

Aus der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie  
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)  
im Zentrum Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Cystatin C – ein potentieller früher Marker zur Erkennung der  
Nephrotoxizität bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Gerrit Behrens**

aus

**Bremen**

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. M. P. Schön

1. Berichterstatter: PD Dr. med. P. Benöhr
2. Berichterstatter: PD Dr. med. G. Brandhorst
3. Berichterstatter: PD Dr. med. S. V. Vormfelde

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Oktober 2012

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	13
<b>1. Einleitung</b>	<b>15</b>
1.1. Problematik und Früherkennung von Nierenschädigungen bei zytostatischer Chemotherapie	15
1.2. Physiologie und Pathophysiologie der Niere	16
1.2.1. Grundlagen	16
1.2.2. Glomeruläre Filtration	17
1.2.3. Proteinurie	17
1.3. Nierenrelevante Messgrößen	18
1.3.1. Kreatinin im Serum	18
1.3.2. Cystatin C im Serum	19
1.3.3. Die glomeruläre Filtrationsrate und Kreatinin-Clearance	20
1.3.4. Albumin im Serum	22
1.3.5. Harnstoff im Serum	23
1.4. Cisplatin-haltige Chemotherapie	24
1.4.1. Cisplatin	24
1.4.2. Nebenwirkungen	25
1.4.3. Nephrotoxizität	26
1.5. Aufgabenstellung	28
1.6. Angeschlossene Untersuchungen im Rahmen dieser Studie	28

<b>2. Material und Methoden</b>	<b>29</b>
2.1. Patientengut	29
2.1.1. Einschlusskriterien	29
2.1.2. Ausschlusskriterien	29
2.1.3. Grunderkrankungen	29
2.1.4. Studienablauf	30
2.1.5. Patientenaufklärung	30
2.1.6. Prüfbogen	31
2.2. Geräte und Reagenzien	31
2.2.1. Probengewinnung	31
2.2.2. Laborgeräte	31
2.2.3. Datenverarbeitung	32
2.2.4. Testkits und Reagenzien	32
2.3. Messmethoden	33
2.3.1. Die Bestimmung von Kreatinin	33
2.3.2. Die Bestimmung von Cystatin C	34
2.3.3. Die Bestimmung von Albumin	34
2.3.4. Die Bestimmung von Harnstoff	34
2.3.5. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance und glomerulären Filtrationsrate	34
2.3.5.1. Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	35
2.3.5.2. MDRD-Formel	35
2.3.5.3. Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson	36
2.3.5.4. Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek	36

2.3.6. Referenzbereiche	36
2.4. Statistik	36
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>38</b>
3.1. Patientencharakteristika	38
3.2. Die Ergebnisse der einzelnen Bestimmungsmethoden	40
3.2.1. Kreatinin im Serum	40
3.2.2. Cystatin C im Serum	41
3.2.3. Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	42
3.2.4. MDRD-Formel	43
3.2.5. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson	44
3.2.6. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek	45
3.2.7. Übersicht der einzelnen Untersuchungsergebnisse	46
3.3. Vergleich und Korrelationsanalyse der Bestimmungsmethoden	46
3.3.1. Korrelation von Kreatinin im Serum und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	47
3.3.2. Korrelation von Cystatin C im Serum und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	49
3.3.3. Korrelation Kreatinin im Serum und MDRD-Formel	51
3.3.4. Korrelation Cystatin C im Serum und MDRD-Formel	53
3.3.5. Korrelation Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault und MDRD-Formel	55
3.3.6. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson und nach Hoek	56
3.3.7. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	57

3.3.8. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson und MDRD-Formel	58
3.3.9. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	59
3.3.10. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek und MDRD-Formel	60
3.3.11. Korrelation, Sensitivität und Spezifität von Cystatin C im Serum und Kreatinin im Serum zur Vorhersage der GFR	61
3.3.12. Übersicht der Pearson'schen Korrelationswerte	64
3.4. Ergebnisse der angeschlossenen Untersuchungen	64
3.5. Effekte auf andere Serumparameter	65
<b>4. Diskussion</b>	66
4.1. Der Einfluss von Cisplatin auf die Nierenfunktion und die Überwachung der Nierenfunktion	66
4.2. Die Erkennung von Nierenfunktionseinschränkungen durch Serumparameter	67
4.2.1. Kreatinin im Serum	67
4.2.2. Cystatin C im Serum	67
4.2.3. Vergleich von Kreatinin und Cystatin C im Serum	69
4.3. Die verschiedenen Bestimmungsmethoden der glomerulären Filtrationsrate	72
4.3.1. Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	73
4.3.2. MDRD-Formel	73
4.3.3. Vergleich der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel	74
4.3.4. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson	75

4.3.5. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek	76
4.3.6. Vergleich der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden nach Larsson und Hoek	76
4.3.7. Vergleich der Serumparameter, der Kreatinin- und der Cystatin-C-basierenden Bestimmungsmethoden	77
4.4. Probleme der Studie	80
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>82</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>7. Publikationen</b>	<b>96</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	area under curve
BCG	Bromcresolgrün
CHE	Cholinesterase
CUP	cancer of unknown primary
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Encephalomyelitis disseminata
Engl.	Englisch
et al.	et alii
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HTIB	2,4,6-Trijod-3-hydroxybenzoesäure
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IL6	Interleukin 6
kDa	Kilodalton
kPa	Kilopascal
l/min	Liter pro Minute
MAP	mitogen-activated protein
MDCK	Madin-Darby-canine-kidney
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
OCT	Organic cation transporter
R1	Reagenz 1
R2	Reagenz 2
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	reactive oxygen species
Skr	Serum-Kreatinin
sog.	so genannte
TAPS	3-[[Tris(hydroxymethyl)methyl]amino]propanolsulfonsäure
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
z.B.	zum Beispiel



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	cis-Diammin(dichloro)platinum(II) (Cisplatin)	24
Abbildung 2:	Relative Häufigkeitsverteilung des Alters	29
Abbildung 3:	Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen	39
Abbildung 4:	Kreatinin im Serum vor und nach Cisplatingabe aller Patienten	40
Abbildung 5:	Intraindividuelle Veränderungen von Kreatinin im Serum aller Patienten	40
Abbildung 6:	Cystatin C im Serum vor und nach Cisplatingabe aller Patienten	41
Abbildung 7:	Intraindividuelle Veränderungen von Cystatin C im Serum aller Patienten	41
Abbildung 8:	Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault vor und nach Cisplatingabe aller Patienten	42
Abbildung 9:	Intraindividuelle Veränderungen der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault aller Patienten	42
Abbildung 10:	GFR durch die MDRD-Berechnung vor und nach Cisplatingabe aller Patienten.	43
Abbildung 11:	Intraindividuelle Veränderungen der GFR durch die MDRD-Berechnung aller Patienten.	43
Abbildung 12:	Glomeruläre Filtrationsrate mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson vor und nach Cisplatingabe aller Patienten	44
Abbildung 13:	Intraindividuelle Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate nach Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson aller Patienten	44

Abbildung 14:	Glomeruläre Filtrationsrate mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek vor und nach Cisplatingabe aller Patienten	45
Abbildung 15:	Intraindividuelle Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate nach Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek aller Patienten	45
Abbildung 16:	Vergleich von Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung	47
Abbildung 17:	Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung	47
Abbildung 18:	Vergleich von Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung	47
Abbildung 19:	Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung	47
Abbildung 20:	Vergleich von Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei den Differenzen	48
Abbildung 21:	Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei den Differenzen	48
Abbildung 22:	Vergleich von Cystatin C im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung	49
Abbildung 23:	Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung	49
Abbildung 24:	Vergleich von Cystatin C im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung	49
Abbildung 25:	Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der	49

Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2.  
Wertmessung

Abbildung 26:	Vergleich von Cystatin C im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei den Differenzen	50
Abbildung 27:	Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei den Differenzen	50
Abbildung 28:	Vergleich von Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung	51
Abbildung 29:	Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung	51
Abbildung 30:	Vergleich von Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung	51
Abbildung 31:	Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung	51
Abbildung 32:	Vergleich von Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung	52
Abbildung 33:	Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung	52
Abbildung 34:	Vergleich von Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung	53
Abbildung 35:	Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung	53
Abbildung 36:	Vergleich von Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung	53
Abbildung 37:	Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung	53
Abbildung 38:	Vergleich von Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei	54

	der Differenzmessung	
Abbildung 39:	Vergleich von $1/\text{Cystatin C}$ im Serum und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung	54
Abbildung 40:	Vergleich Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung	55
Abbildung 41:	Vergleich Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung	55
Abbildung 42:	Vergleich Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung	55
Abbildung 43:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden nach Larsson und nach Hoek bei der 1. Wertmessung	56
Abbildung 44:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden nach Larsson und nach Hoek bei der 2. Wertmessung	56
Abbildung 45:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden nach Larsson und nach Hoek bei der Differenzmessung	56
Abbildung 46:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung	57
Abbildung 47:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung	57
Abbildung 48:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der Differenzmessung	57
Abbildung 49:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung	58
Abbildung 50:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung	58

Abbildung 51:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung	58
Abbildung 52:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung	59
Abbildung 53:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung	59
Abbildung 54:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der Differenzmessung	59
Abbildung 55:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung	60
Abbildung 56:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung	60
Abbildung 57:	Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung	60
Abbildung 58:	Vergleich Kreatinin im Serum und Cystatin C im Serum bei der 1. Wertmessung	61
Abbildung 59:	Vergleich Kreatinin im Serum und Cystatin C im Serum bei der 2. Wertmessung	61
Abbildung 60:	Vergleich Kreatinin im Serum und Cystatin C im Serum bei der Differenzmessung	61
Abbildung 61:	ROC-Kurve zum Messzeitpunkt 1 für die diagnostische Genauigkeit von Cystatin C im Serum um eine Kreatininclearance <78 ml/min zu ermitteln	62
Abbildung 62:	ROC-Kurve zum Messzeitpunkt 1 für die diagnostische Genauigkeit von Kreatinin im Serum um eine	62

	Kreatininclearance <78 ml/min zu ermitteln	
Abbildung 63:	ROC-Kurve zum Messzeitpunkt 2 für die diagnostische Genauigkeit von Cystatin C im Serum um eine Kreatininclearance <78 ml/min zu ermitteln	62
Abbildung 64:	ROC-Kurve zum Messzeitpunkt 2 für die diagnostische Genauigkeit von Kreatinin im Serum um eine Kreatininclearance <78 ml/min zu ermitteln	62
Abbildung 65:	ROC-Kurve aller Werte für die diagnostische Genauigkeit von Cystatin C im Serum um eine Kreatininclearance <78 ml/min zu ermitteln	63
Abbildung 66:	ROC-Kurve aller Werte für die diagnostische Genauigkeit von Kreatinin im Serum um eine Kreatininclearance <78 ml/min zu ermitteln	63
Abbildung 67:	Übersicht der Ergebnisse der einzelnen GFR-Bestimmungsmethoden	80

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Referenzbereiche Kreatinin im Serum (Thomas 2005, S. 534, modifiziert)	19
Tabelle 2:	Referenzbereiche Cystatin C im Serum (Finney et al. 2000a)	20
Tabelle 3:	Referenzbereiche Kreatininclearance (Thomas 2005, S. 541, modifiziert)	21
Tabelle 4:	Referenzbereiche Albumin im Serum (Thomas 2005, S. 939, modifiziert)	23
Tabelle 5:	Referenzbereiche Harnstoff im Serum (Thomas 2005, S. 544, modifiziert)	24
Tabelle 6:	Strategien zur Reduktion des nephrotoxischen Risikos von Cisplatin (Hartmann et al. 2000, Hartmann und Lipp 2003, modifiziert)	27
Tabelle 7:	Häufigkeit der Diagnosen	30
Tabelle 8:	Referenzbereiche	36
Tabelle 9:	Patientencharakteristika in % oder Mittelwert $\pm$ SEM	38
Tabelle 10:	Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen	39
Tabelle 11:	Ergebnisse der Bestimmung von Kreatinin im Serum	40
Tabelle 12:	Ergebnisse der Bestimmung von Cystatin C im Serum	41
Tabelle 13:	Ergebnisse der Bestimmung der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault	42
Tabelle 14:	Ergebnisse der Bestimmung der GFR durch die MDRD-Formel	43
Tabelle 15:	Ergebnisse der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson	44
Tabelle 16:	Ergebnisse der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate	45

mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek

Tabelle 17:	Übersicht aller Ergebnisse der Parameter und Bestimmungsmethoden	46
Tabelle 18:	Übersicht der einzelnen Pearson'schen Korrelationskoeffizienten aller durchgeführter Vergleichsanalysen	64
Tabelle 19:	Laborparameter der Patienten (n=88) vor und nach Chemotherapie (Mittelwert $\pm$ SEM)	65



# 1. Einleitung

## 1.1. Problematik und Früherkennung von Nierenschädigungen bei zytostatischer Chemotherapie

Etwa jeder vierte bis fünfte Mensch stirbt in den Industrieländern an einem malignen Tumor. Heute sind Krebserkrankungen somit zu einer der häufigsten Todesursachen mit steigender Tendenz geworden. Die heutigen Behandlungsmöglichkeiten umfassen die operative Entfernung, die Radio- und die Chemotherapie. Alle drei Verfahren haben zahlreiche erhebliche Nebenwirkungen und sind wenig selektiv, beziehungsweise spezifisch. Eine wichtige Medikamentenklasse im Rahmen der Chemotherapie ist die Gruppe der alkylierenden Zytostatika, zu der unter anderem der Platin-Komplex Cisplatin gehört. Indikationen sind Ovarial-, Zervix-, Endometrium-, Prostata-, Hoden-, Blasen-, Bronchial- und Plattenepithel-Karzinome, ferner Karzinome im Kopf- und Halsbereich sowie Melanome und Sarkome (**Mutschler 2001**).

Die Nebenwirkungen Cisplatin-haltiger Chemotherapie beinhalten Nephrotoxizität, Ototoxizität, Neurotoxizität, gastrointestinale Spätschäden und in geringerem Ausmaß eine Myelosuppression (**Hartmann et al. 2000; Hartmann und Lipp 2003**). Das Pharmakon, gebunden an Plasmaproteine, kann in der Niere akkumulieren und zeigt eine positive Korrelation zwischen Nierenkortexplatinkonzentrationen und Nephrotoxizität (**Stewart et al. 1997**).

Histopathologische Untersuchungen ergaben, dass die Cisplatin-induzierten Beeinträchtigungen der Nierenfunktion mit Schädigungen des proximalen und distalen Tubulussystems in Verbindung stehen. Folge dieser Schädigungen ist eine verstärkte Proteinurie (**Anand und Bashey 1993**). Es ist mit einem allmählichen Anstieg der Kreatinin-, Harnstoff- und Harnsäurewerte im Blut, einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und in seltenen Fällen mit einem akuten Nierenversagen zu rechnen (**Link et al. 2006**).

Die Nephrotoxizität ist der dosis- und therapielimitierende Faktor bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie. Dieser Umstand erfordert zunehmend die Anwendung schneller, einfacher

und praktikabler Methoden zur exakten Erfassung möglicher Nierenschäden in der Frühphase und zu einer engmaschigen Verlaufskontrolle. Bisher konnte dies nur durch die Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) üblicherweise mittels Serum-Kreatinin und Kreatininclearance vorgenommen werden, beide Methoden sind jedoch mit Ungenauigkeiten versehen.

## 1.2. Physiologie und Pathophysiologie der Niere

### 1.2.1. Grundlagen

Die Nieren spielen eine zentrale Rolle in der Regulation lebenswichtiger physiologischer Abläufe. Die wesentlichen Funktionen der Niere sind:

- Regulation der Elektrolyt- und Volumenhomöostase sowie des Säure-Basen-Haushaltes
- Ausscheidung wasserlöslicher, nicht proteingebundener körpereigener Stoffe (Stoffwechselprodukte) und körperfremder Substanzen (Pharmaka und Gifte)
- Abbau niedermolekularer Plasmaproteine ( $\beta_2$ -Mikroglobulin, Lysozym, Retinolbindenes Protein) und Peptidhormone (Parathormon, Insulin)
- Synthese und Freisetzung unterschiedlicher Hormone (Erythropoetin, 1,25-Dihydrocholecalciferol) und modulierender Faktoren der Blutdruckregulation (Renin-Angiotensin-System, Kallikrein-Kinin-System, Prostaglandine)
- Erfolgsorgan extrarenal gebildeter Hormone (Katecholamine, Aldosteron, Parathormon, Calcitonin, Vasopressin, atriales natriuretisches Peptid, natriuretisches Hormon).

Diese differenzierten Leistungen in der Niere werden durch spezifische morphologische Strukturen ermöglicht. Die kleinste funktionelle Einheit, das Nephron, wird gebildet aus Glomerulus mit Bowman-Kapsel, proximalem Konvolut, Henle-Schleife sowie distalem Konvolut und mündet schließlich in eine Sammelrohrendstrecke. An der Kontaktstelle des aufsteigenden Schenkels mit dem Glomerulus desselben Nephrons liegt der juxtaglomeruläre Apparat, der von tubulären Zellen der Macula densa und den Epitheloidzellen der afferenten Arteriole (tubulärer Wandabschnitt, dem Vas afferens anliegend) gebildet wird. In den Mediazellen dieser Zellen wird eine Peptidase, das Renin, synthetisiert (**Classen et al. 2004**).

Die Niere zeichnet sich durch eine hohe Durchblutung und eine spezielle Gefäßarchitektur aus. Eine Besonderheit der Gefäßversorgung des Nierengewebes ist die zweimalige Hintereinanderschaltung von Widerstandsgefäßen und Kapillaren (Vasa afferentia – Kapillarschlingen der Glomeruli – Vasa efferentia – peritubuläre Kapillaren der Nierenrinde). Die Durchblutung beider Nieren beträgt ungefähr 25% des Herzzeitvolumens unter Ruhebedingungen, wobei 92% des Blutstroms auf die Nierenrinden entfallen. Wegen der hohen Blutflussrate ist die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz mit 14 ml/l entsprechend gering. Die Durchblutung der Nieren und die glomeruläre Filtrationsrate werden über einen Druckbereich von 80-200 mmHg (10,7-26,7 kPa) annähernd konstant gehalten und zwar durch eine Anpassung des präglomerulären Widerstandes im Vas afferens an den jeweiligen Blutdruck (Autoregulation durch den sogenannten *Bayliss-Effekt* und intrarenale Rückkopplungsmechanismen) (**Classen et al. 2004**).

### **1.2.2. Glomeruläre Filtration**

Hinsichtlich der Funktionstüchtigkeit einer Niere ist die Größe der glomerulären Filtrationsrate eine der wichtigsten Informationen für die Klinik. Solange noch ausreichend filtriert wird, ist die Ausscheidungsfunktion der Niere gesichert und die Gefahr einer Niereninsuffizienz gering (**Siegenthaler 1994**).

Die hohe Durchblutung der Nierenrinde ist die Voraussetzung für eine hohe glomeruläre Filtrationsrate, das heißt für die Bildung des Primärharns. Die Wand der glomerulären Kapillarmembran besteht aus einer Basalmembran, die innen mit Endothel ausgekleidet und außen von den Epithelien der Bowman-Kapsel bedeckt ist. Durch diese Barrierefunktion ist der in den Glomeruli abgepresste Primärharn frei von korpuskulären Elementen des Blutes und nahezu eiweißfrei. Die Permeabilität des glomerulären Filters wird dabei bestimmt durch den Filtrationsdruck, die Filtrationsfläche und die molekulare Siebfunktion. Veränderungen der Filtrationspermeabilität durch unterschiedliche Nierenerkrankungen manifestieren sich als Proteinurie oder Hämaturie (**Classen et al. 2004**).

### **1.2.3. Proteinurie**

Die Ausscheidung von Eiweiss mit dem Harn ist ein wichtiger Hinweis für parenchymatöse Nierenerkrankungen. Physiologisch ist die Ausscheidung von <150 mg Eiweiß/Tag im Urin (üblicherweise 40-80 mg/Tag; Albumin <20 mg/Tag; Tamm-Horsfall-Mukoprotein 30-50

mg/Tag). Ebenfalls physiologisch ist eine vermehrte Eiweißausscheidung bei extremer körperlicher Belastung („Marschproteinurie“), bei Fieber („febrile Proteinurie“) oder als orthostatische Proteinurie bei jungen asthenischen Männern. Die glomeruläre Kapillarwand erlaubt eine freie Filtration von niedermolekularen Proteinen (z.B. Immunglobulinleichtketten) und Aminosäuren sowie eine minimale Filtration von Albumin (fraktionelle Exkretion 0,0003%), nicht jedoch die Filtration von Makromolekülen wie Immunglobulinen (**Classen et al. 2004**).

Von klinischem Interesse sind folgende Parameter:

- das Ausmaß der Proteinurie (quantitative Ausscheidung pro 24h)
- die Differenzierung in glomeruläre, tubuläre oder gemischt glomerulär-tubuläre Eiweißausscheidung
- bei glomerulärer Proteinurie das Verhältnis von groß- zu kleinmolekularen Proteinen, um auf die Art der Proteinurie (Selektivitätsindex; Größenselektivität, Ladungsselektivität) und die tubuläre Reabsorption zu schließen
- die vermehrte Ausscheidung von Einzelproteinen (Albumin, Nachweis von  $\beta_2$ -Mikroglobulin,  $\alpha_1$ -Mikroglobulin oder IgG)

### **1.3. Nierenrelevante Messgrößen**

Zur Beurteilung der Nierenfunktion gibt es zahlreiche direkte Messparameter und Berechnungsmethoden. Die in dieser Arbeit relevanten Größen werden im Folgenden vorgestellt.

#### **1.3.1. Kreatinin im Serum**

Kreatinin ist die Ausscheidungsform von Kreatin (Methylguanidinessigsäure), die durch spontane Zyklisierung entsteht. Die tägliche mit dem Harn ausgeschiedene Menge von 1,0-1,5 g ist eine individuelle Konstante und der Muskelmasse direkt proportional. Kreatinin wird in der Niere vollständig glomerulär filtriert und tubulär nicht sezerniert oder rückresorbiert (**Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 1998**).

Die Kreatininkonzentration im Serum ist ein grober Indikator zur Beurteilung der GFR. Eine Voraussetzung sind Gleichgewichtsbedingungen, das heißt die tägliche Bildung von Kreatinin, die relativ konstant ist und im Wesentlichen von der Muskelmasse abhängt, und die Ausscheidung müssen gleich sein. Nimmt die glomeruläre Filtrationsrate ab, sinkt auch

die renale Kreatininelimination auf Grund einer verminderten Filtration von Kreatinin. Das führt zu einem Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum, wenn die Bildung von Kreatinin konstant bleibt. Schließlich stellt sich ein neues Gleichgewicht ein mit der gleichen Kreatininausscheidung im Urin, aber einem höheren Serumwert (**Thomas 2005**).

Die Bestimmung des Kreatinins wird in Modifikationen der Jaffé-Methode oder enzymatisch durchgeführt und aufgrund der einfachen Bestimmbarkeit, der kostengünstigen Methodik und der geringen Schwankungen beim Einzelpatienten zur Erkennung einer Nierenerkrankung diagnostisch eingesetzt. Nach der Jaffé-Methode bildet Kreatinin mit dem Pikration einen rot-orangen Komplex. Die Absorption des Reaktionsansatzes ist in einem gewissen Bereich proportional der Kreatininkonzentration (**Thomas 2005**). In der vorliegenden Arbeit wurde die enzymatische Methode des Kreatinin-PAP-Farbtstes verwendet. Die Referenzbereiche sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Geschlecht	Enzymatische Methode	Jaffé-Methode, kinetisch
männlich	0,55 – 1,10 mg/dl	<50 Jahre: 0,84 – 1,25 mg/dl >50 Jahre: 0,81 – 1,44 mg/dl
weiblich	0,47 – 0,90 mg/dl	0,66 – 1,09 mg/dl

Tabelle 1: Referenzbereiche Kreatinin im Serum (Thomas 2005, S. 534, modifiziert)

### 1.3.2. Cystatin C im Serum

Cystatin C ist ein aus 122 Aminosäuren bestehendes, 13 kDa schweres Protein und Mitglied der Familie der Cystein-Proteinaseinhibitoren (**Newman 2002**). Es wird verschlüsselt durch das *housekeeping-type-CST3*-Gen und in konstanter Rate von allen kernhaltigen Zellen produziert (**Abrahamson et al. 1990**). Es wird frei glomerulär filtriert und größtenteils in den proximalen Tubuluszellen resorbiert und katabolisiert (**Tenstad et al. 1996**). Obwohl seine Clearance aufgrund seiner Verstoffwechslung nicht bestimmt werden kann, ist die Plasma- oder Serumkonzentration ein gutes Maß für die GFR mit einem möglichen Vorteil gegenüber bewährten Markern wie Serum-Kreatinin (**Laterza et al. 2002**).

Cystatin C wird in vielen Geweben, wie zum Beispiel in Parotis, Samenblase, Prostata, Hoden, Nebenhoden, Ovar, Plazenta, Schilddrüse, Magenkorpus, Dünndarm, Leber,

Gallenblase (in Monozyten und Makrophagen) und im Zentralnervensystem (vor allem in Astrozyten) gebildet (**Warfel et al. 1987; Yasuhara et al. 1993**). Im Liquor kommt es in großen Mengen vor (**Tavéra et al. 1992**). Dagegen ist die Konzentration in Serum, Speichel, Samenflüssigkeit, Kolostrum, Aszites, Amnionflüssigkeit, Tränen, Synovialflüssigkeit, Pleuraflüssigkeit und vor allem im Urin sehr gering (**Abrahamson et al. 1986; Löfberg und Grubb 1979; Löfberg et al. 1981**).

Cystatin C ist physiologisch ein Cystein-Proteinaseinhibitor von Cathepsin B, H, und L und Papain und am intrazellulären Katabolismus von Peptiden und Proteinen sowie an der proteolytischen Verarbeitung von Prohormonen und Proenzymen beteiligt. Außerdem wird ihm eine Rolle bei der Penetration von malignen Zellen und Mikroorganismen in gesundes Gewebe zugeschrieben (**Abrahamson et al. 1986; Barrett et al. 1984; Brzin et al. 1984**).

Es ist seit längerem bekannt, dass die Serumkonzentration von Cystatin C in dem Maße ansteigt, wie die glomeruläre Filtrationsrate abnimmt (**Simonsen et al. 1985**). Da die Elimination von Cystatin C im Urin im Gegensatz zu  $\beta_2$ -Mikroglobulin unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitstyp und -aktivität ist, beurteilen Newman et al. es als aussagekräftigeren Parameter zur Abschätzung einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate des Individuums und somit als sensitiven funktionellen Marker zur Erfassung der Proteinrückresorption (**Newman et al. 1994**). Einschränkend muss erwähnt werden, dass bei fieberhaften Erkrankungen die Serumkonzentration von Cystatin C erniedrigt sein kann (**Donaldson et al. 1990**). Die Referenzbereiche von Cystatin C im Serum (Tabelle 2) wurden von Finney et al. ermittelt (**Finney et al. 2000a**).

<b>Gruppe</b>	<b>Referenzbereich</b>
Global	0,51 – 0,98 mg/l
Frauen	0,49 – 0,94 mg/l
Männer	0,56 – 0,98 mg/l
unter 50 Jahre	0,53 – 0,92 mg/l
über 50 Jahre	0,58 – 1,02 mg/l

Tabelle 2: Referenzbereiche Cystatin C im Serum (Finney et al. 2000a)

### 1.3.3. Die glomeruläre Filtrationsrate und Kreatinin-Clearance

Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wird in der klinischen Praxis zumeist über das Kreatinin im Serum ermittelt. Allerdings ist die Genauigkeit dieser Bestimmung begrenzt, da auch andere Faktoren als nur allein die Kreatininfiltration Einfluss haben. Um diese zu umgehen, kam es zur Entwicklung zahlreicher Formeln unter Einbezug der verschiedenen Einflussgrößen, um die Kreatininclearance zu bestimmen. Trotz zahlreicher Studien und Entwicklungen anderer Formeln ist die Formel nach Cockcroft und Gault (**Cockcroft und Gault 1976**) nach wie vor am weitesten verbreitet. Diese Formel wird genutzt, um beispielsweise den Beginn einer Niereninsuffizienz zu überwachen, um Dosierungen von Medikamenten, welche über die Niere metabolisiert werden, anzupassen und um die Effektivität einer Therapie für fortschreitende Nierenerkrankungen zu bewerten. Wichtige klinische Entscheidungen in der Allgemeinmedizin, Geriatrie, und Onkologie werden mit Nutzung dieser und anderer Formeln zur Vorhersage der Nierenfunktion getroffen, daher sollten diese Formeln die GFR so genau wie möglich bestimmen können (**Levey et al. 1999**).

In der folgenden Tabelle ist ein Beispiel für die Angabe eines Referenzbereiches für die Kreatininclearance dargestellt. Die Kreatininclearance hat eine diurnale Schwankung, wobei die niedrigsten Werte in der tiefsten Nacht während des Schlafes liegen (**Thomas 2005**).

Geschlecht	Enzymatische Methode	Jaffé-Methode, kinetisch
männlich	über 110 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	98 – 156 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
weiblich		95 – 160 ml/min/1.73m <sup>2</sup>

Tabelle 3: Referenzbereiche Kreatininclearance (Thomas 2005, S. 541, modifiziert)

Insgesamt variieren jedoch die Angaben über den Referenzbereich in der Literatur und je nach Labor stark, sodass wir uns auf einen Bereich von 80-140 ml/min festgelegt haben. Später werden wir die Grenze, die den pathologischen vom physiologischen Bereich trennt, bei <78 ml/min festsetzen, um einen Vergleich mit anderen Studien herstellen zu können.

Die *Modification-of-Diet-in-Renal-Disease*(MDRD)-Studiengruppe bewertete den Effekt einer diätetischen Proteinrestriktion und strikten Blutdruckkontrolle auf das Fortschreiten

von Nierenerkrankungen und entwickelte hierbei ebenfalls eine Formel (**Levey et al. 1999**). Diese Formel wurde im Verlauf mehrfach modifiziert, letztlich ergab sich eine Vier-Variablen-MDRD-Formel. Diese berücksichtigt Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Kreatinin im Serum. Im Gegensatz zur Formel nach Cockcroft und Gault benötigt die MDRD-Formel keine Körpergewichtsangabe. Die errechnete glomeruläre Filtrationsrate wird auf eine standardisierte Körperoberfläche von  $1.73 \text{ m}^2$  angegeben (**Levey et al. 2007**).

Neben den genannten auf Kreatinin basierenden Formeln gewinnen zunehmend auch die auf Cystatin C basierenden Methoden an Bedeutung. Larsson et al. entwickelten 2004 eine Formel, um unter Verwendung von Cystatin C die glomeruläre Filtrationsrate zu bestimmen. In ihren Untersuchungen fanden sie heraus, dass diese Formel verlässlich und im klinischen Alltag einsetzbar ist (**Larsson et al. 2004**). Ein Jahr zuvor wurde durch die Arbeitsgruppe von Hoek et al. ebenfalls eine Formel zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate ermittelt. Auch diese benötigt lediglich die Serumkonzentration von Cystatin C zur Berechnung. Die GFR wird bei dieser Berechnungsmethode auf eine standardisierte Körperoberfläche von  $1.73 \text{ m}^2$  angegeben (**Hoek et al. 2003**).

#### **1.3.4. Albumin im Serum**

Das in den Hepatozyten synthetisierte Albumin macht circa 60% der Gesamtproteinkonzentration des Serums aus und ist für circa 80% des kolloidosmotischen Druckes verantwortlich. Das Protein hat ein Molekulargewicht von 66 kDa und besitzt eine Halbwertszeit von etwa 19 Tagen. Die Synthese wird durch Anstieg des kolloidosmotischen Drucks in der Extrazellulärflüssigkeit der Leber, durch Aminosäurenmangel und durch die IL-6-vermittelte Stimulation der Akute-Phase-Reaktion gehemmt. Die Albuminsynthese ist in den Hepatozyten mit der Pseudocholinesterasesynthese (CHE) gekoppelt, sodass es bei Albuminverlusten (exsudative Enteropathie, nephrotisches Syndrom) zu einer CHE-Erhöhung kommt. Albumin im Serum gemessen dient als Suchparameter bei erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hyper- und Dehydratation, Leber- und Nierenerkrankungen, chronischer Diarrhoe, Verbrennungen, Überwachungsparameter bei Ödemen, Proteinurie und Polyurie. Erhöhte Werte treten insbesondere bei Dehydratation auf. Zu erniedrigten Werten kommt es bei akuten und chronischen Entzündungen, Verbrennungen, Malignomen, Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom, exsudativer Enteropathie, monoklonalen Gammopathien und Gravidität



**(Thomas 2005).** Die folgende Tabelle gibt die Referenzwerte von Albumin im Serum an.

<b>Alter</b>	<b>Referenzbereich</b>
bis 60 Jahre	3,5 - 5,3 g/dl
über 60 Jahre	3,4 - 4,8 g/dl
über 70 Jahre	3,3 - 4,7 g/dl
über 80 Jahre	3,1 - 4,5 g/dl
über 90 Jahre	3,0 - 4,5 g/dl

Tabelle 4: Referenzbereiche Albumin im Serum (Thomas 2005, S. 939, modifiziert)

### **1.3.5. Harnstoff im Serum**

Harnstoff ist das Endprodukt des Protein- und Aminosäurestoffwechsels und wird in der Leber gebildet. Beim Eiweißabbau werden die Proteine in Aminosäuren zerlegt und desaminiert. Dabei anfallendes Ammoniak wird in den Mitochondrien über eine Kette von Reaktionen, die unter dem Begriff Harnstoffzyklus zusammengefasst werden, in Harnstoff umgewandelt. Im Mittel enthält das Nahrungsprotein 16% Stickstoff. Von diesem werden über 90% nicht für metabolische Prozesse benötigt, sondern in Harnstoff umgewandelt. Es werden etwa 16 g Harnstoff täglich von Erwachsenen gebildet **(Thomas 2005)**.

Die Harnstoffelimination erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration. 40-60% des filtrierte Harnstoffes diffundieren unabhängig von der tubulären Flussrate im proximalen Tubulus zurück. Die Rückdiffusion im distalen Tubulus ist abhängig vom Urinfluss und wird über das antidiuretische Hormon gesteuert. So diffundieren bei Diurese etwa 40% des distal ankommenden Harnstoffes zurück. Bei Antidiurese steigt der Wert bis auf 70% an **(Thomas 2005)**.

Bei prä- und postrenaler Niereninsuffizienz ist gegenüber dem akuten Nierenversagen im engeren Sinne der tubuläre Harnfluss vermindert. Aufgrund der verstärkten Harnstoffrückdiffusion im distalen Tubulus und der Zunahme der Kreatininsekretion kommt es zu einem disproportionalen Anstieg des Harnstoffes gegenüber Kreatinin im Plasma und zur Erhöhung des Quotienten Harnstoff/Kreatinin **(Thomas 2005)**.

Aufgrund der Abhängigkeit vom Proteinstoffwechsel und der komplizierten renalen

Ausscheidungsverhältnisse ist der Referenzbereich für Harnstoff im Serum weit. Deshalb ist seine Bestimmung ein wenig spezifischer und unempfindlicher Parameter zur Beurteilung einer beginnenden Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate. Erst bei einer Abnahme der GFR um 75% wird der obere Referenzwert im Serum überschritten. Bei stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion korreliert Serumharnstoff besser mit der GFR. Bei einer Abnahme der GFR auf 10% der Norm steigt die Harnstoffkonzentration im Serum etwa zehnfach an. Eine Korrelation des Harnstoffwechsels ist aber nur dann zulässig, wenn keine extrarenalen Faktoren den Wert beeinflussen (**Thomas 2005**).

Geschlecht und Alter	Referenzbereich
Global	17 - 43 mg/dl
♀ bis 50 Jahre	15 - 40 mg/dl
♀ über 50 Jahre	21 - 43 mg/dl
♂ bis 50 Jahre	19 - 44 mg/dl
♂ über 50 Jahre	18 - 55 mg/dl

Tabelle 5: Referenzbereiche Harnstoff im Serum (Thomas 2005, S. 544, modifiziert)

## 1.4. Cisplatin-haltige Chemotherapie

### 1.4.1. Cisplatin

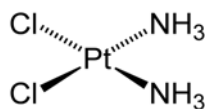


Abbildung 1: cis-Diammin(dichloro)platinum(II) (Cisplatin)

*cis*-Diammin(dichloro)platin(II) (Cisplatin) ist ein planarer Komplex mit Platin als Zentralatom und je zwei Chlorid- und Amminliganden in der Cis-Konfiguration. 1965, während der Durchführung von Experimenten zur Wirkung von elektrischem Wechselstrom auf zelluläres Wachstum, entdeckte Barnett Rosenberg, dass die Zellteilung von *Escherichia coli* in der Nähe einer Platinelektrode gehemmt wurde. Bei den Versuchen, dieses Phänomen zu erklären, konnte Cisplatin isoliert werden. Weitere Untersuchungen weckten das Interesse und letztlich konnte es als Medikament mit

kurativer Fähigkeit bei Hodenkrebs und zahlreichen anderen Krebsarten eingesetzt werden (**Rosenberg et al. 1965; Rosenberg 1985**).

Cisplatin wirkt über die Hemmung der DNA-Replikation durch Querverknüpfungen (*cross links*) zwischen den beiden DNA-Strängen und ist phasenunspezifisch (**Karow und Lang-Roth 2008**). Wie sich in in-vitro-Modellen gezeigt hat, erlaubt die „cis“-Position der Chlorid- und Amminliganden eher eine schnelle und bifunktionelle DNA-Bindung, welches wahrscheinlich mit der klinischen Aktivität zusammenhängt. Ein integraler Bestandteil seiner Aktivität wird der Fähigkeit des cis-Isomeres zur Bildung von Querverknüpfungen innerhalb von und wahrscheinlich weniger wichtig zwischen DNA-Strängen, gewöhnlicherweise zwischen Guanin-Guanin-Gruppen, angedacht. Cisplatin besitzt außerdem synergistische zytotoxische Effekte mit ionisierenden Strahlen und anderen Chemotherapeutika (**Loehrer und Einhorn 1984**).

Cisplatin wird gewöhnlich in kombinierten Chemotherapie-Regimen mit Kumulativdosen von 50 bis 100 mg/m<sup>2</sup> für 4 bis 6 Zyklen angewendet (**Hartmann et al. 2000**). Da Cisplatin nicht oral resorbiert wird, muss es intravenös injiziert werden. Die Abstände zwischen den einzelnen Zyklen betragen in der Regel 3 bis 4 Wochen. Die Anwendung erfolgt als Einzeldosis oder in einzelnen geteilten Dosen. Die Elimination erfolgt bei langsamer Infusion über 6 Stunden biphasisch mit Halbwertszeiten von 0.46 und 42.2 Stunden. Nach Bolusinjektion zeigt sich eine triphasische Plasmahalbwertszeit bei 0.3, 1.0 und 24 Stunden. Die normale Nierenausscheidung von Cisplatin beträgt 23% bis 70% innerhalb von 24 Stunden. Schließlich werden 90% der verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden (die größte Menge innerhalb weniger Stunden bis Tage), messbare Mengen können jedoch wochenlang nachweisbar sein. Offenbar erhöht Mannitol die Spitzenwerte von ungebundenem Cisplatin im Serum, aber es verlängert nicht die Halbwertszeiten ungebundener Moleküle. Aszites kann als Reservoir fungieren, da hier verlängerte Serum- und Urin-Halbwertszeiten festgestellt wurden (**Loehrer und Einhorn 1984**).

#### **1.4.2. Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen von Cisplatin können grob in drei Klassen eingeteilt werden: akute (Hypersensitivität, gastrointestinale Toxizität), subakute (Nephrotoxizität, Reproduktionstoxizität, hämatologische Toxizität) und chronische (Nephrotoxizität, Raynaud-Syndrom)

Nebenwirkungen.

Hypersensitivitätsreaktionen mit Zeichen und Symptomen von Hautausschlag bis Anaphylaxie (Flush, angioneurotisches Ödem, Keuchen, Hypotension) sind seltene Erscheinungen. Nausea und Erbrechen werden durch Cisplatin bei nahezu allen Patienten ungeachtet des Therapieplans induziert. Effekte von Cisplatinkombinationschemotherapien auf die gonadale Funktion bei Patienten mit disseminiertem Hodenkrebs wurden berichtet.

Myelosuppression ist kein bedeutendes Problem bei der Cisplatintherapie. Eine milde Unterdrückung aller Zellreihen, welche dosisabhängig zu sein scheint, wurde jedoch beobachtet. Obwohl der genaue Mechanismus unklar ist, haben Daten gezeigt, dass Cisplatin auf hämatopoetische Stammzellen einwirkt.

Ähnlich einer Schwermetallintoxikation ist Cisplatin assoziiert mit verschiedenen zentralen und peripheren Neurotoxizitäten. Periphere Neuropathien in der Form von Kniestrumpf- und Handschuh-Parästhesien mit dem Verlust von Propriozeption, Vibrationssinn oder selten auch motorischer Dysfunktion wurden berichtet und sind oftmals dosislimitierende Funktionen. Zentrale Effekte wie ophthalmologische Toxizitäten (Papillenödem, Retrobulbärneuritis) und Normaldruckhydrozephalus ebenfalls erinnernd an Schwermetallintoxikationen wurden berichtet. Epileptische Anfälle wurden bei annähernd 1 bis 2% der mit Cisplatin behandelten Patienten beobachtet.

Auftretende Ototoxizitäten scheinen dosis- und altersabhängig mit Symptomen wie Tinnitus und Hochfrequenz-Gehörverlust (4.0 – 8.0 kHz) zu sein (**Loehrer und Einhorn 1984**).

### **1.4.3. Nephrotoxizität**

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine cisplatininduzierte Nephrotoxizität zählen höheres Alter des Patienten, weibliches Geschlecht, Rauchen, Hypoalbuminämie, Dehydratation, Kumulativdosis, erniedrigte (noch normwertige) GFR und die gleichzeitige Applikation anderer potenziell nephrotoxischer Wirkstoffe (z.B. Ifosfamid, Aminoglykoside, Ciclosporin A) (**Anand und Bashey 1993; Fujieda et al. 2009**).

Der nephrotoxische Effekt von Cisplatin steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit seiner bevorzugten Aufnahme durch die proximalen Tubuluszellen des inneren Kortex und der äußeren Medulla, besonders in Segment S3. Andere Segmente akkumulieren ebenfalls Cisplatin, allerdings in kleinerem Ausmaß (**Lau 1999**).

Organische Kationentransporter (engl. *organic cation transporter*, OCT) werden mit der Cisplatinaufnahme in die Zelle in Verbindung gebracht. Diese Annahme basiert auf der Feststellung höherer Toxizitäten in *Madin-Darby-canine-kidney*(MDCK)-Zellen nach Applikation von Cisplatin auf der basolateralen Seite verglichen mit der apikalen Seite (**Ludwig et al. 2004**). Diese Theorie wird unterstützt durch die partielle Prävention Cisplatin-induzierter Zytotoxizität durch Cimetidin, einem OCT-Inhibitor. Ciarimboli et al. berichten weiter, dass OCT2, welcher hauptsächlich in der Niere vorkommt, als entscheidender organischer Kationentransporter verantwortlich für die Cisplatinaufnahme in die Niere ist. Demgegenüber interagiert Cisplatin nicht mit OCT1, welches hauptsächlich in der Leber vorkommt (**Ciarimboli et al. 2005**).

Um das Risiko der Nephrotoxizität zu minimieren, ist es wichtig, dass Patienten vor, während und nach der Platingabe ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden (Hydrierung). Weitere Optionen zur Verbesserung der Nierenverträglichkeit bestehen in der Verlängerung der Infusionsdauer (z.B. auf 6-8 Stunden) oder darin, die Infusion gegen Abend zu beginnen, da chronopharmakologische Untersuchungen den Hinweis erbrachten, dass dieser Zeitpunkt der Applikation mit einer geringeren Nephrotoxizität verbunden ist (**Anand und Bashey 1993; Pinzani et al. 1994; Leeuwenkamp et al. 1991; Hayes et al. 1977; Abe et al. 1990; Stewart et al. 1997**). Eine Zusammenfassung zeigt die folgende Tabelle.

<b>Strategie</b>	<b>Wertigkeit</b>
Hydrierung und Diurese	+++
Osmodiurese mit Mannitol	+++
Amifostingabe	++
Theophyllingabe	+
Chronopharmakologische Applikation	+
Einsatz von 3%iger NaCl-Lösung als Trägerlösung	+
Verlängerung der Infusionsdauer	++
Dimesnagabe	(+)

Tabelle 6: Strategien zur Reduktion des nephrotoxischen Risikos von Cisplatin (Hartmann et al. 2000,

### **1.5. Aufgabenstellung**

Eine der wichtigsten Nebenwirkungen von Cisplatin, einem Zytostatikum, das in vielen Polychemotherapien bei der Behandlung maligner Erkrankungen eingesetzt wird, ist die erhebliche Nephrotoxizität. Die nephrotoxische Wirkung ist variabel und erstreckt sich von einer vorübergehenden Nierenfunktionsverschlechterung bis hin zu einem akuten Nierenversagen (**Hartmann et al. 2000**). Eine frühzeitige Erkennung einer eingeschränkten Nierenfunktion ist daher notwendig, um potentielle Modifikationen der Therapie rechtzeitig vornehmen zu können. Cystatin-C-basierende Methoden zur Messung der GFR zeigten eine der Inulin-clearance vergleichbare Sensitivität bei der Detektion einer Nierenfunktionseinschränkung (**Benöhr et al. 2006**).

Ziel der Studie war der Vergleich verschiedener Bestimmungsmethoden der glomerulären Filtrationsrate an einem Patientenkollektiv mit weitestgehend normaler Nierenfunktion. Alle Patienten erhielten eine Cisplatin-haltige Polychemotherapie bei maligner Grunderkrankung. Insbesondere untersuchten wir dabei die Serumparameter Kreatinin und Cystatin C, sowie auf Kreatinin und Cystatin C basierende Bestimmungsmethoden der Kreatininclearance beziehungsweise der glomerulären Filtrationsrate zur Beurteilung der Nierenfunktion vor und nach der Chemotherapie.

### **1.6. Angeschlossene Untersuchungen im Rahmen dieser Studie**

Im Rahmen dieser Studie fand zusätzlich eine Untersuchung genetischer Polymorphismen statt, welche einen Beitrag zur Variabilität der Cisplatin-induzierten Nephrotoxizität zwischen den Patienten leisten könnten. Insbesondere wurden hier bekannte funktionelle Genvarianten der Kandidatengene GSTM1, GSTT1, OCT1, OCT2, LARP2, ERCC1, XRCC1 und EPO auf Assoziationen mit der Nephrotoxizität bei Erhalt von Cisplatin-haltiger Chemotherapie analysiert. Diese Studie trägt den Titel „Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms“ (**Tzvetkov et al. 2011**).

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientengut

In die Studie wurden 88 Patienten in dem Zeitraum von März 2005 bis Januar 2009 eingeschlossen. Im Einzelnen waren es 32 Frauen und 56 Männer im Alter von 17-76 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 57.6 Jahren. Das folgende Balkendiagramm zeigt die relative Häufigkeitsverteilung der einzelnen Altersjahrzehnte.

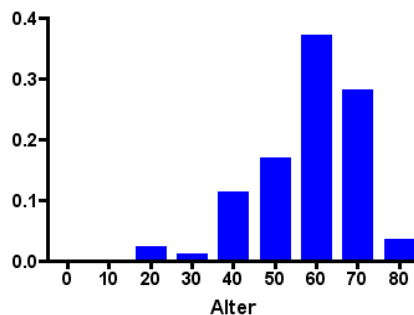


Abbildung 2: Relative Häufigkeitsverteilung des Alters

#### 2.1.1. Einschlusskriterien

Aufgenommen in die Studie wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 16-80 Jahren, die im Rahmen Ihrer Grunderkrankung eine Polychemotherapie unter anderem mit Cisplatin erhielten. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, welche Cisplatin mehrmals erhielten.

#### 2.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden:

- Patienten mit Non-Compliance
- Nicht einwilligungsfähige Patienten
- Patienten mit zwischenzeitlichen Erkrankungen und Komplikationen.

#### 2.1.3. Grunderkrankungen

Die Patienten litten an verschiedenen Grunderkrankungen, bei der eine Polychemotherapie indiziert war.

Die Häufigkeit der unterschiedlichen Diagnosen verteilte sich wie folgt (die Diagnosen

wurden der Krankenakte entnommen):

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>
Bronchialkarzinom	51
Ösophaguskarzinom	10
Lymphom	7
Magenkarzinom	4
Keimzelltumor	3
CUP, Neuroendokriner Tumor, Oropharynxkarzinom, Pankreaskarzinom	jeweils 2
Schilddrüsenkarzinom, Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, Pleuramesotheliom, Malignes Thymom	jeweils 1

Tabelle 7: Häufigkeit der Diagnosen

#### **2.1.4. Studienablauf**

Die Prüfung wurde als prospektive klinische Studie konzipiert. Parallel zur Laboruntersuchung im Rahmen der stationären oder ambulanten Behandlung wurden an Tag 1-2 vor der Gabe von Cisplatin im Rahmen einer Polychemotherapie eine Serummonovette zur Bestimmung der Cystatin-C-Konzentration sowie eine EDTA-Monovette zur Durchführung von Genotypisierungen im Rahmen weiterer pharmakologischer Untersuchungen entnommen. An Tag 3-8 nach Cisplatingabe erfolgte eine erneute Bestimmung der Cystatin-C-Konzentration im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Blutentnahme. Die Bestimmungen der Werte für Kreatinin, Albumin und Harnstoff erfolgten nach Möglichkeit zeitgleich mit der Cystatin-C-Bestimmung.

Die Studie steht in keinerlei Konflikt mit den ethischen Vereinbarungen der World Medical Association (Deklaration von Helsinki). Vor Studienbeginn wurde eine Genehmigung der Ethikkommission der Universität Göttingen eingeholt (Antragsnummer: 9/6/05). Die klinische Prüfung wurde bei der zuständigen Landesbehörde angezeigt.

#### **2.1.5. Patientenaufklärung**

Jeder Patient musste vor Einschluss in die Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung (*informed consent*) unterzeichnen. Hierdurch bestätigte der Patient, durch einen an der Studie beteiligten Arzt vollständig über Inhalt, Ablauf und



Risiken sowie über seine Rechte und Pflichten in dieser Untersuchung aufgeklärt worden zu sein.

### **2.1.6. Prüfbogen**

Zu jedem Patienten wurde ein Prüfbogen zur Dokumentation seiner Daten angelegt. Der Prüfbogen enthält Angaben zur Person (Name, Vorname, Adresse, Geburtsdatum, Körpergröße, Gewicht), Untersuchungsbefunde (Puls, Blutdruck, EKG-Voruntersuchung, körperliche Untersuchung), Angaben zur Medikation und zu vorherigen und aktuellen Chemotherapien sowie die Ergebnisse der Laboruntersuchungen inklusive des Cystatin-C-Wertes.

## **2.2. Geräte und Reagenzien**

### **2.2.1. Probengewinnung**

Für die Cystatin-C-Bestimmung wurde ein Serumröhrchen (S-Monovette®) verwendet. Die Blutprobe wurde bei Raumtemperatur abgenommen und innerhalb einer Woche bei Lagerung bei +2°C bis +8°C analysiert.

Die Bestimmung der Werte für Kreatinin, Albumin und Harnstoff erfolgten mittels Probengewinnung durch Lithium-Heparin-Röhrchen (S-Monovette®). Hierbei wurden auch verschiedene für diese Studie nicht relevante Laborparameter im Rahmen klinischer Diagnostik bestimmt. Die Proben wurden bei Raumtemperatur gewonnen und innerhalb einer Woche bei einer Lagerung von +2°C bis +8°C analysiert.

Gleichzeitig wurden Proben zur Genanalyse im Rahmen der angeschlossenen Studie „*Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms*“ durch die Abteilung der klinischen Pharmakologie der Universitätsmedizin Göttingen mittels 4.0 ml Kalium-EDTA-Röhrchen (S-Monovette®) abgenommen. Diese Proben wurden nach Beendigung der Studie ausgewertet und analysiert. Hierfür lag ebenfalls die Einverständniserklärung (*informed consent*) der Patienten vor.

### **2.2.2. Laborgeräte**

Dade Behring Marburg GmbH, D Behring Nephelometer II System

Roche Diagnostics GmbH,  
Mannheim, D Roche MODULAR Gerät

### 2.2.3. Datenverarbeitung

Apple Inc.	MacBook 2.1 Mac OS X
Planamesa Inc.	NeoOffice 3.0
Microsoft Corporation	Microsoft Office XP
GraphPad Software Inc.	Prism for Macintosh 4.0a

### 2.2.4. Testkits und Reagenzien

Dade Behring Marburg GmbH, D	N Latex Cystatin C Kit N Cystatin C Reagenz (Anti-Human-Cystatin C vom Kaninchen), drei Flaschen mit je 2ml  N Cystatin C Zusatzreagenz A (Immunglobulin vom Kaninchen), drei Flaschen mit je 0,5 ml  N Cystatin C Zusatzreagenz B (Polyethylenglycolsorbitanmonolaureat und Polyethylenglycolether), eine Flasche mit 1,6 ml  N Cystatin C Kontrolle Level 1 (Lyophilisate aus Polygelatine mit Urinproteinen humanen Ursprungs), drei Flaschen für je 1 ml  N Cystatin C Kontrolle Level 2 (Lyophilisate aus Polygelatine mit Urinproteinen humanen Ursprungs), drei Flaschen für je 1 ml
Roche Diagnostics GmbH,	<u>cobas® CREA plus</u>

Mannheim, D

R1: TAPS-Puffer, Creatinase, Sarcosinoxidase,  
Ascorbatoxidase, Konservierungsmittel  
R2: TAPS-Puffer, Creatinase

cobas® UREA/BUN

Harnstoff/Harnstoff-N kinetischer UV-Test

cobas® ALB plus

Albumin BCG-Methode

R1: Citratpuffer, Konservierungsmittel

R2: Citratpuffer, Bromcresolgrün,  
Konservierungsmittel

## 2.3. Messmethoden

Im Folgenden werden sämtliche verwendete Bestimmungsmethoden aufgelistet und erläutert.

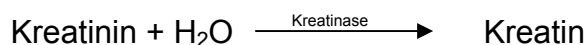
### 2.3.1. Die Bestimmung von Kreatinin

Kreatinin wurde nach dem Standardverfahren der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen im Routinelabor am Roche MODULAR-Gerät mit dem enzymatischem in-vitro-Testkit cobas® CREA plus bestimmt.

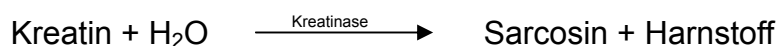
#### Testprinzip:

Enzymatischer Farbttest

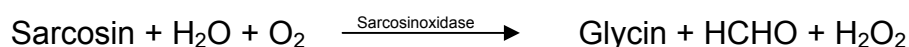
- Probe und Zugabe von R1 (Puffer/Enzyme/HTIB)  
Endogenes Kreatin wird abgebaut und lipämische Proben wurden aufgeheilt.
- Zugabe von R2 (Puffer/Enzyme/4-Aminophenazon) und Start der Reaktion:



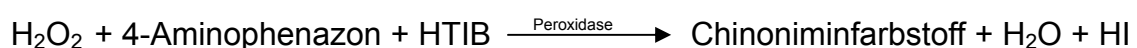
Kreatinin wird unter Einwirkung von Kreatinase zu Kreatin hydrolysiert.



Kreatin wird unter Einwirkung von Kreatinase zu Sarcosin hydrolysiert.



Sarcosin wird von Sauerstoff unter Mitwirkung von Sarcosinoxidase zu Glycin, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid umgesetzt.



Das entstandene Wasserstoffperoxid bildet mit 4-Aminophenazon und HTIB unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen Chinoniminfarbstoff, dessen Farbintensität direkt proportional zur Kreatininkonzentration ist und photometrisch gemessen werden kann (**Packungsbeilage cobas® CREA plus 2008**).

### 2.3.2. Die Bestimmung von Cystatin C

Cystatin C wurde nach dem Standardverfahren der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen im Routinelabor am Behring Nephelometer II mit dem in-vitro-Diagnostik Kit N Latex Cystatin C bestimmt. Die Bestimmung der Proteinkonzentration erfolgt über die quantitative Auswertung einer immunchemischen Reaktion nach dem Prinzip der Nephelometrie. Die Messbereichsgrenzen lagen bei 0.3-8 mg/l. Die typische Bestimmungsgrenze für N Latex Cystatin C beträgt 0.05 mg/l. (**Behring Nephelometer II – Bedienungsanleitung, Version 2.0, Dade Behring; N Latex Cystatin C Diagnostik Kit Anleitung, Edition September 2004, Dade Behring**).

### 2.3.3. Die Bestimmung von Albumin

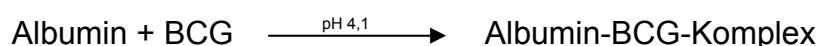
Albumin wurde nach dem Standardverfahren der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen im Routinelabor am Roche MODULAR-Gerät mit dem in-vitro-Testkit cobas® ALB plus bestimmt.

#### Testprinzip:

Farbtest mit Endpunkt-Methode:

- Probe und Zugabe von R1 (Puffer)
- Zugabe von R2 (Substrat) und Start der Reaktion:

Albumin weist bei einem pH-Wert von 4,1 einen ausreichend kationischen Charakter auf, um eine Bindung mit dem Anionenfarbstoff Bromcresolgrün (BCG) unter Bildung eines blaugrünen Komplexes einzugehen.



Die Farbintensität der blaugrünen Farbe ist direkt proportional zu der Albuminkonzentration und wird photometrisch gemessen (**Packungsbeilage cobas® ALB plus 2007**).

### 2.3.4. Die Bestimmung von Harnstoff

Harnstoff wurde nach dem Standardverfahren der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen im Routinelabor am Roche MODULAR-Gerät mit dem Harnstoff/Harnstoff-N kinetischem UV-Test cobas® UREA/BUN bestimmt.

### 2.3.5 Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance und glomerulären Filtrationsrate

Für die Bestimmung der Kreatinin-Clearance und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurden verschiedene Rechenformeln verwendet, bei denen verschiedene interindividuelle Parameter mit einbezogen werden. Unterschieden werden hier die Kreatinin-basierenden und die Cystatin-C-basierenden Berechnungsmethoden. Die in dieser Arbeit auf Kreatinin basierende Berechnungsmethoden waren die Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault und die aktualisierte MDRD-Formel von 2007. Als Cystatin-C-basierende Bestimmungsmethoden verwendeten wir die Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden jeweils nach Larsson (**Larsson et al. 2004**) und Hoek (**Hoek et al. 2003**) aus den Jahren 2004 und 2003. Als Grundlage wurden unter anderem die Messergebnisse der oben genannten Bestimmungen von Kreatinin und Cystatin C herangezogen. Die weiteren zur Berechnung notwendigen Parameter (Alter, Geschlecht, Gewicht) wurden den vorliegenden Patientendaten der Krankenakten entnommen.

#### 2.3.5.1 Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault

Die Berechnung der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault erfolgte unter Berücksichtigung von Kreatinin im Serum, dem Alter und dem Körpergewicht. Sie gibt die Kreatinin-clearance in ml/min an (**Cockcroft und Gault 1976**).

<u>Männer:</u>	
Kreatinin-Clearance (ml/min) =	$\frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) \times (\text{Gewicht in kg})}{72 \times (\text{Serum-Kreatinin in mg/dl})}$
<u>Frauen:</u>	
Kreatinin-Clearance (ml/min) = 0,85 x	$\frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) \times (\text{Gewicht in kg})}{72 \times (\text{Serum-Kreatinin in mg/dl})}$

Als klinischer unterer Referenzwert für die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault gilt 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (**Finney et al. 2000a**). Zur späteren Berechnung von Sensitivität und

Spezifität verwendeten wir jedoch wie auch in der Arbeit von Štabuc et al. die untere Referenzwertgrenze von 78 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Werte unterhalb dieses Referenzbereiches wurden als Hinweis für eine eingeschränkte Nierenfunktion angesehen.

### 2.3.5.2. MDRD-Formel

Zusätzlich wurde in dieser Studie die aktualisierte Version der MDRD (*Modification of Diet in renal Diseases*)-Formel aus dem Jahre 2007 von Levey et al. verwendet. Die glomeruläre Filtrationsrate wird hierbei auf eine standardisierte Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> angegeben (Levey et al. 2007).

$$\text{GFR [ml/min/1,73m}^2] = 175 \times \text{Skr}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times (0,742 \text{ Frauen}) \times (1,212 \text{ Farbige})$$

Skr: Konzentration im Serum von Kreatinin

### 2.3.5.3. Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson

Durch Larsson et al. wurde 2004 die folgende Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate aus der Serumkonzentration von Cystatin C ermittelt (Larsson et al. 2004):

$$\text{GFR (ml/min)} = 77,24 \times \text{Cystatin C}^{-1,2623}$$

### 2.3.5.4. Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek

Hoek et al. entwickelten die folgende Formel ebenfalls zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. Diese wird auf eine standardisierte Körperoberfläche von 1.73 m<sup>2</sup> angegeben (Hoek et al. 2003):

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2) = -4,32 + 80,35 \times 1/\text{Cystatin C}$$

### 2.3.6. Referenzbereiche

Messgröße	Referenzbereich
Cystatin C	0,51 - 0,98 mg/l
Kreatinin	0,6 - 1,1 mg/dl
Albumin	3,4 - 4,8 g/dl

Harnstoff	12 - 48 mg/dl
Kreatininclearance	80 - 140 ml/min (variiert nach Labor)
GFR	> 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

Tabelle 8: Referenzbereiche

## 2.4. Statistik

Die gesamten Daten wurden am Apple MacBook 2.1 mit den Programmen NeoOffice und Microsoft Office gespeichert und zu Tabellen und Grafiken aufgearbeitet. Statische Berechnungen wurden ebenfalls mit diesen Programmen und mit GraphPad Prism for Macintosh 4.0a durchgeführt.

Alle Werte wurden als Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Die Messungen wurden mittels t-Test miteinander verglichen und Irrtumswahrscheinlichkeiten von  $P < 0,05$  und  $P < 0,001$  wurden als statistisch signifikant bzw. hochsignifikant gewertet.

Zum Vergleich der einzelnen Methoden wurde eine Korrelationsanalyse mit dem Pearson'schem Korrelationskoeffizienten und im Anschluss daran eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Sensitivität und Spezifität von Cystatin C und Kreatinin im Serum wurden des Weiteren durch ROC-Kurven und AUC-Berechnungen analysiert und somit die Validität überprüft.

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika und die Ergebnisse der verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion an einem Patientenkollektiv vor und nach Erhalt einer Cisplatin-haltigen Polychemotherapie bei maligner Grunderkrankung verglichen und in Korrelation gesetzt. Als Serumparameter wurden Kreatinin und Cystatin C analysiert. Kreatinin-basierende Berechnungsmethoden waren die Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault und die MDRD-Formel. Auf Seiten der Cystatin-C-basierenden Berechnungsmethoden kamen die Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden jeweils nach Hoek und Larsson zum Einsatz. Alle Befunde und Daten wurden entweder direkt erhoben oder aus den Patientenakten des Universitätsklinikums der Georg-August-Universität Göttingen entnommen und in studienbezogene Prüfbögen sowie in ein Excel-Spreadsheet übertragen.

#### 3.1. Patientencharakteristika

Es gingen 88 von 98 Patienten in die Datenanalyse ein. Bei den übrigen 10 Patienten konnten wesentliche Daten aufgrund von zeitlichen Verzögerungen der Untersuchungen, vorzeitiger Entlassung etc. nicht komplett erhoben werden. Die folgende Tabelle zeigt die Patientencharakteristika. Vor der Behandlung mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie hatten alle Patienten weder eine weitere schwerwiegende nierenrelevante systemische Erkrankung, noch nahmen sie die Nierenfunktion stark beeinträchtigende Medikamente ein.

Patientencharakteristika	
Alter	57.58 ± 1.22 Jahre
Geschlecht männlich (n=56) weiblich (n=32)	63.64% 36.36%
Gewicht	74.49 ± 1.52 kg
Größe	173 ± 0.95 cm
Cisplatin-Kumulativedosis	112 ± 4.0 mg
Tagesdifferenz zwischen 1. und 2. Messung	6.17 ± 0.27 Tage

Tabelle 9: Patientencharakteristika in % oder Mittelwert ± SEM

Die folgende Tabelle und das Diagramm (Tabelle 10 und Abbildung 3) zeigen die Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen. Den grössten Anteil machten die



Bronchialkarzinome (n=51) aus. Weitere häufige Grunderkrankungen waren das Ösophaguskarzinom (n=10), Lymphomerkrankungen (n=7), das Magenkarzinom (n=4) und Keimzelltumore (n=3). Jeweils 2 Patienten hatten einen Neuroendokrinen Tumor, ein Oropharynxkarzinom, ein Pankreaskarzinom oder ein CUP(Cancer of Unknown Primary)-Syndrom. Ein Schilddrüsenkarzinom, ein Mammakarzinom, ein Endometriumkarzinom, ein Pleuramesothelium und ein malignes Thymon wurden unter andere Grunderkrankungen zusammengefasst (n=5).

<u>Grunderkrankung</u>	<u>Anzahl</u>
Bronchialkarzinom	51
Ösophaguskarzinom	10
Lymphom	7
Magenkarzinom	4
Keimzelltumor	3
CUP	2
Neuroendokriner Tumor	2
Oropharynxkarzinom	2
Pankreaskarzinom	2
Andere Grunderkrankungen	5

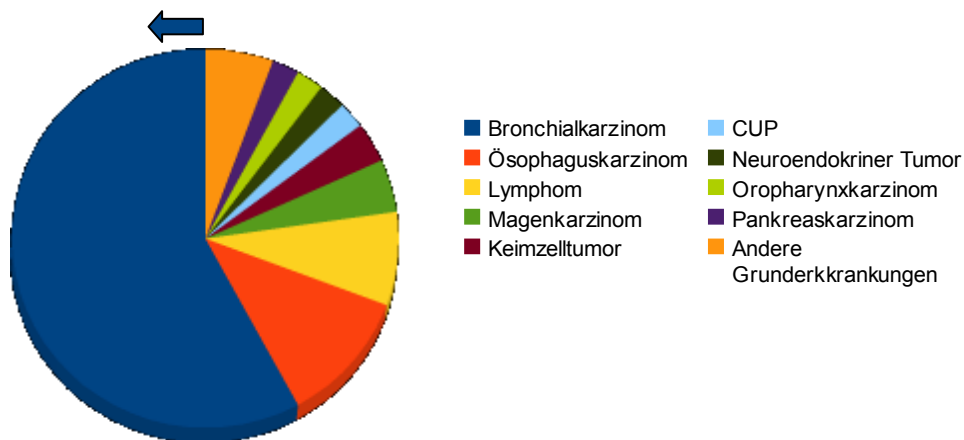


Tabelle 10 und Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen

### 3.2. Die Ergebnisse der einzelnen Bestimmungsmethoden

### 3.2.1. Kreatinin im Serum

Bei dem gesamten Patientenkollektiv von 88 Patienten lag die Kreatininkonzentration im Serum vor der Gabe von Cisplatin im Rahmen der Polychemotherapie bei  $0.83 \pm 0.02$  mg/dl im Normbereich. In der Messung nach erfolgter Cisplatin-Verabreichung (Mittelwert der Tagesdifferenz:  $6.17 \pm 0.27$  Tage) erhöhte sich der Wert signifikant um 9.6% auf  $0.91 \pm 0.03$  mg/dl. Bei den Männern lag der Ausgangswert bei  $0.92 \pm 0.03$  mg/dl und erhöhte sich im Verlauf nicht signifikant auf  $1.0 \pm 0.03$  mg/dl. Der Ausgangswert bei den Frauen lag bei  $0.69 \pm 0.03$  mg/dl und zeigte ebenfalls einen nicht signifikanten Anstieg auf  $0.76 \pm 0.04$  mg/dl. Insgesamt lagen alle Mittelwerte im Normbereich (Männer: 0.55 – 1.10 mg/dl; Frauen: 0.47 – 0.90 mg/dl).

Patienten	Kreatinin im Serum (mg/dl) vor Cisplatingabe	Kreatinin im Serum (mg/dl) nach Cisplatingabe	P-Wert
<b>Alle Patienten</b> n = 88	$0.83 \pm 0.02$ 0.80 0.79 – 0.88	$0.91 \pm 0.03$ 0.83 0.86 – 0.97	0.0305
<b>Frauen</b> n = 32	$0.69 \pm 0.02$ 0.70 0.64 – 0.74	$0.76 \pm 0.04$ 0.75 0.69 – 0.83	ns
<b>Männer</b> n = 56	$0.92 \pm 0.03$ 0.89 0.86 – 0.97	$1.00 \pm 0.03$ 0.91 0.93 – 1.1	ns

Tabelle 11: Ergebnisse der Bestimmung von Kreatinin im Serum; jeweils erste Zeile Mittelwert  $\pm$  SEM, zweite Zeile Median und dritte Zeile 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

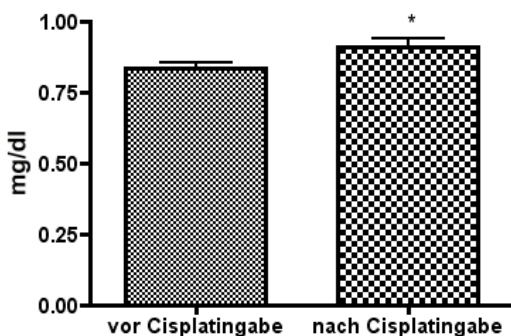


Abbildung 4: Kreatinin im Serum vor und nach Cisplatingabe aller Patienten

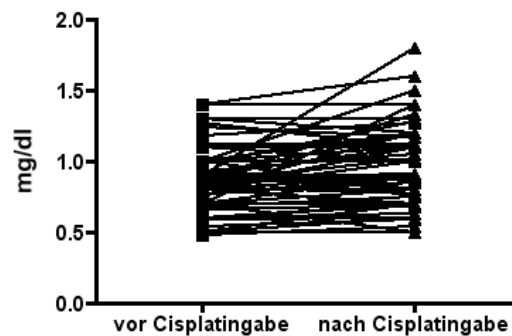


Abbildung 5: Intraindividuelle Veränderungen von Kreatinin im Serum aller Patienten

### 3.2.2. Cystatin C im Serum

Die Cystatin C-Konzentration im Serum der eingeschlossenen 88 Patienten lag mit einem

Ausgangsmittelwert bei  $0.92 \pm 0.03$  mg/l im Normbereich und stieg signifikant nach Gabe von Cisplatin um 19.6% auf  $1.1 \pm 0.04$  mg/l an und lag somit oberhalb des globalen Referenzbereiches (0.51 – 0.98 mg/l). Beim männlichen Patientenkollektiv lag der Ausgangswert bei  $0.93 \pm 0.04$  mg/l. Die Messungen nach der Polychemotherapie zeigten einen signifikanten Anstieg des Mittelwertes auf  $1.0 \pm 0.04$  mg/l und waren somit ebenfalls leicht oberhalb des geltenden Normbereiches bei Männern (0.56 – 0.98 mg/l). Auch bei den Frauen war ein signifikanter Anstieg auf einen Wert leicht oberhalb des geltenden Normbereiches bei normwertigem Ausgangsmittelwertes zu verzeichnen (vor Polychemotherapie:  $0.91 \pm 0.04$  mg/l; nach Polychemotherapie:  $1.1 \pm 0.067$ ; Normbereich Frauen: 0.49 – 0.94 mg/l).

Patienten	Cystatin C im Serum (mg/l) vor Cisplatingabe	Cystatin C im Serum (mg/l) nach Cisplatingabe	P-Wert
<b>Alle Patienten</b> n = 88	$0.92 \pm 0.03$ 0.88 0.87 – 0.97	$1.1 \pm 0.04$ 1.0 0.99 – 1.1	0.0026
<b>Frauen</b> n = 32	$0.91 \pm 0.04$ 0.86 0.84 – 0.98	$1.1 \pm 0.07$ 0.99 0.93 – 1.2	0.0421
<b>Männer</b> n = 56	$0.93 \pm 0.04$ 0.88 0.86 – 1.0	$1.0 \pm 0.04$ 1.0 0.97 – 1.1	0.0283

Tabelle 12: Ergebnisse der Bestimmung von Cystatin C im Serum; jeweils erste Zeile Mittelwert  $\pm$  SEM, zweite Zeile Median und dritte Zeile 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

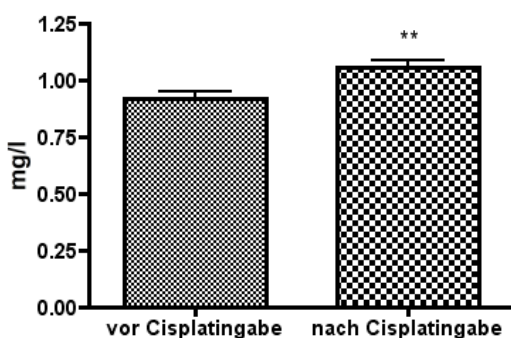


Abbildung 6: Cystatin C im Serum vor und nach Cisplatingabe aller Patienten.

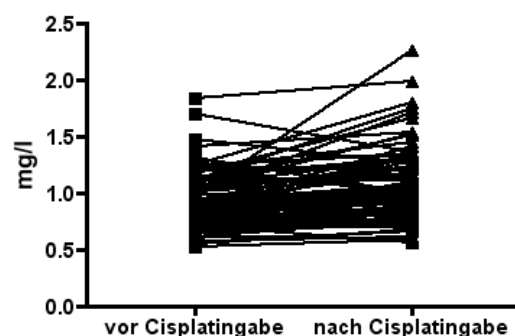


Abbildung 7: Intraindividuelle Veränderungen von Cystatin C im Serum aller Patienten.

### 3.2.3. Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault

Die Berechnungen der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault ergaben einen im Normbereich liegenden Mittelwert aller Patienten von  $100 \pm 3.0$  ml/min beim Ausgangswert. Nach der Chemotherapie kam es zu einem Absinken des Wertes um 7% auf  $93 \pm 3.0$  ml/min, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Gruppe der männlichen Patienten zeigte einen Ausgangsmittelwert von  $100 \pm 4.4$  ml/min und nach Cisplatingabe einen Mittelwert von  $96 \pm 4.0$  ml/min. Der Ausgangswert bei den Frauen lag bei  $97 \pm 5.0$  ml/min und zeigte ebenfalls einen jedoch nicht signifikanten Abfall auf  $89 \pm 4.7$  ml/min. Alle Mittelwerte lagen in der Norm des Referenzbereiches (Männer: 57 - 122 ml/min; Frauen: 60 - 119 ml/min).

Patienten	Kreatininclearance nach Cockcroft/Gault (ml/min) vor Cisplatingabe	Kreatininclearance nach Cockcroft/Gault (ml/min) nach Cisplatingabe	P-Wert
<b>Alle Patienten</b> n = 88	$100 \pm 3.3$ 98 95 - 110	$93 \pm 3.1$ 87 87 - 99	ns
<b>Frauen</b> n = 32	$97 \pm 5.0$ 91 86 - 110	$89 \pm 4.7$ 88 79 - 98	ns
<b>Männer</b> n = 56	$100 \pm 4.4$ 100 96 - 110	$96 \pm 4.0$ 87 88 - 100	ns

Tabelle 13: Ergebnisse der Bestimmung der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault; jeweils erste Zeile Mittelwert  $\pm$  SEM, zweite Zeile Median und dritte Zeile 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

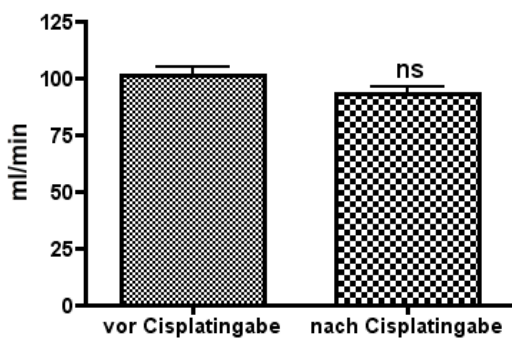


Abbildung 8: Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault vor und nach Cisplatingabe aller Patienten

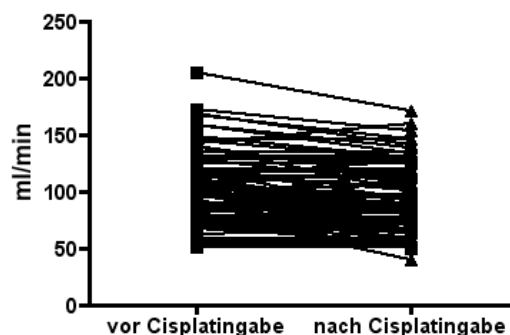


Abbildung 9: Intraindividuelle Veränderungen der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault aller Patienten

### 3.2.4. MDRD-Formel

Zur Berechnung wurde die überarbeitete MDRD-Gleichung von Levey et al. aus dem Jahre 2007 verwendet. Die Angabe der GFR erfolgt in ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Die Auswertung der 88 eingeschlossenen Patienten zeigte einen Mittelwert der glomerulären Filtrationsrate von 92 ± 2.6 ml/min/1.73m<sup>2</sup> vor der Cisplatingabe mit einem signifikanten Abfall um 8.7% auf 84 ± 2.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Bei den Männern ergab sich kein signifikanter Unterschied der glomerulären Filtrationsrate vor und nach der Chemotherapie mit Cisplatin (91 ± 3.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> und 83 ± 3,2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Ebenso zeigte sich dies bei den Frauen (93 ± 4.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup> vor und 85 ± 4.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> nach der Cisplatingabe).

Patienten	GFR nach MDRD-Formel (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) vor Cisplatingabe	GFR nach MDRD-Formel (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) nach Cisplatingabe	P-Wert
<b>Alle Patienten n = 88</b>	92 ± 2.6 87 87 - 97	84 ± 2.5 84 79 - 89	0.0294
<b>Frauen n = 32</b>	93 ± 4.2 85 84 - 100	85 ± 4.3 84 76 - 93	ns
<b>Männer n = 56</b>	91 ± 3.4 90 85 - 98	83 ± 3.2 83 77 - 90	ns

Tabelle 14: Ergebnisse der Bestimmung der GFR durch die MDRD-Formel; jeweils erste Zeile Mittelwert ± SEM, zweite Zeile Median und dritte Zeile 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

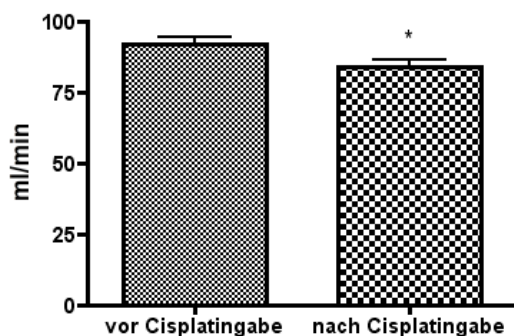


Abbildung 10: GFR durch die MDRD-Berechnung vor und nach Cisplatingabe aller Patienten.

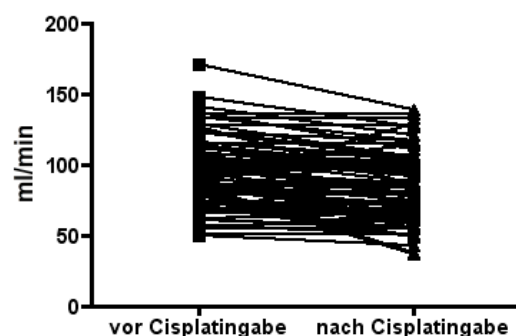


Abbildung 11: Intraindividuelle Veränderungen der GFR durch die MDRD-Berechnung aller Patienten.

### 3.2.5. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson

Die Ergebnisse der Berechnung der glomerulären Filtrationsrate anhand der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson ergaben einen Mittelwert aller Patienten von  $93 \pm 3.0$  ml/min beim Ausgangswert. Nach der cisplatinhaltigen Polychemotherapie lag dieser Wert bei  $81 \pm 3.1$  ml/min um 13.2 % niedriger und zeigte somit einen signifikanten Unterschied. Der Ausgangswert bei der Gruppe der weiblichen Patienten lag bei  $93 \pm 4.4$  ml/min und veränderte sich nach der Chemotherapie hingegen nicht signifikant auf  $83 \pm 5.8$  ml/min. Bei den Männern zeigte sich ein Ausgangsmittelwert von  $93 \pm 4.0$  ml/min und nach Cisplatingabe ein signifikanter Abfall auf  $81 \pm 3.5$  ml/min. Die Signifikanz des Unterschiedes bei den Gesamtpatienten lag bei dieser Berechnung höher als in den jeweiligen Untergruppen der Männer und Frauen.

Patienten	Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson (ml/min) vor Cisplatingabe	Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson (ml/min) nach Cisplatingabe	P-Wert
<b>Alle Patienten</b> n = 88	$93 \pm 3.0$ 91 87 - 99	$81 \pm 3.1$ 78 75 - 87	0.0064
<b>Frauen</b> n = 32	$93 \pm 4.4$ 93 84 - 100	$83 \pm 5.8$ 78 71 - 94	ns
<b>Männer</b> n = 56	$93 \pm 4.0$ 91 85 - 100	$81 \pm 3.5$ 78 74 - 88	0.0189

Tabelle 15: Ergebnisse der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson; jeweils erste Zeile Mittelwert  $\pm$  SEM, zweite Zeile Median und dritte Zeile 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

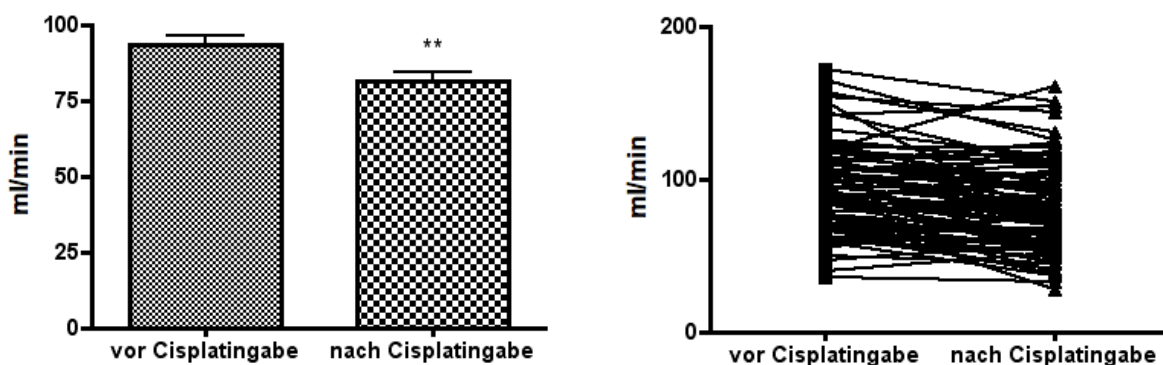


Abbildung 12: glomeruläre Filtrationsrate mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson vor und nach Cisplatingabe aller Patienten

Abbildung 13: Intraindividuelle Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate nach Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson aller Patienten

### 3.5.6. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek

Bei der Berechnung der GFR mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek konnten alle in die Studie aufgenommenen 88 Patienten berücksichtigt werden. Der Ausgangsmittelwert aller Patienten lag bei  $88 \pm 2.4$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.  $79 \pm 2.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> betrug dieser Wert nach Erhalt der Cisplatin-basierenden Polychemotherapie, wobei der Abfall signifikant war (10.2%). Bei den Frauen zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit einem Wert von  $88 \pm 3.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> und  $79 \pm 4.7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> nach der Therapieverabreichung. Der Ausgangsmittelwert der Männer betrug  $88 \pm 3.2$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> und sank signifikant nach Therapie auf  $78 \pm 2.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Patienten	Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) vor Cisplatingabe	Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) nach Cisplatingabe	P-Wert
<b>Alle Patienten</b> n = 88	$88 \pm 2.4$ 88 84 - 93	$79 \pm 2.5$ 79 74 - 83	0.0054
<b>Frauen</b> n = 32	$88 \pm 3.5$ 89 81 - 95	$79 \pm 4.7$ 77 70 - 89	ns
<b>Männer</b> n = 56	$88 \pm 3.2$ 87 82 - 95	$78 \pm 2.9$ 76 72 - 84	0.0189

Tabelle 16: Ergebnisse der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek; jeweils erste Zeile Mittelwert  $\pm$  SEM, zweite Zeile Median und dritte Zeile 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes.

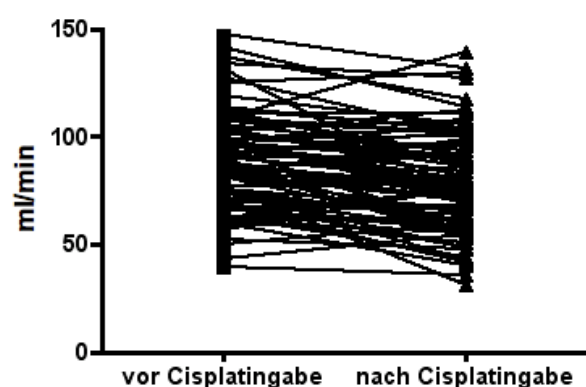
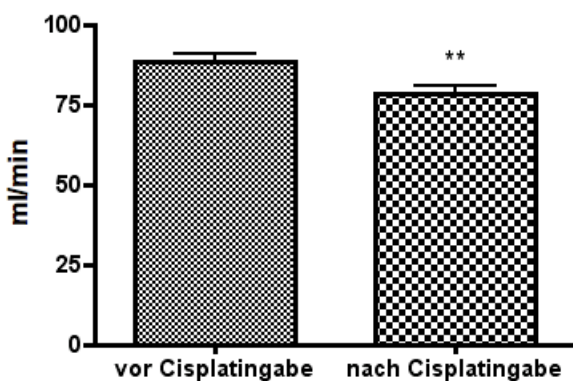


Abbildung 14: glomeruläre Filtrationsrate mit der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek vor und nach Cisplatingabe aller Patienten

Abbildung 15: Intraindividuelle Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate nach Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek aller Patienten

### 3.2.7. Übersicht der einzelnen Untersuchungsergebnisse

Die folgende Tabelle soll noch einmal eine Übersicht aller Ergebnisse der erfassten Parameter geben:

Parameter	Vor Chemotherapie	Nach Chemotherapie	P-Wert
Kreatinin im Serum (mg/dl)	0.83 ± 0.02 0.80 0.79 - 0.88	0.91 ± 0.03 0.83 0.86 - 0.97	0.0305
Cystatin C im Serum (mg/l)	0.92 ± 0.03 0.88 0.87 - 0.97	1.1 ± 0.04 1.0 0.99 - 1.1	0.0026
Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault (ml/min)	100 ± 3.3 98 95 - 110	93 ± 3.1 87 87 - 99	ns
MDRD-Formel (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	92 ± 2.6 87 87 - 97	84 ± 2.5 84 79 - 89	0.0294
Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson (ml/min)	93 ± 3.0 91 87 - 99	81 ± 3.1 78 75 - 87	0.0064
Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	88 ± 2.4 88 84 - 93	79 ± 2.5 79 74 - 83	0.0054

Tabelle 17: Übersicht aller Ergebnisse der Parameter und Bestimmungsmethoden bei den in die Studie eingeschlossenen 88 Patienten. Jeweils erste Zeile Mittelwert ± SEM, zweite Zeile Median und dritte Zeile 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes. Angabe des P-Wertes.

### 3.3. Vergleich und Korrelationsanalyse der Bestimmungsmethoden

Im folgenden Abschnitt werden die Verfahren zur Bestimmung der Nierenfunktion und Erfassung der glomerulären Filtrationsrate gegenübergestellt. Hierbei sollte untersucht



werden, inwiefern die verschiedenen Methoden miteinander korrelieren bzw. übereinstimmen. Dabei werden die Serumparameter Kreatinin und Cystatin C mit den herkömmlichen im klinischen Alltag bisher angewendeten Methoden verglichen. Dieses sind die Berechnungsmethoden nach Cockcroft und Gault und die MDRD-Formel. Da sich die Werte von Cystatin C im Serum und Kreatinin im Serum gegensinnig zu der GFR verhalten, wurden zusätzlich auch die Reziproke von Cystatin C und Kreatinin berechnet und dargestellt. Des Weiteren korrelierten wir die Berechnungsmethoden untereinander, wobei auch die Methoden der Cystatin-C-GFR-Berechnung jeweils nach Larsson und Hoek mit den bisher gängigen Methoden verglichen wurden. Ergänzend stellten wir die Sensitivität und Spezifität von Cystatin C im Serum und Kreatinin im Serum zur Vorhersage der GFR fest.

### 3.3.1. Korrelation von Kreatinin im Serum und Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault

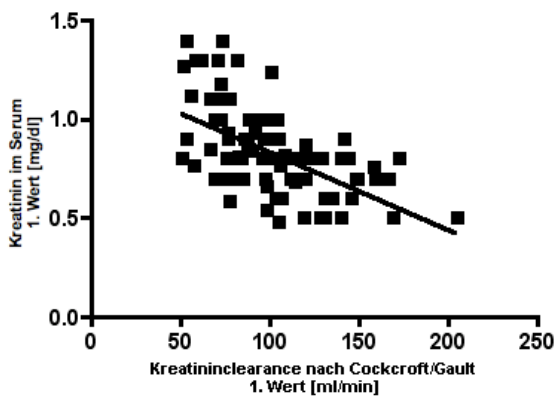


Abbildung 16: Vergleich von Kreatinin im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.57$ .

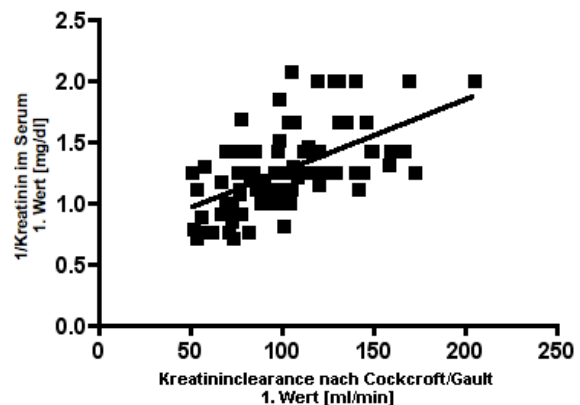


Abbildung 17: Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.57$ .

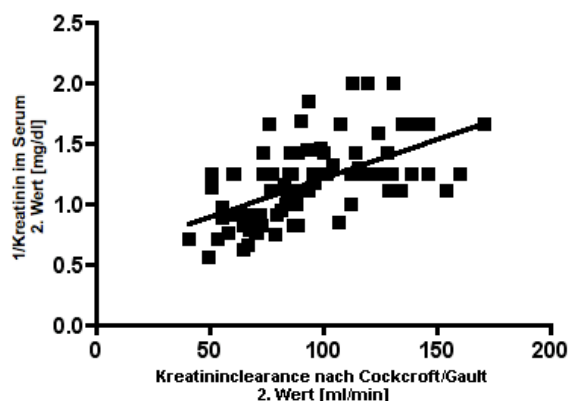
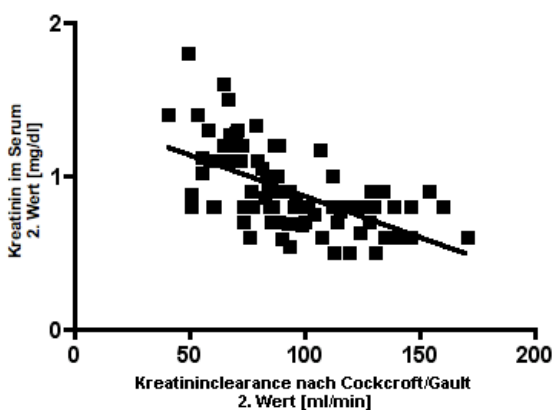


Abbildung 18: Vergleich von Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.59$ .

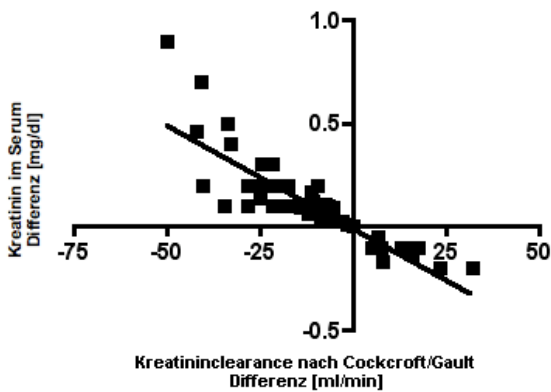


Abbildung 19: Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.57$ .

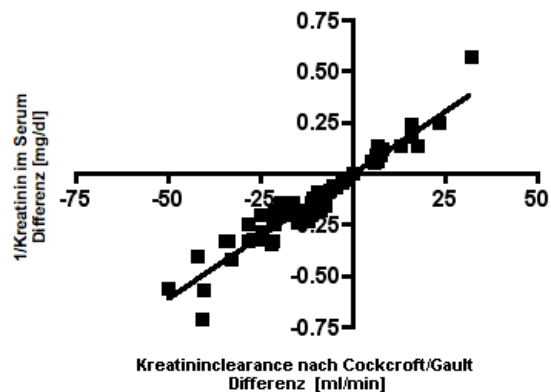


Abbildung 20: Vergleich von Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei den Differenzen. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.87$ .

Abbildung 21: Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei den Differenzen. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.96$ .

Korrelierte man die gemessenen Werte von Kreatinin im Serum mit der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault, so ergaben sich zu allen Messzeitpunkten und in der Differenz signifikante Übereinstimmungen. Im Einzelnen zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt ein Korrelationskoeffizient von  $r = -0.57$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 16) und für den reziproken Kreatininwert von  $r = 0.57$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 17). Zum zweiten Messzeitpunkt lagen die Werte bei  $r = -0.59$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 18) respektive  $r = 0.57$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 19) bei reziprokem Kreatininwert. Die Korrelation in der Differenzberechnung lag bei  $r = -0.87$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 20) und  $r = 0.96$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 21).

Somit waren die Korrelationen der einzelnen Messzeitpunkte ähnlich und bei den

Differenzen zeigte sich ein fast eindeutiger funktionaler Zusammenhang zwischen Kreatinin im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault.

### 3.3.2 Korrelation von Cystatin C im Serum und Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault

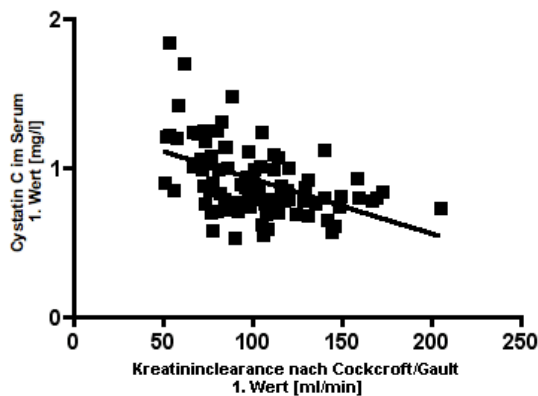


Abbildung 22: Vergleich von Cystatin C im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.48$ .

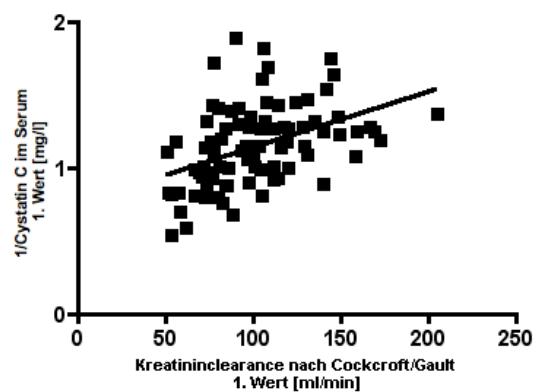


Abbildung 23: Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.43$ .

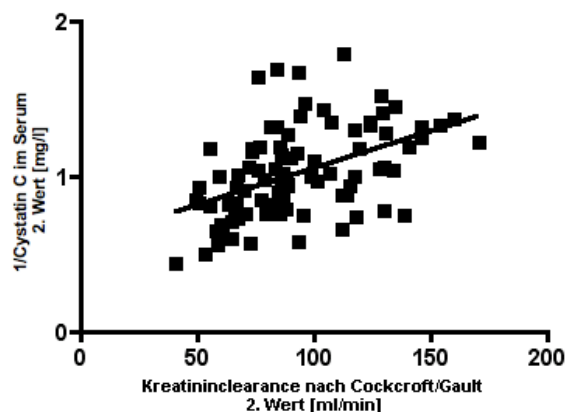
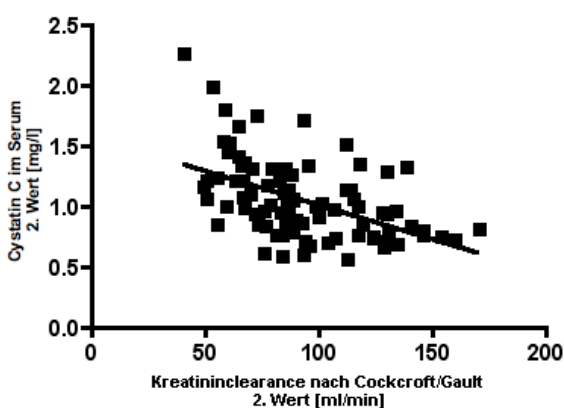


Abbildung 24: Vergleich von Cystatin C im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.48$ .

Abbildung 25: Vergleich von  $1/\text{Cystatin C}$  im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.46$ .

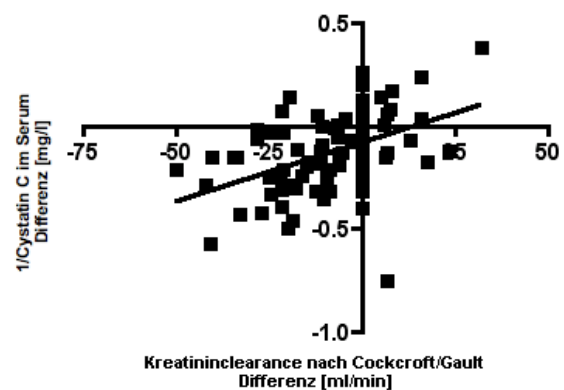
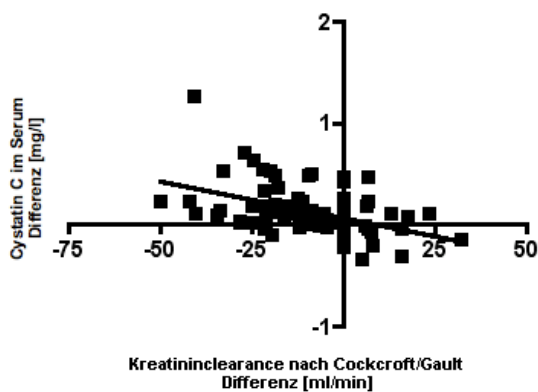


Abbildung 26: Vergleich von Cystatin C im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei den Differenzen. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.45$ .

Abbildung 27 Vergleich von  $1/\text{Cystatin C}$  im Serum und der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei den Differenzen. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.45$ .

Die Ergebnisse von Cystatin C im Serum wurden weiterhin bei allen Patienten mit den jeweilig gemessenen Werten der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault korreliert. Hierbei ergab sich zum Zeitpunkt der ersten Wertmessung ein Pearson'scher Korrelationskoeffizient von  $r = -0.48$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 22), für den reziproken Wert von Cystatin C verglichen mit der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault von  $r = 0.43$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 23). Zum Zeitpunkt der 2. Messung nach erfolgter Chemotherapie waren dies  $r = -0.48$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 24) und reziprok  $r = 0.46$  ( $P$

<0.0001, Abbildung 25). Für die Differenzen ergaben sich Koeffizienten von  $r = -0.45$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 26) und  $r = 0.45$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 27) für die reziproken Cystatin C-Werte.

### 3.3.3. Korrelation Kreatinin im Serum und MDRD-Formel

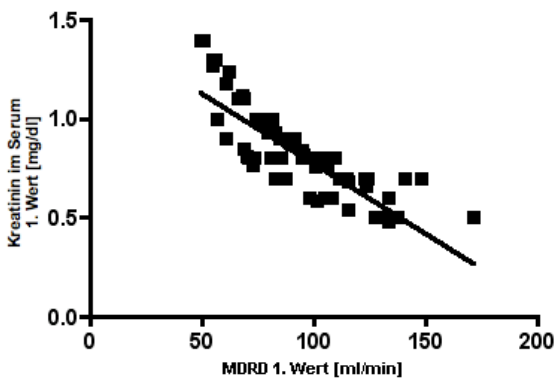


Abbildung 28: Vergleich von Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.81$ .

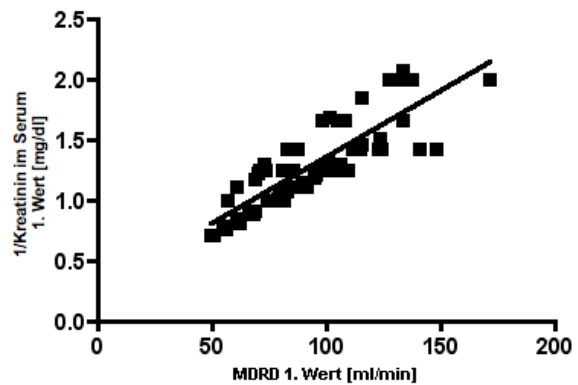


Abbildung 29: Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.83$ .

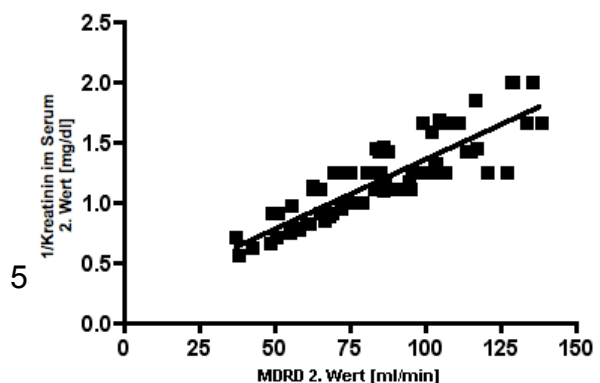
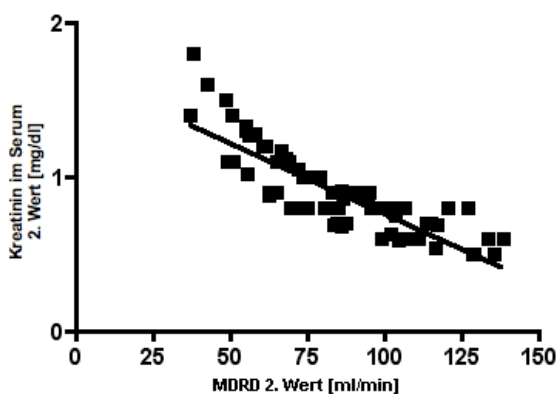


Abbildung 30: Vergleich von Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.84$ .

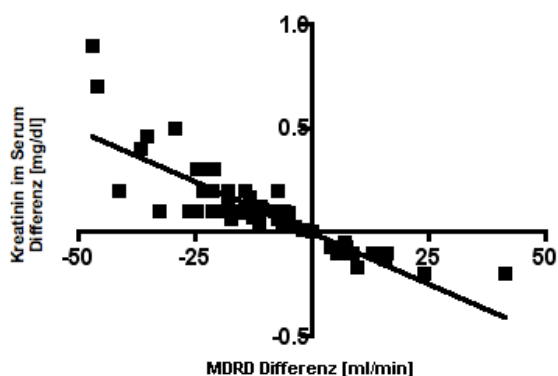


Abbildung 32: Vergleich von Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.86$ .

Abbildung 31: Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.85$ .

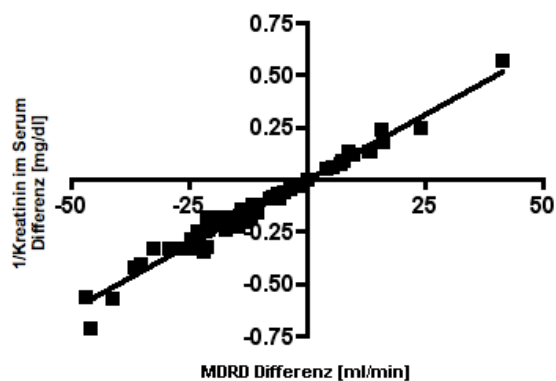


Abbildung 33: Vergleich von 1/Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.99$ .

Die Korrelationsauswertung zwischen Kreatinin im Serum und der MDRD-Formel zeigte bei der 1. Messung einen Korrelationskoeffizienten von  $r = -0.81$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 28) und für die reziproken Werte  $r = 0.83$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 29). Bei der 2. Messung ergaben sich ähnliche Zusammenhangswerte mit Koeffizienten von  $r = -0.84$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 30) und  $r = 0.85$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 31) für die Reziproke. Die Differenzwerte hatten mit den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten von  $r = -0.86$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 32) und reziprok von  $r = 0.99$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 33) ebenfalls

einen deutlich signifikanten Zusammenhang.

### 3.3.4. Korrelation Cystatin C im Serum und MDRD-Formel

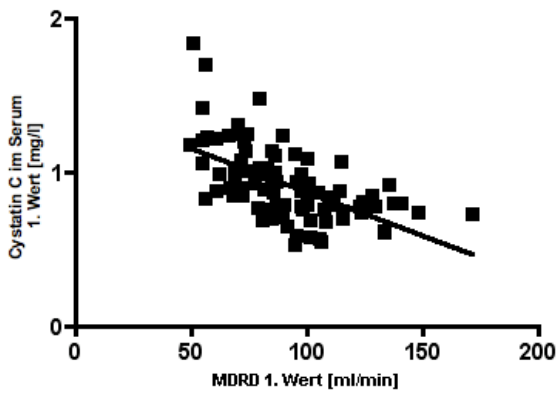


Abbildung 34: Vergleich von Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.57$ .

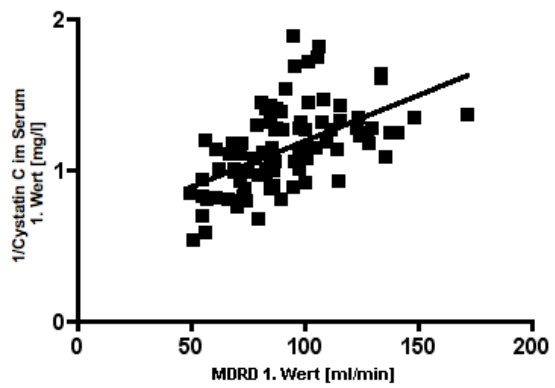


Abbildung 35: Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.54$ .

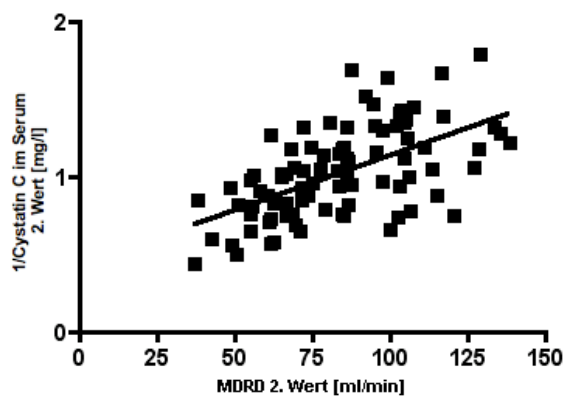
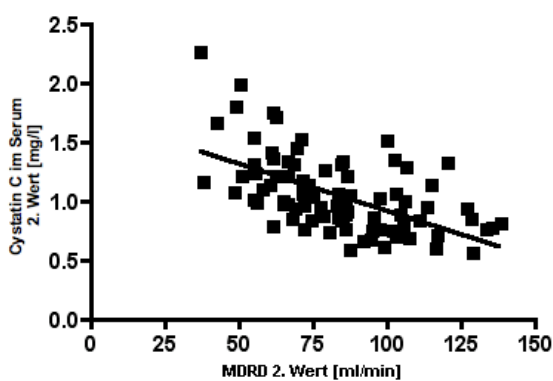


Abbildung 36: Vergleich von Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.57$ .

Abbildung 37: Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.54$ .

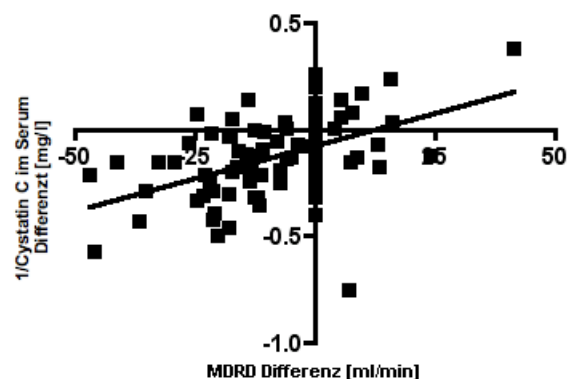
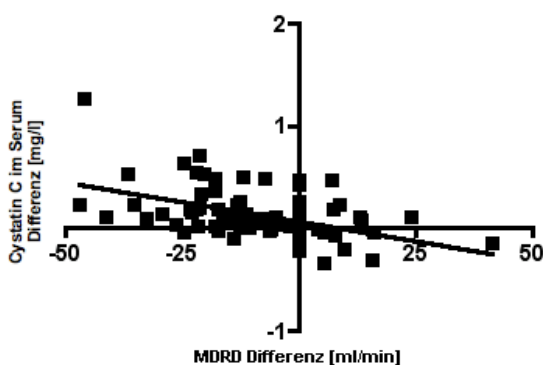


Abbildung 38: Vergleich von Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.48$ .

Abbildung 39: Vergleich von 1/Cystatin C im Serum und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.48$ .

Setzte man die Werte der 1. Messung von Cystatin C im Serum in Korrelation mit den Ergebnissen der MDRD-Formel, so ergaben sich gute Übereinstimmungswerte mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = -0.57$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 34) und für die reziproken Werte  $r = 0.54$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 35). In der zweiten Messung zeigten sich ebenfalls gute Übereinstimmungen mit den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten von  $r = -0.57$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 36) und  $r = 0.58$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 37). Bei den Differenzwerten



lagen die Koeffizienten bei  $r = -0.48$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 38) und  $r = 0.48$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 39) und zeigten somit ebenfalls eine Übereinstimmung.

### 3.3.5. Korrelation Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault und MDRD-Formel

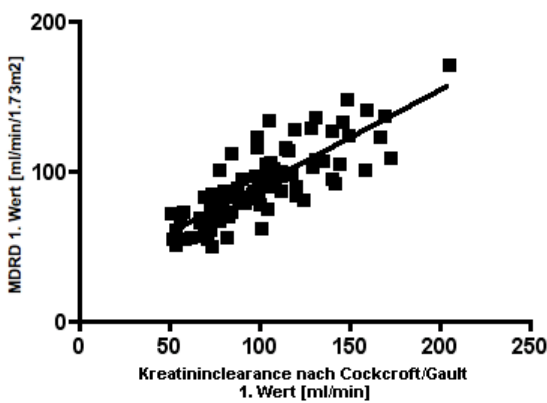


Abbildung 40: Vergleich Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.81$ .

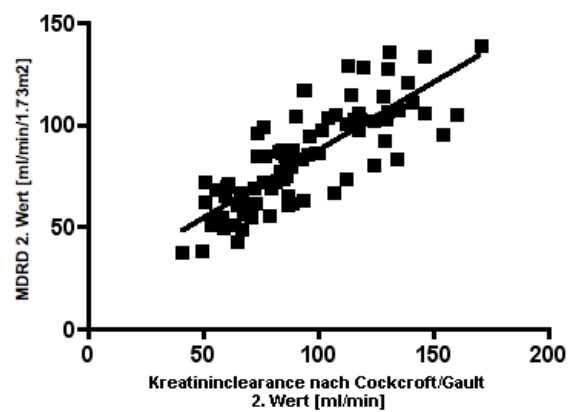


Abbildung 41: Vergleich Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.81$ .

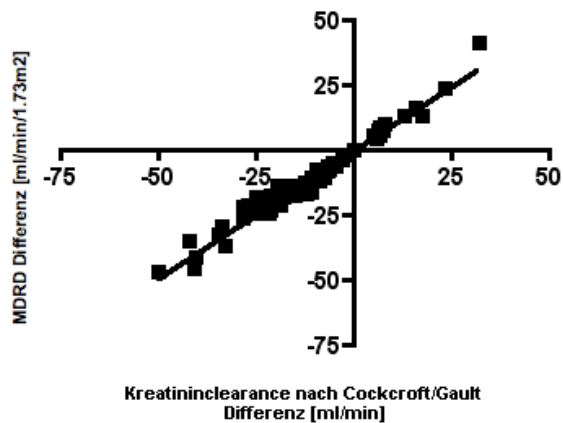


Abbildung 42: Vergleich Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.99$ .

Beim Vergleich der beiden Kreatinin-basierenden Berechnungsmethoden der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel wurde sowohl bei der 1. Wertmessung als auch bei der 2. Wertmessung ein signifikanter Zusammenhang mit den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0.81$  ( $P < 0.0001$ , Abbildungen 40 und 41) festgestellt. In der Differenz zeigte sich einen nahezu vollständiger direkter funktionaler Zusammenhang mit  $r = 0.99$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 42).

### 3.3.6. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson und nach Hoek

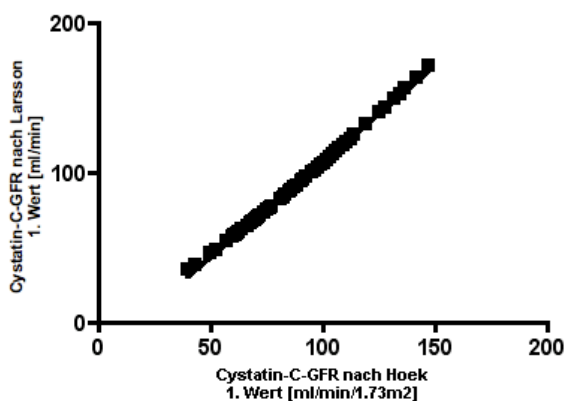


Abbildung 43: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden nach Larsson und nach Hoek bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem

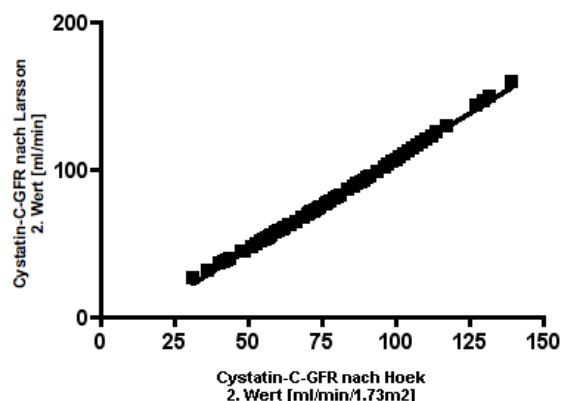


Abbildung 44: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden nach Larsson und nach Hoek bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem

Korrelationskoeffizienten  $r = 0.99$ .

Korrelationskoeffizienten  $r = 0.99$ .

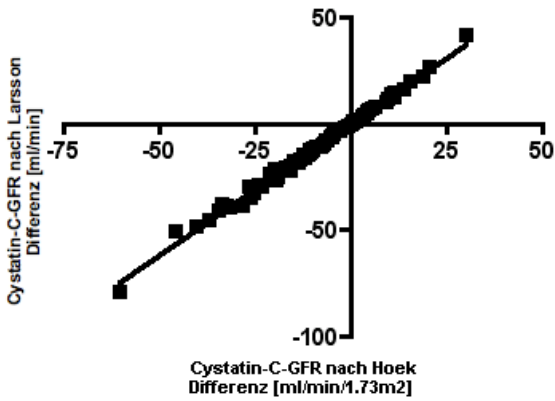


Abbildung 45: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden nach Larsson und nach Hoek bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.99$ .

Sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Wertmessung ergibt sich ein direkter Zusammenhang beider Cystatin-C-basierenden Berechnungsmethoden mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.99$ . Dies gilt auch für den Vergleich der Differenzberechnungen.

### 3.3.7. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson und Kreatininclearance nach

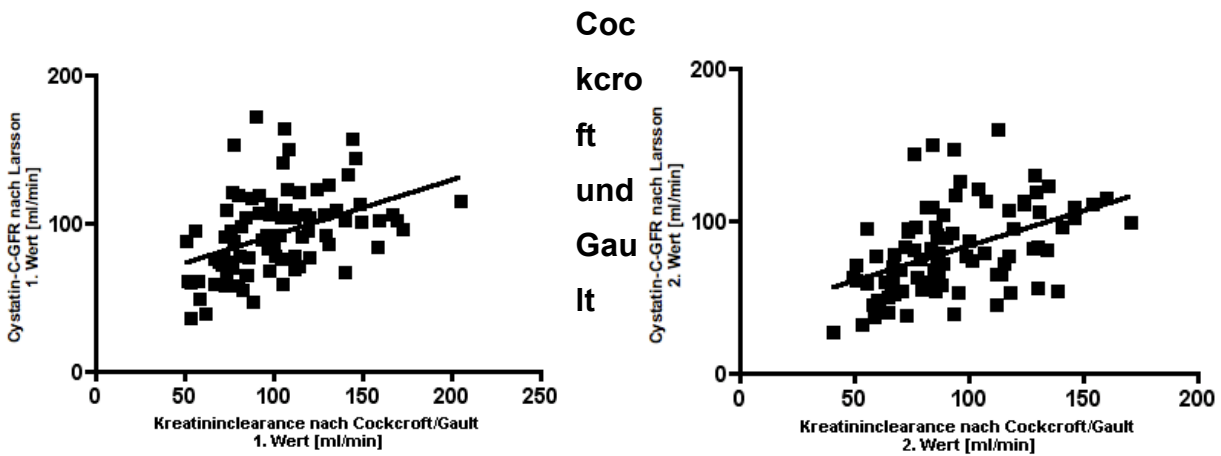


Abbildung 46: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.42$ .

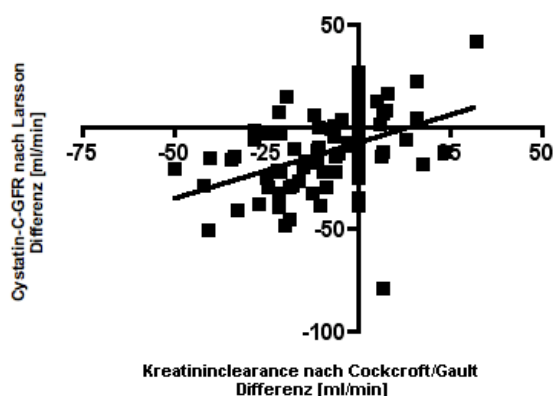


Abbildung 47: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.46$ .

Abbildung 48: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.43$ .

Für die Stärke des Zusammenhanges zwischen der Cystatin-C-GFR-Berechnung und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault ergaben sich der Korrelationskoeffizient  $r = 0.42$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 46) für die 1. Wertmessung, respektive  $r = 0.46$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 47) für die 2. Wertmessung. In der Differenz lag dieser bei  $r = 0.43$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 48).

### 3.3.8. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson und MDRD-Formel

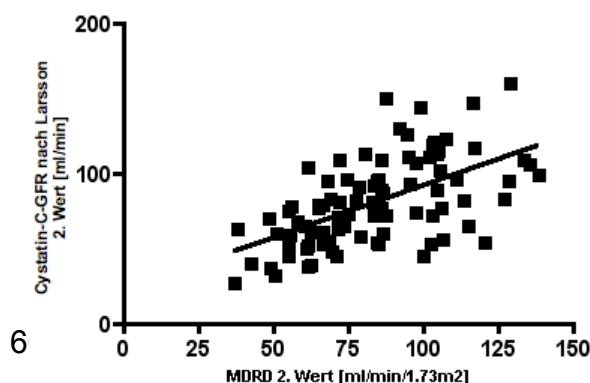
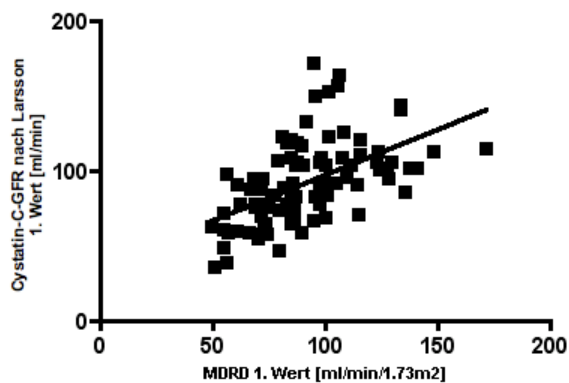


Abbildung 49: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.53$ .

Abbildung 50: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.57$ .

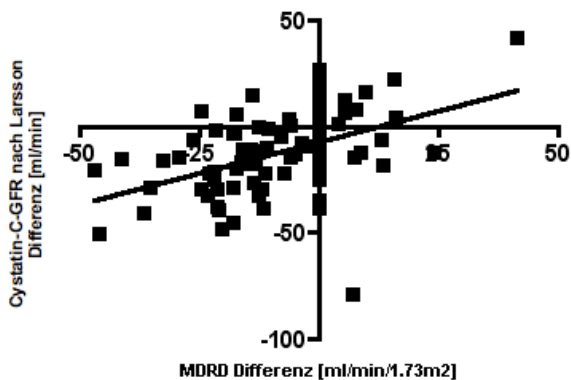


Abbildung 51: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Larsson und der MDRD-Formel bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.46$ .

Bei dem Vergleich zwischen der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Larsson und der MDRD-Formel ergaben sich die Pearson'schen Korrelationkoeffizienten von  $r = 0.53$  ( $P < 0.0001$ ) und  $r = 0.57$  ( $P < 0.0001$ ) für die 1. bzw 2. Wertmessung (Abbildungen 49 und 50). Eine Korrelationsgerade mit dem Koeffizienten  $r = 0.46$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 51) ergab die Berechnung für die Differenzmessungen.

### 3.3.9. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek und Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault

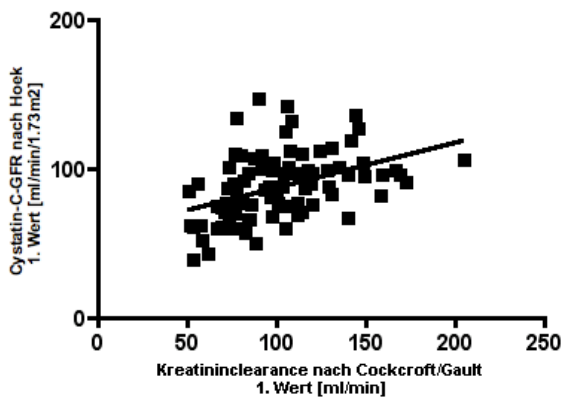


Abbildung 52: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.43$ .

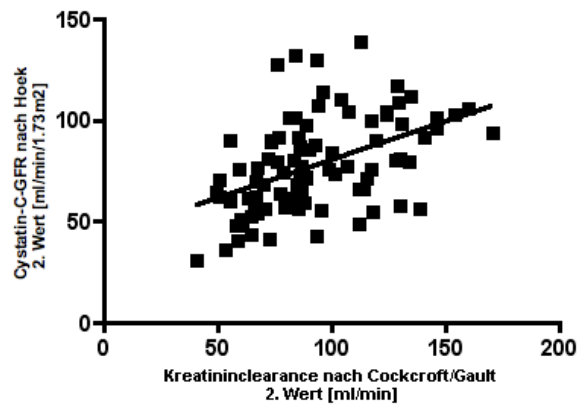


Abbildung 53: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.47$ .

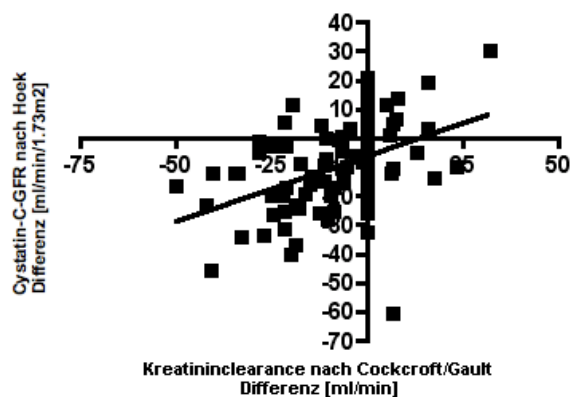


Abbildung 54: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.45$ .

Die Korrelationsanalyse für die Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und die Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault zeigte signifikante Pearson'sche Korrelationskoeffizienten bei den jeweiligen Messzeitpunkten. Dies waren  $r = 0.43$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 52) für die erste und  $r = 0.47$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 53) für die zweite Wertmessung. Die Differenzberechnung lag bei einem Wert von  $r = 0.45$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 54).

### 3.3.10. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek und MDRD-Formel

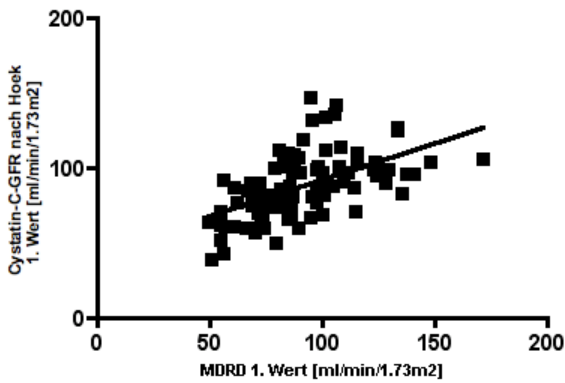


Abbildung 55: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und MDRD-Formel bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.54$ .

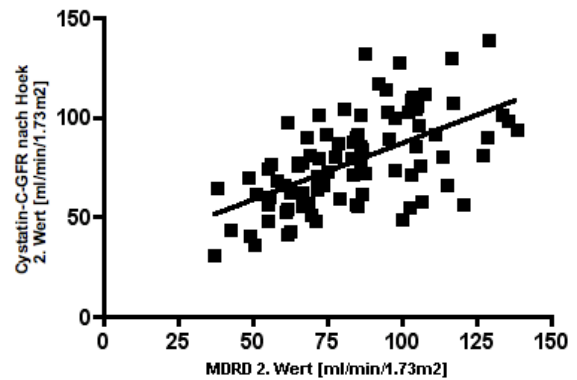


Abbildung 56: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und MDRD-Formel bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.58$ .

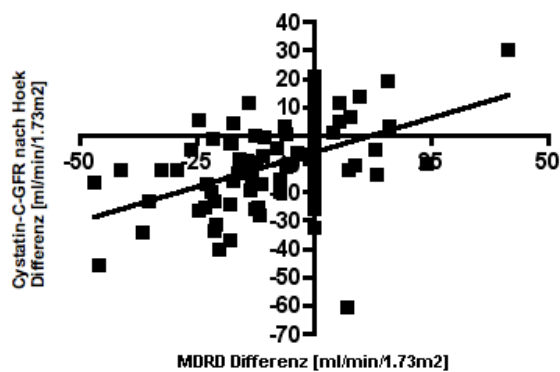


Abbildung 57: Vergleich Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und MDRD-Formel bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.48$ .

Einen signifikanten Zusammenhang zeigte auch die Korrelationsanalyse von der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek und der MDRD-Formel. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient der 1. Wertmessung lag bei  $r = 0.54$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 55) und bei der 2. Wertmessung bei  $r = 0.58$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 56). Der Korrelationskoeffizient bei der Differenz betrug  $r = 0.48$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 57).

### 3.3.11. Korrelation, Sensitivität und Spezifität von Cystatin C im Serum und Kreatinin im Serum zur Vorhersage der GFR

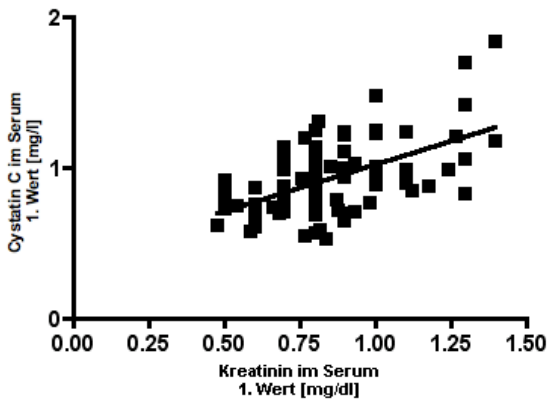


Abbildung 58: Vergleich Kreatinin im Serum und Cystatin C im Serum bei der 1. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.56$ .

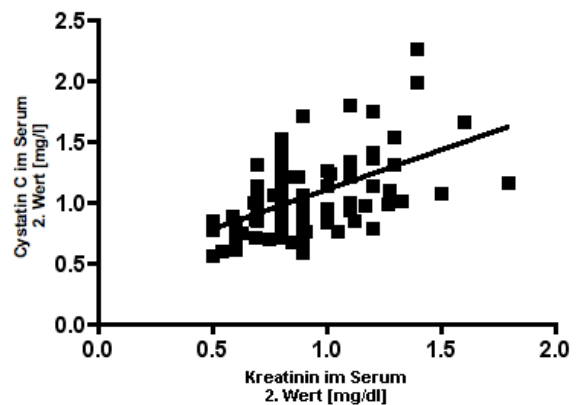


Abbildung 59: Vergleich Kreatinin im Serum und Cystatin C im Serum bei der 2. Wertmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.52$ .

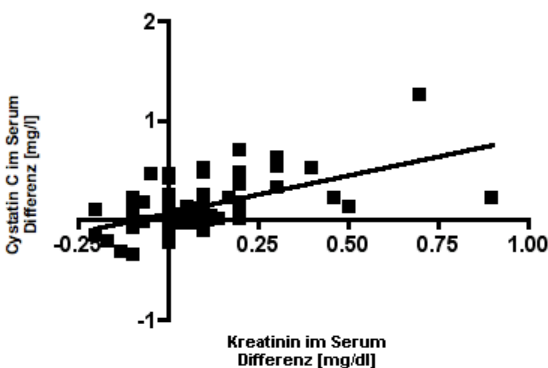


Abbildung 60: Vergleich Kreatinin im Serum und Cystatin C im Serum bei der Differenzmessung. Die Gerade zeigt die Korrelationsgerade mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0.55$ .

Setzen wir die beiden Serumparameter Kreatinin und Cystatin C in Korrelation, so konnte bei der ersten Messung ein signifikanter Zusammenhang mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0.56$  ( $P < 0.0001$ , Abbildung 58) festgestellt werden. Etwas geringer lag dieser Wert bei der zweiten Messung ( $r = 0.52$ ,  $P < 0.0001$ , Abbildung 59). Die Differenz hatte einen signifikanten Zusammenhang bei ( $r = 0.55$ ,  $P < 0.0001$ , Abbildung 60).



## Sensitivität und Spezifität von Kreatinin und Cystatin C

Um die Sensitivität und Spezifität von Cystatin C und Kreatinin zu quantifizieren wurde die ROC-Analyse angewendet. Als diagnostischen Parameter verwendeten wir die Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault. Wie auch in der Studie von Stabuc et al. setzten wir dabei die Trenngröße, die den pathologischen vom physiologischen Bereich trennt, bei  $<78$  ml/min. Wir führten die ROC-Analyse jeweils für beide Parameter zum 1. Messzeitpunkt und 2. Messzeitpunkt, sowie aller jeweils gemessenen gesamten Parameter durch.

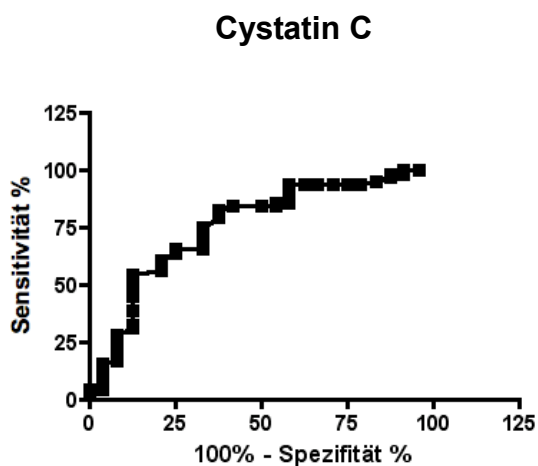


Abbildung 61: ROC-Kurve zum Messzeitpunkt 1 für die diagnostische Genauigkeit von Cystatin C im Serum um eine Kreatininclearance  $<78$  ml/min zu ermitteln. AUC: 0.76 ( $P = 0.0002$ ).

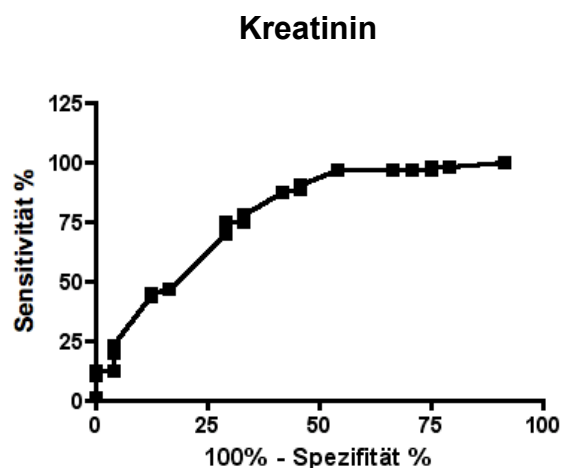


Abbildung 62: ROC-Kurve zum Messzeitpunkt 1 für die diagnostische Genauigkeit von Kreatinin im Serum um eine Kreatininclearance  $<78$  ml/min zu ermitteln. AUC: 0.79 ( $P < 0.0001$ ).

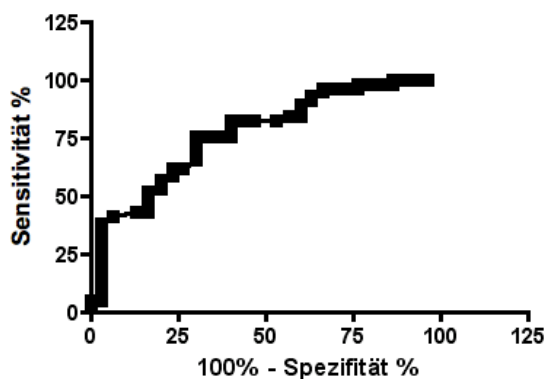


Abbildung 63: ROC-Kurve zum Messzeitpunkt 2 für die diagnostische Genauigkeit von Cystatin C im Serum um eine Kreatininclearance  $<78$  ml/min zu ermitteln. AUC: 0.77 ( $P < 0.0001$ ).

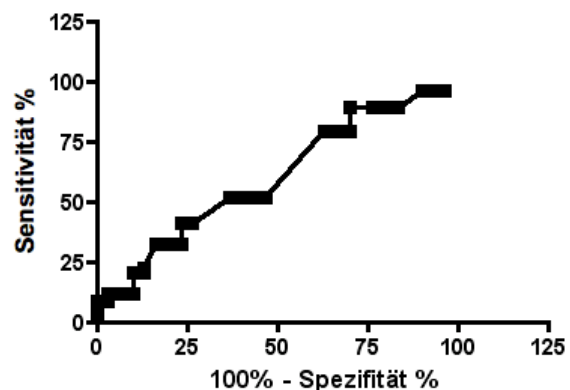


Abbildung 64: ROC-Kurve zum Messzeitpunkt 2 für die diagnostische Genauigkeit von Kreatinin im Serum um eine Kreatininclearance  $<78$  ml/min zu ermitteln. AUC: 0.60 ( $P = 0.12$ ).

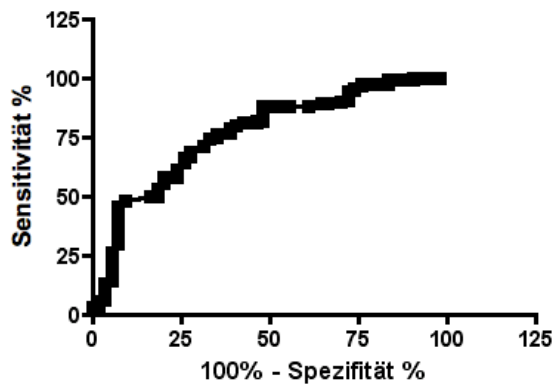


Abbildung 65: ROC-Kurve aller Werte für die diagnostische Genauigkeit von Cystatin C im Serum um eine Kreatininclearance <78 ml/min zu ermitteln. AUC: 0.76 ( $P < 0.0001$ ).

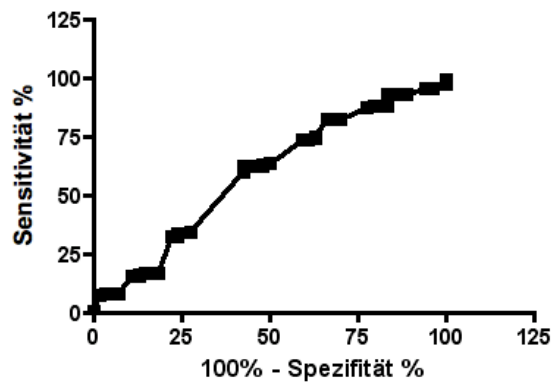


Abbildung 66: ROC-Kurve aller Werte für die diagnostische Genauigkeit von Kreatinin im Serum um eine Kreatininclearance <78 ml/min zu ermitteln. AUC: 0.59 ( $P = 0.0642$ ).

In den Abbildungen 61 bis 66 werden die ROC-Kurven jeweils zu den beiden Messzeitpunkten und insgesamt aller Werte von Cystatin C und Kreatinin im Serum gezeigt. Die Analyse erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen der diagnostischen Aussagekraft von Cystatin C im Serum und von Kreatinin im Serum eine Kreatininclearance von kleiner 78 ml/min zu erkennen. Die AUC-Werte für Cystatin C und Kreatinin betragen 0.76 und 0.59, wobei der P-Wert aller zu den zwei Zeitpunkten gemessenen Kreatininwerte mit 0.0642 im Gegensatz zum Cystatin C nicht signifikant war. Dies war auch bei den Werten von Kreatinin zum zweiten Zeitpunkt der Fall ( $P = 0.12$ ). Bei Cystatin C lagen die P-Werte immer im Signifikanzbereich bei  $P < 0.05$ . Die AUC für die Cystatin C-Kurve war signifikant ( $P = 0.0042$ ) größer als die Kreatinin-Kurve.

### 3.3.12. Übersicht der Pearson'schen Korrelationswerte

In der folgenden Tabelle werden die Pearson'schen Korrelationswerte der einzelnen Vergleiche vor und nach der Chemotherapie, sowie der Differenz übersichtlich dargestellt.

Vergleichsanalyse	vor Chemotherapie	nach Chemotherapie	Differenz
Kreatinin vs. Kreatininclearance	-0.57	-0.59	-0.87
1/Kreatinin vs. Kreatininclearance	0.57	0.57	0.96
Cystatin C vs. Kreatininclearance	-0.48	-0.48	-0.45
1/Cystatin C vs. Kreatininclearance	0.43	0.46	0.45
Kreatinin vs. MDRD	-0.81	-0.84	-0.86
1/Kreatinin vs. MDRD	0.83	0.85	0.99
Cystatin C vs. MDRD	-0.57	-0.57	-0.48
1/Cystatin C vs. MDRD	0.54	0.58	0.48
Kreatininclearance vs. MDRD	0.81	0.80	0.99
Larsson-Formel vs. Hoek-Formel	0.99	0.99	0.99
Larsson-Formel vs. Kreatininclearance	0.42	0.46	0.43
Larsson-Formel vs. MDRD	0.53	0.57	0.46
Hoek-Formel vs. Kreatininclearance	0.43	0.47	0.45
Hoek-Formel vs. MDRD	0.54	0.58	0.48
Kreatinin vs. Cystatin C	0.56	0.52	0.55

Tabelle 18: Übersicht der einzelnen Pearson'schen Korrelationskoeffizienten aller durchgeführter Vergleichsanalysen.

### 3.4. Ergebnisse der angeschlossenen Untersuchungen

In den Untersuchungen der angeschlossenen Studie „*Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms*“ durch Tzvetkov et al. wurden 79 der Patienten analysiert. Aufgrund fehlenden Probenmaterials konnten nicht alle der 88 Patienten unserer Studie analysiert werden. Hierbei konnte eine Assoziation der Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate mit der Cisplatin-Dosis ( $r^2 = 0.205$ ) und den Polymorphismen 8092C>A und Asn118Asn im ERCC1 Gen festgestellt werden. Hingegen wurde kein Zusammenhang mit den Krebsarten, dem Alter, dem Geschlecht, der Körperoberfläche, der Cisplatin-Vorbehandlung oder anderen genetischen Polymorphismen festgestellt. Homozygote Träger des 8092A-Allels im ERCC1-Gen zeigten keine Reduktion der GFR, verglichen zu 11,5% mittlerem GFR-Abfall bei C-Allel-Trägern ( $P = 0.004$ ). Träger des C-Allels beim ERCC1-Asn118Asn-Polymorphismus zeigten keine Reduktion der GFR, verglichen zu einem mittleren GFR-Abfall von 12,8% in T-Allel-Trägern ( $P = 0.047$ ). Weder die Co-Medikation mit OCT2-Inhibitoren noch Ala270Ser-Polymorphismen im OCT2-Gen waren signifikant mit einer Reduktion der Nephrotoxizität assoziiert (Tzvetkov et al., 2011).

### 3.5. Effekte auf andere Serumparameter

Die folgende Tabelle fasst die Werte der weiteren Laborparameter aller Patienten, welche während der Untersuchungen bestimmt wurden zusammen. Aufgelistet sind auch noch einmal die Mittelwerte von Cystatin C und Kreatinin. Wie bereits erwähnt, zeigten sich hier jeweils signifikante Unterschiede in den Messwerten vor und nach der Cisplatingabe. Bei den anderen Standardparametern waren die Werte des Mineralstoffes Natrium und des Harnstoffes deutlich signifikant verändert. Alle weiteren Werte zeigten keine bedeutsamen Unterschiede in den Messungen.

	Vor Chemotherapie	Nach Chemotherapie	P-Wert
<b>Erythrozyten (Mio/<math>\mu</math>l)</b>	3,99 $\pm$ 0,06	3,97 $\pm$ 0,07	ns
<b>Leukozyten (/<math>\mu</math>l)</b>	8400 $\pm$ 800	8400 $\pm$ 820	ns
<b>Thrombozyten (/<math>\mu</math>l)</b>	301643 $\pm$ 15435	267915 $\pm$ 14471	ns
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	11,98 $\pm$ 0,17	11,90 $\pm$ 0,19	ns
<b>Natrium (mmol/l)</b>	138,9 $\pm$ 0,29	137,3 $\pm$ 0,33	0.0004
<b>Kalium (mmol/l)</b>	3,97 $\pm$ 0,04	3,99 $\pm$ 0,05	ns
<b>Albumin (g/dl)</b>	4,02 $\pm$ 0,04	3,98 $\pm$ 0,04	ns
<b>Harnstoff-N (mg/dl)</b>	14,2 $\pm$ 0,56	18,8 $\pm$ 0,81	<0.0001
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,83 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,03	0,0305
<b>Cystatin C (mg/dl)</b>	0,92 $\pm$ 0,03	1,06 $\pm$ 0,03	0,0026

Tabelle 19: Laborparameter der Patienten (n=88) vor und nach Chemotherapie (Mittelwert  $\pm$  SEM)

## 4. Diskussion

### 4.1. Der Einfluss von Cisplatin auf die Nierenfunktion und die Überwachung der Nierenfunktion

Cisplatin-haltige Chemotherapien werden bei vielen Tumorleiden unter kurativem oder palliativem Ansatz eingesetzt. Die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität ist dabei ein oftmals beobachtetes Problem, welches zu Einschränkungen in der Therapie führen kann. Bei circa einem Drittel der behandelten Patienten kann diese Nebenwirkung beobachtet werden (**Arany und Safirstein 2003**). Charakterisiert ist die Cisplatin-Nephrotoxizität durch einen Anstieg der Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff, Proteinurie bis hin zum akuten Nierenversagen (**Hartmann und Lipp 2003**).

Zur Berechnung einer adäquat angepassten Cisplatin-Dosierung ist eine präzise Bestimmung der Nierenfunktion, charakterisiert durch die glomeruläre Filtrationsrate, bei jedem Patienten unabdingbar. Der perfekte Marker für die Erkennung von Nierenfunktionsstörungen ist nicht-proteingebunden, wird frei durch die Glomeruli filtriert, ist ohne jegliche tubuläre Sekretion, wird nicht von den Nieren verstoffwechselt und ist physiologisch inaktiv. Nur wenige Substanzen erfüllen diese Kriterien. Als „Goldstandard“ wird in der Literatur am häufigsten das Inulin genannt. Alternativ gibt es einige Radionukleotide wie  $^{125}\text{I}$ -Iothalamat,  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPTA als exogene Marker für die GFR (**Florkowski und Chew-Harris 2011**).

Bisher verwendete Standardmethoden haben in der Vergangenheit gezeigt, dass sie mit Ungenauigkeiten versehen sind. Beispielsweise ist Serum-Kreatinin von zahlreichen Patientenvariablen wie Alter, Geschlecht, Muskelmasse, Ernährungsstatus und analytischen Interferenzen abhängig (**Chew et al. 2008**) und Methoden wie die Inulin-clearance oder die Bestimmung der Kreatinin-clearance durch 24h-Sammelurin sind aufwendig oder kostspielig.

Wir untersuchten in diesem Zusammenhang die Serumparameter Kreatinin und Cystatin C, sowie Kreatinin-basierende und Cystatin-C-basierende Berechnungsmethoden zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. Es sollte aufgezeigt werden, welche Methode sinnvoll und valide zur Bestimmung der Nierenfunktion bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie eingesetzt werden kann. Hierdurch soll ein weiterer Beitrag zu einer adäquaten an die Nierenfunktion angepassten Dosierung des Zytostatikums Cisplatin geleistet und gleichzeitig ein Vergleich der benannten Nierenfunktionsparameter durchgeführt werden.

## 4.2. Die Erkennung von Nierenfunktionseinschränkungen durch Serumparameter

### 4.2.1. Kreatinin im Serum

Weil Kreatinin über die Nieren ausgeschieden wird, steigt die Kreatininkonzentration im Blut, wenn die Nierenfunktion nachlässt. Viele Bedingungen für einen perfekten Filtrationsmarker werden jedoch nicht erfüllt. Kreatinin ist proteingebunden, wird frei filtriert, wird nicht durch die Niere metabolisiert und ist physiologisch inert. Leider besitzt Kreatinin aber auch einen gewissen variablen Grad an tubulärer Sekretion und Reabsorption, was seine Aussagekraft wieder einschränkt. Perrone et al. beschrieben 1992 Kreatinin im Serum als begrenzt einsetzbaren Parameter in der Früherkennung einer renalen Insuffizienz, da sich seine Konzentration im Serum nicht signifikant verändert, bis die Kreatininclearance nicht  $<70\text{ml/min}$  oder die Inulin-clearance  $<50\text{ml/min}$  beträgt (der sogenannte „Kreatinin-blinde Bereich“) (**Perrone et al. 1992**). Kreatinin im Serum wie auch die Kreatininclearance (siehe auch Kapitel 3.1) neigen ebenfalls zur Unterbewertung von Nierenfunktionsstörungen. Caregaro et al. fanden dies beispielsweise bei Patienten mit Leberzirrhose mit reduzierter GFR auf der Basis der Inulin-clearance (**Caregaro et al. 1994**).

In unserer Studie zeigten sich die Ausgangsmittelwerte von Kreatinin im Serum im mittleren Normbereich. Nach Verabreichung der Chemotherapie kam es zu einem signifikanten leichten Anstieg des Mittelwertes um 9.6% von  $0.83 \pm 0.02 \text{ mg/dl}$  auf  $0.91 \pm \text{mg/dl}$  ( $P = 0.0305$ ). Eine Einschränkung der Nierenfunktion, wenn auch nicht besonders ausgeprägt, wurde somit mittels Kreatinin im Serum erfasst.

### 4.2.2. Cystatin C im Serum

Vor mehr als 20 Jahren schlugen Grubb et al. vor, man könne Cystatin C als potentiellen GFR-Marker verwenden, da es im Gegensatz zu Kreatinin nicht von extrarenalen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Diäten oder Muskelmasse beeinflusst wird (**Grubb et al. 1985**). In einer Studie bei 35 Patienten mit elektiven chirurgischen Eingriffen wiesen Grubb et al. ebenfalls nach, dass Cystatin C nicht vom Entzündungsvorgängen beeinflusst wird (**Grubb et al. 2011**). Andere Studien konnten diese Umstände ebenfalls nachweisen (**Kyhse-Andersen et al. 1994; Keevil et al. 1998**). Bökenkamp et al. zeigten insbesondere bei Kindern zwischen 0.24 und 17.96 Jahren, dass Cystatin C im Gegensatz zu Kreatinin unabhängig von Alter, Geschlecht, Größe und Körpergewicht die Nierenfunktion wiedergibt. Die diagnostische Aussagekraft von Cystatin C lag bei dieser

Studie über der von Kreatinin (**Bökenkamp et al. 1998**). Die Referenzwerte für Cystatin C wurden, wie auch in unserer Studie verwendet, von Finney et al. ermittelt. Diese Studie postulierte zusätzlich Cystatin C als sensitiveres Testverfahren im Vergleich zum Serum-Kreatinin für frühzeitige Veränderungen der GFR (**Finney et al. 2000a**). Bei der Ermittlung des Referenzbereiches von Cystatin C bei Kindern fanden Finney et al. insbesondere einen besseren praktischen Nutzen für Cystatin C in der kontinuierlichen Überwachung von Veränderungen der GFR (**Finney et al. 2000b**).

Zahlreiche andere Studien bewerteten die Cystatin-C-Serumkonzentration auch bei Vorliegen anderer Erkrankungen oder Umständen wie bei Leberzirrhose (**Gerbes et al. 2002; Woitas et al. 2000; Pöge et al. 2006**), nach Nierentransplantationen (**Le Bricon et al. 1999; Risch et al. 1999**), bei Herzkrankheiten (**Watanabe et al. 2003; Sarnak et al. 2005**), Diabetes (**Mussap et al. 2002**), Kindern (**Bökenkamp et al. 1998; Finney et al. 2000b; Bárdi et al. 2004**), bei alten Menschen (**Hojs et al. 2004**) und malignen Erkrankungen (**Lamb et al. 2004**). Cystatin C wurde zunehmend auch eine Rolle als Vorhersagewert des Verlaufes bei kardiovaskulären Erkrankungen zugeschrieben (**Chew et al. 2008; Levin 2005**). Untersuchungen zu Aussagefähigkeit bei Erkrankungen durch Cystatin C sind aktuell ein häufiges Thema laufender Studien. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass Cystatin C ein genauer und zuverlässiger Marker für die Nierenfunktion darstellt. Zudem postulierten ein Großteil der Autoren, dass Cystatin C darüber hinaus ein besserer Marker zur Bestimmung der Nierenfunktion ist als Kreatinin im Serum oder die Kreatinin-clearance.

Die erwähnten Studien wurden bei unterschiedlichen Therapieverfahren oder Patientenkollektiven durchgeführt. Wir untersuchten in unserer Studie anhand einer möglichst homogenen Patientengruppe, welche mit dem Chemotherapeutikum Cisplatin behandelt wurde, die Nierenfunktion anhand der Cystatin-C-Serumkonzentrationen und anderer Bestimmungsmethoden und verglichen diese miteinander. Unsere Ergebnisse zeigten einen Ausgangsmittelwert von Cystatin C bei  $0.92 \pm 0.03$  mg/l, womit dieser bereits im oberen Normbereich lag. Nach der Gabe von Cisplatin-haltiger Chemotherapie kam es zu einem signifikanten Anstieg von 19.6% auf  $1.1 \pm 0.04$  mg/l ( $P = 0.0026$ ). Auch bei der Aufteilung nach Geschlecht in Männer und Frauen zeigten sich bereits signifikante Anstiege.

### 4.2.3. Vergleich von Kreatinin und Cystatin C im Serum

Wie bereits angedeutet existieren einige Studien, die Cystatin C mit den gängigen Kreatinin-basierenden Methoden verglichen haben. Hierbei wurde häufig festgestellt, dass Cystatin C ein mindestens gleichwertiger oder besserer Marker der glomerulären Filtrationsrate und somit eine valide Alternative darstellt (**Coll et al. 2000; Keevil et al. 1998; Delanaye et al. 2003**). Eine klinische Prüfung bei Kindern, die nephrotoxische Medikamente im Rahmen einer Polychemotherapie erhalten haben, zeigte Vorteile der Serum-Cystatin-C-Bestimmungen gegenüber anderen Bestimmungsmethoden zur GFR-Messung (**Bárdi et al. 2004**). Weiterhin zeigten Stabuc et al. im Jahre 2000 in einer Studie mit 72 Patienten während einer Chemotherapie (60 Patienten davon mit Cisplatin behandelt), dass Cystatin C im Serum im Vergleich zum Kreatinin im Serum signifikant besser einen Abfall der GFR anzeigt und somit potenziell besser zur Bestimmung der GFR bei Krebspatienten unabhängig von vorhandenen Metastasen oder Chemotherapie geeignet ist. Sie gaben dabei einen cutoff-Wert von Cystatin C bei 1,33 mg/l an, welcher als Grenze für eine ausreichende Nierenfunktion bei nephrotoxischer Chemotherapie angesehen wurde (**Stabuc et al. 2000**).

Der Vergleich der Aussagekraft von Cystatin C und Kreatinin im Serum ist weiterhin ein sehr häufig untersuchtes Thema vieler Studien in der Literatur. 1995 wiesen Newman et al. durch Ihre Studie Cystatin C eine signifikant höhere diagnostische Sensitivität als Kreatinin im Serum nach. Insgesamt zeigte sich bei dieser Studie eine bessere Korrelation zur Cr-EDTA-GFR für Cystatin C (**Newman et al. 1995**). Zwei Metaanalysen attestierten Cystatin C im Serum ebenfalls eine bessere Aussagekraft zur Nierenfunktion als Kreatinin (**Dharnidharka et al. 2002; Roos et al. 2007**). Auch Laterza et al. führten 2002 eine Analyse vergleichender Studien zwischen Cystatin C und Serum-Kreatinin durch. Von den untersuchten 24 Studien zeigten 15, dass Cystatin-C-basierende GFR-Bestimmungen die Nierenfunktion signifikant besser als Kreatinin-basierende Methoden erfassen, 9 bewerteten beide Gruppen als gleichwertig. Die ROC-Analysen von 20 dieser Studien bewerteten die Sensitivität und Spezifität von Cystatin C höher. Insgesamt kamen sie zu der Aussage, dass Cystatin C gegenüber Serum-Kreatinin mindestens gleichwertig und in besonderen Patientenpopulationen der bessere Marker sei (**Laterza et al. 2002**).

Da sich Cystatin C in Studien besonders in der Früherkennung von Nierenfunktions-einschränkungen bemerkbar gemacht hatte, legten einige Studien Wert auf die Diagnostik bei schwer kranken Patienten. So erwies sich bei einer Studie von 202 intensivpflichtigen



Patienten Cystatin C als ebenso guter Indikator zur Erkennung eines akuten Nierenversagens wie Kreatinin. Beide zeigten einen signifikanten Anstieg an Tag 3 (**Ahlstrom et al. 2004**). Eine andere Studie an einem Kollektiv mit 50 kritisch kranken Patienten zeigte eine bessere Korrelation von Cystatin C als Serum-Kreatinin im Verhältnis zu einer der Körperoberfläche angepassten 24h-Kreatininclearance (**Villa et al. 2005**).

In der Folge versuchte man weiterhin die Variabilität und Einflussgrößen zu untersuchen, welche die Aussagefähigkeit der beiden Größen beeinflusst und unterscheidet. Harmoinen et al. kamen in Ihrer Studie zu der Aussage, dass Cystatin C insbesondere bei nicht normalem Body mass Index (BMI) oder bei normaler bzw. leicht verminderter GFR eine bessere Aussagekraft hat als Serum-Kreatinin (**Harmoinen et al. 2003**). Reinhard et al. untersuchten 20 gesunde Patienten und 19 Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Hierbei fand man eine erhöhte intraindividuelle Abweichung bei den Cystatin-C-Messungen in beiden Gruppen, sodass Serum-Kreatinin als besserer Verlaufsparemeter bei stabiler Muskelmasse interpretiert wurde (**Reinhard et al. 2009**). Keevil et al. konnte bereits schon 1998 für Kreatinin ebenfalls eine deutlich geringere intraindividuelle, umgekehrt aber für Cystatin C eine geringere interindividuelle Varianz nachweisen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Cystatin C der bessere Marker zur Erkennung von Nierenschädigungen sei, als Verlaufsparemeter bei manifester Nierenerkrankung dennoch Kreatinin ein geeigneter Paremeter ist (**Keevil et al. 1998**). Die CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) führte eine grosse Analyse in den USA und Frankreich bei 3418 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durch. Hier konnte man nachweisen, dass Cystatin C dem Serum-Kreatinin überlegen ist und nahezu gleich zur Bestimmung der GFR dient, als ein durch Alter, Geschlecht und Rasse angepasster Kreatininwert. Zudem ist Cystatin C unabhängig von der Muskelmasse. Dennoch erbrachte die Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, und Rasse zusätzlich zum Cystatin C in einigen Untergruppen bessere Ergebnisse. Eine Gleichung, die Cystatin C, Serum-Kreatinin, Alter, Geschlecht und Rasse einbezog, erwies sich gegenüber Gleichungen mit einzeln berücksichtigten Parametern als überlegen (**Stevens et al. 2008**). Vinge et al. konnte zeigen, dass Serum-Kreatinin zur Körperoberfläche, jedoch nicht zur GFR korrelierte. Im Gegensatz hierzu korrelierte Cystatin C mit der GFR, insbesondere bei Männern und nicht mit der Körperoberfläche. Scheinbar hatten jedoch auch andere Faktoren als die GFR oder die Körperoberfläche Einfluss auf die Serumparemeter (**Vinge et al. 1999**).

Bei Kindern dient Cystatin C als früher Indikator der Allograft-Funktion nach erfolgreicher Nierentransplantation, jedoch ergab sich in einer von Bökenkamp et al. durchgeführten Studie kein wesentlicher Unterschied zwischen Cystatin C und Kreatinin (**Bökenkamp et al. 1999a**). Eine andere Untersuchung verglich die Werte von Nieren-transplantierten Kindern mit denen von nicht-Nieren-transplantierten Kindern und hierbei fand man heraus, dass sich insgesamt erhöhte Cystatin-C-Konzentrationen bei den Nieren-transplantierten Kindern zeigten (**Bökenkamp et al. 1999b**).

Bemerkenswert ist, dass schon seit langem zahlreiche Studien existieren, die die Bestimmung von Cystatin C zur frühen Erfassung von Nierenfunktionsstörungen als vorteilhaft erscheinen lassen. Der Mangel an Beweisen einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Kreatinin-basierenden GFR-Bestimmungen ist mutmasslich in Verbindung mit den Kosten bei klinischen Entscheidungen der Grund, weshalb Cystatin C im Gegensatz zum Kreatinin noch nicht regelhaft Anwendung findet (**Chew et al. 2008**).

Bei 41 Patienten, welche eine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhielten, konnte 2006 gezeigt werden, dass Cystatin C ein sensitiverer Marker für eine frühe Veränderung der GFR ist. Bei einem Abfall der Inulin-clearance um 23% stieg Cystatin C um 21% an, während Serum-Kreatinin keine signifikanten Veränderungen zeigte (**Benöhr et al. 2006**).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich nun ebenfalls ein höherer signifikanter Anstieg von Cystatin C (19.6%) gegenüber Serum-Kreatinin (9.6%). Cystatin C war zusätzlich im Gegensatz zum Kreatinin in den Untergruppen nach Geschlecht mit geringerer Patientenzahl bereits signifikant erhöht. Cystatin C stieg bis über den Normbereich, bei allerdings schon höherem Ausgangsmittelwert als Kreatinin. Die Vergleichsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang der Veränderungen beider Parameter ( $r = 0.55$ ,  $P < 0.0001$ ), wie auch bei den Messungen an den beiden Zeitpunkten vor und nach der Chemotherapie ( $r = 0.56$ ,  $P < 0.0001$ ;  $r = 0.52$ ,  $P < 0.0001$ ). In den weiteren Analysen von Kreatinin und Cystatin C mit den in der Routine verwendeten Kreatinin-basierenden Bestimmungsmethoden ergab sich bei den Einzelwertmessungen eine bessere Korrelation von Kreatinin mit den Einzelwertmessungen der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault, jedoch gleichwertig mit Cystatin C bei den Einzelwertmessungen mit der MDRD-Formel. Auf die Veränderungen der Werte auf den Verlauf bezogen hatte Kreatinin eine deutlich höhere Korrelation zu den von ihm abhängigen Methoden nach Cockcroft und Gault und MDRD als Cystatin C. Beim Cystatin C selbst zeigten sich hierbei zwischen den

beiden Kreatinin-basierenden Methoden keine Unterschiede bei bestehenden signifikanten, jedoch niedrigen Korrelationskoeffizienten. Die ROC-Analyse erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen der diagnostischen Aussagekraft von Cystatin C im Serum und von Kreatinin im Serum eine Kreatinin-clearance von kleiner 78 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu erkennen. Zeigten sich vor der Chemotherapie noch gleichwertige AUC-Werte (0.76, P = 0.0002; 0.79, P < 0.0001), so war nach der erfolgten Chemotherapie ein deutlicher Unterschied zwischen Cystatin C (AUC: 0.77, P < 0.0001) und Kreatinin (AUC: 0.60, P = 0.12) mit einer berechneten Kreatinin-clearance von kleiner 78 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu verzeichnen. Die AUC für die Cystatin C-Kurve war signifikant größer (P = 0.0042) als die Kreatinin-Kurve.

Bei einzelnen Ergebnissen kam es zu einem starken Anstieg des Kreatinins (siehe Tabelle 11). Nach der oben genannten Theorie muss man in diesen Fällen von einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion von über 50% der Ausgangsfunktion vor der Chemotherapie nach der erhaltenen Medikamentengabe rechnen. In all diesen Fällen zeigte sich jedoch auch ein vergleichbarer Anstieg des Cystatin-C-Wertes, womit diese deutlichen Einschränkungen auch durch diesen Parameter erfasst wurden.

Folglich scheint auch in unserer Studie sich der Gesamteindruck zu bestätigen, dass Cystatin C der bessere und zuverlässigere Marker für eine frühzeitige Erkennung von bedeutenden Veränderungen der GFR im Vergleich zum Kreatinin als Einzelparameter ist. Jedoch ist festzuhalten, dass Kreatinin in unserer Studie im Gegensatz zu der Studie von Benoehr et al. im Jahre 2006 auch einen signifikanten Unterschied der GFR nachweisen konnte. Weiter kann man bereits ableiten, dass die MDRD-Formel scheinbar besser Veränderungen der GFR wahrnimmt als die Cockcroft und Gault-Formel.

#### **4.3. Die verschiedenen Bestimmungsmethoden der glomerulären Filtrationsrate**

Nachdem nun die Serumparameter Kreatinin und Cystatin C diskutiert worden sind, erfolgt die Aufstellung und der Vergleich der rechnerischen Bestimmungsmethoden, welche die beiden genannten Serumparameter zur Grundlage haben. Es werden jeweils die einzelnen Ergebnisse erläutert, untereinander verglichen und abschliessend gemeinsam diskutiert. Zunächst erfolgt die Darstellung der in dieser Studie verwendeten Kreatinin-basierenden Berechnungsmethoden der Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel, dann werden die Cystatin-C-basierenden Berechnungsmethoden und die Ergebnisse in unserer Studie diskutiert und verglichen.

#### **4.3.1. Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault**

Im Februar 1973 entwickelte D. W. Cockcroft im Queen Mary Veterans' Hospital in Montreal zusammen mit M. H. Gault die sogenannte Cockcroft-Gault-Formel zur Bestimmung der Kreatininclearance. In einer Untersuchung von bei 249 Patienten gemessenen Kreatininclearance-Werten bei vorwiegend Männern fand man heraus, dass die Kreatininexkretion linear mit dem Alter abnimmt, woraufhin die bereits genannte Formel entstand (**Cockcroft und Gault 1976**). Diese Formel galt seit langer Zeit als Standard im klinischen Alltag. Die Prominenz der Formel und weite Verbreitung ist dabei jedoch weniger evidenzbasiert, sondern beruht viel mehr auf der allgemein gesammelten klinischen Erfahrung (**Florkowski und Chew-Harris 2011**).

Schon 1985 postulierten Shemesh et al., dass die Kreatininclearance die wahre GFR überschätzt, weil Kreatinin nicht nur von den Glomeruli filtriert, sondern auch von den Tubuli sezerniert wird. Der Beitrag der tubulären Sekretion zur gesamten Kreatininclearance variiert im Zeitablauf bei den Patienten und ist bei denen mit einer glomerulären Funktionsstörung angehoben (**Shemesh et al. 1985**). In einer Studie von Roy et al. bei Leberzirrhose-Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu einem Patientenkollektiv mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Lebererkrankung fand sich, dass die Bestimmung der renalen Kreatininclearance abhängig ist vom Grad der Niereninsuffizienz und es je nach Schweregrad zu einer deutlichen Überschätzung der GFR kommen kann (**Roy et al. 1998**). Auch Levey et al. stellten eine Überschätzung der GFR durch die Bestimmung der Kreatininclearance nach Cockcroft-Gault in Ihrer Studie von 16% fest (**Levey et al. 1999**).

In den Ergebnissen unserer Studie kam es nach der durchgeführten Chemotherapie zwar zu einem Abfall von 7% der vorher und nachher im Normbereich liegenden Kreatininclearance, jedoch war dieser statistisch nicht signifikant. Insgesamt zeigte die Berechnung der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault die höchsten Werte der GFR im Vergleich zu den anderen ausgewerteten Berechnungsmethoden an. Dies lässt vermuten, dass wie bereits erwähnt und in anderen Studien festgestellt, diese Formel die GFR eher zu überschätzen neigt.

#### **4.3.2. MDRD-Formel**

1999 entwickelten Levey et al. im Rahmen der MDRD-Studie anhand der Daten von 1628 Teilnehmern mit chronischer Niereninsuffizienz eine genauere Gleichung zur Bestimmung

der GFR als die gemessene Kreatininclearance (24h-Sammelurin; Überschätzung der GFR von 19%) oder die Cockcroft-Gault-Formel (Überschätzung der GFR von 16%). Diese erste Gleichung enthielt die Variablen Kreatininkonzentration im Serum, Alter, Harnstoffkonzentration und Albuminkonzentration im Serum. Die Resultate wurden dabei durch den Vergleich mit der glomerulären Filtrationsrate gemessen durch die renale Clearance von  $^{125}\text{J}$ -Iothalamat ermittelt (**Levey et al. 1999**). Die MDRD-Formel benötigt keine Angabe des Körpergewichts, da sie die glomeruläre Filtrationsrate für eine standardisierte Körperoberfläche von  $1,73\text{ m}^2$  angibt und insbesondere bei Menschen mit moderater bis schwerer chronischer Nierenfunktionseinschränkung genauer als die Cockcroft-Gault-Formel und Kreatininclearance ist. Die Formel wurde im Verlauf weiter entwickelt und als Standard hat sich die 2007 entwickelte Vier-Variablen-MDRD-Formel durchgesetzt, in die Alter, Geschlecht, Hautfarbe (Berücksichtigung der erhöhten Muskelmasse von Amerikanern schwarzafrikanischer Herkunft) und Serum-Kreatinin eingehen (**Levey et al. 2007**). Die Entwicklung der MDRD-Formel beseitigte zwar einige Mängel wie beispielsweise die zu hohe Bedeutung des Körpergewichtes und die damit verbundene Überbewertung der Nierenfunktion. Jedoch hat sie weiterhin Ihre Einschränkungen, insbesondere da sie bei Patienten mit Nierenerkrankungen entwickelt wurde (**Chew et al. 2008, Cirillo 2010**). 2004 wertete das Team von Rule et al. der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, USA die Daten von 320 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und 580 gesunden Patienten aus. Sie testeten dabei die Genauigkeit der MDRD-Formel von 1999. Hierbei zeigte sich, dass die MDRD-Formel die Nierenfunktion unterschätzt, sodass eigentlich gesunde Patienten fälschlicherweise als nierenkrank beurteilt werden könnten (**Rule et al. 2004**). In der Folge entwickelte man die sogenannte Mayo-Klinik-Formel, welche allerdings in unserer Studie keine Berücksichtigung fand.

Bei den Ergebnissen unserer Studie stellten wir im Gegensatz zur Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault bei der MDRD-Formel einen signifikanten Abfall von 8.7% der ermittelten GFR fest ( $92 \pm 2.6\text{ ml/min/1.73m}^2$ ,  $84 \pm 2.5\text{ ml/min/1.73m}^2$ ,  $P = 0.0294$ ). Der Mittelwert blieb dabei immer im Normbereich.

#### **4.3.3. Vergleich der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel**

In einer Studie bei orthotopischen Lebertransplantationen stellten Gonwa et al. fest, dass MDRD-Gleichungen eine höhere Genauigkeit zur Bestimmung der GFR haben als die

Formel nach Cockcroft und Gault. Jedoch war diese Genauigkeit im Vergleich zu anderen Populationen vermindert (**Gonwa et al. 2004**). In anderen zahlreichen Studien wurden die MDRD-Formel und die Berechnungsmethode nach Cockcroft und Gault ebenfalls verglichen. In den meisten Fällen erzielte die MDRD-Formel die besseren Ergebnisse (**Froissart et al. 2005; Poggio et al. 2005**). Die MDRD-Formel hat gegenüber der Cockcroft und Gault-Formel den Vorteil, dass kein Körpergewicht oder keine Körpergröße benötigt wird. Allerdings zeigt sich, dass die Cockcroft und Gault-Formel bei Plasma-Kreatinin-Werten im Interferenzbereich bessere Ergebnisse erzielt als die MDRD-Formel (**Bostom et al. 2002**) und auch bei niedrigen Plasmakonzentrationen von Kreatinin wurden schlechte Ergebnisse bei der MDRD-Formel berichtet (**Lin et al. 2003**).

Bei der Erfassung der einzelnen Parameter unserer Studie vor und nach der Chemotherapie zeigte sich beim Vergleich der beiden Formeln eine gute und gleichwertige Korrelation zu den einzelnen Messzeitpunkten ( $r = 0.81$ ,  $r = 0.80$ ). Insgesamt ist die GFR bei der MDRD-Formel niedriger angegeben. Dies mag, wie auch in der Literatur beschrieben, an der Anpassung an eine einheitliche Körperoberfläche im Rahmen der Berechnung der MDRD-Formel liegen. Bei der Erfassung von GFR-Veränderungen während der Therapie zeigte sich eine nahezu vollständige Übereinstimmung der beiden Formeln, jedoch war der Unterschied bei der Cockcroft und Gault-Formel nicht signifikant und bei der MDRD-Formel das Signifikanzniveau niedrig. Die Begründung hierfür liegt am ehesten in der gemeinsamen Variable des Kreatinins, da sich lediglich diese gleichermassen zwischen den einzelnen Messungen während der beiden Messzeitpunkte verändert. In den Einzelmessungen spielt, wie bereits erwähnt, die zusätzliche Variable Gewicht bei der Bestimmung der Kreatininclearance die wahrscheinlich entscheidende Rolle für den Unterschied in der Höhe der beiden Bestimmungsmethoden. Um einen genauen Vergleich der beiden Formeln durchzuführen, benötigt man einen exogenen Marker, wie dies in zahlreichen, dieses Ziel verfolgenden Studien auch durchgeführt wurde.

#### **4.3.4. Cystatin C-GFR-Berechnung nach Larsson**

2004 verglichen Larsson et al. Plasma-Kreatinin und Cystatin C mit der Iohexol-Clearance und fanden dabei eine stärkere Korrelation zwischen Cystatin C und der Iohexol-Clearance ( $r^2 = 0.91$ ,  $P < 0.0001$ ) als beim Plasma-Kreatinin ( $r^2 = 0.84$ ). Aus den Daten wurde in der gleichen Studie die von uns verwendete Methode zur Bestimmung der GFR aus den Einzelmessungen von Cystatin C entwickelt (**Larsson et al. 2004**).

In einer Studie bei Intensivpatienten verwendeten Lipcsey et al. die Larsson-Formel und verglichen diese mit der MDRD-Formel und dem Plasma-Kreatinin. Der Einsatz der Larsson-Formel wies bei deutlich mehr Patienten eine reduzierte GFR nach, als dies die MDRD-Formel oder das Plasma-Kreatinin alleine konnten. Ein exogener Marker zur Bestimmung der GFR wurde bei dieser Studie nicht verwendet (**Lipcsey et al. 2011**).

In unserer Studie zeigte die Berechnungsmethode nach Larsson einen signifikanten Abfall im Normbereich der GFR von 13.2% nach der erfolgten Chemotherapie an ( $93 \pm 3.0$  ml/min,  $81 \pm 3.1$  ml/min,  $P = 0.0064$ ). Auch in der Untergruppe bei den Männern, bei der die Patientenzahl fast doppelt so hoch war wie bei den Frauen, zeigte sich schon ein signifikanter Unterschied. Bei den Frauen war dies nicht der Fall. Die Ursache für den Unterschied mag in der jeweiligen Anzahl der Patienten liegen.

#### **4.3.5. Cystatin-C-GFR-Berechnung nach Hoek**

Bei der Entwicklung der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethode nach Hoek et al. verglich die Arbeitsgruppe Plasma-Kreatinin, Cystatin C und die Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault anhand einer durch Iothalamat direkt bestimmten GFR. Hierbei wurde eine vergleichbare Korrelation von Cystatin C ( $r = 0.873$ , AUC 0.931) und der Cockcroft und Gault-Formel ( $r = 0.876$ , AUC 0.938) festgestellt. Beide Methoden zeigten sich besser als das Plasma-Kreatinin (AUC 0.848). Die neu entwickelte Formel  $GFR = -4.32 + 80.32 \times 1/Cystatin\ C$ , welche in unserer Studie verwendet wurde, zeigte sich im Vergleich zur Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault präziser in der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. Auch das Verhalten der berechneten GFR-Werte während des Follow-ups zeigte aufgrund der niedrigen biologischen Variation gute Ergebnisse (**Hoek et al. 2003**).

Auch die Hoek-Formel zeigte bei unseren Ergebnissen ähnlich wie die Larsson-Formel einen signifikanten Abfall der glomerulären Filtrationsrate im Verlauf der Chemotherapie von 10.2% an ( $88 \pm 2.4$  ml/min,  $79 \pm 2.5$  ml/min,  $P = 0.0054$ ).

#### **4.3.6. Vergleich der Cystatin-C-GFR-Berechnungsmethoden nach Larsson und Hoek**

Hojs et al. führten 2010 eine Studie durch, bei der an 592 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz fünf verschiedene Cystatin-C-basierende GFR-Bestimmungsmethoden mit der  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-Clearance verglichen wurden. Unter anderem waren dies die Hoek-Formel und die Larsson-Formel. Alle Gleichungen ausser einer einfachen Cystatin-C-Formel ( $GFR = 100/Cystatin\ C$ ) unterschätzten die GFR. Mit Ausnahme der Larsson-

Formel (29,2%) zeigte sich dennoch, dass alle anderen Methoden gute Marker (87.3% - 91.9%) für die Bestimmung der GFR bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz waren (**Hojs et al. 2010**). Bei der Studie von Tidman et al. zeigte die Formel von Hoek ( $r = 0.93$ ) eine bessere Korrelation zur Iohexal-Clearance als die Larsson-Formel ( $r = 0.78$ ) (**Tidman et al. 2008**). In der Studie von Pöge et al. wiederum wurde kein wesentlicher signifikanter Unterschied zwischen der Hoek und der Larsson-Formel festgestellt (**Pöge et al. 2006**).

In unserer Studie zeigte sich ähnlich wie bei der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault und der MDRD-Formel, eine eindeutige Korrelation der beiden Formeln von Larsson und Hoek zueinander. Insgesamt waren die Werte der GFR bei der Hoek-Formel jedoch niedriger angegeben als bei der Larsson-Formel. Einen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Formeln konnten wir in unserer Studie analog zu Pöge et al. nicht feststellen.

#### **4.3.7. Vergleich der Serumparameter, der Kreatinin- und der Cystatin-C-basierenden Bestimmungsmethoden**

Pöge et al. hatten ein dem Unseren ähnliches Studiendesign. Sie verglichen bei einem Patientenkollektiv von 44 Patienten mit einer Leberzirrhose ebenfalls die von uns gewählten zwei Cystatin-C-basierenden GFR-Formeln (Larsson und Hoek) mit den Kreatinin-basierenden Gleichungen (Cockcroft&Gault und MDRD). Als Goldstandard wurde die Inulinclearance verwendet. Man fand eine generelle deutliche Überbewertung der GFR durch die Kreatinin-basierenden Methoden (Mittelwerte: Cockcroft&Gault 87.0 ml/min, MDRD 83.6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) bei einer mittleren Inulinclearance von 35.3 ml/min. Die Hoek-Formel (68.6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) und die Larsson-Formel (69.2 ml/min) zeigten niedrigere Werte der GFR. Alle Bestimmungsmethoden korrelierten gut mit der Inulinclearance ( $P < 0.01$ ). Jedoch waren die Korrelationskoeffizienten niedrig und lagen bei  $R^2 = 0.51$  für Cockcroft & Gault, bei  $R^2 = 0.52$  für die MDRD-Formel und bei jeweils  $R^2 = 0.61$  bei der Hoek- und Larsson-Formel. Die Unterschiede zwischen den Korrelationen erreichten nicht das Signifikanzniveau (**Pöge et al. 2006**). Zu dieser Studie sei ergänzend erwähnt, dass man hier die MDRD-Formel vor Ihrer Korrektur 2007 verwendet hatte.

Mussap et al. zeigten bei 52 Typ 2-Diabetikern, dass die Beziehung zwischen Cystatin C und der GFR (bestimmt durch die Plasmaclearance von <sup>51</sup>Cr-EDTA) signifikant stärker war als die Beziehung zwischen Serum-Kreatinin und der GFR und der Beziehung der



Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault zur GFR (**Mussap et al. 2002**). Bei Typ 1 Diabetikern fanden Tan et al. bei Messungen welche in Abständen von 2 Wochen durchgeführt wurden, dass Cystatin C ein signifikant zuverlässigerer Marker für die GFR als die 24h-Kreatinin-clearance ist und besser mit der Iohexol-Clearance (Referenzmethode) korreliert als Kreatinin im Serum und die Bestimmung durch Cockcroft und Gault (**Tan et al. 2005**). In Ottawa 2005 führten White et al. eine vergleichende Studie bei Nierentransplantatierten zwischen Cystatin-C- und Kreatinin-basierenden GFR-Bestimmungsmethoden durch. Hierbei waren es die Cystatin-C-basierenden Gleichungen, welche eine höhere Genauigkeit bewiesen. Als Standard wurde hier die Messung der GFR durch  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA verwendet. Die besten Bestimmungsmethoden in der Studie waren die Methoden von Filler und Le Bricon, welche in unserer Studie nicht verwendet wurden. Die Methode nach Hoek war der von Larsson überlegen, insgesamt lagen beide jedoch unter der Genauigkeit von den Methoden jeweils nach Filler und Le Bricon. (**White et al. 2005**).

In einer Studie, ähnlich unserem Design, mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, fanden Bölke et al. kürzlich die beste Korrelation für die Cystatin-C-basierenden Formeln im Vergleich zu den Kreatinin-basierenden Formeln oder der Kreatinin-clearance. Hierbei fand man auch, dass alle Formeln die Nierenfunktion überschätzen. Die besten Ergebnisse erzielte die Hoek-Formel. Bei der ROC-Analyse zeigte die Kreatinin-basierende Formel nach Wright die höchste AUC, dicht gefolgt von der MDRD-Formel und den Cystatin-C-basierende Formeln nach Larsson, Dade-Behring und Hoek (**Bölke et al. 2011**). Auch in der Studie von Huang et al. 2011 zeigte sich die Hoek-Formel als genaueste und am wenigsten beeinflussbare Methode bei einem Vergleich zwischen der MDRD-Formel und CKD-EPI-Gleichung als Kreatinin-basierende Methoden und den Methoden nach Filler, Grubb, Hoek, Larsson, Le Bricon und Rule als Cystatin C-basierende Methoden. Diese Studie wurde bei einer heterogenen Gruppe durchgeführt, die unter anderem Patienten nach Lebertransplantation beinhaltete. (**Huang et al. 2011**).

Tidman et al. wiederum konnten zwischen 2004 und 2005 keinen wesentlichen Unterschied zwischen Kreatinin-basierenden und Cystatin-C-basierenden Gleichungen finden. Alle Methoden hatten eine gute Genauigkeit die GFR vorhersagen. Eine Kombination aus beiden Methoden ergab die höchste Präzision (**Tidman et al. 2008**). Harmoinen et al. kamen zu der Aussage, dass Kreatinin-basierende GFR-Bestimmungsmethoden (MDRD-Formel und Cockcroft&Gault-Methode) sich erst dann als gleichwertig erweisen, wenn man Alter, Geschlecht und Körpergröße mit einbezieht

**(Harmoinen et al. 2003)**. Bodnar et al. untersuchten die Aussagekraft von Cystatin C bei 34 Patienten mit Ovarialkarzinom und verglichen sie mit Kreatinin, der Cockcroft und Gault-Formel, sowie mit der MDRD-Formel. Sie konnten dabei keine Korrelation zwischen Cystatin C und anderen GFR-Markern feststellen **(Bodnar et al. 2010)**.

In unserer Studie konnten wir teilweise ähnliche Ergebnisse wie dargestellt feststellen. Beide Cystatin-C-basierende Formeln (Hoek und Larsson) zeigten nach der applizierten Chemotherapie einen Abfall der GFR und somit eine mögliche Nierenfunktionsstörung frühzeitig an. Bei den Kreatinin-basierenden Methoden registrierten wir lediglich bei der MDRD-Formel einen signifikanten Abfall, während der leichte Abfall der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault nicht signifikant war. Die jeweiligen Formeln, die Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault mit der MDRD-Formel und die jeweiligen Formeln nach Larsson und Hoek, korrelierten sehr stark untereinander. Die Larsson-Formel korrelierte genauso wie die Hoek-Formel stärker mit der MDRD als mit der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault. Beide taten dies in vergleichbarem Ausmaß. Die Hoek- und die Larsson-Formel sind in Ihren Ausgangswerten näher an der MDRD-Formel als die Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault, welche die höchsten Ausgangswerte hatte. Dies passt auch zur allgemeinen Studienlage, welche der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault eine allgemeine Überschätzung der GFR nachsagt. Einen wesentlichen Unterschied zwischen der Hoek und der Larsson-Formel wie in anderen Studien konnten wir nicht feststellen. Kreatinin und die Kreatinin-basierenden Methoden gaben in unserer Studie eher eine bessere Nierenfunktion als Cystatin C und die Cystatin-C-basierenden Methoden an. Dies passt ebenfalls zur allgemeinen Studienlage, bei der in der Mehrheit gezeigt wurde, dass die Kreatinin-basierenden Methoden die GFR überschätzen. Die folgende Abbildung gibt noch einmal eine Übersicht der Ergebnisse der einzelnen GFR-Bestimmungsmethoden unserer Studie.

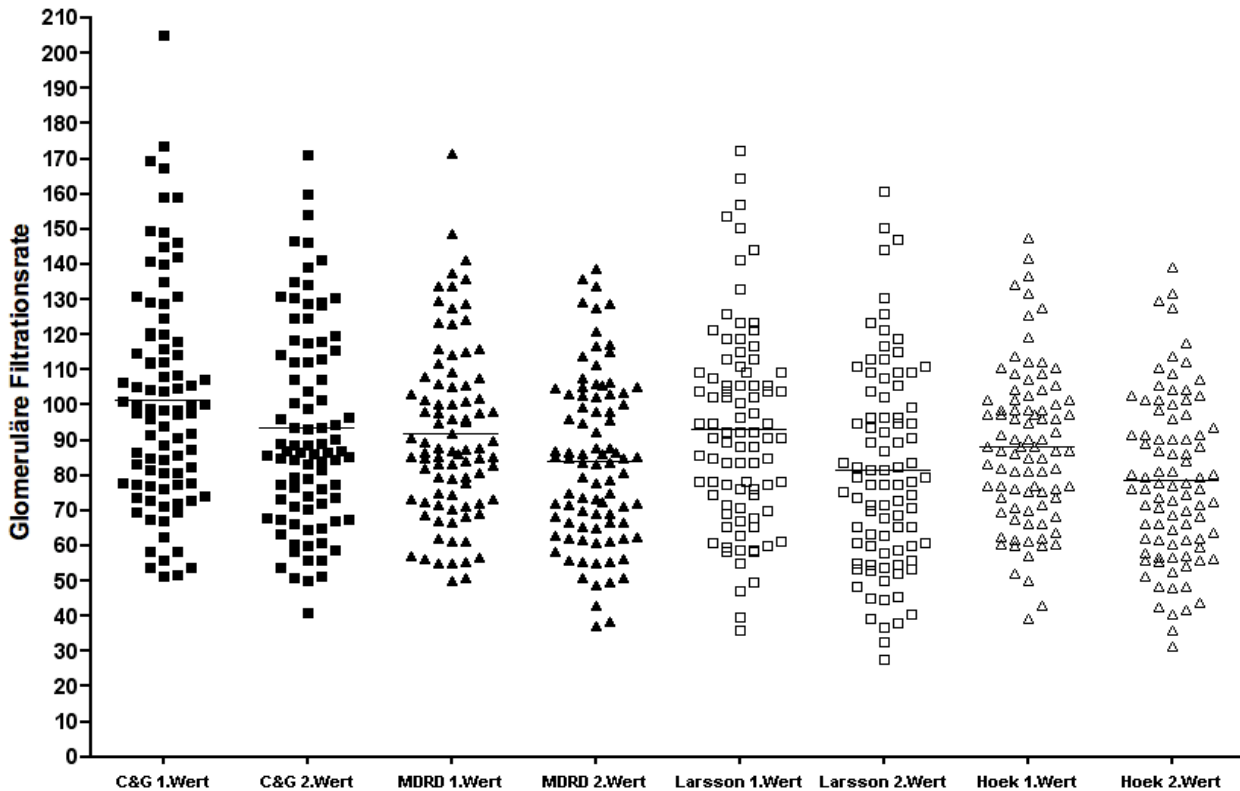


Abbildung 67: Die Ergebnisse aller GFR-Berechnungsmethoden der Studie. Jedes Symbol stellt eine berechnete GFR dar. Die Linie repräsentiert den Mittelwert.

#### 4.4. Probleme der Studie

Im Unterschied zu zahlreichen anderen Studien wurde in unserer Studie kein exogener Marker als sogenannter Goldstandard zum Vergleich verwendet. Die Schwierigkeit lag darin, dass die Untersuchungen hauptsächlich an krebserkrankten Patienten während Ihrer Behandlung in einer ambulanten Praxis durchgeführt wurden. Die Erfassung von Parametern eines exogenen Markers hätte ein erhebliches Maß an Mehrbelastung für die Patienten bedeutet. Zum anderen ist es auch als kontrovers anzusehen, einen bestimmten „Goldstandard“ festzulegen. Allein die Literaturrecherche hat gezeigt, dass mehrere Autoren verschiedene Methoden als Goldstandard verwenden, womit eine einheitliche Vergleichbarkeit kaum möglich ist.

Die Studie an ambulanten krebserkrankten Patienten brachte auch weitere Probleme in Hinblick auf die Sammlung der Daten mit sich. Einige Patienten mussten wegen fehlender Daten ausgeschlossen werden, da beispielsweise eine zweite Messung aufgrund zwischenzeitlicher Infekte oder gar aufgrund des Versterben des Patienten nicht

durchgeführt werden konnte. Weiter zu berücksichtigen sei auch, dass die erfassten Patienten an unterschiedlichen Grund- und auch Nebenerkrankungen litten, welche einen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der bestimmten Parameter haben können. Ausserdem erhielten die Patienten unterschiedliche Cisplatin-Dosen und hatten unterschiedliche Therapieschemata. Der Zeitpunkt der zweiten Blutabnahme war nicht immer derselbe bei allen Patienten, da diese aufgrund der unterschiedlichen Therapieschemata an unterschiedlichen Tagen ambulant erschienen. Eine einheitliche Aussage über die Aufteilung nach Männern und Frauen ist nur eingeschränkt beurteilbar, da sich nahezu doppelt so viele Männer als Frauen in dem untersuchten Patientenkollektiv befanden.

Zudem sei noch erwähnt, dass eine kontroverse Diskussion über die biologische Variation der Cystatin-C-Konzentrationen geführt wird welche einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte (**Keevil et al. 1998; Tan et al. 2002**).

## 5. Zusammenfassung

Eine der wichtigsten Nebenwirkungen des Zytostatikums Cisplatin, das in vielen Polychemotherapien bei der Behandlung maligner Erkrankungen eingesetzt wird, ist die erhebliche Nephrotoxizität. Eine frühzeitige Erkennung einer eingeschränkten Nierenfunktion ist daher notwendig, um potentielle Therapiemodifikationen rechtzeitig vornehmen zu können. Es wurden daher in dieser Studie verschiedene Methoden zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verglichen, die im klinischen Alltag eingesetzt werden könnten. Hierbei kamen sowohl die Parameter Kreatinin und Cystatin C, sowie auch Kreatinin- und Cystatin C-basierende Bestimmungen zum Einsatz.

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte aus dem Serum von Patienten, die verschiedene Cisplatin-basierende Polychemotherapien zur Behandlung maligner Erkrankungen erhielten. Insgesamt wurden 88 Patienten mit normaler Nierenfunktion in die Analyse aufgenommen. Bei jedem Patienten wurde direkt vor und im Mittel  $6.17 \pm 0.27$  Tage nach Cisplatin-Applikation die klinisch-chemischen Bestimmungen durchgeführt. Insgesamt wurden 6 unterschiedliche Methoden untersucht (Serum-Kreatinin, Cystatin C im Serum, Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel, Hoek-Formel, Larsson-Formel).

Mit den Daten unserer Untersuchung konnte erneut demonstriert werden, dass Cystatin C ein Messparameter ist, der zuverlässig die glomeruläre Filtrationsrate bei Cisplatin-haltiger Therapie erfasst und hierbei für die Überwachung der Nierenfunktion geeignet ist. Der Einfluss von Cisplatin auf die Nierenfunktion lies sich in unserer Arbeit signifikant feststellen. Die Messung der Cystatin-C-Konzentration erfasst auch valide den „Kreatinin-blinden“ Bereich. Zudem bestimmen Cystatin-C-basierende Methoden die GFR-Veränderungen nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie mit höherer Sensitivität als die Kreatinin-basierenden Methoden. Cystatin C ist eine einfache, relativ kostengünstige, schnelle und sinnvolle Alternative, um gerade frühzeitig Störungen der glomerulären Filtrationsrate zu erkennen. Man sollte sich aber bei den Analysen immer bewusst sein, dass es sich um Berechnungsmethoden handelt und dass die Entwicklung einer Formel häufig in einem selektierten Patientenkollektiv durchgeführt wurde. Vor allem bei der klinischen Anwendung dieser Methoden sollte man sich vor Augen führen, dass es zum jetzigen Zeitpunkt keine einheitliche Methode gibt, die eine eindeutige Aussage über die Nierenfunktion und seiner glomerulären Filtrationsrate treffen kann.

In der angeschlossenen Studie (**Tzetkov et al. 2011**) stellten wir fest, dass Unterschiede in der Cisplatindosis und Polymorphismen im ERCC1-Gen zu 33.5% zur interindividuellen Variabilität der Cisplatin-induzierten Nephrotoxizität beitragen können. Das seltene 8092A-Allel in ERCC1 könnte einen nephroprotektiven Effekt nach Cisplatin-Applikation besitzen, aber dies benötigt weitere genetische Analysen mit einem größeren Patientenkollektiv. Diese könnten zusätzlich zur Früherkennung von Nierenschäden durch Cystatin C helfen, bessere nephroprotektive Maßnahmen insbesondere bei *High-risk*-Patienten und sichere Dosisanpassungen von Cisplatin bei *Low-risk*-Patienten durchzuführen.

## 6. Literaturverzeichnis

Abe R, Akiyoshi T, Baba T (1990): 'Two-route chemotherapy' using cisplatin and its neutralizing agent, sodium thiosulfate, for intraperitoneal cancer. *Oncology* 47, 422–426

Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A (1986): Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. *J Biol Chem* 261, 11282-11289

Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, et al. (1990): Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 268, 287-294

Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V (2004): Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 62(5), 344-350

Anand AJ, Bashey B (1993): Newer insights into cisplatin nephrotoxicity. *Ann Pharmacother* 27, 1519–1525

Arany I, Safirstein RL (2003): Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 23, 460–464

Bárdi E, Bobok I, Oláh AV, Oláh É, Kappelmayer J, Kiss C (2004): Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol* 19, 1145-1147

Barrett AJ, Davies E, Grubb A (1984): The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*, 120, 631-636

Behring Nephelometer II – Bedienungsanleitung, Version 2.0, Dade Behring Marburg, Marburg, Edition September 2004

Benöhr P, Grenz A, Hartmann JT, Müller GA, Blaschke S (2006): Cystatin C - a marker for

assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res* 29, 32-5

Bodnar L, Wcislo GB, Smoter M, Gasowska-Bodnar A, Stec R, Synowiec A, Szczylik (2010): Cystatin C as a parameter of glomerular filtration rate in patients with ovarian cancer. *Kidney Blood Press Res* 33(5), 360-7

Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J (1998): Cystatin C - a new marker of GFR in children independent of age and height. *Pediatrics* 101, 875-881

Bökenkamp A, Özden N, Dietrich C, Schumann G, Ehrich J, Brodehl J (1999a): Cystatin C and Creatinine after successful kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 52, 371-376

Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J (1999b): Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 45, 1866-1868

Bölke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K, Matuschek C, Pelzer M, Lammering G, Houben R, Antke C, Rump LC, Mota R, Gerber PA, Schuler P, Hoffmann TK, Rusnak E, Hermsen D, Budach W (2011): Cystatin C - a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 187(3), 191-201

Bollengier F. (1987): Cystatin C, alias post-gamma-globulin: a marker for multiple sclerosis? *J Clin Chem Clin Biochem* 25(9), 589-593.

Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E (2002): Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 13, 2140-2144.



Brzin J, Popovic T, Turk V, Borchart U, Machleidt W (1984): Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 118(1), 103-109

Caregaro L, Menon F, Angeli P (1994): Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 154, 201–205

Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM (2008): Cystatin C – A paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev* 29, 47-62

Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D (2005): Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am J Pathol* 167, 1477–1484

Cirillo M (2010): Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol* 23(2), 125-132

Classen M, Diehl V, Kochsiek K: *Klinische Pathophysiologie*, 5. Auflage, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2004, S. 1615 – 1633, S. 1682-1684

Cockcroft DW, Gault MH (1976): Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16, 31-41

Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A (2000): Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 36(1), 29-34

Delanaye P, Chapelle JP, Gielen J, Krzesinski JM, Rorive G (2003): Cystatin C in the evaluation of renal function. *Nephrologie* 24(8), 457-468.

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G (2002): Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40, 221-226

Donaldson MD, Chambers RE, Woolridge MW, Whicher JT (1990): Alpha 1-microglobulin, beta 2-microglobulin and retinol binding protein in childhood febrile illness and renal disease. *Pediatr Nephrol* 4, 314 – 318

Finney H, Newman DJ, Price CP (2000a): Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 37, 49-59

Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP (2000b): Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 82, 71-75

Florkowski CM, Chew-Harris JS (2011): Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev* 32(2), 75-79.

Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P (2005): Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16, 763-773

Fujieda M, Matsunaga A, Hayashi A, Tauchi H, Chayama K, Sekine T (2009): Children's toxicology from bench to bed--Drug-induced renal injury (2): Nephrotoxicity induced by cisplatin and ifosfamide in children. *J Toxicol Sci* 34 Suppl 2, 251-257.

Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, Vogeser M (2002): Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 50, 106–110

Gonwa T, Jennings L, Mai M, Stark P, Levey A, Klintmalm G (2004): Estimation of glomerular filtration rates before and after ortho-topic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Trans* 10, 301–309

Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H (1985): Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 218(5), 499-503.

Grubb A, Björk J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Ostner G, Lindström V (2011): Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 71(2), 145-149

Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T (2003): Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol* 15, 105-108

Hartmann JT und Lipp HP (2003): Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother* 4, 889 –901

Hartmann JT, Fels LM, Franzke A, Knop S, Renn M, Maess B, Panagiotou P, Lampe H, Kanz L, Stolte H, Bokemeyer C (2000): Comparative study of the acute nephrotoxicity from standard dose cisplatin/ifosfamide and high-dose chemotherapy with carboplatin and ifosfamide. *Anticancer Res* 20, 3767–3773

Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH (1977): High dose cis-platinum diammine dichloride: Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 39, 1372–1381

Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT (2003): A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 18, 2024-2031

Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L (2004): Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 24(2-3), 49-54

Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L (2010): Serum cystatin C-based formulas for prediction of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 114(2), 118-126

Huang SH, Macnab JJ, Sontrop JM, Filler G, Gallo K, Lindsay RM, Clark WF (2011): Performance of the creatinine-based and the cystatin C-based glomerular filtration rate (GFR) estimating equations in a heterogenous sample of patients referred for nuclear GFR testing. *Transl Res* 157(6), 357-367

Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Auflage, Eigenverlag, Pulheim 2008, S. 889

Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW (1998): Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 44, 1535-1539

Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, et al. (1994): Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 40, 1921-1926

Lamb EJ, Stowe HJ, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, Leahy M (2004): Diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of kidney disease in patients with multiple myeloma: calculated glomerular filtration rate formulas are equally useful. *Clin Chem* 50(10), 1848-1851

Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO (2004): Calculation of glomerular filtration rate

expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 64, 25-30

Laterza OF, Price CP, Scott MG (2002): Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48, 699-707

Lau AH (1999): Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int.* 56(4), 1295-1298.

Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D (1999): Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 45, 2243-2249

Leeuwenkamp OR, Neijt JP, van der Vijgh WJ, Pinedo HM (1991): Reaction kinetics of cisplatin and its monoaquated species with the modulating agents (di)mesna and thiosulphate. *Eur J Cancer* 27, 1243–1247

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130, 461-470

Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. (2007): Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 53, 766-772

Levin A (2005): Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 142(7), 586-588.

Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK (2003): A comparison of prediction equations for

estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 14, 2573-2580

Link H, Bokemeyer C, Feyer P: Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen - Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen; Deutscher Ärzteverlag, Köln 2006, S. 71

Lipcsey M, Furebring M, Rubertsson S, Larsson A (2011): Significant differences when using creatinine, modification of diet in renal disease, or cystatin C for estimating glomerular filtration rate in ICU patients. *Ups J Med Sci* 116(1), 39-46

Loehrer PJ, Einhorn LH (1984): Drugs five years later. Cisplatin. *Ann Intern Med* 100(5), 704-713.

Löfberg H, Grubb AO (1979): Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 39, 619-626

Löfberg H, Grubb AO, Brun A (1981): Human brain cortical neurons contain gamma-trace. Rapid isolation, immunohistochemical and physicochemical characterization of human gamma-trace. *Biomed Res* 2, 298-306

Ludwig T, Riethmuller C, Gekle M, Schwerdt G, Oberleithner H (2004): Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport. *Kidney Int* 66, 196-202

Mussap M, DallaVestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. (2002): Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic

patients. *Kidney Int* 61, 1453-1461

Mutschler E: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2001, S. 891-892

Newman DJ (2002): Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 39, 89-104

Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP (1994): Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int Suppl* 47, 20-21

Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. (1995): Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 47, 312-318

Packungsbeilage cobas® ALB plus, Roche/Hitachi, Mannheim 2007

Packungsbeilage cobas® CREA plus, Roche/Hitachi, Mannheim 2008

Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992): Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38, 1933-1953

Pinzani V, Bressolle F, Haug IJ, Galtier M, Blayac JP, Balmes P (1994): Cisplatin-induced renal toxicity and toxicity-modulating strategies: a review. *Cancer Chemother Pharmacol* 35, 1-9

Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP (2006): Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 21, 660-664

Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM (2005): Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16, 459-466

Pschyrembel W: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage, de Gruyter-Verlag, Berlin 1997, S. 869

Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E (2009): Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 69(8), 831-836.

Risch L, Blumberg A, Huber A (1999): Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 14, 1991-1996

Roos JF, Doust J, Tett SE, Kilpatrick CM (2007): Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children - a meta-analysis. *Clin Biochem* 40, 383-391

Rosenberg B (1985): Fundamental studies with cisplatin. *Cancer* 55(10), 2303-2316.

Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T (1965): Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrode products from a platinum electrode. *Nature* 205, 698-699

Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G (1998): Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 50, 342-346

Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG (2004): Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141, 929-937



Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. (2005): Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 142, 497-505

Schmidt R, Thews G, Lang F: *Physiologie des Menschen*, 29. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg 2005, S. 673 - 674

Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD (1985): Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28, 830–838

Siegenthaler, W: *Klinische Pathophysiologie*, 7. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart , New York 1994, S. 734

Simonsen O, Grubb A, Thysell H (1985): The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 45, 97-101

Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE (2000): Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 46, 193-197

Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. (2008): Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 51, 395-406

Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R (1997): Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol* 40, 293–308

Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC (2002): Clinical usefulness of

cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care* 25, 2004-2009

Tavéra C, Leung-Tack J, Prévot D, Gensac MC, Martinez J, Fulcrand P, Collé A (1992): Cystatin C secretion by rat glomerular mesangial cells: autocrine loop for in vitro growth-promoting activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 182(3), 1082-1088

Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K (1996): Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 56, 409-414

Thomas L: Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Auflage, TH-Books, Frankfurt am Main 2005, S. 533-534, S. 541, S. 544-547, S. 939-940

Tidman M, Sjöström P, Jones I (2008): A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 23(1), 154-160

Tzvetkov M, Behrens G, O'Brien VP, Hohloch K, Brockmöller J, Benöhr P (2011): Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms. (*Pharmacogenomics*, Sep 8) [Epub ahead of print]

Villa P, Jimenez M, Soriana MC, Manzaneres J, Casanovas P (2005): Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 9(2), 139-143

Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A (1999): Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 59, 587-592

Warfel AH, Zucker-Franklin D, Frangione B, et al. (1987): Constitutive secretion of cystatin C (gamma-trace) by monocytes and macrophages and its downregulation after stimulation. *J Exp Med* 166, 1912-1917

Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, Higaki J (2003): Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 26(11), 895-899

White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. (2005): Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol* 16, 3763-3770

Woitars RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, Schiedermaier F, Klehr HU, et al. (2000): Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 246, 712-715

Yasuhara O, Hanai K, Ohkubo I, et al. (1993): Expression of cystatin C in rat, monkey and human brains. *Brain Res* 628, 85-92

Zhang B, Ramesh G, Norbury CC, Reeves WB (2007): Cisplatin-induced nephrotoxicity is mediated by tumor necrosis factor-alpha produced by renal parenchymal cells. *Kidney Int* 72(1), 37-44

## 7. Publikationen

Auf dem Kongress für Nephrologie vom 27. - 30. September 2008 in Tübingen fand eine Posterausstellung einer Zwischenanalyse unserer Studie mit der Nummer P037 statt.

Eine zusätzliche Analyse unserer Proben und Ergebnisse wurde in der Studie „Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms“ (**Tzvetkov et al. 2011**) durchgeführt. Diese Studie wurde im September 2011 im Journal *Pharmacogenomics* (IF von 3.87) veröffentlicht.

## Danksagung

Als erstes geht mein ganz besonderer Dank an **Herrn Privatdozent Dr. med. Peter Benöhr** als meinen Doktorvater für die unermüdliche Unterstützung und Begleitung in allen Phasen dieser Arbeit.

Ein großer Dank geht an alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen der beteiligten Abteilungen, Labore und insbesondere der Abteilung Interdisziplinäre Kurzzeitonkologie (IKO) der Universitätsmedizin Göttingen für die unkomplizierte und sehr freundliche Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank geht auch an **Herrn Dr. rer. nat. M. Tzvetkov** und **Herrn Prof. Dr. med. J. Brockmöller** für die Analyse unserer Proben aus pharmakogenetischer Sicht und die tatkräftige Unterstützung.

## **Lebenslauf**

Ich, Gerrit Behrens, wurde am 30. Dezember 1980 als erster Sohn des Speditionskaufmannes Heinz-Werner Behrens und der Speditionskauffrau Jutta Behrens, geborene Stracke, in Bremen geboren. Im Jahr 1987 wurde ich in die erste Klasse der Grundschule Philipp-Reis-Straße in Bremen eingeschult. Im Anschluss wechselte ich zur Orientierungsstufe, der 5. und 6. Klasse, an das Schulzentrum Ronzellenstraße in Bremen. Dort besuchte ich dann auch das Gymnasium von der 7. bis 10. Klasse und wechselte daraufhin zur Gymnasialen Oberstufe an das Hermann-Böse-Gymnasium in Bremen, wo ich meine Schulausbildung im Jahr 2000 mit dem Abitur abschloss. Im September 2000 trat ich meinen Zivildienst beim Caritasverband Bremen e.V. an und beendete diesen im Juli 2001. Im Herbst 2001 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität. Im Frühjahr 2004 absolvierte ich das Physikum erfolgreich und nach dem klinischen Studienabschnitt trat ich im Februar 2007 mein Praktisches Jahr an. Acht Monate verbrachte ich dabei in Göttingen (Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende und Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen) und vier Monate in Basel (Orthopädie, St. Claraspital). Im Dezember 2008 schloss ich das Studium erfolgreich mit der Approbation als Arzt ab. Im Februar 2009 begann ich meine Tätigkeit als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des St. Claraspitals in Basel in der Schweiz. Nach zweijähriger Tätigkeit dort wurde ich im Anschluss im Januar 2011 in die orthopädisch-traumatologische Abteilung des Kantonsspitals Bruderholz, Baselland, Schweiz, unter der Leitung von Prof. Dr. med. N. Friederich übernommen. Hier bin ich weiterhin als Assistenzarzt beschäftigt.