

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Nierenfunktionsstörungen bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im
Kindes- und Jugendalter

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

Vorgelegt von

Katrin Löw
aus St. Wendel

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

30. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	3
2.1 Krebs im Kindes- und Jugendalter	3
2.1.1 Epidemiologie	3
2.1.2 Langzeitüberlebende und Spätfolgen	6
2.2 Physiologie der Niere	9
2.2.1 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	10
2.2.2 Albuminfiltration	13
2.2.3 Blutdruckregulation	14
2.3 Nierenfunktionsstörungen	15
2.3.1 Chronische Niereninsuffizienz	15
2.3.2 Arterielle Hypertonie	17
2.3.3 Kardiorenale und renokardiale Syndrome	17
2.4 Nierenfunktionseinschränkung bei Langzeitüberlebenden	18
3 Fragestellungen	21
4 Material und Methoden	22
4.1 Die CVSS-Studie	22
4.1.1 Studiendesign	22
4.1.2 Rekrutierung und Stichprobe	23
4.1.3 Endpunkte	23
4.1.4 Durchgeführte Untersuchungen und Tests	24
4.2 Definition der Nierenfunktionseinschränkung	25
4.3 Die Vergleichsstichprobe aus der Gutenberg Health Study	26
4.3.1 Stichprobe	26
4.3.2 Endpunkte	26
4.3.3 Untersuchungen	27
4.4 Statistische Methoden	28
5 Ergebnisse	29
5.1 Deskription der Stichprobe	29
5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung	29
5.1.2 Zeit seit Diagnosestellung/Follow-up	32
5.1.3 Verteilung der Diagnosen	34

5.1.4	Therapiemodalitäten	35
5.1.5	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	37
5.2	Ergebnisse der Fragestellungen.....	38
5.2.1	Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung.....	38
5.2.2	Vergleich der Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung zwischen CVSS und GHS	41
5.2.3	Prävalenz eines uACR \geq 30 mg/g nach Subgruppen.....	45
5.2.4	Assoziation der Einflussvariablen und der Zielvariablen uACR \leq / \geq 30 mg/g	50
5.2.5	Assoziation der Einflussvariablen und der Zielvariablen uACR \leq / \geq 10 mg/g	53
5.3	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	54
5.3.1	Höhere Prävalenz einer Albuminurie (uACR \geq 30 mg/g) bei Langzeitüberlebenden im Vergleich zur Normalbevölkerung	54
5.3.2	Assoziationen mit dem Vorliegen einer Albuminurie (uACR \geq 30 mg/g).....	54
5.3.3	Überlappende Einflussfaktoren bei Heranziehen eines Cut-offs von uACR \geq 10 mg/g	54
6	Diskussion	55
6.1	Diskussion methodischer Aspekte.....	55
6.1.1	Repräsentativität der Stichprobe.....	55
6.1.2	Durchgeführte Untersuchungen und erfasste Merkmale	56
6.1.3	Vergleichbarkeit mit der GHS-Stichprobe	57
6.1.4	Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion.....	57
6.1.5	Statistische Auswertung.....	58
6.2	Diskussion der Ergebnisse	59
6.2.1	Prävalenz von Nierenfunktionseinschränkungen bei Langzeitüberlebenden und Vergleich mit der Normalbevölkerung	59
6.2.2	Risikofaktoren für eine eingeschränkte Nierenfunktion.....	65
6.2.3	Bedeutung der Nierenfunktionseinschränkung und Schlussfolgerung	71
6.2.4	Hypothese: Verwendung eines niedrigeren uACR-Grenzwerts	72
7	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	73
8	Literaturverzeichnis	75
9	Anhang.....	81
9.1	Anmerkung zur Geschlechtsneutralität.....	81
9.2	Ergänzende Daten.....	81
9.2.1	Assoziation uACR \leq / \geq 30 mg/g mit Substanzklasse der Chemotherapeutika	81
9.2.2	Assoziation der Einflussvariablen und der Zielvariablen eGFR.....	82
9.2.3	Assoziation der Einflussvariablen und der Zielvariablen uACR \leq / \geq 10 mg/g	84
10	Danksagung	87

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
BM	Basalmembran
CAPI	Computerassistiertes Persönliches Interview
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C _p	Plasmakonzentration
C _u	Urinkonzentration
CVSS	Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer
DKKR	Deutsches Kinderkrebs Register
DNA	Deoxyribonucleic Acid
Dr. med.	Doctor medicinae (Doktor der Medizin)
Dr. oec. troph.	Doctor oecotrophologiae (Doktor der Ernährungswissenschaften)
Dr. rer. physiol.	Doctor rerum physiologicarum (Doktor der Biomedizinischen Wissenschaften)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate)
EN	Endothelzelle
EP	Epithelzelle
et al.	et alii
F	Fläche
g	Gramm
GFR	Glomerular filtration rate (Glomeruläre Filtrationsrate)
GHS	Gutenberg Health Study (Gutenberg Gesundheitsstudie)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
H ₂ O	Wasser (Diwasserstoff-Monoxid)
ICCC3	International Classification of Childhood Cancer, Third Edition based on
ICD-0-3	International Classification of Diseases for Oncology 3 rd Edition
IMBEI	Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
kD	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
L	Liter
L 95 % CI	Lower bound des 95 % Konfidenzintervalls
L _p	Leitfähigkeit
M	Mesangiumzelle
M. Sc.	Master of Science
m ²	Quadratmeter

max	Maximum für Scr/ κ oder 1
MDRD	Modification of diet in renal disease
mg	Milligramm
min	Minute(n)/Minimum für Scr/ κ oder 1
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
N	Größe der Stichprobe
NaCl	Natriumchlorid
P_{eff}	Effektiver Filtrationsdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Scr	Serumkreatinin
SOP	Standard Operating Procedure
U 95 % CI	Upper bound des 95 % Konfidenzintervalls
uACR	Urine Albumine-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient)
Univ.-Prof.	Universitätsprofessor
V	Urinvolumen pro Zeit
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
α	Geschlechtsspezifischer Faktor in der CKD-EPI-Formel
Δp	hydrostatischer Druckunterschied
$\Delta \pi$	kolloidotischer Druckunterschied
κ	Geschlechtsspezifischer Faktor in der CKD-EPI-Formel
%	Prozent

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeiten der an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Diagnose-Hauptgruppen [1]	4
Abbildung 2: Inzidenzraten [1].....	5
Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnosejahr [1].....	6
Abbildung 4: Gesundheitliche Folgen bei Langzeitüberlebenden [3]	8
Abbildung 5: Glomerulum und juxtaglomerulärer Apparat [48]	10
Abbildung 6: Formeln Glomeruläre Filtrationsrate und Effektiver Filtrationsdruck [8].....	11
Abbildung 7: Formel Glomeruläre Filtrationsrate [8]	11
Abbildung 8: Kreatinin-Blinder-Bereich [51]	12
Abbildung 9: Klassifikation der Chronischen Nierenerkrankung [49]	15
Abbildung 10: CKD-EPI-Formel [74]	25
Abbildung 11: Geschlechtsverteilung.....	29
Abbildung 12: Altersverteilung zum Untersuchungszeitpunkt	30
Abbildung 13: Altersverteilung bei Diagnosestellung	31
Abbildung 14: Zeit seit Diagnosestellung	32
Abbildung 15: Follow-up-Gruppen	33
Abbildung 16: Prävalenz eGFR < 90 ml/min/1,73m ²	39
Abbildung 17: Prävalenz uACR ≥ 30 mg/g.....	40
Abbildung 18: Altersabhängige Prävalenz eGFR < 90 ml/min/1,73m ² CVSS vs. GHS	42
Abbildung 19: Altersabhängige Prävalenz uACR ≥ 30 mg/g CVSS vs. GHS	44
Abbildung 20: Vergleich der CKD-EPI-Formel mit der MDRD-Formel [74].....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kardiorenale und renokardiale Syndrome [55].....	17
Tabelle 2:	Diagnosen	34
Tabelle 3:	Therapiegruppen	35
Tabelle 4:	Substanzklassen Chemotherapie.....	36
Tabelle 5:	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	37
Tabelle 6:	Vergleich Prävalenz eGFR < 90 ml/min/1,73m ² CVSS vs. GHS.....	41
Tabelle 7:	Vergleich Prävalenz Albumin-Kreatinin-Quotienten ≥ 30 mg/g CVSS vs. GHS	43
Tabelle 8:	Prävalenz nach Diagnosen	46
Tabelle 9:	Prävalenz nach Therapiemodalität.....	47
Tabelle 10:	Prävalenz nach Substanzklassen der Chemotherapeutika.....	48,49
Tabelle 11:	Assoziation uACR ≥ 30 mg/g mit Alter, Geschlecht, Diagnose und Therapiemodalität.....	51
Tabelle 12:	Assoziation uACR ≥ 30 mg/g mit kardiovaskulären Risikofaktoren.....	52
Tabelle 13:	Assoziation uACR ≥ 30 mg/g mit Substanzklassen der Chemotherapeutika	81
Tabelle 14:	Assoziation eGFR mit Alter, Geschlecht, Diagnose und Therapiemodalität	82
Tabelle 15:	Assoziation eGFR mit Substanzklassen der Chemotherapeutika.....	83
Tabelle 16:	Assoziation eGFR mit kardiovaskulären Risikofaktoren.....	83
Tabelle 17:	Assoziation uACR ≥ 10 mg/g mit Geschlecht, Alter, Diagnose und Therapiemodalität.....	84
Tabelle 18:	Assoziation uACR ≥ 10 mg/g mit Substanzklassen der Chemotherapeutika	85
Tabelle 19:	Assoziation uACR ≥ 10 mg/g mit kardiovaskulären Risikofaktoren.....	86

1 Einleitung

In Deutschland werden jährlich etwa 2000 Fälle von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren gemeldet. Verbesserte Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten haben in den vergangenen Jahrzehnten zu einem deutlichen Anstieg der Zahl Langzeitüberlebender geführt. Das 15-Jahresüberleben liegt laut dem Deutschen Kinderkrebsregister aktuell bei circa 82 %. Aus diesem Grund rücken gesundheitliche Spätfolgen für die Überlebenden nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter in den Fokus klinischer Studien [1-5].

Es ist bekannt, dass Nierenfunktionseinschränkungen als Spätfolge einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter eine Rolle spielen [3, 5-7].

Die Nieren sind maßgeblich an der Regulierung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts, des Stoffwechsels und des Hormonhaushalts und nicht zuletzt an der Blutdruckregulation beteiligt. Eine Niereninsuffizienz gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor mit erhöhtem Mortalitätsrisiko [8-14].

Trotz der zentralen Bedeutung der Niere für den menschlichen Organismus wurden Nierenfunktionsstörungen bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter bisher nicht ausreichend und hauptsächlich in definierten Subgruppen in Bezug auf Nierentumore oder im Hinblick auf nephrotoxische Therapiemodalitäten untersucht [15-20].

In den wenigen entitäts- und therapieübergreifenden Studien wurden vor allem wenig umfangreiche Stichproben und kurze follow-up-Zeiträume betrachtet und Vergleiche mit der Nierenfunktion in der Normalbevölkerung gibt es kaum [21-26].

Die „**C**ardiac and **v**ascular late **s**equelae in long-term survivors of childhood cancer“ (CVSS)-Studie ist eine entitäts- und therapieübergreifende epidemiologische Beobachtungsstudie mit dem Ziel der Erfassung des Gesundheitszustands, besonders von Herz-Kreislaufkrankungen Langzeitüberlebender einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Sie ermöglicht durch ein identisch zur Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) aufgebautes, hochstandardisiertes Untersuchungsprogramm einen Vergleich mit den Daten aus einer umfangreichen, repräsentativen Stichprobe aus der Normalbevölkerung.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Erfassung der Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen in einer großen, malignitäts- und therapieübergreifenden Stichprobe Langzeitüberlebender mit langem follow-up-Zeitraum sowie der Vergleich mit der Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen in der Normalbevölkerung. Weiteres Ziel der

Auswertung ist die Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nierenfunktionseinschränkung als Spätfolge.

Übergeordnetes, langfristiges Ziel ist die schrittweise Weiterentwicklung und Optimierung der Nachsorge im immer größer werdenden Kollektiv der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Krebs im Kindes- und Jugendalter

2.1.1 Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 2000 Kinder und Jugendliche an Krebs. In den Jahren 2009 bis 2018 wurden durchschnittlich 2183 neue Fälle pro Jahr bei den 0 bis 17-Jährigen gemeldet. Das entspricht einer Inzidenzrate von etwa 171 pro 1 Million Kinder. Eines von 410 Neugeborenen erkrankt innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre an Krebs. In den ersten 5 Lebensjahren ist die Inzidenz fast doppelt so hoch wie in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen. Jungen sind in allen Altersgruppen häufiger betroffen als Mädchen [1, 27].

Den relativ größten Anteil der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter stellen mit ungefähr 30 % Leukämien dar, wobei im Gegensatz zu der Verteilung bei Erwachsenen die akuten Formen überwiegen. Solide Tumore des ZNS machen anteilig die zweitgrößte Gruppe kindlicher Krebserkrankungen aus, gefolgt von Lymphomen [1, 28].

In Abbildung 1 ist die Verteilung der Tumorentitäten im Kindesalter als Kuchendiagramm dargestellt.

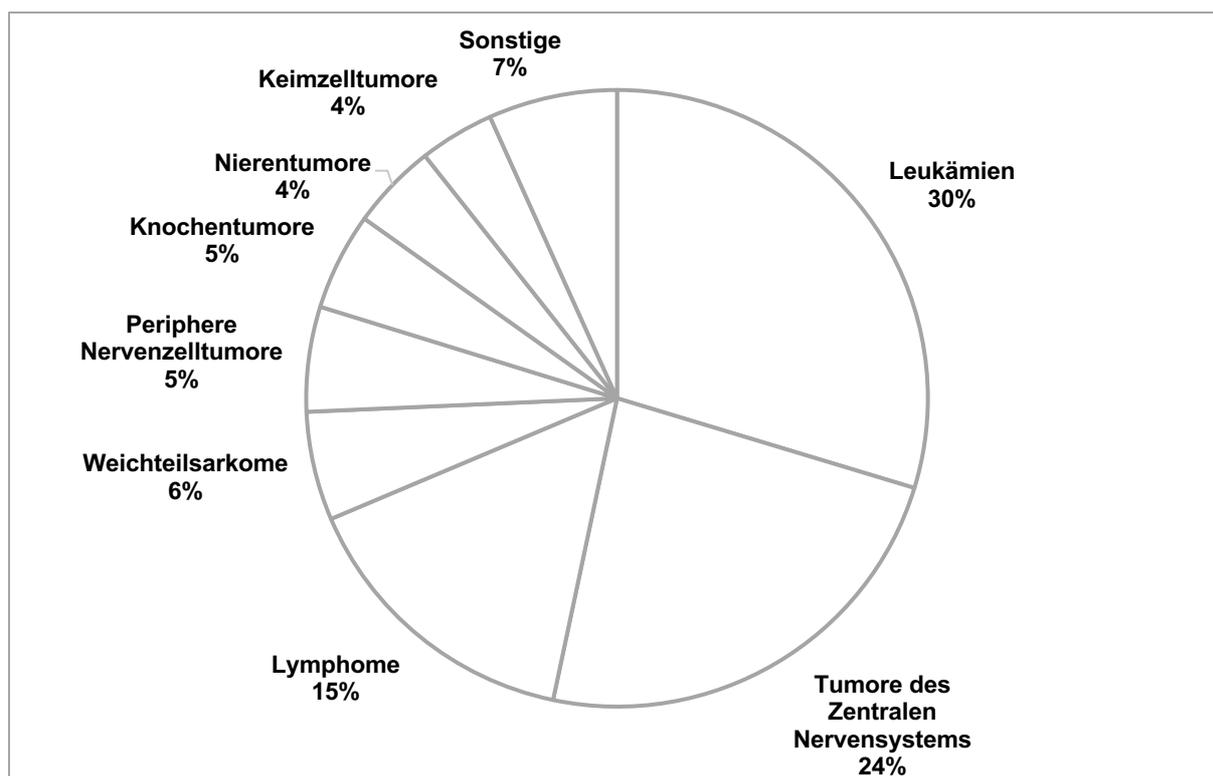


Abbildung 1: Relative Häufigkeiten der an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Diagnose-Hauptgruppen [1]

Die Verteilung der Entitäten ist je nach Altersgruppe verschieden. Leukämien kommen in allen Altersklassen vor. Retino-, Neuro-, Nephro- sowie Hepatoblastome treten beinahe ausschließlich bei unter 5-Jährigen auf. Im ersten Lebensjahr lassen sich zu einem knappen Drittel Neuroblastome beobachten, auch Retinoblastome und Nephroblastome finden sich zu jeweils beinahe zehn Prozent. Embryonale Tumore werden mit steigendem Alter tendenziell seltener. Knochentumore hingegen finden sich vermehrt im jugendlichen Alter [1, 27, 28].

Hiermit unterscheidet sich das onkologische Diagnosespektrum deutlich von dem der Erwachsenen. Im Erwachsenenalter gehen die meisten malignen Neoplasien von Epithelien aus. Es handelt sich also um Karzinome [29]. Im Gegensatz dazu sind im Kindesalter 25 % der Krebserkrankungen embryonalen Ursprungs. Karzinome machen nur 1,5 % aus. Aus diesem Grund sind Erkenntnisse aus der Erwachsenenonkologie nur begrenzt auf die pädiatrische Onkologie übertragbar [27, 30].

Kinderonkologische Erkrankungen sind häufig multifaktoriellen Ursprungs und die genauen Ursachen sind noch überwiegend unklar. Genetische, immunologische und umweltbezogene Faktoren können bei der Entwicklung einer Krebserkrankung im Kindesalter eine Rolle spielen [31, 32].

Obwohl es sich bei pädiatrischen Krebserkrankungen um seltene Erkrankungen handelt, stellen sie nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache im Kindesalter in den Industrienationen dar. Damit handelt es sich um die häufigste erkrankungsbezogene Todesursache im Kindesalter. Die Inzidenz von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen steigt an. Gründe hierfür sind weitestgehend unbekannt, diskutiert werden umweltbezogene Faktoren sowie verbesserte Diagnostik und verbesserter Zugang zu medizinischer Versorgung [31, 33-36].

In Abbildung 2 sind die malignitätsübergreifenden jährlichen Inzidenzraten von 1980 bis 2018 in Deutschland dargestellt.

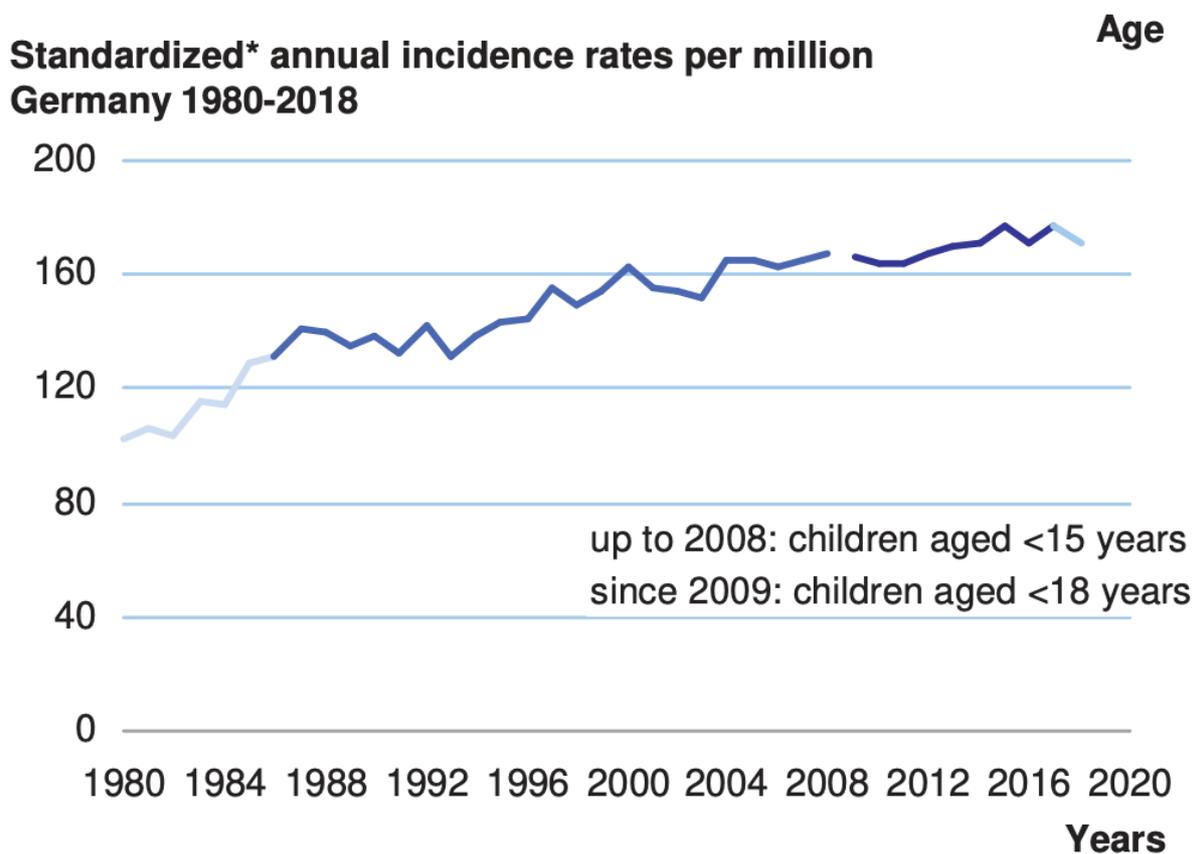


Abbildung 2: Inzidenzraten [1]

2.1.2 Langzeitüberlebende und Spätfolgen

In den vergangenen Jahrzehnten lässt sich ein deutlicher Anstieg der Überlebenszeiten verzeichnen. In Europa lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei Diagnosestellung in den 1970er Jahren bei 44-45 %, bei Diagnosestellung in den 1990er Jahren bereits bei 73 % [34]. Während um die Jahrtausendwende die 15-Jahres-Überlebensrate in Deutschland noch bei 68 % lag, liegt das 15-Jahresüberleben bei Diagnosestellung unter 18 Jahren inzwischen bei 82 % [1, 3, 37-39].

Abbildung 3 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Diagnosejahr in Deutschland. Auf der X-Achse sind die Jahre des Überlebens aufgetragen, die Y-Achse zeigt die Wahrscheinlichkeit in Prozent.

Survival probabilities by year of diagnosis Germany 1981-2016

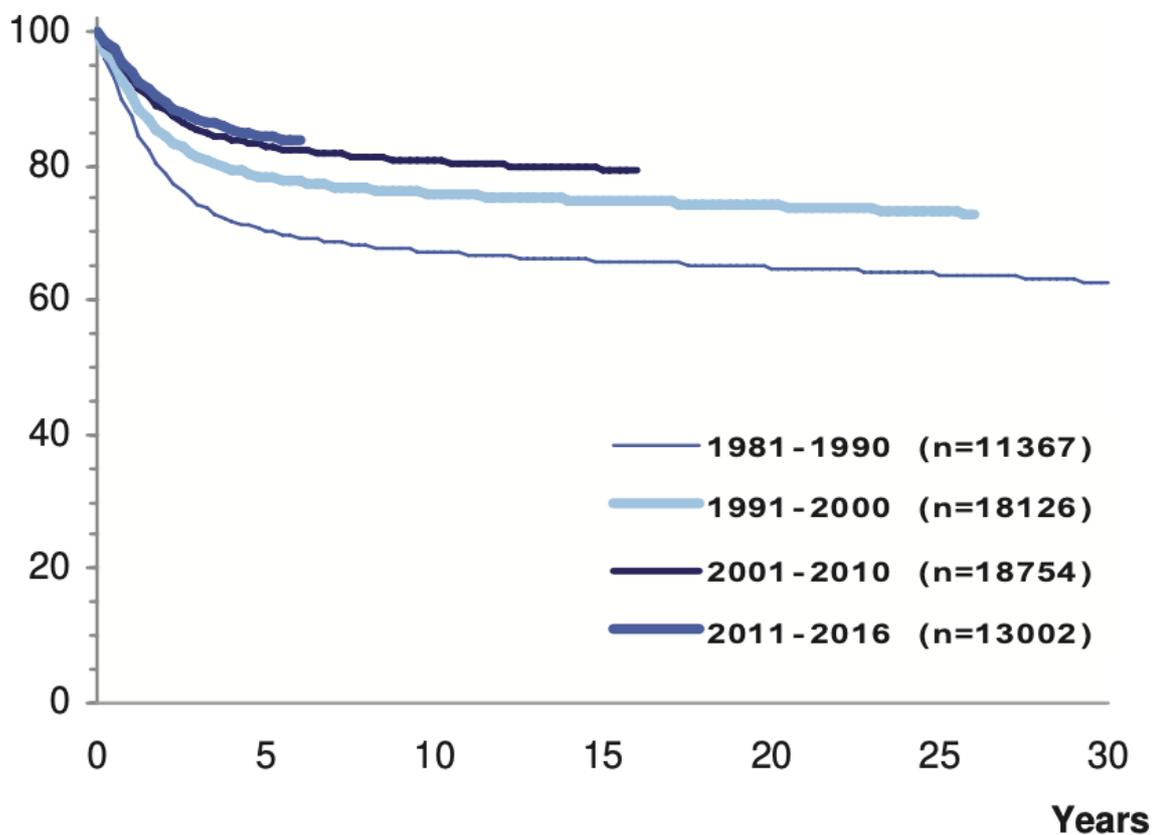


Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnosejahr [1]

Es gibt aktuell mehr als 40 000 Langzeitüberlebende einer pädiatrischen Krebserkrankung in Deutschland. Langzeitüberleben ist hierbei definiert als ein Überleben von länger als 5 Jahren nach Diagnosestellung. Vor dem Hintergrund der wachsenden Zahl Langzeitüberlebender wird die Beobachtung und Untersuchung der Spätfolgen von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter immer wichtiger. In Deutschland wird die zeitlich unbegrenzte Langzeitnachbeobachtung mit Erfassung von beispielsweise Inzidenzraten und Überlebenswahrscheinlichkeiten durch das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) durchgeführt [40-42].

Spätfolgen variieren stark in ihrer Art und Ausprägung. Langfristig ist sowohl mit somatischen als auch mit psychosozialen Belastungen zu rechnen. Auch Rezidive und Zweitmalignome können auftreten [2, 3, 5, 27, 40-42].

Im Rahmen der US-amerikanischen Childhood Cancer Survivor Study von Oeffinger et al. gaben 62,3 % von 10397 Überlebenden mindestens eine chronische Gesundheitsbeeinträchtigung an, 27,5 % eine schwere oder lebensbedrohliche Beeinträchtigung. Im Vergleich zu ihren Geschwistern hatten sie damit ein etwa dreimal so hohes relatives Risiko für einen chronisch beeinträchtigten Gesundheitsstatus [5].

Langzeitfolgen lassen sich auf verschiedene Arten einteilen. Häufig werden Spätfolgen nach den betroffenen Organsystemen betrachtet. Es kann zu Schäden an lebenswichtigen Organen wie Herz, Lunge, Leber und Niere kommen. Weiterhin sind Störungen endokriner Funktionen, Wachstumsverzögerungen, Schilddrüsenunterfunktionen und Schäden an den Reproduktionsorganen sowie am Gehör beschrieben. Kognitive und neuropsychologische Leistungsstörungen zählen ebenfalls zu möglichen Spätfolgen. Abbildung 4 gibt eine Übersicht über mögliche langfristige Folgen einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter [3, 41, 43]. Laut der oben genannten Studie von Oeffinger et al. ist das Risiko für chronische Erkrankungen hoch, besonders für Zweitmalignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz, schwere muskuloskelettale Probleme und Endokrinopathien. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Beobachtungszeitraum an und scheint kein Plateau zu erreichen [5].

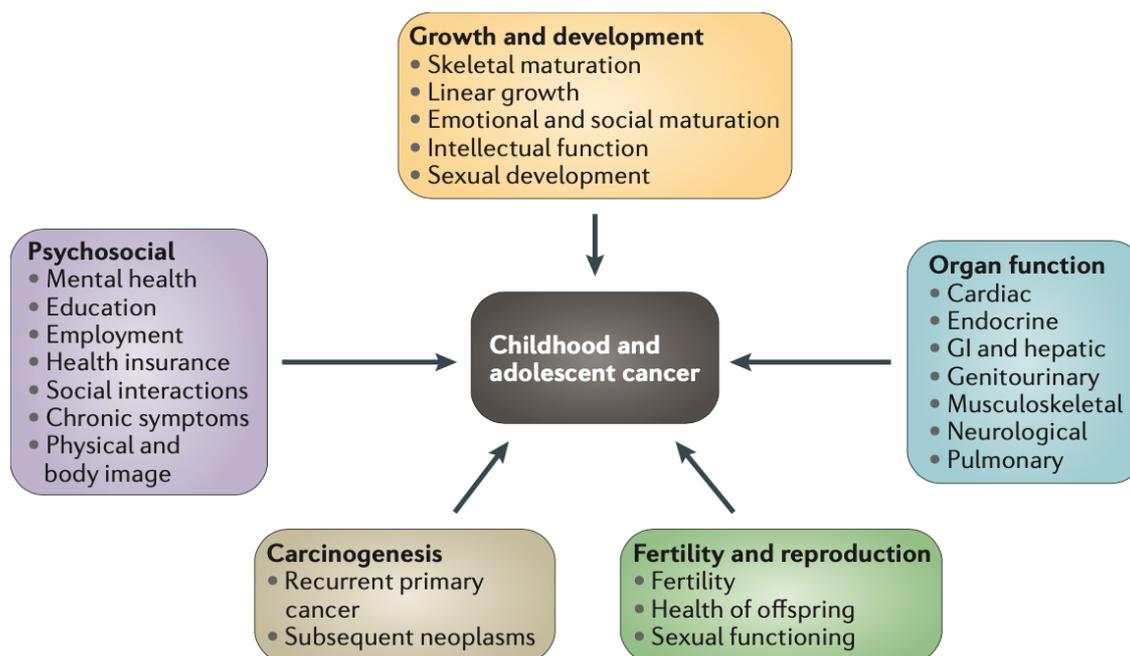


Figure 2 | **Range of health-related and quality-of-life outcomes among long-term survivors of childhood and adolescent cancers.** This figure shows some of the issues that are faced by survivors of childhood and adolescent cancers. GI, gastrointestinal.

Abbildung 4: Gesundheitliche Folgen bei Langzeitüberlebenden [3]

Es ist außerdem möglich, die Spätfolgen nach Ursache einzuordnen. Diese Einteilung gestaltet sich schwieriger, da oft nicht eine konkrete Ursache ausfindig gemacht werden kann und es sich um eine multifaktorielle Genese der Langzeitschäden handelt. Die Erkrankung selbst, personenbezogene Risikofaktoren und die antineoplastische Therapie können zu Spätfolgen beitragen. Für viele Therapiemodalitäten sind typische, zum Teil auch langfristige Nebenwirkungen vorbeschrieben. Dementsprechend enthalten die Leitlinien zum Langzeit-Follow-Up nach Krebserkrankung allgemeine Empfehlungen sowie spezifische Nachsorge-Empfehlungen je nach erhaltener Therapieform [3, 44].

Weltweit gibt es große nationale Kohorten Überlebender einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter. Ein übergeordnetes Ziel ist, therapieassoziierte Komplikationen zu reduzieren und gleichzeitig die hohen Überlebensraten aufrechtzuerhalten. Hierzu ist zunächst eine Erfassung der Gesundheitsschäden notwendig sowie eine damit verbundene Identifizierung von Risikogruppen für diese Gesundheitsschäden, um dann eine individuelle Nachsorge bereitstellen zu können [3, 4].

2.2 Physiologie der Niere

Den paarig angelegten Nieren kommen zentrale Aufgaben im Stoffwechsel des Menschen zu. Die Nieren tragen maßgeblich zur Regulation des Wasser- und Elektrolyt-Haushalts sowie des Säure-Basen-Haushalts bei. Außerdem sind sie für die Ausscheidung harnpflichtiger Stoffwechselprodukte zuständig. Die Erythropoetinproduktion sowie die Steuerung des Calcium- und Vitamin-D-Haushalts sind weitere Aufgaben der Nieren. Darüber hinaus übernehmen die Nieren eine Schlüsselfunktion in der Blutdruckregulation [8, 45].

Das Nephron ist die kleinste funktionelle Einheit der Niere. Es setzt sich aus Nierenkörperchen, Tubuli renales und Sammelrohren zusammen. Der Mensch besitzt mehr als 1 Million Nephrone. Die Nierenkörperchen, in denen jeweils ein Kapillarknäuel (Glomerulum) eingestülpt ist, filtrieren täglich etwa 1700 Liter (L) Blut zu 170 L Primärharn. Dieser wird anschließend im Tubulussystem durch Resorption und Sekretion zu etwa 1,7 L Endharn konzentriert [45, 46].

Die Glomerula liegen in der das Nierenmark umgebenden Nierenrinde (vergleiche Abbildung 5). Der glomeruläre Filter setzt sich aus mehreren Strukturen zusammen. Die Endothelzellen (EN) der Glomerulumkapillaren sind von einer dreischichtigen Basalmembran (BM) umgeben. Dieser sitzen Podozyten (EP = Epithelzellen) mit Fußfortsätzen (F) auf. Zwischen den Kapillaren finden sich Mesangiumzellen (M), die beispielsweise Proteine phagozytieren und abbauen können. Charakteristisch für den glomerulären Filter ist eine selektive Permeabilität (= Permselectivität), das heißt nur bestimmte Moleküle können abhängig von ihrer Größe und Ladung den Filter passieren. Blutzellen und hochmolekulare Substanzen mit einem Durchmesser von mehr als 4 Nanometer sowie einem Molekulargewicht von mehr als 50 Kilodalton (kD) können den Filter einer gesunden Niere nicht passieren. Negativ geladene Moleküle wie Plasmaproteine passieren den Filter ebenfalls schlechter, da die negative Eigenladung des Filters die Passage erschwert [8, 47, 48].

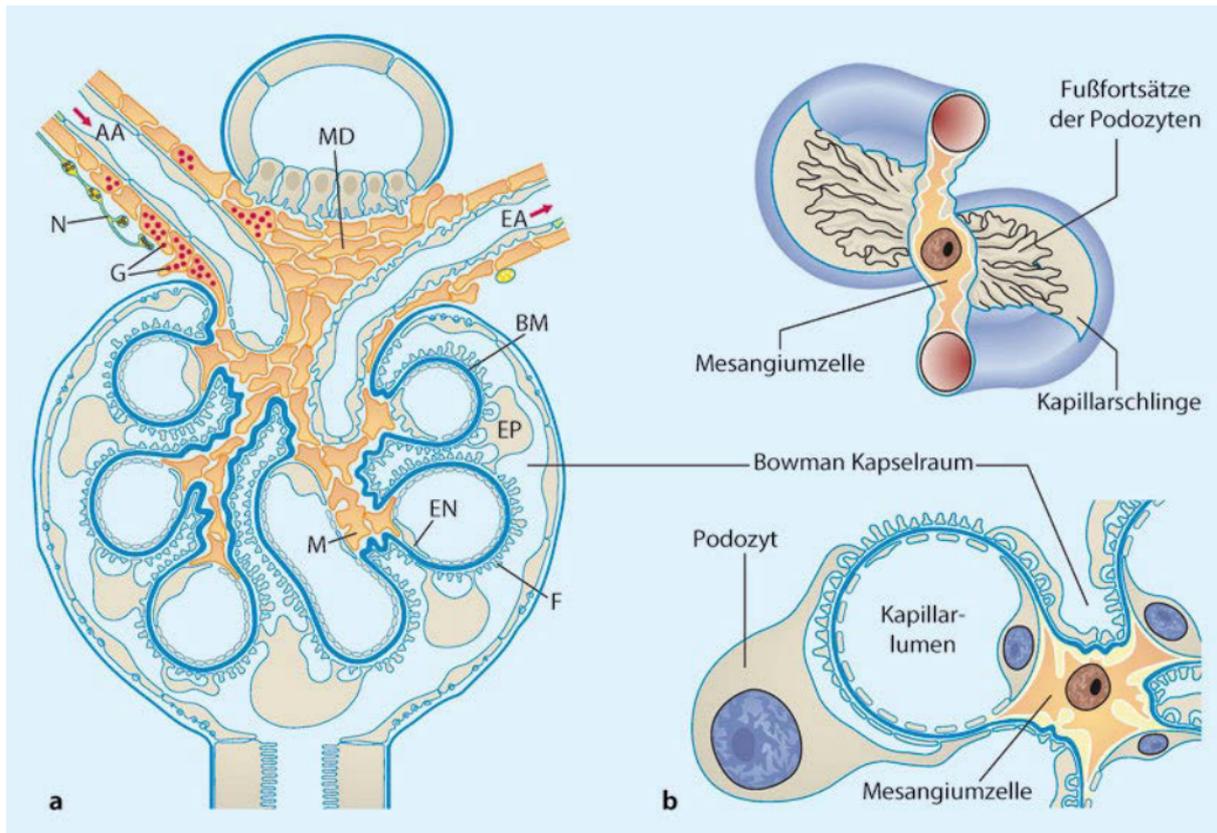


Abbildung 5: Glomerulum und juxtaglomerulärer Apparat [48]

2.2.1 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die glomeruläre Filtrationsrate ist definiert als das Plasmavolumen, welches pro Minute in allen Glomeruli der Niere filtriert wird. Sie gibt somit Auskunft über die Funktion der Niere. Die glomeruläre Filtrationsrate wird als der zentrale Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion angesehen [8, 48, 49].

Die GFR ist abhängig von der Fläche und der Leitfähigkeit des glomerulären Filters sowie vom effektiven Filtrationsdruck, der sich wiederum aus den hydrostatischen und kolloidosmotischen Drücken in Glomerulumkapillaren und glomerulärem Kapselraum errechnet. Die sich daraus ergebende Einheit der GFR ist standardmäßig auf ml/min festgelegt. Der effektive Filtrationsdruck kann durch Subtraktion des hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckunterschieds zwischen Glomerulumkapillaren und glomerulärem Kapselraum errechnet werden [8].

Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate

$$\text{GFR} = L_p \times F \times P_{\text{eff}}$$

L_p = Leitfähigkeit
 P_{eff} = effektiver Filtrationsdruck
 F = Fläche

Formel zur Berechnung des effektiven Filtrationsdrucks

$$P_{\text{eff}} = \Delta p - \Delta \pi$$

Δp = hydrostatischer Druckunterschied
 $\Delta \pi$ = kolloidosmotischer Druckunterschied

Abbildung 6: Formeln Glomeruläre Filtrationsrate und Effektiver Filtrationsdruck [8]

Die glomeruläre Filtrationsrate kann auf verschiedene Arten bestimmt werden. Wenn eine Substanz frei filtriert wird, bedeutet dies, dass sich im Filtrat die gleiche Konzentration befindet wie im Blutplasma. Wenn die Substanz zusätzlich weder sezerniert noch resorbiert wird, dann ist auch die ausgeschiedene Menge gleich der filtrierte Menge.

Das Polysaccharid Inulin wird frei filtriert und weder resorbiert noch sezerniert. Zur GFR-Bestimmung ist es also möglich, Inulin zu infundieren und über die Ausscheidung die GFR zu bestimmen.

Es ist auch möglich, für die Abschätzung der GFR das endogen von der Muskulatur abgegebene Kreatinin zu verwenden, welches frei filtriert, tubulär allerdings geringfügig sezerniert wird [8].

Filtrierte Menge pro Zeit = ausgeschiedene Menge pro Zeit

$$C_p \times \text{GFR} = C_u \times V$$
$$\text{GFR} = V \times C_u / C_p$$

GFR = Filtriertes Volumen/Zeit
 V = Urinvolumen/Zeit
 C_u = Urinkonzentration
 C_p = Plasmakonzentration

Abbildung 7: Formel Glomeruläre Filtrationsrate [8]

Klinisch kann die Konzentration der entsprechenden Substanz im Plasma im 24-Stunden-Sammelurin gemessen werden. Aus der Plasmakonzentration von Kreatinin, dem Urinvolumen und der Konzentration von Kreatinin im Sammelurin lässt sich das pro Zeit in den Glomeruli filtrierte Volumen berechnen [8, 49].

Die Kreatininplasmakonzentration ist zur Bestimmung der Nierenfunktion nicht optimal geeignet, da sich die Werte abhängig von Alter, Geschlecht, Muskelmasse sowie Ernährung verändern. Wird mehr Kreatinin produziert, muss auch mehr Kreatinin renal ausgeschieden werden, das heißt bei gleichbleibender GFR ist die Plasmakonzentration erhöht. Die Beziehung zwischen Serumkreatininspiegel und der GFR stellt sich als hyperbole Kurve dar (vergleiche Abbildung 8). Bei Abnahme der GFR steigt die Kreatininplasmakonzentration vor allem im Bereich einer GFR zwischen 60 und 90 ml/min/1,73m² nur in geringem Maße an (= Kreatinin-Blinder-Bereich). Bei einer leichten Einschränkung der GFR und gleichzeitig verminderter Kreatininplasmakonzentration kann eine Nierenfunktionseinschränkung übersehen werden. Patienten mit einer deutlich eingeschränkten GFR können bei ausschließlicher Betrachtung des Kreatininwerts im Kreatinin-Blinden-Bereich als fälschlicherweise gesund eingestuft werden [50, 51].

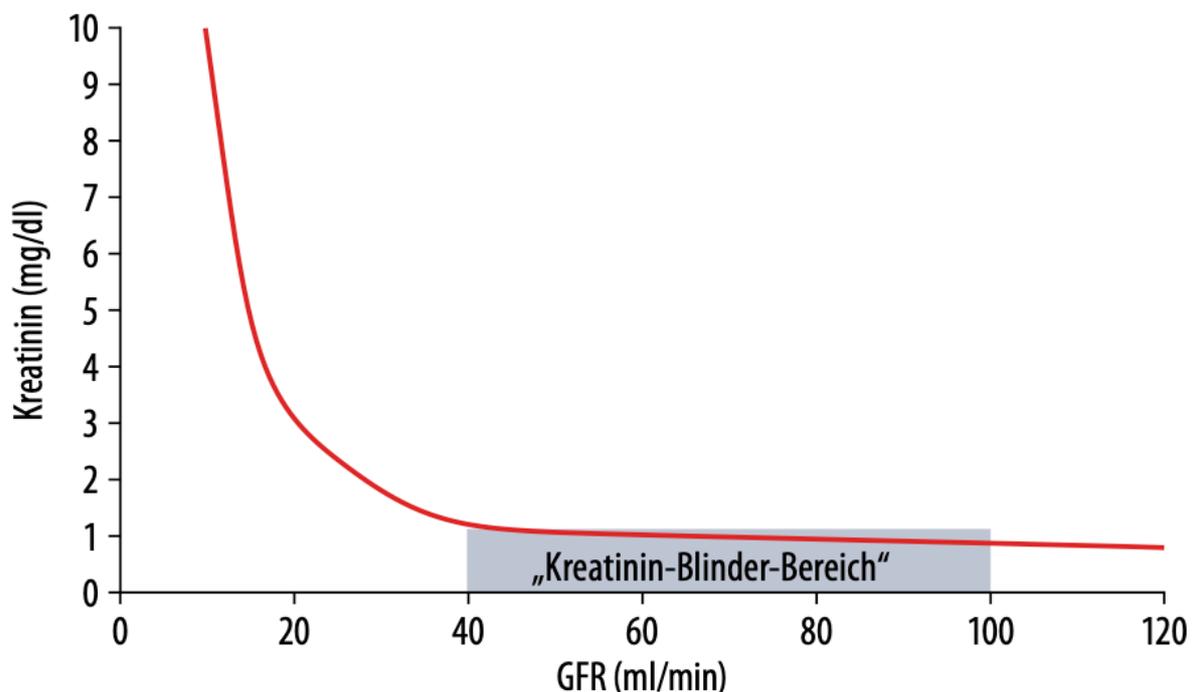


Abbildung 8: Kreatinin-Blinder-Bereich [51]

2.2.1.1 Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)

Da die Untersuchung des Urinvolumens über 24 Stunden aufwendig ist und häufig fehlerhafte Messungen vorliegen, werden zur besseren Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate Formeln verwendet, die auf der Kreatininbestimmung beruhen und unterschiedliche weitere Parameter mit einbeziehen. Diese methodischen Varianten haben sich in der klinischen Routine der GFR-Bestimmung weitgehend durchgesetzt [48, 49, 52].

Die CKD-EPI-Formel wurde im Jahr 2009 entwickelt und berücksichtigt in der Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate die Ethnie, das Geschlecht sowie das Alter. Mit hoher Präzision lässt sich so die GFR näherungsweise bestimmen (vergleiche Abbildung 20). Es handelt sich bei der CKD-EPI-Formel um diejenige, die mit der geringsten Verzerrung die GFR berechnet. Sie wird daher in den aktuellen KDIGO-Leitlinien empfohlen. Auch die Interdisziplinäre S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin empfiehlt die CKD-EPI-Formel als Methode, die zur GFR-Berechnung in der Routine als Standard eingesetzt werden soll. Die standardisierte eGFR soll sowohl zur Diagnose und Stadieneinteilung einer akuten Nierenerkrankung als auch zur Einteilung der chronischen Nierenerkrankung verwendet werden. Außerdem wird die Verwendung für epidemiologische Fragestellungen und Studien empfohlen [49, 52].

2.2.2 Albuminfiltration

Unter physiologischen Bedingungen wird Albumin mit einem Molekulargewicht von 69 kD und seinen negativen Ladungen nur in geringen Mengen filtriert (vergleiche 2.2). In der Literatur ist beschrieben, dass filtrierte Albuminmoleküle im Anschluss an die Filtration von renalen Tubuluszellen reabsorbiert werden [8, 53, 54].

Im Rahmen einer Entzündung beispielweise kann es zu einer Abnahme der negativen Ladungen des Glomerulums kommen und damit zu einer erhöhten Durchlässigkeit des glomerulären Filters für Proteine [48].

2.2.3 Blutdruckregulation

Die Niere ist maßgeblich an der Regulation des systemischen Blutdrucks beteiligt und Nierenfunktionseinschränkungen können ursächlich für eine arterielle Hypertonie sein.

Einen wichtigen Regelkreis in diesem Zusammenhang stellt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System dar. Physiologische Aufgabe dieses Systems ist die Erhöhung oder Normalisierung eines erniedrigten Extrazellulärvolumens oder Blutdrucks. Die in der Niere gebildete Serinprotease Renin wird bei Salzverlust, erniedrigtem Nierenperfusionssdruck und durch β_1 -adrenerge Stimulation freigesetzt. Renin katalysiert die Umsetzung von Angiotensinogen in Angiotensin I, welches wiederum durch das Angiotensin converting enzyme (ACE) zu Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II bewirkt eine verstärkte tubuläre Rückresorption von NaCl und damit H₂O und stimuliert das Durstgefühl im ZNS. Angiotensin II führt gemeinsam mit anderen Faktoren zu der Freisetzung von Aldosteron aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, welches die Natriumresorption im distalen Tubulus erhöht [8, 55].

2.3 Nierenfunktionsstörungen

2.3.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als Nierenstrukturveränderung oder Nierenfunktionseinschränkung, die über mindestens 3 Monate anhält und Auswirkungen auf die Gesundheit hat [49].

Die KDIGO-Leitlinien von 2012, nach denen sich auch die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie richten, empfehlen, die Stadien der chronischen Nierenerkrankung nach Ursache, glomerulärer Filtrationsrate und Albuminurie einzuteilen. Die aus den Leitlinien entnommene Abbildung 9 stellt die Klassifikation der Chronischen Nierenerkrankung nach GFR und Albuminurie dar. Die Risiken der verschiedenen Stadien werden farbkodiert dargestellt von grün (niedriges Risiko) bis rot (sehr hohes Risiko) [49].

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Abbildung 9: Klassifikation der Chronischen Nierenerkrankung [49]

Die glomeruläre Filtrationsrate wird als zentraler Parameter der Nierenfunktion angesehen. In den Leitlinien wird empfohlen, eine Formel zur Berechnung der eGFR zu verwenden (vergleiche 2.2.1 und 2.2.1.1). Anhand der glomerulären Filtrationsrate werden verschiedene Kategorien der Niereninsuffizienz eingeteilt: Eine GFR ≥ 90 ml/min/1,73m² wird als normal oder hoch eingestuft, eine GFR zwischen 60 und 89 ml/min/1,73m² als mild eingeschränkt. Moderat reduzierte GFR-Werte umfassen den Bereich zwischen 30 und 59 ml/min/1,73m². Bei einer noch geringeren glomerulären Filtrationsrate spricht man von einer schweren Niereninsuffizienz. Eine GFR < 15 ml/min/1,73m² ist als Nierenversagen einzuordnen [49].

Albuminurie ist definiert als die Ausscheidung relevanter Mengen des Plasmaproteins Albumin im Urin und ist Ausdruck eines Nierenschadens im Sinne einer erhöhten glomerulären Permeabilität und stellt eines der Klassifikationskriterien der Chronischen Nierenerkrankung dar.

Man unterteilt die Albuminurie anhand der ausgeschiedenen Menge in eine Mikroalbuminurie und eine Makroalbuminurie bzw. moderat und schwer erhöhte Albuminurie. Bei der Mikroalbuminurie werden zwischen 30 und 300 mg Albumin im 24-Stunden-Sammelurin ausgeschieden, die Makroalbuminurie beschreibt eine Ausscheidung von mehr als 300 mg in 24 Stunden. Im (morgendlichen) Spontanurin kann der Albumin-Kreatinin-Quotient (uACR) zur Quantifizierung verwendet werden. Zur Berechnung bezieht man die Masse des im Urin ausgeschiedenen Albumins in Milligramm (mg) auf die Urin-Kreatininausscheidung in Gramm (g). Physiologisch beträgt der uACR < 30 mg/g, eine moderate Albuminurie besteht ab 30 mg/g (3 mg/mmol). Der Albumin-Kreatinin-Quotient (uACR) hat den Vorteil, dass die aufwendige und fehleranfällige Sammelurinerhebung entfällt und Urinkonzentrationsunterschiede bei unterschiedlicher Hydratisierung korrigiert werden [56, 57].

Albuminurie ist der früheste Marker glomerulärer Erkrankungen. Die Mikroalbuminurie gilt beispielsweise als Frühsymptom der diabetischen und hypertensiven Nephropathie. Gleichzeitig führt die Albuminurie selbst zu einer Beschleunigung der pathophysiologischen Veränderungen in der Niere, indem es im proximalen Tubulussystem rückresorbiert wird und als pathophysiologisches Agens ein Fortschreiten der Nierenschädigung mit Voranschreiten der Albuminurie bewirkt [45, 47, 49, 55].

Neben Diabetes und Bluthochdruck gibt es auch genetische Faktoren und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, die mit einer Albuminurie assoziiert sind. Weiterhin gehen Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht in Folge einer geringeren Anzahl an Nephronen mit einer Erhöhung der Prävalenz einer Albuminurie einher [58-61].

2.3.2 Arterielle Hypertonie

Man unterscheidet die essentielle Hypertonie, renale Hypertonieformen sowie weitere sekundäre und monogenetische Hochdruckerkrankungen.

Der renalen Hypertonie können verschiedene renoparenchymatöse oder renovaskuläre Erkrankungen zugrunde liegen. Eine Minderdurchblutung der Niere führt zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und damit über eine Angiotensin II- sowie Aldosteron-vermittelte Vasokonstriktion und Elektrolyt- und Wasserretention zu einer Blutdruckerhöhung. Bei längerem Bestehenbleiben einer Hypertonie können Nierengefäße geschädigt werden, die folgende Gefäßverengung reduziert die renale Durchblutung und aktiviert wiederum das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [8, 55].

2.3.3 Kardiorenale und renokardiale Syndrome

Kardiorenale und renokardiale Syndrome sind gleichzeitig Herz und Nieren betreffende funktionelle oder strukturelle Störungen.

Hierbei können entweder das Herz (= kardiorenales Syndrom) oder die Nieren (= renokardiales Syndrom) das primär dysfunktionelle Organ darstellen. Entsprechend der jeweiligen Ätiologie werden nach Ronco fünf Typen des kardiorenenalen Syndroms unterschieden [55].

Typ 1	Akutes kardiorenales Syndrom	Akutes Herzversagen führt zu akutem Nierenversagen
Typ 2	Chronisches kardiorenales Syndrom	Chronische Herzinsuffizienz verursacht chronische Niereninsuffizienz
Typ 3	Akutes renokardiales Syndrom	Akutes Nierenversagen führt zu Einschränkung der Herzfunktion
Typ 4	Chronisches renokardiales Syndrom	Chronische Nierenerkrankung verschlechtert die kardiiale Funktion
Typ 5	Sekundäres kardiorenales Syndrom	Systemerkrankungen führen zu Schäden an Herz und Nieren

Tabelle 1: Kardiorenale und renokardiale Syndrome [55]

2.4 Nierenfunktionseinschränkung bei Langzeitüberlebenden

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist eine bedeutsame Folge einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter [3, 5-7].

Diese kann sich entsprechend der zahlreichen Aufgaben der Nieren in unterschiedlicher Weise manifestieren, unter anderem in einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate, in Störungen der Elektrolytkonzentration, einer (Mikro-)albuminurie oder auch in einem erhöhten Blutdruck [25, 26].

Weiterhin haben Studien gezeigt, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion über den organischen Funktionsverlust hinausgehende, schwerwiegende Folgen und Auswirkungen haben kann (vergleiche 6.2.3) [10, 11, 13, 14].

Es gibt bis jetzt nur wenige Studien, die das Risiko sowie Risikofaktoren für Nierenfunktionseinschränkungen bei Langzeitüberlebenden verschiedener Entitäten nach langer Follow-up-Zeit untersucht haben. Außerdem fehlen umfangreiche Studien, die einen Vergleich von Nierenfunktionsparametern mit der Normalbevölkerung vornehmen. Bisher wurden vor allem Subgruppenanalysen mit eingeschränktem Follow-up-Zeitraum zu bestimmten Therapien oder Tumorentitäten durchgeführt [5, 23-25, 62, 63].

Oeffinger et al. beschreiben in ihrer Veröffentlichung aus der Childhood Cancer Survivor Study (N > 10 000 mit Diagnosestellung zwischen 1970 und 1986) im Jahr 2006 ein neunfach erhöhtes relatives Risiko für Überlebende einer Krebserkrankung verglichen mit ihren Geschwistern, eine Nierenfunktionseinschränkung zu entwickeln [5]. In der niederländischen, von Knijnenburg et al. beobachteten Kohorte Langzeitüberlebender (N > 1000) wurden bei 28 % der Probanden renale Spätfolgen oder erhöhter Blutdruck festgestellt [25]. Bei Bonnesen et al. konnte in einer retrospektiven Analyse ein siebenfach erhöhtes Risiko für akutes und ein beinahe vierfach erhöhtes Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter im Vergleich mit der Normalbevölkerung gezeigt werden [22]. Groß angelegte Reviews zeigen die Relevanz für weitere Studien zur Evaluierung renaler Spätfolgen, da Ergebnisse ebenso wie Studiendesigns und methodische Qualität bei vorhandenen Studien variieren und sie schwer vergleichbar machen. Damit sind konkrete Schlussfolgerungen bis heute schwierig [20, 64].

In Zusammenschau der vorhandenen Literatur können einige Faktoren benannt werden, die die Nierenfunktion beeinflussen können: die maligne Erkrankung selbst, beispielsweise durch Infiltration des Nieren- und Harntraktgewebes, die antineoplastische Therapie in Form von Chemo- und/oder Strahlentherapie, chirurgische Interventionen oder sogar supportive Maßnahmen und Medikamente sowie individuelle personenbezogene Faktoren [20, 24-26,

65]. Besonders häufig sind glomeruläre und tubuläre Nephrotoxizität im Zusammenhang mit Chemotherapeutika, insbesondere Ifosfamid und Platinderivaten, beschrieben [65, 66].

Bei Ifosfamid handelt es sich um ein Oxazaphosphorin aus der Gruppe der Alkylanzien und ein künstliches Strukturisomer von Cyclophosphamid. Es wird beispielweise bei Hodenkrebs und Sarkomen eingesetzt. Es kann sowohl akute als auch chronische tubuläre und glomeruläre Funktionsstörungen hervorrufen. Diese können subklinisch verlaufen, sich aber auch klinisch manifestieren. Nach Beendigung der Ifosfamid-Therapie können in 20 bis 50 % der Kinder und Jugendlichen chronische Nierenerkrankungen im Stadium 2 oder 3 beobachtet werden. Die tubuläre Toxizität scheint sich in einigen Jahren zumindest teilweise zu erholen, während glomeruläre Schäden bestehen bleiben [20, 65, 67-70].

Die Platinderivate Carboplatin und Cisplatin führen durch kovalente Bindung an die DNA im Zellkern zu einer Hemmung der DNA-Synthese. Sie können akute und chronische tubuläre und glomeruläre Nierenschäden sowie einen renalen Magnesiumverlust verursachen. Cisplatin wird insbesondere in der Therapie von Keimzelltumoren, Neuroblastomen und Osteosarkomen eingesetzt, Carboplatin beispielsweise bei Hirntumoren und Hochdosischemotherapien mit autologem Stammzell-Rescue. Es sind unterschiedliche Mechanismen für die Nephrotoxizität von Cisplatin beschrieben: direkte Zytotoxizität, Zytotoxizität durch oxidativen Stress, vaskuläre Schädigungen und Schädigungen durch Inflammation [27, 69].

Die Leitlinien zum Langzeit-Follow-up Überlebender einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter aus dem Jahr 2018 empfehlen dementsprechend therapie- und diagnosespezifische Nachsorge bezüglich der Nierenfunktion. Für die Therapie mit Ifosfamid sowie mit Platinderivaten wird als initiales Screening Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin sowie Elektrolyte mit Wiederholungen je nach klinischer Entwicklung empfohlen. Bei progredienter Niereninsuffizienz und arterieller Hypertonie wird die Konsultation eines Nephrologen nahegelegt. Für die Strahlentherapie wird zwischen verschiedenen Lokalisationen der Bestrahlung (Nieren-, abdominelle und Ganzkörperbestrahlung) unterschieden und es werden dementsprechend Empfehlungen gegeben. Bei mit Nephrektomie behandelten Patienten sollen zusätzlich jährlich eine Kalkulation der eGFR und eine U-Stix Untersuchung erfolgen. Ein Nephrologe soll bei arterieller Hypertonie, Proteinurie oder progredienter Niereninsuffizienz aufgesucht werden. Blutdruckmessungen sind im Sinne eines medizinischen Check-ups jährlich bei allen genannten Therapiemodalitäten empfohlen [6, 44].

2.4.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Langzeitüberlebenden

Nierenfunktionseinschränkungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren sind in ihrer Pathophysiologie eng miteinander verzahnt. Erhöhter Blutdruck beispielsweise kann die Nierenfunktion einschränken und eine eingeschränkte Nierenfunktion kann umgekehrt die Blutdruckregulation negativ beeinflussen [8, 55]. Arterielle Hypertonie bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter ist ein bereits häufig in der Literatur beschriebenes Phänomen. Hierbei zeigt eine von Scholz-Kreisel et al. durchgeführte Metaanalyse eine stark variierende Prävalenz arterieller Hypertension. Es werden Prävalenzen von 1,7 % bis zu 70 % beschreiben. Die mittlere Prävalenz liegt bei 19,7 % [71]. In der großen Kohorte Langzeitüberlebender von Hudson et al. zeigten sich sowohl für therapieexponierte als auch nicht exponierte hohe Prävalenzen für kardiovaskuläre Risikofaktoren inklusive Bluthochdruck (Prävalenz Bluthochdruck = 22,7 %) [72]. Bereits veröffentlichte Ergebnisse aus der CVSS-Studie zeigen eine erhöhte Prävalenz von Bluthochdruck (Relatives Risiko 1,38; 95 % CI 1,21–1,57) und Dyslipidämie (Relatives Risiko 1,26; 95 % CI 1,12–1,42) bei Langzeitüberlebenden im Vergleich zur Normalbevölkerung sowie ein daraus abgeleitetes frühzeitigeres Auftreten [73].

3 Fragestellungen

1. Wie hoch ist die Prävalenz von Nierenfunktionseinschränkungen ($eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ oder $uACR \geq 30 \text{ mg/g}$) in der CVSS-Stichprobe?
2. Ist die Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen bei Langzeitüberlebenden in der CVSS-Stichprobe signifikant höher als in der Vergleichsstichprobe der GHS?
3. Wie hoch ist die Prävalenz eines $uACR \geq 30 \text{ mg/g}$ in verschiedenen Subgruppen (nach Diagnosen und nach Therapiemodalität)? Können Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, Tumorentitäten, Therapiemodalitäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren) identifiziert werden, die mit einem $uACR \geq 30 \text{ mg/g}$ assoziiert sind?
4. Können auch Assoziationen für einen $uACR$ -Grenzwert von 10 mg/g identifiziert werden?

4 Material und Methoden

4.1 Die CVSS-Studie

4.1.1 Studiendesign

Die Untersuchungsergebnisse, die zur Analyse verwendet werden, wurden im Rahmen der „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer (CVSS)“-Studie erhoben. Hierbei handelt es sich um eine epidemiologische Beobachtungsstudie, die zum Ziel hat, den Gesundheitszustand von Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter zu beschreiben und mit der Normalbevölkerung zu vergleichen. Durch den klinischen, epidemiologischen und genetischen Ansatz der Studie soll ein besseres Verständnis zu Häufigkeiten, Ursachen und Verlauf der Spätfolgen erreicht werden.

Die CVSS-Studie ist ein Kooperations-Projekt der Pädiatrischen Hämatologie/Onkologie/Hämostaseologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, des deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR), des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) und der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) der Präventiven Kardiologie und Medizinischen Prävention, II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Es handelt sich um ein durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördertes Projekt.

Es handelt sich um eine Studie unter dreiköpfiger Leitung durch Dr. oec. troph. Hiltrud Merzenich, IMBEI, Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Faber, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie/Hämostaseologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz und Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Wild, M. Sc., Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention, Klinische Epidemiologie und Zentrum für Thrombose und Hämostase.

Die Studie wurde genehmigt durch die Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz, die zuständigen Datenschutzbeauftragten und den Forschungsausschuss der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Alle Teilnehmer haben nach Aufklärung schriftlich der Studienteilnahme sowie den Untersuchungen zugestimmt.

4.1.2 Rekrutierung und Stichprobe

Insgesamt wurden zwischen Oktober 2013 und Februar 2016 2894, an 34 verschiedenen medizinischen Zentren behandelte Patienten durch das deutsche Kinderkrebsregister angeschrieben. Davon konnten 1002 Langzeitüberlebende im Alter von 24 bis 49 Jahren zum Erhebungszeitpunkt untersucht werden. Daraufhin wurden die Parameter der untersuchten Individuen mit den Teilnehmern der Gutenberg Health Study verglichen. Langzeitüberleben ist hierbei definiert als ein Überleben > 5 Jahre nach Erstdiagnosestellung der Neoplasie.

4.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Stichprobe besteht aus Probanden, die die Diagnose einer onkologischen Erkrankung nach der International Classification of Childhood Cancer, third edition (ICCC3) zwischen 1980 und 1990 erhalten haben und bei Diagnosestellung unter 15 Jahren alt und in Deutschland wohnhaft waren. Eine Einwilligung in die Speicherung personenbezogener Daten stellte ebenso eine Voraussetzung zur Studienteilnahme dar.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die den Kontakt zum deutschen Kinderkrebsregister verweigerten, verzogene Patienten ohne bekannte Anschrift sowie Patienten mit der Diagnose eines Morbus Hodgkin. Auch die Diagnose eines „Wilms-Tumor“ im Jahr 1990 oder die Diagnosestellung eines Zweitmalignoms führten zum Ausschluss aus der Stichprobe. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Empfehlung zum Ausschluss durch das ehemalige Behandlungszentrum des Patienten, unzureichende Deutschkenntnisse zur Teilnahme an den Tests und psychische oder physische Störungen, die die physische Präsenz im Studienzentrum unmöglich machten.

4.1.3 Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden „Herzversagen“ und „arterielle Hypertonie“ definiert. „Myokardinfarkt“, „arteriosklerotische Veränderung der Arteria carotis“ und „≥ 5 Jahre nach Diagnosestellung auftretender Schlaganfall“ wurden als sekundäre Endpunkte festgelegt.

4.1.4 Durchgeführte Untersuchungen und Tests

Es erfolgte eine analog zur GHS aufgebaute klinische und laborchemische Untersuchung der Studienteilnehmer im CVSS-Studienzentrum der Universitätsmedizin Mainz. Hierbei handelt es sich um ein hochstandardisiertes Programm zur prospektiven Erfassung subklinischer und klinischer Parameter.

Als Basisuntersuchung erfolgte ein etwa 5,5-stündiges Untersuchungsprogramm im CVSS-Studienzentrum der Universitätsmedizin Mainz, welches zur besseren Vergleichbarkeit in einer definierten Reihenfolge durchlaufen wurde. Außerdem wurde um eine definierte Vorbereitung gebeten: 8 Stunden Nüchternheit, Alkoholverzicht und keine sportliche Betätigung sowie Weiterführen der Langzeitmedikation bis auf Vitaminpräparate.

Zunächst wurde ein computerassistiertes persönliches Interview (CAPI) durchgeführt bestehend aus Fragebögen zu gesundheitsbezogenem Verhalten, Lebensführung und sozialem Umfeld. Daran anschließend fanden medizinisch-technische Untersuchungen statt. Weiterhin wurden Daten mithilfe von Fragebögen (Körperliche Aktivität, Persönlichkeit und Psyche, soziale Integration, alltägliche sowie Arbeitsplatzbelastung, Lebensereignisse, Lebensqualität, Ernährung) erfasst und Biomaterial (Blutplasma, Blutserum, DNA (isoliert), RNA (isoliert), gewachsene Erythrozyten, Urin, Zahntaschenabstrich) für ein umfangreiches Biobanking gewonnen.

Erkrankungs- und therapiebezogene Daten wurden entweder den vorliegenden Krankenakten entnommen oder die Datenerhebung fand retrospektiv in den behandelnden Kliniken und Studienzentralen der Therapieoptimierungsstudien statt.

4.2 Definition der Nierenfunktionseinschränkung

Eine Einschränkung der Nierenfunktion wurde anhand der eGFR nach der CKD-EPI-Formel sowie anhand Urin-Albumin-Kreatinin-Quotienten (uACR) definiert [74]. Kreatinin in Serum und Urin wurde enzymatisch bestimmt. Albumin im Urin wurde immunnephelometrisch untersucht. Die verwendeten Grenzwerte sind im Folgenden aufgeführt.

eGFR	$\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$	normale GFR
	$< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$	mild erniedrigte GFR
	$< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$	mild/moderat erniedrigte GFR bis Nierenversagen

CKD-EPI-Formel

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 \text{ (if female)} \times 1.159 \text{ (if black)}$$

Scr = serum creatinine
 κ = 0.7 für weibliche Probandinnen, 0.9 für männliche Probanden
 α = -0.329 für weibliche Probandinnen, -0.411 für männliche Probanden
min = minimum für Scr/ κ oder 1
max = maximum für Scr/ κ oder 1

Abbildung 10: CKD-EPI-Formel [74]

uACR	$< 30 \text{ mg/g}$	normal bis mild erhöhte Albuminurie
	$\geq 30 \text{ mg/g}$	moderat erhöhte Albuminurie
	$> 300 \text{ mg/g}$	schwer erhöhte Albuminurie

4.3 Die Vergleichsstichprobe aus der Gutenberg Health Study

Für den Vergleich mit der Normalbevölkerung wird die Stichprobe der Gutenberg Health Study (GHS) herangezogen. Die GHS ist eine epidemiologische, prospektive, populationsbasierte, monozentrische Kohortenstudie der Universitätsmedizin Mainz. In der Studie werden Herz-Kreislaufkrankungen, metabolische Erkrankungen, Krebserkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Augenerkrankungen und psychische Erkrankungen untersucht. Ziel ist, unter Berücksichtigung von Lebensstil, laborchemischen Parametern, genetischen, psychosozialen und Umweltfaktoren sowie Parametern für eine intermediäre oder subklinische Erkrankung, die Risikovorhersage für diese Erkrankungen zu verbessern [75].

Die Gutenberg Health Study steht unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Wild, MSc. Sie ist entstanden als Kooperation der II. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, der Augenklinik, der Klinik für Psychosomatik, des Instituts für Epidemiologie und Informatik (IMBEI) sowie der Klinischen Chemie und Labormedizin [75].

4.3.1 Stichprobe

In der ersten Phase der Studie wurden zwischen 2007 und 2017 15 000 Männer und Frauen im Alter von 35 bis 74 Jahren aus der Stadt Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Personen, die physisch, psychisch oder aufgrund unzulänglicher Deutschkenntnisse nicht in der Lage waren, im Studienzentrum an den Untersuchungen teilzunehmen [75].

4.3.2 Endpunkte

Primäre Endpunkte der GHS sind ein erstmalig aufgetretener Myokardinfarkt und der Tod aus kardio(vaskulärer) Ursache. Als sekundäre Endpunkte wurden das Auftreten von Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern sowie der Tod jeglicher Ursache festgelegt. Weiterhin gibt es tertiäre Endpunkte aus den untersuchten Erkrankungsfeldern [75].

4.3.3 Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden im Studienzentrum unter standardisierten Bedingungen durchgeführt und es wurden definierte Vorbereitungen durch die Teilnehmer (wie eine achtstündige Nüchternzeit) erbeten. Es wurden gemäß Standard Operating Procedures (SOPs) ein computerassistiertes persönliches Interview (CAPI), medizinisch-technische Untersuchungen, eine Befragung mit Fragebögen und ein Biobanking durchgeführt [75].

Die Probanden der CVSS-Studie durchliefen das gleiche hochstandardisierte Untersuchungsprogramm.

4.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm R Core Team (2021) (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria) in Zusammenarbeit mit der II. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Eine deskriptive Auswertung wurde für demographische, diagnose- und therapiebezogene Variablen durchgeführt. In der deskriptiven Statistik werden kategoriale Merkmale als absolute (N) und relative (%) Häufigkeiten angegeben. Stetige Variablen werden durch Mittelwerte und Standardabweichungen beschrieben bzw. mithilfe von Median, Quartilen und Interquartilsabständen angegeben.

Für den Vergleich mit der Stichprobe aus der GHS wurde eine Wichtung nach Alter und Geschlecht entsprechend der CVSS-Stichprobe vorgenommen.

Für die analytische Statistik kamen zwei Regressionsmodelle zum Einsatz. Zur Bestimmung des Zusammenhangs der Einflussvariablen Geschlecht, Alter, Diagnose, Therapiemodalität und kardiovaskuläre Risikofaktoren auf die stetige Zielvariable eGFR wurde ein lineares Regressionsmodell verwendet. Ein Robust Poisson Regressionsmodell für die binäre Zielvariable uACR wurde gewählt, um den Zusammenhang mit oben genannten Einflussvariablen zu bestimmen. Zur Beschreibung des Zusammenhangs wurden Prevalence Ratios (PR) errechnet, welche wie Odds Ratios interpretiert werden und in 95 % Konfidenzintervallen (CI) dargestellt werden.

5 Ergebnisse

5.1 Deskription der Stichprobe

In der CVSS-Studie wurden 1002 Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter untersucht. Die im Folgenden aufgeführte statistische Analyse findet unter Ausschluss von Studienteilnehmern statt, bei denen im Verlauf des Untersuchungsprozesses eine Zweitneoplasie detektiert wurde. Die in der statistischen Auswertung berücksichtigte Stichprobe besteht aus 925 Patienten. Je nach untersuchtem Parameter können aufgrund fehlender Daten nur geringere Teilnehmerzahlen für die Sub-Analyse verwendet werden.

5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe der CVSS-Studie besteht aus 53,9 % (N = 499) männlichen und 46,1 % (N = 426) weiblichen Personen.

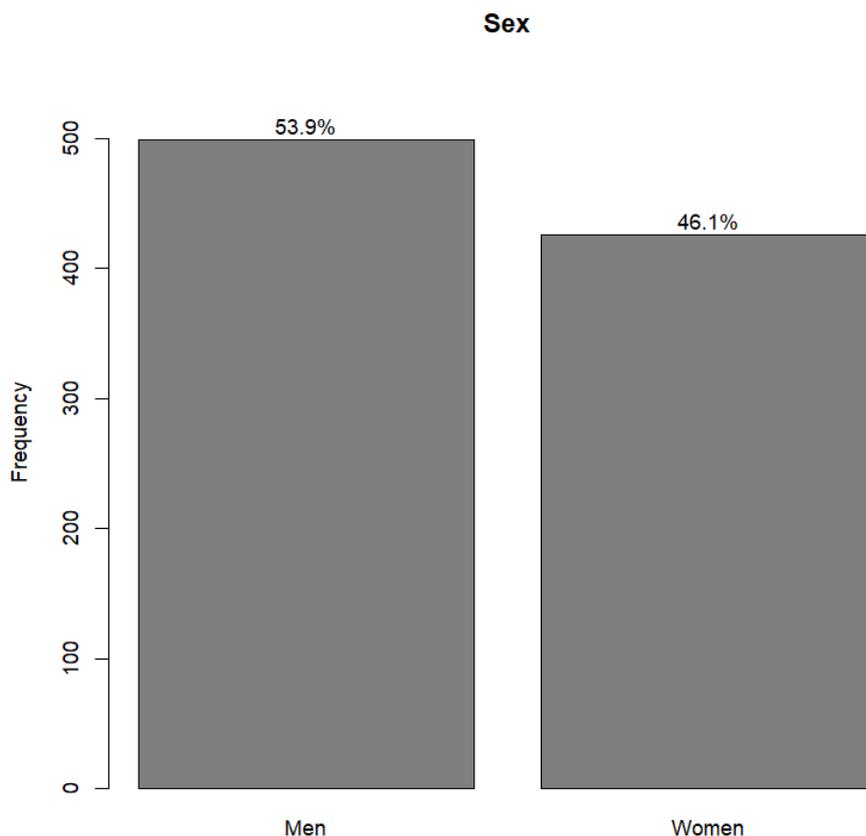


Abbildung 11: Geschlechtsverteilung

In Abbildung 12 wird die Altersverteilung zum Untersuchungszeitpunkt dargestellt. Die Stichprobe setzt sich aus Teilnehmern im Alter zwischen 23 und 48 Jahren zusammen. Der Median liegt bei 34 Jahren, das erste Quartil bei 30 Jahren und das dritte Quartil bei 38 Jahren.

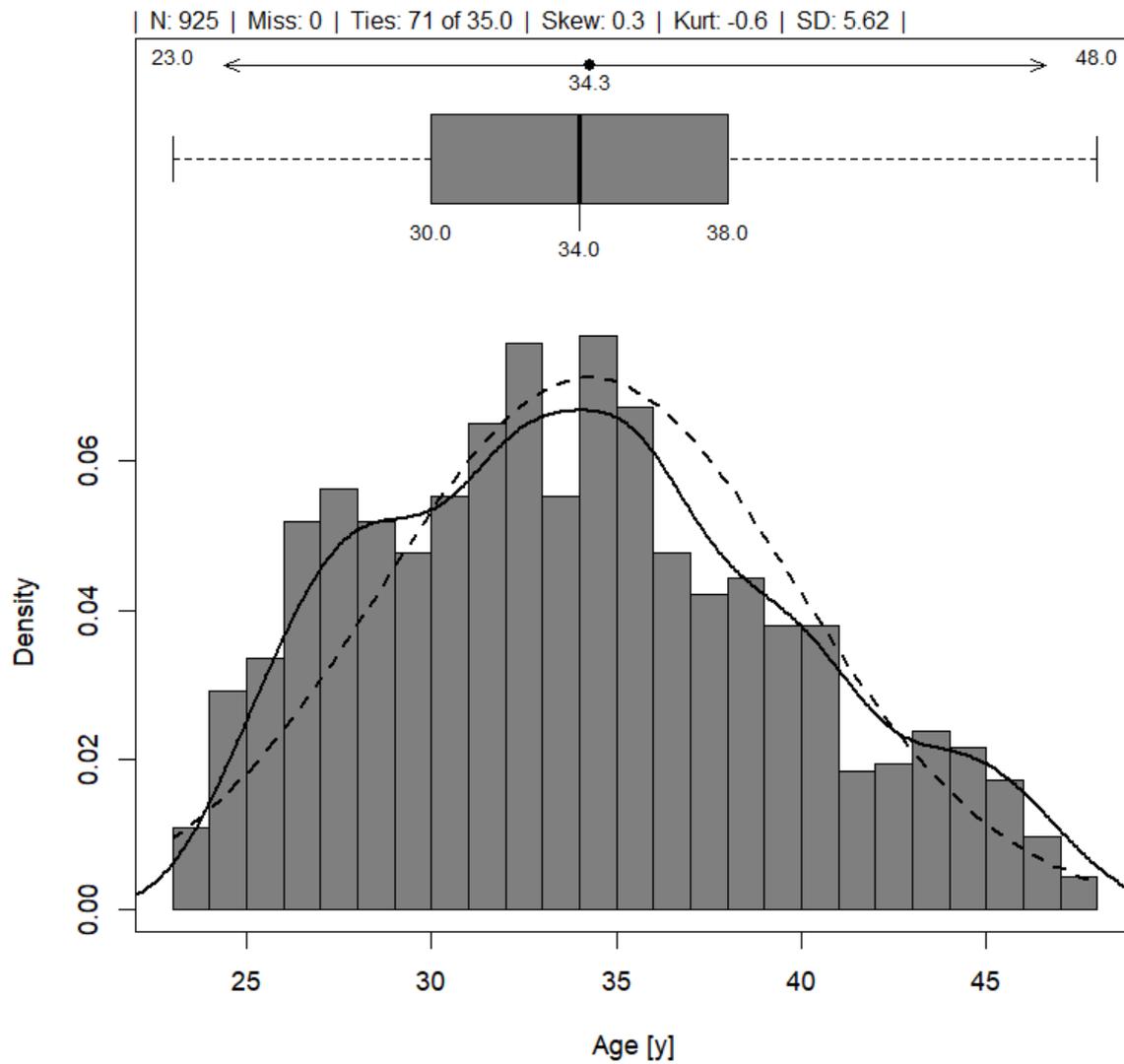


Abbildung 12: Altersverteilung zum Untersuchungszeitpunkt

Abbildung 13 zeigt die Altersverteilung bei Diagnosestellung aufgeteilt in vier Jahre umfassende Altersgruppen. Bei N = 47 Probanden liegen für diese Variable keine Daten vor, sodass für diese Auswertung eine Gesamtzahl von N = 878 Studienteilnehmern berücksichtigt wird.

29,7 % (N = 261) der Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen ein und vier Jahren alt, 28,1 % (N = 247) zwischen vier und acht Jahren. Im Alter zwischen acht und elf Jahren wurde bei 13,9 % (N = 122) eine maligne Neoplasie diagnostiziert, zwischen elf und fünfzehn Jahren bei 18,6 % (N = 163). Nur 9,7 % (N = 85) der Probanden waren bei Diagnosestellung jünger als ein Jahr.

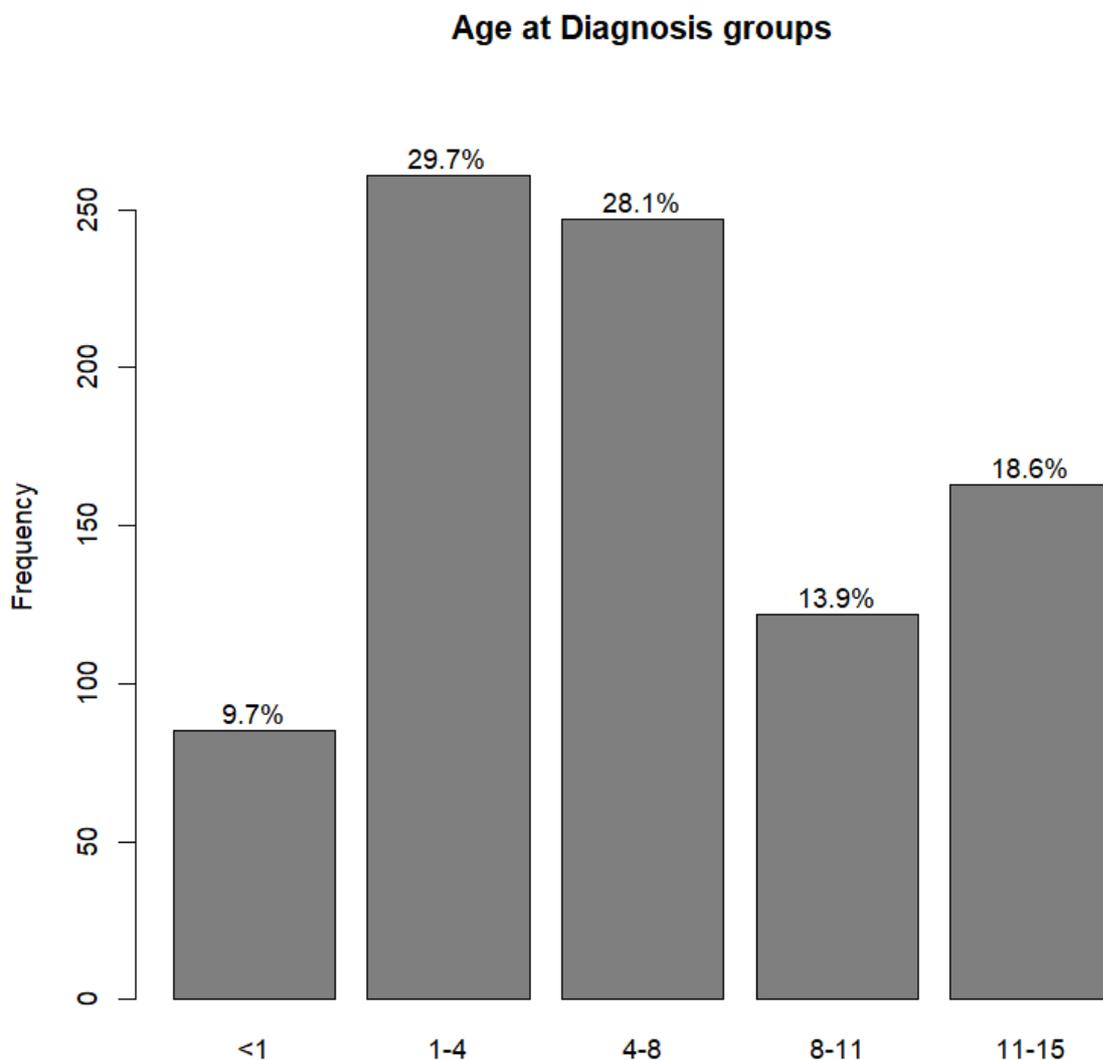


Abbildung 13: Altersverteilung bei Diagnosestellung

5.1.2 Zeit seit Diagnosestellung/Follow-up

Bei $N = 47$ Probanden liegen für diese Variable keine Daten vor, sodass für diese Auswertung eine Gesamtzahl von $N = 878$ Studienteilnehmern berücksichtigt wird.

Bei der untersuchten Stichprobe handelt es sich entsprechend der Einschlusskriterien um Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter (vergleiche 4.1.2.1). Die mittlere Zeit seit Diagnosestellung liegt bei 28,1 Jahren. Der minimale Zeitraum seit Erstdiagnose beträgt 23,1 Jahre, der maximale Zeitraum 35,9 Jahre. Das erste Quartil liegt bei 25,8 Jahren und das dritte Quartil bei 31 Jahren. In Abbildung 14 ist die Verteilung der Zeiten seit Diagnosestellung dargestellt.

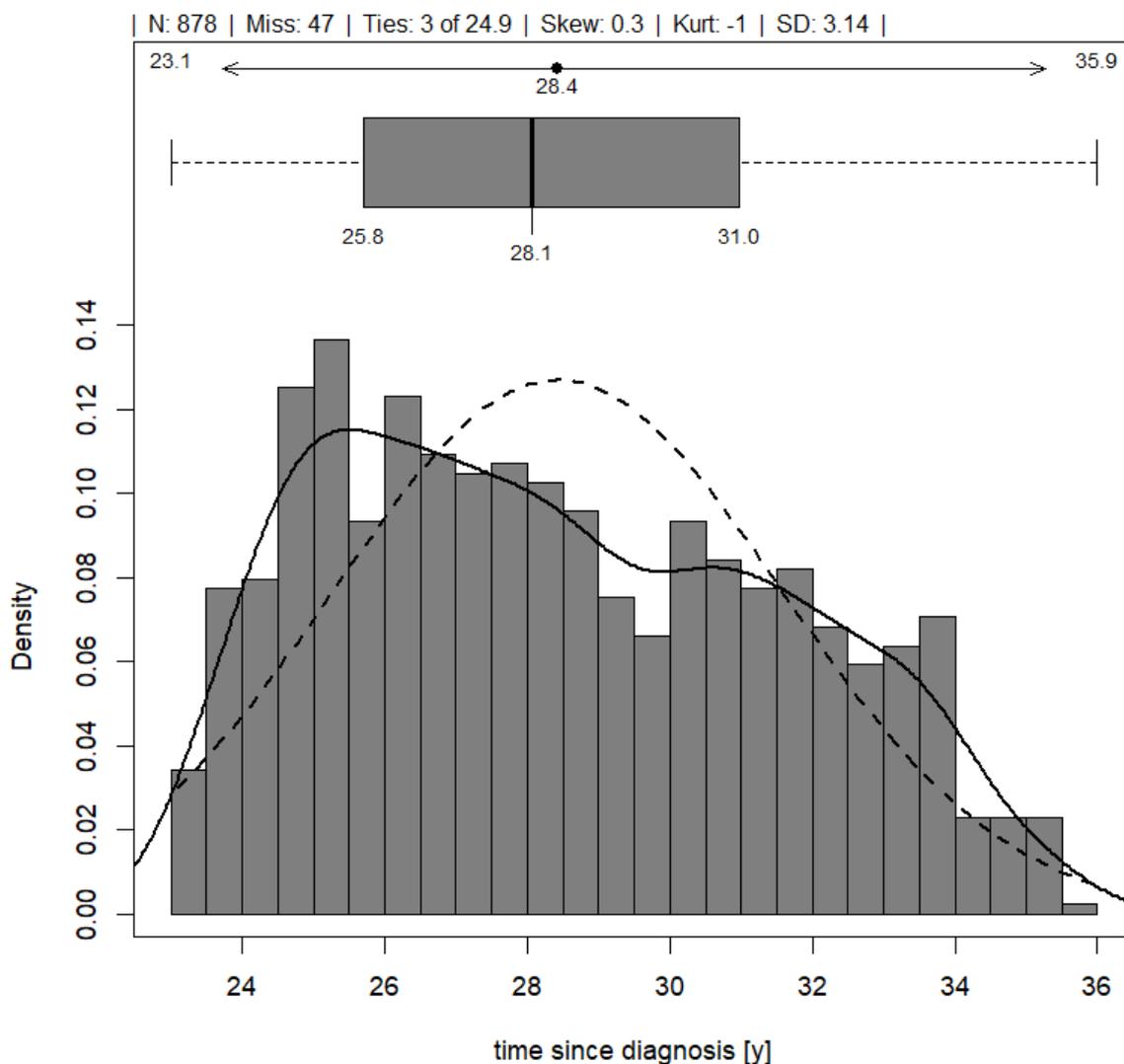


Abbildung 14: Zeit seit Diagnosestellung

In nachstehender Abbildung wird die Follow-up-Zeit der Stichprobe aus 878 Probanden in Gruppen dargestellt. Ein Follow-up von unter 25 Jahren liegt bei 15,8 % vor. Für 84,2 % der Probanden liegt der Follow-up-Zeitraum bei ≥ 25 Jahren.

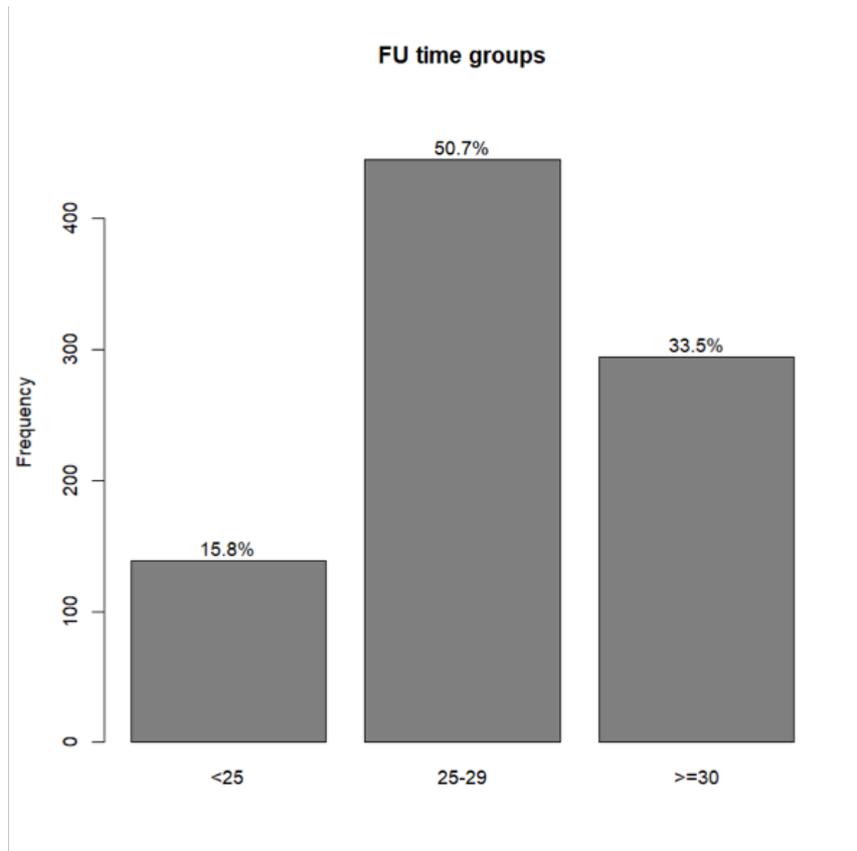


Abbildung 15: Follow-up-Gruppen

5.1.3 Verteilung der Diagnosen

In nachstehender Tabelle 2 ist die Verteilung der Krebsdiagnosen nach ICC3 in relativen und absoluten Häufigkeiten aufgeführt. Die Spalten zeigen die Verteilung in der gesamten Stichprobe sowie nach Geschlecht sortiert. Bei N = 72 Probanden liegen für diese Variable keine verwertbaren Daten vor, sodass für diese Auswertung eine Gesamtzahl von N = 853 Studienteilnehmern berücksichtigt wird.

Die in der Stichprobe am häufigsten vertretenen Erkrankungen sind mit einer Prävalenz von 44,1 % (N = 376) Leukämien, gefolgt von Lymphomen (10,8 %; N = 92) und Tumoren des zentralen Nervensystems (12,4 %; N = 106). Seltener kommen sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten Neuroblastome (8,0 %; N = 68), Nierentumore (8,9 %; N = 76) und Knochentumore (5,4 %; N = 46) vor. Weichteilsarkome und Stammzelltumore machen zusammen nur etwa 10 % aus.

ICCC3 Site Groups	All (N = 853)	Men (N = 462)	Women (N = 391)
Leukaemias	44,1 % (N = 376)	42,0 % (N = 194)	46,5 % (N = 182)
Lymphomas	10,8 % (N = 92)	14,1 % (N = 65)	6,9 % (N = 27)
CNS tumours	12,4 % (N = 106)	12,3 % (N = 57)	12,5 % (N = 49)
Neuroblastoma	8,0 % (N = 68)	7,4 % (N = 34)	8,7 % (N = 34)
Renal tumours	8,9 % (N = 76)	6,5 % (N = 30)	11,8 % (N = 46)
Bone tumours	5,4 % (N = 46)	6,5 % (N = 30)	4,1 % (N = 16)
Soft tissue sarcomas	7,6 % (N = 65)	9,1 % (N = 42)	5,9 % (N = 23)
Germ cell tumours	2,8 % (N = 24)	2,2 % (N = 10)	3,6 % (N = 14)
Missings	N = 72	N = 37	N = 35

Tabelle 2: Diagnosen

5.1.4 Therapiemodalitäten

Zur Beschreibung der Therapie wurden Merkmale vergeben, aus denen sich Therapie-Subgruppen ableiten lassen: Chemotherapie und Bestrahlung (Yes/No), keine Chemotherapie und keine Bestrahlung (Yes/No), Chemotherapie (Yes/No), Bestrahlung (Yes/No). Der jeweilige Stichprobenumfang sowie die fehlenden Daten sind als absolute Häufigkeiten aufgeführt. Die Verteilung der Merkmale wird nachstehend in Tabelle 3 mit relativen und absoluten Häufigkeiten beschrieben.

52,1 % (N = 444) der 852 untersuchten Studienteilnehmer haben sowohl Chemo- als auch Strahlentherapie erhalten. Bei 73 Patienten liegen keine verwertbaren Daten für dieses Merkmal vor.

Bei 8 % (N = 71) aus 889 Probanden wurde weder Bestrahlung noch Chemotherapie durchgeführt, 36 Studienteilnehmer können wegen fehlender Daten nicht berücksichtigt werden.

Aus einer Stichprobe von 882 Teilnehmern haben 89,5 % (N = 789) Chemotherapie erhalten.

55,1 % (N = 473) aus 859 untersuchten Personen wurden mit Bestrahlung therapiert.

Therapy	Yes	No	Total	Missings
Chemotherapy and radiotherapy	52,1 % (N = 444)	47,9 % (N = 408)	N = 852	N = 73
No chemotherapy, no radiotherapy	8 % (N = 71)	92 % (N = 818)	N = 889	N = 36
Chemotherapy	89,5 % (N = 789)	10,5 % (N = 93)	N = 882	N = 43
Radiation	55,1 % (N = 473)	44,9 % (N = 386)	N = 859	N = 66

Tabelle 3: Therapiegruppen

Weiterhin wurden die Substanzklassen der Chemotherapien erfasst.

Für die Variable Anthracycline (Yes/No) liegen in N = 23 Fällen keine Daten vor, sodass für diese Auswertung eine Gesamtzahl von N = 902 Studienteilnehmern berücksichtigt wird. Für die anderen Variablen können jeweils alle 925 Probanden der Stichprobe herangezogen werden. 75,3 % (N = 679) der 902 untersuchten Studienteilnehmer wurden mit Anthracyclinen behandelt. 61,5 % (N = 569) Patienten aus der Stichprobe erhielten Cyclophosphamid als Chemotherapeutikum. Ifosfamid wurde bei 18,6 % (N = 172) der Studienteilnehmer eingesetzt, Platinderivate kamen bei weniger als 10 % (N = 89) zum Einsatz. Vincaalkaloide wurden bei 72,8 % (N = 673) der Probanden verabreicht.

Chemotherapeutic agents	Yes	No	Total	Missings
Anthracyclines	75,3 % (N = 679)	24,7 % (N = 223)	N = 902	N = 23
Cyclophosphamide	61,5 % (N = 569)	38,5 % (N = 356)	N = 925	N = 0
Ifosfamide	18,6 % (N = 172)	81,4 % (N = 753)	N = 925	N = 0
Platinum analoga	9,6 % (N = 89)	90,4 % (N = 836)	N = 925	N = 0
Vincaalcaloides	72,8 % (N = 673)	27,2 % (N = 252)	N = 925	N = 0

Tabelle 4: Substanzklassen Chemotherapie

5.1.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der Stichprobe wurden fünf kardiovaskuläre Risikofaktoren als binäre Variablen untersucht. Bei 2,2 % (N = 20) der Probanden liegt zum Untersuchungszeitpunkt ein Diabetes mellitus vor. Erhöhter Blutdruck zeigt sich bei 24,4 % (N = 225) der Probanden. Außerdem sind jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer fettleibig (19,2 %; N = 178) oder Raucher (22,2 %; N = 205). Eine Dyslipidämie liegt bei 28,2 % (N = 261) der Probanden vor. Die absolute Anzahl fehlender Daten ist in nachstehender Tabelle 5 in der letzten Spalte unter Missings aufgeführt.

Cardiovascular risk factors	Yes	No	Total	Missings
Diabetes	2,2 % (N = 20)	97,8 % (N = 892)	912	13
Hypertension	24,4 % (N = 225)	75,6 % (N = 699)	924	1
Smoking	22,2 % (N = 205)	77,8 % (N = 718)	923	2
Obesity	19,2 % (N = 178)	80,8 % (N = 747)	925	0
Dyslipidemia	28,2 % (N = 261)	71,8 % (N = 664)	925	0

Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

5.2 Ergebnisse der Fragestellungen

Im Folgenden werden die Ergebnisse nach Fragestellungen aufgeführt. Zur Untersuchung der Nierenfunktionseinschränkung wurden die nach der CKD-EPI-Formel bestimmte eGFR sowie der Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (uACR) verwendet (vergleiche 4.2). Es werden sowohl die Ergebnisse der deskriptiven als auch der analytischen Statistik nach Fragestellung aufgeführt.

5.2.1 Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung

Bezugnehmend auf die erste Fragestellung wurde die Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung in der CVSS-Stichprobe ausgewertet.

5.2.1.1 Prävalenz einer eGFR < 90 ml/min/1,73m²

In dieser Auswertung können N = 920 Probanden berücksichtigt werden. In N = 5 Fällen liegen keine entsprechenden Daten vor, weshalb diese Fälle von der Auswertung ausgenommen werden.

In der untersuchten Stichprobe zeigen 13,2 % (N = 121) der Individuen eine eGFR < 90 ml/min/1,73m². Bei 86,8 % (N = 799) liegt die eGFR bei ≥ 90 ml/min/1,73m². Der Anteil einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² liegt bei 0,9 % (N = 8).

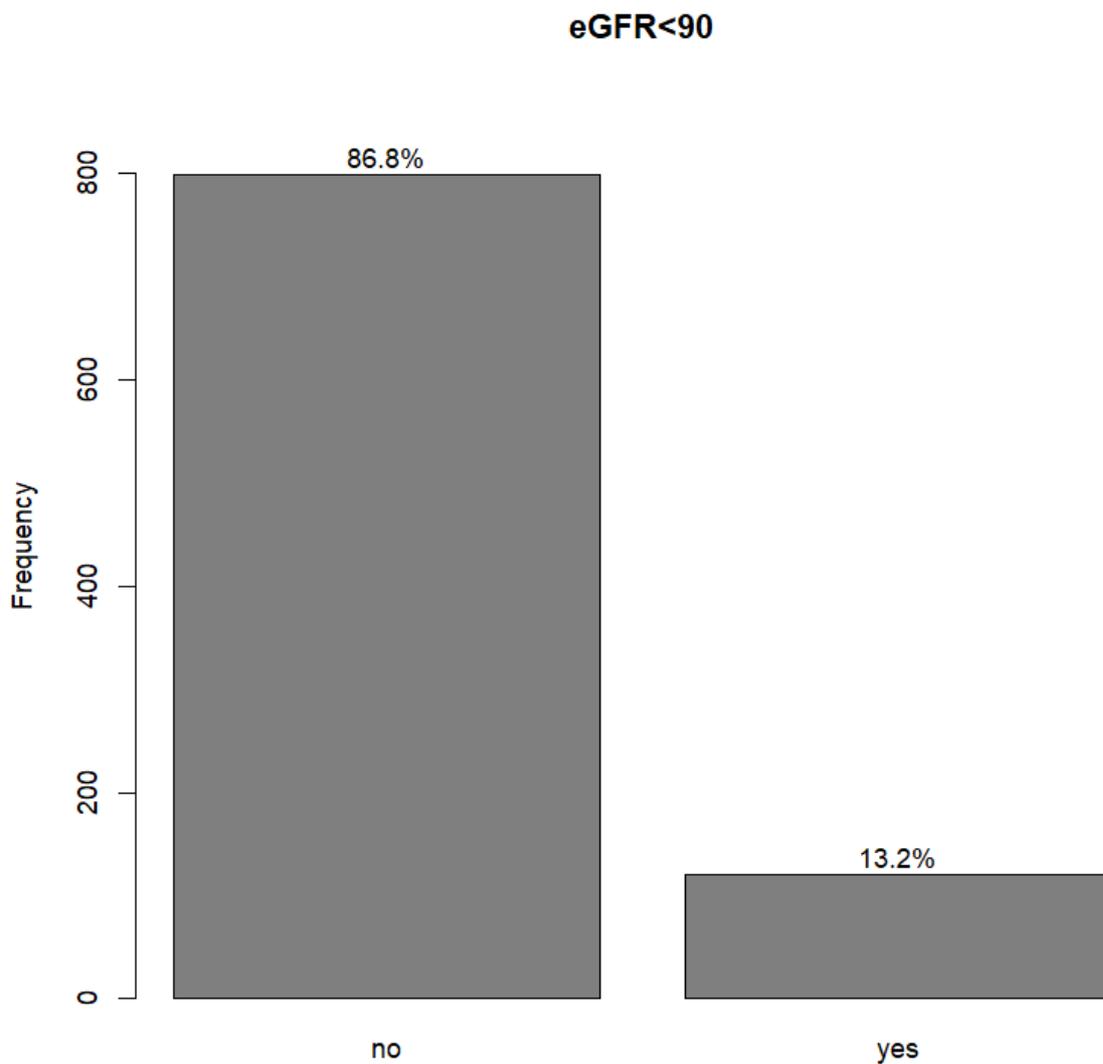


Abbildung 16: Prävalenz eGFR < 90 ml/min/1,73m²

5.2.1.2 Prävalenz eines uACR ≥ 30 mg/g

In der Auswertung des Albumin-Kreatinin-Quotienten (uACR) können N = 917 Probanden berücksichtigt werden. In N = 8 Fällen liegen keine entsprechenden Daten vor, weshalb diese Fälle von der Auswertung ausgenommen werden.

Der Albumin-Kreatinin-Quotient (uACR) liegt in der Stichprobe in 31,5 % (N = 289) der Fälle ≥ 30 mg/g. Bei 68,5 % (N = 628) der untersuchten Teilnehmer findet sich ein Wert < 30 mg/g.

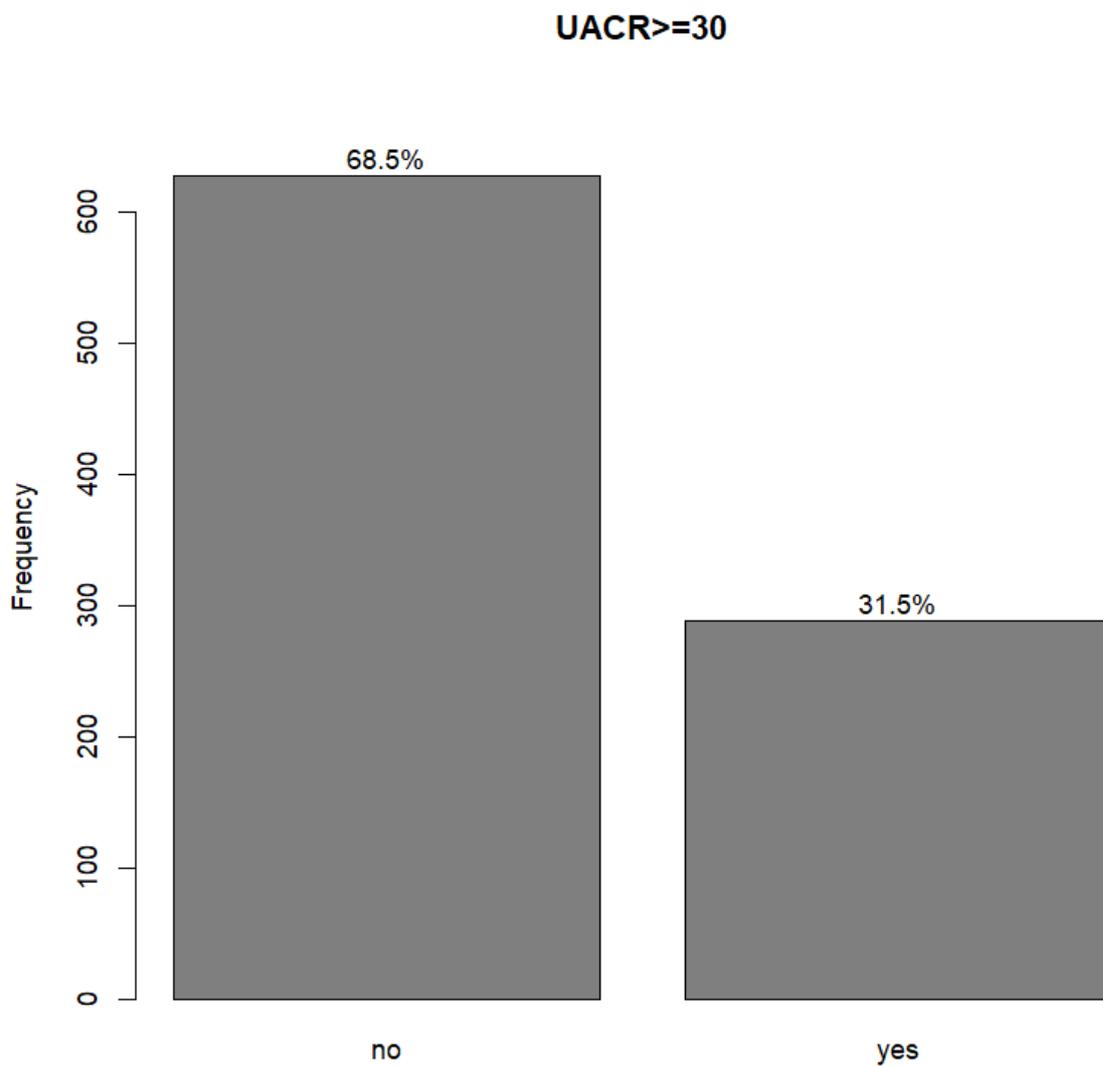


Abbildung 17: Prävalenz uACR ≥ 30 mg/g

5.2.2 Vergleich der Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung zwischen CVSS und GHS

Für die zweite Fragestellung wurden die Prävalenzen einer eingeschränkten Nierenfunktion in der CVSS- und GHS-Stichprobe miteinander verglichen. Dazu wurde ein Matching nach Alter und Geschlecht durchgeführt (vergleiche 4.4).

5.2.2.1 Vergleich der Prävalenz einer eGFR < 90 ml/min/1,73m²

Die Prävalenz einer eGFR < 90 ml/min/1,73m² beträgt in der CVSS-Stichprobe 14,9 %, in der GHS-Kohorte 16,6 %. Diese Ergebnisse beziehen sich auf die nach Alter und Geschlecht gewichteten Stichproben. Für das Signifikanzniveau von 5 % liegt damit kein signifikanter Unterschied in beiden Stichproben vor.

Ein signifikanter Unterschied besteht für eine eGFR < 60 ml/min/1,73m² bei einem kleinen Stichprobenumfang von N = 2 in der GHS und N = 4 in der CVSS.

eGFR (ml/min/1,73m²)	GHS (N = 1299)	CVSS (N = 433)	p-value
< 90	16,6 % (N = 216)	14,9 % (N = 64)	0,41
< 60	0,2 % (N = 2)	0,9 % (N = 4)	0,037

Tabelle 6: Vergleich Prävalenz eGFR < 90 ml/min/1,73m² CVSS vs. GHS

Nachstehende Abbildung 18 zeigt die Prävalenz einer reduzierten eGFR in den Stichproben der CVSS und GHS in Abhängigkeit des Alters. In beiden Gruppen zeigt sich eine ansteigende Prävalenz mit zunehmendem Alter der Probanden.

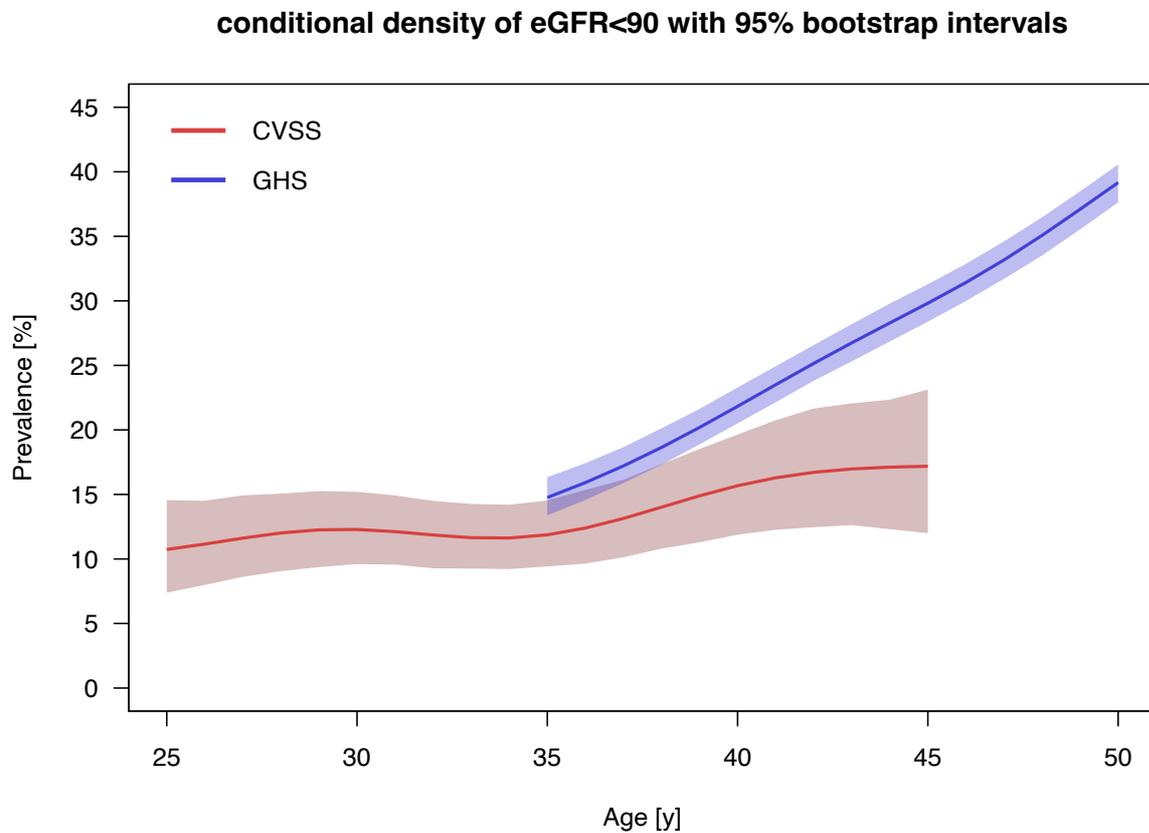


Abbildung 18: Altersabhängige Prävalenz eGFR < 90 ml/min/1,73m² CVSS vs. GHS

5.2.2.2 Vergleich der Prävalenz eines uACR ≥ 30 mg/g

Die Prävalenz eines Albumin-Kreatinin-Quotienten (uACR) ≥ 30 mg/g beträgt in der CVSS-Stichprobe 31,6 %, in der GHS-Stichprobe liegt die Prävalenz bei 26,3 %. Diese Ergebnisse beziehen sich auf die nach Alter und Geschlecht gewichteten Stichproben. Bei einem Signifikanzniveau von 5 % liegt damit eine signifikant höhere Prävalenz in der Stichprobe der Langzeitüberlebenden im Vergleich zur die Normalbevölkerung repräsentierenden GHS-Stichprobe vor.

Ein Albumin-Kreatinin-Quotient (uACR) > 300 mg/g ist insgesamt selten und unterscheidet sich bezüglich der Prävalenz in den beiden Stichproben nicht signifikant.

Auch für einen Grenzwert von 10 mg/g liegt kein signifikanter Unterschied in den Stichproben vor.

uACR (mg/g)	GHS (N = 1299)	CVSS (N = 433)	p-value
≥ 10	71,3 % (N = 909)	76,1 % (N = 325)	0,060
≥ 30	26,3 % (N = 335)	31,6 % (N = 135)	0,034
> 300	0,4 % (N = 5)	0,7 % (N = 3)	0,42

Tabelle 7: Vergleich Prävalenz Albumin-Kreatinin-Quotienten ≥ 30 mg/g CVSS vs. GHS

Abbildung 19 zeigt die altersabhängige Prävalenz eines Albumin-Kreatinin-Quotienten (uACR) ≥ 30 mg/g in beiden Stichproben. Das Alter ist auf der X-Achse aufgetragen, die relative Häufigkeit, die der Prävalenz in % entspricht, wird auf der Y-Achse dargestellt. Die relative Häufigkeit liegt in jedem untersuchten Alter in der CVSS-Stichprobe über der Prävalenz in der Stichprobe der GHS.

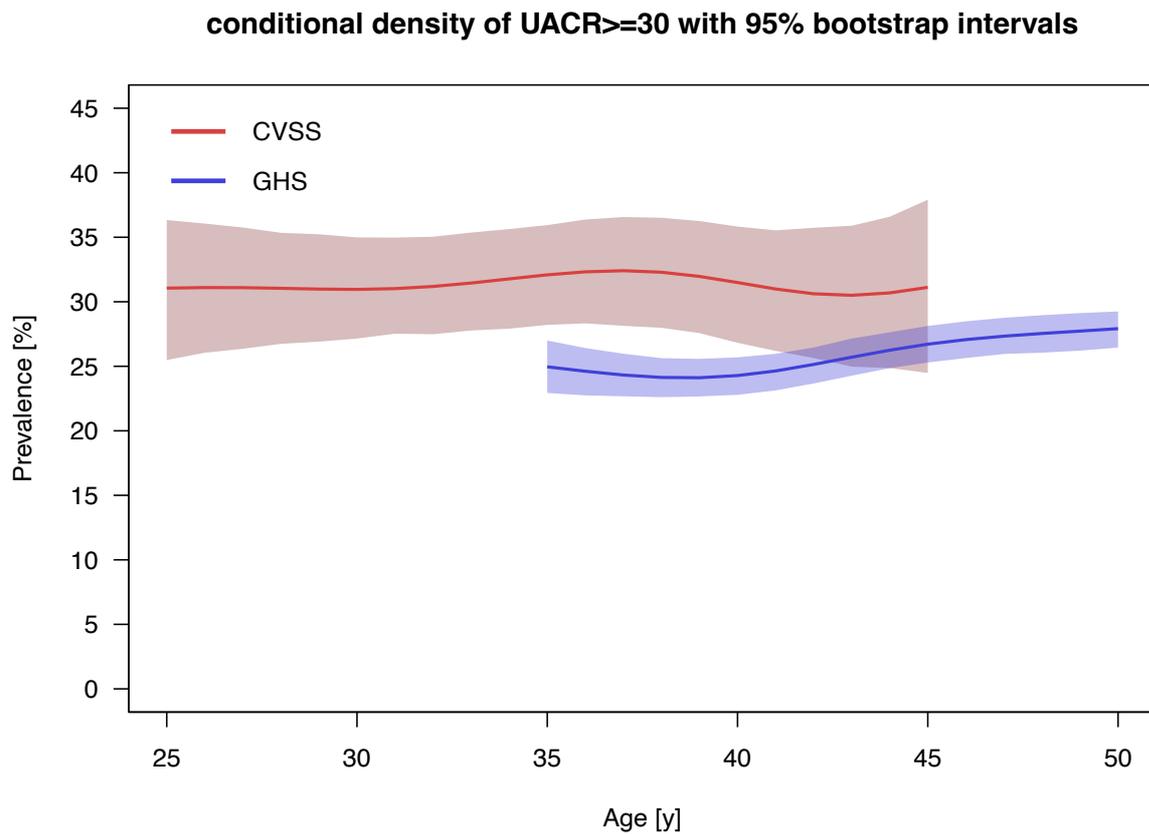


Abbildung 19: Altersabhängige Prävalenz uACR ≥ 30 mg/g CVSS vs. GHS

5.2.3 Prävalenz eines uACR \geq 30 mg/g nach Subgruppen

Zur Bearbeitung der dritten Fragstellung wurden Prävalenzen eines uACR \geq 30 mg/g in verschiedenen Subgruppen beschrieben.

5.2.3.1 Prävalenz nach Diagnosen

Nachstehende Tabelle stellt die relativen sowie absoluten Häufigkeiten eines Albumin-Kreatinin-Quotienten \geq 30 mg/g in den verschiedenen Diagnosegruppen in der untersuchten Gesamtstichprobe sowie aufgeteilt nach Geschlecht dar.

Daten sind für 846 Studienteilnehmer verfügbar, davon sind 458 Probanden männlich und 388 weiblich. Für N = 79 Probanden liegen keine verwertbaren Daten vor.

Patienten mit Nierentumoren zeigen in der vorliegenden Stichprobe mit 48 % (N = 36) am häufigsten eine Albuminurie. Darauf folgen die seltener in der Stichprobe vorhandenen Knochentumore mit einer Albuminurie-Prävalenz von 42,2 % (N = 19). Patienten mit Leukämien, die die häufigste maligne Tumorentität im Kindesalter darstellen, präsentieren in 29,9 % (N = 112) der Fälle eine Albuminurie. In der Subgruppe der ZNS-Tumore zeigen nur 24,5 % (N = 26) einen uACR \geq 30 mg/g.

In allen Diagnosegruppen zeigt sich eine höhere relative Häufigkeit eines uACR \geq 30 mg/g bei weiblichen Probanden. Es zeigt sich bei 43,6 % (N = 169) der 388 untersuchten Frauen und bei 21,8 % (N = 100) der 458 Männer eine Albuminurie. Die absolute Zahl der weiblichen Probanden liegt in 6 von 8 Diagnosegruppen unter der der männlichen Studienteilnehmer. In der Stichprobe der Nierentumore (Women N = 46; Men N = 29) sowie der Keimzelltumore (Women N = 13; Men N = 10) sind absolut mehr Frauen in der Stichprobe vorhanden.

ICCC3	uACR \geq 30 mg/g			Available absolute frequency N		
	Men	Women	Total	Men	Women	Total
Leukaemias	18,7 % (N = 36)	41,8 % (N = 76)	29,9 % (N = 112)	193	182	375
Lymphomas	21,9 % (N = 14)	37,0 % (N = 10)	26,4 % (N = 24)	64	27	91
CNS tumours	17,5 % (N = 10)	32,7 % (N = 16)	24,5 % (N = 26)	57	49	106
Neuroblastoma	17,6 % (N = 6)	44,1 % (N = 15)	30,9 % (N = 21)	34	34	68
Renal tumours	37,9 % (N = 11)	54,3 % (N = 25)	48,0 % (N = 36)	29	46	75
Bone tumours	33,3 % (N = 10)	60,0 % (N = 9)	42,2 % (N = 19)	30	15	45
Soft tissue sarcoma	26,8 % (N = 11)	63,6 % (N = 14)	39,7 % (N = 25)	41	22	63
Germ cell tumours	20,0 % (N = 2)	30,8 % (N = 4)	26,1 % (N = 6)	10	13	23
Total	21,8 % (N = 100)	43,6 % (N = 169)	31,8 % (N = 269)	458	388	846
Missings				41	38	79

Tabelle 8: Prävalenz nach Diagnosen

5.2.3.2 Prävalenz nach Therapiemodalität

Tabelle 9 zeigt relative und absolute Häufigkeiten eines uACR ≥ 30 mg/g geordnet nach Therapiemodalität in der Gesamtstichprobe sowie für männliche und weibliche Probanden. Von 781 Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, haben 257 (= 32,9 %) einen uACR ≥ 30 mg/g. Ohne Chemotherapie liegt die Prävalenz bei 25,8 % (N = 24).

In den Subgruppen der Probanden, die Bestrahlung erhalten oder nicht erhalten haben, zeigt sich bezüglich der relativen Häufigkeiten einer Albuminurie ein geringerer Unterschied. In der Gruppe „Radiation Yes“ tritt in 31,7 % (N = 149) eine Albuminurie auf, in der Gruppe „Radiation No“ in 32,0 % (N = 122) der Fälle.

In dieser Subgruppenanalyse zeigt sich wie bei den Diagnosen eine höhere Prävalenz eines uACR ≥ 30 mg/g bei Frauen. Die absolute Zahl der männlichen Probanden (Chemotherapy N = 469; Radiation N = 462) liegt höher als die der weiblichen (Chemotherapy N = 405; Radiation N = 389). Probanden mit fehlenden Daten (Chemotherapy N = 51; Radiation N = 74) werden nicht berücksichtigt.

		uACR ≥ 30 mg/g			Available absolute frequency N		
Treatment		Men	Women	Total	Men	Women	Total
Chemotherapy	Yes	22,8 % (N = 95)	44,4 % (N = 162)	32,9 % (N = 257)	416	365	781
	No	18,9 % (N = 10)	35,0 % (N = 14)	25,8 % (N = 24)	53	40	93
	Total				469	405	874
Missings					30	21	51
Radiation	Yes	22,7 % (N = 58)	42,3 % (N = 91)	31,7 % (N = 149)	255	215	470
	No	21,7 % (N = 45)	44,3 % (N = 77)	32,0 % (N = 122)	207	174	381
	Total				462	389	851
Missings					37	37	74

Tabelle 9: Prävalenz nach Therapiemodalität

5.2.3.3 Prävalenz nach Substanzklasse der Chemotherapie

In Tabelle 10 wird das Auftreten eines erhöhten uACR nach Behandlung mit unterschiedlichen Chemotherapeutika aufgezeigt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung liegt die Prävalenz ungeachtet der in die Auswertung einbezogenen, verabreichten Substanzklasse in jeder Subgruppe zwischen 30,9 % und 42,7 %. Die höchste relative Häufigkeit findet sich bei den Patienten, die Platinderivate erhalten haben (42,7 %), gefolgt von den Probanden, die eine Therapie mit Ifosfamid erhalten haben (33,3 %). Die niedrigste relative Häufigkeit (30,9 %) eines uACR \geq 30 mg/g zeigt sich bei Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden.

Auch in dieser Analyse ist in jeder Subgruppe die Prävalenz bei weiblichen Studienteilnehmern höher als bei männlichen.

Chemotherapeutic agents		uACR \geq 30 mg/g			Available absolute frequency N		
		Men	Women	Total	Men	Women	Total
Anthracyclines	Yes	22,0 % (N = 81)	44,1 % (N = 134)	31,9 % (N = 215)	369	304	673
	No	20,3 % (N = 24)	37,9 % (N = 39)	28,5 % (N = 63)	118	103	221
	Total				487	407	894
Missings					12	19	31
Cyclophosphamide	Yes	19,3 % (N = 59)	44,4 % (N = 115)	30,9 % (N = 174)	305	259	564
	No	24,9 % (N = 47)	41,5 % (N = 68)	32,6 % (N = 115)	189	164	353
	Total				494	423	917
Missings					5	3	8

Tabelle 10: Prävalenz nach Substanzklassen der Chemotherapeutika

Ifosfamide	Yes	26,4 % (N = 29)	45,9 % (N = 28)	33,3 % (N = 57)	110	61	171
	No	20,1 % (N = 77)	42,8 % (N = 155)	31,1 % (N = 232)	384	362	746
	Total				494	423	917
Missings					5	3	8
Platinum analoga							
Platinum analoga	Yes	32,6 % (N = 14)	52,2 % (N = 24)	42,7 % (N = 38)	43	46	89
	No	20,4 % (N = 92)	42,2 % (N = 159)	30,3 % (N = 251)	451	377	828
	Total				494	423	917
Missings					5	3	8
Vincaalcaloids							
Vincaalcaloids	Yes	22,3 % (N = 78)	44,6 % (N = 141)	32,9 % (N = 219)	349	316	665
	No	19,3 % (N = 28)	39,3 % (N = 42)	27,8 % (N = 70)	145	107	252
	Total				494	423	917
Missings					5	3	8

Fortsetzung Tabelle 11: Prävalenz nach Substanzklassen der Chemotherapeutika

5.2.4 Assoziation der Einflussvariablen und der Zielvariablen uACR \leq/\geq 30 mg/g

Um gemäß der dritten Fragstellung den Zusammenhang der Einflussvariablen und der Zielvariablen uACR zu bestimmen, wird ein Poisson Regression Modell verwendet. Bei der Zielvariablen handelt es sich um ein binäres Merkmal: uACR $<$ 30 mg/g oder uACR \geq 30 mg/g. Als Einflussvariablen werden Geschlecht, Alter, Diagnose und Therapiemodalität herangezogen. Auch wird der Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Zur Einordnung des Zusammenhangs werden Prevalence Ratios (PR) und Robust Confidence Intervals (CI) berechnet.

5.2.4.1 Assoziation mit Alter, Geschlecht, Diagnose und Therapiemodalität

Für diese Auswertung kann eine Stichprobe von N = 781 Studienteilnehmern verwendet werden. Probanden mit fehlenden Daten (N = 144) werden nicht berücksichtigt.

Das Prevalence Ratio (PR) für die Einflussvariable Geschlecht beträgt 1,940 (95 % CI 1,569–2,398). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einflussvariablen Geschlecht und der Zielvariablen uACR \geq 30 mg/g ($p < 0,0001$). Für das Alter kann keine signifikante Assoziation festgestellt werden.

Bezüglich der Diagnose kann eine signifikante Assoziation für Nierentumore ($p = 0,0049$), für Knochentumore ($p = 0,034$) sowie für Weichteilsarkome ($p = 0,024$) festgestellt werden. Das Prevalence Ratio liegt für Nierentumore mit 1,543 (95 % CI 1,140–2,087) am höchsten. Das PR für Knochentumore ergibt 1,528 (95 % CI 1,033–2,260) und für Weichteilsarkome 1,461 (95 % CI 1,050–2,031). Für die anderen Entitäten kann keine signifikante Assoziation mit einem uACR \geq 30 mg/g festgestellt werden.

In der Untersuchung des Zusammenhangs verschiedener Therapiemodalitäten mit einem erhöhten uACR kann weder für Bestrahlung noch für Chemotherapie ein signifikanter Zusammenhang mit einem uACR \geq 30 mg/g gezeigt werden.

Auch für einzelne chemotherapeutische Substanzklassen ist keine signifikante Assoziation festzustellen (vergleiche 9.2).

	N	PR	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value
uACR ≥ 30 mg/g ~	781				
Intercept		0,129	0,077	0,218	< 0,0001
Sex		1,940	1,569	2,398	< 0,0001
Age (10y)		1,016	0,828	1,247	0,88
Lymphomas vs. Leukaemias		1,037	0,714	1,505	0,85
CNS tumours vs. Leukaemias		1,301	0,833	2,031	0,25
Neuroblastoma vs. Leukaemias		1,093	0,730	1,636	0,67
Renal tumours vs. Leukaemias		1,543	1,140	2,087	0,0049
Bone tumours vs. Leukaemias		1,528	1,033	2,260	0,034
Soft tissue sarcoma vs. Leukaemias		1,461	1,050	2,031	0,024
Germ cell tumours vs. Leukaemias		0,918	0,459	1,837	0,81
Radiotherapy		0,964	0,783	1,187	0,73
Chemotherapy		1,636	0,999	2,680	0,051
Missings	N = 144				

Tabelle 12: Assoziation uACR ≥ 30 mg/g mit Alter, Geschlecht, Diagnose und Therapiemodalität

5.2.4.2 Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Eine Stichprobe von N = 905 Probanden kann für die Untersuchung der Assoziation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und einem uACR ≥ 30 mg/g herangezogen werden. Für 20 Fälle liegen keine verwertbaren Daten vor. Eine signifikante Assoziation zeigt sich für die unabhängige Variable Bluthochdruck (PR = 1,269; 95 % CI 1,014–1,588; p = 0,037) sowie für Fettleibigkeit (PR = 0,697; 95 % CI 0,527–0,924; p = 0,012).

	N	PR	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value
uACR ≥ 30 mg/g ~	905				
Intercept		0,226	0,185	0,276	< 0,0001
Sex		2,044	1,665	2,510	< 0,0001
Age (10y)		1,050	0,888	1,243	0,57
Diabetes		1,007	0,529	1,915	0,98
Hypertension		1,269	1,014	1,588	0,037
Smoking		0,975	0,774	1,229	0,83
Obesity		0,697	0,527	0,924	0,012
Dyslipidemia		0,837	0,652	1,074	0,16
Missings	N = 20				

Tabelle 13: Assoziation uACR ≥ 30 mg/g mit kardiovaskulären Risikofaktoren

5.2.5 Assoziation der Einflussvariablen und der Zielvariablen uACR \leq/\geq 10 mg/g

Verwendet man in der Poisson Regression als Zielvariable das binäre Merkmal uACR $<$ 10 mg/g oder uACR \geq 10 mg/g, so zeigen sich bei einem Großteil der gleichen Einflussvariablen Assoziationen. Die ermittelten Prevalence Ratios differieren (vergleiche 9.2.3). Nierentumore ($p < 0,0001$) sowie Knochentumore ($p = 0,034$) zeigen auch bei einem Grenzwert von 10 mg/g Assoziationen. Für Weichteilgewebssarkome kann bei einem Grenzwert von 10 mg/g keine Assoziation festgestellt werden ($p = 0,44$). Für Chemotherapie und Bestrahlung werden bei beiden gewählten Grenzwerten keine Assoziationen aufgezeigt. Vincaalkaloide als chemotherapeutische Substanzklasse weisen eine Assoziation mit einem uACR \geq 10 mg/g auf (PR = 1,227; 95 % CI 1,104–1,362; $p = 0,00014$). Die Einflussvariable Fettleibigkeit zeigt Assoziationen für beide Grenzwerte, Bluthochdruck nur bei einem Grenzwert von 30 mg/g (PR = 1,269; 95 % CI 1,014–1,588; $p = 0,037$) und Diabetes nur bei einem Grenzwert von 10 mg/g (PR = 1,268; 95 % CI 1,120–1,436; $p = 0,00018$).

5.3 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

5.3.1 Höhere Prävalenz einer Albuminurie (uACR \geq 30 mg/g) bei Langzeitüberlebenden im Vergleich zur Normalbevölkerung

Die vorliegende Arbeit zeigt eine signifikant höhere Prävalenz einer Albuminurie bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter als in der Normalbevölkerung ($p = 0,034$). Die Prävalenz eines Urin-Albumin-Kreatinin-Quotienten (uACR) \geq 30 mg/g in der Stichprobe der Langzeitüberlebenden liegt bei 31,6 %. In der alters- und geschlechts-gematchten GHS-Stichprobe zeigt sich eine Prävalenz von 26,3 %.

5.3.2 Assoziationen mit dem Vorliegen einer Albuminurie (uACR \geq 30 mg/g)

Über Regressionsanalysen können mehrere mit einer Albuminurie assoziierte Einflussfaktoren identifiziert werden. Einen Einflussfaktor stellt das Geschlecht (PR = 1,940; 95 % CI 1,569–2,398; $p < 0,0001$) dar. Weitere in der vorliegenden Auswertung ermittelte Einflussfaktoren sind aus dem Bereich der Tumorentitäten Nierentumore (PR 1,543; 95 % CI 1,140–2,087; $p = 0,0049$), Knochentumore (PR = 1,528; 95 % CI 1,033–2,260; $p = 0,034$) sowie Weichteilgewebssarkome (PR = 1,461; 95 % CI 1,050–2,031; $p = 0,024$). Bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren bestehen Assoziationen für Bluthochdruck (PR = 1,269; 95 % CI 1,014–1,588; $p = 0,037$) und Fettleibigkeit (PR = 0,837; 95 % CI 0,652–1,074; $p = 0,012$). Chemotherapie und Radiotherapie als Einflussvariablen weisen keine signifikante Assoziation auf.

5.3.3 Überlappende Einflussfaktoren bei Heranziehen eines Cut-offs von uACR \geq 10 mg/g

Unter Verwendung eines Grenzwerts von 10 mg/g für eine Albuminurie zeigen sich ebenfalls assoziierte Einflussfaktoren. Das Geschlecht ist signifikant mit dem Vorliegen einer Albuminurie \geq 10 mg/g assoziiert (PR = 1,211; 95 % CI 1,119–1,310; $p < 0,0001$), ebenso wie Nierentumore (PR = 1,268; 95 % CI 1,174–1,369; $p < 0,0001$) und Knochentumore (PR = 1,167; 95 % CI 1,012–1,345; $p = 0,034$). Bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren bestehen Assoziationen für Fettleibigkeit (PR = 0,841; 95 % CI 0,754–0,939; $p = 0,0020$) und Diabetes (PR = 1,268; 95 % CI 1,120–1,436; $p = 0,00018$), nicht aber für Bluthochdruck (PR = 1,069; 95 % CI 0,978–1,168; $p = 0,14$). Chemotherapie und Radiotherapie als Einflussvariablen weisen keine signifikante Assoziation auf.

6 Diskussion

6.1 Diskussion methodischer Aspekte

Im folgenden Abschnitt werden der Aufbau der CVSS-Studie, die Durchführung der Untersuchungen sowie die statistische Auswertung der Ergebnisse beleuchtet und diskutiert.

6.1.1 Repräsentativität der Stichprobe

Die CVSS-Stichprobe umfasst 1002 Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Durch den großen Stichprobenumfang ist eine gute statistische Repräsentativität möglich. In der bestehenden Literatur zu vergleichbaren Fragestellungen sind kleinere Stichproben beziehungsweise kürzere Follow-up-Zeiten untersucht worden [64, 70].

Die Einschlusskriterien der CVSS erlauben bezüglich der Diagnosen eine hohe Repräsentativität, da lediglich die Diagnosen Morbus Hodgkin, Wilms-Tumor mit Diagnosestellung im Jahr 1990 und Zweitmalignome ausgeschlossen wurden. Die relativen Häufigkeiten der ICC3-Diagnosegruppen unterscheiden sich zum Teil von den im Deutschen Kinderkrebsregister erfassten Zahlen (Leukämien CVSS 44,1 % vs. Jahresbericht DKKR 29,7 %), dennoch sind in beiden Fällen Leukämien die häufigste Diagnosegruppe und auch die Verteilung der weiteren Diagnosen deckt sich weitgehend mit der Verteilung in den Jahresberichten des DKKR [1].

Durch die multizentrische Organisation der Studie ist eine überregionale Datenerfassung innerhalb Deutschlands gegeben.

In der CVSS-Stichprobe finden sich mehr männliche als weibliche Studienteilnehmer (53,9 % vs. 46,1 %). Dies entspricht beinahe der tatsächlichen Geschlechtsverteilung bezüglich maligner Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland (55,7 % vs. 44,3 %) [1].

Auch bezüglich der Verteilung des Alters zum Diagnosezeitpunkt entsprechen die CVSS-Daten annähernd den im Jahresbericht des DKKR veröffentlichten Zahlen aus dem Jahr 2019. Hierbei muss allerdings in der Ergebnisdarstellung berücksichtigt werden, dass die Altersgruppen unterschiedlich zusammengefasst wurden und das maximal eingeschlossene Alter in der CVSS-Stichprobe bei 14 Jahren liegt. Im epidemiologischen Bericht des DKKR wurden Jugendliche bis 17 Jahre berücksichtigt [1].

Dennoch ist eine Verzerrung durch die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien nicht ausgeschlossen. Es ist möglich, dass durch die ausbleibende Berücksichtigung bereits verstorbener Patienten in der CVSS-Auswertung ein Survival-Bias besteht. Außerdem kann eine fehlende Teilnahme an der Studie im Rahmen schwerer körperlicher und psychischer Erkrankungen sowie der Ausschluss von Hodgkin-Lymphomen und im Jahr 1990 diagnostizierter Wilms-Tumore zu einer Verzerrung im Sinne einer Unterrepräsentation dieser Gruppen führen (vergleiche 4.1.2.1).

Insgesamt ist die CVSS-Stichprobe als repräsentative Stichprobe für Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter in Deutschland zu bewerten.

6.1.2 Durchgeführte Untersuchungen und erfasste Merkmale

Die durchgeführten Tests und Untersuchungen erfolgten, wie unter 4.1.4 ausführlich dargestellt, im Rahmen eines hochstandardisierten Programms, begleitet durch geschultes Personal des Studienzentrums der Universitätsmedizin Mainz. Die ergänzende Therapiedatenerfassung erfolgte retrospektiv durch geschulte Doktoranden und Studienmitarbeiter. Hierbei wurden Daten aus medizinischen Akten in Papierform oder aus Mikrofilmarchiven gewonnen. Lückenhafte Dokumentation, verblasste oder nicht leserliche Schrift, das Fehlen von Therapieübersichtsplänen und unvollständige Übertragung in Filmarchive bei der Datenerfassung führten zu fehlenden Daten, die in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Fehlende Daten konnten zum Teil anhand der Behandlungsprotokolle durch Intention-to-Treat Therapiedaten ergänzt werden. In diesem Zusammenhang lässt sich eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausschließen [76]. Außerdem wurde bei der für diese Auswertung relevanten Therapiedatenerfassung lediglich binär das Vorhandensein oder Fehlen einer Chemotherapie oder Bestrahlung oder beider Therapien erfasst. Die Art der Bestrahlung sowie Dosierungen wurden nicht berücksichtigt. Dies hätte eine differenziertere Betrachtung des Auftretens einer Nierenfunktionsstörung ermöglicht [6].

6.1.3 Vergleichbarkeit mit der GHS-Stichprobe

Die CVSS-Studie zeichnet sich durch die große Stichprobe Langzeitüberlebender unterschiedlicher Entitäten und langer Follow-up-Zeit sowie durch die gute Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus der GHS-Studie aus. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass Probanden in den beiden Studien das gleiche hochstandardisierte Untersuchungsprogramm in demselben Studienzentrum durchlaufen haben. Um auch eine Vergleichbarkeit bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung der beiden Stichproben zu erzielen, wurde ein statistisches Matching vorgenommen (vergleiche 4.4).

6.1.4 Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden die eGFR nach CKD-EPI-Formel und der Albumin-Kreatinin-Quotient (uACR) herangezogen. Beide Parameter werden in den Leitlinien zur Evaluierung der Chronischen Niereninsuffizienz empfohlen [49].

Die CKD-EPI-Formel errechnet die eGFR mit hoher Präzision. Dabei erweist sich die CKD-EPI-Formel im Vergleich zur MDRD-Formel als genauer, vor allem im Bereich höherer GFR-Werte (vergleiche Abbildung 20) [74, 77, 78].

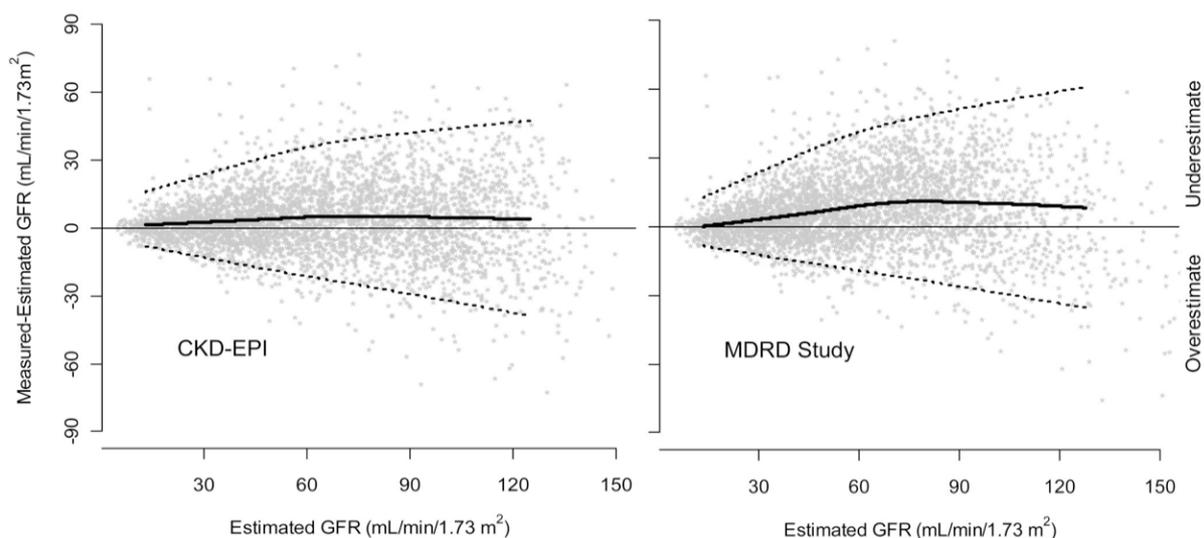


Abbildung 20: Vergleich der CKD-EPI-Formel mit der MDRD-Formel [74]

Die Bestimmung des uACR im Spontanurin ist gut geeignet zur Einschätzung der Albuminurie und entspricht annähernd der Albuminurie im 24-Stunden-Sammelurin (vergleiche 2.3.1).

Bei der Interpretation der Nierenfunktionsparameter in der vorliegenden Studie muss berücksichtigt werden, dass die Messung der Parameter für jedes Individuum nur zu einem Zeitpunkt stattgefunden hat, im Sinne einer Punktprävalenz. Die Definition einer chronischen Niereninsuffizienz allerdings bezieht sich auf einen Zeitraum von mindestens drei Monaten. Dies ist als Schwäche der vorliegenden Auswertung zu werten. Dennoch ist eine Aussage zur Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Messung möglich [49].

Die Grenzwerte für die eGFR und die Albuminurie, die für ein erhöhtes Risiko für chronisches oder progredientes Nierenversagen sprechen, sind in der Literatur nicht eindeutig festgelegt. Die Interdisziplinäre S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin empfiehlt für die Risikobeurteilung einer Albuminurie einen oberen Grenzwert von 30 mg/g Kreatinin und für die eGFR einen Wert von $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bei einem Alter von bis zu 60 Jahren. Dies deckt sich nicht mit den Kriterien für eine chronische Niereninsuffizienz, die eine eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ voraussetzen und eine eGFR $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nur als erniedrigt im Vergleich zur Normalbevölkerung interpretieren. Bei der vorliegenden Auswertung kann eine Überschätzung der Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung also nicht ausgeschlossen werden, obwohl die beschriebenen Grenzwerte aktuell diskutiert werden, da sie Nierenfunktionsstörungen erst in fortgeschrittenen Stadien aufdecken [49, 52, 61]. Auch hätte eine Cystatin-C-basierte Bestimmung der Nierenfunktion womöglich eine höhere Präzision erlaubt [80, 81].

6.1.5 Statistische Auswertung

Der groß angelegte Stichprobenumfang sowie das hochstandardisierte Untersuchungsprogramm erlauben eine verlässliche statistische Auswertung der Ergebnisse. Die Datenerhebung erfolgte durch geschultes Personal, welches standardisiert Untersuchungsprogramme mit den Probanden durchlaufen hat sowie unabhängig von den auswertenden Instanzen gearbeitet hat. Eine statistische Vergleichbarkeit der Stichproben wird durch das alters- und geschlechtsbezogene Matching erreicht und ist zusätzlich durch das identische Untersuchungsprogramm in beiden Gruppen mit den identischen Merkmalen gegeben. Die Verwendung multivariabler Regressionsmodelle zur Darstellung von Assoziationen der Einflussvariablen auf die Zielvariable uACR ist als Stärke der vorliegenden Auswertung zu betrachten.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse entsprechend der Fragestellungen diskutiert.

6.2.1 Prävalenz von Nierenfunktionseinschränkungen bei Langzeitüberlebenden und Vergleich mit der Normalbevölkerung

Die Prävalenz der Nierenfunktionseinschränkungen bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sowie der Vergleich der Daten mit den Daten aus der GHS-Studie wird im Folgenden sowohl für die Parameter eGFR als auch Albuminurie diskutiert.

6.2.1.1 eGFR < 90 ml/min/1,73m²

In der vorliegenden Auswertung zeigten 13,2 % von 920 Probanden eine eGFR < 90 ml/min/1,73m², damit liegt sie innerhalb der in der Literatur beschriebenen breiten Spannweite von Prävalenzen einer reduzierten eGFR zwischen 4,5 % und 34,4 % [17, 23, 25, 63, 82, 83].

Dieser großen Spannweite können vielfältige Ursachen zugrunde liegen.

Erstens variieren die Follow-up-Zeiten in der Literatur stark (mindestens 1 Jahr bis 35 Jahre nach Diagnosestellung) und sind in den meisten Fällen kürzer als in der vorliegenden Stichprobe. Zweitens sind die untersuchten Stichproben meistens deutlich kleiner und stellen zum Teil Subgruppenanalysen (nach Diagnosen oder Therapien) dar [17, 23, 25, 63, 82, 83]. In der CVSS-Studie ist die mediane Zeit seit Diagnosestellung mit 28,1 Jahren vergleichsweise lang. 84,2 % der Probanden weisen eine Follow-up-Zeit von ≥ 25 Jahren auf. Dadurch wird eine Aussage über die lange Zeit nach überlebter Krebserkrankung bestehenden Nierenfunktionseinschränkungen möglich ohne akute Nebenwirkungen zu erfassen.

Mudi et al. zeigten in einer monozentrischen Studie mit deutlich kleinerem Stichprobenumfang (N = 130) eine Prävalenz einer eGFR < 90 ml/min/1,73m² von 17,7 %, bei einer medianen Follow-up-Zeit von 2 Jahren [23]. In einer iranischen Kohorte lag die Prävalenz nur bei 7,5 % [63]. In der 2009 von Oberlin et al. publizierten Studie weisen 21,5 % eine abnorme eGFR nach Ifosfamid-Therapie auf (mediane Follow-up-Zeit 10 Jahre) [25].

Nur in wenigen Studien wurden mit der CVSS vergleichbare Stichproben mit großem Umfang, verschiedenen Entitäten und Therapien sowie lang angelegter Follow-up-Zeiträume zur Untersuchung der Nierenfunktion durchgeführt. Für einen Zeitraum von im Median 12,1 Jahren nach Diagnosezeitpunkt haben Knijnenburg et al. in einer großen niederländischen Kohorte (N = 1442) eine vergleichsweise niedrige Prävalenz einer reduzierten eGFR mit 4,5 % beschrieben [25].

Die Follow-up-Zeit scheint einen erheblichen Einfluss auf das Vorliegen von Nierenfunktionseinschränkungen zu haben [82]. Nierenfunktionsstörungen nach Krebserkrankung sind laut einer longitudinalen Auswertung von Mulder, Knijnenburg et al. persistent und über die Zeit bis zu 35 Jahren sogar progredient [26]. Dies erklärt allerdings nicht die vergleichsweise niedrigen Prävalenzen einer reduzierten GFR in der niederländischen Kohorte sowie in der vorliegenden CVSS-Stichprobe.

Ein Erklärungsansatz hierfür ist die Tatsache, dass unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der (e)GFR angewendet wurden. Vor allem bei kürzeren Follow-up-Zeiträumen und damit verbunden häufig jüngeren Probanden, kam zum Teil die Schwartz-Formel zur

Errechnung der eGFR bei pädiatrischen Probanden zum Einsatz [23, 25, 82, 83]. Es hat sich gezeigt, dass mit dieser Formel zum Teil erheblich von den CKD-EPI-Werten abweichende Werte errechnet werden [26]. Andere verwendete Formeln sind beispielsweise die MDRD-Formel sowie die Cockcroft-Gault-Formel [17, 82]. Diese Formeln unterscheiden sich deutlich in Bezug auf die errechneten Werte sowie die Präzision der Schätzung (vergleiche 6.1.4) [49, 84].

Weitere Erklärungsansätze sind die unterschiedlichen Studienpopulationen und Unterschiede bezüglich der verwendeten Therapieprotokolle.

Außerdem ist die GFR per se zwar der am häufigsten genutzte Marker, aber andere Marker können früher auf Schäden der Niere hinweisen. Albuminurie wird als frühester Marker für glomeruläre Schäden betrachtet, der auch früher auftreten kann als eine Reduktion der GFR [49].

Interessant ist, dass sich für die $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ reduzierte eGFR kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur alters- und geschlechts-gematchten GHS-Stichprobe zeigt. Signifikant ist der Unterschied zwischen beiden Stichproben für eine eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Aufgrund der geringen absoluten Zahl Betroffener ist diesbezüglich eine statistisch valide Aussage allerdings schwierig und wird in der vorliegenden Analyse vernachlässigt.

In der Studie von Dekkers et al. wurde für die gesamte Stichprobe (N = 763) nach medianem Follow-up von 18 Jahren ebenfalls keine signifikant unterschiedliche eGFR im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beschrieben. Terminale Niereninsuffizienz trat bei Überlebenden nach Krebserkrankung dreimal häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Für verschiedene Subgruppen hingegen, abhängig von der erhaltenen Therapie, wurden signifikant niedrigere glomeruläre Filtrationsraten festgestellt [17].

Für die Interpretation des fehlenden signifikanten Unterschieds sind mehrere Faktoren zu bedenken. Wegen des langen Beobachtungszeitraums ist eine mögliche Reversibilität krankheits- und therapieassoziiertter Nierenschäden nicht auszuschließen. Allerdings sind diesbezügliche Aussagen, wie unter Punkt 6.2.2 diskutiert, schwierig zu treffen. Weiterhin bedeutet ein fehlender signifikanter Unterschied nicht, dass nicht ein erheblicher Anteil Langzeitüberlebender von einer Nierenfunktionseinschränkung betroffen ist. Zunächst ist es möglich, dass durch die einmalige Datenerhebung im Sinne einer Punktprävalenz Betroffene unerfasst bleiben. Außerdem ist eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion ein epidemiologisch häufig vorkommendes Krankheitsbild [55, 85, 86].

Auch ein Selektionsbias, der zur Unterschätzung der Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen führen kann, ist möglich. Erstens wurden Rezidive aus der Analyse gänzlich ausgeschlossen. Zweitens kann es sein, dass schwer erkrankte Probanden

aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen seltener zur Untersuchung erschienen sind, wengleich hierfür auch andere gesundheitliche Beeinträchtigungen als Nierenfunktionseinschränkungen ursächlich sein können. Denn Nierenfunktionseinschränkungen präsentieren sich häufig lange asymptomatisch und können nur laborchemisch erkannt werde. Erst in fortgeschrittenen Stadien wird die Niereninsuffizienz klinisch auffällig [48].

6.2.1.2 Albuminurie (uACR \geq 30 mg/g)

Mit Blick auf die Albuminurie ergeben sich andere Resultate. Für die uACR besteht im Vergleich zur GHS-Stichprobe eine signifikant höhere Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung mit 31,5 % aus 917 Probanden in der CVSS-Stichprobe. Damit liegt sie höher als in anderen Studien, die die Albuminurie oder Proteinurie bei Langzeitüberlebenden untersucht haben und es kommt der Albuminurie eine entscheidende Rolle für die Einschätzung nierenbezogener Langzeitfolgen nach Krebserkrankung zu [23-25].

Knijenburg et al. stellten bei 14,5 % der Probanden eine Albuminurie fest und damit bei einem deutlich geringeren prozentualen Anteil als in der CVSS-Stichprobe. Dennoch konnte auch in der niederländischen Kohorte ein größerer Anteil einer Albuminurie als in der Normalbevölkerung gezeigt werden [25, 87]. Arjmandi-Rafsanjani et al. haben bei kleinerem Stichprobenumfang nur in 7,2 % der untersuchten Fälle eine Proteinurie nachgewiesen, Oberlin et. al bei 11,3 % [63, 82]. In der Stichprobe von Bardi et al. wurde Proteinurie als Nierenfunktionsparameter bei Überlebenden mit kürzerem Follow-up von mindestens vier Jahren untersucht und auch hier ergab sich ein relevanter Anteil mit 30 von 115 betroffenen Probanden. Allerdings zeigte sich in dieser Studie in 20 Fällen eine vollständige Reversibilität der Proteinurie innerhalb von zwölf Monaten [24].

Dieser Umstand unterstreicht eine bereits unter 6.1.4 diskutierte Schwachstelle der CVSS-Studie, die auf der einmaligen Messung der Biomarker beruht und damit keine Unterscheidung zwischen transienter und persistierender Albuminurie beziehungsweise Proteinurie zulässt [88]. So ist bei der Interpretation der Albuminurie eine zu hoch eingeschätzte Prävalenz einer Nierenfunktionseinschränkung nicht auszuschließen.

Weiterführende Untersuchungen der Fälle mit über mehr als zwölf Monate persistierender Proteinurie in der ungarischen Studie ergaben in der Hälfte der Fälle glomeruläre und in der anderen Hälfte der Fälle eine gemischt glomeruläre und tubuläre Proteinurie. Die vorliegende Auswertung lässt aufgrund der ausschließlichen Untersuchung der Albuminurie lediglich eine allgemeine Aussage zu, die aber sowohl die glomeruläre als auch tubuläre Funktion zu umfassen scheint [24, 53, 54].

Ein hoher Anteil von Probanden mit Albuminurie ist auch im Zusammenhang mit dem Zeitraum der Therapiedurchführung erklärbar, der in den meisten Fällen lange zurückliegt (vergleiche Abbildung 14 und Abschnitt 6.2.1.1), woraus ein langer Follow-up-Zeitraum resultiert. Dieses Ergebnis passt zu der Erkenntnis von Oeffinger et al., die eine mit zunehmendem Beobachtungszeitraum steigende Inzidenz von Spätfolgen ohne Erreichen eines Plateaus zeigten [5].

Grundsätzlich sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer Albuminurie in der Literatur vorbeschrieben, die auch in diesem Kontext einen Einfluss haben können. Dies gilt für genetische Faktoren, peripartale Faktoren wie Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht oder kardiovaskuläre Risikofaktoren im Sinne eines Bluthochdrucks, eines Diabetes mellitus Typ 2, des Vorliegens von Übergewicht, Nikotinabusus und hohen Alters (vergleiche 2.3.1). Es ist nicht auszuschließen, dass diese Risikofaktoren bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter die Prävalenz der Albuminurie mit beeinflussen [49, 58-61].

Auch wenn nicht auszuschließen ist, dass der relative Anteil der Probanden mit Albuminurie in der CVSS-Studie die Prävalenz der Nierenfunktionseinschränkungen überschätzt, so ist doch im Vergleich zur GHS-Stichprobe ein signifikant höherer Anteil von Probanden bei den gleichen Untersuchungsbedingungen betroffen (CVSS 31,6 % vs. GHS 26,3 %). Dieses Ergebnis weist auf eine relevante Prävalenz von Nierenfunktionseinschränkungen bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter hin und misst dem Parameter des Albumin-Kreatinin-Quotienten (uACR) einen wichtigen Stellenwert bei.

6.2.2 Risikofaktoren für eine eingeschränkte Nierenfunktion

Um Assoziationen zwischen Einflussvariablen und einem Nierenschaden bei Langzeitüberlebenden darzustellen, wurden Regressionsmodelle verwendet.

6.2.2.1 Einflussvariable Diagnose

In der vorliegenden Auswertung hat sich eine Assoziation von Nierentumoren (PR = 1,543; 95 % CI 1,140–2,087; $p = 0,0049$), Knochentumoren (PR = 1,528; 95 % CI 1,033–2,260; $p = 0,034$) und Weichteilgewebssarkomen (PR = 1,461; 95 % CI 1,050–2,031; $p = 0,024$) mit einer Albuminurie gezeigt.

Abhängig von der malignen Entität sind im Verlauf verschiedene Risiken für chronische Gesundheitsschäden vorbeschrieben. Ein besonders hohes Risiko für Langzeitfolgen haben Überlebende eines malignen Knochentumors, ZNS-Tumors oder eines Morbus Hodgkin [5]. Daten zu entitätsspezifischen Risikofaktoren für eine Nierenfunktionseinschränkung bei Langzeitüberlebenden existieren kaum. Untersucht sind vor allem (subklinische) Nierenfunktionseinschränkungen bei Überlebenden eines Nephroblastoms [15, 16].

6.2.2.2 Einflussvariable Therapiemodalität

Bisher konnten in Studien für einige Therapiemodalitäten Assoziationen mit Nierenfunktionseinschränkungen gezeigt werden. Nephrotoxizität nach Chemotherapie, vor allem mit Ifosfamid und Platinderivaten, ist in der Literatur häufig beschrieben (vergleiche 2.4) [6, 18, 21, 25, 64-66, 82, 89-93].

In der malignitäts- und therapieübergreifenden großen Stichprobe (N > 1000) von Knijnenburg et al. wurde gezeigt, dass eine hohe kumulative Ifosfamid-Dosis, Hoch-Dosis Cyclophosphamid-Therapie und erfolgte Nephrektomie am stärksten mit einer GFR < 90 ml/min/1,73m² assoziiert sind. Weitere assoziierte Parameter waren Platinderivate. Für die Zielvariable Albuminurie konnte nur mit der kumulativen Ifosfamid-Dosis eine Assoziation dargestellt werden, für Carboplatin stellte sich nur im Vergleich zu keiner nephrotoxischen Therapie ein signifikanter Zusammenhang dar [25].

In der Studie von Dekkers et al. wurde eine signifikant niedrigere eGFR bei Patienten nach Therapie mit hoch dosiertem Ifosfamid und hoch dosiertem Cisplatin beschrieben, außerdem nach unilateraler Nephrektomie, abdomineller Bestrahlung und der Kombination aus chirurgischer Therapie und Bestrahlung. Mit dem Vorliegen einer Albuminurie waren die Kombination aus Nephrektomie und abdomineller Bestrahlung sowie hochdosiertes Cisplatin assoziiert [17].

Skinner et al. haben sowohl für Ifosfamid als auch Platinderivate in kleinen Stichproben eine über zehn Jahre persistierende Nephrotoxizität der Substanzen gezeigt. Für Ifosfamid zeigte sich zwar eine Erholung klinisch signifikanter tubulärer Nephrotoxizität, dennoch präsentierten 13 % der Untersuchten eine GFR < 60 ml/min/1,73m² nach zehn Jahren. Für Platinderivate wurde bei 11 % der Untersuchten nach zehn Jahren eine GFR < 60 ml/min/1,73m² beobachtet [65, 66].

Oberlin et al. identifizierten nach zehn Jahren 21,5 % Probanden mit abnormer GFR sowie 12 % mit Proteinurie, wobei die Ifosfamid-Dosis einen entscheidenden Einflussfaktor darstellte. In der mit Ifosfamid therapierten Stichprobe von Loebstein et al. konnten besonders bei Probanden, die von schwerer tubulärer Nephrotoxizität betroffen waren, auch nach fünf Jahren noch zu 44 % Nierenfunktionseinschränkungen nachgewiesen werden [82, 83].

Auch für Nephrotoxizität nach Strahlentherapie gibt es Belege in der Literatur, wobei diese als eher selten eingestuft wird und vor allem bei Zustand nach Nephrektomie oder intensiver Bestrahlung beider Nieren relevant wird [17, 19, 94, 95].

Entgegen der durch die Literatur naheliegenden Erwartung eines signifikanten Einflusses von Chemotherapie und Bestrahlung auf die Nierenfunktion zeigen die Ergebnisse der Auswertung für die CVSS-Stichprobe keine Assoziation zur Nierenfunktion. Dies gilt sowohl für die kontinuierliche Zielvariable der eGFR als auch für die binäre Zielvariable der Albuminurie. Dennoch gibt es in der Chemotherapiegruppe eine höhere Prävalenz einer Albuminurie als in der nicht therapierten Gruppe (31,9 % vs. 28,5 %). In der Gruppe, die Bestrahlung erhalten hat, ist die Prävalenz der Albuminurie etwa gleich zur nicht bestrahlten Gruppe (31,7 % vs. 32,0 %).

Die zum Teil deutlich von der Literatur differierenden Ergebnisse könnten in gewissem Umfang auf die verschiedenen Studienpopulationen und die verschiedenen Therapiekonzepte in unterschiedlichen Ländern und vor allem zu verschiedenen Zeitpunkten zurückzuführen sein. Auch ist ein meist kürzerer Beobachtungszeitraum nach Diagnosezeitpunkt in den bereits vorhandenen Studien ein Erklärungsansatz, ebenso wie eine mögliche Reversibilität therapieassoziiertes Folgeerkrankungen. Aussagen bezüglich der Reversibilität therapieassoziiertes Nephrotoxizität sind schwierig und werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Bardi et al. beobachteten in ihrer Kohorte initial bei 30 Probanden eine Proteinurie, die innerhalb der ersten 12 Monate nach Entdeckung bei 20 Probanden nicht mehr nachgewiesen werden konnte [24]. Mulder et al. zeigten hingegen eine Progredienz von bestehenden Nierenfunktionsstörungen mit zunehmender Beobachtungszeit und reihen sich damit eher in die Beobachtungen aus der US-amerikanischen Childhood Cancer Survivor Study ein, die eine mit den Jahren zunehmende Inzidenz chronischer Gesundheitseinschränkungen bei Langzeitüberlebenden ohne Erreichen eines Plateaus beschrieben haben [5, 26].

Des Weiteren stimmen nicht in allen Studien die untersuchten Nierenfunktionsparameter überein. Beispielweise wurden Elektrolytverschiebungen im Sinne einer Hypomagnesiämie oder Hypophosphatämie in der vorliegenden Arbeit ausgelassen und keine Cystatin-C-basierten Marker angewendet [17, 23-25, 80, 81]. Bereits für die beiden in der CVSS-Stichprobe angewendeten Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion unterscheiden sich die Ergebnisse in Bezug auf die Assoziation mit einigen Chemotherapie-Substanzklassen, da unterschiedliche Komponenten der Nierenfunktion untersucht werden und die Sensitivität der Marker variiert (vergleiche 2.3.1). Je mehr unterschiedliche Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion herangezogen werden, desto schwieriger können Ergebnisse aus verschiedenen Studien miteinander verglichen werden [20].

Außerdem liegt eine Schwäche der vorliegenden Auswertung darin, dass für verschiedene Dosierungen und unterschiedliche Kombinationen der untersuchten Therapien keine Assoziationen berechnet wurden. In vielen vorausgegangenen Studien wurde allerdings

gezeigt, dass Nephrotoxizität auch dosisabhängig oder bei kombinierten Therapieformen auftreten kann [68, 83, 91].

Eine weitere Schwäche besteht in der fehlenden Ermittlung des Einflusses einer chirurgischen Nephrektomie auf die Nierenfunktion, der in der Literatur unterschiedlich hohe Risiken für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung zugewiesen werden [25, 96].

Eine Therapie mit dem Antimetaboliten Methotrexat sowie Knochenmarkstransplantationen wurden in der vorliegenden Auswertung vollständig ausgelassen, obwohl sie die Nierenfunktion relevant beeinflussen können [97, 98].

6.2.2.3 Einflussvariable Geschlecht

In der vorliegenden Analyse zeigt sich eine signifikante Assoziation einer Albuminurie mit der Einflussvariablen Geschlecht (PR = 1,940; 95 % CI 1,569–2,398; $p < 0,0001$). Weibliche Probanden weisen häufiger eine Albuminurie auf als männliche.

Dies ist unter anderem durch den Einfluss der Muskelmasse auf die Kreatininausscheidung zu erklären [99, 100]. Dieser Aspekt ist bereits vorbeschrieben und hat einige Autoren dazu veranlasst, geschlechtsadaptierte Grenzwerte für den uACR zu verwenden [17, 99, 101]. Da die aktuellen KDIGO-Leitlinien zur Evaluierung einer Niereninsuffizienz keine geschlechtsadaptierten Werte verwenden, wurde in dieser Auswertung darauf verzichtet [49]. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Tatsache zu einer Unterschätzung der Nierenfunktion bei weiblichen Probanden beziehungsweise umgekehrt zu einer Überschätzung der Nierenfunktion bei männlichen Probanden führt. Es wäre in diesem Zusammenhang von Interesse, in weiteren Studien die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf eine Albuminurie bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter zu reevaluieren, um gegebenenfalls langfristig die Cut-off-Werte in der Nachsorge entsprechend modifizieren zu können. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass Frauen im Allgemeinen ein höheres Risiko für gesundheitlich relevante Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter aufweisen [2, 5, 7].

6.2.2.4 Einflussvariable kardiovaskulärer Risikofaktor

Bei Betrachtung verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren als Einflussfaktoren für eine Albuminurie zeigt sich in der vorliegenden Auswertung eine Assoziation mit Prevalence Ratio $PR > 1$ ausschließlich für Bluthochdruck ($PR = 1,269$; 95 % CI 1,014–1,588; $p = 0,037$). Diese Assoziation unterstreicht die in der Literatur beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen arterieller Hypertonie und Nierenfunktionsstörung. Bluthochdruck kann sowohl Ursache als auch Folge einer Nierenfunktionsstörung darstellen, in einigen Studien wurde die arterielle Hypertonie als Ausdruck einer Nierenfunktionseinschränkung interpretiert [8, 17, 25]. Außerdem stellt die Albuminurie ein Frühzeichen der hypertensiven und diabetischen Nephropathie dar und ist häufig mit Bluthochdruck, Fettleibigkeit und vaskulären Erkrankungen assoziiert [49, 61].

Dekkers et al. fanden in ihrer Stichprobe bei 23,4 % der Probanden Bluthochdruck. In der Subgruppe der Überlebenden nach Nierentumor waren es sogar 31,4 %. Abdominelle Bestrahlung wurde als Risikofaktor für die Entwicklung eines Bluthochdrucks identifiziert [17]. Bei Knijnenburg et al. zeigte sich bei 12,7 % der Probanden Bluthochdruck, weitere 2,1 % erhielten antihypertensive Medikation oder hatten trotz antihypertensiver Medikation erhöhten Blutdruck. Damit war der Blutdruck bei Männern zwischen 30 und 39 Jahren und bei Frauen zwischen 20 und 29 Jahren signifikant erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung. Eine Assoziation zwischen Bluthochdruck und Albuminurie wurde in dieser Studie nicht explizit untersucht. Bluthochdruck wurde als Ausdruck einer Nierenfunktionsstörung interpretiert. In der Stichprobe Überlebender nach Erhalt potenziell nephrotoxischer Medikamente war Bluthochdruck allerdings weniger prävalent als in der Stichprobe ohne nephrotoxische Medikamente. Auch hier wurde abdominelle Bestrahlung, besonders in Kombination mit Nephrektomie, als Risikofaktor für Bluthochdruck identifiziert [25].

6.2.3 Bedeutung der Nierenfunktionseinschränkung und Schlussfolgerung

Entsprechend der mannigfaltigen Funktionen der Niere (vergleiche 2.2) stellt eine Nierenfunktionseinschränkung eine relevante gesundheitliche Beeinträchtigung für den Körper dar, sowohl funktionell als auch in Bezug auf die Lebensqualität [18]. Während sie in frühen Stadien meist asymptomatisch verläuft, können im Verlauf Elektrolytstörungen, renale Anämie sowie Symptome einer Urämie auftreten. Eine Proteinurie gilt als entscheidender Progressionsfaktor, denn durch die Induktion einer chronischen Inflammation führt die anhaltende Proteinurie zu einer weiteren Abnahme der glomerulären Filtrationsrate [48].

Eine Niereninsuffizienz gilt in der Literatur außerdem als kardiovaskulärer Risikofaktor mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko durch kardiovaskuläre Ereignisse [9, 102].

Es besteht eine Assoziation zwischen einer eingeschränkten eGFR und dem Mortalitätsrisiko, kardiovaskulären Ereignissen und der Hospitalisierungsrate. Ein Nierenschaden gilt damit per se als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor [10, 11].

Die Albuminurie stellt nicht nur einen Marker für Nierenschäden dar, sondern auch einen wichtigen kardiovaskulären Risikoindikator, der mit einem erhöhten Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse verbunden ist [13, 14, 103, 104]. In der Leitlinie der European Society of Cardiology zur kardiovaskulären Prävention wurde Albuminurie als Marker zur Risikostratifizierung bei Niereninsuffizienz hinzugefügt [105, 106].

Nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion einen therapielimitierenden Faktor in der Onkologie darstellt. Dies gilt sowohl für medikamentöse Therapieoptionen beispielsweise im Sinne der Durchführung einer Chemotherapie und einer eventuellen Notwendigkeit der Dosisanpassung als auch für chirurgische Therapiemöglichkeiten [69, 92].

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene höhere Prävalenz einer Albuminurie bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zur Normalbevölkerung ist somit Hinweis auf ein hohes Risiko für die Progredienz einer Nierenerkrankung in dieser Gruppe und gleichzeitig als wichtiger Risikoindikator in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko der Überlebenden zu deuten. Im Zusammenhang mit den steigenden Überlebensraten sind auch lange nach der Krebserkrankung engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion notwendig, um auch subklinische, laborchemisch nachweisbare Funktionseinschränkungen zu identifizieren und um Risikogruppen entsprechend betreuen zu können. Gerade für die langfristige Nachsorge-Periode sind weitere Studien notwendig, zumal die glomeruläre Filtrationsrate physiologisch im Alter abnimmt und für Langzeitüberlebende ein frühzeitiges Altern im Sinne einer erhöhten Frailty („Gebrechlichkeit“) vorbeschrieben ist [18, 20, 107].

6.2.4 Hypothese: Verwendung eines niedrigeren uACR-Grenzwerts

Bei Verwendung des uACR-Grenzwerts von 10 mg/g zeigen sich für sich überschneidende Einflussfaktoren Assoziationen (vergleiche 5.3.3). Dieser Umstand wirft die Frage auf, ob bereits bei einer geringeren Albuminurie auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung und auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko geschlossen werden kann und so bereits zu einem früheren Zeitpunkt Gefährdete identifiziert werden können.

Niedrigere Grenzwerte für eine Albuminurie sind in der Literatur bereits diskutiert worden. Im Rahmen der Framingham Heart Study wurde durch Arnlov et al. gezeigt, dass bereits geringe Mengen von Albuminausscheidung im Urin prädiktiv für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung sind [14]. Gerstein et al. postulierten in ihrer Publikation von 2001, dass jegliche Albuminurie sowohl bei Diabetespatienten als auch bei Probanden ohne Diabetes einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt und dass so eine Identifizierung der Risikogruppen möglich wird [13]. Auch die Publikation von Hallan et al. stellt den klassischen Grenzwert für eine (Mikro-)albuminurie in Frage, da bereits bei niedrigeren uACR-Grenzwerten eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos dargestellt werden konnte [102]. Daher schlagen Ruilope et al. in ihrem aktuellen Review eine Etablierung eines Albuminurie-Screenings zumindest in Risikogruppen sowie eine Anpassung der Kriterien zur Einstufung einer chronischen Niereninsuffizienz vor. Die aktuell verwendeten GFR-Kriterien identifizieren Schädigungen erst als Niereninsuffizienz, wenn mindestens 50 % des funktionierenden Nierengewebes zerstört sind. Ein uACR von 30 mg/g entspricht einem Wert, der in etwa sechsmal so hoch wie der Normwert liegt [49, 108]. Damit werden frühe Stadien einer Nierenfunktionsstörung nicht ausreichend erfasst. Dieses Phänomen wird in der Literatur als „blind spot“ diskutiert [61, 108].

Die Ergebnisse der CVSS-Studie zeigen die Relevanz des Hinterfragens aktuell bestehender Grenzwerte, um eine frühere Identifizierung Betroffener durch niedrigere Cut-off-Werte zu ermöglichen.

7 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Nierenfunktionsstörungen stellen eine Spätfolge bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter dar. Sie sind multifaktoriellen Ursprungs und können sich in unterschiedlicher Weise klinisch oder subklinisch manifestieren [3, 5-7, 25, 26, 49].

Die „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“ (CVSS)-Studie ist eine entitäts- und therapieübergreifende epidemiologische Beobachtungsstudie, die Langzeitfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter anhand von klinischen und laborchemischen Parametern untersucht. Das identisch zur Gutenberg-Gesundheitsstudie aufgebaute, hochstandardisierte Untersuchungsprogramm ermöglicht einen Vergleich der Daten mit Daten aus der Normalbevölkerung.

In der vorliegenden Arbeit wurden Nierenfunktionsstörungen bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter analysiert.

Es zeigt sich eine Prävalenz von 13,2 % für das Vorliegen einer eGFR < 90 ml/min/1,73m² und 31,5 % für das Vorliegen einer Albuminurie (uACR ≥ 30 mg/g) in der CVSS-Stichprobe. Damit liegt die Prävalenz einer Albuminurie in der Stichprobe der Langzeitüberlebenden signifikant höher als in der nach Alter und Geschlecht gematchten Stichprobe aus der Normalbevölkerung (p = 0,034).

Assoziationen mit einer Albuminurie können in der CVSS-Studie für das Geschlecht, verschiedene Tumorentitäten (Nieren-, Knochen- und Weichteilgewebssarkome) und den kardiovaskulären Risikofaktor Bluthochdruck dargestellt werden. Zusammenhänge zwischen Therapiemodalität und Nierenfunktionseinschränkung zeigen sich nicht. Damit differieren die vorliegenden Ergebnisse deutlich zur Literatur, in der Nierenfunktionsstörungen mit onkologischen Therapien assoziiert werden können [17, 20].

Limitationen der CVSS-Studie können in erster Linie die einzeitige Datenerhebung der Laborparameter im Sinne einer Punktprävalenz, die Auswahl der Nierenfunktionsparameter und ein möglicher Selektionsbias durch reduzierte Teilnahme fortgeschritten erkrankter Probanden sein.

Es sind folglich weitere, umfangreiche und entitäts- sowie therapieübergreifende Studien notwendig, um Risikogruppen einzugrenzen und somit adäquate, risikoadaptierte Langzeitnachsorge, bestenfalls sogar Präventivmaßnahmen anbieten zu können. Die Tatsache, dass sich für einen Grenzwert einer Albuminurie von 10 mg/g zum Teil deckungsgleiche Assoziationen in der vorliegenden Auswertung zeigen und in der Literatur auch geringgradiger Albuminurie eine wichtige Rolle als kardiovaskulärer und renaler

Risikoindikator zugeschrieben wird, legt nahe, aktuell verwendete Parameter und Grenzwerte zu hinterfragen, um zukünftig frühzeitiger Betroffene zu erkennen [13, 14, 61].

Zum jetzigen Zeitpunkt ist bekannt, dass ein nicht zu unterschätzender Anteil Langzeitüberlebender von (subklinischen) Nierenfunktionsstörungen betroffen ist, die erhebliche, auch über die Organfunktion hinausgehende Auswirkungen auf den Gesundheitsstatus der Individuen haben können [10-14, 17, 23, 25, 63, 82, 83].

Die Daten aus der CVSS-Studie bestätigen die Relevanz der Nierenfunktionseinschränkung als Spätfolge nach Krebserkrankung und unterstreichen die Notwendigkeit einer engmaschigen und auch lange nach überstandener Krebserkrankung weitergeführten Nachsorge für die Betroffenen.

8 Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz; 2020.
2. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, Yeazel M, Recklitis CJ, Marina N, Robison LR, Oeffinger KC Health Status of Adult Long-term Survivors of Childhood Cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003;290:1583-92.
3. Hudson MM, Robison LL. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nature Reviews*. 2014;14:61-70.
4. Jeanette F. Winther, Line Kenborg, Julianne Byrne, Lars Hjorth, Peter Kaatsch, Leontien C. M. Kremer, Claudia E. Kuehni, Pascal Auquier, Gérard Michel, Florent de Vathaire, Riccardo Haupt, Roderick Skinner, Laura M. Madanat-Harjuoja, Laufey Tryggvadottir, Finn Wesenberg, Raoul C. Reulen, Desiree Grabow, Cecile M. Ronckers, Eline van Dulmen-den Broeder, Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Matthias Schindler, Julie Berbis, Anna S. Holmqvist, Thorgerdur Gudmundsdottir, Sofie de Fine Licht, Trine G. Bonnesen, Peter H. Asdahl, Andrea Bautz, Anja K. Kristoffersen, Liselotte Himmerslev, Henrik Hasle, Jørgen H. Olsen & Mike M. Hawkins (2015) Childhood cancer survivor cohorts in Europe, *Acta Oncologica*, 54:5, 655-668, DOI: 10.3109/0284186X.2015.1008648
5. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
6. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 5.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group; October 2018; Available online: www.survivorshipguidelines.org.
7. Schwartz LA, Mao JJ, Derosa BW, Ginsberg JP, Hobbie WL, Carlson CA, et al. Self-reported health problems of young adults in clinical settings: survivors of childhood cancer and healthy controls. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2010;23(3):306-14.
8. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Hrsg. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Heidelberg: Springer Berlin; 2010.
9. Kumar S, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World J Nephrol*. 2014;3(4):143-55.
10. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(6):85-91.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
12. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
13. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-6.
14. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(7):969-75.
15. Neu MA, Russo A, Wingerter A, Alt F, Theruvath J, El Malki K, et al. Prospective analysis of long-term renal function in survivors of childhood Wilms tumor. *Pediatric nephrology*. 2017;32(10):1915-25.

16. Bailey S, Roberts A, Brock C, Price L, Craft AW, Kilkarni R, et al. Nephrotoxicity in survivors of Wilms' tumours in the North of England. *Br J Cancer*. 2002;87(10):1092-8.
17. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggers SJ, et al. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(6):922-9.
18. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE, Children's Oncology G. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(6):724-31.
19. Bolling T, Willich N, Ernst I. Late effects of abdominal irradiation in children: a review of the literature. *Anticancer Res*. 2010;30(1):227-31.
20. Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatric nephrology*. 2018;33(2):215-25.
21. O'Sullivan D. Late effects of chemotherapeutic agents on renal function in childhood cancer survivors: a review of the literature. *Irish journal of medical science*. 2017;186(1):49-55.
22. Bonnesen TG, Winther JF, Asdahl PH, de Fine Licht S, Gudmundsdottir T, Sallfors Holmqvist A, et al. Long-term risk of renal and urinary tract diseases in childhood cancer survivors: A population-based cohort study. *European journal of cancer*. 2016;64:52-61.
23. Mudi A, Levy CS, Geel JA, Poole JE. Paediatric cancer survivors demonstrate a high rate of subclinical renal dysfunction. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(11):2026-32.
24. Bardi E, Olah AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2004;43(6):668-73.
25. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, Lieferst JA, et al. Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1416-27.
26. Mulder RL, Knijnenburg SL, Geskus RB, van Dalen EC, van der Pal HJ, Koning CC, et al. Glomerular function time trends in long-term survivors of childhood cancer: a longitudinal study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(10):1736-46.
27. Niemeyer C, Eggert A, Hrsg. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Berlin; 2017.
28. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds.). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. April 2021.
29. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
30. Eggert A, Reinhardt D, Kratz C, Kontny U, Schneider DT, Jürgens H, Schmidberger H. *Pädiatrische Onkologie, Behandlungsstrukturen und aktuelle Herausforderungen*. *Onkologie*. 2016;22:904-7.
31. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.
32. Kuhlen M, Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr*. 2015;174(8):987-97.
33. Spix C, Eletr D, Blettner M, Kaatsch P. Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004. *International journal of cancer*. 2008;122(8):1859-67.
34. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364(9451):2097-105.
35. Kroll ME, Stiller CA, Richards S, Mitchell C, Carpenter LM. Evidence for under-diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in poorer communities within Great Britain. *Br J Cancer*. 2012;106(9):1556-9.
36. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103.

37. Kaatsch P, Michaelis J, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2000 (1991-2001). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz; 2001.
38. Gatta G, Rossi S, Foschi R, Trama A, Marcos-Gragera R, Pastore G, et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*. 2013;98(5):744-52.
39. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *European journal of cancer*. 2009;45(6):992-1005.
40. Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörffel W, Dörr HG, Bielack S, et al. Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter. Nachsorge und Spätfolgen nach erfolgreicher Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2014;150(8):942-53.
41. Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N, et al. Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Der Onkologe*. 2005;11(10):1101-9.
42. Kaatsch P, Trubenbach C, Kaiser M, Erdmann F, Spix C, Grabow D. [The 41,000 long-term survivor cohort of the German Childhood Cancer Registry]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022;65(4):453-61.
43. Livinalli A, Silva MT, Lopes LC. Late adverse effects related to treatment in a cohort of survivors of childhood and adolescent cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14921.
44. Children's Oncology Group. Kidney Health – Health Link – Health living after treatment of childhood, adolescent, and young adult cancer. Version 5.0, October 2018. [zitiert am 10.08.2022]. URL: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/English%20Health%20Links/27_kidney_health%20\(secured\).pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/English%20Health%20Links/27_kidney_health%20(secured).pdf).
45. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. *Physiologie*. 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
46. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Hrsg. *Prometheus: LernAtlas der Anatomie: Innere Organe*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
47. Bra mlage P, Thoenes M, Paar WD, Bra mlage CP, Schmieder RE. Albuminurie: ein kardiovaskulärer Risikoindikator. *Medizinische Klinik*. 2007;102:833–43.
48. Segerer K, Wanner C. *Niere und ableitende Harnwege*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Berlin; 2014.
49. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome): 2012 Clinical practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. January 2013 [zitiert am 10.08.2022]. URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
50. Fesler P, Mimran A. Estimation of glomerular filtration rate: what are the pitfalls? *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(2):116-21.
51. Sitter, T. Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR). *MMW - Fortschritte der Medizin* 163, 50–51 (2021). <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9853-3>
52. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen. Langfassung 1. Auflage. AWMF online 2021 [zitiert am 10.08.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/115-0011_S2k_Rationelle_Labordiagnostik_Abkl%C3%A4rung_Nierensch%C3%A4digungen_Nierenerkrankungen_2021-09_01.pdf.
53. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int*. 2006;69(3):440-9.
54. Maunsbach AB. Albumin absorption by renal proximal tubule cells. *Nature*. 1966;212(5061):546-7.
55. Herold G, Hrsg. *Innere Medizin*. Köln: Dr. Gerd Herold (Verlag); 2019.
56. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983;309(25):1543-6.
57. Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ*. 2007;177(4):361-8.

58. Boger CA, Chen MH, Tin A, Olden M, Kottgen A, de Boer IH, et al. CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(3):555-70.
59. Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, Gonzalez-Ortiz A, et al. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):239-53.
60. Grillo MA, Mariani G, Ferraris JR. Prematurity and Low Birth Weight in Neonates as a Risk Factor for Obesity, Hypertension, and Chronic Kidney Disease in Pediatric and Adult Age. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:769734.
61. Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A, Miranda B, Alvarez-Llamas G, Barderas mg, et al. Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria. *Eur Heart J.* 2023;44(13):1112-23.
62. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AY, Bokenkamp A, Blufpand H, van Dulmen-den Broeder E, et al. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013(10):CD008944.
63. Arjmandi-Rafsanjani K, Hooman N, Vosoug P. Renal function in late survivors of Iranian children with cancer: single centre experience. *Indian J Cancer.* 2008;45(4):154-7.
64. Kooijmans EC, Bokenkamp A, Tjahjadi NS, Tettero JM, van Dulmen-den Broeder E, van der Pal HJ, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2019;3:CD008944.
65. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson AD. Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose. *Pediatric blood & cancer.* 2010;54(7):983-9.
66. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson AD. Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: relevance of age and dose as risk factors. *European journal of cancer.* 2009;45(18):3213-9.
67. Prasad VK, Lewis IJ, Aparicio SR, Heney D, Hale JP, Bailey CC, et al. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med Pediatr Oncol.* 1996;27(3):149-55.
68. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. *United Kingdom Children's Cancer Study Group. Br J Cancer.* 2000;82(10):1636-45.
69. Jäger D, Zeier M, Hrsg. *Onko-Nephrologie.* Heidelberg: Springer Berlin; 2020.
70. Skinner R. Nephrotoxicity--what do we know and what don't we know? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(2):128-34.
71. Scholz-Kreisel P, Spix C, Blettner M, Eckerle S, Faber J, Wild P, et al. Prevalence of cardiovascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric blood & cancer.* 2017;64(7).
72. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309(22):2371-81.
73. Faber J, Wingerter A, Neu MA, Henninger N, Eckerle S, Munzel T, et al. Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *Eur Heart J.* 2018;39(17):1555-62.
74. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
75. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. The Gutenberg Health Study. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(6-7):824-9.
76. Felder J. Die Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden einer Tumorerkrankung des sympathischen Nervensystems im Kindes- und Jugendalter [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität; 2019.
77. Cristelli MP, Cofan F, Rico N, Trullas JC, Manzardo C, Agüero F, et al. Estimation of renal function by CKD-EPI versus MDRD in a cohort of HIV-infected patients: a cross-sectional analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):58.

78. Al-Wakeel JS. Accuracy and precision of the CKD-EPI and MDRD predictive equations compared with glomerular filtration rate measured by inulin clearance in a Saudi population. *Ann Saudi Med.* 2016;36(2):128-34.
79. Wahbeh AM, Ewais MH, Elsharif ME. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in the assessment of proteinuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(3):443-7.
80. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-9.
81. Shlipak mg, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932-43.
82. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, Niaudet P, Ridola V, Orbach D, et al. Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5350-5.
83. Loebstein R, Atanackovic G, Bishai R, Wolpin J, Khattak S, Hashemi G, et al. Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol.* 1999;39(5):454-61.
84. Ji M, Lee YH, Hur M, Kim H, Cho HI, Yang HS, et al. Comparing Results of Five Glomerular Filtration Rate-Estimating Equations in the Korean General Population: MDRD Study, Revised Lund-Malmo, and Three CKD-EPI Equations. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):521-8.
85. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1302-11.
86. Taal MW. Chronic kidney disease: towards a risk-based approach. *Clin Med (Lond).* 2016;16(Suppl 6):s117-s20.
87. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001;249(6):519-26.
88. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005;71(6):1153-62.
89. McMahon KR, Harel-Sterling M, Pizzi M, Huynh L, Hessey E, Zappitelli M. Long-term renal follow-up of children treated with cisplatin, carboplatin, or ifosfamide: a pilot study. *Pediatric nephrology.* 2018;33(12):2311-20.
90. Stohr W, Paulides M, Bielack S, Jurgens H, Koscielniak E, Rossi R, et al. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Pediatric blood & cancer.* 2007;48(2):140-7.
91. Stohr W, Paulides M, Bielack S, Jurgens H, Treuner J, Rossi R, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatric blood & cancer.* 2007;48(4):447-52.
92. Ruggiero A, Ferrara P, Attina G, Rizzo D, Riccardi R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *British journal of clinical pharmacology.* 2017;83(12):2605-14.
93. Jimenez-Triana CA, Castelan-Martinez OD, Rivas-Ruiz R, Jimenez-Mendez R, Medina A, Clark P, et al. Cisplatin Nephrotoxicity and Longitudinal Growth in Children With Solid Tumors: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(34):e1413.
94. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, Das SK, Miften M, Li XA, et al. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S108-15.
95. Gruen A, Exner S, Kuhl JS, von Stackelberg A, Budach V, Stromberger C, et al. Total body irradiation as part of conditioning regimens in childhood leukemia-long-term outcome, toxicity, and secondary malignancies. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(1):33-8.
96. Interiano RB, Delos Santos N, Huang S, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, et al. Renal function in survivors of nonsyndromic Wilms tumor treated with unilateral radical nephrectomy. *Cancer.* 2015;121(14):2449-56.

97. Gronroos MH, Jahnukainen T, Mottonen M, Perkkio M, Irjala K, Salmi TT. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(4):535-9.
98. Gronroos MH, Bolme P, Winiarski J, Berg UB. Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(11):717-23.
99. Johnson DW. Global proteinuria guidelines: are we nearly there yet? *Clin Biochem Rev*. 2011;32(2):89-95.
100. Kramer HM, Hsu CY, Curhan G. Need for sex-specific ACR. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):435-6; author reply 7.
101. Xu R, Zhang L, Zhang P, Wang F, Zuo L, Zhou Y, et al. Gender-specific reference value of urine albumin-creatinine ratio in healthy Chinese adults: results of the Beijing CKD survey. *Clin Chim Acta*. 2008;398(1-2):125-9.
102. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308(22):2349-60.
103. Bailey LN, Levitan EB, Judd SE, Sterling MR, Goyal P, Cushman M, et al. Association of Urine Albumin Excretion With Incident Heart Failure Hospitalization in Community-Dwelling Adults. *JACC Heart Fail*. 2019;7(5):394-401.
104. Haas ME, Aragam KG, Emdin CA, Bick AG, International Consortium for Blood P, Hemani G, et al. Genetic Association of Albuminuria with Cardiometabolic Disease and Blood Pressure. *Am J Hum Genet*. 2018;103(4):461-73.
105. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
106. Cebrian A, Escobar C, Aranda U, Palacios B, Capel M, Sicras A, et al. The 2021 European Society of Cardiology Cardiovascular Disease Prevention Guidelines: adding albuminuria to the SCORE scale increases the prevalence of very high/high cardiovascular risk among patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022;15(6):1204-8.
107. Ness KK, Krull KR, Jones KE, Mulrooney DA, Armstrong GT, Green DM, et al. Physiologic frailty as a sign of accelerated aging among adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime cohort study. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4496-503.
108. Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Ramos AM, Fernandez-Fernandez B, Ortiz A. Clinical proteomics in kidney disease as an exponential technology: heading towards the disruptive phase. *Clin Kidney J*. 2017;10(2):188-91.

9 Anhang

9.1 Anmerkung zur Geschlechtsneutralität

In der vorliegenden Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit das Maskulinum für geschlechtergemischte Gruppen verwendet. Weibliche und andere Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich mit angesprochen, sollte eine Differenzierung nicht durch den Kontext klar werden.

9.2 Ergänzende Daten

9.2.1 Assoziation uACR \leq 30 mg/g mit Substanzklasse der Chemotherapeutika

	N	PR	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value
uACR ≥ 30 mg/g ~	917				
Intercept		0,190	0,146	0,248	< 0,0001
Sex		2,012	1,641	2,466	< 0,0001
Age (10y)		1,116	0,942	1,323	0,21
Anthracyclines		1,087	0,790	1,494	0,61
Cyclophosphamide		0,893	0,676	1,179	0,42
Ifosfamide		1,015	0,756	1,361	0,92
Platinum analoga		1,300	0,959	1,761	0,091
Vincaalcaloids		1,194	0,916	1,557	0,19
Cardiac: Thoracic/mediastinal		1,372	0,944	1,994	0,098
Cardiac: Left upper abdomen		1,200	0,754	1,911	0,44
Cardiac: CSI/spinal		0,972	0,596	1,587	0,91
Cranial directed irradiation		0,879	0,697	1,107	0,27
Missings	N = 8				

Tabelle 14: Assoziation uACR \geq 30 mg/g mit Substanzklassen der Chemotherapeutika

9.2.2 Assoziation der Einflussvariablen und der Zielvariablen eGFR

Um den Zusammenhang der verschiedenen Einflussvariablen und der Zielvariablen eGFR zu bestimmen, wurde ein lineares Regressionsmodell verwendet. Bei der Zielvariablen handelt es sich um eine kontinuierliche Variable. Als Einflussvariablen werden Geschlecht, Alter, Diagnose und Therapiemodalität herangezogen. Auch wird der Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht.

9.2.2.1 Assoziationen mit Alter, Geschlecht, Diagnose und Therapiemodalität

	R ²	N	Estimate	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value	
eGFR (ml/min/1,73m²)	0,1111	783					
Sex (Women)	0,0017		-1,1	-2,9	0,66	0,22	
Age (10y)	0,055		-6,4	-8,3	-4,6	< 0,0001	
Lymphomas vs. Leukaemias	0,00096		-1,4	-4,3	1,6	0,36	
CNS tumours vs. Leukaemias	0,0061		-4,7	-8,7	-0,70	0,021	
Neuroblastoma vs. Leukaemias	0,014		-6,3	-9,8	-2,7	0,00063	
Renal tumours vs. Leukaemias	0,021		-7,3	-11	-3,9	< 0,0001	
Bone tumours vs. Leukaemias	0,00096		-1,9	-5,9	2,2	0,36	
Soft tissue sarcoma vs. Leukaemias	0,032		-9,0	-12	-5,6	< 0,0001	
Germ cell tumours vs. Leukaemias	0,0043		-5,3	-11	0,051	0,053	
Radiotherapy	0,0013		-0,30	-2,2	1,6	0,76	
Chemotherapy	0,0052		-3,9	-7,8	0,066	0,054	
Missings		N = 142					

Tabelle 15: Assoziation eGFR mit Alter, Geschlecht, Diagnose und Therapiemodalität

	R ²	N	Estimate	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value
eGFR (ml/min/1,73m²)	0,1112	920				
Sex (Women)	0,0047		-1,8	-3,4	-0,19	0,029
Age (10y)	0,077		-6,7	-8,2	-5,2	<0,0001
Anthacyclines	0,00000016		0,019	-2,9	3,0	0,99
Cyclophosphamide	0,0090		3,8	1,3	6,3	0,0026
Ifosfamide	0,0062		-3,1	-5,5	-0,69	0,012
Platinum analoga	0,0026		-2,4	-5,4	0,52	0,11
Vincaalcaloids	0,0029		-1,9	-4,1	0,28	0,088
Cardiac: Thoracic/mediastinal	0,0007		-1,9	-6,4	2,5	0,40
Cardiac: Left upper abdomen	0,0049		-6,8	-13	-0,82	0,026
Cardiac: CSI/spinal	0,0015		2,5	-1,4	6,4	0,21
Cranial directed irradiation	0,000048		0,21	-1,7	2,1	0,83
Missings		N = 5				

Tabelle 16: Assoziation eGFR mit Substanzklassen der Chemotherapeutika

9.2.2.2 Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren

	R ²	N	Estimate	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value
eGFR (ml/min/1,73m²)	0,09804	909				
Sex (Women)	0,0069		-2,2	-3,9	-0,57	0,0086
Age (10y)	0,041		-4,8	-6,2	-3,3	< 0,0001
Diabetes	0,0069		-5,8	-11	-0,39	0,036
Hypertension	0,016		-4,1	-6,1	-2,2	< 0,0001
Smoking	0,0062		2,5	0,61	4,5	0,0098
Obesity	0,0010		1,1	-1,0	3,2	0,31
Dyslipidemia	0,0023		-1,5	-3,4	0,42	0,13
Missings		N = 16				

Tabelle 17: Assoziation eGFR mit kardiovaskulären Risikofaktoren

9.2.3 Assoziation der Einflussvariablen und der Zielvariablen uACR \leq / \geq 10 mg/g

9.2.3.1 Assoziation mit Alter, Geschlecht, Diagnose und Therapiemodalität

	N	PR	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value
uACR \geq 10 mg/g ~	781				
Intercept		0,631	0,513	0,776	< 0,0001
Sex		1,211	1,119	1,310	< 0,0001
Age (10y)		1,045	0,962	1,135	0,30
Lymphomas vs. Leukaemias		0,850	0,715	1,012	0,068
CNS tumours vs. Leukaemias		0,885	0,717	1,093	0,26
Neuroblastoma vs. Leukaemias		1,068	0,921	1,238	0,38
Renal tumours vs. Leukaemias		1,268	1,174	1,369	< 0,0001
Bone tumours vs. Leukaemias		1,167	1,012	1,345	0,034
Soft tissue sarcoma vs. Leukaemias		1,057	0,918	1,216	0,44
Germ cell tumours vs. Leukaemias		0,836	0,612	1,143	0,26
Radiotherapy		0,985	0,905	1,071	0,72
Chemotherapy		1,106	0,910	1,345	0,31
Missings	N = 144				

Tabelle 18: Assoziation uACR \geq 10 mg/g mit Geschlecht, Alter, Diagnose und Therapiemodalität

	N	PR	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value
uACR ≥ 10 mg/g ~	917				
Intercept		0,664	0,601	0,733	< 0,0001
Sex		1,220	1,133	1,314	< 0,0001
Age (10y)		1,084	1,015	1,158	0,017
Anthracyclines		0,952	0,848	1,070	0,41
Cyclophosphamide		0,942	0,849	1,045	0,26
Ifosfamide		0,988	0,878	1,111	0,83
Platinum analoga		1,022	0,897	1,165	0,74
Vincaalcaloids		1,227	1,104	1,362	0,00014
Cardiac: Thoracic/mediastinal		0,991	0,836	1,173	0,91
Cardiac: Left upper abdomen		1,040	0,876	1,234	0,66
Cardiac: CSI/spinal		0,866	0,696	1,078	0,20
Cranial directed irradiation		0,913	0,835	0,997	0,043
Missings	N = 8				

Tabelle 19: Assoziation uACR ≥ 10 mg/g mit Substanzklassen der Chemotherapeutika

9.2.3.2 Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren

	N	PR	L 95 % CI	U 95 % CI	p-value
uACR ≥ 10 mg/g ~	905				
Intercept		0,700	0,651	0,753	< 0,0001
Sex		1,244	1,153	1,341	< 0,0001
Age (10y)		1,031	0,966	1,101	0,36
Diabetes		1,268	1,120	1,436	0,00018
Hypertension		1,069	0,978	1,168	0,14
Smoking		0,963	0,880	1,054	0,41
Obesity		0,841	0,754	0,939	0,0020
Dyslipidemia		0,978	0,892	1,071	0,63
Missings	N = 20				

Tabelle 20: Assoziation uACR ≥ 10 mg/g mit kardiovaskulären Risikofaktoren

10 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei den Mitarbeitern des Zentrums für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie in Mainz bedanken für die Möglichkeit zu promovieren und für die Unterstützung im Rahmen meiner Doktorarbeit.

Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem allen weiteren Mitarbeitern und Abteilungen, die an der CVSS-Studie und GHS-Studie in Datengewinnung und -auswertung mitgewirkt haben.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich immer unterstützt haben. Ich danke Euch von ganzem Herzen.