	m	AML	12.05.16	66,83
29	w	M. Hodgkin	12.05.16	32,32
30	m	NHL	18.05.16	54,02
31	m	AML	19.05.16	66,36
32	m	MDS	24.05.16	51,92
33	m	ALL	02.06.16	35,74
34	m	MDS	02.06.16	50,66
35	m	AML	08.06.16	61,94
36	w	ALL	23.06.16	24,40
37	m	AML	07.07.16	61,01
38	m	CML	13.07.16	62,86
39	w	vSAA	18.07.16	27,45
40	m	NHL	22.07.16	64,91
41	m	OMF	27.07.16	67,32

42	w	MDS	28.07.16	56,47
43	w	AML	09.08.16	59,00
44	m	MDS	11.08.16	66,77
45	w	MCL	17.08.16	64,99
46	m	ALL	18.08.16	72,08
47	m	AML	30.08.16	50,17
48	w	MDS	31.08.16	61,29
49	m	MM	09.09.16	64,20
50	w	AML	09.09.16	39,74
51	w	AML	13.09.16	31,36
52	w	AML	14.09.16	68,32
53	m	ALL	15.09.16	31,88
54	w	AML	20.09.16	35,82
55	m	AML	22.09.16	70,95
56	w	AML	05.10.16	68,90
57	m	OMF	12.10.16	50,10
58	w	AML	14.10.16	54,65
59	w	ALL	19.10.16	68,51
60	w	MDS	25.10.16	48,28
61	m	AML	26.10.16	31,93
62	m	AML	28.10.16	55,18
63	m	MPN	08.11.16	50,24
64	m	CMML	17.11.16	55,45
65	m	AML	17.11.16	56,61
66	w	AML	22.11.16	22,86
67	m	MDS	07.12.16	64,50
68	m	AML	07.12.16	39,97
69	w	AML	13.12.16	43,75
70	m	MPN	21.12.16	71,13
71	w	vSAA	29.12.16	63,98
72	w	CLL	19.01.16	48,98
73	m	AML	24.02.16	42,62
74	m	AML	01.06.16	29,55
75	w	AML	15.06.16	56,88
76	m	MDS	21.06.16	56,16
77	m	AML	10.08.16	51,06

78	m	AML	06.12.16	49,14
79	m	Lymphom	11.02.16	54,51
80	m	AML	22.09.16	61,34
81	m	NHL	25.02.15	49,19
82	w	CMML	10.03.15	58,69
83	w	AML	12.05.15	33,61
84	m	AML	07.07.15	30,15
85	m	MDS	28.07.15	50,19
86	m	AML	18.08.15	44,37
87	w	AML	25.08.15	52,05
88	w	AML	13.10.15	53,95
89	m	AML	15.12.15	53,39
90	w	AML	23.01.15	68,02
91	w	Sezary-Syndrom	29.01.15	62,69
92	m	CMML	29.01.15	55,04
93	m	AML	10.02.15	45,60
94	m	AML	10.02.15	26,10
95	w	AML	13.02.15	49,32
96	w	AML	13.02.15	60,98
97	w	MDS	18.02.15	57,38
98	m	AML	19.02.15	53,09
99	m	MDS	25.02.15	67,19
100	m	ALL	04.03.15	68,58
101	w	AML	09.03.15	60,03
102	w	AML	11.03.15	49,05
103	m	ALL	11.03.15	50,54
104	w	AML	18.03.15	68,48
105	w	AML	20.03.15	67,67
106	w	MDS	02.04.15	63,29
107	m	ALL	15.04.15	26,11
108	m	AML	17.04.15	67,39
109	m	AML	17.04.15	58,11
110	m	NHL	17.04.15	30,83
111	w	AML	22.04.15	65,36
112	w	AML	23.04.15	70,47
113	w	AML	23.04.15	45,31

114	m	AML	28.04.15	64,49
115	w	AML	06.05.15	42,19
116	m	Lymphom	08.05.15	55,23
117	w	NHL	12.05.15	61,29
118	w	AML	12.05.15	47,18
119	m	AML	20.05.15	59,26
120	m	AML	29.05.15	71,49
121	w	AML	03.06.15	62,70
122	m	AML	10.06.15	30,93
123	w	AML	18.06.15	41,01
124	w	AML	19.06.15	57,06
125	m	AML	14.07.15	63,54
126	m	AML	28.07.15	50,49
127	m	AML	30.07.15	62,75
128	w	AML	11.08.15	59,28
129	m	AML	12.08.15	60,49
130	m	AML	19.08.15	68,71
131	w	AML	21.08.15	39,50
132	m	AML	31.08.15	68,02
133	m	AML	03.09.15	70,04
134	m	AML	03.09.15	45,38
135	m	OMF	09.09.15	60,28
136	w	AML	11.09.15	46,04
137	m	MPN	15.09.15	67,01
138	m	MDS	17.09.15	74,84
139	m	MDS	17.09.15	73,93
140	w	ALL	25.09.15	44,96
141	m	MDS	29.09.15	60,09
142	w	AML	09.10.15	62,93
143	w	MDS	13.10.15	64,33
144	w	AML	13.10.15	60,42
145	m	AML	16.10.15	64,91
146	w	AML	20.10.15	60,03
147	w	AML	21.10.15	54,49
148	w	MDS	27.10.15	53,89
149	m	MDS	29.10.15	64,99

150	m	MDS	05.11.15	53,89
151	w	Lymphom	11.11.15	45,19
152	w	MPN	11.11.15	57,94
153	m	AML	18.11.15	29,24
154	m	AML	24.11.15	47,35
155	w	MDS	25.11.15	57,78
156	m	MDS	01.12.15	69,65
157	w	AML	01.12.15	69,32
158	m	AML	08.12.15	67,97
159	m	MM	11.12.15	50,53
160	w	ALL	18.12.15	59,76
161	w	AML	23.12.15	45,42
162	m	MDS	23.12.15	63,91
163	m	M. Hodgkin	29.12.15	25,17
164	m	AML	30.12.15	45,09
165	w	AML	15.05.14	64,92
166	w	AML	22.05.14	65,11
167	m	MDS	03.06.14	71,71
168	w	AML	03.06.14	68,00
169	m	AML	04.06.14	59,82
170	m	MDS	05.06.14	59,76
171	m	MM	06.06.14	58,30
172	w	AILD	11.06.14	56,52
173	m	MM	13.06.14	59,98
174	w	AML	17.06.14	52,04
175	m	AML	27.06.14	49,40
176	w	Sezary-Syndrom	02.07.14	61,55
177	m	MDS	29.07.14	56,33
178	m	AML	30.07.14	62,97
179	w	AML	06.08.14	66,36
180	m	NKL/KM-Aplasie	06.08.14	56,48
181	m	CML	14.08.14	56,66
182	m	OMF	27.08.14	60,11
183	m	NHL	27.08.14	66,90
184	m	AML	10.09.14	47,63
185	w	ALL	09.09.14	52,74

186	m	AML	09.09.14	43,94
187	m	MM	10.09.14	48,23
188	m	AML	19.09.14	75,44
189	m	MDS	24.09.14	53,23
190	m	MDS	24.09.14	56,73
191	m	AML	30.09.14	61,69
192	w	AML	02.10.14	42,17
193	m	OMF	07.10.14	49,39
194	m	AML	08.10.14	61,92
195	w	OMF	09.10.14	63,97
196	w	AML	14.10.14	37,50
197	m	MPN	15.10.14	56,69
198	w	ALL	30.10.14	22,84

Tabelle 1: Pseudonymisierungstabelle Gesamtkohorte

3.2.1. Formeln

Da der Vergleich zwischen der anhand des Sammelurins gemessenen Clearance und der anhand der Schätzformeln errechneten Clearance bzw. GFR in dieser Arbeit näher betrachtet werden soll, wurden folgende sieben Formeln aus aktueller Literatur und Fachbüchern zusammengestellt und mithilfe von Excel für jeden Patienten berechnet.

1. Cockcroft-Gault:

$$C = \frac{140 - A \times KG (kg)}{72 \times SKr \left(\frac{mg}{100ml}\right)}$$

- bei Frauen zusätzlich x 0,85 (74)

2. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$C = 175 \times SKr \left(\frac{mg}{dl}\right)^{-1,154} \times A^{-0,203}$$

- bei Frauen zusätzlich x 0,742

- bei schwarzer Hautfarbe zusätzlich x 1,212 (91)

3. CKD-EPI (Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration):

- Frauen mit Kreatinin $\leq 0,7$ mg/dl: $C = 144 \times \left(\frac{SKr}{0,7}\right)^{-0,329} \times 0,993^A$
- Frauen mit Kreatinin $> 0,7$ mg/dl: $C = 144 \times \left(\frac{SKr}{0,7}\right)^{-1,209} \times 0,993^A$
- Männer mit Kreatinin $\leq 0,9$ mg/dl: $C = 141 \times \left(\frac{SKr}{0,9}\right)^{-0,411} \times 0,993^A$
- Männer mit Kreatinin $> 0,9$ mg/dl: $C = 141 \times \left(\frac{SKr}{0,9}\right)^{-1,209} \times 0,993^A$ (91)

4. BIS1 (Berlin Initiative study):

$$C = 3736 \times SKr^{-0,87} \times A^{-0,95}$$

- bei Frauen zusätzlich $\times 0,82$ (95)

5. Fas (Full age spectrum):

- Frauen: $Q = 0,70$ mg/dl

$$18 \leq \text{Alter} \leq 40 \quad C = 107,3 / \left(\frac{SKr}{Q}\right)$$

$$\text{Alter} > 40 \text{ Jahre} \quad C = \left[107,3 / \left(\frac{SKr}{Q}\right)\right] * 0,988^{(A-40)}$$

- Männer: $Q = 0,9$ md/dl

$$18 \leq \text{Alter} \leq 40 \quad C = 107,3 / \left(\frac{SKr}{Q}\right)$$

$$\text{Alter} > 40 \text{ Jahre} \quad C = \left[107,3 / \left(\frac{SKr}{Q}\right)\right] * 0,988^{(A-40)} \text{ (98)}$$

6. Lund Malmö ohne LBM:

$$C = e^{x - 0,0124 \times A + 0,339 \times \ln(A)} \text{ (- 0,226 wenn weiblich)}$$

$$\text{wenn pCr} < 150 \text{ } \mu\text{mol /l} \quad x = 4,62 - 0,0112 \times SKr$$

$$\text{wenn pCr} \leq 150 \text{ } \mu\text{mol /l} \quad x = 8,17 + 0,0005 \times SKr - 1,07 \times \ln SKr \text{ (99)}$$

7. Lund Malmö mit LBM (Lean Body mass index):

$$C = e^{x - 0,00587 \times A + 0,00977 \times LBM}$$

wenn $SKr < 150 \mu\text{mol/l}$ $x = 4,95 - 0,011 \times SKr$

wenn $SKr \geq 150 \mu\text{mol/l}$ $x = 8,58 + 0,0005 \times SKr - 1,08 \times \ln SKr$

LBM:

- Für Frauen: $1,07 \times KG \text{ (kg)} - 148 \times \left(\frac{KG(\text{kg})}{G(\text{cm})}\right)^2$

- Für Männer: $1,10 \times KG \text{ (kg)} - 120 \times \left(\frac{KG(\text{kg})}{G(\text{cm})}\right)^2$ (104)

Formel	Alter	Geschlecht	Hautfarbe	Gewicht	Größe	Krea im Serum
MDRD	√	√	√	-	-	√
Cockcroft	√	√	-	√	-	√
CKD-Epi	√	√	√	-	-	√
BIS1	√	√	-	-	-	√
Fas	√	√	-	-	-	√
L-M mit LBM	√	√	-	√	√	√
L-M ohne LBM	√	√	-	-	-	√

Tabelle 2: In den jeweiligen Formeln berücksichtigte Kenngrößen

Zur Beurteilung der Übereinstimmung der Formeln wurde das Ergebnis des Sammelurins (gesammelte Kreatinin-Clearance) als Goldstandard behandelt und die

Abweichungen der Formelergebnisse als relative Abweichungen aufgezeigt. Die Abweichung wurde errechnet aus der Division von Formelergebnis und dem Ergebnis des Sammelurins. Werte unter 1 zeigten dementsprechend eine Unterschätzung der Formel verglichen mit dem Wert der Clearance des Sammelurins. Werte über 1 können mit einer Überschätzung der Clearance assoziiert werden.

3.3. Kategorisierung von Variablen

Einige Merkmale wurden in Kategorien oder Untergruppen eingeteilt. Deren Einteilung erfolgte am Beispiel von aktueller Literatur. Das Alter wurde in drei verschiedene Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 enthielt alle Patienten unter 40 Jahren, Gruppe 2 bestand aus Patienten zwischen 40 und 60 Jahren, Gruppe 3 enthielt die über 60-Jährigen.

Die Gewichtsklassen wurden ebenso untergliedert und bezogen sich auf den errechneten BMI. Die Klasseneinteilung erfolgte mit Hilfe der vorgegebenen Gewichtsklassifikation der "Deutschen Adipositas Gesellschaft" (105). Die 1. Gruppe bestand aus Patienten mit einem BMI kleiner 18,5 kg/m² (Untergewicht), die 2. mit einem BMI kleiner gleich 25 kg/m² (Normalgewicht), die 3. mit einem BMI kleiner gleich 30 kg/m² (Übergewicht) und die 4. mit einem BMI über 30 kg/m² (Adipositas Grad I von III). Das Patientenkollektiv wurde der kaukasischen Rasse mit weißer Hautfarbe zugeordnet.

Die Konditionierung wurde unterschieden in FLAMSA, MAC (Myeloablative Konditionierung) und RIC (Reduced Intensity Conditioning). Dies orientierte sich an der Einteilung der Konditionierungsregime der Universitätsmedizin Mainz, die an der EBMT angelehnt ist (106).

Flamsa	<p>Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin</p> <ul style="list-style-type: none"> • + Busulfan, ATG • + ATG, TBI • + ATG, TBI, Cyclophosphamid
MAC	<p>TBI, Cyclophosphamid (+ATG) Busulfan, Cyclophosphamid (+ATG)</p>

	<p>Treosulfan (TFT), ATG</p> <p>Thiotepa, Fludarabin, Treosulfan, ATG</p> <p>Busulfan, Fludarabin, Cyclophosphamid, ATG</p>
RIC	<p>Fludarabin, Melphalan, Campath</p> <p>Busulfan, Fludarabin (+ATG)</p> <p>Treosulfan, Fludarabin (+ATG)</p> <p>FBM (Fludarabin, Busulfan, Melphalan) (+ATG)</p> <p>Fludarabin, Melphalan, ATG</p>

Tabelle 3: Einteilung der Konditionierungsregime

Bei den Clearance-Klassen verlief die Aufteilung nach der "AJKD" (American Journal of Kidney Disease), die in folgende 5 Kategorien einteilen (107):

GFR $\frac{ml}{min}$ $\frac{1,73(m)^2}{1,73(m)^2}$	GFR-Kategorie
≥90	1
60-89	2
45-59	3a (3)
30-44	3b (4)
15-29	4 (5)
<15	5 (6)

Tabelle 4: Clearance-Klassen nach AJKD

Die hämatologischen Diagnosen wurden in sieben Gruppen aufgeteilt. Zu der akuten myeloischen Leukämie (AML) Gruppe zählten ebenfalls die Untergruppen AML-

Rezidiv, sekundäre und refraktäre AML. Die myeloproliferative Neoplasie (MPN) schloss die chronische myeloische Leukämie (CML) mit ein. Die Kategorie des myelodysplastischen Syndroms (MDS) beinhaltete ebenfalls die sekundäre Form sowie MDS-Rezidive. Eine weitere Kategorie umfasste die akute lymphatische Leukämie (ALL) einschließlich ihrer Subtypen. Zum Multiplen Myelom wurde zusätzlich die Diagnose des Plasmozytoms gezählt. Die Kategorie der Lymphome schloss die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), Morbus Hodgkin, die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und das diffus großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL) ein. Angioimmunoblastische Lymphadenopathie (AILD), Osteomyelofibrose (OMF) und die aplastische Anämie konnten der Gruppe „Sonstige“ zugeordnet werden.

Zusätzlich wurde eine Untergruppe gebildet und getrennt betrachtet. Dabei handelt es sich um die Gruppe „AML“, die nur Patienten mit der Diagnose AML berücksichtigte. Hier wurde jeweils die relative Abweichung der sieben verschiedenen Schätzformeln mit den jeweiligen Variablen (Alter, BMI, Geschlecht, Konditionierung, Nierenerkrankung, Diabetes und Bluthochdruck) in Zusammenhang gebracht. In einer getrennten Auswertung wurden außerdem die GFR-Überschätzungen (Abweichungswert $\geq 1,1$) und die GFR-Unterschätzungen (Abweichungswert $\leq 0,9$) pro Formel näher betrachtet.

3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 23 und mit Hilfe von Microsoft Excel Version 16.35. Für die deskriptive Analyse wurden Auswertungen graphisch in Streudiagrammen (metrische Variablen) und Box Plots (kategoriale Variablen) dargestellt und zusätzlich der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Außerdem wurde bei kategorialen Variablen die Häufigkeit der Ausprägungen bestimmt. Um die Gruppen der Patienten, deren Clearance überschätzt oder unterschätzt wurde näher zu betrachten, wurden ebenfalls deren Häufigkeiten bestimmt. Zusätzlich wurde die „Überschätzt“-Gruppe weiter analysiert, indem der Mittelwert des Alters und des BMIs sowie die Häufigkeiten der Männer und Frauen bestimmt wurde. Der P30-Wert wurde für alle sieben Schätzformeln errechnet. Dieser zeigt die GFR-Werte, die innerhalb $\pm 30\%$ der gemessenen GFR liegen. Bei der bivariaten Analyse wurde, der Zusammenhang der jeweiligen Abweichungen der sieben Schätzformeln mit den acht verschiedenen Variablen ermittelt.

Der Zusammenhang zwischen den Abweichungen der geschätzten GFR und den acht Variablen (Alter, BMI, Geschlecht, Diagnose, Konditionierung, Nierenerkrankung, Diabetes und Bluthochdruck) wurde bei den metrischen Variablen mit dem Pearson-Koeffizienten und bei den kategorialen Variablen mit dem Eta-Koeffizienten sowie mittels Kreuztabellen untersucht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde nach der Auffassung von Cohen 1988 interpretiert. Ein Koeffizient ab 0,1 zeigte eine schwache/geringe Korrelation, ab 0,3 zeigte sich eine mittlere/moderate Korrelation und ab 0,5 konnte von einer starken Korrelation gesprochen werden. Bei nicht signifikanten Korrelationen zwischen den Abweichungen der Formeln und dem Alter und dem BMI wurde zusätzlich der Spearman-Koeffizient bestimmt und somit der monotone Zusammenhang geprüft.

Schließende Statistik

Die Effektstärke wurde bei den metrischen Variablen Alter und BMI mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells analysiert. Die Abweichungen der Formeln stellten die abhängigen Variablen dar, während das Alter und der BMI die unabhängigen Variablen bildeten. Die Regressionsgerade ist in den Streudiagrammen grafisch dargestellt. Zum Testen der Signifikanz konnte zusätzlich bei den nominalen Variablen (Geschlecht, Nierenerkrankung, Diabetes und Bluthochdruck) ein t-Test und für Diagnose und Konditionierung eine ANOVA durchgeführt werden. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0.05$ festgelegt. In einer weiteren bivariaten Analyse wurde der Zusammenhang der gesammelten Clearance mit der Sammelurinmenge und der Sammelurinzeit untersucht. Dabei wurde erneut der Pearson-Koeffizient berechnet und die lineare Regression durchgeführt. Diese Analyse beinhaltete einmal alle Patienten und einmal wurden Patienten zensiert, bei denen in weniger als 20h Urin gesammelt wurde oder bei denen in 24h weniger als 1000ml gesammelt wurde. Zusätzlich prüften wir den Einfluss der Nierenfunktion vor Tx auf das Auftreten einer Niereninsuffizienz nach Tx sowie den Zusammenhang mit dem Todeseintritt. Der Kontingenzkoeffizient sowie Chi Quadrat, Cramer V und Kreuztabellen wurden berechnet. Zum Prüfen der Signifikanz wurde ein t-Test zum Vergleich der Mittelwerte durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika und Allgemeines

Das Patientenkollektiv bestand aus 82 Frauen (41%) und 116 Männern (59%). Die Patienten waren zur Zeit der Transplantation zwischen 22J und 75J alt mit einem Median von 57,2J und einem Mittelwert von 54,9J, die Standardabweichung betrug 12,1J.

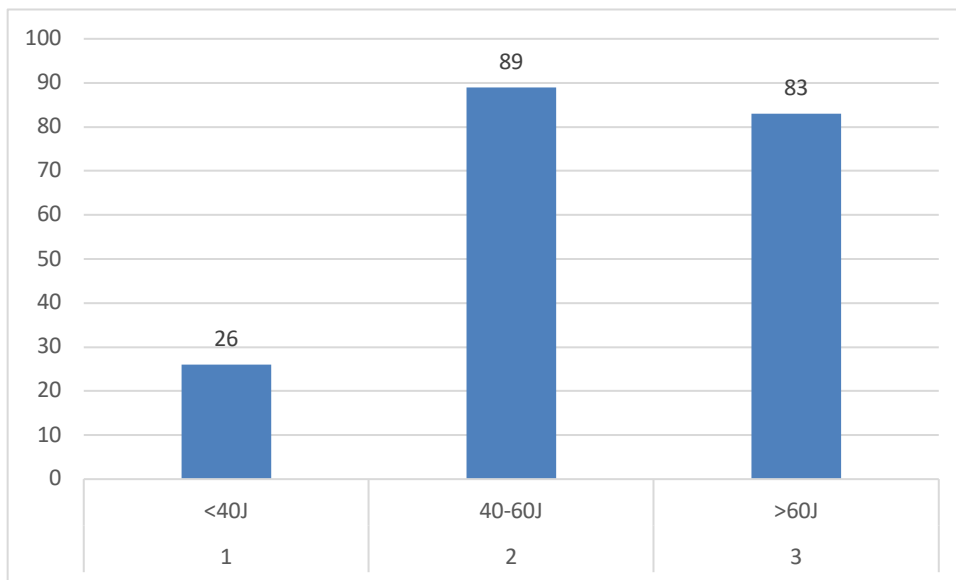


Abbildung 1: Altersgruppen der Gesamtkohorte

12% der gesamten Kohorte, entsprechend 24 Patienten, erhielten das Konditionierungsprotokoll FLAMSA. 31 Patienten (16%) wurden mittels MAC konditioniert und mit 143 Patienten (72%) erhielt die Mehrheit die Dosis-reduzierte Konditionierung (RIC).

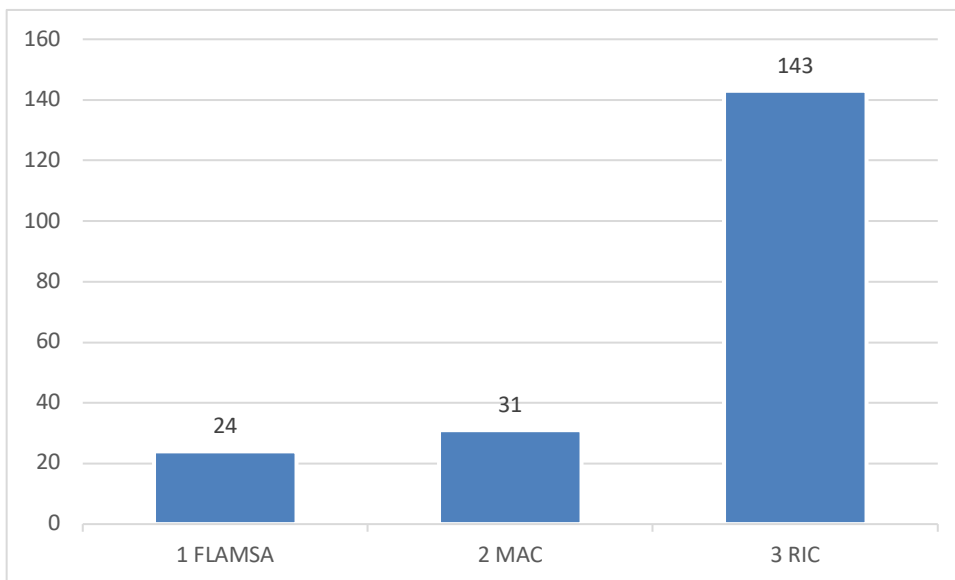


Abbildung 2: Verteilung der Konditionierungsregime

Der Mittelwert des BMIs betrug 26 kg/m^2 und wird somit zur Gruppe des Übergewichts gezählt. Die meisten Patienten (92 Patienten, 46%) konnten jedoch der Gruppe des Normgewichts zugeordnet werden und sind gefolgt von 34% Übergewichtigen, 19% Adipösen und nur 2 Patienten (1%) mit Untergewicht.

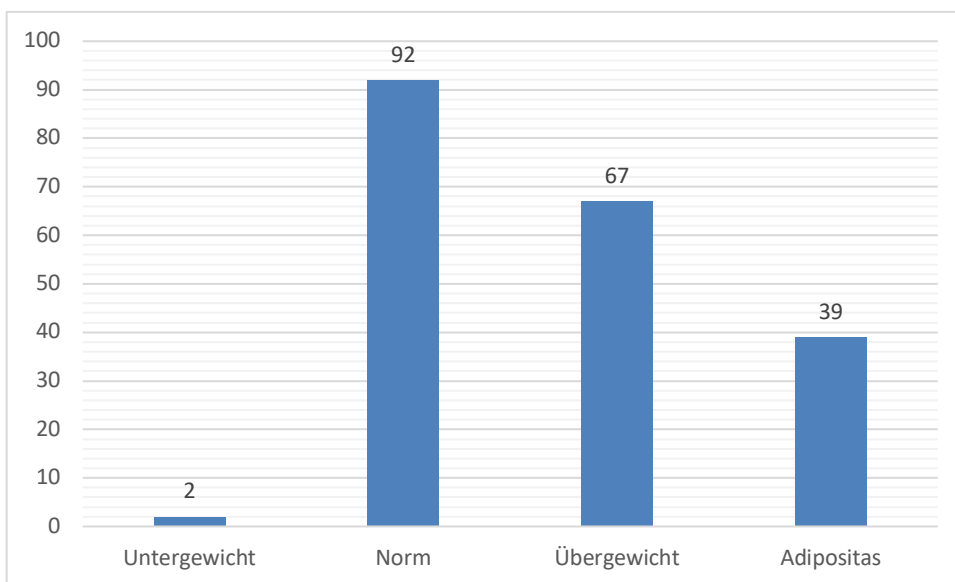


Abbildung 3: Gewichtsklassen der Gesamtkohorte

Die Verteilung der hämatologischen Diagnosen, sprich die Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation, sah wie folgt aus.

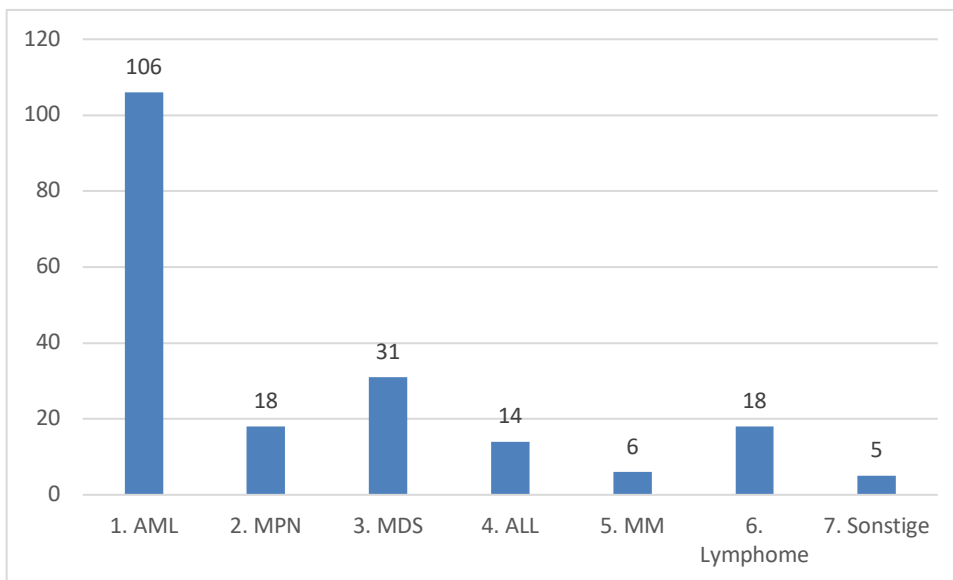


Abbildung 4: Verteilung der hämatologischen Diagnosen

Dabei ist zu erkennen, dass die mit Abstand größte Gruppe die AML mit 53% (n= 106) ausmacht, gefolgt von MDS mit 16% (n= 31) und Lymphomen (n= 18) sowie MPN (n= 18) mit jeweils 9%. Die kleinste Gruppe stellt die Gruppe der „Sonstige“ mit 3% (n= 5) dar. 6% des Patientenkollektivs hatte eine vorbeschriebene Nierenerkrankung, dazu zählte mit der häufigsten Diagnose die Nierenzyste (davon 58%), des weiteren Zustand nach Nierensteinen (15%), ein Patient mit Zustand nach Nierenkolik sowie ein Patient mit Verdacht auf Angiomyolipom rechts. Vor Tx wurde bei 25 Patienten (12,63%) eine Niereninsuffizienz als Komplikation in der Vortherapie dokumentiert. Nach Tx trat eine Niereninsuffizienz mit der Häufigkeit von 27,78% (n=55) auf.

Weitere Charakteristika, die für die späteren Auswertungen von Bedeutung sind, waren die Nebendiagnosen Bluthochdruck und Diabetes. 29,8% (n=59) der Patienten litten an Bluthochdruck und 10,6% (n=21) waren Diabetiker. 9,6% (n=19) des Patientenkollektivs starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes (bis August 2017).

4.1.1. Untersuchung

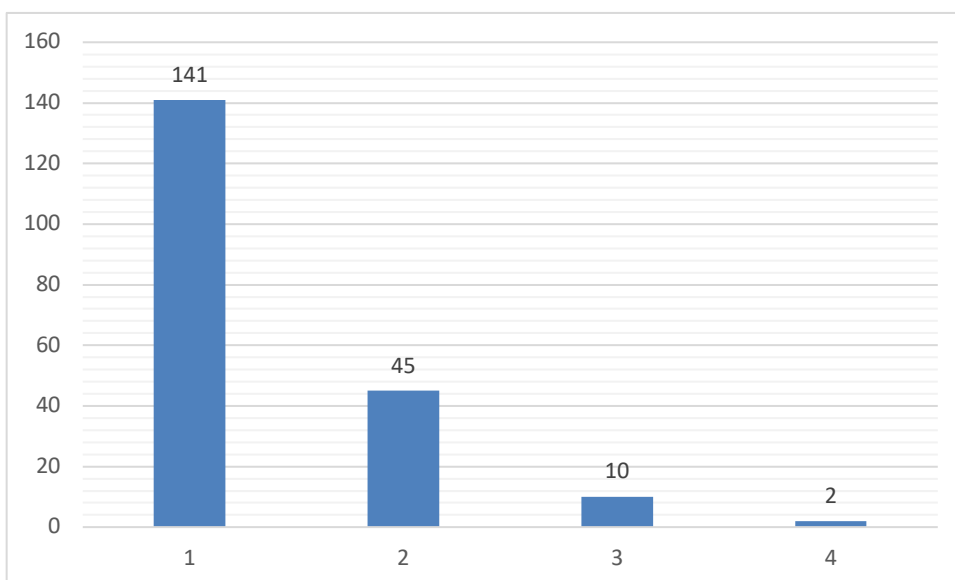


Abbildung 5: Verteilung der Clearance-Klassen im Sammelurin bei Aufnahme vor Tx

Im Rahmen der stationären Voruntersuchung wurde die Messung des 24h-Sammelurins durchgeführt und daraus die Kreatinin-Clearance errechnet (Formel siehe Kapitel 2.2.2.). Die Mehrheit des Gesamtkollektivs, 141 (71,2%) Patienten, konnte der Clearance-Klasse 1 zugeordnet werden, 45 (22,7%) zu der 2. Kategorie, 10 (5,1%) zu der 3. Kategorie und nur 2 Patienten (1,0%), die eine GFR zwischen 30 und 44 ml/min aufwiesen, der 4. Kategorie. Insgesamt hatten also nur 12 Patienten (6,1%) eine Clearance unter 60 ml/min. Der Mittelwert der gemessenen Clearance aller Patienten unserer Kohorte lag bei 107,1 ml/min.

4.1.2. AML-Untergruppe

106 Patienten der Gesamtkohorte hatten die Diagnose AML. Davon waren 51 (48,1%) weiblich und 55 (51,9%) männlich. Das mittlere Alter betrug 54,4J. Der Median lag bei 57,8J und die Standardabweichung betrug 12,1J. Der Mittelwert des BMIs lag bei 25,9 kg/m².

64 (60,4%) der AML Patienten erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung, 22 Patienten (20,7%) wurden mittels myeloablativem Konditionierungsregime behandelt und 20 Patienten (18,9%) erhielten das Flamsa-Protokoll.

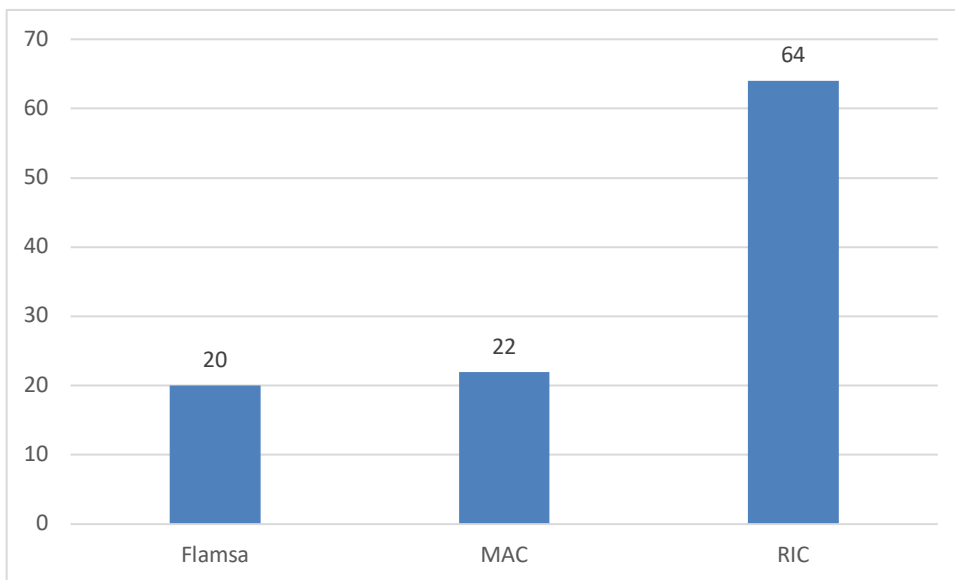


Abbildung 6: Verteilung des Konditionierungsregimes in der AML-Untergruppe

Nebendiagnostisch litten 10 Patienten (9,4%) des AML-Kollektivs an Diabetes, 35 (33,0%) unter Bluthochdruck und 6 Patienten (5,7%) hatten eine Nierenerkrankung.

4.1.3. Überschätzungen und Unterschätzungen

Schätzformel	Überschätzt ($\geq 1,1$)	Unterschätzt ($\leq 0,9$)	P30-Wert
CG	98 (49,5%)	47 (23,7%)	68,2%
MDRD	68 (34,3%)	68 (34,3%)	79,8%
CKD-Epi	48 (24,2%)	95 (48,0%)	82,3%
BIS1	64 (32,3%)	82 (42,4%)	69,2%
68,Fas	44 (22,2%)	94 (47,5%)	79,3%
L-M ohne LBM	22 (11,1%)	136 (68,7%)	69,7%
L-M mit LBM	26 (13,1%)	131 (66,2%)	72,2%

Tabelle 5: Anzahl der überschätzten und unterschätzten Patientenfälle pro Formel für das Gesamtkollektiv

Für die Berechnung des Zusammenhangs der jeweiligen Formel mit der Anzahl der überschätzten und unterschätzten Clearances ergab die Signifikanz im Chi Quadrat Test (für Tabelle 5) kleiner 0,01 ($2,0689 \times 10^{-27}$). Damit kann die Nullhypothese verworfen werden und die Abhängigkeit bzw. der Unterschied zwischen den Formeln und ihren Über- und Unterschätzungen bestätigt werden. Das bedeutet, dass eine Unabhängigkeit zwischen Formelart und der Verteilung der Werte (Anzahl der Über- und Unterschätzungen) ausgeschlossen werden kann.

Während die CG-Formel mit 49,5% die meisten Überschätzungen aufwies, sorgten die beiden L-M-Gleichungen für die häufigsten Unterschätzungen (68,7%; 66,2%). Die Bestimmung des P30-Werts diente zusätzlich zur allgemeinen Beurteilung der Genauigkeit der GFR-Schätzung durch die sieben Formeln. Mit 82,3% führte die CKD-Epi-Formel in unserer Analyse, gefolgt von der MDRD- und der Fas-Formel (79,8%; 79,3%). Die CG-, BIS1- und die beiden Lund-Malmö-Formeln hatten die wenigsten GFR-Schätzungen innerhalb von $\pm 30\%$ Toleranz verglichen mit der gemessenen GFR.

Im Gesamtkollektiv lag die Geschlechterverteilung bei 41,4 % Frauen und 58,6 % Männern. Das mittlere Alter betrug insgesamt 54,9 Jahre und der mittlere BMI 26 kg/m². Betrachtet man die Merkmale „Geschlecht“, „Alter“ und „BMI“ in der Gruppe „Clearance-überschätzt“ sowie „Clearance-unterschätzt“ genauer (siehe Tabelle 4 und 5), fällt auf, dass der Mittelwert des BMIs bei allen Formeln, außer bei der CG-Formel (hier genau anders herum) in der Gruppe der Überschätzten um 1-3 Einheiten höher ist. Außerdem sind bei der BIS1-Formel die Mittelwerte des Alters in beiden Gruppen auffällig. Patienten, deren Clearance durch die BIS1-Formel überschätzt wurden, sind im Mittel nur 45,6 Jahre alt gewesen, während die unterschätzten mit einem Mittelwert von 60,8 Jahren älter waren. Vergleicht man die Geschlechterverteilung der beiden Gruppen, ist die Dominanz der Männer in der überschätzten Gruppe durch die CG-Formel und die Dominanz der Frauen in der unterschätzten Gruppe anzumerken. Bei der CKD-Epi-Formel verhält sich die Dominanz der Geschlechter umgekehrt. In der überschätzten Gruppe dominieren die Frauen und in der unterschätzten Gruppe die Männer. Während die Geschlechterverteilung der BIS1- und der L-M mit LBM-Formel in der überschätzten Gruppe mit 50% zu 50% ausgeglichen ist, sind in der unterschätzten Gruppe der genannten Formeln mehr Männer zugegen.

Formel	Geschlechterverteilung	Mittelwert Alter [J]	Mittelwert BMI [kg/m ²]
CG	m: 63,3% w: 36,7%	52,9	27,7
MDRD	m: 57,4% w: 42,6%	56,4	24,6
CKD-Epi	m: 43,8% w: 56,2%	54,9	23,4
BIS1	m: 50% w: 50%	45,6	24,3
Fas	m: 52,3% w: 47,7%	51,5	24,9
L-M ohne LBM	m: 63,6% w: 36,4%	54,5	23,8
L-M mit LBM	m: 50% w: 50%	56,8	25,2

Tabelle 6: Merkmale der "Clearance-überschätzten" Patienten je nach Formel

Formel	Geschlechterverteilung	Mittelwert Alter [J]	Mittelwert BMI [kg/m ²]
CG	m: 48,9% w: 51,1%	57,8	23,6
MDRD	m: 63,2% w: 36,8%	54,3	27,2

CKD-Epi	m: 67,4% w: 32,6%	55,4	26,9
BIS1	m: 68,3% w: 31,7%	60,8	27,3
Fas	m: 64,9% w: 35,1%	56,7	27,1
L-M ohne LBM	m: 61% w: 39%	54,2	26,7
L-M mit LBM	m: 63,4% w: 36,6%	54,9	26,3

Tabelle 7: Merkmale der „Clearance-unterschätzten“ Patienten je nach Formel

4.2. Vergleich der Übereinstimmungen der jeweiligen Formeln mit den betrachteten Parametern

Um die Einflussnahme der einzelnen Parameter auf die Abweichungen der GFR-Formeln (relative Abweichung) zu untersuchen, wurde im Folgenden jede Formel einzeln aufgeführt und betrachtet. Dafür wurden die Korrelationen in der Gesamtkohorte sowie in der AML-Untergruppe. Alle Korrelationen beziehen sich auf den Wert der Abweichung und nicht auf das absolute Formelergebnis. Bezüglich der Analyse entspricht folglich ein Abweichungswert von „1“ der Übereinstimmung des GFR-Wertes des Sammelurins mit dem GFR-Wert des errechneten Formelergebnisses. Werte unter 1 sprechen demzufolge für eine Unterschätzung und Werte über 1 für eine Überschätzung seitens der Formel. Bei einem p-Wert über 0,05 wurde die Korrelation als nicht signifikant eingestuft und ist deshalb nicht weiter betrachtet worden.

4.2.1. Korrelationen in der Gesamtkohorte pro Formel

4.2.1.1. Cockcroft-Gault Formel

Einfluss des Alters

Das Patientenalter korreliert mit den Abweichungen der Cockcroft-Gault-Formel. Der Zusammenhang ist mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten (-0,215) als schwach negativ zu bewerten ($p=0,002$). Die lineare Regression (Abb. 7) errechnete ein R^2 von 0,046. Somit können 4,6% der Varianz der Abweichungswerte der CG-Formel durch das Alter begründet werden. Das heißt, dass ein geringer Teil der Abweichungen der GFR_{CG} altersabhängig ist. Folglich wird die GFR_{CG} von einem kleinen Teil jüngerer Patienten in unserer Kohorte tendenziell etwas überschätzt, während ein geringer Teil älterer Patienten (ab ca. 60J) eher besser eingeschätzt bis unterschätzt wird.

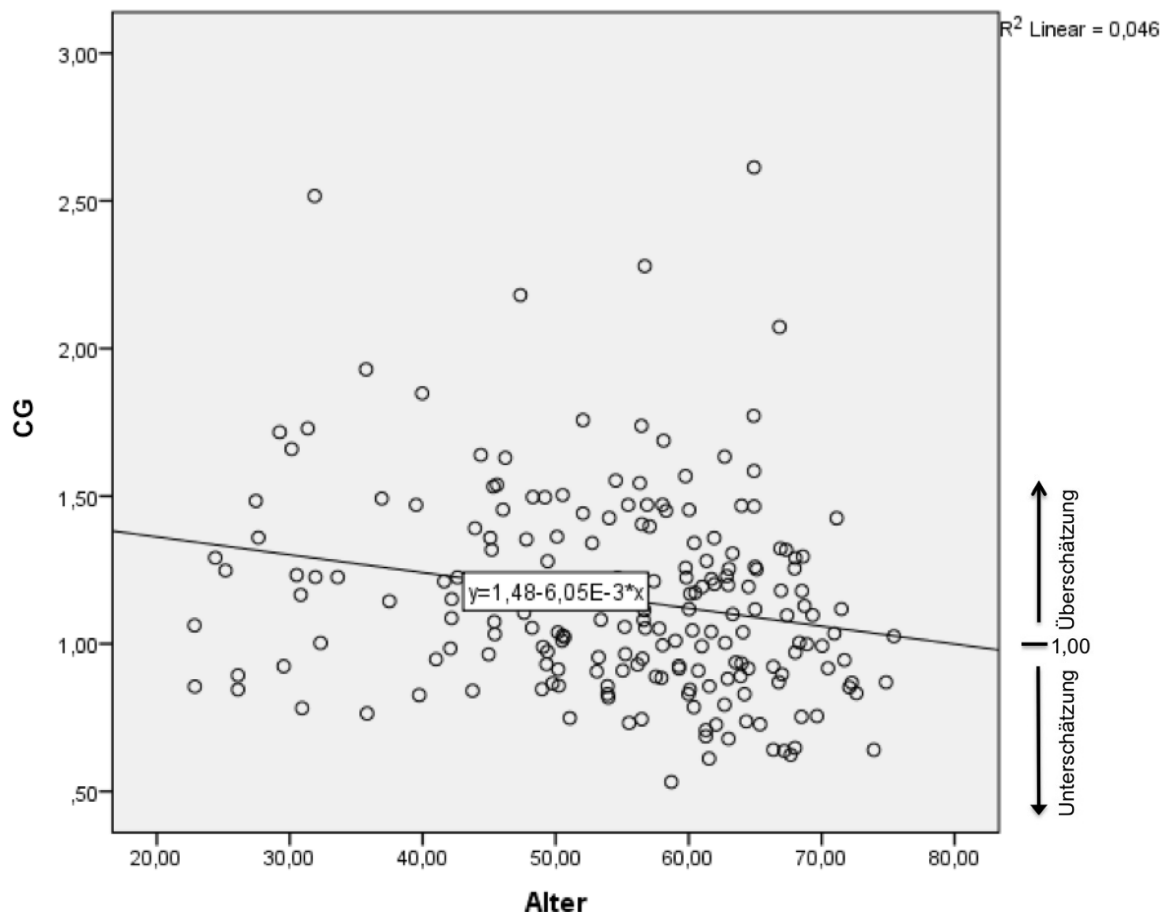


Abbildung 7: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der CG-Formel und das Patientenalter

Einfluss des BMIs

Bei der Cockcroft-Gault-Formel und deren Abweichungen bei Berechnung der GFR konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) mit dem BMI gefunden werden. Der Pearson-Koeffizient betrug hierfür 0,388 und lässt damit auf eine moderat bis stark positive Korrelation zwischen den Abweichungen der CG-Formel und dem BMI schließen. Mittels des linearen Regressionsmodells (Abb. 8) können 15,1% ($R^2 = 0,151$) der Varianz der Abweichungswerte durch die Ausprägung des BMIs erklärt werden. Verallgemeinert bedeutet dies, dass je höher der BMI des Patienten ist, desto mehr wird seine GFR mittels CG-Formel überschätzt. Ein geringerer BMI sorgt demnach tendenziell für eine Unterschätzung beim Ergebnis der GFR_{CG} .

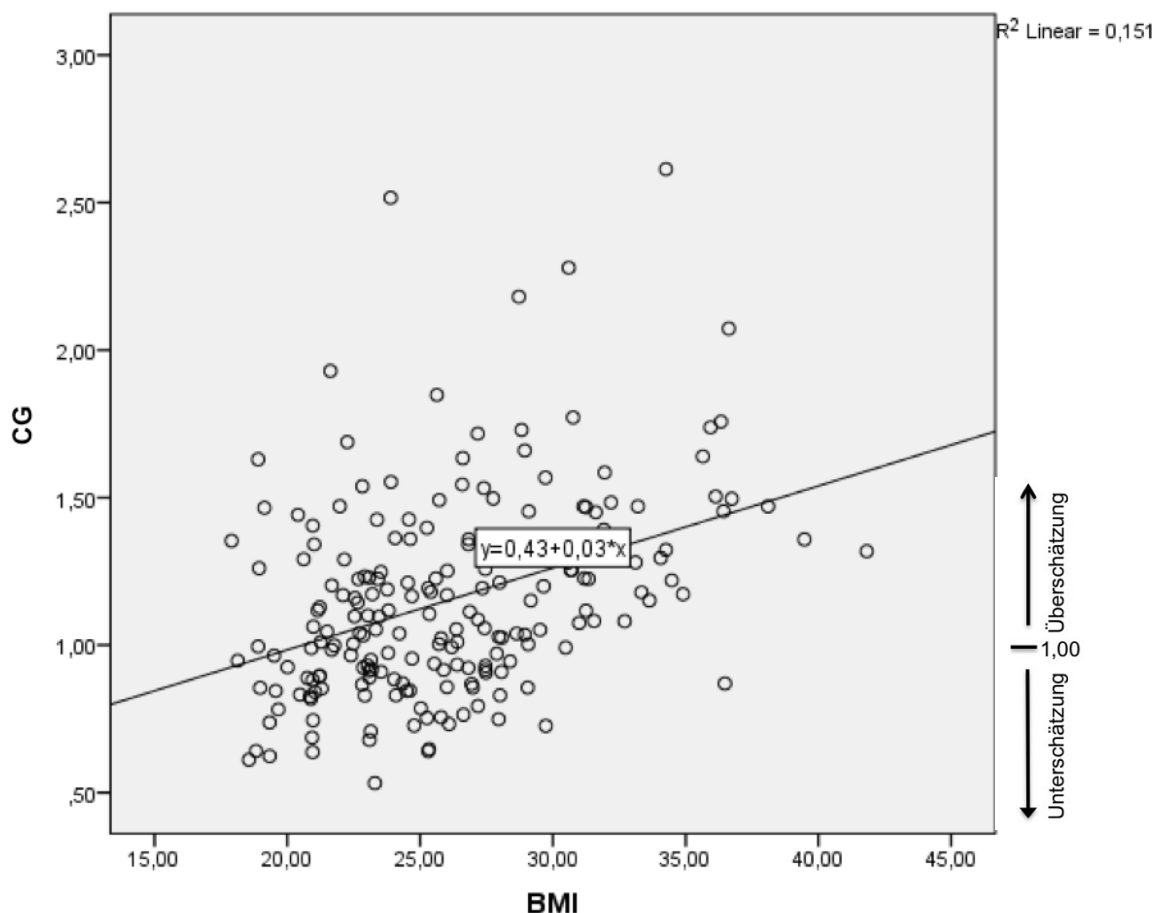


Abbildung 8: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Einfluss des BMIs auf die Abweichung der CG-Formel

Einfluss des Bluthochdrucks

Es existiert außerdem ein mittels ANOVA berechneter ($p = 0,003$, $F = -2,193$) signifikanter Unterschied im Zusammenhang zwischen den Abweichungen der GFR_{CG} und

der Nebendiagnose Bluthochdruck. Die Korrelation zwischen Bluthochdruck und den Abweichungswerten bei der GFR-Schätzung kann als gering eingestuft werden (Eta-Koeff.: 0,155). Dementsprechend können 2,4% der Varianz durch die Ausprägung der Nebendiagnose „Bluthochdruck“ begründet werden (Abb. 9).

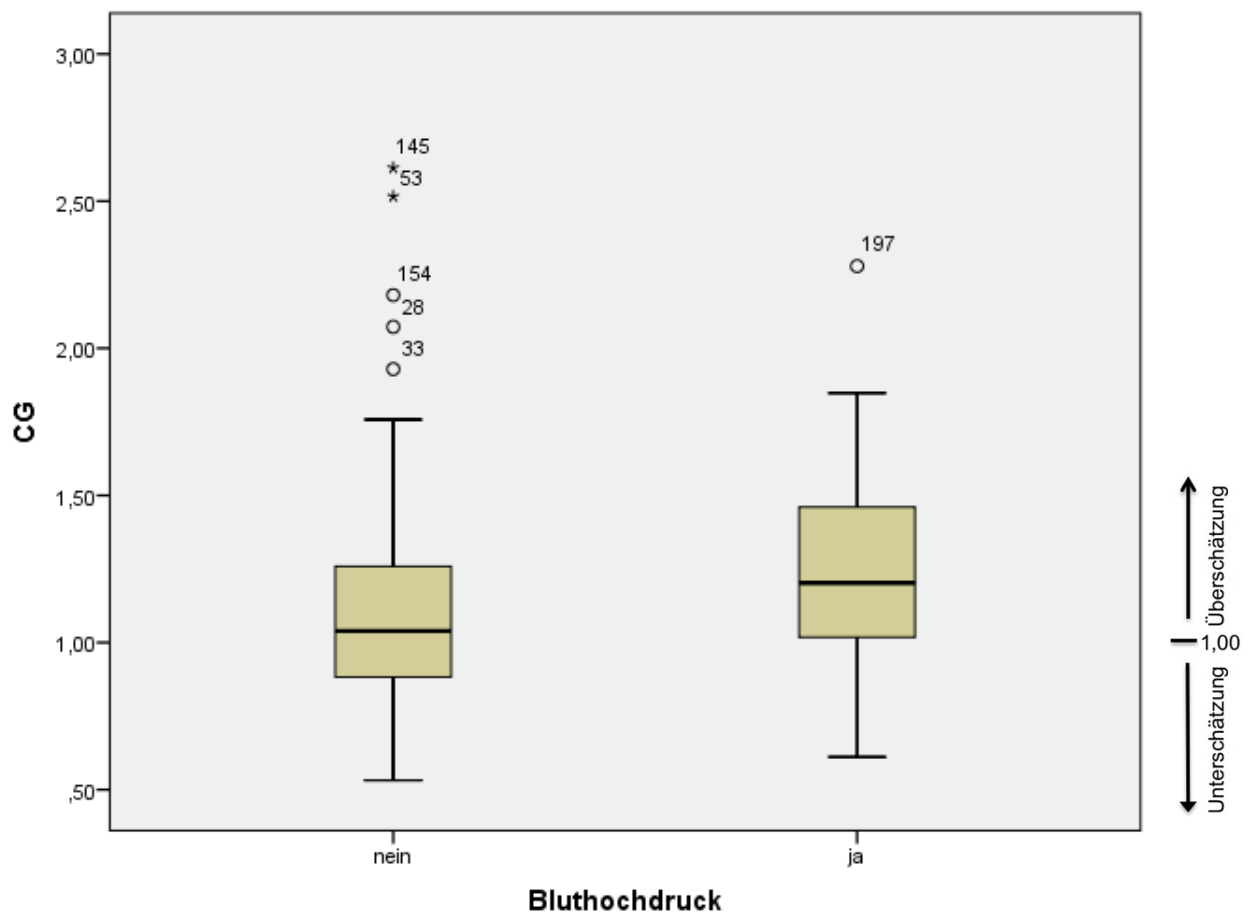


Abbildung 9: Boxplot der Abweichungen der CG-Formel und der Nebendiagnose Bluthochdruck

Fazit CG-Formel: Die Abweichung der GFR_{CG} korrelierte moderat positiv und linear mit dem BMI (0,388), schwach negativ und linear mit dem Patientenalter (-0,215) und schwach mit der Nebendiagnose Bluthochdruck (0,155).

4.2.1.2. MDRD-Formel

Die Abweichung der MDRD-Formel korrelierte mit einem der sieben Parameter. Der statistisch signifikante Zusammenhang trat bei dem BMI auf.

Einfluss des BMIs auf die Abweichung

Der Zusammenhang zwischen dem BMI des Patienten und der Abweichung des Formelergebnisses zeigte sich als statistisch signifikant mit einem p-Wert im Test für den Korrelationskoeffizienten kleiner als 0,01. Wie in Abb. 10 sichtbar, konnte eine negative, lineare Korrelation festgestellt werden. Dafür wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient errechnet. Mit einem Wert von -0,253 kann der Zusammenhang als eine geringe bis mittlere Korrelation eingestuft werden. Bei der Regressionsanalyse (Abb. 10) erwies sich mit einem R^2 von 0,064, dass 6,4% der Varianz der Abweichungen mit diesem Modell erklärt werden können. Dementsprechend überschätzt die MDRD-Formel hauptsächlich Patienten mit einem geringeren BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) und unterschätzt Patienten mit einem höheren BMI ($> 30 \text{ kg/m}^2$).

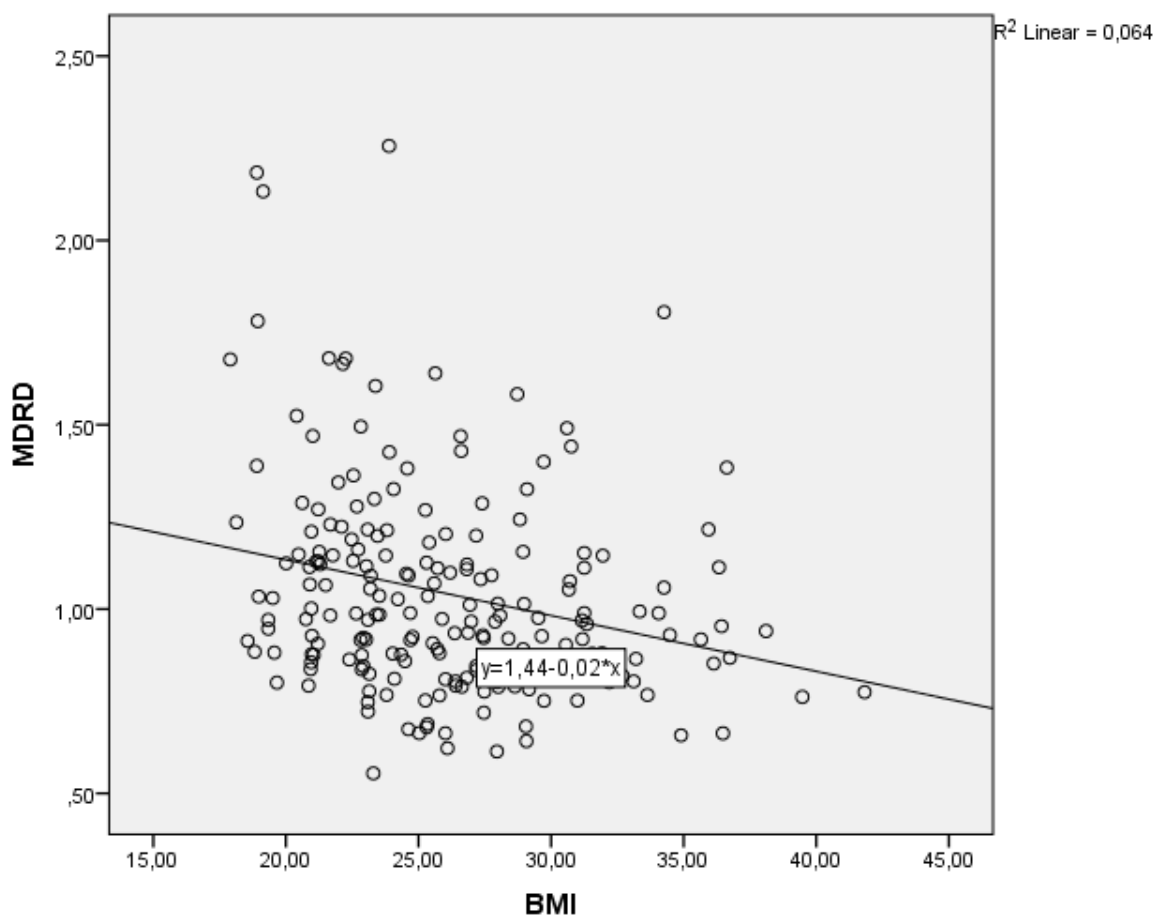


Abbildung 10: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der MDRD-Formel und BMI

Fazit MDRD-Formel: Der BMI zeigte eine lineare, schwache bis moderate, negative Korrelation (-0,271) mit den Abweichungen der GFR_{MDRD} .

4.2.1.3. CKD-Epi-Formel

Die Abweichungen der CKD-Epi-Formel korrelieren mit dem Patientenalter, dem BMI und der Diagnose.

Einfluss des Alters

Mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten konnte ein signifikanter, linearer Zusammenhang zwischen dem Alter und den Abweichungen der CKD-Epi-Formel bei Berechnung der GFR gefunden werden ($p= 0,034$). Die Korrelation kann jedoch nur als sehr geringfügig betitelt werden (Abb. 11). Außerdem handelt es sich um eine negative Korrelation (Pearson-Koeffizient: $-0,066$). Das R^2 der Regressionsanalyse lag bei $0,004$ wodurch $0,4\%$ der Varianz auf das Alter zurückgeführt werden kann. Auffällig ist bei dieser Korrelation die geringe Steigung der Regressionsgeraden. Dementsprechend entsteht durch eine Änderung des Alters nur eine leichte Änderung der Abweichungen der $GFR_{CKD-Epi}$.

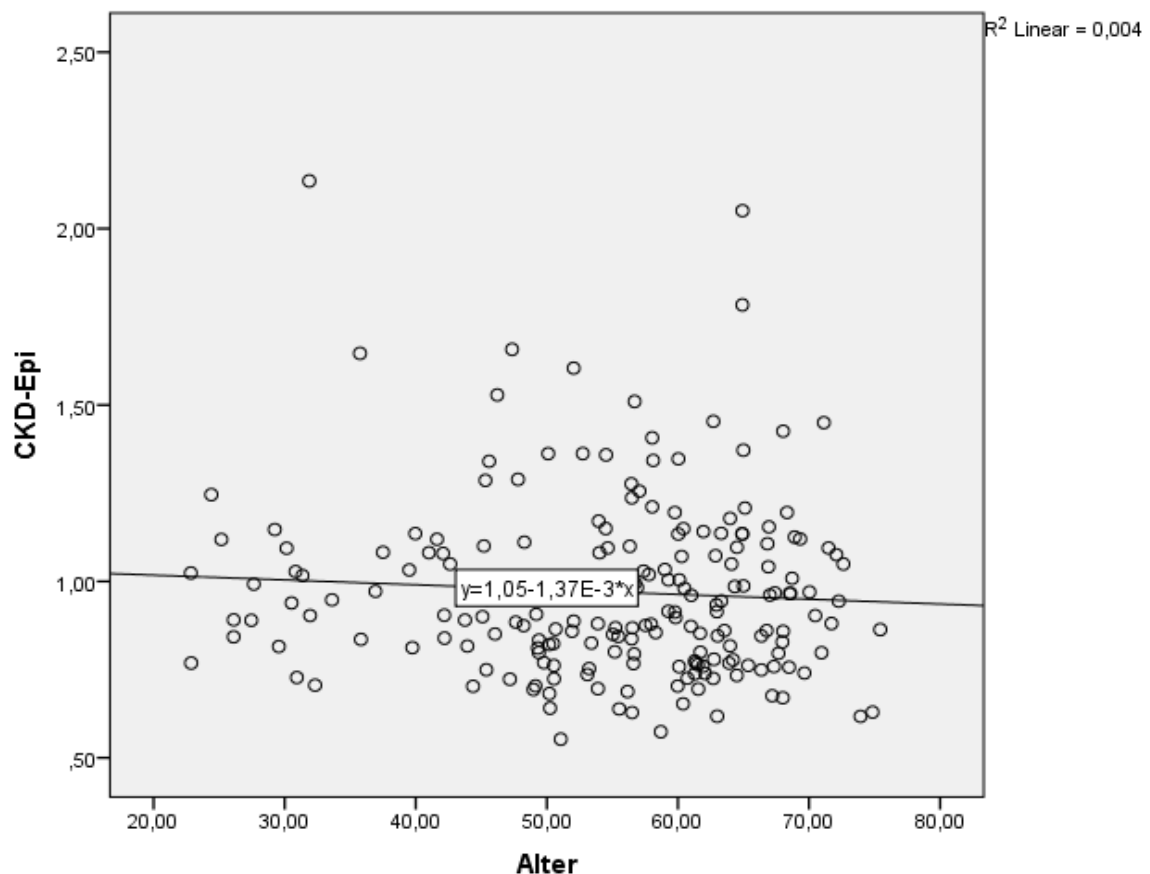


Abbildung 11: Streudiagramm der Abweichungen der CKD-Epi-Formel und dem Patientenalter bei Tx

Einfluss des BMIs

Mittels Berechnung des Spearman-Koeffizienten ($-0,221$; $p \leq 0,01$) konnte ein signifikanter, schwach negativer, monotoner Zusammenhang zwischen den Abweichungen der CKD-Epi-Formel und dem BMI der Patienten festgestellt werden (Abb. 12). Im Gegensatz dazu konnte kein signifikanter, linearer Zusammenhang der Variable „BMI“ und der Abweichungen der CKD-Epi-Formel in der Gesamtkohorte gefunden werden. Das bedeutet, dass je geringer der BMI ist, desto eher wird eine Überschätzung der $GFR_{CKD-Epi}$ stattfinden. Je höher der BMI, desto eher ist mit einer Unterschätzung zu rechnen. Beim monotonen Zusammenhang ist eine Bewegung der Variablen in die gleiche Richtung zu finden, jedoch ist die Bewegung im Gegensatz zur Linearität nicht in einer konstanten Rate. Demzufolge gibt es keine lineare Regressionsgerade.

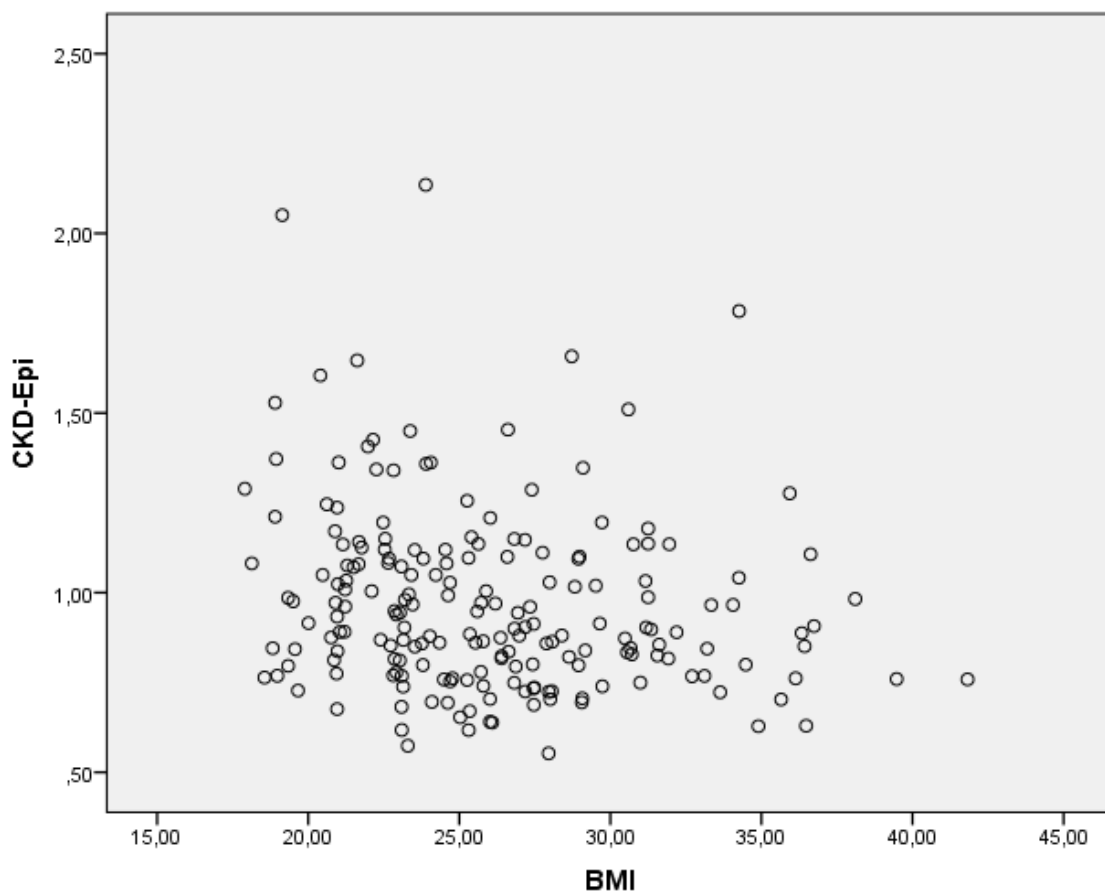


Abbildung 12: Streudiagramm der Abweichungen der CKD-Epi-Formel und dem BMI

Einfluss der Diagnose

Die Ausprägung der hämato-onkologischen Diagnose hatte einen signifikanten (ANOVA= 0,042; F= 2,226) Einfluss auf die Abweichungen der CKD-Epi-Formel bei

Bestimmung der GFR. Mittels Eta-Koeffizient von 0,256 konnten demnach 6,6% der Varianz durch die unterschiedlichen Diagnosen erklärt werden. Bei Betrachtung der Mittelwerte der $GFR_{CKD-Epi}$ nach Diagnosegruppe wurden die AML-Patienten (M: 0,986; SD: 0,353) im Mittel am besten eingeschätzt. Darauf folgten die Lymphom- (M: 0,967; SD: 0,185), Sonstige- (M: 0,945; SD: 0,252) und MPN-Patienten (M: 0,943; SD: 0,269), deren Mittelwerte eine gute Übereinstimmung mit der GFR der gesammelten Clearance aufzeigten. Die $GFR_{CKD-Epi}$ der ALL-Patienten wurde als einzige im Mittel etwas überschätzt (M: 1,150) und hatte gleichzeitig die größte Standardabweichung (SD: 0,371). MDS- (M: 0,876; SD: 0,186) und MM-Patienten (M: 0,875; SD: 0,207) wurden im Mittel durch die CKD-Epi-Formel unterschätzt.

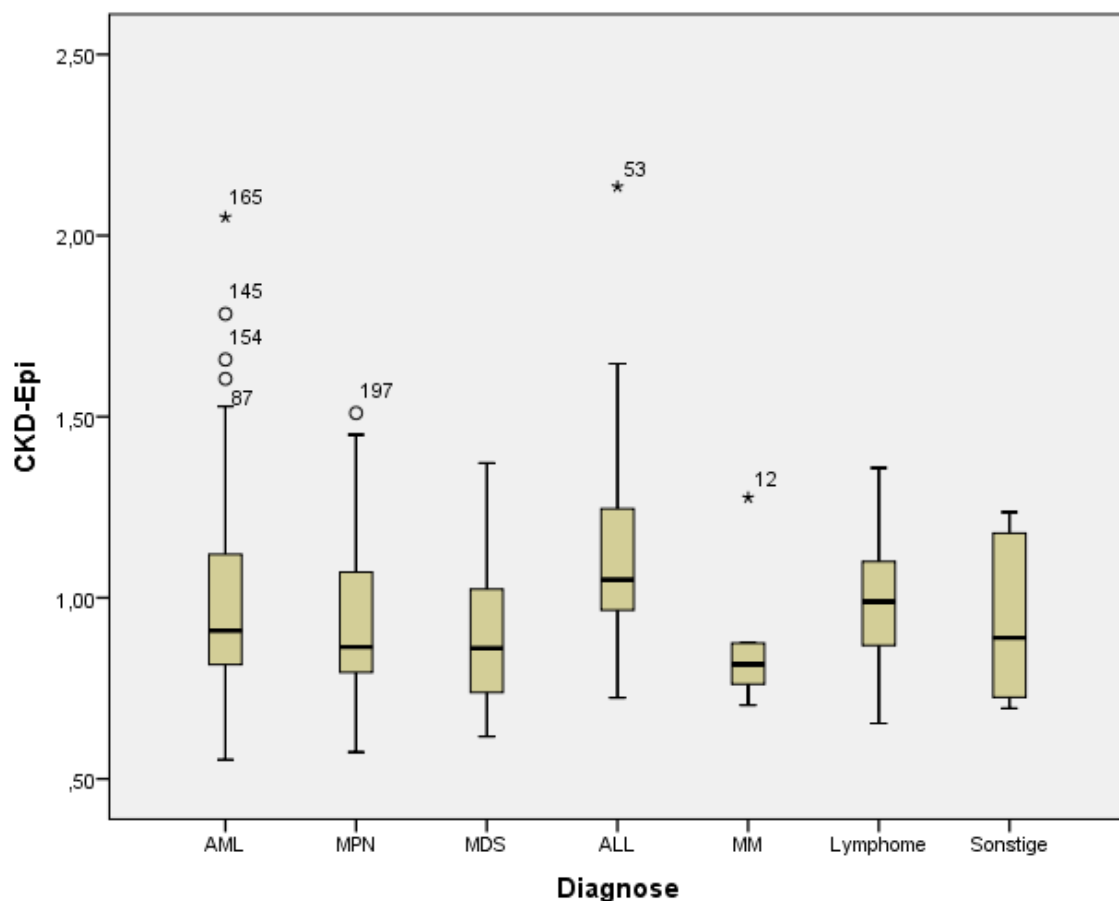


Abbildung 13: Boxplot der Abweichungen der CKD-Epi-Formel mit der Verteilung der Diagnose

Fazit CKD-Epi-Formel: Die Abweichungen der $GFR_{CKD-Epi}$ korrelierten sehr schwach, negativ, linear mit dem Patientenalter (-0,066). Der BMI verzeichnete einen schwachen, negativen, monotonen Zusammenhang (-0,221). Die Ausprägung der hämatologischen Diagnose zeigte ebenfalls einen geringen Zusammenhang (0,256).

4.2.1.4. BIS1-Formel

Für die Abweichungen der BIS1-Formel existieren vier statistisch signifikante Korrelationen. Dazu gehören das Patientenalter, der BMI, die hämatologische Diagnose und das Konditionierungsprotokoll.

Einfluss des Patientenalters

Im Gegensatz zur CKD-Epi-Formel kann bei der BIS1-Formel von einer starken, negativen Korrelation gesprochen werden (Abb. 13). Der Pearson-Korrelationskoeffizient ist mit $-0,594$ errechnet worden und der p-Wert lag hierfür unter $0,001$. Mit einem R^2 von $0,352$ können ganze $35,2\%$ der Varianz der Abweichungen der BIS1-Formel durch das Patientenalter begründet werden. Die starke Steigung der Regressionsgeraden spricht für eine große Veränderung der Abweichung bei unterschiedlichem Patientenalter. Während die GFR_{BIS1} junge Patienten ($< 40J$) tendenziell stark überschätzt, kommt es bei Älteren ($> 50J$) zu Unterschätzungen bei der GFR_{BIS1} .

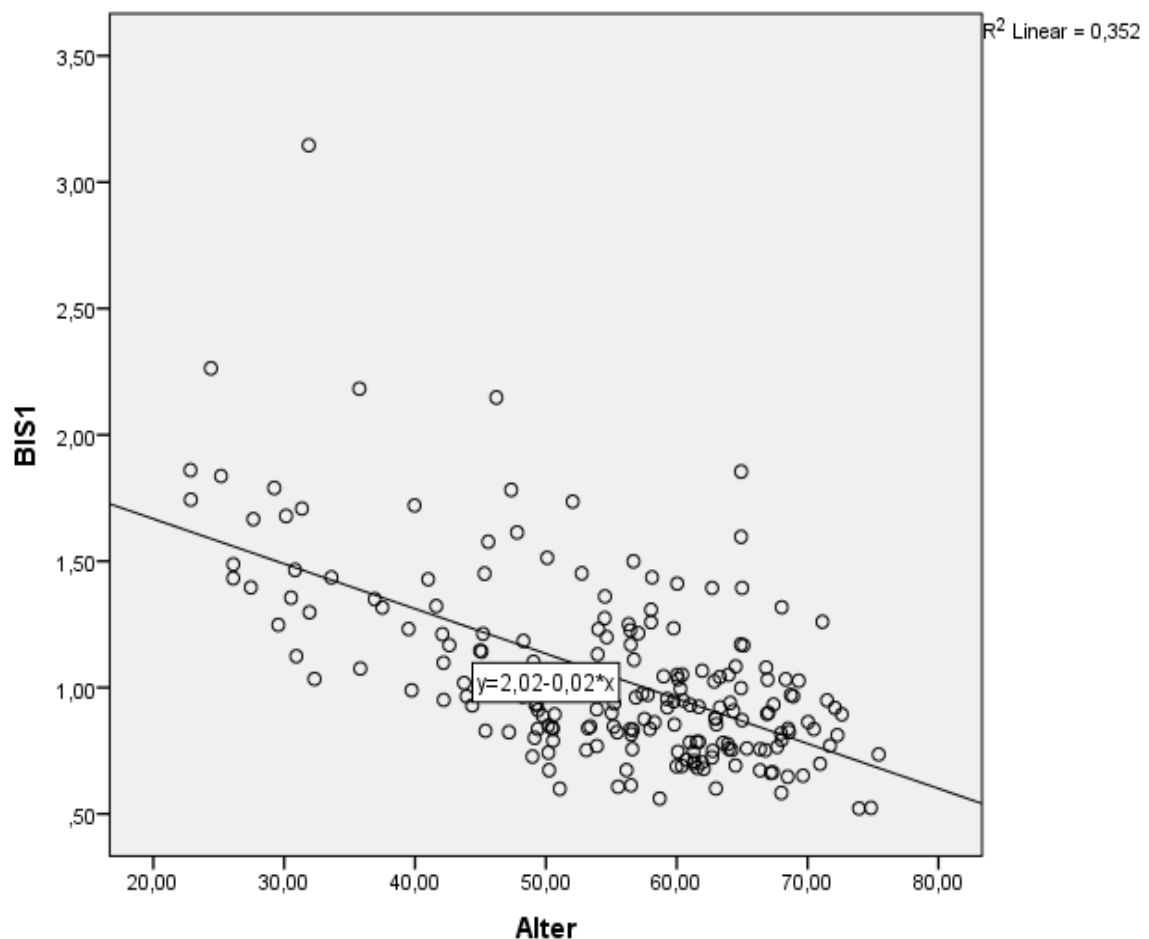


Abbildung 14: Streudiagramm der BIS1-Abweichungen und dem Patientenalter bei Tx

Einfluss des BMIs

Zwischen dem BMI und den Abweichungen der BIS1-Formel konnte kein signifikant linearer Zusammenhang durch Pearson errechnet werden. Durch den Spearman-Koeffizienten stellte sich mit $-0,260$ ($p \leq 0,01$) ein schwacher, negativer, monotoner Zusammenhang heraus (Abb. 14). Teilweise wird demzufolge die GFR von Patienten mit niedrigerem BMI (ca. 20 kg/m^2) durch die BIS1-Formel eher überschätzt, während Patienten mit einem höheren BMI (ca. ab 30 kg/m^2) tendenziell leicht unterschätzt werden.

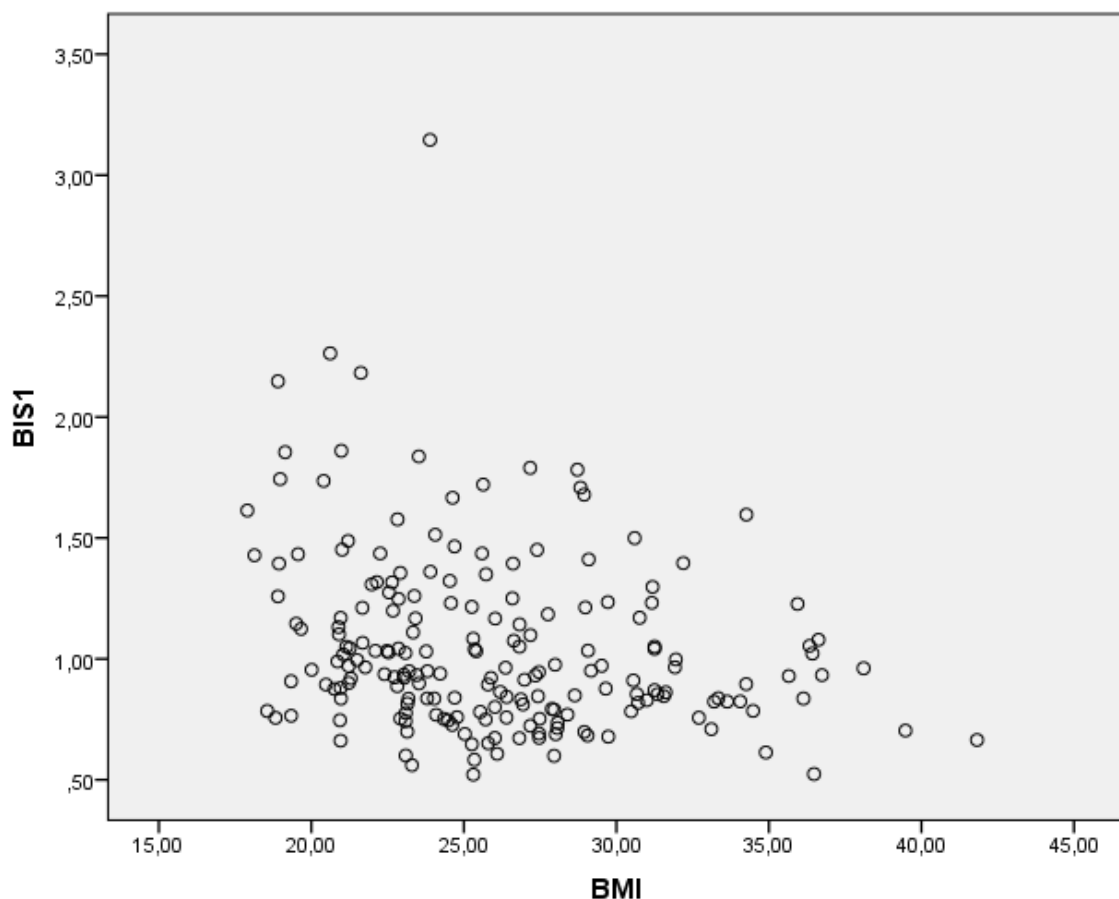


Abbildung 15: Streudiagramm der Abweichungen der BIS1-Formel und dem BMI

Einfluss der hämatologischen Diagnose

Die beste Übereinstimmung zwischen der errechneten Clearance durch BIS1 und der gesammelten Clearance hinsichtlich der errechneten Mittelwerte konnte die AML mit einem Wert von 1,069 erreichen, gefolgt von den Lymphomen mit 1,100 (SD: 0,329) und der Gruppe der „Sonstige“ (M: 1,005; SD: 0,302). Während die Patienten mit einer AML im Mittel gut eingeschätzt wurden, wiesen sie zusätzlich keine große

Standardabweichung mit 0,324 auf. Eine leichte Unterschätzung konnte bei den MM- (M: 0,888; SD: 0,191) sowie bei den MDS-Patienten (M: 0,864; SD: 0,208) vermerkt werden, wohingegen die Mittelwerte der MPN-Patienten (M: 0,924; SD: 0,270) näher an der Übereinstimmung lagen. Deutlich überschätzt wurden Patienten der ALL-Gruppe (M: 1,454; SD: 0,691). Bezüglich der Einflussnahme der hämatologischen Diagnose auf die Ergebnisse der Abweichungen zeigten Eta mit 0,386 und Eta² mit 0,149, dass 14,9% der Abweichungen der GFR_{BIS1} mit den unterschiedlichen Diagnosen erklärt werden können (Abb. 15). Eine ANOVA zeigt einen bestehenden signifikanten Unterschied im Zusammenhang der Abweichungen mit den unterschiedlichen Diagnosegruppen (F= 5,58; p< 0,001).

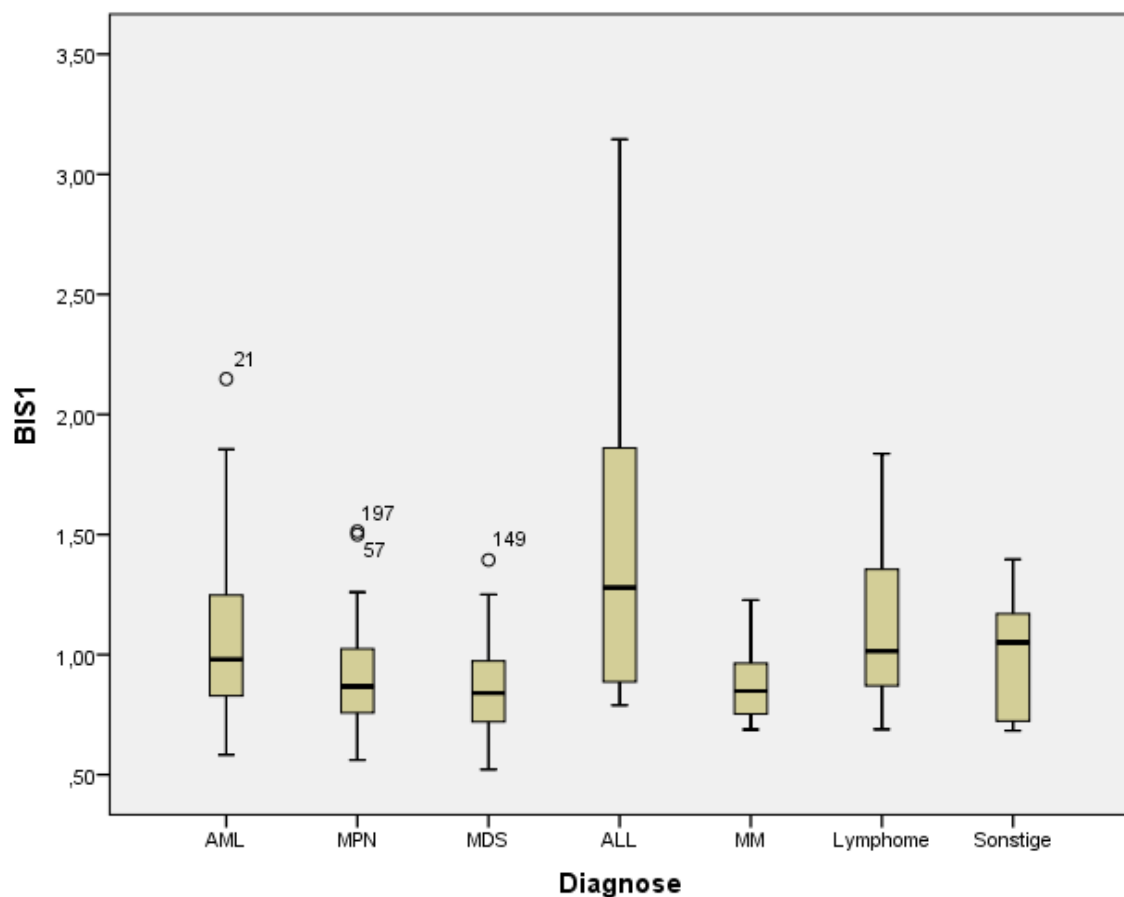


Abbildung 16: Boxplot der Abweichungen der BIS1-Formel mit der Verteilung der Diagnose

Einfluss der Konditionierung

Anhand der Mittelwerte, aufgeteilt nach dem jeweiligen Konditionierungsregime, ist zu erkennen, dass die Patienten, die eine RIC erhielten, durch Errechnung mittels BIS1-Formel am nächsten an dem Ergebnis der gesammelten Clearance lagen (Mittelwert: 0,988). Diejenigen, die nach Flamsa-Konditionierungsprotokoll therapiert wurden,

wurden leicht überschätzt (M: 1,169) und die Patienten mit MAC wiesen den höchsten Mittelwert (M: 1,224) und damit die höchste Überschätzung auf. Bei Analyse der Korrelation betrug der Eta-Koeffizient 0,265. Es können somit 7,0% der Abweichungen durch Ausprägung der jeweiligen Konditionierung erklärt werden (Abb. 16; Tab. 7). Hier zeigt die ANOVA ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Abweichungswerte pro Konditionierungsgruppe ($F= 7,368$; $p= 0,001$).

Konditionierung	Mittelwert	N	Standardabweichung
Flamsa	1,169	24	0,363
MAC	1,224	31	0,468
RIC	0,988	143	0,321
Insgesamt	1,047	198	0,364

Tabelle 8: Mittelwerte, Anzahl und Standardabweichung der Konditionierungsregime in der BIS1-Formel

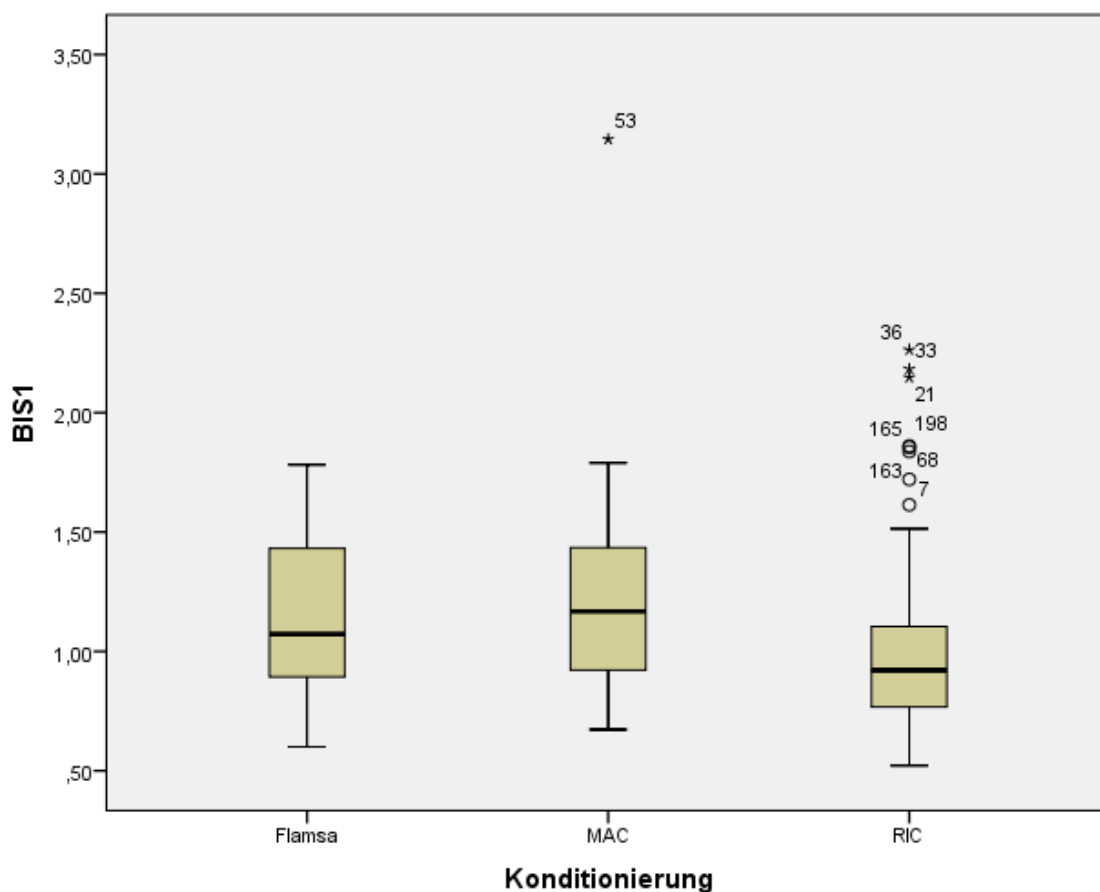


Abbildung 17: Boxplot der Abweichungen der BIS1-Formel mit der Ausprägung der Konditionierung

Fazit BIS1-Formel: Den stärksten Einfluss zeigte das Alter mit einer starken, negativen, linearen Korrelation (-0,594). Der BMI hatte einen schwachen, negativen, monotonen Zusammenhang mit den GFR-Abweichungen der BIS1-Formel (-0,260). Die Ausprägung der Diagnose zeigte einen mittleren bis starken Zusammenhang (0,386) und die Art der Konditionierung einen schwachen bis mittleren Einfluss (0,265).

4.2.1.5. Fas-Formel

Allgemein ist anzumerken, dass bei der Fas-Formel mit die meisten statistisch signifikanten Korrelationen aufgezeigt werden konnten. Sie korreliert mit dem Patientenalter, dem BMI, der hämatologischen Diagnose und der Konditionierung.

Einfluss des Patientenalters

Anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson konnte eine geringe negative Korrelation (-0,214) der Abweichungen der Fas-Formel mit dem Patientenalter festgestellt werden (Abb. 17). Der p-Wert betrug 0,002 und bei der Regressionsanalyse wurde für R^2 0,046 berechnet. Demzufolge lassen sich nur 4,6% der Varianz der Abweichungen

bei der Schätzung der GFR_{Fas} durch das Alter der Patienten erklären. Die GFR von Patienten im Alter von ca. 50 Jahren wird im Mittel richtig eingeschätzt. Bei Jüngeren neigt die Fas-Formel in unserer Kohorte zu einer Überschätzung der GFR und bei Älteren kommt es zunehmend zu einer Unterschätzung.

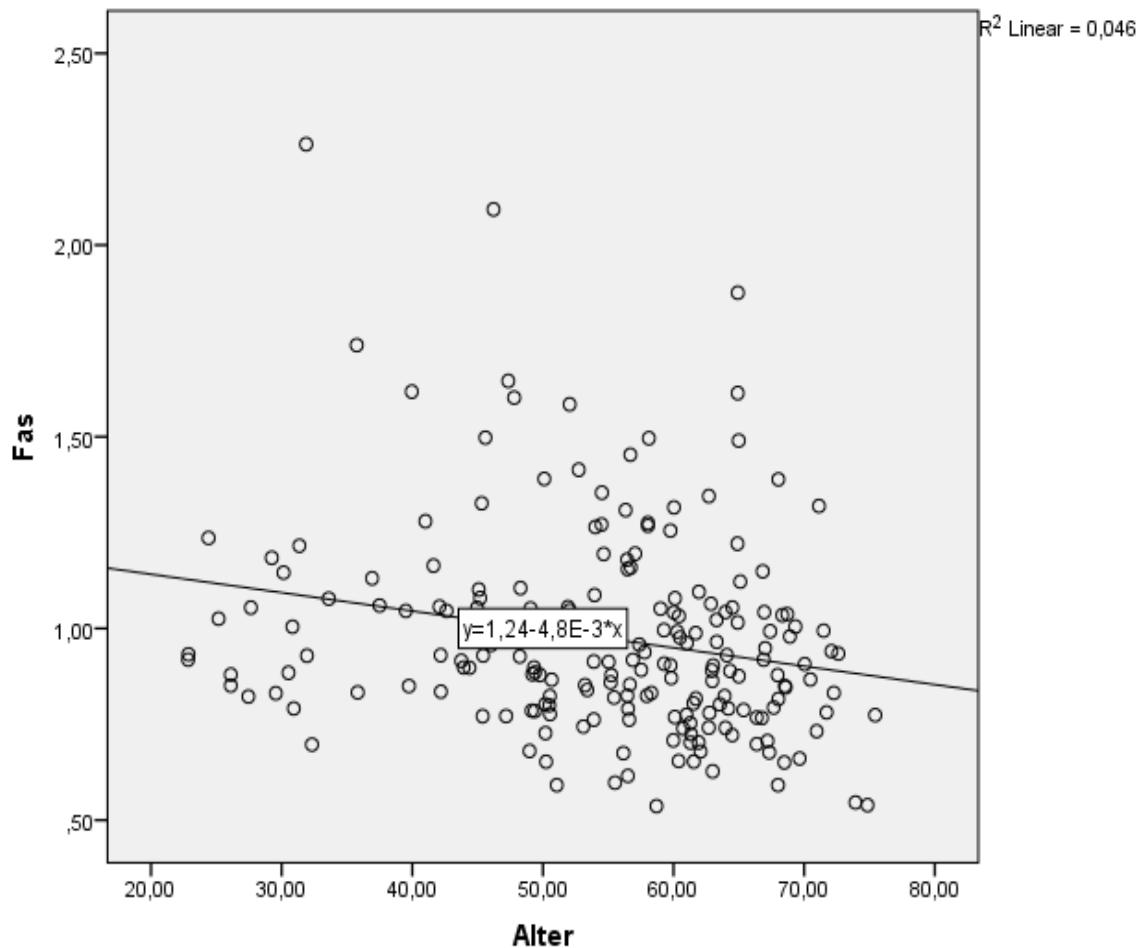


Abbildung 18: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der Fas-Formel und Patientenalter bei Tx

Einfluss des BMIs

Der Zusammenhang des BMIs mit den Abweichungen der Fas-Formel hat die gleiche Tendenz wie bei dem Alter des Patienten (Abb. 18). Die Korrelation ist ebenfalls gering und negativ mit einem Pearson-Koeffizienten von -0,242 und einem p-Wert von 0,001. Dementsprechend steht ein niedriger BMI eher für eine Überschätzung und ein hoher BMI für eine Unterschätzung der Clearance. Das R^2 der Regressionsanalyse beträgt 0,059. Dementsprechend sind nur 5,9% der Varianz durch den BMI erklärbar.

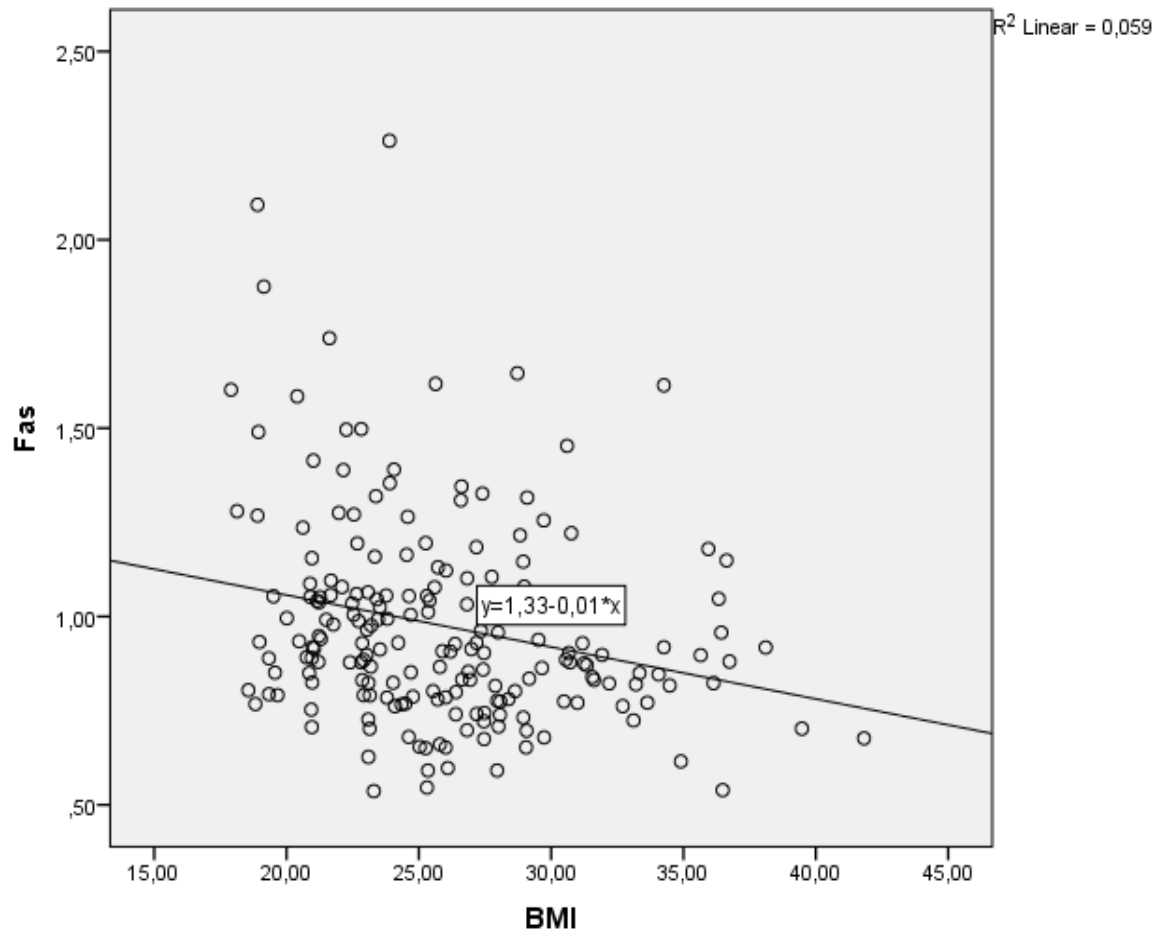


Abbildung 19: Streudiagramm mit Regressionsgerade, Abweichungen der Fas-Formel und BMI

Einfluss der Konditionierung

Mithilfe der Bestimmung der Mittelwerte kann man erkennen, dass die Konditionierungsprotokolle Flamsa, MAC und RIC alle der Zahl „1“ sehr nahe sind (1,094; 1,022; 0,943) und damit im Mittel eine gute Übereinstimmung des Formelergebnisses der Fas-Gleichung und der gesammelten Clearance herrscht (Abb. 19). Der Eta-Koeffizient beträgt für die Konditionierung 0,195 und es können somit nur 3,8% der Abweichungen durch das jeweilige Konditionierungsregime begründet werden. Die Korrelation ist mit einem p-Wert von 0,023 statistisch signifikant ($F = 3,838$ $p = 0,023$).

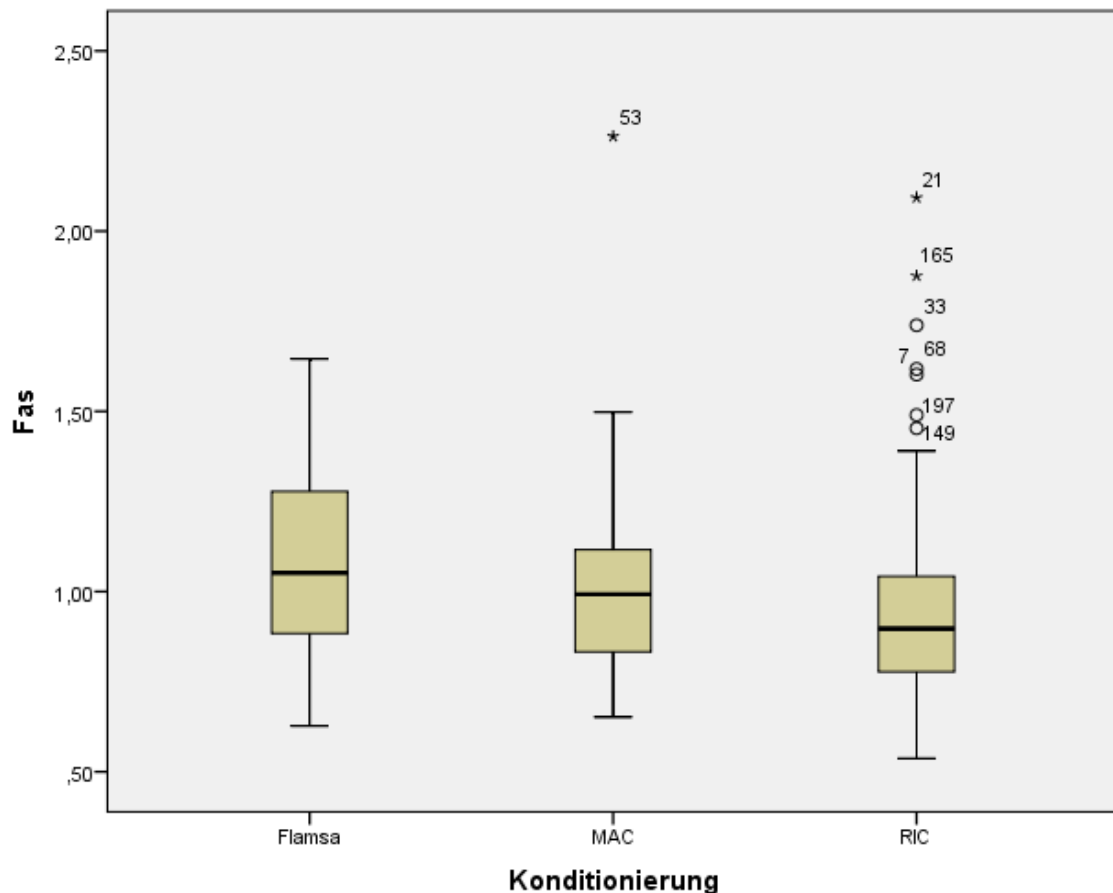


Abbildung 20: Boxplot der Abweichungen der Fas-Formel mit der jeweiligen Konditionierung

Einfluss der hämatologischen Diagnose

Der Mittelwert der AML-Patienten lag bei allen Diagnosen dem Wert „1“ (1,005) als nächstes und hat somit die genaueste Übereinstimmung (SD: 0,272) (Abb. 20). Die Gruppe der ALL-Patienten hat als einzige Diagnose einen Mittelwert knapp über 1 (1,158) und überschätzt somit die eigentliche Clearance. Außerdem hatte die ALL-Gruppe die mit Abstand höchste Standardabweichung von 0,416. Die restlichen Diagnosegruppen unterschätzten die Clearance leicht: MPN mit 0,923 (SD: 0,263), Lymphome mit 0,936 (SD: 0,191), Sonstige mit 0,883 (SD: 0,210), MM mit 0,877 (SD: 0,164) und MDS mit dem kleinsten Mittelwert von 0,870 (SD: 0,212). Die Korrelation der hämatologischen Diagnose mit der Abweichung wurde mithilfe von Eta ($= 0,273$) berechnet. Nur 7% der Diskrepanz kann dementsprechend durch die jeweilige Diagnose erklärt werden. Die ANOVA zeigt, dass sich die Gruppenmittelwerte je nach Diagnose signifikant voneinander unterscheiden ($F= 2,57$ $p= 0,020$).

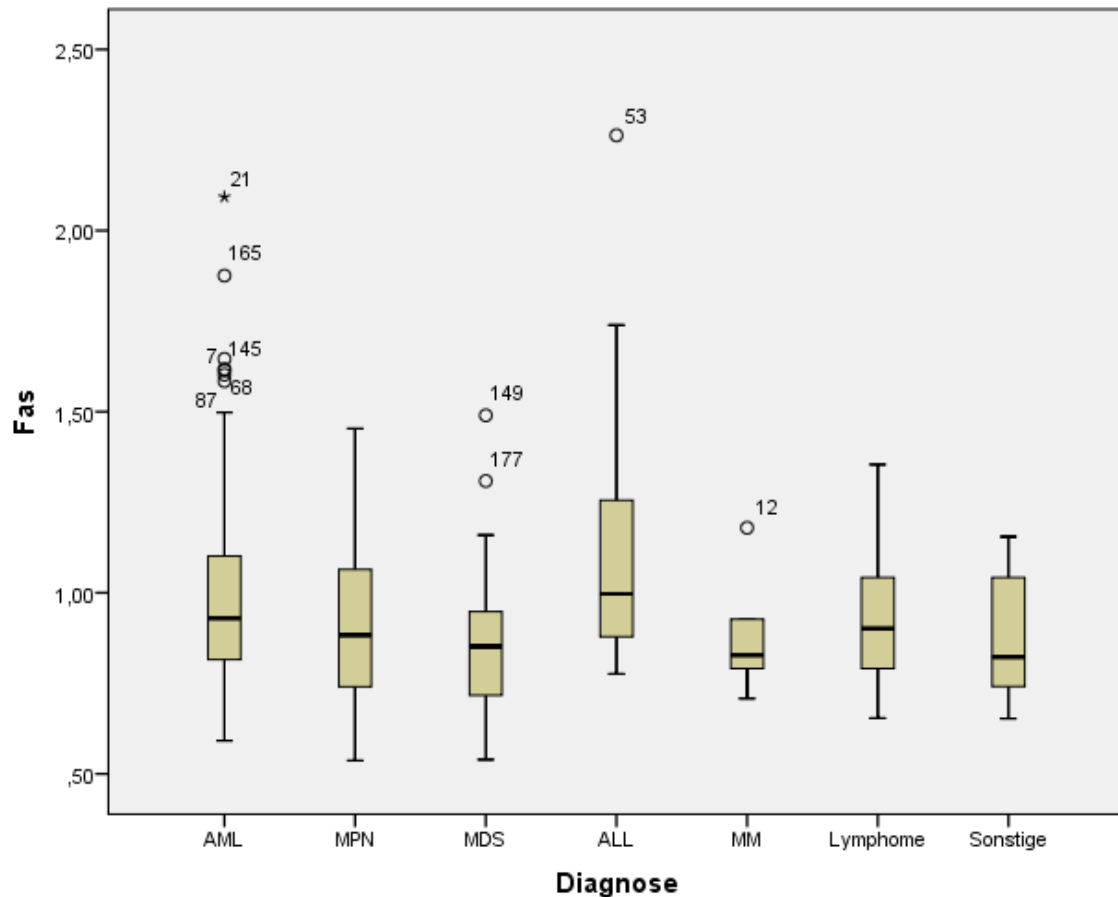


Abbildung 21: Boxplot der relativen Abweichung der Fas-Formel mit der hämatologischen Diagnose

Fazit Fas-Formel: Das Alter und der BMI korrelierten schwach negativ, linear mit den GFR-Abweichungen der Fas-Gleichung (-0,214; -0,242). Die Konditionierung und die Diagnose verzeichneten ebenfalls einen schwachen Einfluss (0,195; 0,273).

4.2.1.6. Lund-Malmö ohne LBM

Für die Lund-Malmö-Formel ohne LBM konnte eine signifikante ($p \leq 0,05$) lineare Pearson-Korrelationen errechnet werden.

Einfluss des BMIs

Anhand der Berechnung des Spearman-Koeffizienten von -0,200 mit $p \leq 0,01$ kann der Zusammenhang zwischen den Abweichungen der L-M-Formel ohne LBM und dem BMI als schwach negativ, monoton bewertet werden (Abb. 21). Demnach treten Überschätzungen der $GFR_{L-M \text{ ohne LBM}}$ hauptsächlich bei einem geringeren BMI von ca. 20 kg/m^2 und Unterschätzungen bei höheren BMI-Werten auf.

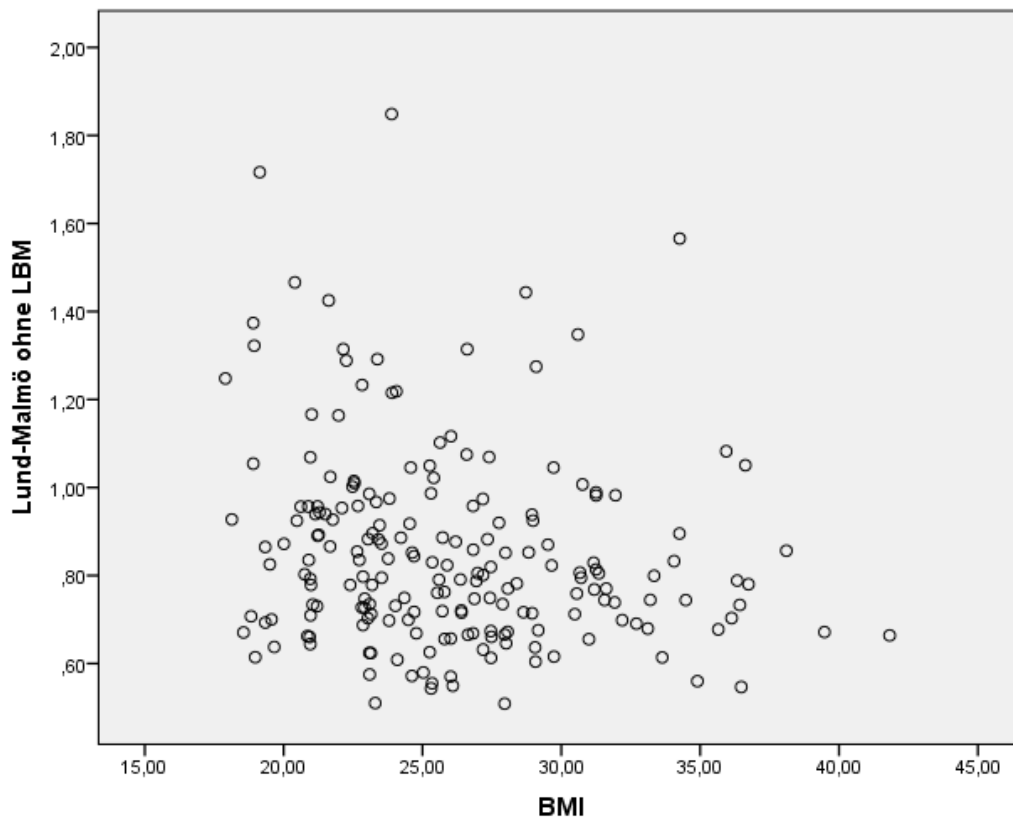


Abbildung 22: Streudiagramm der Abweichungen der L-M-Formel ohne LBM und dem BMI

Fazit L-M ohne LBM: Nur der BMI korrelierte schwach negativ, monoton (-0,200) mit den GFR-Abweichungen durch die L-M-Formel ohne LBM.

4.2.1.7. Lund-Malmö mit LBM

Die einzige statistisch signifikante Korrelation mit den Abweichungen der Lund-Malmö-Formel mit LBM hat in der Gesamtkohorte das Konditionierungsregime.

Einfluss der Konditionierung

Während Patienten mit Flamsa als Konditionierungsprotokoll einen Mittelwert von 0,969 und damit die im Mittel meiste Übereinstimmung vorzeigen, sind die Mittelwerte der MAC (M: 0,858) und RIC (M: 0,851) unter 0,9 und zeigen somit eine leichte Unterschätzung der Clearance auf (Abb. 22). Auffallend ist gleichzeitig die größere Standardabweichung der Flamsa-Patienten (SD: 0,308) verglichen mit den beiden anderen Konditionierungsregimen (SD MAC: 0,221; SD RIC: 0,200). Der Eta-Koeffizient beträgt hierfür 0,173. 3% der Abweichungen können mit einer Signifikanz von $p = 0,051$

begründet werden. Außerdem lässt sich durch die Berechnung der ANOVA ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der jeweiligen Konditionierungsgruppen feststellen ($F= 3,020$ $p= 0,051$).

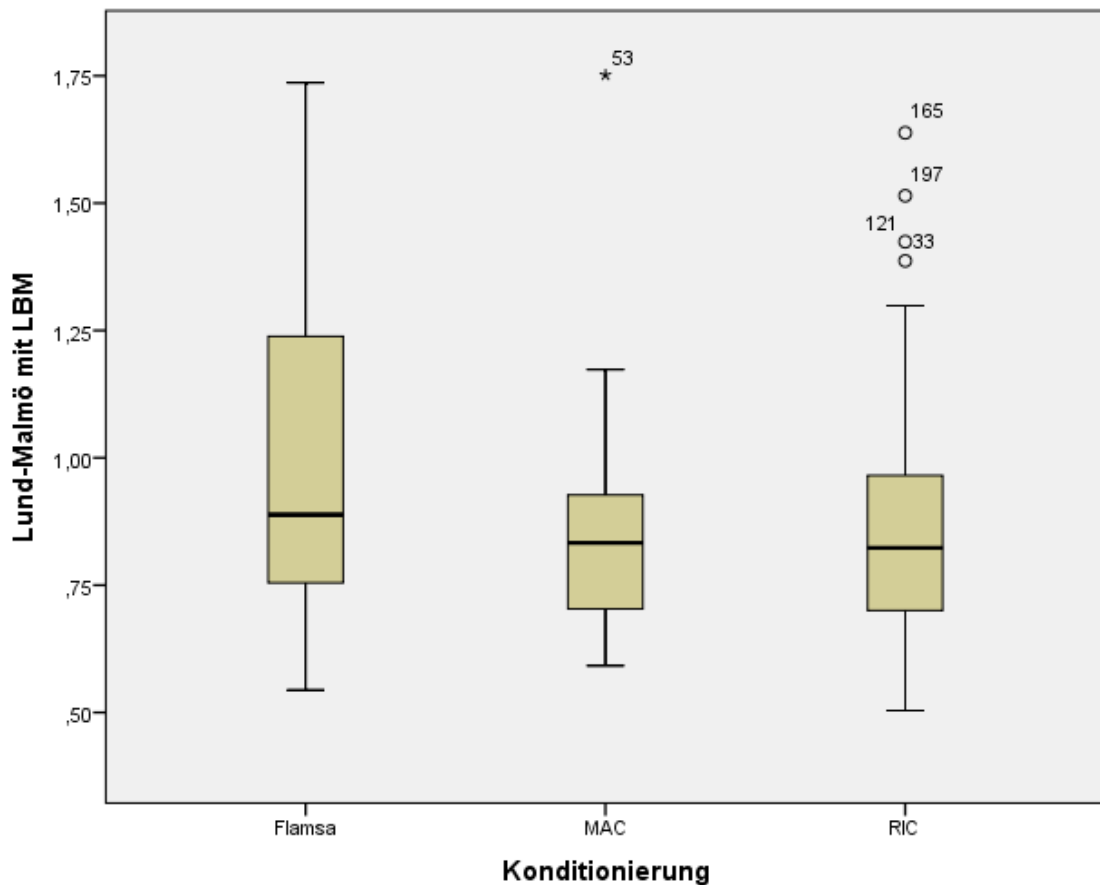


Abbildung 23: Boxplot der Abweichungen der L-M-Formel mit LBM mit der jeweiligen Konditionierung

Fazit L-M mit LBM: Die einzige Korrelation trat zwischen der Konditionierung und der GFR_{L-M} mit LBM auf. Der geringe Eta-Koeffizient (Eta: 0,173) spricht allerdings nur für einen eingeschränkten Zusammenhang.

4.2.2. AML-Untergruppe

Im Folgenden wird die Untergruppe der AML-Patienten einzeln betrachtet (n= 109) und für jede Formel die Korrelationen mit den sechs Parametern (die Diagnose ausgenommen) betrachtet. Wenn ein Parameter nicht aufgeführt ist, gilt er als statistisch nicht signifikant.

4.2.2.1. Cockcroft-Gault-Formel

Bezüglich der Abweichungen der Cockcroft-Gault-Formel sind zwei der sechs Parameter statistisch signifikant. Es handelt sich hierbei um den Einfluss des BMIs und der Konditionierung. Die Einflussnahme von Alter, Geschlecht, Nierenerkrankung, Diabetes und Bluthochdruck zeigten keine statistischen Auffälligkeiten.

Einfluss des BMIs

Mittels der Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten (0,447) konnte eine mittlere bis starke Korrelation zwischen dem BMI und der Abweichungen der CG-Formel festgestellt werden (Abb. 23). Der p-Wert ist hierfür kleiner 0,01 und der Zusammenhang ist somit als signifikant einzustufen. Anhand der linearen Regressionsanalyse ($R^2 = 0,20$) können 20,0% der Varianz der Abweichungswerte durch den Einfluss des BMIs erklärt werden. Ein niedriger BMI bedeutet demnach oftmals eine Unterschätzung der GFR durch die CG-Formel. Analog dazu traten GFR-Überschätzungen hauptsächlich bei höheren BMIs ($> 25\text{kg/m}^2$) auf.

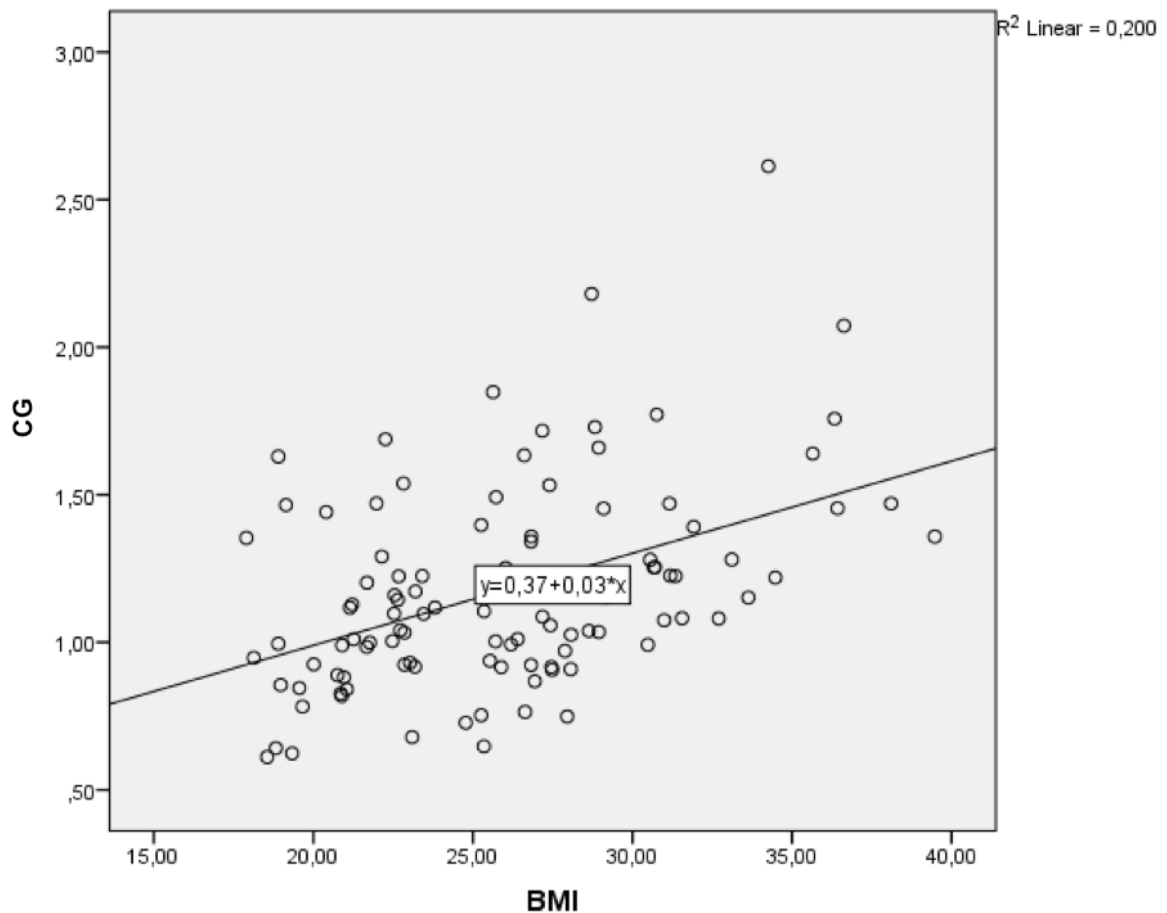


Abbildung 24: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der Cockcroft-Gault-Formel und BMI in der AML-Untergruppe

Einfluss der Konditionierung

Es zeigen sich signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Abweichungen je nach Konditionierung, da $p = 0,039$ in der ANOVA ergab (Abb. 24, Tab 8). Der Eta-Koeffizient von 0,247 zeigt einen schwachen bis mittelstarken Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Konditionierung und der Abweichung des Formelergebnisses. 6,1% der Varianz der Abweichungswerte sind demnach mit der Variablen „Konditionierung“ zu erklären.

Konditionierung	N	Mittelwert	Standardabweichung
Flamsa	20	1,335	0,502

MAC	22	1,202	0,256
RIC	64	1,116	0,294
Gesamt	106	1,175	0,343

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichung je nach Konditionierung der CG-Formel in der AML-Untergruppe

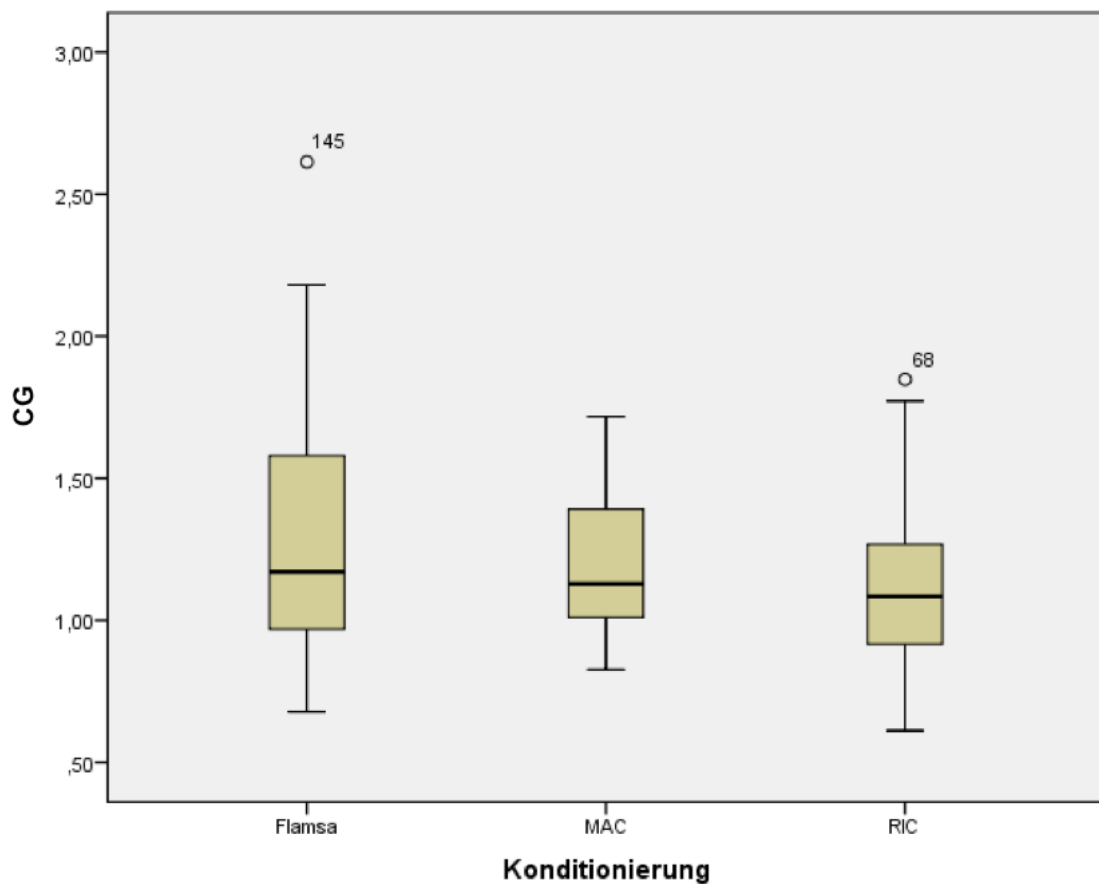


Abbildung 25: Boxplot der relativen Abweichung der CG-Formel mit der Konditionierung in der AML-Untergruppe

Fazit CG-Formel: Der BMI korrelierte moderat bis stark positiv und linear (0,447) mit den GFR-Abweichungen der CG-Formel in der AML-Gruppe und hat damit einen stärkeren Einfluss als im Gesamtkollektiv. Außerdem gibt es im Gegensatz zum Gesamtkollektiv keine signifikante Korrelation mit dem Alter. Die Art der Konditionierung zeigte einen schwachen Zusammenhang (0,247) mit den Abweichungen der GFR_{CG} , der im Gesamtkollektiv nicht auftrat. Im Vergleich mit der Gesamtkohorte ist in der AML-

Untergruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Nebendiagnose „Bluthochdruck“ und den Abweichungen der GFR_{CG} festzustellen.

4.2.2.2. MDRD-Formel

Für die Abweichungen der MDRD-Formel ließ sich eine statistisch signifikante Korrelation finden: der Wert des BMIs.

Einfluss des BMIs

Durch die Korrelation nach Pearson wurde ein Koeffizient von $-0,268$ berechnet ($p=0,005$), der für eine geringe, negative Korrelation der Abweichungswerte der MDRD-Formel und des BMIs spricht (Abb. 25). Die Varianz der Abweichungen kann zu $7,2\%$ ($R^2=0,072$) auf die Charakteristik des BMIs zurückgeführt werden ($p=0,005$).

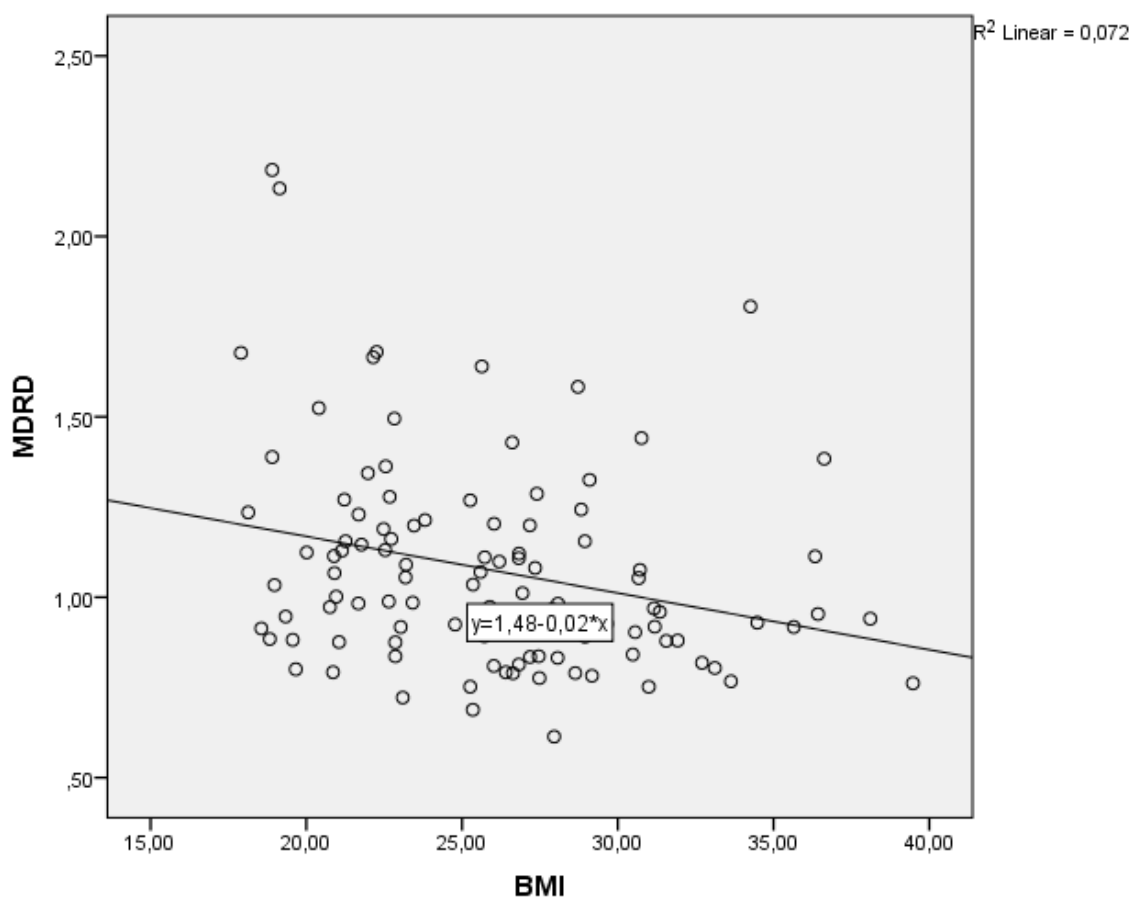


Abbildung 26: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, relative Abweichungen der MDRD-Formel mit BMI in der AML-Untergruppe

Fazit MDRD-Formel: Ein schwacher, negativer, linearer Zusammenhang trat zwischen den Abweichungen der eGFR durch die MDRD-Formel mit dem BMI auf. Dieser war nur geringfügig schwächer als in der Gesamtkohorte.

4.2.2.3. CKD-Epi-Formel

Angesichts der Abweichungen der $GFR_{CKD-Epi}$ stellen die Parameter BMI und das Geschlecht des Patienten einen statistisch gering auffälligen Einfluss dar.

Einfluss des BMIs

Es ist eine signifikante ($p= 0,014$), gering negative Korrelation (Pearson-Koeff.: $-0,238$) zwischen den Abweichungen der CKD-Epi-Formel und dem Wert des BMIs zu vermerken (Abb. 26). Außerdem sind 6,0% der Varianz durch den BMI erklärbar (Lineare Regressionsanalyse $R^2= 0,056$). Während die $GFR_{CKD-Epi}$ teilweise Patienten mit geringerem BMI (Werte um die 20 kg/m^2) überschätzte, traten bei höherem BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) weitgehend Unterschätzungen auf.

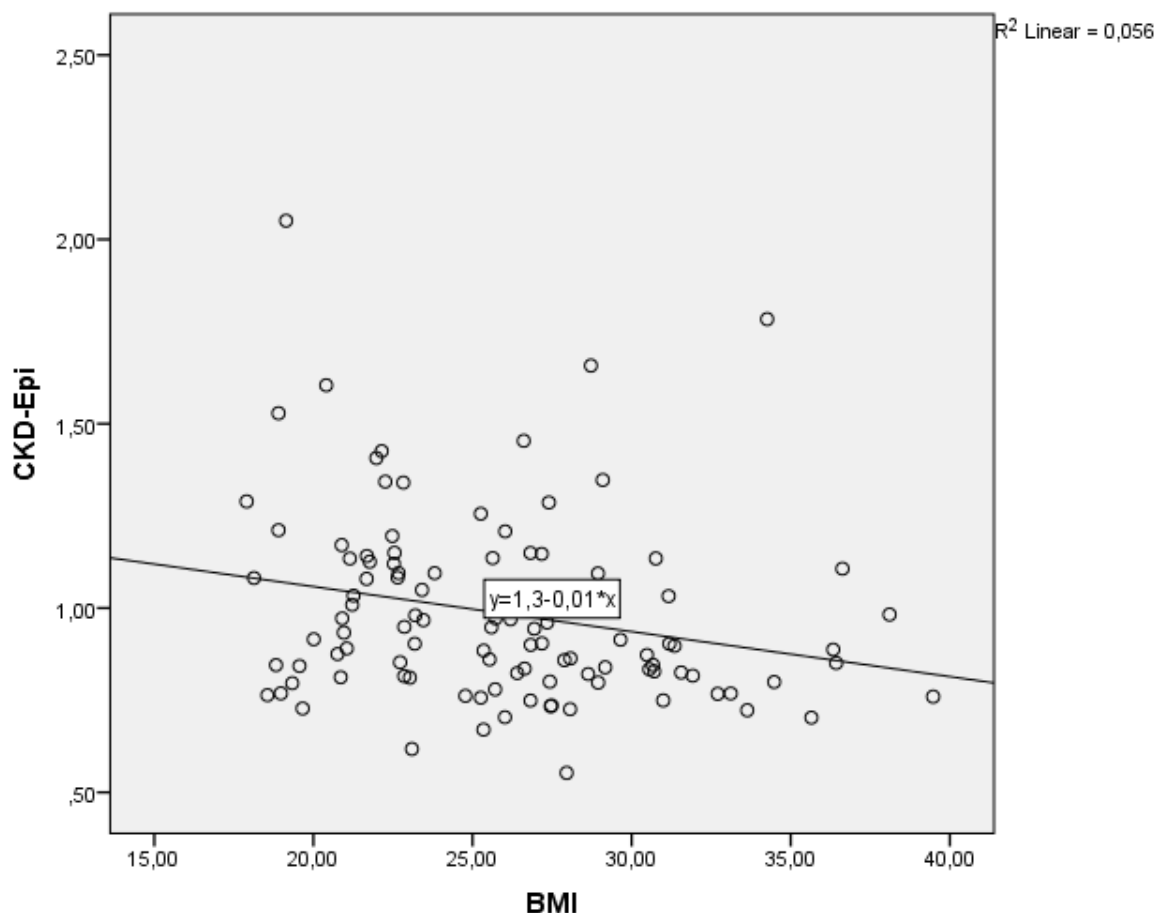


Abbildung 27: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der CKD-Epi-Formel mit dem BMI in der AML-Untergruppe

Einfluss des Geschlechts

Es konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der relativen Abweichung der CKD-Epi-Formel und dem Geschlecht des Patienten ermittelt werden (Abb. 27). Der Eta-Koeffizient beträgt hierfür 0,223, dementsprechend kann die Varianz der Abweichungen zu 5% mit dem Geschlecht begründet werden. Betrachtet man die Mittelwerte der beiden Geschlechter, ist bei beiden der Wert der Abweichung sehr nah an der Zahl 1 gelegen und spricht somit für eine Übereinstimmung der gemessenen und errechneten Clearance (M Frauen: 1,044; M Männer: 0,932). Ein Unterschied ist darin zu sehen, dass der Mittelwert der Frauen knapp über 1 und der der Männer knapp unter 1 errechnet wurde und damit die CKD-Epi-Formel bei den weiblichen Patienten leicht zum Überschätzen und bei den männlichen dagegen leicht zum Unterschätzen tendiert. Außerdem ist die Standardabweichung des Wertes der Männer mit 0,238 dem Wert der Frauen mit 0,257 leicht überlegen. Mittels t-Test für die Mittelwertgleichheit ($T=-2,328$) konnte ein signifikanter Unterschied der zwei Gruppen gezeigt werden ($p=0,022$).

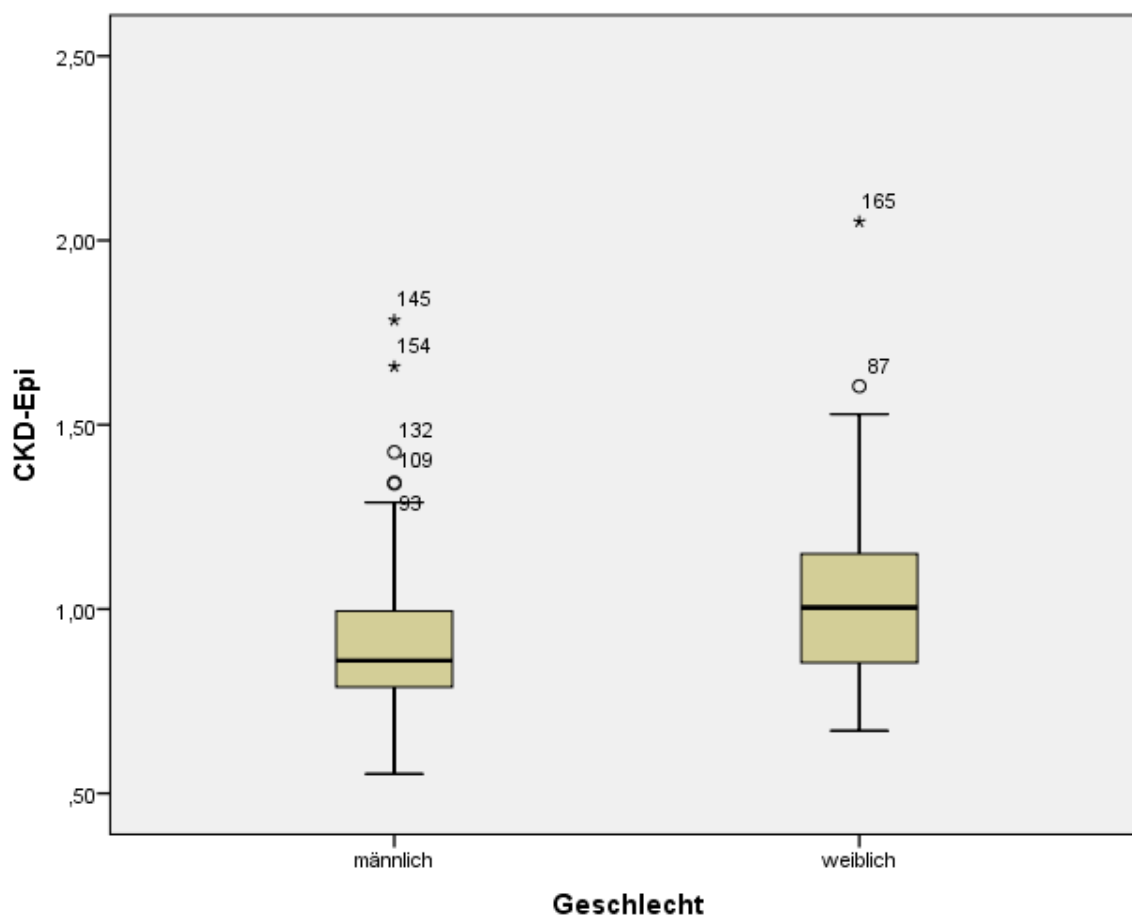


Abbildung 28: Boxplot der relativen Abweichung der CKD-Epi-Formel und dem Geschlecht in der AML-Untergruppe

Fazit CKD-Epi-Formel: Die Abweichungen der $GFR_{CKD-Epi}$ verzeichneten einen gering negativen, linearen Zusammenhang mit dem BMI (-0,238), der nur geringfügig stärker als im Gesamtkollektiv war. Zusätzlich existierte ein schwacher Einfluss des Geschlechts (0,223) in der AML-Untergruppe, der im Gesamtkollektiv nicht verzeichnet werden konnte. Das Patientenalter hatte im Gegensatz zum Gesamtkollektiv keinerlei Einfluss.

4.2.2.4. BIS1-Formel

Für die Abweichungen der BIS1-Formel konnten drei statistisch auffällige Korrelationen herausgearbeitet werden. Dabei handelt es sich um das Patientenalter, den BMI und die Konditionierung.

Einfluss des Patientenalters

Das Patientenalter korreliert mit den Abweichungen der BIS1-Formel stark, negativ (Pearson-Koeff.: -0,524; p-Wert < 0,01). Bei den jüngeren Patienten tendiert die BIS1-Formel zur Überschätzung, während bei älteren Patienten die Abweichungen zwischen 1 und 0,5 liegen und somit die Clearance eher unterschätzt wird (Abb. 28). Außerdem sind mittels der linearen Regressionsanalyse und dem R^2 (0,274) 27,4% der Varianz der Abweichungen durch das Alter der Patienten zu erklären.

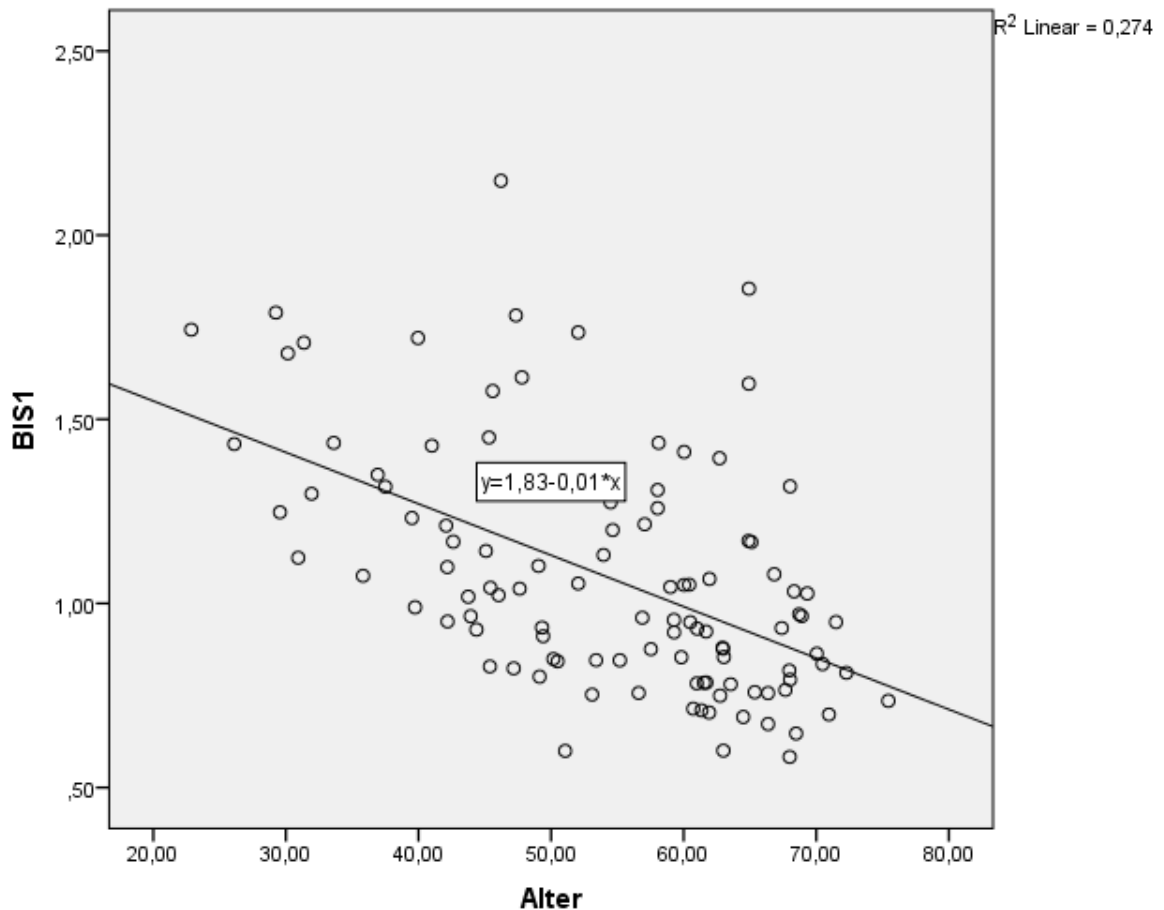


Abbildung 29: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der BIS1-Formel mit dem Patientenalter bei Tx in der AML-Untergruppe

Einfluss des BMIs

Den BMI betreffend kann von einer leichten bis moderaten, negativen Korrelation (Pearson-Koeff.: -0,263) gesprochen werden (Abb. 29). Die Korrelation ist mit einem p-Wert kleiner als 0,01 statistisch signifikant einzustufen. Zusätzlich können 6,9% (lineare Regressionsanalyse $R^2 = 0,069$, $p = 0,006$) der Varianz der Abweichungswerte auf den Einfluss des BMIs zurückgeführt werden. Überschätzungen der GFR durch die

BIS1-Formel traten in der AML-Untergruppe vorwiegend bei kleineren BMI-Werten (um 20 kg/m²) auf. Bei steigenden BMI-Werten wurde ebenfalls eine Steigung der relativen Abweichung der GFR beobachtet. Während die GFR_{BIS1} bei einem BMI um 30 kg/m² im Mittel besser eingeschätzt wurde, konnten bei Werten größer 30 kg/m² Unterschätzungen beobachtet werden.

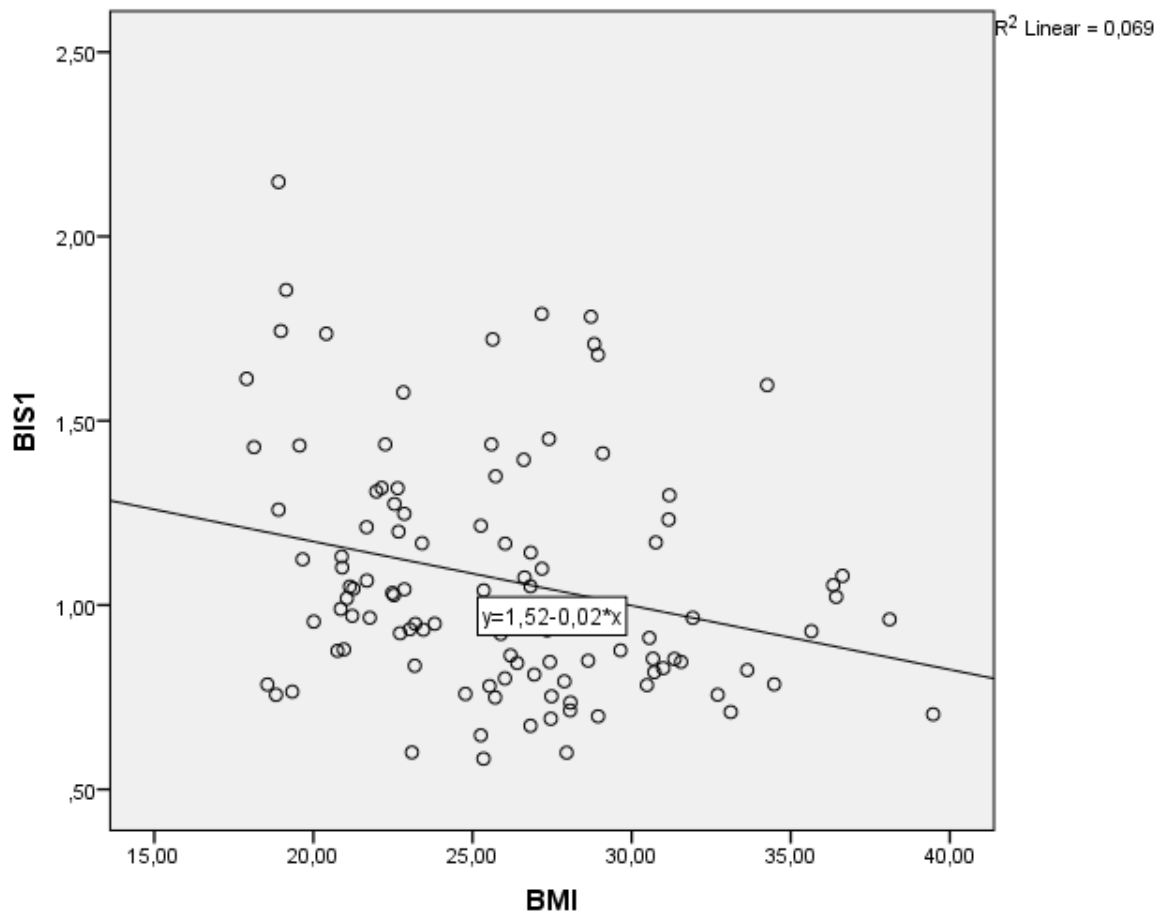


Abbildung 30: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der BIS1-Formel mit BMI in der AML-Untergruppe

Einfluss der Konditionierung

Die Korrelation der Abweichungen der BIS1-Formel mit dem Konditionierungsregime gilt als signifikant auffällig und kann durch den Eta-Koeffizienten mit 0,332 beschrieben werden (Abb. 30). Dementsprechend sind 11,0% der Varianz durch die Konditionierung erklärbar. Während die Clearance der mit Flamsa konditionierten Patienten im Mittel (M: 1,226) etwas überschätzt wurde und die größte Standardabweichung von 0,373 aufwies, lag der Mittelwert der RIC-Patienten am nächsten an 1 und hat damit die größte Übereinstimmung (M: 0,983; SD: 0,298). Die Gruppe der MAC-Patienten

wurde im Mittel (M: 1,176; SD: 0,277) leicht überschätzt. Die Unterschiede der Mittelwerte nach jeweiliger Gruppe der Konditionierung sind durch eine ANOVA als signifikant einzustufen ($F= 6,375$ $p= 0,002$).

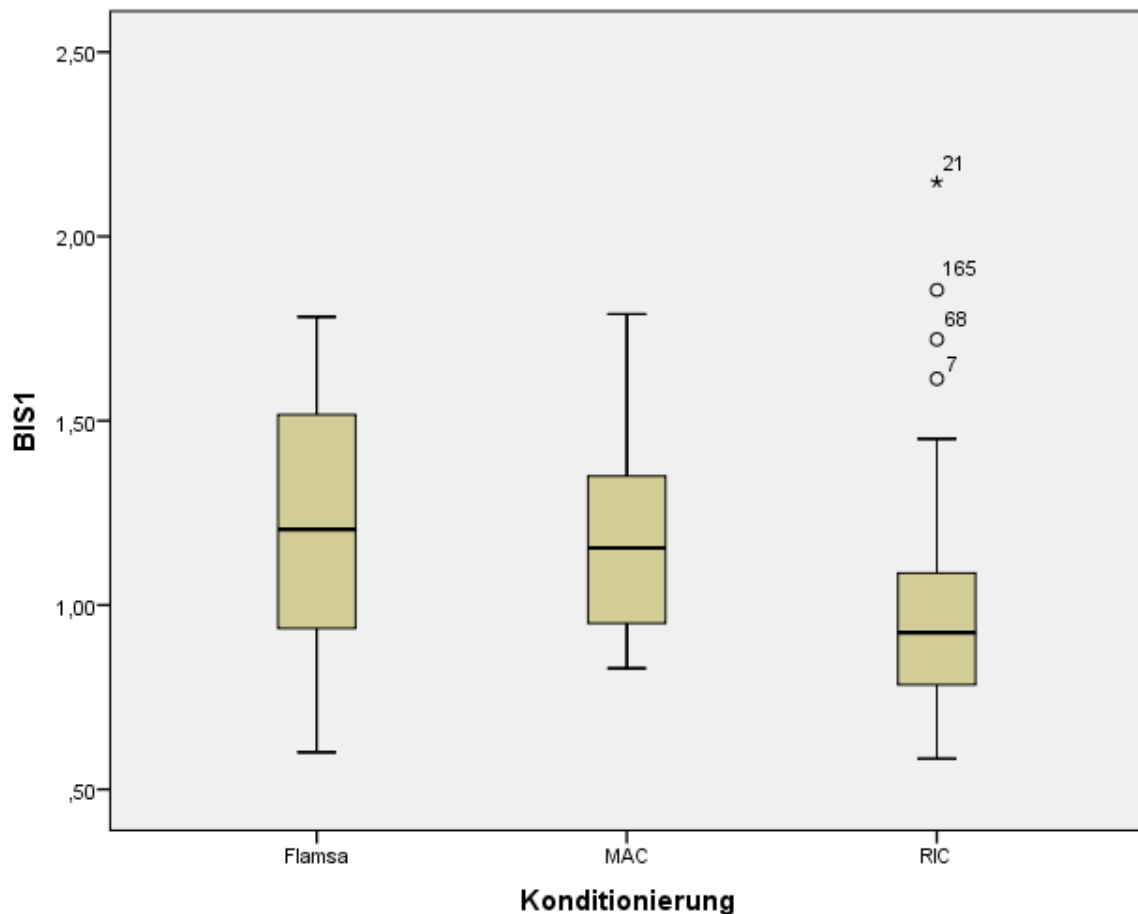


Abbildung 31: Boxplot der BIS1-Abweichungen mit der jeweiligen Konditionierung in der AML-Untergruppe

Fazit BIS1-Formel: Der Zusammenhang mit dem Patientenalter wurde in der AML-Untergruppe als stark negativ, linear (-0,524) beobachtet. Dies überschneidet sich mit der Einflussstärke des Alters im Gesamtkollektiv. Der BMI zeigt eine schwach negative, lineare Korrelation (-0,263), während im gesamtem Studienkollektiv ebenfalls ein schwacher, jedoch monotoner Zusammenhang herrschte. Die Art der Konditionierung verzeichnete einen moderaten Einfluss auf die GFR-Abweichungen durch die BIS1-Formel (0,332), der vergleichbar mit dem Einfluss im Gesamtkollektiv ist.

4.2.2.5. Fas-Formel

Die Abweichungen der Fas-Formel korrelieren mit Berücksichtigung auf $p \leq 0,05$ ausschließlich mit dem Alter, dem BMI und der Konditionierung.

Einfluss des Alters

Es existiert kein signifikanter, linearer Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den Abweichungen der Fas-Formel in der AML-Untergruppe (Abb. 31). Durch die Berechnung des Spearman-Koeffizienten ($-0,227$ $p=0,019$) konnte jedoch ein schwacher, negativer, monotoner Zusammenhang festgestellt werden. Je jünger der Patient, desto eher wurde seine GFR durch die Fas-Formel überschätzt und je älter der Patient, desto eher traten Unterschätzungen auf.

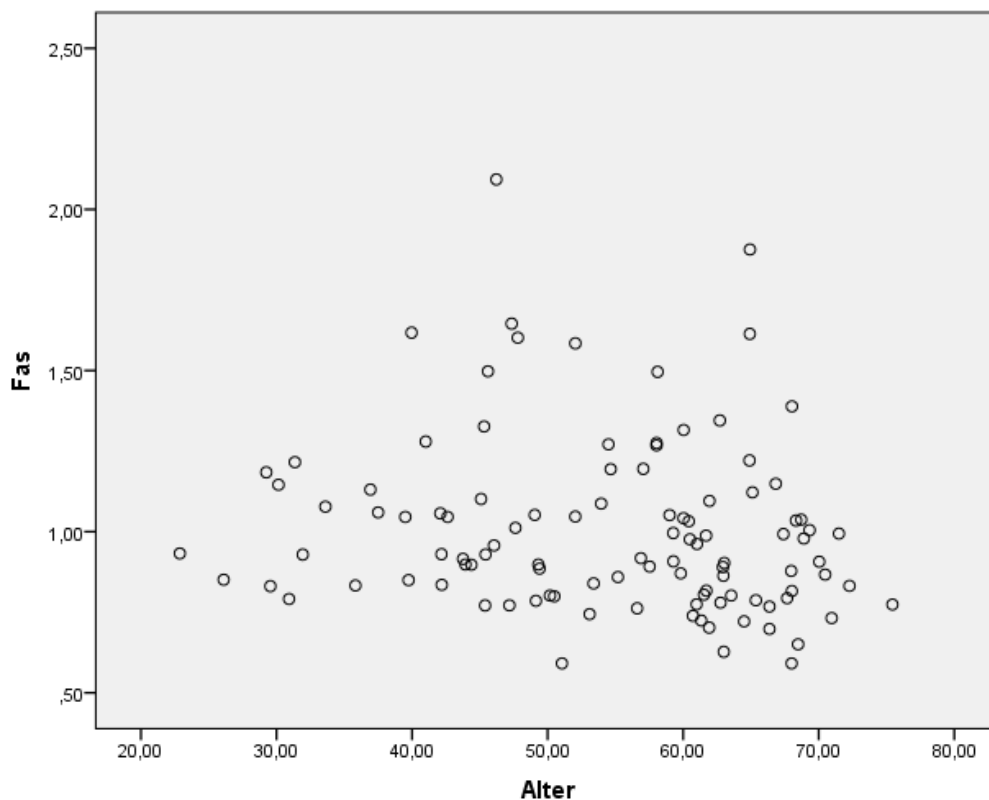


Abbildung 32: Streudiagramm der Abweichungen der Fas-Formel mit dem Patientenalter in der AML-Untergruppe

Einfluss des BMIs

Zwischen dem BMI und den Abweichungen der Fas-Formel herrschte eine geringe negative Korrelation (Pearson-Koeff.: $-0,255$, $p=0,008$). Die Varianz der Abweichungswerte kann mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse ($R^2 = 0,065$; $p=0,008$) durch den BMI zu 6,5% erklärt werden (Abb. 32). Überschätzungen der GFR_{Fas} in der AML-Untergruppe traten teilweise bei einem geringeren BMI (um 20 kg/m^2) eher auf, während es bei höheren BMI Werten teilweise eher zu Überschätzungen kam.

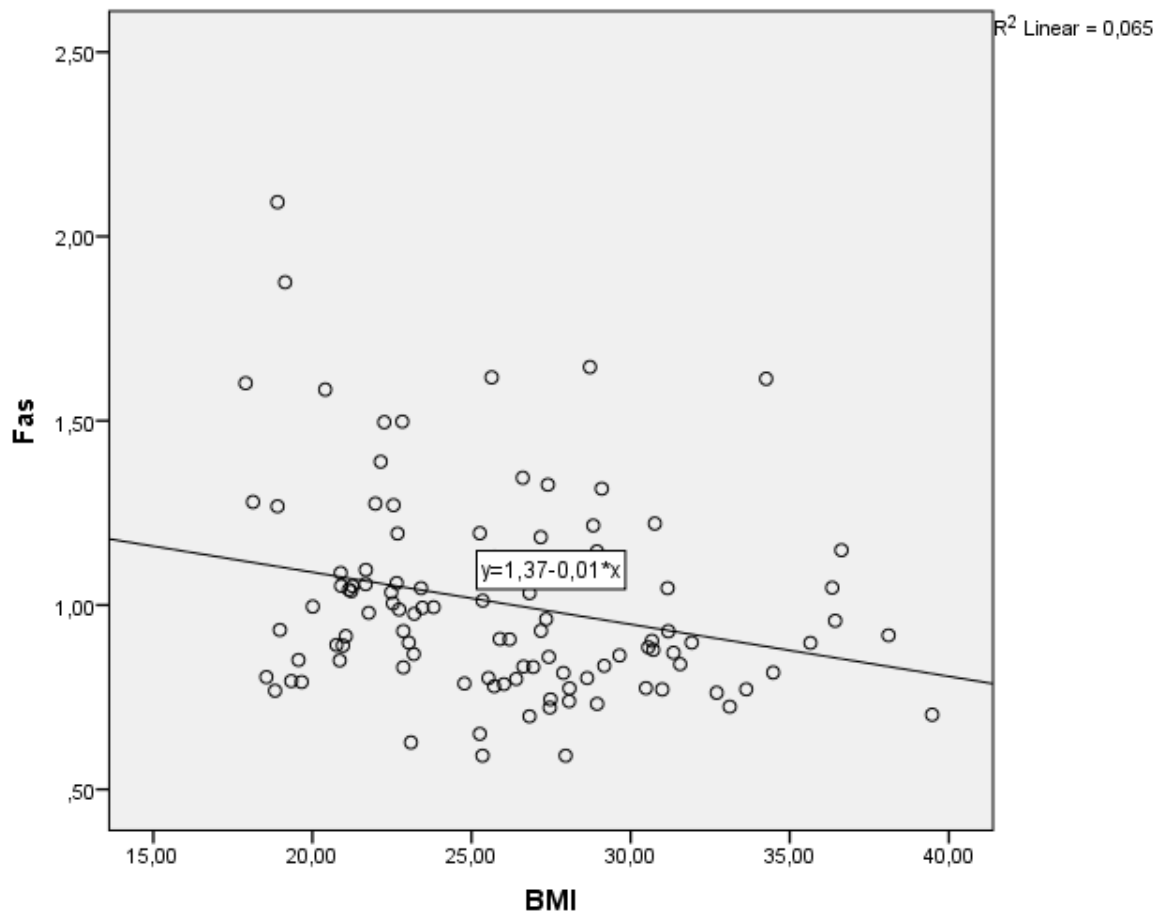


Abbildung 33: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Fas-Abweichungen mit BMI in der AML-Untergruppe

Einfluss der Konditionierung

Anhand des Eta-Koeffizienten ($\text{Eta} = 0,236$) kann eine signifikante Korrelation zwischen dem Konditionierungsregime und den Abweichungswerten der Fas-Formel beschrieben werden (Abb. 33). Deren Varianz ist zu 5,6% durch die Ausprägung der Konditionierung zu erklären. Während die Patienten mit MAC im Mittel die größte Übereinstimmung der errechneten und gemessenen Clearance hatten (M: 1,001; SD: 0,179), wurde die Clearance der Flamsa-Gruppe durch die Fas-Formel etwas überschätzt (M: 1,134; SD: 0,296) und die der RIC-Gruppe in geringem Maße unterschätzt (M: 0,967; SD: 0,281). Diese Unterschiede je nach Konditionierungsregime wurden durch eine ANOVA ($F = 3,026$ $p = 0,053$) als signifikanter Zusammenhang beschrieben.

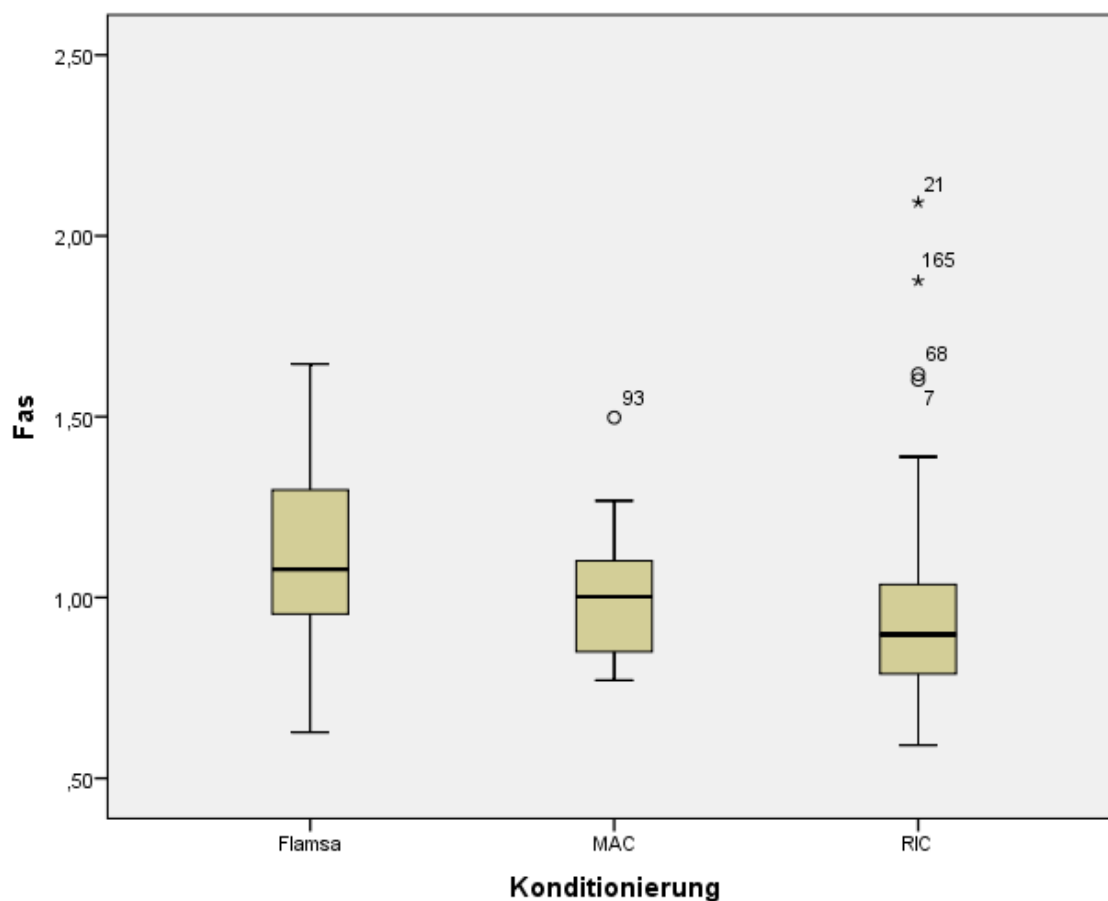


Abbildung 34: Boxplot der Abweichung der Fas-Formel und der jeweiligen Konditionierung in der AML-Untergruppe

Fazit Fas-Formel: Das Patientenalter und der BMI korrelierten beide schwach negativ, mit den Abweichungen der eGFR durch die Fas-Formel (-0,227; -0,255). Dies überschneidet sich mit deren Einfluss in der Gesamtkohorte. Die Art der Konditionierung zeigte auch einen schwachen Einfluss (0,236), der verglichen mit dem Einfluss im Gesamtkollektiv etwas stärker war.

4.2.2.6. Lund-Malmö ohne LBM

Der BMI und die Konditionierung zeigten beide eine signifikante Korrelation mit den Abweichungen der Lund-Malmö-Formel ohne LBM.

Einfluss des BMIs

Der Einfluss des BMIs lässt sich als schwache, negative, lineare Korrelation beschreiben (Pearson-Koeff.: -0,207; $p = 0,033$). Mittels linearer Regression ($R^2 = 0,043$) kann die Varianz der Abweichungen zu 4,35% mit dem Einfluss des BMIs erklärt werden

(Abb. 34). Mit steigenden BMI-Werten konnte eine größere Unterschätzung der GFR_{LM} ohne LBM beobachtet werden.

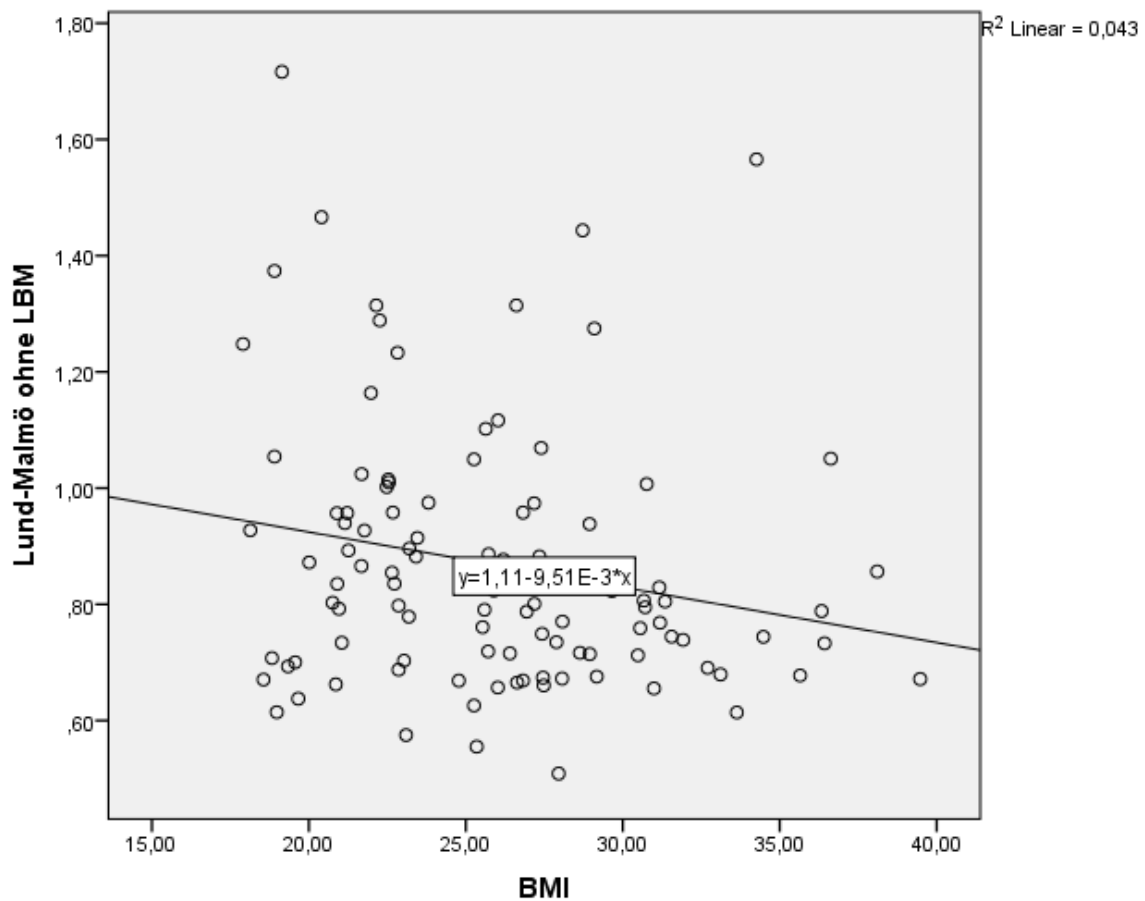


Abbildung 35: Streudiagramm mit Regressionsgeraden, Abweichungen der L-M-Formel ohne LBM und BMI in der AML-Untergruppe

Einfluss der Konditionierung

Die Korrelation zwischen den Abweichungen der Lund-Malmö-Formel ohne LBM und der Konditionierung ist durch $\eta^2 = 0,249$ gekennzeichnet (Abb. 35). 6,2% der Varianz sind dementsprechend durch die Konditionierung erklärbar. Betrachtet man die Mittelwerte der drei verschiedenen Konditionierungen, hat die Flamsa-Gruppe die größte Übereinstimmung (M: 0,983), als auch die größte SD (SD: 0,295). Im Mittel etwas unterschätzt wurden dafür die Gruppen der MAC (M: 0,826; SD: 0,142) sowie der RIC (M: 0,847; SD: 0,215). Allgemein sind die Unterschiede der Mittelwerte pro Gruppe der Konditionierung mittels einer ANOVA untersucht worden und gelten hiermit als signifikant ($F = 3,407$ $p = 0,037$).

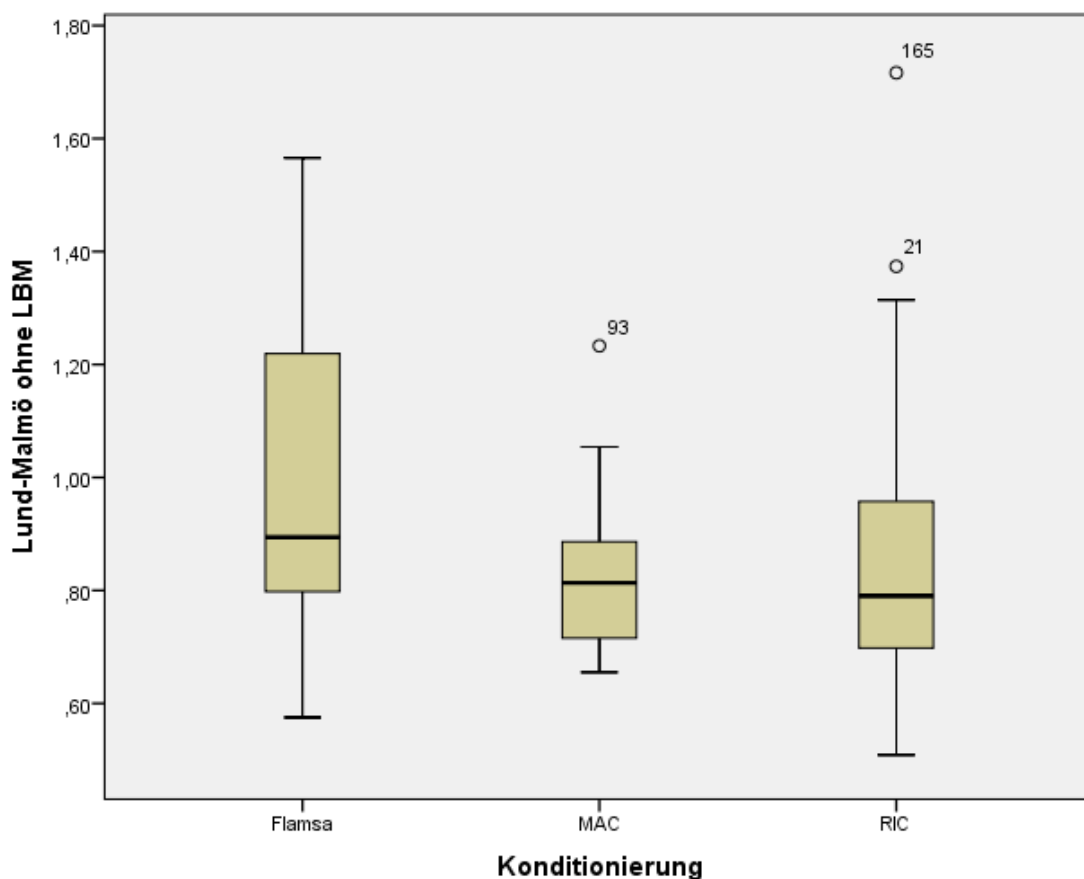


Abbildung 36: Boxplot der Abweichungen der L-M-Formel ohne LBM und der jeweiligen Konditionierung in der AML-Untergruppe

Fazit L-M ohne LBM: Hierfür wurden zwei schwache Zusammenhänge gefunden. Der BMI zeigte eine schwach negative, lineare Korrelation (-0,207) und die Konditionierung ebenfalls einen schwachen Einfluss auf die GFR-Abweichungen durch die L-M ohne LBM (0,249) in der AML-Untergruppe. Verglichen mit dem Gesamtkollektiv hatte der BMI ebenfalls eine schwach negative Korrelation, die jedoch nicht linear, sondern monoton war. Die Konditionierung hatte im Gesamtkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Abweichungen der $GFR_{L-M \text{ ohne LBM}}$.

4.2.2.7. Lund-Malmö mit LBM

Bezüglich der Korrelationen der Lund-Malmö-Formel mit LBM konnte nur eine statistisch signifikante Korrelation, und zwar ebenfalls mit der Konditionierung, ermittelt werden.

Einfluss der Konditionierung

Mit einem Eta von 0,249 kann eine geringe Korrelation zwischen der Konditionierung und den Abweichungswerten der $GFR_{L-M \text{ mit LBM}}$ festgestellt werden (Abb. 36). Ebenfalls wie bei der Lund-Malmö-Formel ohne LBM ist auch bei dieser Formel die im Mittel größte Übereinstimmung bei den Patienten mit Flamsa-Konditionierung zu sehen (M: 1,010; SD: 0,322). Die MAC- (M: 0,839; SD: 0,132) und die RIC-Gruppe (M: 0,861; SD: 0,207) werden im Gegensatz dazu etwas unterschätzt. Dementsprechend errechnet die Lund-Malmö-Gleichung mit LBM im Mittel eine leicht geringere GFR bei Patienten mit RIC und MAC als Konditionierungsregime. Eine ANOVA zeigt mit $F= 4,673$ und $p= 0,033$ ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang der Unterschiede der Mittelwerte nach Konditionierungsprotokoll.

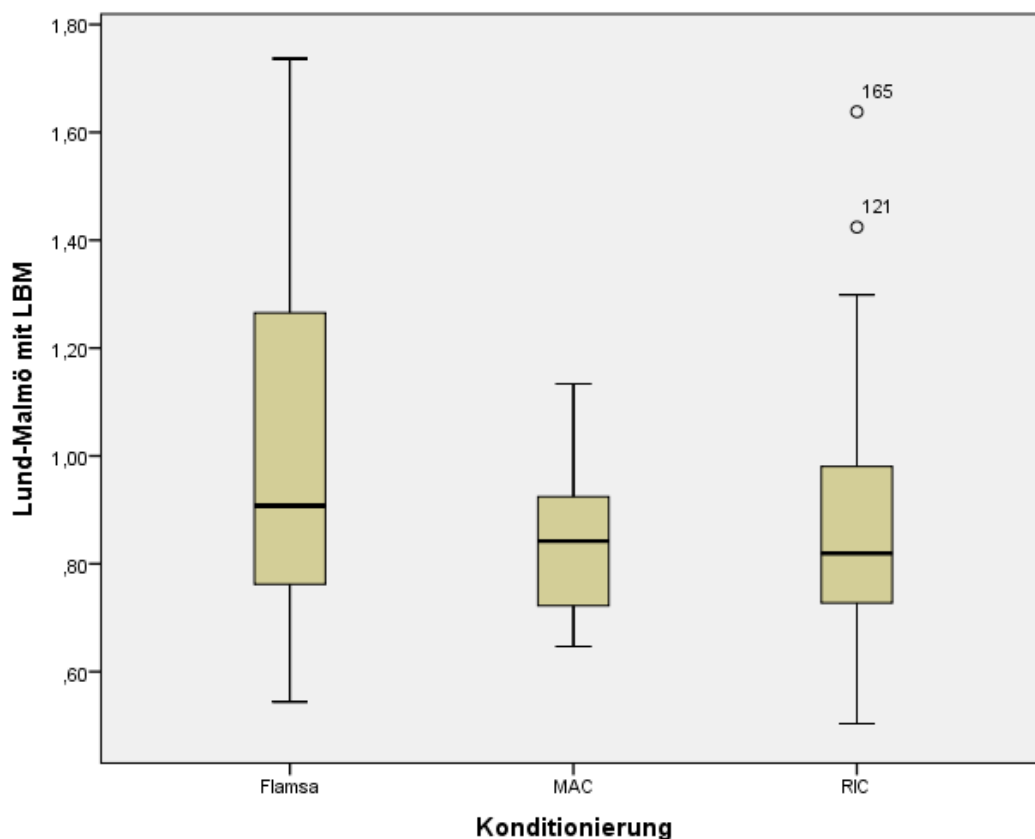


Abbildung 37: Boxplot der Abweichungen der L-M-Formel mit LBM und der jeweiligen Konditionierung in der AML-Untergruppe

Fazit L-M mit LBM: Den einzigen Einfluss auf die Abweichungen der $GFR_{L-M \text{ mit LBM}}$ im AML-Kollektiv zeigte die Art der Konditionierung (0,249), die als schwach zu bewerten war. Die Korrelation ist jedoch stärker als im Gesamtkollektiv.

4.3. Übersicht der Formeln mit ihren jeweiligen Abweichungen

4.3.1. Gesamtkohorte

Im folgenden Boxplot sind die jeweiligen Verteilungen der Abweichungen bei GFR-Schätzung pro Formel grafisch dargestellt. Auffällig ist hierbei die höchste Standardabweichung mit 0,341 und gleichzeitig der höchste Mittelwert mit 1,151 der **Cockcroft-Gault**-Formel. Dementsprechend werden die hämato-onkologischen Patienten unserer Kohorte durch die CG-Formel im Mittel etwas überschätzt. Durch die hohe Standardabweichung und damit die hohe Streuung der Patienten kann jedoch kein allgemeines Fazit gezogen werden. Die Varianz der Abweichungen ist durch die oben durchgeführte bivariate Korrelation auf die Variablen Alter, BMI und Bluthochdruck zurückzuführen, wobei der BMI den stärksten Einfluss ausmachte. Die **Lund-Malmö**-Formel, ob mit oder ohne LBM, zeigt im Mittel Abweichungen von 0,8 auf (L-M ohne LBM M: 0,853; L-M mit LBM M: 0,867). Beide Formelvarianten zeigen die geringsten Standardabweichungen (0,223; 0,221). Nur bei der Lund-Malmö-Formel mit LBM kann eine signifikante, schwache, lineare Korrelation mit der Konditionierung gefunden werden. Die L-M ohne LBM verzeichnet einen schwachen, negativen, monotonen Zusammenhang. Die mittleren Abweichungen der **CKD-Epi**- und der **Fas**-Formel betragen beide ca. 0,97 und liegen somit am nächsten an der Übereinstimmung 1. Mit 0,27 und 0,25 haben sie eine ähnlich geringe Standardabweichung. Bei beiden Formeln konnten in den vorherigen Analysen nur schwache Korrelationen festgestellt werden (s.o.). Die **MDRD**-Formel sowie die **BIS1**-Formel (1,043; 1,047) liegen ebenfalls sehr nah an der Übereinstimmung mit Werten knapp über 1. Der Unterschied ist in der Standardabweichung zu sehen, da diese bei der BIS1-Formel mit 0,364 um einiges höher ist, als bei der MDRD-Formel mit 0,285. Die hohe Streuung der BIS1-Formel kann mit Hilfe der bivariaten Korrelation am ehesten mit der Ausprägung der jeweiligen Diagnose und dem Patientenalter begründet werden. Wiederum bei der MDRD-Formel konnte die Varianz in der vorangegangenen Analyse teilweise durch den negativen, schwach bis moderaten Einfluss des BMIs erklärt werden.

Formel	Mittelwert	N	Standardabweichung
CG	1,151	198	0,341
MDRD	1,043	198	0,285
CKD-Epi	0,970	198	0,253
BIS1	1,047	198	0,364
Fas	0,974	198	0,272
L-M ohne LBM	0,853	198	0,223
L-M mit LBM	0,867	198	0,221
Insgesamt	0,986	1386	0,300

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichung der Abweichungen pro Formel

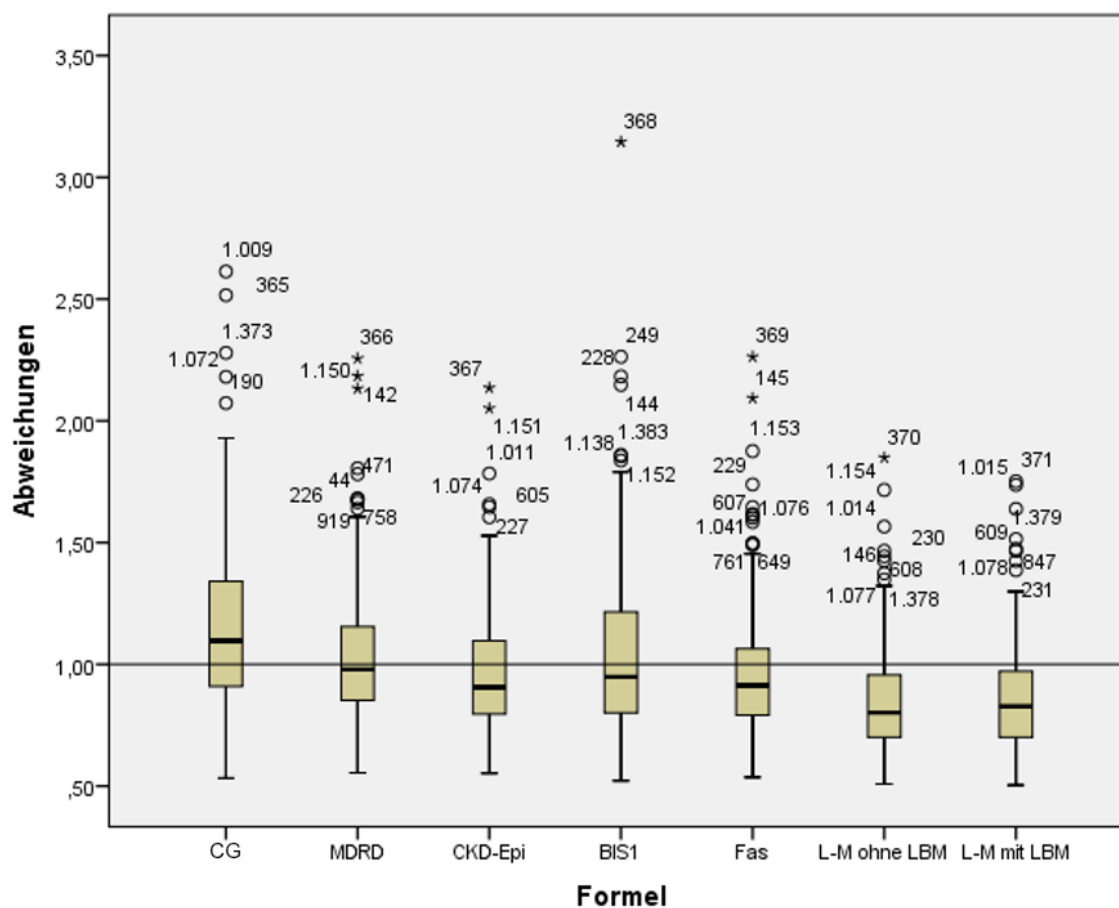


Abbildung 38: Boxplot mit den Abweichungen der jeweiligen Formeln in der Gesamtkohorte

4.3.2. AML-Untergruppe

Zur näheren Betrachtung der AML-Gruppe wurde ein eigener Boxplot zur Darstellung der Abweichungen der sieben Schätzformeln erstellt. Insgesamt sind beim Vergleich der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Gesamtkohorte und der AML-Untergruppe die gleichen Tendenzen zu vermerken. Auffällig ist der Mittelwert der Fas-Formel, der nahezu bei 1 liegt (M: 1,005). Die geringste Streuung (SD: 0,225; 0,227) haben auch hier die beiden L-M-Formeln, die ebenfalls beide im Mittel zu einer leichten Unterschätzung der Clearance neigen (M: 0,868; 0,885). Wie in der Gesamtkohorte überschätzt die Cockcroft-Gault-Formel die Clearance. Obendrein liegt der Mittelwert noch höher, bei 1,175. Mit 0,343 hat die CG-Formel die höchste Standardabweichung,

die, wie oben herausgefunden, mit dem BMI stark und mit der Konditionierung schwach bis moderat korreliert.

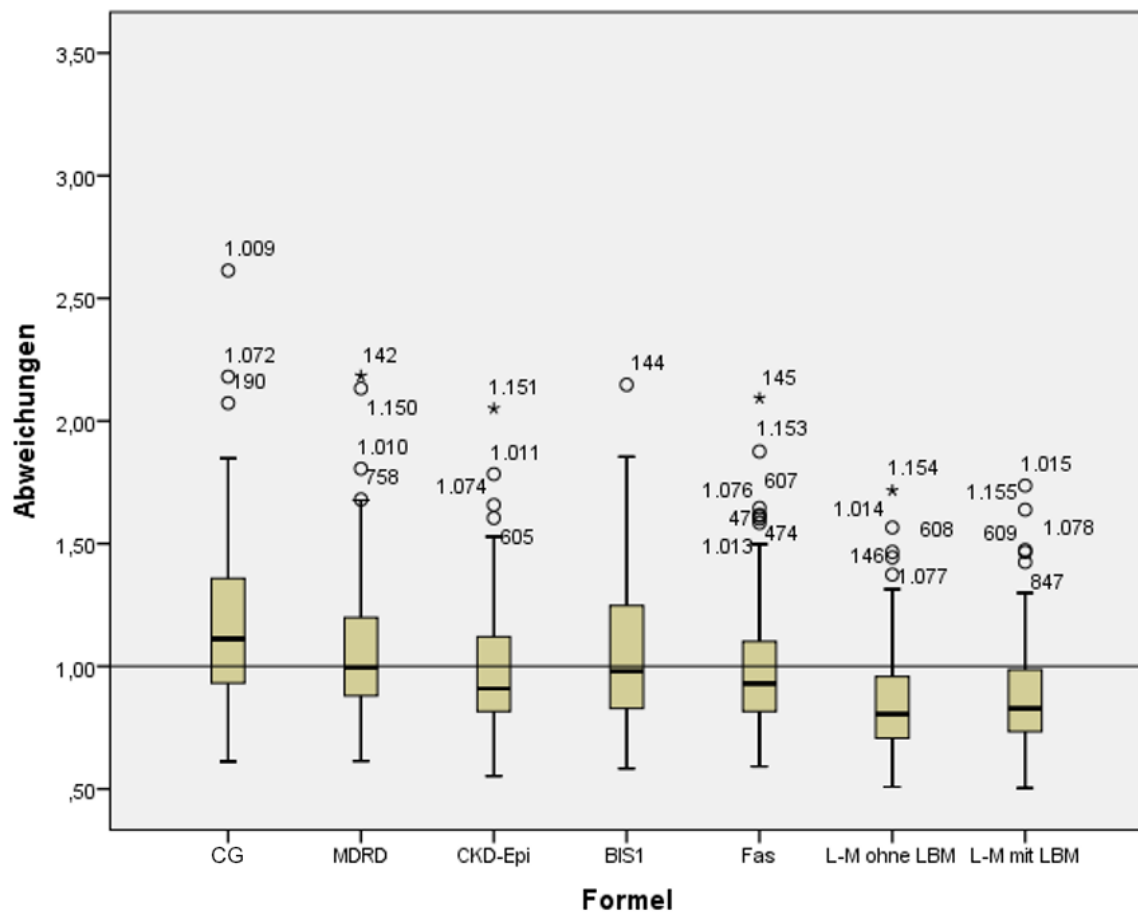


Abbildung 39: Boxplot mit den Abweichungen der jeweiligen Formeln in der AML-Untergruppe

4.4. Einfluss der Sammelzeit und -menge auf die gesammelte Clearance

Weiterhin wurde das Verfahren des Sammelurins näher betrachtet. Der Mittelwert der SU-Menge betrug 3062ml und für die SU-Zeit 22,3h. Der Zusammenhang zwischen der Sammelzeit und der Sammelmenge mit den Ergebnissen der Clearance wurde statistisch untersucht. Weder für die Menge ($p= 0,667$), noch für die Zeit ($p= 0,868$) konnte eine statistisch signifikante Korrelation gefunden werden. Selbst bei Zensur der Sammelzeit für Werte unter 20h und der Sammelmenge für unter 1000ml konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den Werten der gesammelten Clearance herausgefunden werden.

4.5. Zusammenhang der Nierenfunktion vor Tx mit NI nach Tx und Tod nach Tx

12,6% (n= 25) der Patienten der Gesamtkohorte litten vor Tx an einer Niereninsuffizienz als Nebendiagnose und 27,7% (n= 55) bekamen eine Niereninsuffizienz nach Tx. Es sollte nun deren Zusammenhang mit der Niereninsuffizienz nach Tx herausgefunden werden. Statistisch unauffällig (p= 0,225) zeigte sich der Einfluss der NI vor Tx auf die NI nach Tx. Deshalb sind die Ergebnisse des Kontingenzkoeffizienten, Phi und Cramer V, nicht aufgeführt. Wie in Tab. 10 zu sehen ist, hatten lediglich neun Patienten (36%) der insgesamt 55 Patienten, bei denen nach Tx eine NI auftrat, auch vor Tx eine NI als Komplikation vorzuweisen.

		Niereninsuffizienz nach Tx		Gesamt
		nein	ja	
NI als Komplikation	nein	127	46	173
	ja	16	9	25
Gesamt		143	55	198

Tabelle 11: Kreuztabelle NI als Komplikation vor Tx mit NI nach Tx

Mit einem p-Wert von 0,204 konnte ebenfalls nicht von einer statistisch signifikanten Korrelation zwischen der NI vor Tx und dem Tod gesprochen werden. Von den insgesamt 19 Verstorbenen konnte lediglich bei vier Patienten (21%) vor Tx eine NI als Komplikation dokumentiert werden.

		Tod		Gesamt
		nein	ja	
NI als Komplikation	nein	158	15	173
	ja	21	4	25
Gesamt		179	19	198

Tabelle 12: Kreuztabelle NI als Komplikation vor Tx mit Tod

Betrachtet man die Patienten mit eingeschränkter Clearance vor Tx, die auf unter 60 ml/min festgelegt wurde und damit den Clearance-Klassen ab Stufe 3 entsprechen, sind im Gesamtkollektiv n=12 zu finden. Davon wurden zehn der Clearance-Klasse 3 und zwei der Clearance-Klasse 4 zugeordnet. Geprüft wurde deren Zusammenhang mit dem Auftreten einer späteren Niereninsuffizienz sowie dem Tod. Während die Hälfte dieser Patienten (n=6), die vor Tx bereits eine eingeschränkte Clearance aufwiesen, später eine Niereninsuffizienz entwickelten, starben ein Viertel (n=3) dieser. Dabei ist anzumerken, dass beide Patienten, die der Clearance-Klasse 4 zugeordnet werden konnten (SU Clearance: 43,6 ml/min und 41,5 ml/min), innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben. Der Zusammenhang von den Patienten mit eingeschränkter Clearance vor Tx mit dem Auftreten einer NI nach TX einerseits sowie dem Tod nach Tx andererseits, die durch Phi und Cramer-V ausgerechnet wurden, waren statistisch nicht signifikant (NI: p=0,076; Tod: p=0,062).

4.6. Falsche Dosierung durch fehlerhafte GFR-Schätzung der Formeln

Bei Berücksichtigung der „Cut offs“ der Kreatinin-Clearance bezüglich der Dosisanpassungen des jeweiligen Chemotherapeutikums wäre durch jede Formel eine unterschiedliche Anzahl an Patienten über- oder unterdosiert und dementsprechend falsch therapiert worden. Insgesamt wären 23 Patienten betroffen gewesen, deren Konditionierung durch Fehlschätzungen der Formeln falsch dosiert worden wäre. Dies betrifft in unserer Kohorte 20 RIC-Patienten und drei Flamsa-Patienten. Die Dosis der MAC-Patienten (Cyclophosphamid) wäre nicht falsch eingeschätzt worden, da die Grenze

der Dosisanpassung bei einer Krea-Clearance von unter 50 ml/min lag und alle Patienten unseres Kollektivs eine Krea-Clearance (SU) über 50 ml/min aufwiesen.

Am besten funktionierte die MDRD-Formel, gefolgt von der CKD-Epi und der L-M mit LBM. Erstgenannte hätte in unserem Kollektiv die Konditionierung von insgesamt zehn Patienten fehlerhaft dosiert. Davon wären fünf Patienten überdosiert und fünf Patienten unterdosiert worden. Durch Schätzung mittels CKD-Epi-Formel wären jeweils sechs Patienten über- und fünf Patienten unterdosiert worden. Die L-M-Formel mit LBM hätte nur vier Patienten überdosiert, jedoch neun Patienten unterdosiert. Auffällig ist die größte Anzahl (n=16) von Fehldosierungen der Chemotherapeutika durch die BIS1-Formel (siehe Tab.: 13).

Formel	Überdosierung	Unterdosierung	Gesamte Fehldosierung
CG	7	6	13
MDRD	5	5	10
CKD-Epi	6	5	11
BIS1	6	10	16
Fas	5	9	14
L-M ohne LBM	3	11	14
L-M mit LBM	4	9	13

Tabelle 13: Fehlerhafte Dosierungen pro Formel

5. Diskussion

Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Arbeit erstmals die geschätzte GFR durch die sieben genannten Gleichungen in einer hämato-onkologischen Kohorte vor einer allogenen HSZT mit der gemessenen Kreatinin-Clearance verglichen und validiert wurde. Dabei ist zu beachten, dass jede Schätzformel in unterschiedlichen Studienkollektiven hinsichtlich der Grunderkrankung sowie anderer Merkmale entwickelt wurde und keine dieser sieben Formeln Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen einschloss. Ein weiterer wichtiger Faktor, um die Genauigkeit bzw. die Leistung der Formeln beurteilen zu können, ist deren Vergleich mit dem sogenannten „Goldstandard“. Auch dieser variiert in den Studien zur Beurteilung der bestmöglichen GFR-Berechnung. Die Vergleichbarkeit unserer Studienergebnisse mit denjenigen von anderen Arbeitsgruppen ist dementsprechend aus oben genannten Gründen nur sehr eingeschränkt möglich.

Um dennoch die Ergebnisse der Studien einschätzen zu können, werden im ersten Teil der Diskussion die Leistungen der Formeln und deren Über- und Unterschätzungen verglichen. Im zweiten Teil wird auf die Zusammenhänge der Variablen (Alter, BMI, Geschlecht, Diagnose, Konditionierung, Bluthochdruck, Diabetes, Nierenerkrankung) mit den Abweichungen durch die GFR-Schätzungsformeln eingegangen. Soweit möglich, werden abschließend die Studienergebnisse aus aktueller Literatur mit unserem Outcome verglichen.

5.1. Gemessene GFR und geschätzte GFR

In unserer Arbeit wurde die gemessene Kreatinin-Clearance mittels Sammelurin als der „Goldstandard“ behandelt. Dafür wurden die notwendigen Werte der Patientenakte entnommen. Es handelte sich dabei um nur eine Messung 4-7 Tage vor Tx. In einer Studie von der MDRD und der African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) wurde die GFR durch die Clearance von ^{125}I Iothalamat im Abstand von 62 Tagen zweimal gemessen, um die Ergebnisse miteinander zu vergleichen. 8% der zum zweiten Zeitpunkt gemessenen GFR ergaben einen Unterschied von über 30% (108). Damit zeigt die Studie, dass einmalige Messungen der GFR kritisch als „Goldstandard“ zu betrachten sind. Diese Aussage wird auch von der Arbeitsgruppe von Hsu et al. unterstützt (109). Wie wichtig die Bestimmung der eGFR vor HSZT ist, beschreibt die aktuelle Studie von Heher et al., die eine Korrelation zwischen der NRM

und der eGFR feststellte. Die eGFR gilt somit als wichtiger Prognosefaktor vor HSZT und ist zudem hilfreich bei Therapieentscheidungen (110).

5.1.1. Serumkreatinin basierte-Schätzformeln

Für die geschätzte GFR wird der Wert des Serumkreatinins in die Formeln eingesetzt, welcher gerade bei Patienten vor HSZT Schwankungen aufweist. Diese sind auf das unterschiedliche Gewicht, den Ernährungszustand und die Muskelmasse zurückzuführen (111). In einer aktuellen Studie verglichen Barnfield et al. die Fähigkeiten zur Schätzung der Nierenfunktion bei Krebspatienten einmal mit Kreatinin und einmal mit Cystatin C. Dabei erzielte Cystatin C die genaueren Ergebnisse (112). Ein Nachteil von Cystatin C ist allerdings der Einfluss bei Einnahme von Kortikosteroiden als Non-GFR Determinant (80). Eine andere aktuelle Studie von Jones et al. von 2017 sollte die Vergleichbarkeit von der GFR-Schätzung durch Kreatinin und Cystatin C in einer Kohorte von Krebspatienten beurteilen. Grundsätzlich konnte jedoch kein zusätzlicher Beweis zur Aufnahme von Cystatin C bei Schätzung der GFR verzeichnet werden (80). Da unsere Studie keine Cystatin C-basierten Formeln verwendete, kann kein Vergleich bezüglich der Genauigkeit der Filtrationsmarker Kreatinin und Cystatin C erfolgen.

5.1.2. Die Kreatinin-Clearance als „Goldstandard“

Die größte Limitation unserer Studie ist höchstwahrscheinlich bei der Auswahl des „Goldstandards“ zu vermerken. Viele Studien erkannten bereits die ungenaue Messung der Kreatinin-Clearance durch das Sammelurin (69, 76, 79, 113, 114). Dies lässt sich auf fehlerhaftes Sammeln, den Zeitaufwand und die unpraktische Durchführung zurückführen. Wie in der Literatur beschrieben, lassen sich vor allem bei übergewichtigen Patienten bei Bestimmung des 24h-Sammelurins und der Krea-Clearance oftmals Fehler finden (115). Allerdings erachtete eine aktuelle Studie von Ikegawa et al. die Bestimmung der Kreatinin-Clearance als nützlich bei der Erkennung von milder NI in einer Patientenkohorte vor allogener HSZT (116). Heutzutage gilt die Inulin Clearance als „Goldstandard“ zur Messung der GFR. Seit einigen Jahren sind in Europa ebenfalls die iodhaltigen Kontrastmittel Iothalamat und Iohexol häufiger im Einsatz (69). Ihr Messverfahren ist leicht durchführbar und könnte dadurch im klinischen Alltag eingesetzt werden. Im Gegensatz zur Iothalamat-Clearance gilt die Iohexol-Clearance als genauer. Beide können auch ohne Urin-Clearance bestimmt werden (69). Ein aktuelles Review von Delanaye et al. beschreibt die Vorteile der Messung der Iohexol-Clearance. Auf Grund der Einfachheit der Messung, der geringen Kosten sowie der Stabilität und der guten Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Laboren

eignet es sich außerdem als standardisiertes GFR Messprotokoll weltweit (117, 118). Trotzdem bleibt die Inulin-Clearance ohne Berücksichtigung der Anwendbarkeit der „Goldstandard“ zur Messung der GFR. Um die sieben verwendeten Schätzformeln zur Bestimmung der GFR in einer Kohorte mit Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen vor allogener HSZT wie in unserem Studienkollektiv zu validieren, sollte bestenfalls anstelle der Kreatinin-Clearance die Inulin-Clearance als „Goldstandard“ zum Vergleich herangezogen werden. In der Literatur lassen sich ebenfalls Studien mit der 24h-Sammelurin-Krea-Clearance als Goldstandard finden. Der Grund dafür ist, wie bei unserer vorgelegten Arbeit, die klinische Routine der Messung des 24h-Sammelurins ohne weitere Kosten und Umstände, wie die Gabe von exogenen Filtrationsmarkern (119). Beim Sammeln des 24-h-Urins kommt es allgemein oftmals zu Fehlern, die es schwierig machen, eine genaue Messung zu erlangen (76, 120). Außerdem überschätzt die Kreatinin-Clearance die GFR durch die tubuläre Sekretion des Kreatinins (121). In unserer Studie wurde das Sammelurin stationär unter kontrollierten Bedingungen gesammelt und hat damit eine vergleichsweise gute Verlässlichkeit. Wider Erwarten konnte bei unserer Auswertung keine Korrelation der gesammelten Clearance mit der Sammelzeit und -menge beobachtet werden.

5.2. Die Leistungsfähigkeiten der Formeln zur Schätzung der GFR

Vor allogener Stammzelltransplantation wird die Nierenfunktion und damit die GFR der betroffenen Patienten bestimmt. Die normale GFR schwankt auf Grund von Alter, Geschlecht und Körpergröße zwischen 120 und 130 ml/min/1,73m². Sie sinkt mit dem Alter und ist die beste Messgröße zur Beurteilung der Nierenfunktion (122, 123). Nach ihrem Ergebnis richtet sich die Entscheidung, welche Art und Dosierung von Konditionierung für den jeweiligen Patienten, angepasst an seine Nierenfunktion, gegeben werden kann. Dies ist der Grund, wieso die akkurate Einschätzung der GFR für Patienten vor HSZT so wichtig ist (49, 124). Ansonsten besteht das Risiko einer Unter- oder Überdosierung von Medikamenten oder es kann zum Ausschluss von Patienten für bestimmte Protokolle kommen, die eine geschätzte Clearance unter 60 ml/min aufweisen (111). Eine Überschätzung der GFR hätte mit einer Überdosierung der Konditionierung das Risiko unerwünschter Komplikationen zur Folge, wie zum Beispiel ein Multiorganversagen (110, 124). Bei Unterschätzung und folglich Unterdosierung der Konditionierung kann es unter anderem zu einer Transplantatabstoßung kommen (110). In den meisten Krebszentren wird aktuell Gebrauch von der MDRD-Formel

gemacht, da diese auf der Empfehlung der International Society of Geriatric Oncology basiert (125).

In unserer Studie wurde die Kreatinin-Clearance des 24h-Sammelurins als Goldstandard deklariert. Kreatinin ist ein Aminosäurederivat und wird vom Glomerulus frei filtriert. Es dient als endogener Filtrationsmarker. Zusätzlich wird es vom proximalen Tubulus sezerniert und sorgt deshalb für eine geringfügige Überschätzung der GFR (126). Mittels Chi Quadrat-Test und einem p-Wert kleiner 0,01 konnte gezeigt werden, dass wie vermutet ein signifikanter Zusammenhang zwischen der jeweiligen Formel und den Häufigkeiten der Über- und Unterschätzungen existierte. Somit konnte herausgestellt werden, dass die jeweiligen Schätzgleichungen je nach Kohorte mit deren unterschiedlichen Charakteristika, in der sie entwickelt wurden, in ihren Schwächen und Stärken divergieren. Die Cockcroft-Gault-Formel verzeichnete in unserem Setting mit 49,5% die meisten Überschätzungen. Es folgten die MDRD-Formel mit 34,3% und die BIS1-Formel mit 32,3%. Die Fas-Formel überschätzte 22,2% der gesamten Patienten unserer Studie und die beiden Lund-Malmö-Formeln überschätzten die wenigsten Patienten. Bei der L-M ohne LBM waren es nur 11,1% und bei der L-M mit LBM waren es 13,1% der Patienten, deren Clearance überschätzt wurde. Im Gegensatz dazu verzeichneten die L-M-Formeln mit 68,7% (ohne LBM) und 66,2% (mit LBM) die mit Abstand meisten Unterschätzungen. Die CKD-Epi- und die Fas-Formel folgten mit 48,0% und 47,5%. Auffällig ist die Häufigkeit der Unterschätzungen der MDRD-Formel, da sie der Anzahl an Überschätzungen mit 34,4% entspricht. Am wenigsten Unterschätzungen gab es bei der CG-Formel mit 23,7%. In einer Studie von Raj et al. mit einem Umfang von 208 Patienten mit Urothelkarzinom vor Cisplatin-Chemotherapie konnte mittels Vergleich zwischen der gemessenen Kreatinin-Clearance und verschiedener GFR-Schätzformeln eine Überschätzung der Formeln im Vergleich zur mGFR festgestellt werden (119). Die genannte Arbeit schloss die CG- sowie die MDRD-Formel ein, die auch bei unserer Untersuchung am häufigsten die GFR überschätzten. Sie unterschied sich jedoch in einigen Punkten zu unserer Studie, namentlich da sie keine Patienten vor allogener HSZT betrachtete und nur zwei unserer sieben betrachteten Schätzformeln untersuchte.

Da in den Richtlinien der KDOQI besonderer Wert auf die P30-Werte zur Abschätzung der Präzision einer Formel gelegt wird, werden diese Werte hervorgehoben. Laut der Richtlinien gilt eine GFR-Schätzformel als „ausreichend für eine gute klinische

Entscheidung“, sobald der P30-Wert über 75% liegt (123). Der P30-Wert steht für den prozentualen Anteil der geschätzten GFR, der innerhalb von 30% der gemessenen GFR liegt. Folglich bedeutet, dass je höher der P30-Wert, desto genauer ist die jeweilige Schätzformel. Ein niedriger P30-Wert spricht demnach für eine geringere Übereinstimmung zwischen eGFR und mGFR.

Verglichen mit der Studie von Stevens et al. ähnelten sich die P30-Werte der CKD-Epi-Formel mit unserer Arbeit (84,1% vs. 82,3%), was ebenfalls für die MDRD-Formel gilt (80,6% vs. 79,8%). Die genannte Studie validierte die beiden Formeln in 5504 Patienten aus zehn verschiedenen Studienkollektiven und verfügte, verglichen zu unserer Arbeitsgruppe, über eine immens höhere Stichprobenzahl. Außerdem wurde als Goldstandard die Iothalamat-Clearance verwendet, die, im Unterschied zu unserer verwendeten 24h-Kreatinin-Clearance, eine mögliche Erklärung für die leicht niedrigeren Werte in unserem Outcome sein könnte.

CG

Mit dem höchsten Mittelwert von 1,151, der hohen Standardabweichung von 0,341 und dem kleinsten P30-Wert (68,2%) erzielte die CG-Formel in unserem Studienkollektiv das schlechteste Ergebnis. Die fehlenden Patienten mit hämato-onkologischen Malignitäten in dem Studienkollektiv zur Entwicklung der CG-Formel geben eine mögliche Erklärung für das vergleichsweise schlechte Abschneiden der CG-Formel, denn die CG-Gleichung wurde in einer Kohorte von gesunden Männern entwickelt (74). Andererseits ist die CG-Formel die einzige der sieben untersuchten Schätzformeln, die bei Entwicklung der Formel den gleichen Goldstandard (Krea-Clearance des 24h-Sammelurins) wie unsere Arbeit verwendete. Vergleicht man das Ergebnis unserer Arbeit mit dem Studienergebnis von Giglio et al. aus einer Kohorte von 641 Krebspatienten, konnten durch die CG-Formel ebenfalls Überschätzungen der eGFR verzeichnet werden (127). Die Krebspatienten dieses Studienkollektivs schlossen zwar Lymphom Patienten ein, diese stellten jedoch mit 2,7% eine deutliche Minderheit dar. Ein eindeutiger Vergleich ist somit nicht möglich. Gerade zur Bestimmung der Medikamentendosierung wird die CG-Formel in der geriatrischen Literatur empfohlen, da sie aufgrund ihrer oft niedrigeren GFR-Ergebnisse Überdosierungen vermeidet (128). Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, da die CG-Formel hauptsächlich für Überschätzungen sorgte. Allgemein ist die CG-Gleichung heutzutage von der neueren MDRD- und CKD-Epi-Formel weitestgehend abgelöst worden (129). In der Studie von Tsao et

al., die den Einfluss der CG- und der CKD-Epi-Formel bei der Bestimmung der Nierenfunktion von Patienten mit Urothelkarzinom und deren Eignung für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie untersuchte, wird ebenfalls die Ungenauigkeit der CG-Formel unterstrichen (130). In genannter Studie war die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient als ungeeignet für die Cisplatin-Chemotherapie deklariert wurde, bei Verwendung der CG-Formel 17% höher als bei der Schätzung der GFR mittels CKD-Epi-Formel. In Bezug auf das Alter konnte bei der CG ein Trend entdeckt werden. Je höher das Alter des Patienten, umso eher ergab die CG-Formel ein „ungeeignet“ für die Cisplatin-Chemotherapie. Zusätzlich wurden hauptsächlich viel mehr Frauen durch die CG-Formel Cisplatin-ungeeignet bestimmt. Die Schlussfolgerung der Autoren formulierte die Hypothese, dass die CKD-Epi-Formel das in Frage kommen für eine Cisplatin-Chemotherapie genauer einschätzte und es durch die CG-Formel zu Überschätzungen der Anzahl an „ungeeigneten“ Patienten für eine Cisplatin-Chemo kam (131).

CG und MDRD

In einer Studie von Hahn et al. [2009] wurde die errechnete Clearance (MDRD, CG) von 98 Patienten vor HSZT mit der Clearance des 24h-Sammelurins verglichen. Allerdings wurden 51% autolog und 49% der Patienten allogotransplantiert und die Mehrzahl (58,2%) myeloablativ konditioniert. Das mediane Alter betrug 48J und führte somit, verglichen mit unserem Studienkollektiv, zu einer jüngeren Kohorte. Außerdem war die Hauptdiagnose das Lymphom, wohingegen bei unserem Kollektiv die meisten Patienten an AML litten und nur 16 Patienten die Diagnose „Lymphom“ hatten. Während bei der MDRD-Formel in genannter Studie mit 66% die meisten Unterschätzungen auftraten, fanden sich bei der CG-Formel nur 34%, die unterschätzt wurden (132). Verglichen mit unseren Ergebnissen wurden bei der GFR_{MDRD} nur 34,3% und der GFR_{CG} nur 23,7% unterschätzt. Die unterschiedliche Diagnose, Transplantationsart und Konditionierungsregime geben eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise wenigen Unterschätzungen der MDRD- und der Cockcroft-Gault-Formel. Die CG-Formel war mit der Wright-Formel, die ebenfalls in der vorgestellten Studie untersucht wurde, die genaueste, trotz der genannten Unterschätzungen. Hahn und Kollegen zogen das Fazit, dass sowohl die CG- als auch die MDRD-Formel vernünftige Ergebnisse der GFR schätzen und somit die Messung des 24h-Sammelurins durch Verwendung der genannten Formeln ersetzt werden könnte (132). Demgegenüber sind in der Literatur auch andere Aussagen zu finden. Zu vermerken sind dabei die Ungenauigkeiten der CG- und MDRD-Formel bei Schätzung der GFR zwecks Medikamentendosierung

(133). Nyman et al. erklärt, dass die Medikamentendosierungen, die durch die CG- und MDRD-Formel bestimmt wurden, in 10-40% der Fälle nicht übereinstimmen (134). Beide Formeln haben ihre Limitationen bei schwerkranken Patienten, älteren Patienten und Übergewichtigen, wie Nyman beobachtete. Auch in unserer Auswertung sind genannte Limitationen bei der CG-Formel durch BMI und Alter (Kapitel 4.2.1.1.) und bei der MDRD-Formel (Kapitel 4.2.1.2.) durch den BMI zu erkennen. Die CKD-Epi-Formel hat folglich oben genannte Formeln auch bei der Medikamentendosierung weitgehend abgelöst (133).

MDRD

Wie bereits erwähnt wurde die MDRD-Formel in einem Kollektiv von CKD-Patienten entwickelt. Bekannt ist, dass sich der Zusammenhang zwischen dem Kreatinin-Wert und der GFR in gesunden und kranken Menschen unterscheidet, weshalb es durch die MDRD-Formel oftmals zu Unterschätzungen der wahren GFR bei Gesunden kommt (135, 136). Bezieht man dies auf die Leistung der MDRD-Formel in unserer Kohorte (M: 1,043; 34,3% überschätzt, 34,3% unterschätzt), können wir diese Aussage nicht vollends unterstützen. Mit einem P30-Wert von 79,8% war sie insgesamt die zweitgenaueste Gleichung in unserer Arbeit. Die GFR des Studienkollektivs, in dem die MDRD-Formel entwickelt wurde, lag unter 60 ml/min, während die mittlere gemessene GFR im Gegensatz dazu in unserer Kohorte bei 107 ml/min lag und nur 12 Patienten eine GFR unter 60 ml/min aufzeigten. Überraschenderweise verzeichnete die MDRD-Formel in unserem Setting trotz dieses Unterschiedes der gemessenen GFR eine gute Performance.

MDRD und CKD-Epi

Verglichen mit weiterer aktueller Literatur schlussfolgerte die Arbeitsgruppe von Hingorani und Kollegen hingegen, dass weder die CKD-Epi-, noch die MDRD-Gleichung akkurate Ergebnisse der GFR in einer Kohorte von Patienten vor HSZT errechneten (49). Die P30-Werte waren 79% für die CKD-Epi-, 70% für die MDRD- und nur 57% für die CG-Formel (vs. unserer Ergebnisse: CKD-Epi: 82,3%; MDRD: 79,8%; CG: 68,2%). Die Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ist eingeschränkt und kann durch folgende Unterschiede erklärt werden. Als Goldstandard fungierte in dieser Studie die Iohexol-Clearance. Deren Messung zur Bestimmung der GFR konnte in der HSZT-Kohorte weder durch die CKD-Epi-, noch die MDRD-Formel ersetzt werden. Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten vor allogener und autologer HSZT.

Unsere Untersuchung betrachtete im Kontrast dazu ausschließlich Patienten vor allogener HSZT. Einen weiteren Unterschied stellte die Geschlechterhäufigkeit dar. Das Studienkollektiv von Hingorani et al. wies mit 76% eine deutliche Mehrheit der Männer auf, vergleichsweise war das Verhältnis bei unserer Kohorte mit 59% Männern und 41% Frauen ausgeglichener. Wie auch in unseren Ergebnissen zu erkennen ist, ist die eGFR von Patienten vor HSZT, die eine sehr spezielle Subgruppe darstellen, durch die MDRD- und die CKD-Epi-Formel mit Fehlern behaftet. Gleichzeitig zählen diese beiden Formeln jedoch insgesamt zu den beiden genauesten Formeln in unserer Arbeit bei Betrachtung der P30-Werte. Sie liegen beide über 75% und gelten nach KDOQI-Leitlinie somit als „ausreichend für eine gute klinische Entscheidung“ (123). Dass die CKD-Epi-Formel, wie in unserer Auswertung, allgemein akkurater als die MDRD-Formel ist, spiegelte sich auch in der Literatur häufig wider (133, 137, 138).

CKD-Epi

Die Studie von Chanchaoentana und Kollegen, die mithilfe der Bestimmung der ^{99m}Tc -DTPA-Clearance als mGFR-Referenz arbeitete, analysierte die Leistung von sieben verschiedenen Gleichungen in einer Kohorte mit Krebspatienten. Dazu gehörten die CG-Formel, die MDRD- (mit angepasstem Faktor für die Thai-Bevölkerung) und die CKD-Epi-Formel. 320 Thai-Patienten, die in unterschiedlichen Stadien der CKD litten, wurden durch die Studie erfasst. Außerdem handelte es sich hauptsächlich um Patienten mit soliden Tumoren (93,4%) und deshalb lassen sich die Auswertungen mit unseren Ergebnissen nicht vollends vergleichen. Das Fazit der Arbeitsgruppe lautete, dass die CKD-Epi-Formel am zweitbesten für Krebspatienten abschnitt (124). Allgemein ist die bessere Genauigkeit der CKD-Epi-Formel, verglichen mit der MDRD-Gleichung, wie oben bereits erwähnt, in vielen verschiedenen Kohorten zu beobachten (138). Vergleicht man die Genauigkeit der CKD-Epi-Formel mit derer der anderen Formeln in unserer Analyse (M: 0,970), schnitt diese in unserer Studie zusammen mit der Fas-Formel (M: 0,974) bezüglich des Mittelwerts am besten ab. 82,3% der geschätzten GFR-Werte unseres Studienkollektivs, die durch die CKD-Epi-Gleichung errechnet wurden, lagen innerhalb von 30% der gemessenen GFR. Damit hatte die CKD-Epi-Formel den besten P30-Wert. Allerdings wurden auch 48% unseres Kollektivs durch die CKD-Epi-Formel unterschätzt ($\leq 0,9$) und 42% überschätzt ($\geq 1,1$).

Die aktuelle Leitlinie der KDIGO empfiehlt die Verwendung der CKD-Epi-Formel (93). Diese Empfehlung deckt sich mit der Performance der CKD-Epi-Formel in unserem

Studienkollektiv. Dass die CKD-Epi-Formel, verglichen mit der CG- und MDRD-Formel, am nächsten an der 24h-Sammelurin-Krea-Clearance liegt, zeigt auch die Studie von Hafeez et al., die die Genauigkeit der eGFR mit der mGFR in einer Kohorte von Nierenspendern untersuchte (94). Vergleicht man dies mit aktueller Literatur, präsentiert sich in einer Studie von Sun et al. in einer Kohorte von 120 hämatologisch kranken Chinesen die kombinierte CKD-Epi-Formel mit Serumkreatinin und Cystatin C als die genaueste Schätzformel zur GFR-Bestimmung (139). Verglichen wurden folgende Serumkreatinin-basierte-Formeln: MDRD-, Peking- und CKD-Epi- sowie drei Cystatin C-basierte-Gleichungen und drei kombinierte Formeln der beiden Filtrationsmarker (Ma, Steven 3, CKD-Epi_{SCR-SCYS C}) mit der gemessenen GFR mittels 99mTc-DTPA. Im Gegensatz zu unserem Outcome wies diese Arbeitsgruppe die akkuratere Einschätzung der GFR durch die kombinierte Cystatin C und Serumkreatin CKD-Epi-Formel auf. Da diese Formel in unserer Studie nicht verwendet wurde, kann dieses Ergebnis nicht zum Vergleich herangezogen werden. Auch in der aktuellen Studie von Wada et al. [2017] gelangte die kombinierte CKD-Epi-Formel mit Cystatin C und Kreatinin zur akkuratesten Einschätzung der GFR in einer Kohorte von Patienten vor allogener HSZT (140). Wie in unseren Auswertungen konnte erneut insgesamt ein besseres Abschneiden der CKD-Epi-Gleichung (SKr-basiert) im Gegensatz zu der ungenaueren MDRD-Gleichung beobachtet werden (139). Während in unserem Patientenkollektiv nur kaukasische Patienten analysiert wurden, bestand dieses Studienkollektiv nur aus Asiaten. Durch den bekannten Einfluss der Ethnizität auf die Genauigkeit der GFR-Bestimmung (121) kann somit ebenfalls kein vollständiger Vergleich angestellt werden. In einer anderen Studie von Salek et al. wurde 2015 die mGFR mit Technetium mit der eGFR durch die CKD-Epi-Formel bei 112 Krebspatienten mit soliden Tumoren verglichen (141). Ihr Fazit war es, dass onkologische Patienten eine besondere Subgruppe darstellen, zum Beispiel auch durch die oftmals reduzierte Muskelmasse, und dass deren eGFR, verglichen mit der mGFR, individuelle Unterschiede zeigen und somit Schätzungen keine zuverlässigen Ergebnisse lieferten. Diese Behauptung unterstreicht die Herausforderung, die passende Schätzformel zur GFR-Bestimmung in unserem speziellen Patientenkollektiv herauszuarbeiten.

BIS1

Die BIS1-Gleichung hatte bei einem Vergleich der gemessenen und ihrer geschätzten Clearance im Mittel einen Wert von 1,047. Auf den ersten Blick mag dieses Ergebnis als eine gute Leistung eingestuft werden, jedoch wurde bei der BIS1-Formel die größte

Standardabweichung (SD: 0,364) der Übereinstimmungen der eGFR und mGFR sowie der kleinste P30-Wert mit 69,2% beobachtet. Sie zeigte somit in unserem Studienkollektiv von hämato-onkologischen Patienten die geringste Kongruenz verglichen mit den anderen sechs Formeln bei der Einschätzung der „wahren“ GFR. Da die BIS1-Formel bis heute nur in Kohorten mit älteren Patienten (über 70J) (142) und älteren chinesischen Patienten (143) validiert wurde und dabei akzeptable Ergebnisse erzielte, können letztere nicht mit denen unserer spezifischen und insgesamt jüngeren Kohorte verglichen werden.

Fas

Die Fas-Gleichung ist die neueste Schätzformel und basiert auf dem Konzept des medianen Serumkreatinins (Q) in einer gesunden Bevölkerungsgruppe, um Alter und Geschlecht zu berücksichtigen (97). Bei Einschätzung der GFR durch die Fas-Formel wurde im Mittel ein Wert von 0,974 erreicht, der von allen Formeln die beste Übereinstimmung mit der mGFR zeigte. Mit einer Standardabweichung von 0,272 lag die Fas-Formel damit im Mittelfeld aller sieben Formeln. Mit einem P30-Wert von 79,2% schnitt sie in unserem Outcome am drittbesten ab. In der Validierung von Björk et al. wird zu dem Schluss gekommen, dass die Fas-Formel als gute Alternative der CKD-Epi- und der BIS1-Formel verwendet werden kann. Die Fas-Gleichung war in genannter Studie mit einem P30-Wert von 81,6% bei den 18-70-Jährigen nur knapp hinter der CKD-Epi-Formel (81,9%) (97).

Lund-Malmö

Die Unterschätzungen der Lund-Malmö-Formeln, die in unserem Studienkollektiv beobachtet werden konnten, wurden bereits von Björk et al. erwähnt (99). Da die L-M-Formeln bei einer GFR größer 90 ml/min bekanntlich unterschätzt, sind die vielen Unterschätzungen der L-M-Formeln in unserer Analyse (mittlere GFR: 107,1 ml/min/1,73m²) wenig verwunderlich. Dies war auch der Grund, warum die L-M-Formeln 2010 revidiert wurden. Die „Revised“-L-M-Gleichungen sorgten in der gleichen Kohorte von Björk et al. zwar für eine größere Genauigkeit bei GFR-Werten über 90 ml/min/1,73m², die Genauigkeit bei kleineren GFR-Werten nahm dafür jedoch ab (100). Da es gerade bei unserer Kohorte wichtig ist, die niedrige GFR aufgrund der Auswahlkriterien und Dosisanpassungen für die jeweiligen Konditionierungsprotokollen genau zu bestimmen, wurden die „Revised“-L-M-Formeln in der Analyse nicht berücksichtigt.

5.3. Die Einflussnahme der Parameter pro Formel

Non-GFR-Determinanten sind Einflussfaktoren, die unabhängig von der GFR endogene Filtrationsmarker (wie zum Beispiel Kreatinin) beeinflussen. Demnach ist es unabdingbar diese Faktoren zu kennen, um ihren Einfluss bei der Schätzung der GFR berücksichtigen zu können und somit fehlerhafte Ergebnisse der eGFR zu vermeiden. Bekannt ist, dass das Serumkreatinin von der Muskelmasse und der mit ihr assoziierten Merkmale beeinflusst wird. Somit werden das Gewicht, das Alter, die Ethnizität und die Art der Ernährung als Non-GFR-Determinanten des Serumkreatinins beschrieben (69). Im Anschluss werden ein Teil dieser Faktoren (Alter, BMI, Geschlecht) sowie andere Faktoren (Diagnose, Konditionierung, Diabetes, Bluthochdruck und Nierenerkrankung) genauer analysiert und deren Einfluss auf die eGFR durch die sieben genannten Schätzformeln untersucht.

5.3.1. Korrelationen mit Alter, BMI, Geschlecht, Konditionierung und Diagnose

In unserer Studie haben sich das Alter und der BMI als bedeutsam herausgestellt. Bei sechs der sieben Schätzformeln konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Abweichungen der GFR-Formeln und dem BMI der Patienten verzeichnet werden. Gerade Krebspatienten (ca. 50%) sind mit Gewichtsverlust und Kachexie assoziiert (144, 145). Kachexie ist der Verlust von Muskelmasse mit oder ohne Verlust von Körperfett (146). In einer Studie von Baltazar et al. wurde herausgearbeitet, dass Unterernährung bei hämatologischen Patienten mit einer Häufigkeit von 50,4% auftritt (147). Diese Ergebnisse aus der Literatur sprechen für die spezielle Körperkonstitution von hämato-onkologischen Patienten und demnach für die Fehlerquelle bei Schätzung der GFR mittels des Kreatinins.

Mit vier signifikanten Korrelationen ist das Alter die zweit häufigste Variable nach dem BMI. Es korrelieren die Abweichungen der CG-, der CKD-Epi-, der BIS1- und der Fas-Formel signifikant mit dem Patientenalter. Dass Alter und BMI relevant bei Diskrepanzen der eGFR sind, spiegelt sich, wie bereits erwähnt, auch in der Literatur wider (128, 148). Auch bei Medikamentendosierungen bei CKD-Patienten sind in der Studie von Hudson et al. Limitationen der MDRD-, CG- und CKD-Epi-Formel bei übergewichtigen und alten Patienten zu beobachten (149). Wider Erwarten wies das Geschlecht in der Gesamtkohorte keinen signifikanten Zusammenhang mit den jeweiligen Abweichungen der sieben Schätzformeln auf. Das kann jedoch auch daran liegen, dass sechs der sieben Schätzformeln das Geschlecht mit einem Faktor in der Formel einbeziehen

und so daraus resultierende Auswirkungen erfasst werden. Für das verwendete Konditionierungsprotokoll als indirekten Einflussfaktor der Abweichungen der geschätzten GFR konnten in unserem Setting drei signifikante Korrelationen dokumentiert werden: die Art der Konditionierung korrelierte mit den Abweichungen der BIS1-, der Fas- und der Lund-Malmö-Formel mit LBM. Zusätzlich verzeichneten die BIS1- sowie die Fas-Formel und die CKD-Epi-Formel einen signifikanten Zusammenhang mit der Ausprägung der hämato-onkologischen Diagnose. Die CG-Formel ist die einzige der sieben Schätzformeln, die mit der Nebendiagnose „Bluthochdruck“ signifikant korrelierte.

5.3.1.1. CG und MDRD

Weder die **Cockcroft-Gault**-Formel, noch die **MDRD**-Formel wurde in Patientenkohorten höheren Alters oder in Kohorten mit unterschiedlichen Körperkonstitutionen (BMI) entwickelt. In unserer Analyse war die Korrelation zwischen dem **BMI** und den Abweichungen der GFR-Schätzung durch die CG-Gleichung moderat und positiv (0,388). Auffällig dabei ist, dass die CG-Formel als einzige der sieben Schätzformeln nicht negativ, sondern positiv mit dem BMI korrelierte. Der mittlere BMI der durch die CG-Formel überschätzten Patienten war, verglichen mit den anderen Schätzformeln, mit 27,7 kg/m² am höchsten. Im Gegensatz zu den anderen Gleichungen überschätzte die CG-Formel demnach die übergewichtigen Patienten. Auffällig ist die Parallele zu der veröffentlichten Studie von Verhave et al. bezüglich der Ergebnisse der CG-Gleichung bei Übergewichtigen mit einem **BMI** über 25 (150). Auch Giglio et al. vermerkte den Zusammenhang von BMI und GFR_{CG} bei Validierung der CG-Formel in einer Kohorte von 641 Krebspatienten im Vergleich mit der mGFR durch EDTA oder der Iohexol-Clearance (127).

In der Studie von Delanaye et al. sowie ebenfalls in unserer Auswertung wurden Patienten mit Übergewicht durch die **CG**-Formel überschätzt. Gleichmaßen verzeichneten hier die untergewichtigen Patienten unpräzise GFR-Ergebnisse (135). Dass die CG-Formel übergewichtige Patienten überschätzt und der BMI einen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit der GFR_{CG} hat, wird auch in anderen Studien deutlich (81, 151).

Bei näherer Betrachtung der CG-Formel ist zu erkennen, dass zumindest das Gewicht als Variable in der Gleichung aufgenommen wurde. Bekannt ist, dass der Kreatinin-Spiegel von der Muskelmasse abhängt und diese gerade bei onkologischen Patienten

stark variieren kann (152). Aufgrund dieser Tatsache wurde generell vor der Analyse ein Zusammenhang des BMIs mit den Abweichungen der GFR-Schätzung erwartet. Außerdem stellt sie eine mögliche Erklärung der Ungenauigkeiten der GFR-Schätzung durch die CG-Formel bei Über- sowie Untergewichtigen dar.

Die Analyse von Cirillo et al. überschneidet sich nicht nur im Hinblick auf die positive Korrelation mit dem **BMI** mit unseren Ergebnissen der CG-Formel, sondern ebenfalls in Bezug auf eine fehlende Korrelation mit dem **Geschlecht** (153). In unserem Outcome war die Geschlechterverteilung in der „Clearance-überschätzt“-Gruppe Männer zwar dominierend (63,3%), ein statistischer Zusammenhang konnte jedoch nicht gefunden werden.

Mit dem **Patientenalter** korrelierten die Abweichungen der GFR-Schätzung durch die CG-Gleichung in unserer Kohorte schwach negativ. Die Patienten, die überschätzt wurden, waren im Mittel fünf Jahre jünger (52,9J) als die unterschätzten Patienten (57,8J). Dass das Patientenalter bei der Berechnung der Clearance durch die **CG**-Formel negativ mit den Abweichungen korreliert, war das Ergebnis unserer Analyse sowie der Arbeitsgruppe von Cirillo und Kollegen (153). In der vorgestellten Studie von Verhave et al., die eine Stichprobengröße von 850 Patienten hatte und Technetium als Goldstandard verwendete, wurde die **MDRD**- mit der **CG**-Formel verglichen und deren Einfluss auf den **BMI** und das **Alter** untersucht (150). Bei Patienten ab 65 Jahren wurde die GFR im Mittel durch die CG-Formel unterschätzt, während die MDRD-Formel bei dieser Subgruppe besser abschnitt. Außerdem konnte die GFR von übergewichtigen Patienten mit keiner der beiden Formeln zuverlässig bestimmt werden, so die Arbeitsgruppe (150). Bei der Auswertung der relativen Fehler der **MDRD**-Formel im Zusammenhang mit Alter, **BMI** und Geschlecht lassen sich widersprüchliche Aussagen feststellen, wenn man unsere Auswertungen mit den Ergebnissen von Cirillo et al. vergleicht (153). Anstelle des Zusammenhangs mit dem Geschlecht, den die Arbeitsgruppe für gegeben erachtete, stellt unsere Analyse eine schwache, negative Korrelation der Abweichungen der MDRD-Formel mit dem BMI fest (-0,271). Folglich tendierte die MDRD-Formel zu einer Unterschätzung bei übergewichtigen Patienten. Dies kann jedoch nicht verallgemeinert werden, da die Einflussnahme nur als „schwach“ analysiert wurde. Generell ist bei dem Vergleich zu der Studie von Cirillo et al. zu beachten, dass diese einen anderen Goldstandard der mGFR als wir, nämlich die Inulin-Clearance, verwendete. Außerdem bestand ihr untersuchtes Kollektiv nicht aus

hämato-onkologischen Patienten, sondern aus Menschen mit und ohne Nierenerkrankung. Die MDRD-Formel unterschätzte in der vorgelegten Arbeit, wie bereits erwähnt, hauptsächlich übergewichtige Patienten (M BMI in „unterschätzt“-Gruppe: 27,2 kg/m²). Verglichen mit aktueller Literatur, verzeichneten Verhave et al. gleichfalls ein Unterschätzen der übergewichtigen Patienten durch die MDRD-Formel (um circa 10 ml/min) (150). Als mögliche Erklärung, warum die MDRD-Gleichung übergewichtige und adipöse Patienten unterschätzt, kann die Tatsache fungieren, dass weder das Gewicht, noch die Größe des Patienten in der Formel berücksichtigt werden.

Eine amerikanische Studie von Stevens und Kollegen zeigte, dass die Verwendung der **MDRD**-Formel bei Patienten mit einem **Alter** über 70 Jahren, egal ob krank oder gesund, zu einer Überschätzung der Clearance führte (154). Dies deckt sich nicht vollständig mit unseren Ergebnissen, da keine Korrelation mit dem Alter beobachtet werden konnte. Gleichmaßen muss beachtet werden, dass die Subgruppe der über 70-Jährigen in unserer Arbeit nicht einzeln betrachtet wurde.

Fazit zur CG-Formel: Unsere Studie zeigt, dass der BMI bei der GFR-Schätzung durch die CG-Formel eine wichtige Rolle einnimmt. Während Übergewichtige meist überschätzt wurden, wurden untergewichtige Patienten tendenziell unterschätzt. Dieses Ergebnis lässt sich auch bei Studien in der Literatur vernehmen. Das Alter stellte einen schwächeren Einflussfaktor dar. Patienten höheren Alters wurden in unserer Kohorte durch die negative Korrelation des Alters tendenziell unterschätzt und genauso konnte eine Tendenz zur Überschätzung der jüngeren Patienten beobachtet werden. Auch dieses Ergebnis wurde bereits in anderen Studien vermerkt. Obgleich kein Zusammenhang mit dem Geschlecht verzeichnet werden konnte, fiel in unserer Kohorte die Überzahl der Männer in der „überschätzt“-Gruppe auf.

Fazit zur MDRD-Formel: In unserem Studienkollektiv hatte lediglich der BMI eine signifikante Einflussnahme auf die GFR-Schätzung durch die MDRD-Formel. Die schwache und negative Korrelation sorgte für ein Unterschätzen der übergewichtigen Patienten. Dieses Ergebnis ist auch teilweise in der Literatur zu finden. Demgegenüber wurde in einer Studie ein Zusammenhang mit dem Geschlecht dokumentiert, den es in unserer Kohorte nicht gab. Ebenso der statistische Einfluss des Alters konnte in unserer Arbeit nicht bestätigt werden.

5.3.1.2. CKD-Epi

In unserem Setting konnte für die CKD-Epi-Formel ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem **Patientenalter** und den Abweichungen der geschätzten $GFR_{CKD-Epi}$ im Vergleich zu der gemessenen GFR (Krea-Clearance) durch den Sammelurin dokumentiert werden. Es handelt sich um eine negative Korrelation, wobei diese als sehr schwach einzuordnen ist. Dies lässt sich auch bei dem Vergleich der Mittelwerte in der „überschätzt“- und „unterschätzt“-Gruppe bestätigen, da diese keinen signifikanten Unterschied aufwiesen (54,9J vs. 55,4J). In der bereits vorgestellten Studie von Oscanoa et al. wurden 16 Studien aus neun verschiedenen Ländern berücksichtigt, um die Validierung der CKD-Epi- und der neueren BIS1-Formel in Älteren (über 60-jährigen) zu prüfen (96). Um die Genauigkeit zu prüfen, wurde die Anzahl der Patienten untersucht, deren geschätzte GFR innerhalb 30% der gemessenen GFR lag. Oscanoa et al. schilderten, dass sechs der neun Studien, die die BIS1-Formel und nur drei der neun Studien, die die CKD-Epi-Formel zum Gegenstand hatten, innerhalb der 30% der „wahren“ GFR lagen. Demzufolge war die CKD-Epi-Formel bei der Schätzung der GFR zu ungenau. In einer anderen Studie von Michels et al. konnte ebenfalls die Abhängigkeit der Performance der $GFR_{CKD-Epi}$ mit dem Alter der Patienten bestätigt werden. Die Kohorte bestand aus potentiellen Nierenspendern ohne hämato-onkologische Diagnosen und als Goldstandard wurde ^{125}I -Iothalamat verwendet (151). Trotz des Unterschieds in den Merkmalen der Patienten, verglichen mit unserem Studienkollektiv, kann ein deutlicher Einfluss des Patientenalters mit der Genauigkeit der $GFR_{CKD-Epi}$ assoziiert werden.

Wie bereits erwähnt, waren die Unterschätzungen durch die CKD-Epi-Formel hauptsächlich bei den übergewichtigen Patienten anzutreffen. Es fiel zusätzlich auf, dass die Gruppe der Unterschätzten mit 67,4% überwiegend Männer enthielt und dass der Mittelwert des **BMIs** mit $26,9 \text{ kg/m}^2$ zur Gruppe des „Übergewichts“ gehörte. Dies spricht für den dokumentierten Einfluss des BMIs auf die Ungenauigkeiten der Berechnung der GFR, der sich schwach negativ äußerte. Folglich wurden in der vorgelegten Analyse durch die CKD-Epi-Formel hauptsächlich übergewichtige Patienten unterschätzt. Eine aktuelle Studie von Björk et al. bemerkte ebenfalls, wie in unserer Arbeit, Abweichungen der GFR-Schätzung durch die CKD-Epi-Formel bei Patienten mit vergleichsweise niedrigem und hohem BMI. Deutliche Ungenauigkeiten waren bei Übergewichtigen (P30: 62%) sowie bei Patienten mit einem BMI über 35 kg/m^2 (P30: 74%)

zu vermerken (155). Dass der BMI mit der $GFR_{CKD-Epi}$ korrelierte, fanden auch Giglio et al. heraus (127).

Das Geschlecht stellte keine statistisch signifikante Einflussnahme dar. Dennoch ist zu vermerken, dass in unserem Kollektiv die überschätzten Patienten vermehrt weiblichen Geschlechts waren (56,2%), während die unterschätzten deutlich vorrangig (67,4%) männlich waren. Vergleicht man dies mit aktuellen Studien, kann bei der Studie von Giglio und Kollegen ein anderes Ergebnis beobachtet werden (127). Die Arbeitsgruppe konnte einen Einfluss des Geschlechts auf die $GFR_{CKD-Epi}$ verzeichnen. Der Grund für die fehlende Korrelation in unsere Kohorte könnte einerseits in der geringen Studienzahl zu sehen sein oder andererseits ihren Ursprung in den unterschiedlichen Diagnosen haben, da die dargestellte Studie hauptsächlich Patienten mit soliden Tumoren einschloss. Unser Outcome ergab eine signifikante, jedoch nur schwache Korrelation der Abweichungen der GFR-Schätzung durch die CKD-Epi-Formel mit der hämatologischen Diagnose. Die Empfehlungen der International Myeloma Working Group besagen, dass bestenfalls die CKD-Epi-Formel oder als Zweitwahl die MDRD-Formel zur Bestimmung der eGFR verwendet werden soll (156). Da unser Studienkollektiv nur sechs Patienten mit Multiplem Myelom einschloss, kann keine präzise Aussage über die Performance der CKD-Epi-Gleichung bei den MM-Patienten getroffen werden. Die insgesamt beste Leistung der CKD-Epi-Formel in der vorgelegten Arbeit spricht jedoch für die zuvor genannten Richtlinien. Während die $GFR_{CKD-Epi}$ der Diagnosegruppen AML, Lymphome, Sonstige und MPN im Mittel gut eingeschätzt wurden (M: 0,986; 0,967; 0,945; 0,943), wurde die GFR von MM- und MDS-Patienten leicht unterschätzt (M: 0,875; 0,876). Auffällig war die Überschätzung der ALL-Patienten (M: 1,150) und deren höchste Streuung (SD: 0,371). Diese Überschätzung, die in der ALL-Gruppe auftrat, kann auf das Patientenalter zurückzuführen sein. Da, wie bereits oben erwähnt, jüngere Patienten durch die CKD-Epi-Formel oftmals überschätzt wurden und die ALL-Patienten in unserer Kohorte im Mittel nur 46,3 Jahre alt waren, kann dies ein möglicher Grund für die Überschätzung der $GFR_{CKD-Epi}$ in der ALL-Gruppe sein.

Fazit zur CKD-Epi-Formel: Das Alter und der BMI der Patienten ergaben in unserem Outcome einen negativen, schwachen Zusammenhang mit den Abweichungen der eGFR durch die CKD-Epi-Gleichung. Außerdem zeigten die jeweiligen Diagnosegruppen Unterschiede in den Abweichungen der $GFR_{CKD-Epi}$. In der Literatur sind gerade

bei älteren Patienten Ungenauigkeiten der CKD-Epi-Formel beobachtet worden. Da unser Studienkollektiv mit einem mittleren Alter von 54,9 Jahren nicht repräsentativ für eine ältere Patientenkohorte ist, gilt es die Performance der CKD-Epi-Formel in älteren Patienten mit zusätzlich hämato-onkologischen Erkrankungen zu validieren. Trotz fehlender Korrelation mit dem Geschlecht wurde hauptsächlich die GFR der Männer unterschätzt.

5.3.1.3. BIS1

Im Gegensatz zu der CKD-Epi-Formel wurde bei der BIS1-Formel ein starker Zusammenhang mit dem **Patientenalter** beobachtet. Die Gemeinsamkeit der beiden Korrelationen liegt darin, dass die Korrelationen gleichermaßen negativ waren. Bei Patienten unter 50 Jahren wiesen die Abweichungen der **BIS1**-Gleichung weitgehend Überschätzungen auf, während ältere Patienten akkurater eingeschätzt oder im Vergleich dazu eher unterschätzt wurden. Dies zeigt auch der Mittelwert der überschätzten GFR-Patienten, der bei der BIS1-Formel mit 45,6 Jahren auffällig niedrig war. Da die BIS1-Formel anhand älterer Patienten mit einem Mittelwert von 78,5J und keinem Patienten unter 70J entwickelt wurde, war zu erwarten, dass „jüngere“ Patienten im Vergleich zu den Älteren falsch eingeschätzt werden (95). Diese Vermutung konnte mit unserem Outcome grundsätzlich bestätigt werden. Während Lopes et al. in einer Studie mit Patienten über 80J und einer GFR unter 60 ml/min zeigten, dass die GFR_{BIS1} akkurater als die GFR_{MDRD} und die $GFR_{CKD-Epi}$ abschnitt (157), verzeichneten Koppe et al. bei einer Kohorte einem mittleren Alter von 75,3J vergleichbare Ergebnisse (142). In einer aktuellen Studie von Bustos-Guadano et al. wurde die eGFR bei über 85-Jährigen durch die CKD-Epi-, die MDRD- und die BIS1-Formel miteinander verglichen (158). Wie auch wir, dokumentierten sie Ungenauigkeiten der BIS1-Formel bei Berechnung der GFR. Die Tatsache, dass unser Studienkollektiv vergleichsweise viel jünger war, gibt eine mögliche Erklärung, weshalb die BIS1-Formel in unserer Arbeit tendenziell schlechter abschnitt. Die Gemeinsamkeit mit den vorgestellten Studien liegt, trotz unterschiedlicher Patientenkohorten (CKD-Patienten vs. hämato-onkologische Patienten), in der Abhängigkeit der Performance der GFR_{BIS1} je nach Altersgruppe.

Bezüglich des prozentualen Anteils der **Geschlechter** fällt auf, dass in der „unterschätzt“-Gruppe 68,3% männlich waren und in der „überschätzt“-Gruppe Männer und Frauen mit jeweils 50% gleichermaßen vertreten waren. Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation der GFR_{BIS1} mit dem Geschlecht erkannt werden. Dieses

Ergebnis ist auch in der Literatur, in der bereits genannten Studie von Bustos-Guadano und Kollegen, wiederzufinden (158).

Der mittlere **BMI** von 27,3 kg/m² in der „unterschätzt“-Gruppe der BIS1-Gleichung steht wie bei der CKD-Epi-Formel für eine Unterschätzung der GFR der übergewichtigen Patienten. Die Korrelation des BMIs mit den Abweichungen der GFR-Schätzung durch die BIS1-Formel konnte bei unserer Analyse mittels Spearman als ein schwach negativer, monotoner Zusammenhang beschrieben werden. Da weder die Größe, noch das Gewicht des Patienten als Variable in die BIS1-Gleichung eingehen, wurden auch hier Korrelationen zwischen den Abweichungen der GFR-Schätzung und dem BMI erwartet. Andererseits bestand das Studienkollektiv, mit dem die BIS1-Gleichung entwickelt wurde, zu einem Drittel aus adipösen Patienten (95). Somit hätte vermutet werden können, dass Patienten mit einem höheren BMI (über 25 kg/m²) durch die BIS1-Formel akkurater eingeschätzt werden konnten. Warum das bei unserem Outcome nicht der Fall ist, kann einerseits an dem Unterschied des mittleren Alters beider Kohorten oder auch an der hämato-onkologischen Grunderkrankung liegen. In der bereits vorgestellten Studie von Björk et al. lieferte die BIS1-Gleichung allerdings bei adipösen Patienten die ungenauesten Ergebnisse (P30: 67%) (155) und ähnelt damit unserem Outcome.

Der Einfluss der **Diagnose** auf die Abweichungen der GFR-Schätzung durch die BIS1-Formel konnte durch unsere Analyse als mittelstark bewertet werden. Während die Diagnosegruppen AML (M: 1,069), Sonstige (M: 1,005), MPN (M: 0,924) und Lymphome (M: 1,100) mit ihren mittleren Abweichungen nah an dem Wert 1 lagen und somit am besten abschnitten, wurde die GFR in der Gruppe der MM und der MDS leicht unterschätzt (M: 0,888; M: 0,864). Der Mittelwert der ALL-Patienten von 1,454 zeigte eine deutliche Überschätzung der Clearance durch die BIS1-Formel. Außerdem streuten die Abweichungen der GFR_{BIS1} bei den ALL-Patienten mit einer Standardabweichung von 0,691 mehr als doppelt so viel verglichen mit den anderen Diagnosegruppen. Demnach liefert die BIS1-Formel bei ALL-Patienten keine verlässlichen sowie inkongruente GFR-Werte. Auch wenn die Stichprobengröße mit 14 Patienten, die an ALL litten, sehr gering ist, sollte gegebenenfalls bei der Schätzung der GFR von ALL-Patienten nicht auf die BIS1-Formel zurückgegriffen werden bzw. das Ergebnis zusätzlich überprüft werden. Die Ursache der ungenauen Schätzung der GFR durch die BIS1-Formel bei ALL-Patienten ist womöglich erneut beim Alter zu finden. Von den 14 ALL-Patienten war nur ein Patient älter als 70 Jahre und das mittlere Alter lag bei

46,3 Jahren. Dies stimmt somit nicht mit dem höheren Alter des Patientenkollektivs, in der die Gleichung entwickelt wurde, überein. Das trifft auch auf die MDS-Patienten zu, die in unserer Kohorte hauptsächlich unter 70 Jahre alt waren. Außerdem litten nur sechs Patienten unseres Studienkollektivs an einem MM, weshalb die Leistung der BIS1-Formel bei so einer geringen Anzahl nicht aussagekräftig genug ist. Bei MM- oder MDS- sowie bei ALL-Patienten sollte die BIS1-Formel gegebenenfalls mit einer größeren Stichprobengröße erneut validiert werden.

Die Ausprägung der **Konditionierung** zeigte in unserem Setting einen schwachen bis moderaten Zusammenhang mit den Abweichungen der Schätzung durch die BIS1-Formel. Im Mittel am akkuratesten eingeschätzt wurde die Clearance in der Gruppe der RIC-Patienten (M: 0,988). Außerdem verzeichnete diese Gruppe die geringste Standardabweichung mit 0,321 trotz größter Patientenmenge. Im Gegensatz dazu kam es bei der Flamsa-Gruppe im Mittel zu Überschätzungen (M: 1,169). Die MAC-Gruppe wurde sogar noch stärker überschätzt (M: 1,224). Das geringe Alter von den Patienten, die mit einer MAC konditioniert wurden (in unserer Kohorte waren alle unter 51J, nur ein Patient 69J, M: 42,8J), gibt eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise hohe Anzahl an Überschätzungen der GFR durch die BIS1-Gleichung. Der naheliegende Grund dafür ist, wie bereits oben erwähnt, dass die BIS1-Formel in einer Kohorte mit Patienten im Alter über 70 Jahren entwickelt wurde. Demnach wurde die GFR der RIC-Patienten mit dem größten mittleren Alter (M: 57,6J) passenderweise am besten eingeschätzt.

Fazit zur BIS1-Formel: In der vorgelegten Arbeit konnte die Wichtigkeit der Einflüsse von Alter, BMI, der Diagnose sowie der jeweiligen Konditionierung herausgestellt werden. Den stärksten Zusammenhang verzeichnete das Patientenalter mit einer negativen Korrelation. Insoweit wurden junge Patienten häufig überschätzt (M: 45,6J) und ältere Patienten unterschätzt (M: 60,8J). Des Weiteren wurden in unserem Kollektiv Übergewichtige durch diese Gleichung unterschätzt. Bezüglich der Diagnose (moderater Zusammenhang) gab es Ungenauigkeiten bei der GFR-Schätzung je nach Diagnosegruppe, zugleich wurden MM- und MDS-Patienten unterschätzt und ALL-Patienten überschätzt. Bei der eGFR bei ALL-Patienten kam es zu sehr inkongruenten und damit ungenauen Ergebnissen. Verglichen mit den Abweichungen der $GFR_{CKD-Epi}$ und der GFR_{Fas} in der ALL-Gruppe, war die mittlere Überschätzung von 1,454 mit Abstand am größten. Dies liegt womöglich am geringen Alter der ALL-Patienten. Der Einfluss

der Konditionierung war schwach bis moderat. Am ehesten kann die BIS1-Formel nach unserer Analyse bei RIC-Patienten verwendet werden. MAC-Patienten wurden überschätzt, womit deren GFR nach unserer Validierung nicht mit der BIS1-Gleichung bestimmt werden sollte.

5.3.1.4. Fas

Die Fas-Formel stellt mit vier signifikanten Korrelationen zwar mit der BIS1-Formel die meisten Zusammenhänge her, gleichzeitig sind diese jedoch nur als „schwach“ zu bewerten. Das **Patientenalter** und der **BMI** korrelieren jeweils mit den Abweichungen der Fas-Formel in linearer, negativer Weise. Während das Alter des Patienten als Variable in der Fas-Gleichung auftauchen, ist das Gewicht nicht repräsentiert. Es lässt sich eine Tendenz erkennen, dass Patienten unter 50 Jahren eher überschätzt werden und Patienten über 50 Jahren wahrscheinlicher unterschätzt werden. Diese Aussage lässt sich durch die Mittelwerte des Alters in der „unterschätzt-Gruppe“ mit 51,5J und in der „Clearance-überschätzt“-Gruppe mit 56,7J unterstützen. Da die Fas-Gleichung als „Full age spectrum“ das gesamte Alter abdecken sollte, wurde vorher keine Korrelation mit dem Alter vermutet. Gleichzeitig wurde eine im Ganzen gute Performance der Fas-Formel erwartet, da unser Studienkollektiv mit einer Altersspanne von 22-75J ein großes Altersspektrum abdeckt. In der Studie von Björk et al. kann die Überlegenheit der Fas-Formel gegenüber der CKD-Epi insbesondere bei jüngeren (unter 18J) und älteren Patienten beobachtet werden (97). Insgesamt verhalten sich die Mittelwerte des BMIs in den Untergruppen der über- sowie unterschätzten GFR der Fas-Formel nahezu identisch wie bei der BIS1-Formel. Das heißt, dass die Patienten, deren GFR unterschätzt wurde, im Mittel einen höheren BMI aufwiesen. Gleiche Tendenzen sind in der aktuellen Studie von Björk et al. zu sehen. Während die Präzision der GFR-Schätzung durch die Fas-Formel - bei einem BMI zwischen 20 kg/m² und 34 kg/m² - sehr gut (P30 zwischen 80-84) war, war die Einschätzung untergewichtiger und adipöser Patienten ungenauer (P30: 67; P30: 72) (155).

Eine weitere Gemeinsamkeit der Abweichungen der Fas- und der BIS1-Gleichung liegt bei der Häufigkeit der **Geschlechter** in der „Clearance-unterschätzt“-Gruppe. Mit 64,9% sind es vorwiegend die Männer, deren GFR durch die Fas-Schätzformel unterschätzt wird. Dass die Fas-Gleichung bei Frauen etwas bessere Ergebnisse erzielte als bei Männern beobachteten auch Pottel et al. (97). Dennoch ließ sich bei dem Outcome unserer Analyse keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und

den Abweichungen der GFR-Schätzungen durch die Fas-Gleichung erkennen. Die Einflussnahme der **Konditionierung** galt als signifikant, hatte hingegen nur einen schwachen Zusammenhang. In jeder der drei Konditionierungsgruppen (Flamsa, MAC und RIC) lagen die Mittelwerte nahe dem Wert 1 und auch die Standardabweichungen zeigten keine auffälligen Unterschiede.

Bei Betrachtung der Abweichungen bei der GFR-Berechnung durch die Fas-Formel nach Ausprägung der **Diagnose** unterschieden sich die mittleren Abweichungswerte der sieben Diagnosegruppen. Im Mittel verzeichnete die AML-Gruppe die größte Übereinstimmung (M: 1,005) zwischen der gemessenen und der geschätzten GFR. Außerdem nah an dem Wert 1 und damit im Mittel am akkuratesten waren die Gruppen der MPN (M: 0,923) und der Lymphome (M: 0,936). Die Diagnosegruppen Sonstige, MM und MDS wurden mit 0,883, 0,877 und 0,870 leicht unterschätzt, während die ALL-Patienten als einzige Gruppe im Mittel (M: 1,158) leicht überschätzt wurden. Grund für die Unterschätzungen und damit die eigentlich besseren Clearance-Werte der MDS-Patienten könnte womöglich deren fehlende Vortherapie sein (159). Dass die ALL-Patienten im Mittel leicht überschätzt wurden, liegt womöglich am jungen Alter dieser. Wie bei den Abweichungen der GFR_{BIS1} wurde die höchste Standardabweichung (SD: 0,416) und damit die stärkste Inkongruenz bei den ALL-Patienten festgestellt. Die Tendenzen der Mittelwerte der jeweiligen Diagnosegruppen durch die Fas-Formel sind denen der BIS1-Formel sehr ähnlich. Ein auffälliger Unterschied ist bei den beiden Mittelwerten der Lymphom-Gruppe zu erkennen. Während die Clearance der Lymphom-Patienten im Mittel durch die BIS1-Formel tendenziell leicht überschätzt wurde, wurde diese durch die Fas-Formel leicht unterschätzt. Der Zusammenhang der Diagnose und der Abweichungen der geschätzten GFR ist in unserer Analyse der Fas-Formel signifikant, aber nur als schwach einzustufen. Mit der Interpretation wurde vorsichtig umgegangen, da die Gruppen teilweise über eine nur geringe Anzahl von Patienten verfügten und die Korrelation nur schwach war.

Fazit zur Fas-Formel: Unsere Studie veranschaulicht die Einflüsse von Alter, BMI, Diagnose und Konditionierung, deren Einflussstärken jedoch schwach waren. Tendenziell wurden in unserer Kohorte ältere Patienten eher unterschätzt und jüngere Patienten eher überschätzt. Gleichermaßen konnte eine Unterschätzung der Übergewichtigen und eine Überschätzung der Untergewichtigen beobachtet werden. Dies wurde auch in einer jüngsten Studie von Björk et al. herausgefunden (97). Männer wurden

tendenziell eher unterschätzt. Dass die Fas-Formel bei Frauen besser funktionierte, ist auch in der Literatur zu vernehmen. Bezüglich der Diagnose funktionierte die Fas-Formel in unserer Kohorte am besten bei Patienten mit AML sowie mit MPN, Lymphomen und „Sonstige“ (AILD, OMF und aplastische Anämie). MM- und MDS-Patienten wurden im Mittel unterschätzt und ALL-Patienten überschätzt. Aufgrund der schwachen Einflussnahme und der ähnlichen Mittelwerte der Konditionierungsprotokolle kann diesbezüglich kein konkretes Fazit gezogen werden.

5.3.1.5. Lund-Malmö ohne LBM

Die originalen Lund-Malmö-Formeln verfügen beide über jeweils eine signifikante Korrelation. Beide Einflussnahmen sind nur als „schwach“ einzuordnen. Die Lund-Malmö-Formel ohne LBM korrelierte mit dem **BMI** in einem schwach negativen Zusammenhang. Vergleichbar mit der BIS1- und der Fas-Formel zeigt unsere Analyse ebenfalls den höheren Mittelwert des BMIs mit $26,7 \text{ kg/m}^2$ in der Gruppe der Unterschätzten und den um 3 Einheitspunkte geringeren BMI Mittelwert mit $23,8 \text{ kg/m}^2$ in der Gruppe der Überschätzten durch die L-M ohne LBM. Demnach neigt auch die Lund-Malmö-Formel ohne LBM tendenziell bei den übergewichtigen Patienten zur Unterschätzung der Clearance. Björk et al. beschrieben in ihrer Studie ein Überschätzen von untergewichtigen Männern bei der GFR-Schätzung durch die L-M-Formel ohne LBM (100). Bei weiterer Betrachtung der Merkmale der unter- sowie überschätzten Clearance-Gruppe kann die Aussage getroffen werden, dass das männliche **Geschlecht** in beiden Gruppen dominierte. 63,6% der Überschätzten und 61% der Unterschätzten waren Männer. Im Gegensatz dazu lagen die Mittelwerte des **Alters** in beiden Gruppen bei ca. 54J und unterschieden sich somit nicht. In einer Studie von Nyman et al. zur Validierung der L-M-Formeln im Vergleich zur MDRD-Formel in einer pädiatrischen Kohorte konnte eine zunehmende Überschätzung mit Abnahme des Alters bei der MDRD-Formel beobachtet werden (160). Im Gegensatz dazu konnte bei den L-M-Formeln keine statistisch signifikante Korrelation mit dem Alter festgestellt werden. Diese Beobachtung konnte in unserem Outcome bestätigt werden, obwohl unser Studienkollektiv keine Kinder, sondern lediglich junge Erwachsene zwischen 22 und 25 Jahren einschloss.

Fazit zur Lund-Malmö-Formel ohne LBM: Zusammenfassend konnte allein der BMI eine Einflussnahme auf die GFR-Schätzung mittels L-M-Formel ohne LBM verzeichnen. Die eGFR wurde durch diese Formel, wie bereits vorher beobachtet, bei Untergewichtigen überschätzt.

5.3.1.6. Lund-Malmö mit LBM

Die Lund-Malmö-Formel mit LBM wies keinen signifikanten Zusammenhang mit dem BMI auf. Unsere Studie unterstreicht die Bedeutsamkeit des Lean Body Mass, da die L-M-Gleichung mit LBM die einzige Formel ist, die in der unter- und überschätzten Clearance-Gruppe einen so geringen Unterschied in den Mittelwerten der BMIs aufzeigt (25,2 vs. 26,3 kg/m²). Verglichen mit einer aktuellen Studie von Nyman et al., die die Genauigkeit der GFR-Schätzung (CKD-Epi, MDRD, L-M) in einer schwedischen Kohorte für Radiologen in der täglichen Routine untersuchte, fällt auch dort auf, dass weder eine Korrelation mit dem Alter, noch mit dem BMI auftrat (161). Die L-M mit LBM korrelierte schwach mit der Ausprägung der **Konditionierung**. Beim Vergleich der drei Konditionierungsregime Flamsa, MAC und RIC präsentierte sich der Mittelwert der Clearance-Abweichungen bei der Flamsa-Gruppe mit 0,969 am nächsten zu der Übereinstimmung 1, während jedoch gleichzeitig ihre GFR-Werte am meisten streuten. Patienten in der MAC- und RIC-Gruppe wurden im Mittel etwas unterschätzt (M: 0,858; M: 0,851), wenngleich ihre Werte weniger als in der Flamsa-Gruppe streuten. Der Grund für die vermehrte Streuung in der Flamsa-Gruppe bleibt offen, da beim Vergleich des mittleren Alters der drei verschiedenen Konditionierungsgruppen sowohl die Flamsa-Patienten mit M: 54,4J, als auch die RIC-Patienten mit M: 57,6J deutlich über dem mittleren Alter der MAC-Gruppe von 42,8J lagen. Zu beachten ist hierbei, dass die Flamsa-Gruppe mit einer Anzahl von 24 Patienten eine sehr kleine Stichprobengröße darstellte. Deshalb ist die Interpretation deutlich eingeschränkt. Dass es allgemein zu Unterschätzungen in den unterschiedlichen Konditionierungsgruppen kommt, deckt sich mit der Beobachtung von Björk et al., die Ungenauigkeiten sowie Unterschätzungen der $GFR_{L-M\ original}$ bei mGFR-Werten größer gleich 90 ml/min feststellten (100). Da die mittlere mGFR in unserem Studienkollektiv 107,1 ml/min war, konnte dementsprechend mit Unterschätzungen und Ungenauigkeiten der L-M-Formeln gerechnet werden.

Fazit zur Lund-Malmö-Formel mit LBM: Der Zusammenhang der Abweichungen der L-M-Gleichung mit LBM zeigte innerhalb der Konditionierungsgruppen inkongruente eGFR-Ergebnisse der Flamsa-Patienten sowie Unterschätzungen der MAC- und RIC-Gruppe.

5.3.2. Korrelationen mit Diabetes, Bluthochdruck und Nierenerkrankung

Diabetes als Einflussnahme

Diabetes gilt als führende Ursache bei der Entstehung einer CKD (148). Die American Diabetes Association empfiehlt anstelle der vorher empfohlenen CG-Formel aktuell die Verwendung der MDRD-Formel zur Schätzung der GFR (162). Patienten, die an Diabetes leiden, sind oftmals übergewichtig oder adipös und gerade deshalb ist es schwierig, deren GFR über eine Kreatinin-basierte-Schätzformel zu errechnen, ohne fehlerhafte Einschätzungen zu erlangen (148, 163). In einer Studie von van der Ree MA et al., die in einem Patientenkollektiv von 210 Typ-2-Diabetikern durchgeführt wurde, wurden Patienten mit einem BMI über 35 kg/m² durch die CG-Formel um 18% höher als die gesammelte Clearance eingeschätzt (164). In unserer Studie war der Einfluss des BMIs herausstechend und führte gerade bei Übergewichtigen zu Abweichungen der eGFR. Wie bereits erwähnt, konnte im Gegensatz dazu in unserem Studienkollektiv kein direkter Einfluss der Nebendiagnose Diabetes auf die Abweichungswerte der Schätzformeln verzeichnet werden. Dies steht im Kontrast zu in der Literatur veröffentlichten Studien, die eindeutige Ungenauigkeiten der eGFR bei Diabetikern aufzeigten (113, 148, 165). Bekannt ist, dass Diabetes ein Risikofaktor für die Entstehung einer Nierenerkrankung darstellt (166). Verglichen mit einigen in der Literatur bereits veröffentlichten Studien konnte oftmals eine Ungenauigkeit der eGFR bei Diabetikern im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern beobachtet werden (167, 168). In der Studie von Wood et al. unterschätzte die CKD-Epi-Formel beispielsweise Typ 2 Diabetiker mit einer GFR über 60 ml/min (169). In der bereits vorgestellten Studie von Gilio et al. [2014] konnte eine Korrelation der Fehlschätzungen der CG- sowie der MDRD-Formel mit Diabetikern in einer Krebskohorte verzeichnet werden (127). Aufgrund dessen wurde ein Zusammenhang zwischen an Diabetes erkrankten Patienten in unserer Kohorte und deren Abweichungswerten bei der Schätzung ihrer wahren GFR im Vergleich zu Nicht-Diabetikern erwartet. Der Grund dafür, dass wir dies nicht beobachteten, könnte auf die Stichprobengröße zurückzuführen sein. In unserem Kollektiv litten nur 10,6% (n=21) an Diabetes und damit war die Stichprobengröße für eine signifikante Korrelation höchstwahrscheinlich zu gering.

Bluthochdruck als Einflussnahme

Bekannt ist, dass die Nieren bei dem Krankheitsbild der Hypertonie einen großen Einfluss, ob als Ursache oder Konsequenz, ausüben (170). In unserem Setting litten

29,8% der Patienten an Bluthochdruck. Nur ein einziger signifikanter Zusammenhang dieser Nebendiagnose mit den Abweichungen der Schätzformeln konnte in der vorgelegten Arbeit dokumentiert werden. Dabei handelte es sich um einen schwachen Einfluss der Nebendiagnose „Bluthochdruck“ mit den Abweichungen der ältesten Formel, der CG-Formel, bei Schätzung der GFR. Im Vergleich zu den Patienten ohne Hypertonie (M: 1,117), die leicht überschätzt wurden, konnte bei den Patienten mit Hypertonie eine größere Überschätzung (M: 1,232) dokumentiert werden. Einen Zusammenhang mit der Hypertonie als Nebendiagnose und abweichenden Schätzwerten konnten auch Giglio et al. in ihrer bereits vorgestellten Studie für die GFR_{CG} , GFR_{MDRD} und $GFR_{CKD-Epi}$ entdecken (127). Die Ursache, warum die Hypertonie in unserem Patientenkollektiv nur einmal (GFR_{CG}) einen direkten Einfluss auf die Fehler der geschätzten GFR hatte, bleibt ungeklärt.

Nierenerkrankung als Einflussnahme

6,1% unseres Patientenkollektivs litten vor Tx an einer Nierenerkrankung. Die Mehrzahl davon wies eine Nierenzyste auf. Die geringe Anzahl der Nierenerkrankungen vor Tx ist wahrscheinlich der Grund, warum es bei der Analyse der Korrelationen zu keinem signifikanten Ergebnis kam. Laut aktueller Literatur, namentlich einer Studie von Wada et al., korreliert eine geringe GFR mit einer hohen NRM. Dies zeigt die Wichtigkeit der Nierenfunktion vor allogener HSZT (140).

5.4. Zusammenhang der Niereninsuffizienz vor Tx mit NI nach Tx und Tod nach Tx

Überraschenderweise konnte in unserem Kollektiv kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Niereninsuffizienz vor Tx mit einer NI nach Tx einerseits oder mit dem Auftreten des Todesfalls andererseits verzeichnet werden. Bei nur neun der 55 Patienten, bei denen nach Tx eine NI auftrat, war auch vor Tx eine NI als Komplikation aufzuweisen. Von den insgesamt 19 Verstorbenen unseres Kollektivs hatten lediglich vier Patienten vor Tx eine NI als Komplikation. Bei Betrachtung einer eingeschränkten Clearance im Sammelurin (< 60 ml/min), die bei 12 Patienten dokumentiert wurde, konnte andererseits beobachtet werden, dass bei der Hälfte dieser eine NI nach Tx auftrat und ein Viertel innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarb. Bekannt ist, dass ein ANV nach Tx mit einer schlechteren Prognose und einem geringeren Überleben korreliert (66). Besonders bei Patienten nach HSZT besteht das Risiko der Entwicklung einer Nierenerkrankung (171). Studien belegen, dass bis zu 92% der

Patienten nach allogener HSZT unter Nierenfunktionsstörungen litten, während eine Mortalitätsrate von 56% nach sechs Monaten nachgewiesen wurde (67). Das höchste Risiko eines ANV haben Patienten nach allogener HSZT, die mit einem myeloablativem Konditionierungsregime behandelt wurden (172). Andererseits konnte mit einer Studie von de Souza et al. [2009] in einer Patientenkohorte von insgesamt 141 Patienten (davon 131 an AML- und 10 an MDS-Erkrankten) festgestellt werden, dass eine moderate Beeinträchtigung der Nierenfunktion weder das OS, noch die NRM beeinträchtigte. Besagte Patienten wurden mit einem RIC im Rahmen einer allogenen HSZT therapiert (173). In unserer Kohorte konnte, wie bereits erwähnt, keine signifikante Korrelation zwischen den Patienten mit eingeschränkter mGFR (<60ml/min, n=12) vor Tx und dem Auftreten einer NI oder dem Tod nach Tx dokumentiert werden. Auffällig ist jedoch, dass die einzigen beiden Patienten der Clearance-Klasse 4 nach Tx verstarben. Einer der beiden entwickelte eine NI nach Tx. Diese Beobachtung sollte in einer größeren Kohorte von Patienten mit eingeschränkter GFR (<60ml/min) vor Tx validiert und weiter untersucht werden.

5.5. Die AML-Untergruppe

Allogene HSZT gilt als eine potentiell kurative Therapie bei Patienten mit AML (174). Zusätzlich stellt das Krankheitsbild der AML die häufigste Indikation für eine HSZT dar (1). Stellt man die Mittelwerte der Abweichungen der Formeln in der AML-Gruppe denen der Gesamtkohorte gegenüber, fällt auf, dass die Mittelwerte der Abweichungen aller sieben Formeln sehr nahe beieinander liegen. Die Unterschiede liegen zwischen 0,016 und 0,032. Insgesamt sind die Mittelwerte der Übereinstimmungen in der AML-Gruppe jeweils etwas höher als in der Gesamtkohorte. Während die CG-Formel mit 1,175 im Mittel für die höchste Überschätzung sorgte, kam es bei den beiden L-M-Formeln zu Unterschätzungen. Am besten schnitt die Fas-Formel mit einem Mittelwert von 1,005 ab, gefolgt von der CKD-Epi-Formel mit 0,986 und der BIS1-Formel mit 1,069 sowie der MDRD-Formel mit 1,075. Trotz des guten Mittelwerts der BIS1-Formel, ist ihre Standardabweichung mit 0,324 – wie bei der Gesamtkohorte – sehr hoch und spricht somit für eine Inkongruenz innerhalb unseres Studienkollektivs. Betrachtet man die Standardabweichungen aller sieben Schätzgleichungen insgesamt, verursachten die Abweichungen der CG (SD: 0,343) und die BIS1 (SD: 0,324) die meiste Streuung. Die MDRD- (SD: 0,287), CKD-Epi- (SD: 0,253) und die Fas-Formel (SD: 0,272) liegen mit ihren Standardabweichungen im Mittelfeld, wohingegen die zwei L-M-Gleichungen (ohne LBM SD: 0,225; mit LBM SD: 0,227) die geringsten

Standardabweichungen verzeichneten. Trotz ihrer mittleren Unterschätzung der GFR in der AML-Untergruppe, zeigen sie somit die meiste Kongruenz. Bewertet man zusammenfassend die mittlere Abweichung der GFR und deren Standardabweichung, erzielten die CKD-Epi- und die Fas-Gleichung in unserer Arbeit in der AML-Untergruppe die besten Ergebnisse.

Das mittlere Alter von AML-Patienten liegt allgemein bei ca. 69 Jahren (24), womit AML-Patienten oft mit Komorbiditäten assoziiert sind (175). In unserer Kohorte lag es allerdings nur bei 54,4J. Dies ist womöglich auch die Erklärung, warum die BIS1-Gleichung, die in einem Studienkollektiv mit einem mittleren Alter von 78,5 Jahren entwickelt wurde (110) (Unterschied mit + 25 J), die GFR der AML-Patienten in unserer Studie nicht akkurat genug einschätzen konnte. Es fällt auf, dass insgesamt sechs der sieben Schätzformeln eine Korrelation mit dem BMI aufwiesen. Mit einem mittleren BMI von 25,9 kg/m² liegt dieser im Bereich des Übergewichts und kann eine potentielle Erklärung für die Abweichungen der GFR-Schätzungen darstellen.

CG

Der stärkste Einfluss des BMIs auf abweichende GFR-Schätzwerte (0,447) in unserem Studienkollektiv konnte mit der CG-Formel in der AML-Untergruppe gefunden werden. Hier war deutlich zu erkennen, dass ein niedriger BMI für eine Unterschätzung und ein hoher **BMI** tendenziell für eine Überschätzung durch die CG-Formel steht. Da die Kohorte, in der die CG-Formel entwickelt wurde, nur Patienten mit Normalgewicht einschloss (74), war – wie auch in der Gesamtkohorte – genannter Zusammenhang erwartet worden. Anstelle einer Korrelation mit dem Alter, wurde in der AML-Untergruppe einer Korrelation mit der jeweiligen Konditionierung und den Abweichungen durch die CG-Gleichung beobachtet. Trotz schwacher Korrelation lässt sich beim Vergleich der Mittelwerte dokumentieren, dass RIC-Patienten im Mittel am genauesten eingeschätzt wurden. Überschätzungen traten bei den MAC- (M: 1,202) und vor allem bei den Flamsa-Patienten auf (M: 1,335). Zudem waren deren Abweichungen durch eine starke Streuung gekennzeichnet (SD: 0,502). Diese große Streuung ist in der AML-Gruppe sowie in der Gesamtkohorte zu beobachten (s.o.).

MDRD

Die Abweichungen bei Berechnung mittels MDRD-Gleichung in der AML-Untergruppe korrelierten – wie bei der Gesamtkohorte – ebenfalls schwach negativ mit dem **BMI**

(-0,268). Auch hier kann der Vergleich zu der bereits präsentierten Studie von Verhave et al. gezogen werden, die ebenfalls eine Unterschätzung der GFR durch die MDRD-Gleichung bei übergewichtigen Patienten beobachtete (150).

CKD-Epi

Im Gegensatz zum Outcome in der Gesamtkohorte wurde in der AML-Untergruppe eine Korrelation mit dem **Geschlecht** gefunden. Das Merkmal „Geschlecht“ hatte einen schwachen Einfluss auf die Abweichungen der CKD-Epi-Formel. Während die GFR der Frauen im Mittel (M: 1,044) nur sehr leicht überschätzt wurde, konnte bei den Männern im Mittel (M: 0,932) eine sehr leichte Unterschätzung der errechneten GFR durch die CKD-Epi-Formel beobachtet werden. Die lediglich schwache Korrelation erlaubt es nicht, ein klares Fazit dazu zu ziehen, wie groß der Einfluss des Geschlechts letztendlich ist. Außerdem waren beide Mittelwerte der Männer und Frauen im Rahmen von 10% Abweichung. In der Literatur lässt sich kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Geschlechts und der Fehlschätzungen der GFR durch die CKD-Epi-Formel in einer Kohorte von AML-Patienten finden. Der **BMI** hatte einen vergleichbaren Einfluss in der AML-Untergruppe (-0,238) wie in der Gesamtkohorte (-0,221) auf die GFR-Schätzung durch die CKD-Epi-Gleichung. Die bereits vorgestellte Studie von Sun et al. analysierte in einer Subgruppe die Genauigkeit der CKD-Epi- sowie der MDRD-Formel bei chinesischen Leukämie-Patienten und kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die CKD-Epi-Formel im Vergleich die bessere Performance zeigte (139).

BIS1

Die BIS1- sowie die Fas-Formel verzeichneten in der AML-Gruppe, wie auch in der Gesamtkohorte, Korrelationen mit dem Alter, dem BMI und der Konditionierung. Bei den Zusammenhängen der BIS1-Formel in der Gesamtkohorte und der AML-Untergruppe konnten die gleichen Tendenzen der Koeffizienten bezüglich des Alters und des BMIs beobachtet werden (Gesamt: Alter: -0,594; BMI: -0,260 vs. AML: Alter: -0,524; BMI: -0,263). Wie bereits in Kapitel 5.2.1.3. diskutiert, sind in der Literatur einige Studien zu nennen, die einerseits den Einfluss des Alters und andererseits den Zusammenhang mit dem BMI der Patienten bei der GFR_{BIS1} vermerkten. Der Einfluss der **Konditionierung** war in der AML-Gruppe mit 0,332 höher als in dem gesamten Studienkollektiv. Wie in der Gesamtkohorte wurde die GFR im Mittel in der Gruppe der RIC-Patienten am akkuratesten (M: 0,983) eingeschätzt. Im Gegensatz dazu wurden

die AML-Patienten, die ein Flamsa-Protokoll erhielten, am meisten überschätzt (M: 1,226 SD: 0,373) und die MAC-Patienten mit 1,176 im Mittel leicht überschätzt. Dass gerade die RIC-Patienten am besten eingeschätzt wurden, kann bei der BIS1-Formel erneut an dem damit zusammenhängenden Alter liegen, da Patienten für RIC meist älter und mit Komorbiditäten belastet sind und somit ihre Merkmale mit denen der Kohorte der BIS1-Formel am ehesten übereinstimmen. Aufgrund der ungleichen Verteilung und Größe der Konditionierungsgruppen (RIC: 64 Pat., FLAMSA: 20 Pat., MAC: 22 Pat.) sollte allerdings vorsichtig mit der Interpretation umgegangen werden.

Fas

Betrachtete man den Einfluss der **Konditionierung** auf die Schätzung der Fas-Formel, ist wie bei der BIS1-Formel ein stärkerer Zusammenhang der Konditionierungsregime (0,236) in der AML-Untergruppe zu verzeichnen. Während die Mittelwerte in der Gesamtkohorte bei allen drei Konditionierungsgruppen um den Wert 1 lagen, wurden AML-Patienten mit MAC im Mittel am besten eingeschätzt (M: 1,001). Bei RIC-konditionierten-Patienten konnte ebenfalls mit einem Mittelwert von 0,967 eine gute Übereinstimmung durch die Fas-Gleichung dokumentiert werden. Leicht überschätzt wurde allerdings die GFR der Flamsa-Gruppe. Ein Grund für das gute Abschneiden der MAC-Patienten könnte sein, dass dieses Konditionierungsregime hauptsächlich bei körperlich fitten, jüngeren Patienten ohne Komorbiditäten eingesetzt wird und damit ein geringerer Einfluss von Non-GFR Determinanten besteht. Dagegen spricht jedoch die gute Einschätzung der GFR von RIC-Patienten, die bekanntlich oft an Komorbiditäten leiden und ein höheres Alter aufweisen. Wie bereits oben erwähnt, muss außerdem die geringe Anzahl der AML-Patienten (n=106) sowie die unterschiedliche Größe der drei Konditionierungsregime beachtet werden und demnach auf eine eindeutige Interpretation verzichtet werden. Zusätzliche Korrelationen waren in der AML-Untergruppe bei der Fas-Formel das **Alter** und der **BMI**. Beide Einflussnahmen konnten ähnlich schwach in der Gesamtkohorte dokumentiert werden (Gesamt: Alter: -0,214; BMI: -0,242 vs. AML: Alter: -0,227; BMI: -0,255) und sind zusätzlich in der Literatur bereits in anderen Kohorten beobachtet worden (siehe Kapitel 5.2.1.4.).

Lund-Malmö

Die Abweichungen durch die Lund-Malmö-Formel ohne LBM bei GFR-Schätzung korrelierte wie in der Gesamtkohorte mit dem BMI (-0,207). Zusätzlich ließ sich ein Zusammenhang mit der Konditionierung ermitteln (0,249). Während die MAC- und RIC-

Patienten im Mittel leicht unterschätzt (M: 0,826; M: 0,847) wurden und dafür aber eine geringe Standardabweichung aufwiesen (SD: 0,142; SD: 0,215), konnte in der Flamsa-Gruppe im Mittel die größte Übereinstimmung (M: 0,983), aber auch die verglichen größte Standardabweichung (SD: 0,295) beobachtet werden. Die Erklärung für die Unterschätzung der MAC-Gruppe könnte sein, dass die myeloablativ konditionierten Patienten meist jung und ohne Nebendiagnosen sind und damit oftmals eine gute Nierenfunktion haben. Somit haben diese Patienten am ehesten eine GFR über 100 ml/min und werden durch die L-M-Formel bekanntlich unterschätzt. Die Konditionierung hatte ebenfalls auf die Abweichungen der GFR-Schätzung durch die L-M-Formel mit LBM einen Einfluss. Verglichen mit der Gesamtkohorte ist die Korrelation in der AML-Untergruppe als stärker (0,174 vs. 0,249) zu bewerten. Damit korreliert die Konditionierung in beiden L-M-Formeln genau gleich stark. Auch hier konnte die Beobachtung gemacht werden, dass die Flamsa-Gruppe im Mittel am genauesten (M: 1,010) eingeschätzt wurde und verglichen mit den anderen beiden Gruppen am meisten streute (SD: 0,322). Die MAC- und die RIC-Gruppen wurden hingegen leicht unterschätzt (M: 0,839; M: 0,861) und streuten weniger (SD: 0,132; SD: 0,207). Die unterschiedlichen Größen der Konditionierungsgruppen (RIC: 64 Pat; MAC: 22 Pat.; FLAMSA: 20 Pat.) stellten womöglich den Grund für die ungenaue Schätzung der GFR in der FLAMSA-Gruppe dar und schränken zusätzlich die Interpretation ein.

Fazit AML-Untergruppe: Wie bei der Gesamtkohorte erzielte der Zusammenhang zwischen BMIs und den Übereinstimmungen der eGFR und der mGFR die meisten signifikanten Korrelationen, wie er auch in der Literatur in den unterschiedlichsten Patientenkohorten beobachtet wurde. Die Übereinstimmungen der GFR_{CG} und der $GFR_{CKD-Epi}$ hingegen zeigten keinen Einfluss des Patientenalters innerhalb der AML-Erkrankten. Allerdings konnte bei der CG-Formel eine Korrelation mit der Konditionierung beobachtet werden, die in der Gesamtkohorte nicht existierte. Auffällig war die aufgetretene, signifikante Korrelation mit dem Geschlecht bei den Abweichungen der $GFR_{CKD-Epi}$. Die $GFR_{CKD-Epi}$ von Frauen wurde tendenziell überschätzt und im Gegensatz dazu wurde die $GFR_{CKD-Epi}$ von Männern im Mittel unterschätzt. In der Literatur lässt sich keine Studie finden, die den Einfluss der Konditionierungsregime vor allogener HSZT bei AML-Patienten mit der Performance von GFR-Schätzformeln vergleicht.

5.6. Dosierungsfehler in der Therapie durch Fehlschätzungen der jeweiligen Formeln

Von Bedeutung sind nicht nur die generellen Fehlschätzungen der sieben Formeln als solche, sondern vielmehr die damit verbundenen Konsequenzen. Konkret bedeutet das, dass anhand der Fehlschätzungen der GFR-Patienten in andere Grenzbereiche der Dosisanpassung der Konditionierungen eingeteilt werden. Ein Teil unseres Patientenkollektivs hätte demnach auf Basis von durch die Formeln verursachten Fehleinschätzungen anders dosiert und folglich „falsch“ therapiert werden können. Unterdosierungen wären dem Therapieziel der Grunderkrankung nicht gerecht geworden, während andersherum die Niere durch Überdosierungen in Mitleidenschaft gezogen worden wäre. Beim Vergleich der sieben Formeln konnte die MDRD-Formel die wenigsten Fehldosierungen vermerken. Die 10 Patienten, die durch die MDRD fehltherapiert worden wären, entsprechen insgesamt nur 5% des Gesamtkollektivs. Auch die CKD-Epi schnitt mit einer Anzahl von 11 Fehldosierungen (5,6%) – 6 Patienten wurden davon über- und 5 Patienten unterdosiert – im Vergleich zu den anderen Schätzformeln sehr gut ab. In einer aktuellen Studie von Janowitz und Kollegen, die 2471 Krebspatienten einschloss, zeigte sich die CKD-Epi-Formel als die akkurateste, selbst der MDRD- überlegene Formel zur Bestimmung der GFR (176). In vielen Studien ist jedoch die MDRD-Formel der CKD-Epi überlegen, wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion betrachtet werden (138, 177). Dagegen werden Patienten mit einer eGFR von 60 ml/min durch die CKD-Epi eher überschätzt. Da die Grenze zur Dosisanpassung von Chemotherapeutika im Rahmen der Konditionierungen vor allogener Tx bei einer GFR (bzw. Kreatinin-Clearance) von 70 ml/min festgelegt ist, ist gerade die Genauigkeit im GFR-Bereich um 70 ml/min für eine korrekte Dosierung entscheidend. Obwohl die Fas-Formel zuweilen zuverlässige P30-Werte lieferte, neigte sie insgesamt zu wiederholten Fehleinschätzungen (n=14). Die L-M-Formel mit LBM lag mit 13 Fehldosierungen (4 überdosiert, 9 unterdosiert) wie die CG-Formel (davon 7 überdosiert und 6 unterdosiert) im Mittelfeld. Im Kontrast zu Ergebnissen in der Literatur konnte in unserer Kohorte oftmals eine Überschätzung der GFR_{CG} verzeichnet werden (178). Vergleicht man die mittelgradige Leistung der CG-Formel bei den Fehldosierungen mit ihrem P30-Wert von 68,2% (kleinster Wert der sieben Schätzformeln), fällt auf, dass die CG-Formel zwar am wenigsten akkurat war, sich ihre Ungenauigkeit jedoch nicht in den meisten Fehldosierungen niederschlug. Die meisten Unterdosierungen traten bei der L-M ohne LBM (n= 11) auf, gefolgt von der BIS1 (n= 10), der Fas (n= 9) und der L-M mit LBM (n= 9). Damit wären bei einem Teil der Patienten durch Verwendung

der aus den genannten Formeln errechneten eGFR fälschlicherweise Dosisreduktionen der Chemotherapeutika vorgenommen worden.

Während eine Unterdosierung zu einer Transplantatabstoßung oder suboptimaler Kontrolle der Erkrankung führen könnte, würde eine Überdosierung ggf. in einer Multiorganvergiftung enden (179). Eine Studie von Sanghavi et al. untersuchte die Dosierung von Fludarabin bei HSZT-Empfängern, die RIC erlangten, um die NRM zu reduzieren (180). Höhere Fludarabin-Konzentrationen konnten mit höheren Mortalitätsraten in HSZT-Patienten beobachtet werden. Außerdem existierte eine starke Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und der Clearance von F-ara-A, welche die aktive Komponente von Fludarabin im Plasma darstellt und somit die Pharmakokinetik von Fludarabin beschreibt (181). Diese Erkenntnisse unterstreichen die Wichtigkeit der „richtigen“ Dosierung der Chemotherapeutika der Konditionierungsregime. Das aktuelle Review von Sprangers et al. mit dem Thema der Nierenfunktionsbestimmung bei Krebspatienten kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass die Bestimmung der Nierenfunktion für die optimale Behandlung essenziell ist, dass das Serumkreatinin als Wert alleine die Nierenfunktion nicht präzise genug darstellt und dass Kreatinin-basierte Schätzformeln in Kohorten mit Krebspatienten bisher nur eingeschränkt validiert wurden (182). Es sollte daher in einer größeren Kohorte von hämato-onkologischen Patienten vor allogener HSZT mit geringerer GFR (um 70 ml/min) validiert werden, inwieweit es durch GFR-Fehlschätzungen der Formeln zu Fehldosierungen der Chemotherapeutika im Rahmen der Konditionierung kommt.

6. Zusammenfassung

Die Beurteilung der Nierenfunktion vor allogener HSZT ist klinisch besonders bedeutsam, da die Auswahl und die Dosierung der Konditionierungsprotokolle dadurch maßgeblich beeinflusst werden (183). Eine geringere Nierenfunktion würde dementsprechend eine Einschränkung bzw. Dosisanpassung dieser Medikationen erfordern (140). Bekannt ist, dass HSZT-Empfänger ein erhöhtes Risiko für ANV und CKD haben (64, 68, 184). Ziel ist es demnach durch genaue Bestimmung der Nierenfunktion (GFR) erstens das passende Konditionierungsprotokoll zu wählen, zweitens dessen optimale Dosierung anzupassen und drittens ein späteres ANV oder eine CKD zu vermeiden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die eGFR mittels sieben verschiedener Schätzformeln (CG, MDRD, CKD-Epi, BIS1, Fas, L-M ohne LBM und L-M mit LBM) im Vergleich mit der Kreatinin-Clearance des 24h-Sammelurins in einer Kohorte von hämato-onkologischen Patienten vor allogener HSZT validiert. Zusätzlich wurden die Korrelationen zwischen den Übereinstimmungen der eGFR der Formeln und der mGFR mit den Parametern Alter, BMI, Geschlecht, Diagnose, Konditionierung, Nierenerkrankung, Diabetes und Bluthochdruck überprüft. Die Bestimmung der Nierenfunktion durch eine geeignete Schätzformel würde im klinischen Alltag, im Gegensatz zur Messung der GFR, Zeit sparen und eine kostengünstige Alternative darstellen. Unsere Studie zeigt, dass jede der untersuchten sieben Schätzformeln in einem hämato-onkologischen Patientenkollektiv vor allogener HSZT Abweichungen und Grenzen aufweist. Im klinischen Alltag kann zur Bestimmung der GFR vor allogener HSZT nach unseren Ergebnissen am ehesten die CKD-Epi- (P30: 82,3%; 11 Fehldosierungen), die MDRD- (P30: 79,8%; 10 Fehldosierungen) und die Fas-Formel (P30: 79,3%; 14 Fehldosierungen) verwendet werden. Bei Betrachtung der Über- und Unterschätzungen der eGFR sind bei der CG-Formel die meisten Überschätzungen (n=98) zu erkennen. Während die MDRD-Formel die GFR von gleich vielen Patienten über- sowie unterschätzt (n=68), neigen alle anderen Formeln tendenziell zu einer Unterschätzung (L-M ohne LBM: 136 Pat.; L-M mit LBM: 131 Pat.; CKD-Epi: 95 Pat.; Fas: 94 Pat.; BIS1: 82 Pat.).

Wie wichtig der BMI der Patienten bei Schätzung der Kreatinin-basierten-Formeln ist, konnte unsere Studie deutlich belegen. Sechs der sieben Schätzgleichungen wiesen Korrelationen des BMIs mit der Übereinstimmung der eGFR und der mGFR auf. Den stärksten Zusammenhang mit dem BMI zeigte die CG-Formel (Pearson: 0,388), die im Mittel für eine Überschätzung der GFR bei übergewichtigen Patienten sorgte. Im

Gegensatz dazu korrelierte der BMI mit den Übereinstimmungen der MDRD-, CKD-Epi-, BIS1-, Fas- und L-M ohne LBM-Formel schwach negativ, womit übergewichtige Patienten – verglichen mit der mGFR – unterschätzt wurden. Auch das Patientenalter zeigte bei allen, außer den L-M-Formeln, einen signifikanten Einfluss auf die Übereinstimmung von mGFR und eGFR. Während die CG-Formel tendenziell jüngere Patienten überschätzte und Ältere unterschätzte, wurde bei der MDRD, CKD-Epi, BIS1 und Fas das Gegenteil beobachtet. Besonders die BIS1-Formel sorgte für eine Überschätzung der GFR von jüngeren Patienten und unterschätzte Ältere. Demzufolge sollte bei Anwendung der BIS1-Formel auf jüngere und ältere hämato-onkologischen Patienten mit dem Ergebnis der eGFR vorsichtig umgegangen werden, bis diese in einer vergleichbaren Kohorte weiter validiert wurde.

Bei Betrachtung der Konditionierung als Einflussnahme der Übereinstimmung konnten drei schwache Zusammenhänge bei der Fas-, BIS1- und L-M-Formel mit LBM vermerkt werden. Die hämato-onkologische Diagnose korrelierte mit der Übereinstimmung der $GFR_{CKD-Epi}$ (Eta: 0,256), der GFR_{BIS1} (Eta: 0,388) und der GFR_{Fas} (Eta: 0,275). Die genannten drei Formeln konnten die AML-Patienten im Vergleich zu den meisten anderen Diagnosegruppen genauer einschätzen. Außerdem überschätzten sie im Mittel die ALL-Gruppe und unterschätzten die MM- und MDS-Patienten. Das Geschlecht hatte nur bei den AML-Patienten durch die CKD-Epi-Formel einen signifikanten und außerdem schwachen Einfluss (Eta: 0,223). In der AML-Untergruppe fiel auf, dass verglichen mit der Gesamtkohorte das Patientenalter lediglich bei zwei Formeln (BIS1, Fas) Korrelationen aufwies, dafür aber die Konditionierung zusätzlich bei der GFR_{CG} einen Einfluss (Eta: 0,247) erkennen ließ. Diabetes als Nebendiagnose, eine vermerkte Niereneinschränkung oder eine eingeschränkte Clearance vor Tx stand in keinem signifikanten Zusammenhang zu der Übereinstimmung der eGFR und der mGFR. Betrachtet man die Nebendiagnose „Bluthochdruck“, verzeichneten die Abweichungen der GFR_{CG} als einzige der sieben Schätzformeln einen Einfluss bei der Übereinstimmung der eGFR und der mGFR. Die GFR der Hypertoniker wurde im Vergleich zu Patienten ohne Bluthochdruck im Mittel etwas überschätzt (M: 1,232). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch unsere Studie die Bedeutsamkeit von BMI, Alter, Diagnose und Konditionierung bei Schätzung der GFR von Patienten vor allogener HSZT unterstrichen werden konnte. Die dargestellten Ergebnisse rechtfertigen die in der Literatur getätigte Aussage, dass die CKD-Epi-Formel die GFR allgemein am genauesten einschätzen kann. Alternativ lieferten die MDRD- und die Fas-

Formel akzeptable Ergebnisse, die ihre Grenzen gleichermaßen bei Übergewichtigen erreichten. Die Fas-Formel war zusätzlich am ehesten bei AML-Patienten einsetzbar. Zu beachten ist allerdings, dass die Fas-Formel durch Fehlschätzungen der GFR bei 14 Patienten unseres Kollektivs fehlerhafte Dosisanpassungen der Chemotherapeutika im Rahmen ihrer Konditionierungsregime ermittelt hätte. Die GFR_{CG} , GFR_{BIS1} , $GFR_{L-M \text{ ohne LBM}}$ und die $GFR_{L-M \text{ mit LBM}}$ zeigten insgesamt unzureichende Genauigkeiten. Die Validierung sowie die Korrelationen der CKD-Epi-, MDRD- und Fas-Formel sollte bei größeren Fallzahlen in vergleichbaren Kohorten überprüft werden.

Auf Basis dieser Ergebnisse lautet meine persönliche Einschätzung, dass die mit Hilfe des 24h-Sammelurins errechnete mGFR nicht vollends durch die heutigen Schätzformeln (eGFR) abgelöst werden kann. Vor allem bei älteren, übergewichtigen, sowie kritisch kranken Patienten sollte meiner Meinung nach aufgrund der Ungenauigkeiten und Limitationen der Schätzformeln eine zusätzliche Verifikation durch die mGFR in Betracht gezogen werden.

7. Anhang

Orebro Cystatin C (Gentian)-Formel: $GFR = 100 \div S_{Cystatin\ C} - 14 \left(\frac{ml}{1,73m^2} \right)$ (185)

8. Literaturverzeichnis

1. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D, for the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy I, et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*. 2007;39(2):71-87.
2. Kröger N, Burchert A, Niederwieser D, Wulf G. Onkopedia Leitlinien: Konditionierung [Internet] Letzte Aktualisierung: Oktober 2018. Zitiert am: 13.10.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung/@@guideline/html/index.html> 2016.
3. Krishnappa V, Gupta M, Manu G, Kwatra S, Owusu OT, Raina R. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review. *Int J Nephrol*. 2016;2016:5163789.
4. Kemmner S, Verbeek M, Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation. *J Nephrol*. 2017;30(2):201-9.
5. Wanchoo R, Stotter BR, Bayer RL, Jhaveri KD. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Crit Care*. 2019.
6. Sawinski D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):96-105.
7. Musso CG, Alvarez-Gregori J, Jauregui J, Macias-Nunez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *International urology and nephrology*. 2016;48(7):1105-10.
8. Gratwohl A, Niederwieser D. History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. *Curr Probl Dermatol*. 2012;43:81-90.
9. Possinger K, Regierer AC, Eucker J. *Facharztwissen: Hämatologie Onkologie*. 4 ed. München: Elsevier; 2017.
10. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C. *Duale Reihe: Innere Medizin*. 3 ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
11. Buchholz S, Ganser A. [Hematopoietic stem cell transplantation. Indications, foundations and perspective]. *Internist (Berl)*. 2009;50(5):572-80.
12. Styczynski J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2019.
13. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. APLASTIC ANEMIA TREATED WITH DAILY TRANSFUSIONS AND INTRAVENOUS MARROW; CASE REPORT*. *Annals of internal medicine*. 1939;13(2):357-67.
14. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491-6.
15. van Rood JJ. The detection of transplantation antigens in leukocytes. *Semin Hematol*. 1968;5(2):187-214.
16. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511-33.
17. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1980;303(10):565-7.
18. Pingel J, Solloch UV, Hofmann JA, Lange V, Ehninger G, Schmidt AH. High-resolution HLA haplotype frequencies of stem cell donors in Germany with foreign parentage: how can they be used to improve unrelated donor searches? *Hum Immunol*. 2013;74(3):330-40.

19. Nordquist H, Jamil RT. Biochemistry, HLA Antigens. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2019.
20. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med.* 1985;313(13):765-71.
21. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):219-34.
22. Stammzelltransplantationen DRST Bericht 2018. 2018.
23. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood.* 2000;95(12):3702-9.
24. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 2009;113(18):4179-87.
25. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet.* 2013;381(9865):484-95.
26. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Niederwieser D, Passweg J, et al. Onkopedia Leitlinien: Akute Myeloische Leukämie (AML) [Internet] Letzte Aktualisierung: Oktober 2019. Zitiert am 04.10.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html> 2018.
27. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
28. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019-32.
29. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2018;32(5):1057-69.
30. Helbig G. Classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: focus on mutations and JAK2 inhibitors. *Med Oncol.* 2018;35(9):119.
31. Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, Hogge DE, Song KW, Toze CL, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1437-44.
32. Hofmann W-K, Platzbecker U, Götze K, Haase D, Thof F, Stauder R, et al. Onkopedia Leitlinien: Myelodysplastische Syndrome (MDS) [Internet] Letzte Aktualisierung: Oktober 2020. Zitiert am 22.11.2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html> 2020.
33. Gupta G, Singh R, Kotasthane DS, Kotasthane VD. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors - International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *J Blood Med.* 2010;1:171-82.
34. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A. Onkopedia Leitlinien: Hodgkin Lymphom [Internet] Letzte Aktualisierung: Januar 2018. Zitiert am 04.10.2019. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html> 2018.

35. Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Front Oncol.* 2019;9:892.
36. Yin X, Tang L, Fan F, Jiang Q, Sun C, Hu Y. Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017. *Cancer Cell Int.* 2018;18:62-.
37. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M, et al. Onkopedia Leitlinien: Multiples Myelom [Internet] Letzte Aktualisierung: Mai 2018. Zitiert am 04.10.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> 2018.
38. Bashir Q, Qazilbash MH. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myeloma: When and in Whom Does It Work. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(2):126-35.
39. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2009;113(26):6522-7.
40. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(1):43-70.
41. Karadurmus N, Sahin U, Basgoz BB, Arpacı F, Demirer T. Review of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in solid tumors excluding breast cancer. *World J Transplant.* 2016;6(4):675-81.
42. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(12):1628-33.
43. Yang T, Lin Q, Ren J, Chen P, Yuan X, Luo X, et al. A 5-day cytoreductive chemotherapy followed by haplo-identical hsct (FA5-BUCY) as a tumor-ablative regimen improved the survival of patients with advanced hematological malignancies. *Oncotarget.* 2016;7(48):78773-86.
44. Holtick U, Shimabukuro-Vornhagen A, Chakupurakal G, Theurich S, Leitzke S, Burst A, et al. FLAMSA reduced-intensity conditioning is equally effective in AML patients with primary induction failure as well as in first or second complete remission. *Eur J Haematol.* 2016;96(5):475-82.
45. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(13):1753-62.
46. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001:375-91.
47. Childs R, Clave E, Contentin N, Jayasekera D, Hensel N, Leitman S, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood.* 1999;94(9):3234-41.
48. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int.* 2006;69(3):430-5.
49. Hingorani S, Pao E, Schoch G, Gooley T, Schwartz GJ. Estimating GFR in adult patients with hematopoietic cell transplant: comparison of estimating equations with an iohexol reference standard. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):601-10.
50. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2230-9.

51. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *The New England journal of medicine*. 2010;363(22):2091-101.
52. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):220-7.
53. D'Souza A, Fretham C. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides [Internet] Zitiert am 07.10.2019. URL: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx> 2018.
54. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood*. 2004;104(5):1550-8.
55. Vantghem M-C, Cornillon J, Decanter C, Defrance F, Karrouz W, Leroy C, et al. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:162-.
56. Mistrik M, Bojtarova E, Sopko L, Masakova L, Roziakova L, Martinka J, et al. Graft-versus-host disease management. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(7):388-96.
57. Villa NY, McFadden G. Virotherapy as Potential Adjunct Therapy for Graft-Vs-Host Disease. *Current Pathobiology Reports*. 2018;6(4):247-63.
58. Li JM, Giver CR, Lu Y, Hossain MS, Akhtari M, Waller EK. Separating graft-versus-leukemia from graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunotherapy*. 2009;1(4):599-621.
59. Augustynowicz M, Bargenda-Lange A, Kalwak K, Zwolinska D, Musial K. Markers of acute kidney injury in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(8):1111-8.
60. Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2256-67.
61. Shingai N, Morito T, Najima Y, Kobayashi T, Doki N, Kakihana K, et al. Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1557-62.
62. Elsayy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1283-300.
63. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1989;13(3):210-6.
64. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecker T, Merouani A, Taylor J, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int*. 2002;62(2):566-73.
65. Atilla E, Ataca Atilla P, Demirel T. A Review of Myeloablative vs Reduced Intensity/Non-Myeloablative Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Balkan Med J*. 2017;34(1):1-9.
66. Canet E, Lengline E, Zafrani L, Peraldi MN, Socie G, Azoulay E. Acute kidney injury in critically ill allo-HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(8):1121-2.
67. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecker T, Merouani A, Taylor J, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney International*. 2002;62(2):566-73.
68. Kersting S, Koomans HA, Hene RJ, Verdonck LF. Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(6):359-65.

69. Schaeffner E. Determining the Glomerular Filtration Rate-An Overview. *J Ren Nutr.* 2017;27(6):375-80.
70. 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(6):461-70.
71. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;63(5):820-34.
72. Jiang K, Ferguson CM, Abumoawad A, Saad A, Textor SC, Lerman LO. A modified two-compartment model for measurement of renal function using dynamic contrast-enhanced computed tomography. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219605-e.
73. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2019.
74. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
75. Kampmann JP, Hansen JM. Glomerular filtration rate and creatinine clearance. *British journal of clinical pharmacology.* 1981;12(1):7-14.
76. Inker LA, Levey AS, Coresh J. Estimated Glomerular Filtration Rate From a Panel of Filtration Markers-Hope for Increased Accuracy Beyond Measured Glomerular Filtration Rate? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):67-75.
77. Zuo Y, Wang C, Zhou J, Sachdeva A, Ruelos VC. Simultaneous determination of creatinine and uric acid in human urine by high-performance liquid chromatography. *Anal Sci.* 2008;24(12):1589-92.
78. Kampmann JP, Hansen JM. Glomerular filtration rate and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12(1):7-14.
79. Soveri I, Berg UB, Bjork J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;64(3):411-24.
80. Jones M, Denieffe S, Griffin C, Tinago W, Fitzgibbon MC. Evaluation of cystatin C in malignancy and comparability of estimates of GFR in oncology patients. *Pract Lab Med.* 2017;8:95-104.
81. Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alschner MD, Kunzendorf U. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren.* 6 ed. Stuttgart: Thieme; 2015.
82. Andrassy K. Kidney and haemostasis. *Hamostaseologie.* 2015;35(1):73-6.
83. Chen Y, Feng F, Li M, Chang X, Wei B, Dong C. Development of a risk stratification-based model for prediction of acute kidney injury in critically ill patients. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(33):e16867.
84. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(4):193-207.
85. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482-93.
86. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 2012;380(9843):756-66.
87. Bienholz A, Feldkamp T, Kribben A. [Acute kidney injury]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(23):1229-32.
88. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol.* 2019.
89. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2010;5(6):1003-9.

90. Kumar BV, Mohan T. Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):BC09-BC12.
91. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* 2009;150(9):604-12.
92. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):459-66.
93. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine.* 2013;158(11):825-30.
94. Hafeez AR, Idrees MK, Akhtar SF. Accuracy of GFR estimation formula in determination of glomerular filtration rate in kidney donors: Comparison with 24 h urine creatinine clearance. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(2):320-5.
95. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine.* 2012;157(7):471-81.
96. Oscanoa TJ, Amado JP, Romero-Ortuno R, Hidalgo JA. Estimation of the glomerular filtration rate in older individuals with serum creatinine-based equations: A systematic comparison between CKD-EPI and BIS1. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;75:139-45.
97. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2016;31(5):798-806.
98. da Silva Selistre L, Rech DL, de Souza V, Iwaz J, Lemoine S, Dubourg L. Diagnostic Performance of Creatinine-Based Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults 65 Years and Older. *JAMA Intern Med.* 2019;179(6):796-804.
99. Bjork J, Back SE, Sterner G, Carlson J, Lindstrom V, Bakoush O, et al. Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: new improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 2007;67(7):678-95.
100. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmo Study cohort. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 2011;71(3):232-9.
101. Baran D, Tenstad O, Aukland K. Localization of tubular uptake segment of filtered Cystatin C and Aprotinin in the rat kidney. *Acta Physiol (Oxf).* 2006;186(3):209-21.
102. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2008;23(1):154-60.
103. Galle J. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung [Internet] Zitiert am 27.11.2019. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/181215/Glomerulaere-Filtrationsrate-Fallstricke-der-Berechnung> 2016.
104. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26(4):292-307.

105. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Definition Adipositas; Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI [Internet] Zitiert am 07.10.2019. URL: <https://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39> 2012.
106. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (CH): Springer. 2019.
107. Chapter 1: CKD in the General Population. American Journal of Kidney Diseases. 2017;69(3):S33-S52.
108. Kwong Y-T, Stevens LA, Selvin E, Zhang Y, Greene T, Van Lente F, et al. Imprecision of Urinary Iothalamate Clearance as a Gold-Standard Measure of GFR Decreases the Diagnostic Accuracy of Kidney Function Estimating Equations. American Journal of Kidney Diseases. 2010;56(1):39-49.
109. Hsu C-y, Bansal N. Measured GFR as “Gold Standard”—All that Glitters Is Not Gold? Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011;6(8):1813-4.
110. Heher EC, Spitzer TR. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Chronic Kidney Disease. Seminars in Nephrology. 2010;30(6):602-14.
111. Hingorani S, Pao E, Schoch G, Gooley T, Schwartz GJ. Estimating GFR in adult patients with hematopoietic cell transplant: comparison of estimating equations with an iohexol reference standard. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2015;10(4):601-10.
112. Barnfield MC, Burniston MT, Reid U, Graham AM, Henderson M, Picton SV. Cystatin C in assessment of glomerular filtration rate in children and young adults suffering from cancer. Nucl Med Commun. 2013;34(6):609-14.
113. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly? Gerontology. 2002;48(3):140-6.
114. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury--true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. Crit Care. 2013;17(3):R108.
115. Jesudason DR, Clifton P. Interpreting different measures of glomerular filtration rate in obesity and weight loss: pitfalls for the clinician. Int J Obes (Lond). 2012;36(11):1421-7.
116. Ikegawa S, Matsuoka K-i, Inomata T, Ikeda N, Sugiura H, Kuroi T, et al. Mild renal dysfunction defined by creatinine clearance rate has limited impact on clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. International Journal of Hematology. 2018;107(5):568-77.
117. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? Clin Kidney J. 2016;9(5):682-99.
118. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, Back SE, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? Clin Kidney J. 2016;9(5):700-4.
119. Raj GV, Iasonos A, Herr H, Donat SM. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. J Clin Oncol. 2006;24(19):3095-100.
120. Huynh-Do U, Fiedler M, Vogt B. [Assessment of kidney function : Creatinine is not the whole story]. Internist (Berl). 2018;59(1):48-56.
121. Holweger K, Bokemeyer C, Lipp HP. Accurate measurement of individual glomerular filtration rate in cancer patients: an ongoing challenge. J Cancer Res Clin Oncol. 2005;131(9):559-67.

122. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*. 2003;139(2):137-47.
123. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
124. Chanchaoenthana W, Wattanatorn S, Vadcharavivad S, Eiam-Ong S, Leelahavanichkul A. Agreement and Precision Analyses of Various Estimated Glomerular Filtration Rate Formulae in Cancer Patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):19356.
125. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman S, Wildiers H, Steer C, Apro M. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Annals of Oncology*. 2007;18(8):1314-21.
126. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
127. Giglio D. A new equation for estimating glomerular filtration rate in cancer patients. *Chemotherapy*. 2014;60(1):63-72.
128. Delanaye P, Guerber F, Scheen A, Ellam T, Bouquegneau A, Guergour D, et al. Discrepancies between the Cockcroft-Gault and Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) Equations: Implications for Refining Drug Dosage Adjustment Strategies. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(2):193-205.
129. Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(9):513-22.
130. Tsao C-K, Moshier E, Seng SM, Godbold J, Grossman S, Winston J, et al. Impact of the CKD-EPI Equation for Estimating Renal Function on Eligibility for Cisplatin-based Chemotherapy in Patients With Urothelial Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2012;10(1):15-20.
131. Tsao CK, Moshier E, Seng SM, Godbold J, Grossman S, Winston J, et al. Impact of the CKD-EPI equation for estimating renal function on eligibility for cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2012;10(1):15-20.
132. Hahn T, Yao S, Dunford LM, Thomas J, Lohr J, Arora P, et al. A comparison of measured creatinine clearance versus calculated glomerular filtration rate for assessment of renal function before autologous and allogeneic BMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(5):574-9.
133. Canal C, Pellicer R, Facundo C, Gracia-Garcia S, Montanes-Bermudez R, Ruiz-Garcia C, et al. Tables for estimating the glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation from serum creatinine concentration. *Nefrologia*. 2014;34(2):223-9.
134. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WLS, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2011;31(11):1130-44.
135. Delanaye P, Cohen EP. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(1):c48-53; discussion c4.
136. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307(18):1941-51.
137. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(3):486-95.

138. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307(18):1941-51.
139. Sun H, Pei X, Wu J, Zhao W. Accuracy of glomerular filtration rate estimation equations in patients with hematopathy. *J Biomed Res*. 2017.
140. Wada H, Kanda J, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Yamasaki R, et al. Impact of estimated glomerular filtration rate based on plasma cystatin C and serum creatinine levels before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematology*. 2018;23(5):271-6.
141. Šálek T, Veselý P, Bernátek J. Estimated Glomerular Filtration Rate in Oncology Patients before Cisplatin Chemotherapy. *Klinicka onkologie*. 2015;28(4):273-7.
142. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*. 2013;26(4):716-23.
143. Liu X, Chen J, Wang C, Shi C, Cheng C, Tang H, et al. Assessment of glomerular filtration rate in elderly patients with chronic kidney disease. *International urology and nephrology*. 2013;45(5):1475-82.
144. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(5):472-500.
145. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;38(2):196-204.
146. Argilés JM, Olivan M, Busquets S, López-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res*. 2010;2:27-38.
147. Baltazar Luna E, Omana Guzman LI, Ortiz Hernandez L, Namendis-Silva SA, De Nicola Delfin L. [Nutritional status in patients first hospital admissions service hematology National Cancer Institute]. *Nutr Hosp*. 2013;28(4):1259-65.
148. Hart LA, Anderson GD. Methods of Estimating Kidney Function for Drug Dosing in Special Populations. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):943-76.
149. Hudson JQ, Nyman HA. Use of estimated glomerular filtration rate for drug dosing in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(5):482-91.
150. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;46(2):233-41.
151. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9.
152. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):348-54.
153. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(9):1791-8.
154. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(10):2749.

155. Bjork J, Back SE, Ebert N, Evans M, Grubb A, Hansson M, et al. GFR estimation based on standardized creatinine and cystatin C: a European multicenter analysis in older adults. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(3):422-35.
156. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544-57.
157. Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT, Nishida SK, Kirsztajn GM, Cendoroglo MS, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrology*. 2013;14(1):265.
158. Bustos-Guadano F, Martin-Calderon JL, Criado-Alvarez JJ, Munoz-Jara R, Cantalejo-Gutierrez A, Mena-Moreno MC. Glomerular filtration rate estimation in people older than 85: Comparison between CKD-EPI, MDRD-IDMS and BIS1 equations. *Nefrologia*. 2017;37(2):172-80.
159. Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(46):783-90.
160. Nyman U, Björk J, Lindström V, Grubb A. The Lund–Malmö creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2008;68(7):568-76.
161. Nyman U, Grubb A, Lindström V, Björk J. Accuracy of GFR estimating equations in a large Swedish cohort: implications for radiologists in daily routine and research. *Acta Radiol*. 2017;58(3):367-75.
162. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S11-S66.
163. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Chauveau P, et al. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism*. 2006;55(1):108-12.
164. van de Ree MA, Christiaan G, Huisman MV, van der Vijver JC, Meinders AE. Monitoring renal function in obese patients with type 2 diabetes mellitus in daily practice. *Diabetes Nutr Metab*. 2001;14(2):66-70.
165. Liu X, Gan X, Chen J, Lv L, Li M, Lou T. A new modified CKD-EPI equation for Chinese patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(10):e109743.
166. Schlosser M, Hasslacher C, Wolf G. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2017;12(S 02):S115-S20.
167. Xie D, Shi H, Xie J, Ding Y, Zhang W, Ni L, et al. A Validation Study on eGFR Equations in Chinese Patients With Diabetic or Non-diabetic CKD. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:581.
168. Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2353-5.
169. Wood AJ, Churilov L, Perera N, Thomas D, Poon A, Maclsaac RJ, et al. Estimating glomerular filtration rate: Performance of the CKD-EPI equation over time in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(1):49-54.
170. Quack I, Rump LC. Niere und Hypertonie. *Der Internist*. 2009;50(4):410.
171. Angelo JR, Hingorani S. Hematopoietic Stem Cell Transplant–Related Kidney Disease. 2016.
172. Kimmner S, Verbeek M, Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation. *Journal of Nephrology*. 2017;30(2):201-9.
173. de Souza JA, Saliba RM, Patah P, Rondon G, Ribeiro R, de Padua Silva L, et al. Moderate Renal Function Impairment Does Not Affect Outcomes of Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine

and Melphalan for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(9):1094-9.

174. Suciú S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood*. 2003;102(4):1232-40.

175. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM. Association of Comorbidity with Disability in Older Women: The Women's Health and Aging Study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1999;52(1):27-37.

176. Janowitz T, Williams EH, Marshall A, Ainsworth N, Thomas PB, Sammut SJ, et al. New Model for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2798-805.

177. Chanchaoenthana W, Wattanatorn S, Vadcharavivad S, Eiam-Ong S, Leelahavanichkul A. Agreement and Precision Analyses of Various Estimated Glomerular Filtration Rate Formulae in Cancer Patients. *Scientific reports*. 2019;9(1):19356-.

178. Horie S, Oya M, Nangaku M, Yasuda Y, Komatsu Y, Yanagita M, et al. Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy 2016. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):210-44.

179. Heher EC, Spitzer TR. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2010;30(6):602-14.

180. Sanghavi K, Wiseman A, Kirstein MN, Cao Q, Brundage R, Jensen K, et al. Personalized fludarabine dosing to reduce nonrelapse mortality in hematopoietic stem-cell transplant recipients receiving reduced intensity conditioning. *Transl Res*. 2016;175:103-15.e4.

181. Lichtman SM, Etcubanas E, Budman DR, Eisenberg P, Zervos G, D'Amico P, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study. *Cancer Invest*. 2002;20(7-8):904-13.

182. Sprangers B, Abudayyeh A, Latcha S, Perazella MA, Jhaveri KD. How to determine kidney function in cancer patients? *Eur J Cancer*. 2020;132:141-9.

183. Matsuoka D, Hirabayashi K, Murase T, Saito S, Hidaka Y, Nakazawa Y. Assessment of kidney function using inulin-based and estimated glomerular filtration rates before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12):e28733.

184. Parikh CR, McSweeney P, Schrier RW. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int*. 2005;67(5):1999-2005.

185. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2005;65(2):111-24.

Erratum zur Dissertation „Vergleich verschiedener Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion bei Patienten vor allogener Stammzelltransplantation“ von Sophie Brössel 18.04.2021

In der „Zusammenfassung“ wurde ein Ergebnis falsch zusammengefasst. Es handelt sich dabei um den Satz: „Während die CG-Formel tendenziell jüngere Patienten überschätzte und Ältere unterschätzte, wurde bei der MDRD, CKD-Epi, BIS1 und Fas das Gegenteil beobachtet.“

Die Korrektur hierzu lautet: „Nicht nur die CG-Formel, sondern ebenfalls die MDRD, CKD-Epi, BIS1 und Fas- Formel überschätzen tendenziell jüngere Patienten und unterschätzen Ältere.“

Diese Korrektur hat keinerlei Einfluss auf die Ergebnisse oder die Schlussfolgerung dieser Dissertation. Die korrekten Daten sind außerdem im Ergebnisteil zu finden.

Fehlerangabe:

S. 114 unter „Zusammenfassung“ Z. 5-7