

**Cystatin C als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse  
bei Nierentransplantierten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Peer van Heteren geb. Nickel**

aus Bad Saarow

2013

Angefertigt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. R.P. Woitas

2. Gutachter: Prof. Dr. med. J.O. Schwab

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.11.2013

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn

Direktor Prof. Dr. med. Ch.P. Strassburg

Meiner Frau Pearl in Dank und Anerkennung.



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	8
1. Einleitung .....	12
1.1 Nierentransplantation .....	12
1.1.1 Historische Daten .....	12
1.1.3 Aktuelle Daten .....	12
1.1.4 Organallokation .....	13
1.2. Transplantationsimmunologie .....	14
1.2.1 Abstoßungsreaktionen .....	15
1.2.1.2 Histologische Klassifikation der Abstoßungsreaktionen .....	16
1.2 Nierenfunktionsparameter .....	18
1.2.1 Chronische Nierenerkrankung.....	18
1.2.2 Kreatinin .....	18
1.2.3 Cystatin C.....	19
1.2.4 Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) .....	20
1.2.4.1 Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate auf der Basis von Kreatinin .....	21
1.2.4.2 Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate auf der Basis von Cystatin C.....	22
1.3 Koronare Herzerkrankung .....	23
1.3.1 Akutes Koronarsyndrom und seine Definition .....	23
1.3.2 Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms .....	24
1.3.3 Therapie des akuten Koronarsyndroms .....	25
1.3.4 Risikofaktoren für die Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung .....	26
1.4 Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und chronischer Niereninsuffizienz.....	28
1.4.1 Chronische Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung .....	28
1.4.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten.....	32
1.4.3 Cystatin C und kardiovaskuläre Erkrankungen .....	32

2.	Ziel dieser Arbeit .....	35
3.	Patienten und Methoden .....	36
3.1	Patientencharakteristika und Datenerhebung .....	36
3.2	Definition der Endpunkte .....	38
3.3	Methoden .....	39
3.3.1	Laboranalysen.....	39
3.3.1.1	Kreatininbestimmung .....	39
3.3.1.2	Cystatin C Bestimmung.....	40
3.3.1.3	Bestimmung der GFR .....	40
3.3.2	Statistische Analysen .....	41
4.	Ergebnisse .....	43
4.1	Deskriptive Statistik.....	43
4.2	Gesamte Inzidenzrate pro 1000 Patientenjahre ( $IR_{1,000}$ ) für MACE.....	44
4.3	Unbereinigte Assoziation zwischen Surrogatparametern der Nierenfunktion, geschätzten Glomerulären Filtrationsraten und Eintreten eines MACE .....	44
4.4	Unterteilung der Surrogatparameter der Nierenfunktion und geschätzten Glomerulären Filtrationsraten Kategorien .....	46
4.4.3	Kaplan Meier MACE Unterteilt in 2 Kategorien nach Cystatin C (größer und kleiner gleich dem Median) .....	47
4.4.4	Kaplan Meier für MACE unterteilt in 2 Kategorien nach Kreatinin (größer als oder kleiner gleich dem Median) .....	48
4.4.5	Kaplan Meier MACE unterteilt in 2 Kategorien nach $eGFR_{Cystatin\ C}$ (größer als oder kleiner gleich dem Median) .....	49
4.4.6	Kaplan Meier MACE unterteilt in 2 Kategorien nach $eGFR_{MDRD4\ re-expressed}$ (größer als oder kleiner gleich dem Median).....	50
4.4.7	Kaplan Meier MACE unterteilt in 2 Kategorien nach $eGFR_{CKD\ EPI}$ (größer als oder kleiner gleich dem Median) .....	51
4.4.8	Unterteilung in 4 Kategorien von Cystatin C.....	52
4.4.9	Unterteilung in 4 Kategorien der $eGFR_{Cystatin\ C}$ .....	54
4.5	Kollinearitätsanalyse .....	58

4.6	Assoziation zwischen Surrogatparametern der Nierenfunktion und errechneten GFRs und Eintreten eines MACE in der multiplen Regression .....	60
4.7	Identifizierung mutmaßlicher Confounder.....	64
4.8	Unbereinigte und adjustierte Effekte auf MACE .....	65
5.	Diskussion.....	67
5.1	Risikofaktoren für das Eintreten eines MACE .....	67
5.1.1	Cystatin C.....	67
5.1.2	Serumkreatinin .....	67
5.1.3	eGFR von Cystatin C .....	68
5.1.4.	eGFR MDRD4 <i>re-expressed</i> und CKD-EPI.....	68
5.1.5	Alter bei Transplantation .....	68
5.1.6	Abstoßungsreaktionen .....	69
5.1.7	Cystatin C als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierentransplantierten.....	69
5.1.8	eGFR <sub>Cystatin C</sub> als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierentransplantierten.....	70
5.2	Grenzen und Einschränkungen der Studie.....	71
5.3	Forschungsausblick .....	72
6.	Zusammenfassung.....	75
7.	Tabellenverzeichnis .....	77
8.	Abbildungsverzeichnis .....	79
9.	Anhang.....	80
10.	Literaturverzeichnis .....	146
11.	Danksagung .....	154

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
95%CI	95% Konfidenzintervall
ACE	„Angiotensin converting enzyme“
ACVB	aorto-koronaren Venen-Bypasses
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
BMS	„bare-metal Stents“
CD	(„cluster of differentiation“)
CKD EPI	“Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”
CRP	C-reaktives Protein
DES	„drug-eluting stents“
D.S.O.	Deutsche Stiftung für Organspende
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	„estimated“=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm



<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
ESC	“European Society of Cardiology”
ETKAS	„Eurotransplant Kidney Allocation System”
GEE	“generalized estimation equations”
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	„high density lipoprotein“
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HR	„hazard ratio“
IDL	„intermediate density lipoprotein“
IDMS	Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie-Methode
IR	Inzidenzrate
IRR	Inzidenzraten Ratio
KDIGO	“Kidney Disease Improving Global Outcomes”
KDOQI	“The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative”
KHK	Koronare Herzerkrankung

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
LDL-Cholesterin	„low density lipoprotein-cholesterol“
MACE	“Major Adverse Cardiac Event”
MDRD	“Modification of Diet in Renal Disease”
MHC	“major histocompatibility complex”, Haupthistokompatibilitätskomplex
m-TOR	“mammalian Target of Rapamycin”
NHANES III	„Third National Health and Nutrition Examination Survey“
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations Infarkt
PDGF	„platelet-derived growth factor“
PENIA	“particle-enhanced nephelometric immuno-assay”
PORT	„Patient Outcomes Research Team“
pro-BNP	“pro- Brain Natriuretic Peptide”
PTCA	„percutaneous transluminal coronary angioplasty“
PZ	Patientenzeit

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
SCr	Serumkreatinin
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Strecken-Elevations Infarkt
VIF	Varianz Inflations- Faktor
VLDL	„very low density lipoprotein“

## **1. Einleitung**

### **1.1 Nierentransplantation**

#### **1.1.1 Historische Daten**

Der ukrainische Chirurg Vorony führte die erste Nierentransplantation beim Menschen im Jahr 1933 durch. Die Patientin überlebte jedoch nur zwei Tage und das Transplantat funktionierte zu keiner Zeit, vermutlich aufgrund einer Blutgruppenunverträglichkeit und einer zu langen Ischämiezeit. Die ersten erfolgreichen Transplantationen von Nieren führte Carrel mit Hilfe von Katzen und Hunden durch. Leider versagte auch hier die Urinproduktion nach einigen Tagen. Erst 1943 wies Peter Medawar die grundlegenden immunologischen Ursachen als Basis einer Abstoßungsreaktion von transplantierten Organen nach und erhielt hierfür den Nobelpreis. Ihm gelang es Transplantationen an genetisch identischen Individuen durchzuführen. Murray transplantierte 1954 erstmals die Donor-Niere eines Zwillings, jedoch erwies sich die Abstoßungsreaktion weiterhin als Hauptproblem einer Transplantation. Die erste Nierentransplantation in Deutschland erfolgte 1963 in Berlin durch Wilhelm Brosig und sein Team (BZgA, 2013).

#### **1.1.3 Aktuelle Daten**

Eine Nierentransplantation stellt heutzutage die Methode der Wahl zur Therapie einer terminalen Niereninsuffizienz dar. Die chronische Niereninsuffizienz ist eine Erkrankung, die zu erheblichen ökonomischen Belastungen führt. Daten aus den USA zeigen, dass es seit dem Jahr 2000 einen jährlichen Anstieg von dialysepflichtigen Patienten um ca. 5 % gibt, deren Kosten gegenwärtig 6 % des Gesundheitsbudgets der Krankenkassen ausmachen (Roger et al., 2012). Auch bezogen auf die Lebensqualität und den Gesundheitsstatus der Betroffenen weist eine Nierentransplantation deutliche Vorteile gegenüber einer Dialyse auf (Wight et al., 1998). Außerdem konnte ein signifikant besseres Überleben nach Nierentransplantation, im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste, gezeigt werden (Schnuelle et al., 1998; Wolfe et al., 1999).

Im Jahr 2011 wurden in Deutschland 2.055 Nieren nach postmortaler Organspende und 795 nach einer Lebendspende transplantiert. Ende des gleichen Berichtsjahres 2011

betrug die Zahl der in Deutschland auf der Warteliste für ein Spenderorgan befindlichen Patienten 7873. Auch die Zahl der Neuanmeldungen überstieg mit insgesamt 3795 die der durchgeführten Transplantationen (D.S.O., 2011). Die Transplantatfunktionsraten 5 Jahre nach Nierentransplantation betragen in Deutschland nach einer stattgehabten Lebendspende ca. 85 %, nach Kadaver-Transplantation ca. 71 %. Die Ursache für das bessere Allograft-Überleben bei einer Lebendspende wird in den optimalen perioperativen Bedingungen einschließlich der kürzeren Ischämiezeit und der Vermeidung des Hirntodtraumas gesehen (Watts et al., 2013). Insgesamt liegt die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation in Deutschland bei 73,9 %, international bei 79,3 % (D.S.O., 2011).

#### **1.1.4 Organallokation**

Die Vergabe von Spenderorganen erfolgt europaweit für die Länder Niederlande, Belgien, Luxemburg, Österreich, Slowenien, Kroatien, Ungarn und Deutschland über eine Zentrale Stelle der Organisation Eurotransplant in Leiden, Niederlande. Die Vergabe erfolgt nach den Richtlinien der Bundesärztkammer. Es wird eine Einteilung nach dem „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS) vorgenommen, welche sich aus folgenden Kriterien zusammensetzt:

- Blutgruppenkompatibilität
- Humanes Leukozyten Antigen- (HLA) „Mismatch“ und Wahrscheinlichkeit
- Wartezeit (Beginn ab 1. Tag der Dialyse)
- Konservierungszeit (Distanz zwischen Spende- und Empfängerzentrum)

Hierbei gibt es Sonderregelungen für Spender und Empfänger über 65 Jahre (Eurotransplant Senior Program). Aktuell beträgt die durchschnittliche Wartezeit auf ein Spenderorgan ca. sechs Jahre (D.S.O., 2011). Die häufigsten Ursachen einer Dialysepflichtigkeit und damit auch Indikation zur Nierentransplantation sind die

diabetische Nephropathie infolge eines Diabetes Mellitus Typ II, sowie die vaskuläre Niereninsuffizienz infolge Nephrosklerose (Eurotransplant, 2012).

## **1.2. Transplantationsimmunologie**

Von wesentlicher Bedeutung für das Überleben des Transplantates und auch des Empfängers ist die immunologische Interaktion zwischen Spenderorgan und Immunsystem des Empfängers. Von genereller Bedeutung sind hier Blutgruppenantigene des AB0-Systems, die auf den meisten Körperzellen exprimiert werden.

Weitere pathophysiologische Grundlagen für das Verständnis dieser immunologischen Abläufe legte Dausset 1958 mit der Beschreibung der HLA-Moleküle (Gokal, 1993). Diese sind in der Folge auch als Transplantationsantigene bezeichnet worden. Sie werden unterteilt in die MHC („major histocompatibility complex“) Klasse I Moleküle (HLA-A, -B, -C) und Klasse II Moleküle (HLA-D, -DR). Es wurden bisher mehr als 100 verschiedene Determinanten beschrieben, die von den genannten fünf Genorten spezifiziert werden. Bei kodominanter Vererbung und Heterozygotie kann ein Individuum mit diploidem Chromosomensatz wie der Mensch 10 verschiedene HLA-Antigene exprimieren. Je mehr dieser Antigene bei einer Transplantation nicht übereinstimmen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung (Grundmann, 2000). Weiterhin wurde erkannt, dass das Vorhandensein präformierter Antikörper des Empfängers gegen das Transplantat von wesentlicher Bedeutung für die hyperakut verlaufende Abstoßungsreaktion ist. Durch die Einführung eines Tests für das Vorliegen von Antikörpern, dem „crossmatch“, konnte diese Komplikation fast vollständig vermieden werden (Voiculescu et al., 2002).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde 1966 eine Testung auf präformierte Antikörper im Empfänger („crossmatch“) implementiert. Hierdurch gelang es, die Rate an hyperakuten Abstoßungsreaktionen massiv zu senken (Magotha und Ngumi, 2001). Außerdem wurde erkannt, dass die Rate an Abstoßungsreaktionen durch HLA-„matching“ verringert werden kann. Eine Übereinstimmung des HLA-Komplexes ist keine Voraussetzung für

eine erfolgreiche Transplantation; sogenannte „mismatches“ erhöhen jedoch die Gefahr für Abstoßungsreaktionen und damit einem Transplantatversagen. So konnte gezeigt werden, dass bei einem kompletten HLA-„mismatch“ (6 HLA-A+B+DR „mismatches“) das Transplantatüberleben nach 10 Jahren 17 % niedriger war als bei den Patienten ohne „mismatch“ (Opelz et al., 1999). Zusätzlich wurde eine medikamentöse Immunsuppression zur Prophylaxe der akuten Abstoßungsreaktion eingeführt. Neben Steroiden wurden seit 1962 Azathioprin und seit 1978 Cyclosporin A eingesetzt (Ramanathan et al., 2001). Heute gehören zusätzlich Mycophenolat Mofetil, Tacrolimus, m-TOR-Inhibitoren („mammalian Target of Rapamycin“) (wie Sirolimus und Everolimus und monoklonale Antikörper wie Basiliximab, das gegen CD25, den Interleukin-2 Rezeptor, gerichtet ist, zur Routineprophylaxe der Abstoßungsreaktion.

Vor einer Nierentransplantation wird heutzutage die Bestimmung der AB0-Blutgruppe vorgenommen, wobei eine Übereinstimmung der Rhesusfaktoren nicht obligat ist. Zudem werden eine HLA-Typisierung und ein Screening auf präformierte Antikörper („crossmatch“) durch Eurotransplant durchgeführt. Voraussetzung für eine Transplantation sind blutgruppenidentische Spender und Empfänger, sowie ein negatives „crossmatch“ (Voiculescu et al., 2002).

### **1.2.1 Abstoßungsreaktionen**

Die Abstoßungsreaktionen gegen das transplantierte Organ werden nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens unterteilt. Eine hyperakute Abstoßung tritt Minuten bis Tage nach der Transplantation ein und wird durch präformierte Antikörpern gegen HLA-Antigene des Spenders hervorgerufen. Es folgt die Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen mit einer Aktivierung des Komplementsystems. Histologisch findet sich im Bereich des Kapillarbettes eine Arthus-Reaktion mit Fibrinpräzipitation und Granulozyteninfiltration, die zu einem kompletten Gefäßverschluss und konsekutiv dem Verlust des Spenderorgans führen kann (Grundmann, 2000). Heutzutage tritt diese Abstoßungsreaktion praktisch kaum noch auf, da zuvor auf das Vorhandensein von Antikörpern im Transplantatempfänger getestet wird („crossmatch“).

Eine akute Abstoßungsreaktion tritt überwiegend in der Frühphase nach Transplantation auf und wird durch die Aktivierung zytotoxischer CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-T-Zellen aber auch CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-T-Zellen, die sich gegen Antigene des Spenders richten, vermittelt, welche durch antigenpräsentierende Zellen aktiviert worden sind. Diese zelluläre Abstoßungsreaktion wird auch als interstitielle Abstoßung bezeichnet. Zu einem kleineren Teil können auch humorale Komponenten zur akuten Abstoßungsreaktion beitragen. Hierbei kommt es durch die Bildung donorspezifischer Antikörper gegen Endothelantigene zu einer antikörpervermittelten Komplementaktivierung mit konsekutiven Gefäßnekrosen und Gefäßverschlüssen (akute vaskuläre Abstoßungsreaktion) (Siegenthaler und Blum, 2006).

Die chronische Abstoßungsreaktion entwickelt sich über Monate bis Jahre und weist ein histologisch unspezifisches Bild auf. Es finden sich eine Arteriopathie mit ischämischer Glomerulosklerose, eine Transplantatglomerulopathie und eine Atrophie des tubulären Apparates mit interstitieller Fibrose. Ursächlich sind sowohl immunologische, als auch nichtimmunologische Faktoren. Zu einer kausalen Therapie hat jedoch keiner der bisher beschriebenen Ansätze geführt (Siegenthaler und Blum, 2006).

### **1.2.1.2 Histologische Klassifikation der Abstoßungsreaktionen**

Seit 1991 wird die sogenannte Banff-Klassifikation (benannt nach dem Tagungsort Stadt Banff, Alberta, Kanada) zur Erfassung, Graduierung und diagnostischer Kategorisierung von histopathologischen Befunden von Transplantatbiopsien herangezogen (Sis et al., 2010). Seit der ersten Veröffentlichung wurden mehrere Korrekturen und Ergänzungen vorgenommen. Die aktuelle Banff-Klassifikation ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tab. 1:** Aktuelle Banff-Klassifikation 2009, modifiziert nach Sis et al (Sis et al., 2010)



---

## Banff Klassifikation (Banff 09 Update)

---

### 1. Normal

### 2. Akute antikörpervermittelte Abstoßung (Nachweis von C4d, Nachweis zirkulierender anti-Donor Antikörper und folgende histologische Merkmale)

**Grad I** Befund ähnlich akuter Tubulusnekrose, minimale Entzündung

**Grad II** Kapilläre und / oder glomeruläre Entzündung und / oder Thrombose

**Grad III** Transmurale Arteriitis und / oder fibrinoide Veränderungen in den Arterien und Nekrosen der glatten Muskelzellen der Media mit lymphozytärem Infiltrat im Gefäß

### 3. Borderline Veränderungen

### 4. Akute T-Zellvermittelte Abstoßung

**Grad I A** Interstitielle Infiltration (> 25 % des Parenchyms) und Foci mäßiger Tubulitis (> 4 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt oder pro Gruppe von 10 Tubuluszellen)

**Grad I B** Interstitielle Infiltration (> 25 % des Parenchyms) und Foci schwerer Tubulitis (> 10 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt oder pro Gruppe von 10 Tubuluszellen)

**Grad II A** Milde bis mäßige intimale Arteriitis

**Grad II B** Schwere intimale Arteriitis (> 25 % des Lumens)

**Grad III** Transmurale Arteriitis und / oder fibrinoide Veränderungen in den Arterien und Nekrosen der glatten Muskelzellen der Media mit lymphozytärem Infiltrat

### 5. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie

**Grad I** Milde interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (<25 % der Kortikalis)

**Grad II** Moderate interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (26–50 % der

**Grad III** Schwere interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie/ Verlust (>50 % der

### 6. Veränderungen, welche nicht durch eine akute oder chronische Abstoßungsreaktion hervorgerufen werden

---

## 1.2 Nierenfunktionsparameter

### 1.2.1 Chronische Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung wird von der KDOQI („Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“) und KDIGO („Kidney Disease: Improving Global Outcomes“) als Nierenschädigung oder Einschränkung der Nierenfunktion, die länger als drei Monate besteht, definiert. Die Einteilung anhand der GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) als bestem Indikator der Nierenfunktion ist in Tabelle 2 dargestellt. Zusätzlich fließt die Albuminurie in die Klassifikation ein. Sie wird unterteilt in A1 (normal bis leicht erhöht, <3 mg/mmol), A2 (mittelgradig erhöht, 3-30 mg/mmol) und A3 (hochgradig erhöht, >30 mg/mmol)(Wheeler und Becker, 2013).

**Tab 2:** Stadien der Nierenfunktion anhand der GFR, modifiziert nach KDIGO (Wheeler und Becker, 2013)

GFR	GFR in	Bezeichnung des Stadiums
<b>G1</b>	>90	Normal oder hoch
<b>G2</b>	60 bis 89	Leicht eingeschränkt
<b>G3a</b>	45 bis 59	Leicht bis moderat eingeschränkt
<b>G3b</b>	30 bis 44	Moderat bis hochgradig eingeschränkt
<b>G4</b>	15 bis 29	hochgradig eingeschränkt
<b>G5</b>	<15	Nierenversagen (+D wenn dialysiert)

### 1.2.2 Kreatinin

Kreatinin wird in der Medizin als Surrogatparameter der Nierenfunktion herangezogen. Es ist ein Lactam des Kreatins, wird über die Nieren ausgeschieden und zählt zu den harnpflichtigen Substanzen. Die Ausscheidung mit dem Urin erfolgt mit einer relativ konstanten Rate von 1,0–1,5 g pro 24 h, kann jedoch in besonderen Fällen wie bei hoher Kreatininaufnahme oder -produktion mehr als 3g pro Tag betragen. Kreatinin wird glomerulär frei filtriert und zu einem geringen Anteil tubulär sezerniert. Dieser Anteil wird

zunehmend bedeutsam bei abnehmender glomerulärer Filtrationsrate. Der im Serum gemessene Kreatininwert ist abhängig von Alter, Muskelmasse, Geschlecht und der Nierenfunktion des Patienten. Erst bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate von über 50 % kommt es zu einem Anstieg des Serumkreatinins. Der Serumkreatininwert kann zur Schätzung der glomerulären Filtrationsrate mit Hilfe der CKD EPI („Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“)- oder MDRD („Modification of Diet in Renal Disease“)- Formel herangezogen werden (Kapitel 1.2.3). Die Kreatininbestimmung erfolgt im Serum enzymatisch mittels Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie-Methode (IDMS). Ein älteres Verfahren ist die modifizierte Jaffé-Reaktion (kolorimetrisch).

### **1.2.3 Cystatin C**

Cystatin C ist Mitglied der Cystatin-Superfamilie der Cysteinprotease-Inhibitoren. Es ist ein aus 120 Aminosäuren bestehendes Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 13kDa. Renal wird Cystatin C frei filtriert, komplett reabsorbiert und praktisch vollständig in den tubulären Epithelzellen metabolisiert (Taglieri et al., 2009). Die Serumkonzentration bzw. der Reziprokwert von Cystatin C kann daher für die Schätzung der Nierenfunktion herangezogen werden. Bei Tubulusdysfunktion ist die Reabsorption beeinträchtigt und Cystatin C wird mit dem Urin ausgeschieden. In diesem Fall ist die Cystatin C-Konzentration im Urin ein Maß für die Tubulus-Dysfunktion.

Außer von der GFR wird der Cystatin C Serumwert unter anderem beeinflusst von Patientenalter, Geschlecht, in sehr geringem Ausmaß der Ethnizität, Diabetes, CRP (C-reaktives Protein) und Leukozytenwert. Der Einfluss von Alter, Geschlecht und Rasse auf Cystatin C ist aber erheblich geringer als der Einfluss dieser Faktoren auf Kreatinin (Stevens et al., 2009; Segarra et al., 2011).

Cystatin C besitzt multiple biologische Funktionen, unter anderem dient es zur Kontrolle der extrazellulären Proteolyse und Modulation des Immunsystems. Es zählt zu den sogenannten „housekeeping genes“, was bedeutet, dass es mit konstanter Rate in allen kernhaltigen Zellen exprimiert wird (Prigent, 2008). Es gibt auch Daten, dass Cystatin C

eine antiinflammatorische protektive Rolle im Rahmen einer bestehenden Arteriosklerose einnimmt (Curhan, 2005; Koenig et al., 2005).

Die Mehrheit der hierzu durchgeführten Studien zeigte, dass Cystatin C dem Kreatinin als Marker der Nierenfunktion ebenbürtig oder überlegen ist und insbesondere bei nur geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion eine höhere Sensitivität als Kreatinin aufweist (Newman et al., 1995; Stevens et al., 2008; Woitas, 2010; Bevc et al., 2012).

Die Cystatin C Bestimmung erfolgt nephelometrisch mit Hilfe der PENIA (particle-enhanced nephelometric immuno-assay) Methode. Diese hat sich, im Vergleich zur ebenfalls kommerziell verfügbaren turbidimetrischen Methode durchgesetzt. Mittlerweile stehen auch international vergleichbare Standards zur Verfügung (Grubb et al., 2010).

#### **1.2.4 Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)**

Die glomeruläre Filtrationsrate gibt die Gesamtmenge des Primärharns an, welche von beiden Nieren zusammen, in einer definierten Zeiteinheit, gefiltert wird. Die Einheit wird in ml/min angegeben. Insgesamt werden ca. 180l/d beziehungsweise 120ml/min Primärharn gebildet. Eine Ermittlung der GFR kann über Bestimmung der Kreatinin-Clearance als endogene Methode erfolgen. Hierbei wird eine Messung des Harnvolumens über 24 Stunden vorgenommen, sowie hieraus eine Bestimmung von Kreatinin im Urin und im Blut (bei Berechnung der Kreatinin-Clearance). Die Kreatinin-Clearance kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$C\text{-Krea (ml/min.)} = \frac{U\text{-Krea(mg/dl)} \times V \text{ (ml)}}{S\text{-Krea(mg/dl)} \times t \text{ (min.)}}$$

C-Krea = Kreatinin Clearance, U-Krea= Urin Kreatinin, V= Urinvolumen, S-Krea= Serum Kreatinin, t= Zeit in Minuten.

Es erfolgt eine Korrektur bezogen auf die Körperoberfläche. Da die Mitarbeit des Patienten ausschlaggebend für das Ergebnis ist, ist diese Methode sehr fehleranfällig. (National-Kidney-Foundation, 2002). Daher sollte leitliniengemäß eine Schätzung der GFR über eine Bestimmung des Serumkreatinins erfolgen.

Als Goldstandard zur Messung der GFR gelten die exogenen Verfahren mit Inulin, Iothamat, Iohexol, DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure) oder EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure), da diese das Kriterium von freier Filtration erfüllen ohne sezerniert, reabsorbiert, metabolisiert oder in der Niere synthetisiert zu werden (Levey, 1990; Brandstrom et al., 1998; Rahn et al., 1999; Stevens und Levey, 2009). Bei Iothamat und Iohexol handelt es sich um Kontrastmittel. Diese werden in geringem Umfang sezerniert, wodurch die Nierenfunktion um 8-10 % im Vergleich zur Inulinclearance überschätzt wird.

#### 1.2.4.1 Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate auf der Basis von Kreatinin

Im Rahmen der Bestimmung des Serumkreatinins lässt sich auch eine Schätzung der Kreatinin Clearance durchführen. Hierfür wurde 1973 die Cockcroft-Gault-Formel entwickelt (Cockroft, 1976).

$$C_{Cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times S_{Cr}} \quad (\times 0,85 \text{ falls weiblich})$$

$C_{Cr}$ = Kreatinin Clearance,  $S_{Cr}$ = Serumkreatinin

Das Ergebnis wird nicht auf die Körperoberfläche bezogen und überschätzt meist die tatsächliche GFR, da die tubuläre Sekretion von Kreatinin nicht berücksichtigt wird. Aus einer Studie an Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen, welche eine proteinarme Kost erhielten, wurde 1999 die MDRD Formel zur Abschätzung der eGFR

(„estimated“=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) entwickelt (Levey et al., 1999). Die empirisch ermittelten MDRD2- und CKD-EPI-Formeln liefern eine rechnerische Abschätzung der GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> direkt aus der Plasmakreatinin-Konzentration. Der Zeitverzug und die Ungenauigkeiten, die beim Sammeln des Urins entstehen, sowie die Angabe von Größe und Gewicht für die Normierung entfallen damit. Aktuell hat sich eine Vier-Variablen-MDRD Formel durchgesetzt, in welche die Hautfarbe, das Alter, Geschlecht und das Serum-Kreatinin mit eingehen. Diese Formel (MDRD4) wurde in der vorliegenden Arbeit zur Berechnung der eGFR verwendet nach Anpassung an die IDMS Methode (*re-expressed*)(siehe 3.3.1.3). 2009 wurde erstmals eine von der CKD EPI entwickelte Formel zur Schätzung der GFR anhand des Serumkreatinins vorgestellt, die ebenso verwendet wird (Levey et al., 2009), da sie Vorteile im Bereich höhere GFR Werte aufweist und sich vermutlich als künftiger Standard durchsetzen wird.

Bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist die MDRD Formel der Cockcroft-Gault-Formel und der Kreatinin Clearance bezüglich der genauen Differenzierung und Abschätzung des Schweregrades von Nierenfunktionseinschränkungen überlegen (Prigent, 2008). Die CKD EPI Formel hat sich gegenüber der MDRD Formel insbesondere im Bereich normaler oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion als genauer erwiesen (Stevens et al., 2011).

#### **1.2.4.2 Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate auf der Basis von Cystatin C**

Seit Einführung von Cystatin C zur Bestimmung der Nierenfunktion sind viele Formeln zur Abschätzung der GFR anhand des Serum Cystatin Cs entwickelt worden(Grubb et al., 2005; Stevens et al., 2008; Inker et al., 2012). Die 2008 von Stevens et al vorgestellte Formel, die auch an Nierentransplantierten evaluiert wurde (Poge et al., 2008) fand in dieser Arbeit Anwendung:

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 76,7 \times \text{ScysC}^{-1,19} \text{ (Stevens et al., 2008)}$$

Die Bestimmung der GFR mit Hilfe von Cystatin C hat derzeit vor allem bei einer beginnenden renalen Funktionseinschränkung und einem leichten Abfall der GFR bei

Risikopatienten einen Stellenwert (Kreatinin-blinder-Bereich). Bei bekannter chronischer Nephropathie und bei normaler Nierenfunktion wird weiterhin eine Bestimmung der GFR durch das Serumkreatinin mit der MDRD- oder CKD-EPI Formel postuliert (Prigent, 2008). Zur Abschätzung der Krankheitsprogression und der Prognose, sowie zur Effizienz der Therapie gibt es aktuell keine validierten Formeln.

### **1.3 Koronare Herzerkrankung**

#### **1.3.1 Akutes Koronarsyndrom und seine Definition**

Eine der häufigsten kardiovaskulären Ursachen für eine Krankenhausaufnahme stellt das akute Koronarsyndrom dar. Unter dem Oberbegriff des akuten Koronarsyndroms werden folgende Ereignisse zusammen gefasst: eine instabile Angina pectoris und ein akuter Myokardinfarkt (ST-Strecken-Elevations Infarkt (STEMI), und Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI)). Als instabile Angina pectoris bezeichnet man jede erstmalig auftretende Angina pectoris, sowie eine Verschlechterung des Beschwerdebildes hinsichtlich Schmerzintensität und Anfallsdauer. Bei einem STEMI sind mehr als 50 % Wanddicke des Myokards betroffen, was sich durch ST-Hebungen im frühen Stadium zeigt. Laborchemisch findet sich eine Erhöhung von Troponin T und I. Ein NSTEMI ist auf die subendokardial gelegene Innenschicht des Myokards beschränkt. EKG(Elektrokardiogramm)-Veränderungen sind nicht obligat. Die Diagnosestellung erfolgt anhand der Klinik und der Herzenzyme im Labor (Renz-Polster, 2008).

Mit dem aus dem englischen stammende Begriff „major adverse cardiac event“ (MACE) wird ein Kriterium für die wissenschaftliche Evaluation verschiedener Maßnahmen, Merkmale oder Parameter im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen bezeichnet. Beim MACE kommen zusätzlich zum akuten Koronarsyndrom der plötzliche Herztod sowie die interventionspflichtige koronare Herzkrankheit hinzu.

Troponin ist im Aktin-Myosin Komplex von Herzmuskulatur und Skelettmuskulatur vorhanden. Herzspezifische Troponine sind Troponin I und T. Aufgrund der renalen Elimination können diese bei bestehender Niereninsuffizienz erhöht sein, ohne dass ein Krankheitswert besteht. So konnte bei Patienten unter Dialyse ein erhöhtes Troponin T

in 82 % der Fälle und Troponin I in 6 % der Patienten nachgewiesen werden (Roberts et al., 2011).

Da zu Beginn der Symptomatik die Ursache der Beschwerden nicht sicher abzugrenzen ist, hat man sich auf die oben genannte Definition geeinigt, um gemeinsame Leitlinien bezüglich der Diagnostik und Therapie zu formulieren.

Prognostisch konnte gezeigt werden, dass es nach Diagnosestellung eines akuten Koronarsyndroms bei ca. 8 % der Patienten innerhalb eines Jahres zu einem Myokardinfarkt oder Tod kommt (Auer et al., 2001). Nach 10 Jahren erhöht sich dieses Risiko auf 24-31 %. Die 10 Jahres-Mortalitätsrate von Patienten mit einer instabilen Angina pectoris beträgt 37 %, für Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt sogar 55 % (Kannel, 1997).

### **1.3.2 Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms**

Zugrundeliegend für die Endstrecke einer akuten Organischämie ist oft ein jahrelang ablaufender Prozess der Atherosklerose. Diese bezeichnet einen über Jahrzehnte verlaufenden Vorgang an arteriellen Gefäßen des gesamten Körpers mit Stenosen und Lumeneinengung, welcher zu einer Ischämie des zu versorgenden Gebiets des entsprechenden Gefäßes führt (Renz-Polster, 2008). Vollzieht sich dieser Vorgang an den Koronararterien spricht man von einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Primär steht hier eine endotheliale Dysfunktion der Intima der Koronararterien im Vordergrund. Diese führt über einen konstanten Entzündungsprozess zu einer Ablagerung von weißlichen Fettzellen („fatty streaks“) in den subintimalen Raum sowie zu einer Einwanderung von glatten Muskelzellen. LDL-Cholesterin („low density lipoprotein-cholesterol“) wird durch Makrophagen („foam cells“) in diesen Läsionen gespeichert. Diese frühe Form der Atherosklerose wandelt sich im Verlauf von Jahren in eine sogenannte „komplizierte Plaque“ um, die sich zusätzlich durch das Vorhandensein einer fibrösen „Kappe“ auszeichnet, welche sich unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren (u.a. PDGF, „platelet-derived growth factor“) bildet. Hierdurch kommt es zu einer zunehmenden Stenosierung und Lumeneinengung des Gefäßes (Renz-Polster, 2008; Crea und Liuzzo,



2013). Eine häufige Stelle einer Plaqueruptur ist die sogenannte „Schulterregion“, welche den Übergang zur normalen Gefäßwand darstellt. Häufig rupturieren Plaques mit einer nur geringgradigen stenotischen Wirkung. Zwei Drittel der rupturierten Plaques weisen einen Stenosegrad von unter 50 % auf, nur 3 % einen Stenosegrad von ca. 70 % (Auer et al., 2001). Nach einer Plaqueruptur kommt es jedoch durch Interaktion zwischen den glatten Muskelzellen, dem Lipidkern, Makrophagen und kollagenem Bindegewebe zu einer lokalen Thrombusbildung und schließlich zur Ablagerung von Fibrin, wodurch ein akuter Gefäßverschluss verursacht wird. Eine weitere Art der akut auftretenden Stenosen stellt die Plaqueerosion dar. Hier kommt es durch rasche Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen zu einer plötzlichen Lumeneinengung und damit zur konsekutiven Ischämie.

### **1.3.3 Therapie des akuten Koronarsyndroms**

Der Goldstandard der heutigen Therapie des akuten Koronarsyndroms ist die Koronarangiographie mit Möglichkeit einer kathetergestützten Intervention. Hier kann im Rahmen einer PTCA („percutaneous transluminal coronary angioplasty“, Ballondilatation) eine rasche Wiedereröffnung eines verschlossenen oder subtotal verschlossenen Gefäßes erfolgen. Es wird ein Ballonkatheter an die entsprechende Stenose platziert und ein Ballon entfaltet. Hierdurch wird die Stenose aufgebrochen und mit einer Dehnung von Intima und Media nach außen gedrängt. So kann das Lumen des verengten Gefäßes wieder hergestellt werden. Im Rahmen der Intervention kann zudem ein Stent in die Arterie eingelegt werden um eine möglichst langanhaltende Öffnung des Gefäßes zu gewährleisten.

Es konnte durch mehrere Studien gezeigt werden, dass eine interventionelle Therapie der medikamentösen Therapie in Bezug auf das 5 Jahres-Überleben und die Reinfarkt-Rate bei Patienten mit NSTEMI und STEMI überlegen ist (Wijns et al., 2010). Zur Implantation stehen heutzutage unbeschichtete („bare-metal Stents“, BMS) und beschichtete Stents („drug-eluting stents“, DES) zur Verfügung. Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen generell die Implantation eines DES (Empfehlungsgrad IA). BMS hingegen sollten nur noch verwendet werden, wenn eine duale Plättchenaggregationshemmung für 6 Monate postinterventionell nicht

gewährleistet werden kann (Wijns et al., 2010). Als weiteres Verfahren kann eine chirurgische Therapie mit Umgehung des stenosierenden Gefäßabschnittes vorgenommen werden. Zur Herstellung eines sogenannten aorto-koronaren Venen-Bypasses (ACVB) wird z.B. die V. saphena magna als autologes Bypass-Gefäß verwendet, oder die A. mammaria interna zur Versorgung des Ramus interventricularis anterior genutzt. Die Indikation für eine chirurgische Therapie stellt eine koronare Mehrgefäßerkrankung mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, die Hauptstammstenose der linken Arteria coronaria und eine durch Katheterintervention nicht beherrschbare Angina pectoris, dar. Eine Beschwerdefreiheit lässt sich bei ca. 80 % der operierten Patienten erreichen. Allerdings zeigen ca. 20-30 % der koronaren Venenbypässe einen kompletten Verschluss nach 5 Jahren. Die Mortalität einer solchen Behandlung beträgt ca. 1 % (Renz-Polster, 2008).

#### **1.3.4 Risikofaktoren für die Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung**

In der „Framingham Heart Study“ Kohorte wurde das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer KHK an 7733 Teilnehmern mit einem Alter zwischen 40 und 94 Jahren untersucht, die zu Beginn der Studie keine bekannte KHK hatten. Die Autoren errechneten ein Lebenszeitrisiko der 40-Jährigen von 49 % bei Männern und 32 % bei Frauen. Aber auch das Risiko bei Individuen, die noch mit 70 Jahren keine bekannte KHK hatten, war mit 35 % und 24 % für Männer und Frauen beträchtlich (Lloyd-Jones et al., 1999).

In einer Studie trat die initiale Manifestation einer koronaren Herzerkrankung bei 39 % aller Patienten mit dem Eintreten eines Myokardinfarktes (symptomatische und stumme Infarkte zusammengenommen) bei einem Durchschnittsalter von 62 Jahren bei Männern und 66 Jahren bei Frauen auf (Murabito et al., 1993). Die 10-Jahres Wahrscheinlichkeit nach stattgehabtem Myokardinfarkt einen solchen erneut zu erleiden lag bei 24-37 %. Erfolgt der Nachweis einer Atherosklerose im arteriellen System im Rahmen der Diagnose einer zerebralen Ischämie oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, so steigt das Risiko, dass sich die Atherosklerose auch an anderen Organen manifestiert.

In zahlreichen Studien wurden die Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK untersucht, die oft gemeinsam auftreten und wirken. Als traditionelle Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK haben sich folgende herausgestellt:

Bei Diagnose einer Atherosklerose anderer Gefäße wie Carotissklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder eines abdominalen Aortenaneurysmas übersteigt die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer KHK um mehr als 20 % (NCEP, 2002). Daher wird die nicht-koronare Atherosklerose als Risikoäquivalent zu einer bestehenden KHK eingestuft und eine genauso aggressive Behandlung der mitursächlichen Risikofaktoren empfohlen.

Auch Diabetes mellitus, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und erhöhte Blutglukosewerte sind mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung assoziiert, weshalb auch der Diabetes mellitus als KHK Risikoäquivalent angesehen wird (NCEP, 2002).

Weitere etablierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK sind eine positive Familienanamnese, ein praktizierter Nikotinabusus, eine Dyslipoproteinämie und ein arterieller Hypertonus. Hinzu kommen das Alter und männliches Geschlecht (Wilson, 1994; Jousilahti et al., 1999; Canto et al., 2011). Insgesamt besteht ein erniedrigtes Risiko für alle genannten Risikofaktoren für das weibliche Geschlecht. Dieses wird jedoch relativiert mit dem Auftreten einer Dyslipoproteinämie oder Diabetes. Durch Eintreten der Menopause verdreifacht sich sogar das Risiko für eine KHK bei Frauen im Vergleich mit altersgleichen prämenopausalen Patientinnen. Ein höheres Alter stellt auch einen Risikofaktor bei der Ausbildung einer KHK dar. So steigerte sich das Risiko im Vergleich der Altersgruppen 35-64 Jahre und 65-94 Jahre auf das Zwei- bis Dreifache (Kannel, 1997).

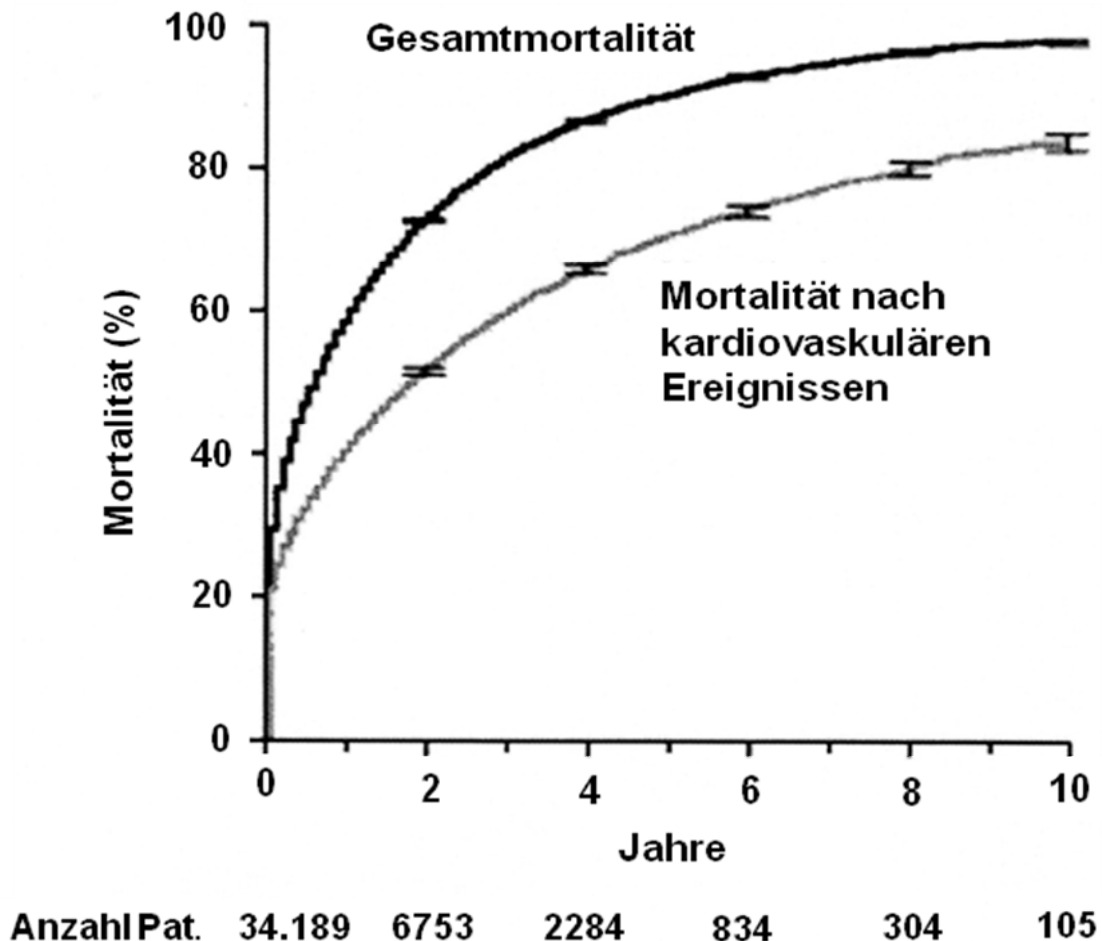
Ein erhöhtes Risiko für eine KHK bei chronischer Niereninsuffizienz konnte in vielen Studien dokumentiert werden (siehe Kapitel 1.4).

## **1.4 Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und chronischer Niereninsuffizienz**

### **1.4.1 Chronische Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung**

Eine chronische Niereninsuffizienz mit einer eGFR  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> konnte als Risikofaktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden. Bei Verminderung der eGFR auf 30-45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> war ein exponentieller Anstieg des Mortalitätsrisikos auf das Zweifache verglichen mit normwertiger GFR nachweisbar, unabhängig von anderen Risikofaktoren (Matsushita et al., 2010). Bei dialysepflichtigen Patienten zeigte sich ein massiv erhöhtes Mortalitätsrisiko nach stattgehabtem Myokardinfarkt von 59 % nach 1 Jahr und 73 % nach 2 Jahren (Abbildung 1).

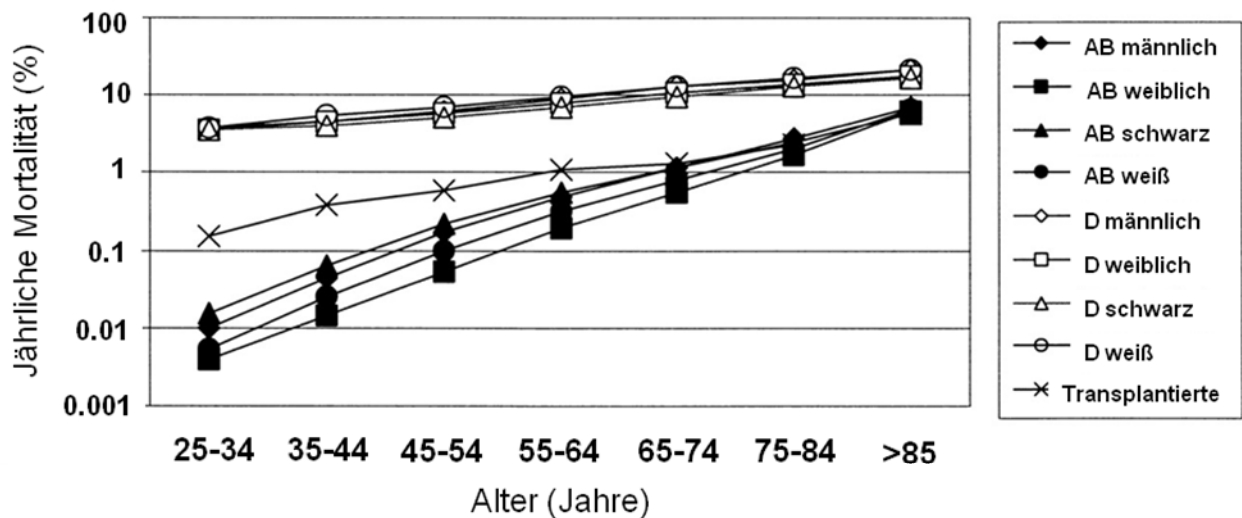
## Geschätzte kumulative Mortalität nach akutem Myokardinfarkt bei Dialysepatienten



**Abb. 1:** Darstellung der steigenden Mortalität bei Dialysepatienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt im Vergleich zu denen ohne Myokardinfarkt, modifiziert nach Sarnak M J et al, Hypertension 2003 (Sarnak et al., 2003)

Viele der Risikofaktoren einer KHK sind auch Risikofaktoren der chronischen Niereninsuffizienz oder treten bei dieser auf. Bei einer eGFR von  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> sterben mehr Patienten an einem kardiovaskulären Ereignis als am Progress der Niereninsuffizienz (Lee et al., 2010). Bei dialysepflichtigen Patienten ist das Risiko für das Auftreten einer KHK sogar um das 10-30 fache höher als in der Normalbevölkerung, bezogen auf die Mortalität selbst in der höchsten Altersgruppe um das 5 fache (Abbildung 2).

### Kardiovaskuläre Mortalität der Allgemeinbevölkerung im Vergleich mit Patienten unter Dialyse oder nach Nierentransplantation



**Abb. 2:** Darstellung der gesteigerten kardiovaskulären Mortalität von Dialysepatienten (D) mit der Allgemeinbevölkerung (AB) und Nierentransplantierten in Abhängigkeit vom Patientenalter, modifiziert nach Sarnak M J et al, Hypertension 2003 (Sarnak et al., 2003)

Dialysepatienten haben oft eine komplexe Kombination aus verschiedenen metabolischen Störungen, Kormorbiditäten und Therapieregimen. Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, hohem Alter, Dyslipoproteinämie waren auch weitere unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine linksventrikuläre Hypertrophie, Anämie, erhöhte Konzentration von Homozystein, Lipoprotein A oder verschiedener Akut-Phase-Proteine nachweisbar, wenngleich auch von geringerer Relevanz (Baigent et al., 2000). Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigte sich jedoch ein U-förmiger Zusammenhang zwischen Mortalität und arterieller Hypertonie sowie Hypercholesterinämie. Dieses erhöhte Risiko bei niedrigeren Werten lässt sich am ehesten auf die Ausbildung einer Kardiomyopathie und Malnutrition bei Dialysepatienten zurückführen. Eine bestehende Niereninsuffizienz kann eine Hypertonie durch erhöhtes Plasmavolumen, Natriumrestriktion, Veränderungen im Renin-Angiotension-Aldosteronsystem und Akkumulation von vasoaktiven Substanzen hervorrufen. Beispielsweise zeigt sich ein erhöhter ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) Spiegel bei Patienten mit chronischer

Niereninsuffizienz. Man geht davon aus, dass erhöhte ADMA-Spiegel zu einer Inaktivierung von NO (Stickstoffmonoxid) führen, welches als Vasodilatator an glatten Muskelzellen wirkt (Matsuguma et al., 2006).

Eine linksventrikuläre Hypertrophie scheint sich mit zunehmender Niereninsuffizienz auszubilden. Jeder dritte Patient mit einer GFR zwischen 50 und 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> und jeder zweite mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR <25 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) wies diese Veränderungen auf. Für im Rahmen einer Nierenfunktionsstörung auftretende Dyslipidämien ist eine Akkumulation von teilmetabolisierten triglyzeridreichen Partikeln (vorwiegend VLDL („very low density lipoprotein“) und IDL („intermediate density lipoprotein“)) charakteristisch. Diese tritt vorwiegend aufgrund einer abnormen Funktion der Lipase auf und bewirkt eine Hypertriglyzeridämie und verminderte HDL-Konzentrationen. Über längere Zeit verminderte HDL Konzentrationen sind assoziiert mit einem 20 % höheren Risiko einer KHK (Baigent et al., 2000). Eine bestehende Mikroalbuminurie kann Ausdruck einer vermehrten Permeabilität im Rahmen einer endothelialen Dysfunktion sein oder einer spezifischen renalen Funktionsstörung (z.B. Basalmembranschädigungen) und geht mit einem zweifach erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen einher (Dinneen und Gerstein, 1997). Schon in frühen Stadien der Nierenfunktionseinschränkung lassen sich Erhöhungen von Lipoprotein A nachweisen. In prospektiven Studien konnte eine Steigerung des Risikos für KHK auf das 1,7 fache nachgewiesen werden. Weitere Mediatoren für die Ausbildung von Atherosklerose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz scheinen oxidativer Stress in Kombination mit generalisierter Inflammation zu sein. Zudem bewirken ein veränderter Kalzium- und Phosphathaushalt im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus ein vaskuläres Remodeling mit Ausbildung von Arterienverkalkungen im histopathologischen Sinne (Sarnak et al., 2003). Bei einer Stenose der A. renalis (>60-70 %) ist die renale Durchblutung vermindert. Reaktiv erfolgt die Ausschüttung von Renin mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Im Rahmen dessen erfolgt eine periphere Vasokonstriktion (Angiotensin II Wirkung) sowie eine Natrium- und Wasserretention (Aldosteron Wirkung). Hierdurch entsteht die sogenannte renale Hypertonie (Renz-Polster, 2008).

### **1.4.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten**

35 % - 50 % der Todesursachen bei nierentransplantierten Patienten bezogen auf die Gesamtzahl machen kardiovaskuläre Ereignisse aus. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist dies mindestens das Zweifache, jedoch im Vergleich zu gleichaltrigen Dialysepatienten sind die Zahlen signifikant geringer (Abbildung 2). Dies ist vermutlich auf die Wiederherstellung der hämodynamischen Normalfunktion und der Reduktion der Urämie nach Transplantation zurückzuführen (Sarnak et al., 2003). Eine koronare Herzerkrankung ist in ca. 15 % der transplantierten Patienten nachweisbar, die Inzidenz damit um das 3-5 fache im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Zudem liegt die Prävalenz einer Linksherzhypertrophie bei 50-70 % (Sarnak et al., 2003). Zu den bereits in 1.4.1 genannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen kommen nach einer Nierentransplantation noch die Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Medikation sowie inflammatorische bzw mikroinflammatorische Prozesse im Rahmen einer chronischen Abstoßungsreaktion hinzu. Fester Bestandteil der Immunsuppression ist eine Medikation mit Kortikosteroiden. Diese begünstigen u.a. die Ausbildung eines arteriellen Hypertonus oder Diabetes Mellitus. Die Prävalenz eines Diabetes nach Transplantation liegt zwischen 5 % und 20 % (Kaul et al., 2011). Ein existenter Diabetes Mellitus ist assoziiert mit einem 40 % höheren Risiko der Inzidenz einer kardialen Ischämie in dieser Patientengruppe (Kasiske, 2000). In einer Studie mit 562 nierentransplantierten Patienten lag die Prävalenz einer KHK bei 6,7 %. Von diesen 42 Patienten erlitten 73,8 % ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 13 Jahren post-transplantationem. Bestimmte Risikokonstellationen für ein solches Ereignis konnten extrapoliert werden: Alter >40 Jahr, männliches Geschlecht, verminderte Transplantatfunktion mit chronischer Abstoßungsreaktion, Diabetes als Grunderkrankung und ein bereits prä-transplantationem stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis (Kaul et al., 2011).

### **1.4.3 Cystatin C und kardiovaskuläre Erkrankungen**

In den letzten Jahren konnte mit zunehmend verbesserter Datenlage ein möglicher Zusammenhang von Cystatin C und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen hergestellt werden. Bezogen auf die Allgemeinbevölkerung waren erhöhte Cystatin C



Werte assoziiert mit einem insgesamt erhöhten Mortalitätsrisiko. Cystatin C wurde als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz postuliert (Sarnak et al., 2005). Bei Patienten mit einem stattgehabten akuten Koronarsyndrom konnte eine gesteigerte Mortalitätsrate bei erhöhten Cystatin C Werten nachgewiesen werden (Taglieri et al., 2010). Das relative Risiko lag bei 11,7 für Patienten in der obersten Quartile (höchste Cystatin C Werte) (Jernberg et al., 2004). Bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz und stattgehabtem kardiovaskulären Ereignis waren erhöhte Cystatin C Werte hochsignifikant korreliert mit dem Risiko ein zweites Ereignis zu entwickeln. (Koenig et al., 2005). Für erhöhte Cystatin C Werte und eine auf der Basis von Cystatin C geschätzte verminderte eGFR konnte nicht nur eine Assoziation mit dem Vorhandensein einer KHK, sondern auch deren Schweregrad gezeigt werden (Koc et al., 2010). Ein Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffizienz gemessen am Serumkreatinin und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarktes ist ebenso bekannt (Tonelli et al., 2012). Ob in dieser Fragestellung das Cystatin C dem Serumkreatinin überlegen ist, kann bisher nicht beantwortet werden.

Im Tierexperiment wurden erhöhte Cystatin C Werte nach oxidativem Stress, dem eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression einer Herzinsuffizienz zu geschrieben wird, gemessen (Xie et al., 2010). In einer Studie konnten die Autoren zeigen, dass unter Behandlung mit Rosuvastatin nicht nur die Cholesterol-, LDL-, Triglyceridwerte senkte und HDL(„high density lipoprotein“)-Werte steigerte, sondern gleichzeitig unabhängig von der Nierenfunktion die Cystatin C Werte senkte (Abe et al., 2011).

Cystatin C ist ein prognostischer Marker für ein mögliches kardiovaskuläres Ereignis und die Mortalität nach einem kardiovaskulären Ereignis sowie Mortalität jedweder Ursache dar (Wang et al., 2008; Ristiniemi et al., 2012). Durch Inhibierung der Chemotaxis von polymononukleären Zellen ist Cystatin C involviert im humanen Immunsystem. Eine durch Endothelschädigung hervorgerufene Läsion bewirkt die Produktion von inflammatorischen Zytokinen, welche wiederum die Produktion von Cysteinproteasen steigern. Cystatin C ist ein Cysteinproteaseinhibitor, dies erklärt möglicherweise dessen Hochregulierung im Rahmen von chronischer Inflammation und vorhandenen

Endotheläsionen (Koenig et al., 2005). Neben dieser Funktion ist Cystatin C zudem in der Atherogenese involviert, durch Beeinflussung des „remodeling“ der arteriellen extrazellulären Matrix (Takahashi et al., 1999).

## 2. Ziel dieser Arbeit

Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Tonelli et al., 2012). Dies gilt besonders für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit (Go et al., 2004).

Auch nach erfolgter Nierentransplantation besteht ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben (1.4.1).

In der Normalbevölkerung, sind sowohl erhöhte Cystatin C-, als auch Serumkreatininwerte, einerseits Surrogatparameter einer eingeschränkten Nierenfunktion. Andererseits aber auch Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bzw. ein kardiovaskuläres Ereignis (Tonelli et al., 2012). Jedoch ist Kreatinin besonders bei nur geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion durch eine geringere Sensitivität als Cystatin C gekennzeichnet (Newman et al., 1995; Stevens et al., 2008; Bevc et al., 2012). Zusätzlich konnte in einer Studie an älteren Patienten der Normalbevölkerung gezeigt werden, dass Cystatin C einen höheren prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse in dieser Population hat als Kreatinin (Shlipak et al., 2005). Dies liegt vermutlich nicht nur an der besseren Abschätzung der Nierenfunktion insbesondere im sogenannten kreatininblinden Bereich. In zwei Studien konnte eine nur geringgradig eingeschränkte Nierenfunktion nicht als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bestimmt werden (Culleton et al., 1999; Garg et al., 2002).

Für Nierentransplantierte ist der Zusammenhang zwischen Cystatin C und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse noch nicht untersucht.

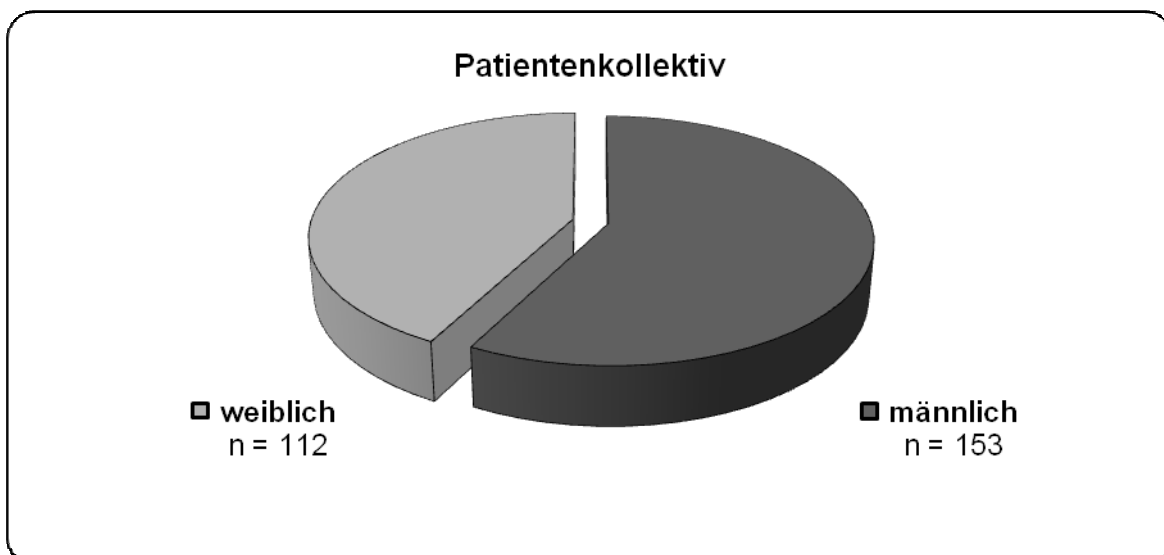
Ziel dieser Arbeit war es, den prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse für Cystatin C im Vergleich zu Kreatinin an einem Kollektiv nierentransplanteder Patienten zu untersuchen.

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1 Patientencharakteristika und Datenerhebung

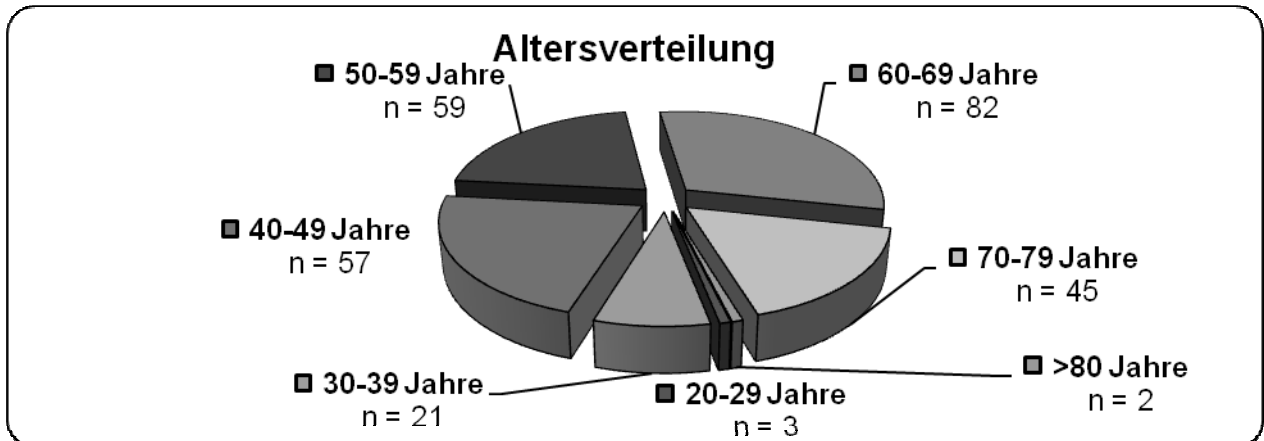
In der vorliegenden Arbeit wurde eine prospektive retrolektive offene dynamische Kohortenstudie bezüglich der prognostischen Wertigkeit von Cystatin C im Vergleich zu Kreatinin bezogen auf die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses nach Nierentransplantation durchgeführt. Retrolektiv bedeutet, dass Daten verwendet werden, die schon gesammelt worden waren, möglicherweise auch zu einem anderen Zweck (Blood et al., 2007; Rothman, 2012). Die Studie wurde nach den Maßgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Erfasst wurden Daten von Patienten, welche im Zeitraum vom 26.02.2000 bis 30.05.2011 an der Universitätsklinik Bonn (UKB) nierentransplantiert wurden. Die Nachsorge erfolgte in der Transplantationsambulanz des UKB. Insgesamt wurden 265 Patienten in einem Zeitraum von 12 Jahren mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 4,27 Jahren (min. 1 Jahr, max. 12 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Im Patientenkollektiv waren 112 weibliche (42,3 %) und 153 männliche Patienten (57,7 %).



**Abb. 3:** Geschlechterverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Transplantation betrug 49,2 Jahre, mit einer Standardabweichung von 12,3 Jahren. Abbildung 4 stellt die Altersverteilung in Dekaden dar.



**Abb. 4:** Altersverteilung in Gruppen bei Transplantation

Die Erhebung der Daten erfolgte aus dem elektronischen Krankenaktensystem des Universitätsklinikums Bonn. Alle Patienten waren in Bonn transplantiert und somit auch erfasst worden. Die Nachbetreuung war in der Transplantationsambulanz der Nephrologie des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt worden. Aus der elektronischen Patientenakte wurden die Laborwerte von Cystatin C und Kreatinin herangezogen. Weiterhin suchten wir nach erhöhten Troponinwerten, die Arztbriefe wurden nach Angaben über stattgehabte MACE durchsucht und auch direkt nach Befunden von Koronarangiographien geforscht.

Zusätzlich wurde die Datenbank der Pathologie des Uniklinikums Bonn nach histologischen Befunden von Nierenbiopsien der Transplantierten durchsucht. Weiterhin wurden die Patientenakten nach Angaben über Tod, Todesursache oder Wiedereintritt der Dialysepflichtigkeit durchsucht.

Da das elektronische Patientenaktensystem erst 2004 am Uniklinikum Bonn eingeführt wurde, fand eine Durchsuchung der Patientenakten der vorher transplantierten Patienten in Papierform im Archiv statt.

Bei Unvollständigkeit der Angaben wurde die Analyse entweder am Zeitpunkt der letzten vollständigen Aufzeichnung beendet oder, bei lediglich fehlenden Nierenfunktionswerten mit Folgewerten im Verlauf, der Wert des fehlenden Jahres als fehlend gesetzt.

### **3.2 Definition der Endpunkte**

Als primärer Endpunkt in den multivariaten Analysen wurde das MACE festgelegt. Dieses wurde definiert als das Auftreten eines STEMI oder NSTEMI mit Nachweis von relevanten kardialen Stenosen der Koronararterien in der Koronarangiographie, der Indikationsstellung zur Koronarangiographie mit und auch ohne interventionspflichtigen Befund oder dem Eintreten des Todes im Rahmen eines solchen Ereignisses. Gewertet wurden alle derartigen Ereignisse ab 30 Tagen nach der Transplantation. Grund dafür war, dass das Risiko für perioperative Ereignisse sachlogisch nicht in postoperativen Cystatin C Werten gesehen werden kann und somit nicht zur Fragestellung beiträgt. Erfasst wurden perioperative Troponinerhöhungen und Myokardinfarkte dennoch.

Eingeschlossen wurde alle Nierentransplantierten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten mit Vorliegen mindestens einem der beiden Werte, Cystatin C oder Serumkreatinin. Pro Jahr der Nachbeobachtung wurde jeweils der niedrigste Cystatin C- und Kreatinin Wert als Maß für die Nierenfunktionsleistung herangezogen. Ausschlusskriterien waren eine Nachbeobachtungszeit von weniger als 3 Monaten nach Transplantation, sowie Ereignisse, die zu einer fehlenden Dokumentation der Nierenfunktionswerte nach der Transplantation führten. Bei erneuter Notwendigkeit einer Hämodialyse wurden die Daten bis zu diesem Ereignis dokumentiert. Bei Versterben von Patienten ohne Erkenntnisse über die Todesursache oder einer anderen Ursache als einem MACE wurde genauso verfahren.

Weiter wurden histologische Daten zu auftretenden Abstoßungsreaktionen (nach Banff-Klassifikation), die mittels Nierenbiopsien durch das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Bonn, diagnostiziert wurden, als kategoriale Größe erfasst. Hierbei

wurden Abstoßungsreaktionen in zwei Kategorien mit Unterteilung in humorale und zelluläre Abstoßungen (Banff-Klassifikation Grad 2 und 4) sowie „Borderline“-Abstoßungsreaktionen (Banff-Klassifikation Grad 3) unterschieden.

### **3.3 Methoden**

In dieser prospektiven retropektiven offenen dynamischen Kohortenstudie wurden die Daten nierentransplanterter Patienten zwischen den Jahren 2000 und 2011 erfasst und ausgewertet. Die Erfassung erfolgte ab Zeitpunkt der Transplantation bis einschließlich 31.05.2011. Folgende Daten des Patientenkollektivs wurden erfasst:

- Cystatin C-, Kreatininwerte, GFR Bestimmung mittels Cystatin C- , MDRD IV *re-expressed* und CKD EPI-Formel
- Auftreten eines MACE (myokardiale Ischämie, Tod, koronare Herzerkrankung)
- Auftreten einer Abstoßungsreaktion (Banff-Klassifikation)
- Tage nach Transplantation (Beobachtungszeitraum)
- Geschlecht und Alter der Patienten
- Tag des Todes, falls eingetreten

#### **3.3.1 Laboranalysen**

##### **3.3.1.1 Kreatininbestimmung**

Die Kreatininbestimmung erfolgte im Serum mittels einer modifizierten Jaffé-Reaktion im Zentrallabor der Universitätsklinik Bonn (Poge et al., 2006). Der Messbereich des Tests betrug 0-20 mg/dl. Der intraindividuelle Variabilitätskoeffizient des Tests betrug 0,03 (Mittelwert 0,85 mg/dl, n = 520), der interindividuelle Variabilitätskoeffizient 0,05 (Mittelwert 0,85 mg/dl, n = 520) (Poge et al., 2006). Ab dem 01.01.2009 wurde Kreatinin

nach der IDMS Methode bestimmt. Die zuvor mit der Jaffé-Reaktion bestimmten Werte wurden entsprechend folgender Formel kalibriert:

$$\text{Kreatinin}_{(\text{IDMS})} = (\text{Kreatinin}_{(\text{Jaffé})} + 0.0399)/1.009$$

### 3.3.1.2 Cystatin C Bestimmung

Cystatin C wurde im Serum nephelometrisch im Zentrallabor der Universitätsklinik Bonn gemessen. Der Normwert von Cystatin C im Serum betrug bis zu 0,96 mg/l (Kinder > 1 Jahr und Erwachsene). Der intraindividuelle Variabilitätskoeffizient des Tests für Cystatin C betrug 1,9 % (Mittelwert 0,6 mg/l, n = 520), der interindividuelle Variabilitätskoeffizient 3,6 % (Mittelwert 0,6 mg/l, n = 520) (Poge et al., 2006).

### 3.3.1.3 Bestimmung der GFR

Die GFR wurde zum einen über die Bestimmung von Cystatin C mit folgender Formel errechnet:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} \text{ errechnet} = 76,7 \times \text{ScysC}^{-1,19} \text{ (Stevens et al., 2008)}$$

Zudem erfolgten weitere GFR Bestimmungen mittels MDRD *re-expressed* -Formel (Levey et al., 2006):

$$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls } \text{♀}) \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe})$$

$\text{S}_{\text{Cr}}$  = Serum Kreatinin, ♀ = weiblich

und mithilfe der CKD EPI-Formel berechnet (Levey et al., 2009):

$$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \text{ [x 1,018 wenn weiblich] x [1,159 wenn schwarze Hautfarbe]}$$



SCr ist das Serumkreatinin (mg/dL),  $k$  ist 0.7 für Frauen und 0.9 für Männer,  $\alpha$  ist -0.329 für Frauen und -0.411 für Männer,  $\min$  steht für das Minimum von  $SCr/k$  oder 1, und  $\max$  steht für das Maximum von  $SCr/k$  oder 1

### 3.3.2 Statistische Analysen

Es wurde eine prospektive, retrolektive, offene, dynamische Kohortenstudie bei nierentransplantierten Patienten durchgeführt. Eine Auswertung der Rohdaten erfolgte in einer Tabelle in Excel 2003 (Microsoft Office, Redmond, USA). Mit Hilfe dieses Programmes wurden statistische Daten wie Alter, Tage nach Nierentransplantation, Bestimmung der GFR mit Hilfe der Cystatin C Formel und der MDRD *re-expressed* - Formel vorgenommen. Zur weiterführenden Analyse wurde das Programm Stata (ver. 12, StataCorp LP, Texas, USA) für Windows verwendet. Es erfolgte die Bestimmung der Inzidenzrate pro 1000 Patientenjahre für den Endpunkt MACE.

Zur Beschreibung der Assoziation zwischen den bestimmten Nierenfunktionparametern und den errechneten GFRs und dem Endpunkt MACE verwendeten wir eine „Poisson Regression“ mit dem GEE („generalized estimating equation“) Verfahren. Mit diesem Verfahren können die Parameter verallgemeinerter linearer Panel-Modelle geschätzt werden. Es bietet den Vorteil, dass es ein robustes Verfahren gegenüber Verletzungen der Kovarianzstruktur-Annahmen bereitstellt (Corporate Author, 2011). Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5 % festgelegt ( $p < 0,05$ ). Hierbei soll die Vereinbarkeit der erhobenen Daten mit der Null Hypothese gezeigt werden. Zunächst wurden die unbereinigten Effekte der Nierenfunktionparameter auf den Endpunkt berechnet und in einem Inzidenzraten Verhältnis ausgedrückt.

Zusätzlich wurden die Patienten anhand der Nierenfunktionparameter in kategoriale Größen stratifiziert und in Kaplan Meier Kurven mit den jeweiligen „strata“ dargestellt. Der statistische Vergleich zwischen den Kurven wurde mit dem „log rank test for equality of survivor functions“ durchgeführt. Weiterhin wurden anhand der Cystatin C Werte und der  $eGFR_{Cystatin\ C}$  Quartile gebildet. Für die Quartile wurde die Inzidenzrate mit 95 % Konfidenzintervallen unter Verwendung von „stptime“ bestimmt. „Stptime“ ist ein

Programm, das in Stata zur Anwendung kommt und Personenzeiten und Inzidenzraten errechnen kann unter Kalkulation von standardisierten Mortalitäts- und Morbiditätsratios. Zusätzlich wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für die stetigen Variablen und die Prozentzahlen für die kategorialen Variablen in den jeweiligen Cystatin C Quartilen bestimmt und mit dem „Spearman Test“ auf monotone Trends getestet.

Um die unbereinigten Effekte für mögliche „Confounder“ zu adjustieren, wurde die Stärke des Einflusses auf die Zielvariable (MACE), aber auch die mutmaßliche Ursache (z.B. Cystatin C) errechnet. Als relevanter „Confounder“ gilt diejenige Variable, deren Einfluss das Ergebnis des unbereinigt geschätzten Effektes um mehr als 10 % verändert. Dies ist unabhängig von der statistischen Signifikanz (p-Wert) des möglichen „Confounders“. Solche Confounder sind in der Regressionsgleichung verblieben, um schließlich die für alle gesicherten Confounder bereinigten Effekte zu errechnen (Rothman, 2012).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Die Studienkohorte von 265 Nierentransplantierten wies einen Altersdurchschnitt von 56,7 Jahren und einen Anteil von 56,7 % männlichen Patienten auf. Bei insgesamt 6 Patienten trat der Tod während der Beobachtungszeit ein; bei 79 Patienten wurde eine Abstoßungsreaktion der Kategorie 2 oder 4 nach Banff-Klassifikation diagnostiziert und bei 81 Patienten eine Borderline -Abstoßungsreaktion. Eine Deskription weiterer erhobener Werte ist in Tabelle 3 dargestellt:

**Tab. 3:** Deskription der erhobenen Parameter

Variable	Durchschnittswert	Standardabweichung(SD)	Minimum	Maximum
Alter bei Transplantation in Jahren	49,2	12,31	19	76
Geschlecht männlich	56,7 %			
Cystatin C in mg/l	1,57	0,67	0,68	6,16
Kreatinin in mg/dl	1,51	0,68	0,45	8,86
eGFR <sub>CystatinC</sub> in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	52,6	19,94	8,81	121,37
eGFR <sub>MDRD4 re-expressed</sub> in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	47,6	18,01	6,50	162,57
eGFR <sub>CKD EPI</sub> in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	54,6	20,67	6,99	124,05

## 4.2 Gesamte Inzidenzrate pro 1000 Patientenjahre ( $IR_{1,000}$ ) für MACE

In unserem Patientenkollektiv von 265 Nierentransplantierten entwickelten insgesamt 33 Patienten während der Beobachtungszeit ein MACE. Von diesem MACE handelte es sich in 5 Fällen um einen koronarangiographisch gesicherten interventions- oder bypasspflichtigem Befund, in 25 Fällen um einen NSTEMI, in 2 um einen STEMI und bei einem Patienten um einen Obduktionsbefund (Tabelle 4)

**Tab. 4:** MACE-Arten

MACE-Art	Häufigkeit	Prozent
Koronarangiographiebefund	5	15,15
NSTEMI	25	75,76
STEMI	2	6,06
Sectio	1	3,03
Gesamt	33	100

Bei einer Gesamtbeobachtungszeit über alle 265 Patienten von 1100 Patientenjahren (1131,33 Jahre) berechneten wir aus unserer Stichprobe nierentransplantierter Patienten eine Inzidenzrate von 29 pro 1000 Patientenjahre ( $IR_{1,000}$ )

**$IR_{1,000}$ : 29,169 [95 % Konfidenzintervall (95 %CI) 20,737-41,030]**

## 4.3 Unbereinigte Assoziation zwischen Surrogatparametern der Nierenfunktion, geschätzten Glomerulären Filtrationsraten und Eintreten eines MACE

Bei jeder Vorstellung in der Transplantationsambulanz wurde die Nierenfunktion bestimmt, bei jedem Besuch das Serumkreatinin und zumindest einmal jährlich des Serumcystatin C. Hieraus wurde für die Analyse der jeweils beste Werte eines

postoperativen Jahres ausgewählt und der am selben Tag bestimmte Serumkreatininwert.

Wir fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Serumcystatin C und dem Eintreten eines MACE (**p=0,000; IRR 1,57 [95 %CI 1,30-1,90]**) Die Inzidenzratenratio (IRR) bedeutet das Verhältnis der Inzidenzraten zwischen der einen Subpopulation und der anderen. Bei einem Anstieg des Cystatin C um eine Standardabweichung steigt die IR eines MACE um 57 %, der Anstieg beträgt mit 95 %er Sicherheit mindestens 30 % und höchstens 90 %. Dies bedeutet, dass im Vergleich mit einer Subpopulation mit einem Cystatin C von x eine weitere Subpopulation mit einem Cystatin C von x+1 Standardabweichung eine 57 % höhere Inzidenzrate an MACE hat, unabhängig davon, wie groß x ist.

Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serumkreatinin und dem Eintreten eines MACE (**p=0,003; IRR 1,28 [95 %CI 1,08-1,50]**).

Bei der eGFR aus Cystatin C errechneten wir eine **IRR 0,43 [95 %CI 0,28-0,65]**. Auch dieses Ergebnis war statistisch signifikant (**p=0,000**). Für die eGFR nach der MDRD4 *re-expressed* Formel konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Eintreten eines MACE nicht nachgewiesen werden (**IRR 0,68 [95 %CI 0,44-1,05]**). Für die GFR nach MDRD4 *re-expressed* liegt die Wahrscheinlichkeit, dass die errechneten Effekte Folge eines Zufalles sind bei 8 % (**p=0,082**).

Wenn die eGFR mit der CKD EPI Formel errechnet wurde, zeigte sich wiederum eine signifikante Assoziation mit einem MACE (**p=0,028; IRR 0,63 [95 %CI 0,42-0,95]**).

Bei den hier errechneten Schätzern handelt es sich um von möglichen „Confoundern“ unbereinigte Werte.

**Tab. 5:** Unbereinigte IR Anstiege MACE anhand der Nierenfunktionsparameter und Glomerulären Filtrationsraten

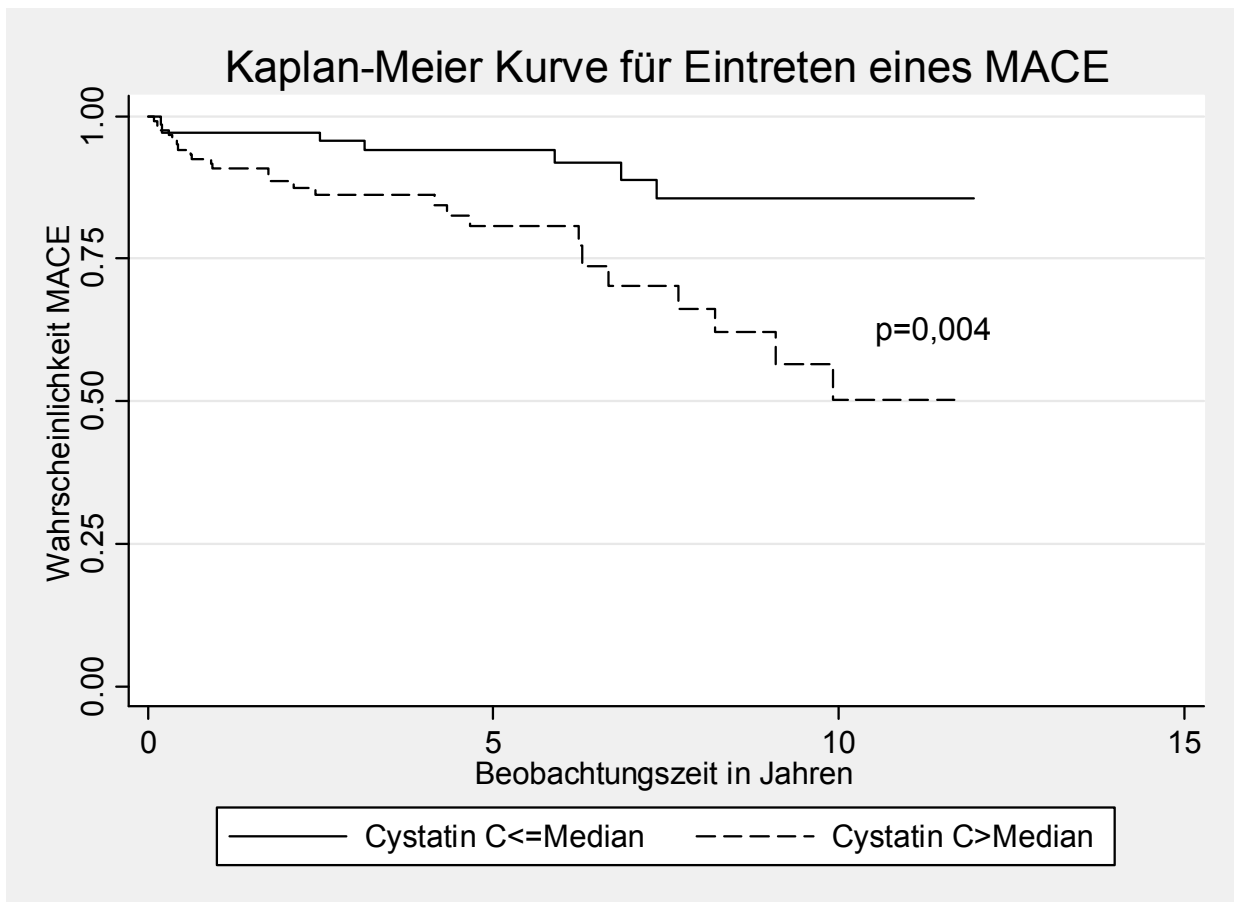
IR <sub>1000</sub> Anstieg (in %)	
Variable	MACE [95 %CI]
pro Anstieg von Cystatin C um 1 SD(0,67 mg/l)	57 % [95 %CI 30 %-90 %]
pro Anstieg von Kreatinin um 1 SD(0,68 mg/dl)	28 % [95 %CI 8 %-50 %]
pro Abfall der eGFR <sub>Cystatin C</sub> um 1 SD(19,94 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	57 % [95 %CI 35 %-72 %]
pro Abfall der eGFR <sub>MDRD4 re-expressed</sub> um 1 SD(18,01 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	32 % [95 %CI -5 %-56 %] n.s.
pro Abfall der eGFR <sub>CKD EPI</sub> um 1 SD(20,67 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	37 % [95 %CI 5 %-58 %]

#### 4.4 Unterteilung der Surrogatparameter der Nierenfunktion und geschätzten Glomerulären Filtrationsraten Kategorien

Um die Assoziation zwischen dem Eintreten eines MACE und den Nierenfunktionsparametern bzw. den daraus errechneten GFR's für bestimmte Stadien der Nierenfunktionsparameter bzw. geschätzten Glomerulären Filtrationsraten abzuschätzen unterteilten wir in Kategorien. Dies geschah einmal in einer groben Einteilung mit 2 Kategorien anhand der Mediane der jeweiligen Werte sowie für Cystatin C und die eGFR von Cystatin C in 4 Kategorien anhand der ihrer Quartile.

Anschließend erfolgte eine Untersuchung der groben Gruppen anhand von Kaplan Meier Überlebenskurven.

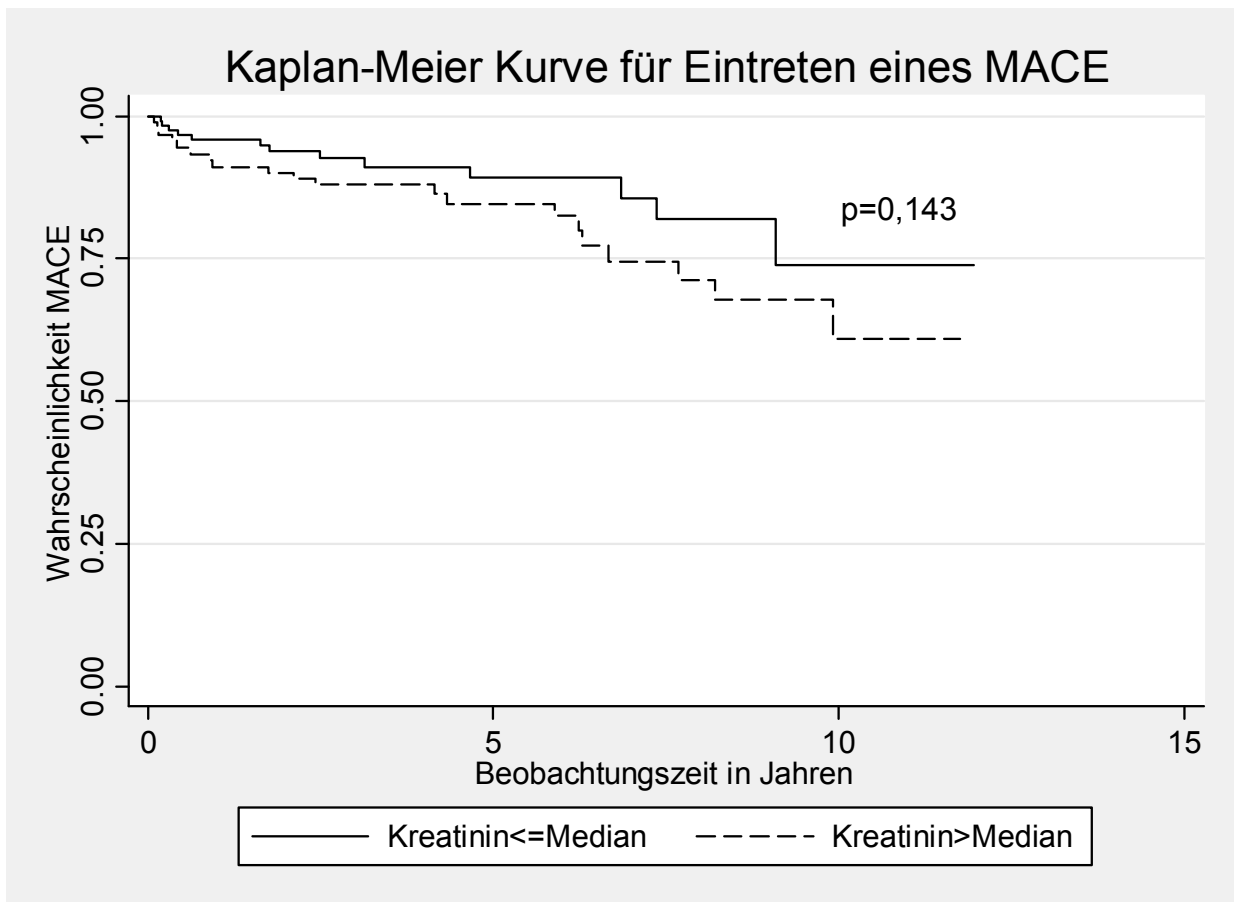
#### 4.4.3 Kaplan Meier MACE Unterteilt in 2 Kategorien nach Cystatin C (größer und kleiner gleich dem Median)



**Abb. 5:** Aufteilung nach Cystatin C, Cystatin C > Median, Cystatin C ≤ Median. Der Median der Cystatin C Werte in unserer Population betrug 1,37 mg/l.

Beim Vergleich der beiden Kurven zeigt sich ein signifikanter Unterschied für das Eintreten eines MACE zwischen den Gruppen Cystatin C ≤ Median und Cystatin C > Median („Log-rank test for equality of survivor functions“ p=0,004).

#### 4.4.4 Kaplan Meier für MACE unterteilt in 2 Kategorien nach Kreatinin (größer als oder kleiner gleich dem Median)

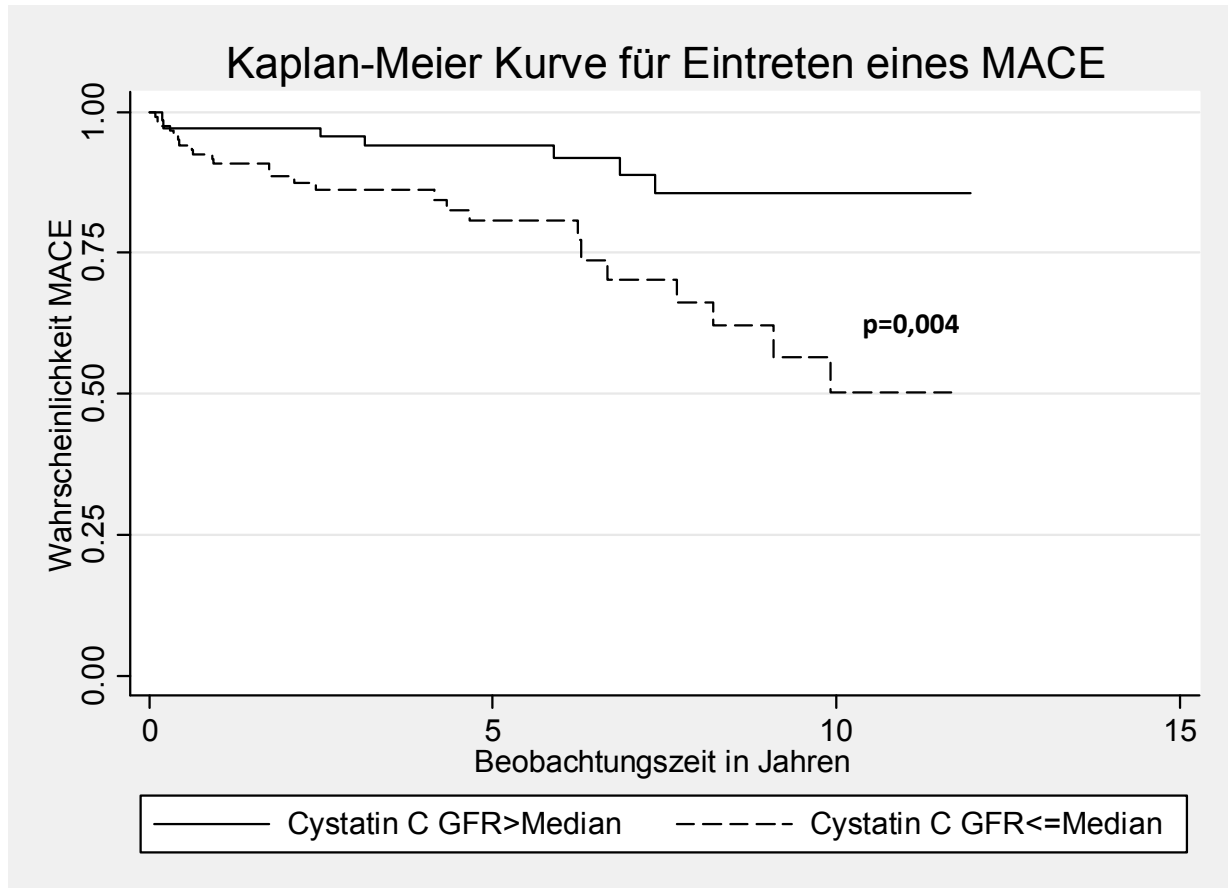


**Abb. 6:** Aufteilung nach Serumkreatinin, Kreatinin > Median, Kreatinin ≤ Median. Der Median der in unserer Population erhobenen Kreatininwerte betrug 1,36 mg/dl.

Für Serumkreatinin zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das Eintreten eines MACE zwischen den Gruppen Kreatinin > Median und Kreatinin ≤ Median („Log-rank test for equality of survivor functions“ p=0,143).



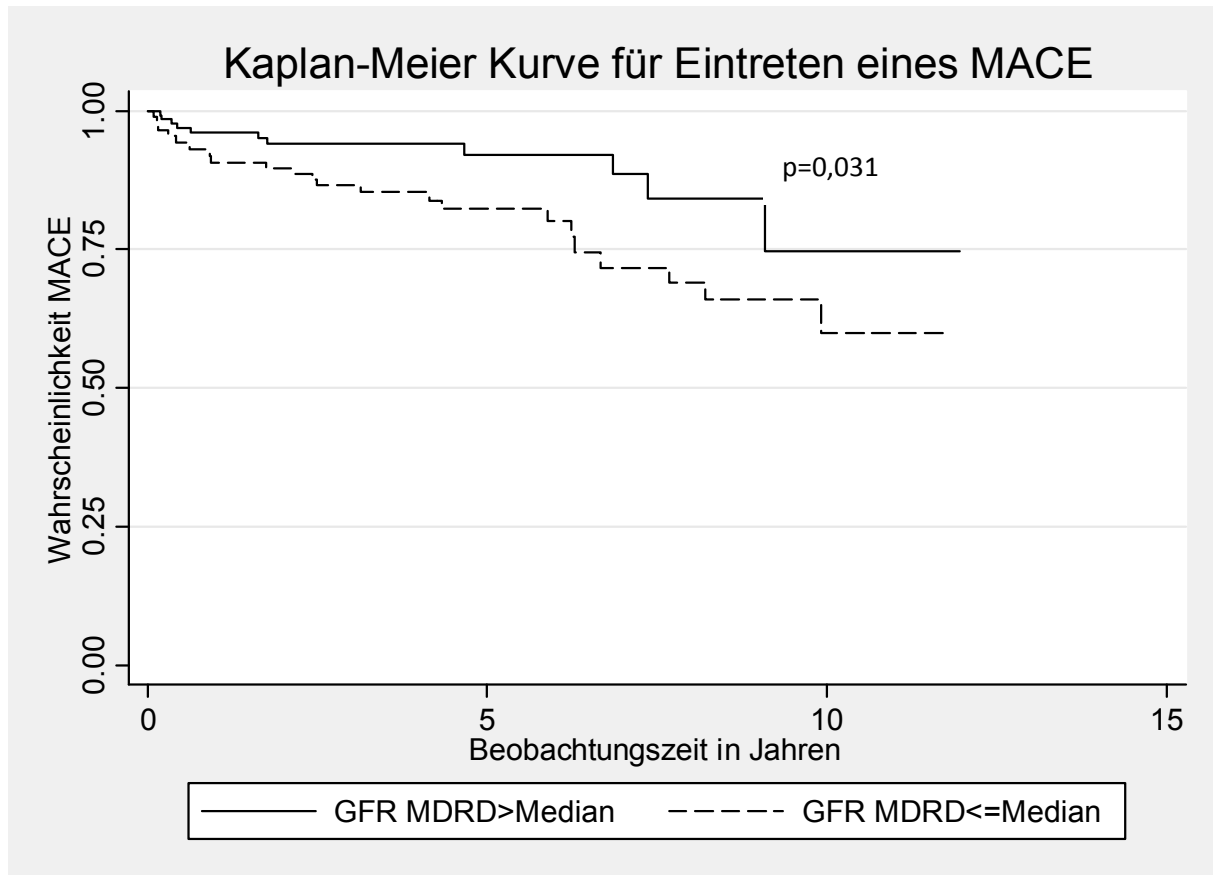
#### 4.4.5 Kaplan Meier MACE unterteilt in 2 Kategorien nach eGFR<sub>Cystatin C</sub> (größer als oder kleiner gleich dem Median)



**Abb. 7:** Aufteilung nach eGFR<sub>Cystatin C</sub>, Cystatin C GFR < Median und Cystatin C GFR ≥ Median. Der Median der eGFR<sub>Cystatin C</sub> Werte betrug in unserer Stichprobe 52,73 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied für das Eintreten eines MACE zwischen den Gruppen Cystatin C GFR < Median und Cystatin C GFR ≥ Median („Log-rank test for equality of survivor functions“ p=0,004).

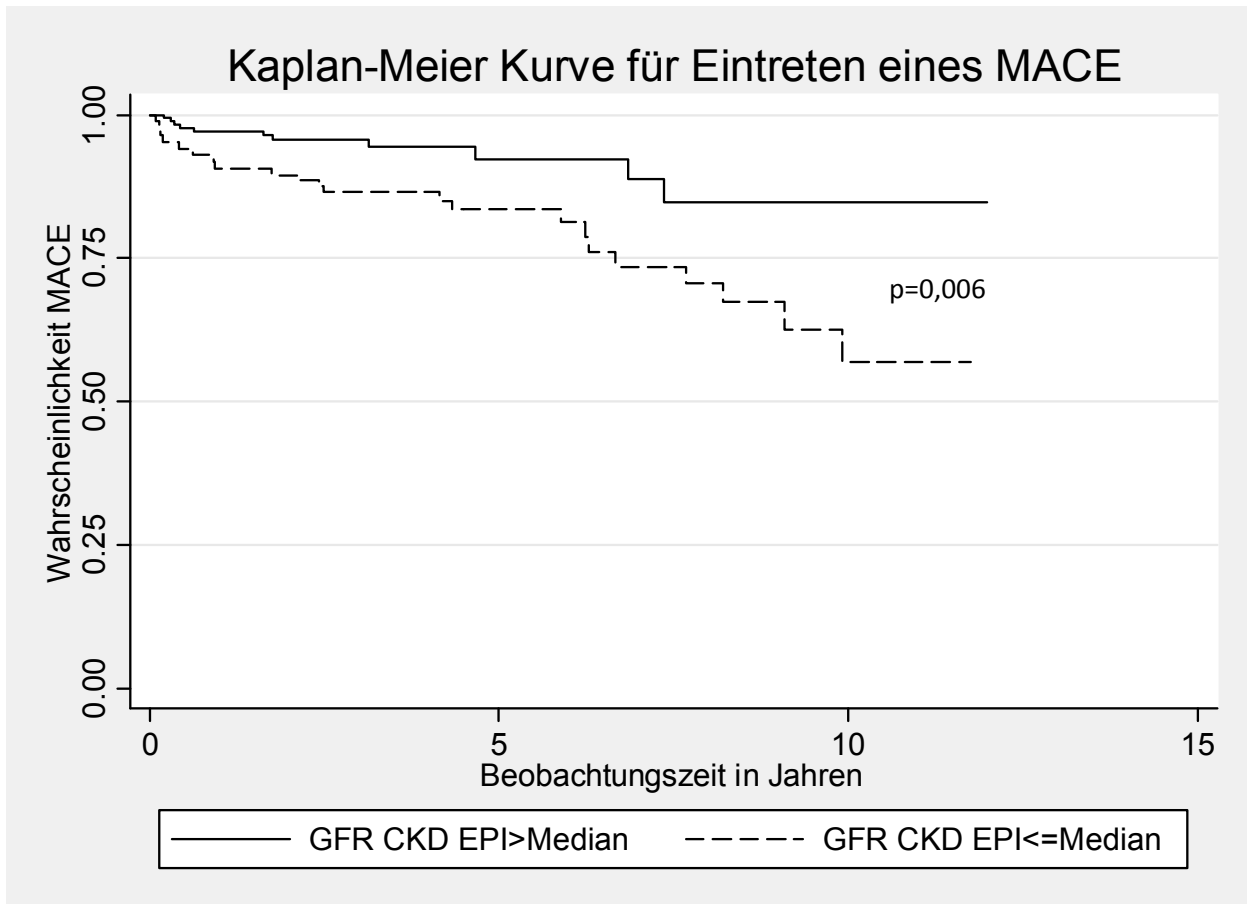
#### 4.4.6 Kaplan Meier MACE unterteilt in 2 Kategorien nach eGFR MDRD4 re-expressed (größer als oder kleiner gleich dem Median)



**Abb. 8:** Aufteilung nach eGFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub>, GFR<sub>MDRD4 < Median</sub>, GFR<sub>MDRD4 ≥ Median</sub>. Der Median der eGFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub> Werte betrug in unserer Stichprobe 46,68 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Bei der Unterteilung nach der eGFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub> war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen für das Eintreten eines MACE signifikant. („Log-rank test for equality of survivor functions“  $p=0,031$ )

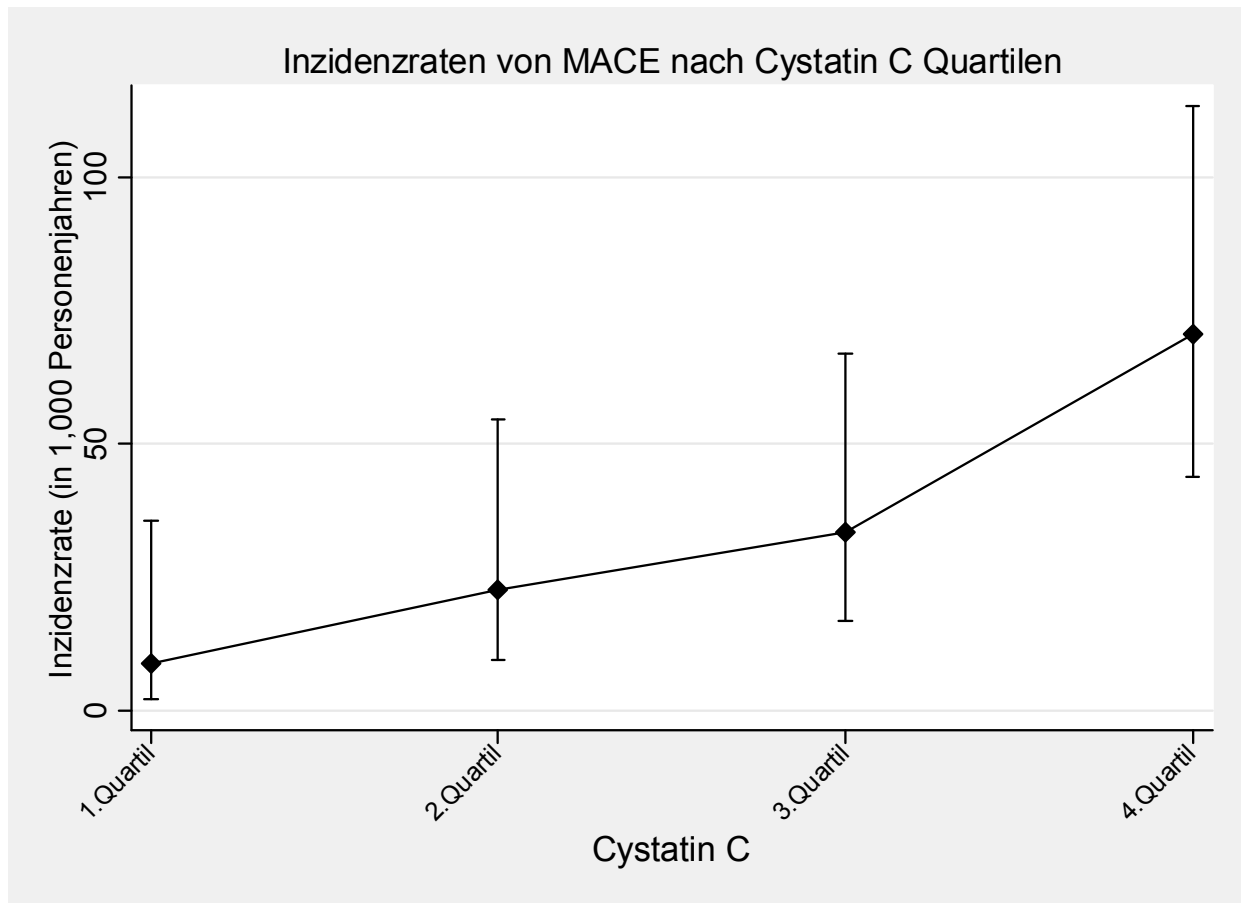
#### 4.4.7 Kaplan Meier MACE unterteilt in 2 Kategorien nach eGFR CKD EPI (größer als oder kleiner gleich dem Median)



**Abb. 9:** Aufteilung nach  $eGFR_{CKD\ EPI}$ ,  $GFR_{CKD\ EPI} < Median$  und  $GFR_{CKD\ EPI} \geq Median$ . Der Median der  $eGFR_{CKD\ EPI}$  Werte betrug in unserer Stichprobe  $53,75\text{ ml/min/1,73m}^2$ .

Bei der Unterteilung nach der  $eGFR_{CKD\ EPI}$  war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen  $eGFR_{CKD\ EPI} < Median$  und  $eGFR_{CKD\ EPI} \geq Median$  für das Eintreten eines MACE signifikant. („Log-rank test for equality of survivor functions“  $p=0,006$ ).

#### 4.4.8 Unterteilung in 4 Kategorien von Cystatin C



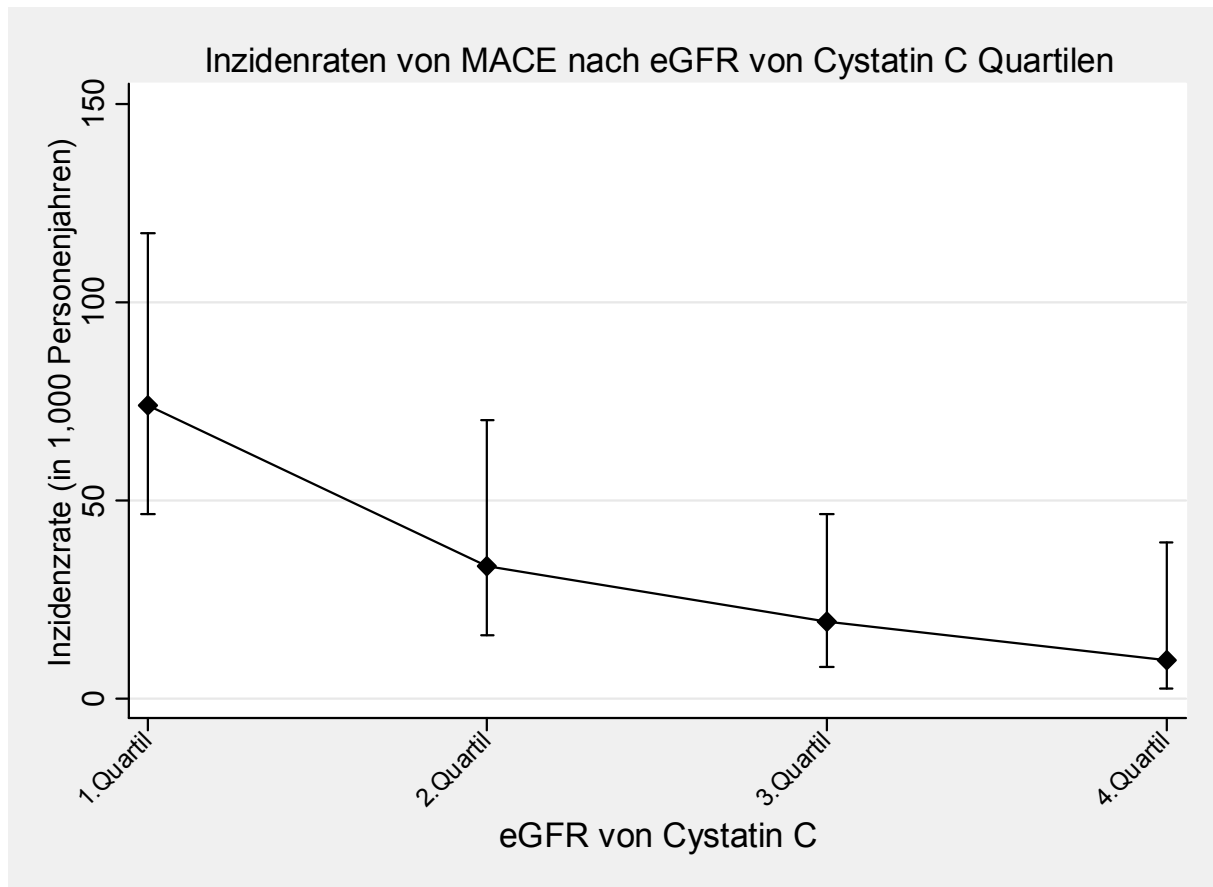
**Abb. 10:** IR (Inzidenzrate) von MACE nach Cystatin C Quartilen

Die Grafik zeigt einen Anstieg der Inzidenzrate von MACE bei ansteigendem Cystatin C. Nach Anhand der Konfidenzintervalle in der Grafik ist erkennbar, dass der Unterschied zwischen dem 1. Quartil und dem 4. Quartil signifikant ist („Mantel-Haenszel type method“,  $p=0,001$ ). Verbindungslinien zwischen den Punktschätzern bei der nicht-metrischen x-Achse sind keine Annahmen zum Zwischenwertverlauf. Sie dienen lediglich der besseren Visualisierung der relativen Lage der Punktschätzer zueinander.

**Tab. 6:** Aufteilung nach Cystatin C Quartilen mit Schätzung der Inzidenzraten pro 1000 Personenjahre für MACE („stptime“), p-Werte errechnet mit „Mantel-Haenszel type method“ wobei jedes Quartil jeweils mit dem 1.Quartil verglichen wurde

Cystatin C Quartile	Personenzeit in Jahren	MACE	IR <sub>1,000</sub>	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
1.Quartil (0-1,14 mg/l)	224,5	2	8,91	2,23-35,69	
2. Quartil (1,15-1,36 mg/l)	220,3	5	22,70	9,45-54,53	0,2465
3. Quartil (1,37-1,80 mg/l)	238,9	8	33,49	16,75-66,96	0,0718
4. Quartil (≥1,81 mg/l)	241,1	17	70,52	43,84-113,44	0,0010
Gesamt	924,8	32	34,60	24,47-48,93	

#### 4.4.9 Unterteilung in 4 Kategorien der eGFR<sub>Cystatin C</sub>



**Abb. 11:** IR von MACE nach Quartilen der eGFR<sub>Cystatin C</sub>

Die Grafik zeigt den Abfall der Inzidenzrate von MACE bei ansteigender eGFR<sub>Cystatin C</sub>. Anhand der Konfidenzintervalle in der Grafik lässt sich ermitteln, dass die Unterschiede zwischen dem 1. und 3. sowie 4. Quartil signifikant sind (*Mantel-Haenszel type method*,  $p=0,0044$  und  $p=0,0014$ ). Verbindungslinien zwischen den Punktschätzern bei der nicht-metrischen x-Achse sind keine Annahmen zum Zwischenwertverlauf. Sie dienen lediglich der besseren Visualisierung der relativen Lage der Punktschätzer zueinander.

**Tab. 7:** Aufteilung nach eGFR<sub>Cystatin C</sub> Quartilen mit Schätzung der Inzidenzraten pro 1000 Personenjahre für MACE („stptime“), p-Werte errechnet mit „Mantel-Haenszel type method“ wobei jedes Quartil jeweils mit dem 1.Quartil verglichen wurde

Quartile von eGFR <sub>Cystatin C</sub>	Personenzeit in Jahren	MACE	IR <sub>1,000</sub>	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
1.Quartil (0-37,97 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	243,4	18	73,95	46,59-117,37	
2.Quartil (37,98-50,72 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	208,9	7	33,52	15,98-70,30	0,0683
3. Quartil (50,73-65,28 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	257,5	5	19,42	8,08-46,65	0,0044
4.Quartil (≥65,29 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	203,0	2	9,85	2,46-39,39	0,0014
gesamt	912,8	32	35,06	24,79-49,57	

Nach der Definition von Tests und Konfidenzintervallen bedeutet das Nichtüberschneiden von 2 95 % Konfidenzintervallen, dass der entsprechende Test zumindest zum Niveau 5 % signifikant.

**Tab. 8:** Charakteristika entsprechend der Cystatin C Charakteristika in den jeweiligen Patientenjahren: PZ= Patientenzzeit, Werte sind angegeben als Mittelwerte $\pm$ SD für stetige Variablen und Prozentzahlen für kategoriale Variablen, p-Werte errechnet mit dem Spearman Test für monotone Trends

Cystatin C Variable	1.Quartil ( $\leq 1,14$ mg/l) PZ=224,5 Jahre	2.Quartil (1,15- 1,36mg/l) PZ=220,3 Jahre	3.Quartil (1,37- 1,80mg/l) PZ=238,9 Jahre	4.Quartil ( $\geq 1,81$ mg/l) PZ=241,1 Jahre	p-Trend (Spearman Test)
Transplantationsalter (Jahre)	46,63 $\pm$ 12,58	48,42 $\pm$ 10,27	51,26 $\pm$ 12,16	49,51 $\pm$ 13,57	p = 0,0002
Männliches Geschlecht	0,49	0,61	0,60	0,54	p = 0,4285
MACE	0,01	0,02	0,03	0,06	p = 0,0002
Abstoßungen Banff 2 und 4	0,15	0,27	0,37	0,45	p = 0,0000
Abstoßungen Banff 3	0,17	0,21	0,35	0,51	p = 0,0000
Cystatin C (mg/l)	1,00 $\pm$ 0,11	1,25 $\pm$ 0,06	1,57 $\pm$ 0,13	2,57 $\pm$ 0,78	p = 0,0000
Kreatinin (mg/dl)	1,10 $\pm$ 0,23	1,31 $\pm$ 0,30	1,51 $\pm$ 0,39	2,19 $\pm$ 0,99	p = 0,0000
eGFR Cystatin C ml/min/1,73m <sup>2</sup>	78,34 $\pm$ 11,66	58,83 $\pm$ 3,18	45,13 $\pm$ 4,42	27,27 $\pm$ 7,37	p = 0,0000
eGFR MDRD 4 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	61,22 $\pm$ 15,86	51,44 $\pm$ 12,77	44,23 $\pm$ 13,56	31,92 $\pm$ 15,60	p = 0,0000
eGFR CKD EPI ml/min/1,73m <sup>2</sup>	70,84 $\pm$ 17,46	59,18 $\pm$ 14,58	50,36 $\pm$ 16,27	35,78 $\pm$ 16,82	p = 0,0000



Wir berechneten einen klaren unbereinigten Zusammenhang zwischen dem Eintreten eines MACE und den Variablen Cystatin C, Serumkreatinin und  $eGFR_{\text{Cystatin C}}$  und  $eGFR_{\text{CKD EPI}}$ . Für die  $eGFR_{\text{MDRD4 re-expressed}}$  Formel konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang nicht nachgewiesen werden ( $p=0,082$ ).

Nach Einteilung der vier Variablen in je 2 Kategorien (größer als der Median und kleiner gleich dem Median) und anschließender Abbildung dieser neuen Variablen in einer Kaplan Meier Kurve zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Variablen von Cystatin C,  $eGFR_{\text{Cystatin C}}$ ,  $eGFR_{\text{MDRD4 re-expressed}}$  und  $eGFR_{\text{CKD EPI}}$ . Für das Serumkreatinin selbst war der Unterschied zwischen den beiden Kategorien knapp nicht signifikant ( $p=0,143$ ).

In der anschließenden feineren Kategorisierung von Cystatin C und  $eGFR_{\text{Cystatin C}}$  in Quartile zeigte sich tendenziell ein Anstieg der Inzidenzrate von MACE bei ansteigendem Cystatin C und abfallender  $eGFR$ . Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich zwischen dem 1. und 4. Quartil von Cystatin C und dem 1. und 3. sowie 4. Quartil der  $eGFR$  nachweisen.

## 4.5 Kollinearitätsanalyse

In den bisherigen Modellen wurde jeweils nur der Effekt einer einzelnen Variable mit einer univariaten Regressionsanalyse untersucht. Um den Zusammenhang der Zielvariable MACE und mehreren erklärenden Variablen zu bestimmen, wurde die Multiple Regression verwendet. Ziel ist es hierbei, durch eine größere Anzahl von erklärenden Variablen eine Verbesserung des Modells zu erreichen.

Wenn diese erklärenden Variablen untereinander zu stark korreliert sind, ist dies problematisch und wird als Kollinearität bezeichnet (John Rawlings, 1998).

Um Kollinearität zwischen den einzelnen erklärenden Variablen auszuschließen, führten wir eine Kollinearitätsanalyse durch. Gibt es erklärende Variablen mit einer zu hohen Kollinearität, ist es nicht sinnvoll diese simultan in einem Modell zu betrachten. Hierdurch kann es zu einer ungenauen Schätzung des Regressionskoeffizienten  $\beta$  kommen, eventuell mit falschem Vorzeichen. Die Standardabweichungen werden dennoch korrekt geschätzt und sind entsprechend groß.

Als Parameter zur Abschätzung des Ausmaßes der Kollinearität gilt der Varianzinflationsfaktor (VIF). Berechnet wird er wie folgt:

$$VIF_j = 1 / (1 - R_j^2)$$

$R_j^2$  ist hierbei das Bestimmtheitsmaß einer Regression von  $x_j$ . Je größer die Korrelation zwischen  $x_j$  und den übrigen Kovariablen ist, desto größer ist auf VIF. In der Literatur wird ein Zahlenwert von  $VIF > 10$  als Grenzwert für eine zu hohe Kollinearität zwischen den geprüften Kovariablen angegeben. Wir haben uns entschlossen einen  $VIF = 5$  als Grenzwert für unsere Analyse festzulegen (John Rawlings, 1998).

Die Kollinearitätsanalyse von Cystatin C, Kreatinin und den daraus errechneten GFRs ergab, dass eine relevante Kollinearität vorliegt mit den höchsten Werten bei  $GFR_{CKD\ EPI}$  und  $GFR_{MDRD4\ re-expressed}$  ( $VIF = 38,98$  und  $= 33,74$ ), für Cystatin C und  $eGFR_{Cystatin\ C}$

(Varianz Inflationsfaktor [VIF] von Cystatin C: 5,19 und VIF von eGFR von Cystatin C: 4,37). Ein VIF von >5 gilt in dieser Analyse als Grenzwert für eine zu hohe Kolinearität.

Eine sachlogische Schlussfolgerung aus diesem Ergebnis ist, dass man Cystatin C und die  $eGFR_{\text{Cystatin C}}$  nicht in einem Regressionsmodell verwenden sollte.  $eGFR_{\text{MDRD4 re-expressed}}$  und  $eGFR_{\text{CKD EPI}}$  schließen sich in einem Model ebenfalls aus.

Wir entschlossen uns daher ein Model mit Cystatin C und Serumkreatinin zu verwenden und eines mit den jeweiligen geschätzten Glomerulären Filtrationsraten.

#### 4.6 Assoziation zwischen Surrogatparametern der Nierenfunktion und errechneten GFRs und Eintreten eines MACE in der multiplen Regression

Mit Hilfe einer jeden Multiplen Regression wird der Effekt einer Variablen auf eine Zielvariable geschätzt. Dabei werden, technisch erklärt, alle anderen Variablen auf ihren jeweiligen Mittelwert gestellt. Dadurch wird der reine Effekt der einzelnen Variable geschätzt unter Adjustierung für die Effekte der Kovariablen.

**Model 1:** Unter Verwendung des vollen Regressionsmodells mit Cystatin C errechneten wir einen Anstieg der IR für ein MACE um 52 % pro Anstieg des Cystatin C um eine Standardabweichung (SD=0,67mg/l) (**p=0,009; IRR 1,52 [95 %CI 1,11-2,07]**).

Zusätzlich fanden wir einen Anstieg der IR für ein MACE um 5 % bei Anstieg des Alters des Patienten im 1 Jahr (**p=0,025; IRR 1,05 [95 %CI 1,01-1,09]**). Eine IRR von 1,05 bedeutet in diesem Fall, dass beim Vergleich zweier Subpopulationen die mit einem Jahr höheren Lebensalters eine um 5 % erhöhte Inzidenzrate für ein MACE aufweist. Dieses Ergebnis ist bereits um die u.g. „Confounder“ bereinigt

Die Effekte der Variablen Geschlecht, Serumkreatinin, Abstoßungsreaktion und Boarderline-Abstoßungsreaktion waren in unserem Kollektiv nicht statistisch signifikant, wobei die Variable Geschlecht dies nur knapp verpasste (p=0,08; IRR 2,10 [95 %CI 0,93-4,77]) und eine Tendenz zur höheren Gefährdung durch für das männliche Geschlecht zeigte.

In diesem Model wurden die Variablen Cystatin C, Serumkreatinin, Alter bei Transplantation, Abstoßungsreaktionen und Borderline-Abstoßungsreaktionen nach Transplantation berücksichtigt und damit der Effekt jeder dieser Variablen um den aller anderen adjustiert.

**Model 2:** Unter Verwendung des vollen Regressionsmodells mit der eGFR<sub>Cystatin C</sub> und der GFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub> errechneten wir einen Anstieg der IR für ein MACE um 56 % bei Abfall der eGFR<sub>Cystatin C</sub> um 1 Standardabweichung (**p=0,002; IRR 0,44 [95 %CI 0,26-0,74]**).

Zusätzlich fanden wir einen Anstieg der IR für ein MACE 5 % bei Anstieg des Alters des Patienten im 1 Jahr (**p=0,021; IRR 1,05 [95 %CI 1,01-1,09]**).

Die Effekte der Variablen Geschlecht, GFR MDRD4 re-expressed, Abstoßungsreaktion und Borderline-Abstoßungsreaktion waren in unserem Kollektiv nicht statistisch signifikant, wobei die Variable Geschlecht dies wiederum nur knapp verpasste (p=0,07; IRR 2,06 [95 %CI 0,93-4,54]) und eine Tendenz zur höheren Gefährdung durch für das männliche Geschlecht zeigte.

**Tab. 9:** Model 1 mit Cystatin C und Kreatinin, Multiple Regressionsanalyse nach dem Poisson Model unter Verwendung von GEE („generalized estimation equations“), banff\_2\_4=humorale oder zelluläre Abstoßungsreaktionen, banff\_3=borderline-Abstoßungsreaktion, IRR=Inzidenzratenratio

Variable	IRR	Standardfehler	p-Wert	95 % Konfidenzintervall
Männliches Geschlecht	2,10	0,88	0,076	0,93-4,77
Cystatin C	1,52	0,24	0,009	1,11-2,07
Kreatinin	0,84	0,16	0,351	0,58-1,21
banff_2_4	1,25	0,48	0,556	0,59-2,65
banff_3	1,20	0,52	0,670	0,51-2,82
Transplantations- alter	1,05	0,02	0,025	1,01-1,09

Im zweiten Model wurde die Variablen eGFR<sub>Cystatin C</sub>, GFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub>, Alter bei Transplantation, Abstoßungsreaktionen und Borderline-Abstoßungsreaktionen berücksichtigt. Für die Effekte von eGFR<sub>Cystatin C</sub> und GFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub> wurde entsprechend um die Effekte der anderen Variablen adjustiert.

**Tab. 10:** Model 2 mit eGFR<sub>Cystatin C</sub> und eGFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub>, Multiple Regressionsanalyse nach dem Poisson Model unter Verwendung von GEE, banff\_2\_4=humorale oder zelluläre Abstoßungsreaktionen, banff\_3=borderline-Abstoßungsreaktion, IRR=Inzidenzratenratio

Variable	IRR	Standardfehler	p-Wert	95 % Konfidenzintervall
Männliches Geschlecht	2,06	0,83	0,074	0,93-4,54
GFR Cystatin C	0,44	0,12	0,002	0,26-0,74
GFR MDRD4	1,13	0,19	0,459	0,82-1,56
banff_2_4	1,04	0,39	0,911	0,50-2,18
banff_3	1,08	0,44	0,839	0,49-2,38
Transplantations- alter	1,05	0,02	0,021	1,01-1,09

Wenn anstelle der GFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub> die GFR<sub>CKD EPI</sub> in diesem Model verwendet wurde, dann zeigte konnte durch diese ebenso kein signifikanter oder relevanter Einfluss auf MACE bestimmt werden.

**Tab. 11:** Model 2 mit GFR<sub>Cystatin C</sub> und GFR<sub>CKD EPI</sub>, Multiple Regressionsanalyse nach dem Poisson Model unter Verwendung von GEE, banff\_2\_4=humorale oder zelluläre Abstoßungsreaktionen, banff\_3=borderline-Abstoßungsreaktion, IRR=Inzidenzratenratio

Variable	IRR	Standardfehler	p-Wert	95 % Konfidenzintervall
Männliches Geschlecht	2,06	0,83	0,072	0,94-4,55
GFR Cystatin C	0,43	0,13	0,004	0,25-0,76
GFR CKD EPI	1,15	0,25	0,515	0,75-1,78
banff_2_4	1,04	0,39	0,917	0,50-2,18
banff_3	1,09	0,44	0,834	0,49-2,42
Transplantations- alter	1,05	0,02	0,019	1,01-1,09

**Überlegungen zur Robustheit:**

Die Schätzer der Parameter bezüglich MACE unter Benutzung des Poisson Modells wurden mit dem „bootstrapping“ Verfahren (5000 Wiederholungen) auf ihre Robustheit geprüft.

#### 4.7 Identifizierung mutmaßlicher Confounder

Um die unbereinigten Effekte für mögliche Confounder zu adjustieren, ist es notwendig, die Stärke des Einflusses auf sowohl die Zielvariable (MACE), als auch die mutmaßliche Ursache (z.B. Cystatin C) zu errechnen. Als relevanter Confounder gilt diejenige Variable, deren Einfluss das Ergebnis des unbereinigt geschätzten Effektes um mehr als 10 % verändert. Dies ist unabhängig von der statistischen Signifikanz (p-Wert) des möglichen Confounders. Solche Confounder müssen in der Gleichung verbleiben (Rothman, 2012).

Für die Variable Cystatin C konnte **kein** relevanter Confounder identifiziert werden, jedoch lagen Serumkreatinin und das Transplantationsalter nur ganz knapp (9,8 % und respektive 9 %) unter dem von Rothman (Rothman, 2012) vorgeschlagenen Grenzwert für relevante Confounder.

Allerdings konnte Cystatin C als relevanter Confounder für den Effekt von Serumkreatinin auf MACE (Veränderung 52,4 %) identifiziert werden (Kapitel 5.1.2)

Die eGFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub> und eGFR<sub>CKD EPI</sub> sind relevante Confounder für die GFR von Cystatin C (16 % und respektive 13 %), das Transplantationsalter verpasste den festgelegten Grenzwert knapp (8,5 %).

Für die eGFR<sub>MDRD4 re-expressed</sub> konnte die eGFR<sub>Cystatin C</sub> als relevante Confounder ermittelt werden (43,3 %).

Wir identifizierten die eGFR<sub>Cystatin C</sub> als relevanten Confounder für die eGFR<sub>CKD EPI</sub> (45,3 %), das Transplantationsalter verpasste knapp die Relevanz.

Es konnten keine relevanten Confounder für den Effekt des Transplantationsalters auf MACE identifiziert werden.



## 4.8 Unbereinigte und adjustierte Effekte auf MACE

**Tab. 12:** Unbereinigte und adjustierte Effekte auf MACE

IR <sub>1000</sub> Änderungen (in %) bei Änderung der Werte der Variablen um eine Standardabweichung		
	MACE [95 %CI]	
	Unbereinigt (zum Vergleich)	Adjustiert für alle nicht-kollinearen Confounder
Cystatin C	57 % [30 %-90 %]	52 % [11 %-2,1-fach]
Kreatinin	27 % [8 %-50 %]	-16 % ε [-42 %-21 %] n.s.
eGFR <sub>Cystatin C</sub>	57 % [35 %-72 %]	56 % [26 %-74 %]
eGFR <sub>MDRD4 re-expressed</sub>	32 % [-5 %-56 %] n.s.	-13 % [-44 %-19 %] n.s.
eGFR <sub>CKD EPI</sub>	37 % [5 %-58 %]	-15 % [-78 %-15 %] n.s.

Wir berechneten einen unbereinigten Anstieg der IR eines MACE von 57 % [95 %CI 30 %-90 %] pro Anstieg des Cystatin C um 1 Standardabweichung (SD). Die Adjustierte IR eines MACE steigt um 52 % [95 %CI 11 %-2,1-fach] bei einem Anstieg des Cystatin C um 1 Standardabweichung.

Die unbereinigte IR eines MACE steigt um 57 % [95 %CI 35 %-72 %] pro Abfall der eGFR<sub>Cystatin C</sub> um 1 SD. Die Adjustierte IR eines MACE steigt um 56 % [95 %CI 26 %-74 %] bei einem Abfall der eGFR<sub>Cystatin C</sub> um 1 SD.

Nach Adjustierung für alle durch uns erfassten nicht-kollinearen Confounder zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Eintreten eines MACE und Cystatin C, sowie der eGFR<sub>Cystatin C</sub>.

Für Serumkreatinin ist diesem Zusammenhang nach Adjustierung statistisch nicht mehr signifikant. Der Effekt verändert sich sogar ins Negative. Diese Vorzeichenänderung ist erklärbar durch die Korrektur des Effektes von Kreatinin aufgrund der starken Effekte anderer Variablen (Cystatin C). Eine genaue Abschätzung des Effektes von Kreatinin ist mit der vorhandenen Datenlage nicht möglich. Da das Konfidenzintervall aber sehr groß

ist, kann der Effekt durchaus relevant sein. Weitere Daten sind hierfür notwendig (Altman und Bland, 1995)

## 5. Diskussion

### 5.1 Risikofaktoren für das Eintreten eines MACE

In der vorliegenden Studie wird geprüft, in wie weit die Werte von Cystatin C, Serumkreatinin, die eGFR von Cystatin C und die eGFR nach MDRD4 *re-expressed* und CKD EPI Formel mit dem Eintreten eines MACE bei Nierentransplantierten assoziiert und somit als Risikofaktor für ein MACE in dieser speziellen Patientengruppe anzusehen sind.

In unserer Population hatten wir pro 1000 Patientenjahren eine Inzidenzrate von 29 berechnet (IR<sub>1,000</sub>: 29,169 [95 %CI 20,737-41,030]).

#### 5.1.1 Cystatin C

Wir konnten einen klaren Zusammenhang zwischen dem Eintreten eines MACE und einem erhöhten Cystatin C zeigen, sowohl in der einfachen Regressionsanalyse ( $p=0,000$ ; IRR 1,57 [95 %CI 1,30-1,90]), als auch in der multiplen Regression unter Einbeziehung von Serumkreatinin und Abstoßungsreaktionen vom humoralen, zellulären und Borderline Typ, Geschlecht und Alter bei Transplantation ( $p=0,009$ ; IRR 1,52 [95 %CI 1,11-2,07]). In der anschließenden Analyse der Effekte der einzelnen Variablen aufeinander hatte keine der genannten einen relevanten Einfluss ( $>10$  % Veränderung, siehe Kapitel 4.7) auf Cystatin C. In unserer Stichprobe bestimmten wir einen Anstieg der Inzidenzrate von 52 % bei einem Anstieg des Cystatin C um 1 SD.

#### 5.1.2 Serumkreatinin

Auch für Serumkreatinin zeigte sich unbereinigt ein klarer Zusammenhang mit dem Eintreten eines MACE ( $p=0,003$ ; IRR 1,28 [95 %CI 1,08-1,50]). In der multiplen Regression nach Bereinigung um „Confounder“ war dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisbar ( $p=0,351$ ; IRR 0,84 [95 %CI 0,58-1,21]). In der Analyse zur Feststellung relevanter „Confounder“ hatte sich Cystatin C als ein solcher für Kreatinin herausgestellt. Beide sind Surrogatparameter der Nierenfunktion. Nach Adjustierung für Cystatin C ist ein Effekt über den, der schon durch Cystatin C erklärt wird, nicht mehr erkennbar. Die

Vorzeichenänderung der IRR ins Negative ist ein technisch-mathematisches Problem, das sich genau daraus ergibt.

### 5.1.3 eGFR von Cystatin C

Die anhand des Cystatin C geschätzte GFR zeigte ebenso wie das Cystatin C selbst sowohl einfachen Regression, als auch in der multiplen Regression (Adjustierung um alle erfassten nicht-kollinearen „Confounder“) einen signifikanten und relevanten Zusammenhang mit der Zielvariablen MACE ( $p=0,000$ ; IRR 0,43 [95 %CI 0,28-0,65]) beziehungsweise ( $p=0,002$ ; IRR 0,44 [95 %CI 0,26-0,74]). Wir schätzten einen Anstieg der IR um 56 % bei einem Abfall der eGFR um eine SD.

### 5.1.4. eGFR MDRD4 *re-expressed* und CKD-EPI

Für die eGFR <sub>MDRD4 *re-expressed*</sub> ließ sich weder unbereinigt, noch bereinigt ein nachweisbarer Zusammenhang mit MACE in unserer Population nachweisen ( $p=0,082$ , IRR 0,68 [95 %CI 0,44-1,05]) und ( $p=0,459$ ; IRR 1,12 [95 %CI 0,82-1,55]). Bei der Berechnung der eGFR nach der CKD EPI Formel ließ sich unbereinigt noch eine signifikante Assoziation nachweisen ( $p=0,028$ ; IRR 0,63 [95 %CI 0,42-0,95]). In der multiplen Regression war dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr statistisch signifikant ( $p=0,515$ ; IRR 1,15 [95 %CI 0,75-1,78]).

### 5.1.5 Alter bei Transplantation

Mit zunehmendem Alter stieg in unserer Population das Risiko für ein MACE. Hier errechneten wir adjustiert einen Anstieg der IR um 5 % pro Jahr Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation (Model 1:  $p=0,025$ ; IRR 1,05 [95 %CI 1,01-1,09]) und Model 2: ( $p=0,021$ ; IRR 1,05 [95 %CI 1,01-1,09]) (Model 1: Assoziation von MACE mit Cystatin C und Kreatinin, Model 2: Assoziation von MACE mit eGFR <sub>Cystatin C</sub> und eGFR <sub>MDRD4 *re-expressed*</sub> oder eGFR <sub>CKD EPI</sub>). Das Alter ist auch in anderen Arbeiten als starker Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ermittelt worden, zuletzt in dieser Arbeit von Savji et al an 3,6 Millionen Individuen (Savji et al., 2013).

### 5.1.6 Abstoßungsreaktionen

Weder die humorale, zelluläre Abstoßungsreaktion (Banff 2 und 4) noch die Borderline-Abstoßungsreaktion (Banff 3) zeigte in der von uns erfassten Art einen relevanten oder signifikanten Einfluss auf den Endpunkt MACE (banff\_2\_4  $p=0,556$ ; IRR 1,25 [95 %CI 0,59-2,65] und banff\_3  $p=0,670$ ; IRR 1,20 [95 %CI 0,51-2,81] in Model 1)

Auch als „Confounder“ hatten Abstoßungen keinen relevanten Einfluss auf die anderen Variablen.

### 5.1.7 Cystatin C als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierentransplantierten

Für Cystatin C lässt sich ein klarer, um bekannte nicht-kollineare „Confounder“ adjustierter Zusammenhang mit dem Endpunkt MACE in der Population von Nierentransplantierten ermitteln. Dieser Zusammenhang konnte für Kreatinin in unserer Kohorte nicht nachgewiesen werden. Somit lässt sich schlussfolgern, dass Cystatin C einen höheren prädiktiven Wert in der Risikobewertung für kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierentransplantierten hat, als Serumkreatinin. Wir beschreiben somit hier die ersten Hinweise darauf, dass Cystatin C auch als unabhängiger Risikofaktor für das Eintreten eines MACE bei Nierentransplantierten anzusehen ist. Cystatin scheint auch bei Nierentransplantierten einen Stellenwert, nicht nur als Marker der renalen Funktion, sondern auch als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu haben, der offenbar unabhängig von der Nierenfunktion ist. Cystatin C könnte somit auch in Modelle zur Prädiktion von kardiovaskulären Erkrankungen bei Nierentransplantierten einfließen und möglicherweise Einfluss auf prophylaktische Maßnahmen, wie medikamentöse Therapie, haben. Weitere Studien müssen zeigen, inwieweit sich unsere Ergebnisse erhärten und sich eventuell in Prädiktionsmodellen anwenden lassen.

Unsere Befunde bestätigen die Ergebnisse vorheriger Arbeiten an unterschiedlichen Kohorten. In einer Arbeit aus dem Jahr 2005 konnte gezeigt werden, dass Cystatin C in einer Population älterer Menschen als Prädiktor für den Tod jeglicher Ursache, Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt und Apoplex dem Serumkreatinin

überlegen war (Shlipak et al., 2005). In einer weiteren Studie in der Patienten mit einer KHK und ohne bekannte KHK, aber mit bekannten Risikofaktoren anhand ihrer Cystatin C Werte miteinander verglichen wurden, konnte Cystatin C als unabhängiger Prädiktor für das Vorhandensein einer KHK nachgewiesen werden. Weiterhin war Cystatin C auch mit der Schwere der Ausprägung der KHK assoziiert (Koc et al., 2010). In einer für multiple „Confounder“ adjustierten Analyse von insgesamt 160 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, die über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet wurden, zeigte sich wiederum Cystatin C, als der am stärksten mit einem kardiovaskulären Ereignis assoziierte Marker, im Vergleich mit Serumkreatinin, CRP und pro-BNP (Kilic et al., 2009). Bei 825 Patientin mit einer nichtdiabetischen chronischen Niereninsuffizienz Stadium III und IV aus der MDRD Kohorte, die eine der nuklearmedizinisch gemessene GFR erhalten hatten, konnte für Cystatin C eine mindestens genauso starke Assoziation mit der „all cause mortality“ und der kardiovaskulären Mortalität bestimmt werden (Menon et al., 2007). Auch bei Probanden mit einer geschätzten GFR  $\leq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ohne Mikro- oder Makroalbuminurie aus der „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES III) Kohorte ließ sich ein Zusammenhang zwischen Cystatin C und der Prävalenz einer kardiovaskulären Erkrankung, gemessen an der positiven Anamnese für einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder eine Angina pectoris, nachweisen (Muntner et al., 2008 a).

#### **5.1.8 eGFR<sub>Cystatin C</sub> als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierentransplantierten**

Die in dieser Arbeit verwendete Formel zur Schätzung der eGFR anhand von Cystatin C war zuvor in einer Studie in einer Kohorte von knapp 3500 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienten entwickelt (Stevens et al., 2008) und in der Folge auf ihre Exaktheit auch bei Nierentransplantierten untersucht worden (Poge et al., 2008). Sie wies dabei eine vergleichbare Präzision auf, wie zuvor etablierte Formeln (Hoek et al., 2003). In einer weiteren Studie am NHANES III Kollektiv konnte gezeigt werden, dass die Gleichung auf der Basis von Cystatin C allein (entspricht der in unserer Arbeit verwendeten Formel) besser mit Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität assoziiert war, als Gleichungen, in die Kreatinin mit einfluss (Astor et al., 2009).

In unserer Arbeit wurden Formeln zur Bestimmung der eGFR auf Basis von Cystatin C allein ( $eGFR_{\text{Cystatin C}}$ ) mit der etablierten MDRD4 *re-expressed* und der CKD EPI Formel verglichen und es zeigte sich, dass die eGFR auf Cystatin C Basis allein deutlich mit dem Eintreten eines MACE assoziiert war, während sich diese Assoziation für die MDRD4 *re-expressed* Formel und die CKD EPI Formel, die kreatininbasiert sind, nicht nachweisen ließ. Eine verringerte  $eGFR_{\text{Cystatin C}}$  ist daher ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierentransplantatempfängern. In der deutlich größeren multizentrischen PORT („Patient Outcomes Research Team“) Studie mit mehr als 23500 Nierentransplantierten war auch für die eGFR nach MDRD4 *re-expressed* Formel eine Assoziation mit kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt worden (Israni et al., 2010). Dies traf jedoch erst für eine GFR  $<40\text{ml/min}$  und nur im Rahmen eines 90 % Konfidenzintervalles zu. Cystatin C oder eine Cystatin C basierte Gleichung waren in dieser Studie nicht untersucht worden (Israni et al., 2010).

## 5.2 Grenzen und Einschränkungen der Studie

Da es sich bei unserer Arbeit um eine Beobachtungsstudie handelt, ist eine Beeinflussung durch mögliche „Confounder“ möglich. „Confounding“ ist ein zentrales Problem in allen Beobachtungsstudien und kann als Konfusion von Effekten beschrieben werden (Rothman, 2012). Für bekannte „Confounder“ kann man adjustieren. Es besteht jedoch immer die Möglichkeit, dass es weitere relevante „Confounder“ gibt, die nicht erfasst sind. Ein möglicher „Confounder“ in unserer Studie ist die mögliche chronische Mikroinflammation. Es gibt Hinweise darauf, dass Cystatin C mit CRP, als einem Surrogatparameter für Entzündung, korreliert (Stevens et al., 2009; Koc et al., 2010; Segarra et al., 2011). Da CRP in unserer Arbeit nicht erhoben wurde, konnte für diese Assoziation nicht adjustiert werden. Weitere Assoziationen von Cystatin C mit arteriellem Hypertonus, Adipositas, Körpergröße, Hyperthyreose und Gebrauch von Glucosteroiden sind ebenfalls beschrieben worden (Risch et al., 2001; Knight et al., 2004; Manetti et al., 2005 a; Manetti et al., 2005 b; Muntner et al., 2008 b) und flossen in diese Arbeit nicht ein. Zusätzliche mögliche relevante Variablen, die nicht erfasst wurden, sind die Medikationen mit ACE („Angiotensin converting enzyme“)-Hemmern, Sartanen oder Statinen.

Ein weiteres Problem dieser Arbeit ist das Fehlen einer nuklearmedizinisch bestimmten Glomerulären Filtrationsrate, die als Goldstandard für die Bestimmung der Nierenfunktion gilt (Stevens und Levey, 2009). Unter Adjustierung für die tatsächliche Nierenfunktion - gemessen durch diese Goldstandardmethode - ließe sich der nierenfunktionsunabhängige Anteil des Effektes, den Cystatin C auf das Risiko für ein MACE hat, abschätzen.

In unserer Studie wurden Abstoßungsreaktionen nach stattgehabter Transplantation als kategoriale Größe mit der qualitativen Aussage, Abstoßung liegt vor bzw. liegt nicht vor, erfasst. Ziel der Erfassung der Abstoßungsreaktionen war es, abzuschätzen, welchen Einfluss Abstoßungsreaktionen auf die Nierenfunktion und damit auch auf Cystatin C und Kreatinin nehmen. Leider ist diese Variable anhand der hier erhobenen Daten nicht angemessen quantifizierbar.

### **5.3 Forschungsausblick**

Die Ergebnisse vieler Studien deuten darauf hin, dass Cystatin C dem Serumkreatinin als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen überlegen ist. In einigen dieser Arbeiten wurde lediglich für Kreatinin oder eine kreatininbasierte eGFR adjustiert (Shlipak et al., 2005; Muntner et al., 2008 a; Kilic et al., 2009), so dass allein anhand dieser Daten die Möglichkeit besteht, dass der bessere Vorhersagewert von Cystatin C eher durch die bessere Abbildung der Nierenfunktion bedingt ist, als Kreatinin und kreatininbasierte GFR Formeln, besonders bei milder Niereninsuffizienz und bei Patienten mit eingeschränkter Muskelmasse. Dieser Frage wurde in einer Arbeit an einem Kollektiv von 825 Patienten mit chronischer nichtdiabetischer Niereninsuffizienz Stadium III und IV bereits nachgegangen. Für dieses spezielle Kollektiv konnte eine signifikant höhere Assoziation mit Sterblichkeit jeglicher Ursache für Cystatin C im Vergleich zur nuklearmedizinisch gemessenen GFR gezeigt werden (Menon et al., 2007). In einer weiteren Arbeit, an einer 816 Individuen umfassenden Kohorte der MDRD Studie, mit einer mittleren Beobachtungszeit von 16,6 Jahren, konnte ebenso ein deutlicher Zusammenhang von Cystatin C und beta-Traceprotein mit dem Tod jedweder Ursache gezeigt werden. Dieser Zusammenhang bestand nach Adjustierung für die mit  $^{125}$ Iothamat gemessene GFR (Tangri et al., 2012). Schließlich zeigten auch Daten



aus einer Studie an 865 Afro-Amerikanischen Patienten mit einer hypertensiven chronischen Niereninsuffizienz eine deutliche Assoziation von Cystatin C mit der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz und der Mortalität; auch dann, wenn für die mit  $I^{125}$  Iothamat gemessene GFR adjustiert wurde (Bhavsar et al., 2011).

Offensichtlich hat Cystatin C, neben seiner Funktion als Nierenfunktionsparameter, einen relevanten Stellenwert in der Vorhersage der Langzeitprognose bezogen auf Mortalität und Nierenfunktion. Ob sich dies auch für Nierentransplantierte und für Patienten mit weniger fortgeschrittener Niereninsuffizienz, sowie für die Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen, bestätigen lässt, wird in zukünftigen Studien zu klären sein. Hierfür bedarf es einer Studie an einer Kohorte Nierentransplantierte, bei denen systematisch die Nierenfunktion mit einem Goldstandardverfahren gemessen wird sowie der Erfassung der Nierenfunktionsparameter und der Erhebung kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignissen mit den bekannten und erfassbaren Risikofaktoren.

Wenn erhöhte Cystatin C Werte mehr als ein besserer Ausdruck der tatsächlichen Nierenfunktion sind, stellt sich die Frage, für welche pathophysiologischen Vorgänge Cystatin C noch Ausdruck oder Surrogatmarker ist. Eine Assoziation zwischen erhöhtem CRP und Leukozyten, sowie erniedrigtem Serumalbumin konnte gezeigt werden (Stevens et al., 2009). CRP und Leukozyten sind klassische Parameter von Inflammation, so dass Cystatin C auch im Rahmen chronischer Mikroinflammation erhöht sein kann. Chronische inflammatorische Erkrankungen konnten zum Teil bereits mit der Entstehung einer KHK in Verbindung gebracht werden (Gundogdu und Cilingiroglu, 2013). Auch bei chronischer Urämie lässt sich ein erhöhtes inflammatorisches Niveau nachweisen, das als eine Ursache für die vorzeitige Ausbildung von Arteriosklerose bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz betrachtet wird (Panichi et al., 2012). Vorstellbar ist, dass inflammatorische Zytokine auch die Produktion lysosomaler Cathepsine stimulieren. Cystatin C ist ein Inhibitor von Cysteinproteasen, daher könnten erhöhte Werte von Cystatin C im Blut Ausdruck seiner gesteigerten Funktion als Gegenspieler dieser Proteasen im Entzündungsgeschehen sein (Abe et al., 2011). In diesem Sinne konnte in der Zellkultur gezeigt werden, dass

oxidativer Stress von Kardiomyozyten zu einer vermehrten Ausschüttung von Cystatin C führt.

Weitere Forschung wird zeigen müssen, welche Stoffwechselfvorgänge mittel- oder unmittelbar die Cystatin C Synthese beeinflussen und kausal mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

## 6. Zusammenfassung

Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, *Major Adverse Cardiac Event*) im Vergleich zur Normalbevölkerung. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit. Die allogene Nierentransplantation gilt als Nierenersatzverfahren der Wahl bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und führt unter anderem zu einer Verringerung des Risikos für MACE. Zur Abschätzung des tatsächlichen Risikos für MACE werden neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auch Surrogatparameter der Nierenfunktion wie Kreatinin und Cystatin C herangezogen. Diese wurden in der jüngeren Vergangenheit bereits in verschiedenen Kohorten auf ihre Vorhersagekraft für MACE getestet. In der vorliegenden Arbeit wurde dies nun erstmals an einer Kohorte von Nierentransplantierten vorgenommen und die Assoziation von Cystatin C, Kreatinin, der eGFR (geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, über unterschiedliche Formeln)  $\text{Cystatin C}$ ,  $\text{eGFR}_{\text{MDRD4 re-expressed}}$  und der  $\text{eGFR}_{\text{CKD EPI}}$  mit MACE untersucht.

Hierfür erfassten wir die Daten von 265 Patienten, die zwischen dem 26.02.2000 und dem 31.05.2011 in Bonn nierentransplantiert wurden. Die Nierenfunktionsparameter (Cystatin C und Serum-Kreatinin) und mögliche bioptisch gesicherte Abstoßungsepisoden wurden ebenso erhoben, wie ein stattgehabtes MACE. MACE war definiert als ST-Hebungsinfarkt, Nicht-ST-Hebungsinfarkt, koronarangiographischer Nachweis einer Koronaren Herzkrankheit mit Interventionspflichtigkeit oder OP-Indikation, sowie autoptischer Nachweis einer KHK mit Myokardinfarkt als Todesursache. Endpunkte bei der Modellierung mittels Survival-Analyse waren außer einem MACE, Tod und Wiedereintritt der Dialysepflichtigkeit. Die durchschnittliche Beobachtungszeit pro Patient lag bei 4,27 Jahren. Bei insgesamt 1131 Patientenjahren kam es zu 33 MACE, was einer Inzidenzrate (IR) pro 1000 Patientenjahren von 29 [95 % Konfidenzintervall (95%CI) 21-41] entspricht.

In einer multiplen Poisson-Regression mit dem „generalized estimation equations“ Verfahren ergab sich der Zielparameter Cystatin C als prädiktiv für das Eintreten eines

MACE. Bei einem Anstieg des Cystatin C um 1 Standardabweichung ( $SD=0,67\text{mg/l}$ ) erhöhte sich die IR in unserer Stichprobe um 52 % ( $p=0,009$ ; IRR (Inzidenzratenratio) 1,52 [95%CI 1,11-2,07]). Ebenso fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Eintreten eines MACE und der  $eGFR_{\text{Cystatin C}}$ . Pro Abfall der  $eGFR$  um 1 SD ( $SD=19,94\text{ml/min/1,73m}^2$ ) stieg Die IR für das Auftreten eines MACE stieg um 56 % ( $p=0,002$ ; IRR 0,44 [95%CI 0,26-0,74]) mit Abfall der  $eGFR$  um je 1 SD ( $SD=19,94\text{ml/min/1,73m}^2$ ). Mit zunehmendem Patientenalter bei der Transplantation erhöhte sich die IR um 5 % (IRR 1,049 [95%CI 1,01-1,09];  $p=0,025$ ) pro Altersjahr. Keine signifikanten Assoziationen ergaben sich zwischen dem Eintreten eines MACE, dem Serumkreatinin, der Kreatinin-basierten  $eGFR_{\text{MDRD4 re-expressed}}$  und  $eGFR_{\text{CKD EPI}}$  oder der Diagnose einer Abstoßungsreaktion.

Dies sind die ersten Belege dafür, dass Cystatin C und die  $eGFR_{\text{Cystatin C}}$  einen höheren Vorhersagewert für MACE auch bei nierentransplantierten Patienten haben, als Kreatinin und die Kreatinin-basierten  $eGFR$ s.

Welchen klinischen Stellenwert, oder welche Konsequenzen für Primär- oder Sekundärprophylaxe diese Ergebnisse haben, muss zukünftig in größeren Patientenkollektiven über längere Zeiträume beurteilt werden. Auch ist der pathophysiologische Zusammenhang von erhöhtem Cystatin C und einem kardiovaskulären Ereignissen noch nicht abschließend geklärt.

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Aktuelle Banff-Klassifikation 2009, modifiziert nach Sis et al (Sis et al., 2010)..	16
<b>Tab 2:</b> Stadien der Nierenfunktion anhand der GFR, modifiziert nach KDIGO (Wheeler und Becker, 2013) .....	18
<b>Tab. 3:</b> Deskription der erhobenen Parameter .....	43
<b>Tab. 4:</b> MACE-Arten .....	44
<b>Tab. 5:</b> Unbereinigte IR Anstiege MACE anhand der Nierenfunktionsparameter und Glomerulären Filtrationsraten .....	46
<b>Tab. 6:</b> Aufteilung nach Cystatin C Quartilen mit Schätzung der Inzidenzraten pro 1000 Personenjahre für MACE („stptime“), p-Werte errechnet mit „Mantel-Haenszel type method“ wobei jedes Quartil jeweils mit dem 1.Quartil verglichen wurde ..	53
<b>Tab. 7:</b> Aufteilung nach eGFR <sub>Cystatin C</sub> Quartilen mit Schätzung der Inzidenzraten pro 1000 Personenjahre für MACE („stptime“), p-Werte errechnet mit „Mantel-Haenszel type method“ wobei jedes Quartil jeweils mit dem 1.Quartil verglichen wurde.....	55
<b>Tab. 8:</b> Charakteristika entsprechend der Cystatin C Charakteristika in den jeweiligen Patientenjahren: PZ= Patientenzeit, Werte sind angegeben als Mittelwerte±SD für stetige Variablen und Prozentzahlen für kategoriale Variablen, p-Werte errechnet mit dem Spearman Test für monotone Trends .....	56
<b>Tab. 9:</b> Model 1 mit Cystatin C und Kreatinin, Multiple Regressionsanalyse nach dem Poisson Model unter Verwendung von GEE („generalized estimation equations“), banff_2_4=humorale oder zelluläre Abstoßungsreaktionen, banff_3=borderline-Abstoßungsreaktion, IRR=Inzidenzratenratio .....	61
<b>Tab. 10:</b> Model 2 mit eGFR <sub>Cystatin C</sub> und eGFR <sub>MDRD4 re-expressed</sub> , Multiple Regressionsanalyse nach dem Poisson Model unter Verwendung von GEE, banff_2_4=humorale oder zelluläre Abstoßungsreaktionen, banff_3=borderline-Abstoßungsreaktion, IRR=Inzidenzratenratio .....	62
<b>Tab. 11:</b> Model 2 mit GFR <sub>Cystatin C</sub> und GFR <sub>CKD EPI</sub> , Multiple Regressionsanalyse nach dem Poisson Model unter Verwendung von GEE, banff_2_4=humorale oder zelluläre Abstoßungsreaktionen, banff_3=borderline-Abstoßungsreaktion, IRR=Inzidenzratenratio.....	62

<b>Tab. 12: Unbereinigte und adjustierte Effekte auf MACE .....</b>	<b>65</b>
---	-----------

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Darstellung der steigenden Mortalität bei Dialysepatienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt im Vergleich zu denen ohne Myokardinfarkt, modifiziert nach Sarnak M J et al, Hypertension 2003 (Sarnak et al., 2003) .....	29
<b>Abb. 2:</b> Darstellung der gesteigerten kardiovaskulären Mortalität von Dialysepatienten (D) mit der Allgemeinbevölkerung (AB) und Nierentransplantierten in Abhängigkeit vom Patientenalter, modifiziert nach Sarnak M J et al, Hypertension 2003 (Sarnak et al., 2003) .....	30
<b>Abb. 3:</b> Geschlechterverteilung .....	36
<b>Abb. 4:</b> Altersverteilung in Gruppen bei Transplantation .....	37
<b>Abb. 5:</b> Aufteilung nach Cystatin C, Cystatin C>Median, Cystatin C≤Median. Der Median der Cystatin C Werte in unserer Population betrug 1,37 mg/l.....	47
<b>Abb. 6:</b> Aufteilung nach Serumkreatinin, Kreatinin>Median, Kreatinin≤Median. Der Median der in unserer Population erhobenen Kreatininwerte betrug 1,36 mg/dl. ....	48
<b>Abb. 7:</b> Aufteilung nach $eGFR_{Cystatin\ C}$ , Cystatin C $GFR < Median$ und Cystatin C $GFR \geq Median$ . Der Median der $eGFR_{Cystatin\ C}$ Werte betrug in unserer Stichprobe $52,73\text{ ml/min/1,73m}^2$ .....	49
<b>Abb. 8:</b> Aufteilung nach $eGFR_{MDRD4\ re-expressed}$ , $GFR_{MDRD4} < Median$ , $GFR_{MDRD4} \geq Median$ . Der Median der $eGFR_{MDRD4\ re-expressed}$ Werte betrug in unserer Stichprobe $46,68\text{ ml/min/1,73m}^2$ .....	50
<b>Abb. 9:</b> Aufteilung nach $eGFR_{CKD\ EPI}$ , $GFR_{CKD\ EPI} < Median$ und $GFR_{CKD\ EPI} \geq Median$ . Der Median der $eGFR_{CKD\ EPI}$ Werte betrug in unserer Stichprobe $53,75\text{ ml/min/1,73m}^2$ .....	51
<b>Abb. 10:</b> IR (Inzidenzrate) von MACE nach Cystatin C Quartilen.....	52
<b>Abb. 11:</b> IR von MACE nach Quartilen der $eGFR_{Cystatin\ C}$ .....	54

## 9. Anhang

Legende:

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
patid	Nummerierung der Patienten
dob	date of birth, Geburtsdatum
sex	0=Frau, 1= Mann
age	Alter in Jahren zum heutigen Zeitpunkt
tx date	Datum der Nierenstransplantation
tx_age	Alter bei Transplantation in Jahren
mace	major adverse cardiac event, 0= nicht eingetreten, 1= eingetreten
mace date	Tag des eingetretenen Ereignisses
mace type	Art des Ereignisses (STEMI, NSTEMI, interventionspflichtige KHK, Bypasspflichtige KHK, Tod autoptisch nachgewiesener kardialer Ursache)
death	0= nicht eingetreten während der Beobachtungszeit, 1= eingetreten
death_date	Todesdatum



<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
beobacht_end	Beobachtungsende als Datum, Ende bei Eintreten eines Endpunktes oder bei Fehlen von Daten, dann Datum der NTx plus Jahre der Beobachtung gerechnet, spätestens 31.05.2012
HD_PD	Hämodialyse/Peritonealdialyse 0= nicht wieder dialysepflichtig, 1= wieder dialysepflichtig
banff_2_4	histologisches Kriterium für Abstoßung, 2 ist antikörpervermittelte Abstoßung, 4 ist T-Zellvermittelte Abstoßung, 0= in keiner Biopsie nachgewiesen, 1= in mindestens einer Biopsie nachgewiesen
banff_3	histologisches Kriterium für Abstoßung, 3 ist Borderline-Abstoßung, 0 = in keiner Biopsie nachgewiesen, 1= in mindestens einer Biopsie nachgewiesen
cyst_x	Cystatinwert innerhalb des x-ten Jahres nach NTX gerechnet nach dem Tx-Datum, es wird jeweils der beste Wert aus jedem Jahr verwendet, Zahl hinter cyst gibt das Jahr nach NTX an
gfr	cyst_x GFR errechnet aus dem jeweiligen besten Cystatinwert des Jahres nach folgender Formel $=76,7 * (\text{Wert}^{-1,19})$
krea_x	Kreatininwert innerhalb des x-ten Jahres nach NTX gerechnet nach dem Tx-Datum, es wird jeweils der beste Wert vom Tag der besten Cystatinmessung aus jedem Jahr verwendet, Zahl hinter krea gibt das Jahr nach NTX an (Der Assay wurde adjustiert für die Kalibrierung mit Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie-Methode (IDMS) Die Kalibrierungsformel lautet $(\text{Kreatinin(Dade)} + 0,0399)/1,009$ . IDMS ist seit ersten Quartal 2009 in Benutzung, aller Werte von vorher mit dem vorstehenden Term adjustiert

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
gfr mdrd	eGFR errechnet aus dem jeweiligen Kreatininwert des Jahres nach MDRD-Formel re-expressed $175 \cdot (\text{Kreatininwert}/0,95)^{-1,154} \cdot (\text{Alter in Jahren})^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ [falls weiblich]}; 1,212 \text{ [falls schwarz]}; \text{sonst } 1)$
ckd_epi_	eGFR nach CKD_EPI Formel errechnet aus den jeweiligen Kreatininwerten
male	Geschlecht für CKD EPI Formel, 1= männlich, 0= weiblich
sex	Umrechnungsfaktor für das Geschlecht, der in MDRD-Formel einfließt 1= falls männlich, 0,742 falls weiblich
sexfactor	Geschlechtsfaktor für die CKD EPI Formel
white	Angabe der ethnischen Herkunft für die CKD EPI Formel

patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
1	29.04.1940	0	72	26.02.2000	59	0			0		26.02.2010	0	0
2	20.02.1928	1	84	07.03.2000	72	1	08.04.2009	NSTEMI	0		08.04.2009	0	0
3	07.09.1937	0	75	25.03.2000	62	1	30.11.2007	NSTEMI	1	27.11.2008	30.11.2007	0	1
4	13.11.1941	1	71	26.03.2000	58	1	07.07.2006	NSTEMI	1	15.07.2006	07.07.2006	0	0
5	30.05.1970	0	42	14.05.2000	29	0			0		14.05.2005	0	1
6	24.06.1965	0	47	22.05.2000	34	0			0		22.05.2011	0	0
7	02.09.1950	1	62	01.06.2000	49	0			0		01.06.2010	1	0
8	17.08.1967	0	45	14.06.2000	32	0			0		31.05.2012	0	0
9	18.12.1950	1	61	17.06.2000	49	0			0		31.05.2012	0	0
10	11.07.1948	1	64	24.08.2000	52	0			0		24.08.2010	0	1
11	02.03.1967	1	45	27.08.2000	33	1	29.04.2007	NSTEMI	1	29.07.2007	29.04.2007	0	1
12	14.08.1969	1	43	27.08.2000	31	0			0		31.05.2012	0	1
13	17.12.1938	0	73	16.10.2000	61	1	01.01.2009	Koro	1	27.04.2011	01.01.2009	1	1
14	28.07.1949	0	63	19.12.2000	51	0			0		19.12.2009	1	1
15	15.12.1935	1	76	25.02.2001	65	1	01.01.2008	Koro	0		01.01.2008	0	0
16	04.11.1970	0	42	03.05.2001	30	0			0		03.05.2012	0	0
17	23.02.1952	1	60	29.05.2001	49	0			0		29.05.2012	0	1
18	03.07.1942	1	70	03.06.2001	58	1	25.07.2005	sectio	1	25.07.2005	25.07.2005	1	1
19	21.12.1949	1	62	13.06.2001	51	1	15.05.2011	NSTEMI	0		15.05.2011	0	0
20	27.11.1952	1	60	18.06.2001	48	1	14.10.2005	NSTEMI	0		14.10.2005	0	1
21	27.08.1937	1	75	24.06.2001	63	1	01.11.2008	Koro	0		01.11.2008	0	0
22	21.08.1946	0	66	07.07.2001	54	0			0		07.07.2011	0	0
23	26.11.1953	1	59	12.07.2001	47	0			0		12.07.2011	0	0
24	22.03.1972	1	40	20.07.2001	29	0			0		20.07.2011	1	1
25	13.06.1963	1	49	11.08.2001	38	0			0		11.08.2010	0	1
26	25.07.1949	0	63	13.09.2001	52	0			0		13.09.2008	1	1
27	27.09.1959	0	53	15.09.2001	41	0			0		15.09.2005	0	0
28	10.11.1956	1	56	21.09.2001	44	0			0		21.09.2011	0	0
29	05.04.1954	0	58	16.10.2001	47	0			0		16.10.2011	1	1
30	25.02.1937	0	75	14.11.2001	64	0			0		14.11.2011	0	0

patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
31	17.05.1936	0	76	17.01.2002	65	0			0		31.05.2012	0	0
32	13.03.1940	0	72	08.03.2002	61	0			0		08.03.2005	0	0
33	01.10.1970	1	42	10.04.2002	31	0			0		10.04.2011	0	0
34	28.07.1935	1	77	17.04.2002	66	0			0		17.04.2011	0	0
35	02.06.1944	1	68	07.05.2002	57	1	01.01.2007	NSTEMI	1	10.05.2009	01.01.2007	1	0
36	03.08.1943	1	69	19.06.2002	58	0			0		19.06.2010	0	0
37	14.06.1947	1	65	28.06.2002	55	0			0		31.05.2012	0	1
38	14.07.1936	1	76	02.07.2002	65	0			0		31.05.2012	0	1
39	13.01.1941	0	71	09.09.2002	61	0			0		09.09.2007	1	0
40	17.07.1953	1	59	24.09.2002	49	0			0		31.05.2012	0	0
41	28.04.1942	1	70	02.10.2002	60	1	02.07.2004	Koro	0		02.07.2004	0	0
42	20.09.1972	0	40	27.10.2002	30	0			0		27.10.2010	0	0
43	22.04.1947	0	65	01.11.2002	55	0			0		01.11.2011	0	1
44	02.10.1964	1	48	16.11.2002	38	0			0		16.11.2011	0	1
45	23.04.1952	0	60	28.11.2002	50	0			0		28.11.2011	0	0
46	23.06.1949	1	63	11.12.2002	53	0			0		31.05.2012	0	0
47	10.01.1976	1	36	04.01.2003	26	0			0		04.01.2011	0	0
48	16.09.1972	1	40	01.02.2003	30	0			0		01.02.2007	1	1
49	29.06.1943	0	69	12.02.2003	59	0			0		12.02.2007	0	0
50	19.09.1940	1	72	18.03.2003	62	1	14.06.2009	NSTEMI	0		14.06.2009	1	1
51	10.03.1948	1	64	23.03.2003	55	0			0		23.03.2012	0	0
52	24.12.1955	0	56	25.03.2003	47	0			0		25.03.2012	0	0
53	15.02.1951	1	61	04.04.2003	52	0			0		04.04.2012	0	0
54	08.02.1936	1	76	04.05.2003	67	0			0		04.05.2005	0	0
55	23.02.1967	1	45	15.05.2003	36	0			0		15.05.2007	0	1
56	12.05.1952	0	60	16.07.2003	51	0			0		31.05.2012	0	1
57	14.02.1936	1	76	19.08.2003	67	0			0		01.10.2008	1	0
58	23.10.1944	1	68	19.09.2003	58	0			0		31.05.2012	0	0
59	24.07.1957	0	55	22.10.2003	46	0			0		22.10.2011	1	0
60	05.07.1976	0	36	06.11.2003	27	0			0		02.09.2009	1	0

patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
61	10.09.1971	1	41	08.11.2003	32	0			0		08.11.2009	0	0
62	20.11.1946	0	66	20.11.2003	56	0			0		20.11.2011	0	1
63	07.07.1962	0	50	07.12.2003	41	0			0		07.12.2011	0	1
64	05.01.1964	0	48	15.12.2003	39	0			0		15.12.2011	0	1
65	12.03.1976	1	36	30.12.2003	27	0			0		30.12.2011	0	1
66	11.02.1954	0	58	17.01.2004	49	0			0		17.01.2012	0	0
67	18.04.1970	0	42	21.01.2004	33	0			0		21.01.2012	0	1
68	01.03.1951	0	61	28.02.2004	52	1	14.10.2005	NSTEMI	0		14.10.2005	1	0
69	16.01.1944	0	68	01.03.2004	60	0			0		01.03.2011	1	0
70	15.07.1960	0	52	01.05.2004	43	0			1	01.01.2008	01.05.2007	1	0
71	07.01.1939	0	73	03.07.2004	65	0			0		03.07.2005	0	0
72	13.10.1941	0	71	03.07.2004	62	0			1	09.11.2007	03.07.2007	0	0
73	18.11.1954	0	58	02.08.2004	49	1	20.11.2004	NSTEMI	0		20.11.2004	1	1
74	28.07.1941	1	71	14.08.2004	63	0			0		14.08.2007	0	0
75	23.09.1966	0	46	08.09.2004	37	0			0		08.09.2011	0	0
76	25.01.1941	1	71	12.09.2004	63	0			0		12.09.2005	0	0
77	23.03.1977	0	35	06.10.2004	27	0			0		06.10.2007	0	1
78	07.05.1948	1	64	15.10.2004	56	0			0		15.10.2007	0	0
79	23.07.1979	0	33	03.11.2004	25	0			0		03.11.2009	0	1
80	17.05.1970	1	42	17.11.2004	34	0			0		17.11.2011	0	1
81	05.10.1948	1	64	05.01.2005	56	0			0		05.01.2012	0	0
82	01.07.1944	0	68	29.01.2005	60	0			0		29.01.2010	0	0
83	15.03.1958	1	54	09.02.2005	46	0			0		09.02.2011	0	0
84	16.04.1979	1	33	16.02.2005	25	0			0		16.02.2011	0	0
85	30.07.1942	1	70	19.03.2005	62	1	04.02.2011	NSTEMI	0		04.02.2011	0	0
86	05.09.1955	0	57	08.04.2005	49	0			0		08.04.2011	0	0
87	22.03.1969	1	43	21.04.2005	36	0			0		21.04.2011	0	0
88	24.01.1966	1	46	09.05.2005	39	0			0		09.05.2011	0	1
89	01.05.1952	0	60	12.05.2005	53	0			0		12.05.2011	0	1
90	05.10.1945	0	67	13.05.2005	59	0			0		13.05.2011	0	0

patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
91	15.08.1957	1	55	15.05.2005	47	0			0		15.05.2011	0	0
92	19.12.1948	1	63	24.05.2005	56	0			0		24.05.2011	0	0
93	23.11.1972	0	40	27.05.2005	32	1	26.10.2007	NSTEMI	0		26.10.2007	1	1
94	08.06.1962	1	50	17.06.2005	43	0			0		17.06.2008	0	1
95	29.05.1967	1	45	29.06.2005	38	0			0		29.06.2011	0	0
96	16.10.1937	1	75	13.07.2005	67	0			1	02.04.2010	02.04.2010	0	1
97	18.04.1966	1	46	19.07.2005	39	1	30.08.2007	NSTEMI	0		30.08.2007	1	1
98	10.06.1948	1	64	04.08.2005	57	0			0		04.08.2011	0	0
99	20.05.1947	1	65	09.08.2005	58	0			0		09.08.2008	0	0
100	15.07.1934	1	78	10.08.2005	71	0			0		10.08.2011	0	0
101	10.08.1940	1	72	12.08.2005	65	0			0		12.08.2007	0	0
102	24.09.1951	0	61	11.09.2005	53	0			0		11.09.2011	0	0
103	01.03.1951	0	61	12.10.2005	54	0			0		12.10.2009	1	0
105	16.04.1950	1	62	19.10.2005	55	0			0		19.10.2011	0	1
104	05.04.1982	0	30	19.10.2005	23	0			0		31.05.2012	0	0
106	25.05.1949	1	63	15.11.2005	56	0			0		31.05.2012	0	0
107	30.11.1940	0	71	25.11.2005	64	0			0		25.11.2007	0	0
108	25.03.1943	1	69	07.12.2005	62	0			0		07.12.2011	0	0
109	28.09.1950	1	62	12.12.2005	55	0			0		12.12.2009	0	1
110	15.02.1950	1	62	25.12.2005	55	0			0		25.12.2011	0	1
111	08.02.1940	0	72	29.12.2005	65	0			0		31.05.2012	0	0
112	17.06.1940	0	72	07.01.2006	65	0			0		07.01.2011	0	0
113	20.11.1953	0	59	11.01.2006	52	0			0		11.01.2010	0	0
114	05.04.1942	0	70	17.01.2006	63	0			0		17.01.2007	0	0
115	01.07.1963	0	49	31.01.2006	42	0			0		31.01.2012	0	1
117	18.01.1942	1	70	14.02.2006	64	1	23.07.2006	Koro	0		23.07.2006	0	0
116	14.06.1979	0	33	14.02.2006	26	0			0		14.02.2009	0	0
118	24.03.1954	1	58	25.02.2006	51	0			0		25.02.2008	1	0
119	24.06.1972	0	40	28.02.2006	33	0			0		28.02.2011	0	0
120	11.02.1946	0	66	14.03.2006	60	0			1	19.08.2008	14.03.2007	0	0

patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
121	12.05.1962	0	50	25.03.2006	43	0			0		21.03.2009	1	1
122	07.03.1958	1	54	25.03.2006	48	0			0		25.03.2011	1	0
123	12.01.1962	1	50	30.03.2006	44	0			0		30.03.2008	0	0
124	25.10.1971	0	41	03.05.2006	34	0			0		03.05.2011	0	0
125	18.12.1960	1	51	27.05.2006	45	0			0		27.05.2008	0	0
126	02.09.1951	0	61	20.07.2006	54	0			0		20.07.2009	0	0
127	18.09.1979	1	33	24.07.2006	26	0			0		24.07.2010	0	1
128	03.05.1967	1	45	08.08.2006	39	0			0		08.08.2011	0	0
129	01.10.1949	1	63	09.08.2006	56	0			0		09.08.2011	0	0
130	04.05.1940	0	72	26.08.2006	66	1	27.09.2006	NSTEMI	0		27.09.2006	0	0
131	05.05.1962	1	50	28.09.2006	44	0			0		28.09.2010	0	0
132	17.12.1945	1	66	08.12.2006	60	0			0		08.12.2010	0	0
133	29.11.1963	0	49	24.02.2007	43	0			1	28.09.2009	10.08.2009	1	0
134	25.04.1954	0	58	26.02.2007	52	0			0		26.02.2011	0	0
135	21.03.1965	0	47	27.02.2007	41	0			0		27.02.2012	0	0
136	01.08.1945	1	67	27.02.2007	61	0			0		27.02.2011	0	1
137	02.12.1968	1	43	13.03.2007	38	0			0		13.03.2011	0	0
138	30.03.1952	1	60	27.03.2007	54	0			0		29.11.2011	1	1
139	13.03.1956	0	56	28.03.2007	51	1	14.05.2010	NSTEMI	1	01.09.2010	14.05.2010	1	0
140	21.04.1949	1	63	02.05.2007	58	1	05.02.2009	NSTEMI	0		05.02.2009	0	0
141	27.06.1960	0	52	04.05.2007	46	0			0		04.05.2011	0	0
143	26.03.1966	1	46	12.05.2007	41	0			0		12.05.2010	0	0
142	18.02.1946	1	66	12.05.2007	61	0			0		12.05.2008	1	0
144	31.01.1966	0	46	02.06.2007	41	0			0		02.06.2009	0	0
145	07.08.1966	1	46	21.06.2007	40	0			0		21.06.2008	0	0
146	21.03.1961	1	51	26.06.2007	46	0			0		26.06.2011	0	0
147	01.08.1977	0	35	03.07.2007	29	0			0		31.05.2012	0	0
148	26.07.1961	1	51	10.07.2007	45	0			0		10.07.2011	0	0
149	15.05.1973	1	39	18.07.2007	34	0			0		31.05.2012	0	0
150	01.01.1954	0	58	20.07.2007	53	0			0		20.07.2008	0	0

patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
151	03.02.1932	1	80	22.07.2007	75	0			1	04.11.2007	22.07.2008	0	0
152	30.05.1953	1	59	01.09.2007	54	0			0		01.09.2011	0	1
153	07.09.1964	1	48	05.09.2007	42	0			0		05.09.2009	0	1
154	09.09.1949	0	63	09.09.2007	57	0			1	17.03.2009	09.09.2009	0	0
155	01.09.1975	0	37	28.09.2007	32	0			0		28.09.2011	0	1
156	21.05.1964	0	48	02.10.2007	43	0			0		30.06.2010	1	1
157	10.04.1964	0	48	11.10.2007	43	0			0		11.10.2011	0	0
158	28.10.1982	0	30	15.10.2007	24	0			0		15.10.2011	0	1
159	07.01.1960	1	52	26.10.2007	47	0			0		31.05.2012	0	1
160	25.05.1936	0	76	14.11.2007	71	0			0		14.11.2009	0	0
161	08.07.1940	0	72	16.11.2007	67	0			0		31.05.2012	0	0
162	31.07.1934	0	78	16.11.2007	73	0			0		16.11.2011	0	0
163	28.08.1940	0	72	22.11.2007	67	0			0		22.11.2009	0	0
164	11.12.1937	0	74	02.12.2007	69	0			0		31.05.2012	0	0
165	16.11.1959	1	53	16.01.2008	48	0			0		16.01.2009	0	1
167	14.06.1988	1	24	31.01.2008	19	0			0		24.09.2009	1	1
166	16.10.1970	1	42	31.01.2008	37	0			0		31.01.2011	0	1
168	30.03.1940	1	72	01.02.2008	67	1	29.03.2008	NSTEMI	0		29.03.2008	0	0
169	06.11.1950	1	62	23.02.2008	57	0			0		31.05.2012	0	0
170	08.09.1963	1	49	18.03.2008	44	0			0		31.05.2012	0	1
171	24.01.1943	1	69	16.04.2008	65	0			1	10.07.2009	10.07.2009	0	1
172	19.04.1938	1	74	19.04.2008	70	0			0		19.04.2012	0	0
173	25.02.1969	1	43	22.04.2008	39	0			0		22.04.2010	1	0
174	23.12.1948	0	63	30.04.2008	59	0			0		30.04.2012	0	0
175	23.06.1951	1	61	09.05.2008	56	0			0		09.05.2012	0	1
177	07.11.1946	1	66	17.05.2008	61	0			0		17.05.2012	0	0
176	07.03.1966	0	46	17.05.2008	42	1	11.11.2010	STEMI	0		11.11.2010	0	0
178	26.05.1946	0	66	24.05.2008	61	0			0		24.05.2010	0	0
179	30.12.1961	1	50	27.05.2008	46	0			0		27.05.2012	0	1
180	10.03.1943	1	69	13.06.2008	65	0			0		13.06.2009	0	1



patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
181	31.10.1977	1	35	26.06.2008	30	0			0		26.06.2011	0	1
182	19.04.1952	1	60	06.07.2008	56	0			0		31.05.2012	0	0
183	03.07.1956	1	56	25.07.2008	52	0			0		25.07.2009	0	0
184	12.12.1948	1	63	08.08.2008	59	0			0		31.05.2012	0	1
185	02.08.1963	0	49	30.08.2008	45	0			0		31.05.2012	0	0
186	25.09.1976	0	36	19.09.2008	31	0			0		19.09.2010	1	1
187	12.03.1962	1	50	12.10.2008	46	0			0		31.05.2012	0	0
188	25.09.1938	0	74	15.10.2008	70	0			0		31.05.2012	0	0
189	30.06.1962	0	50	18.10.2008	46	0			0		31.05.2012	0	0
190	25.08.1938	1	74	27.11.2008	70	0			0		31.05.2012	0	0
191	16.10.1958	0	54	10.12.2008	50	0			0		31.05.2012	0	1
192	14.07.1943	0	69	14.12.2008	65	0			0		31.05.2012	0	1
193	10.10.1964	1	48	05.02.2009	44	1	23.03.2009	NSTEMI	0		23.03.2009	0	0
196	07.01.1969	0	43	17.02.2009	40	0			0		17.02.2012	0	0
197	15.03.1965	1	47	18.02.2009	43	0			0		18.02.2012	0	0
198	28.04.1966	1	46	21.02.2009	42	0			0		21.02.2012	0	0
199	28.11.1949	0	63	22.02.2009	59	0			0		22.02.2012	0	0
200	14.01.1957	0	55	23.02.2009	52	0			0		23.02.2010	1	1
202	30.06.1942	0	70	25.02.2009	66	1	26.01.2010	NSTEMI	1	05.02.2010	26.01.2010	1	1
201	15.09.1952	1	60	25.02.2009	56	0			0		25.02.2012	0	1
204	07.01.1944	1	68	27.02.2009	65	0			0		27.02.2012	0	0
203	22.01.1944	1	68	27.02.2009	65	0			0		27.02.2012	0	1
205	12.03.1975	1	37	10.03.2009	33	0			0		10.03.2012	0	1
206	17.05.1942	1	70	19.03.2009	66	1	03.11.2009	STEMI	1	03.07.2010	03.11.2009	1	0
207	15.11.1939	0	73	26.03.2009	69	0			0		26.03.2010	0	0
208	02.06.1938	0	74	26.03.2009	70	0			0		26.03.2010	0	1
209	16.11.1965	1	47	01.04.2009	43	0			0		01.04.2012	0	0
210	26.06.1962	1	50	16.04.2009	46	0			0		16.04.2012	0	1
211	28.10.1973	0	39	01.05.2009	35	0			0		01.05.2012	0	0
212	28.10.1952	0	60	12.05.2009	56	0			0		12.05.2012	0	0

patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
213	29.10.1964	0	48	23.05.2009	44	0			0		23.05.2012	0	0
214	26.08.1954	1	58	05.06.2009	54	0			0		31.05.2012	0	0
215	14.02.1959	1	53	07.06.2009	50	0			0		31.05.2012	0	0
216	26.12.1958	0	53	09.06.2009	50	0			0		31.05.2012	0	0
217	12.09.1984	1	28	24.06.2009	24	1	27.10.2009	NSTEMI	0		27.10.2009	1	0
218	20.02.1967	1	45	01.07.2009	42	0			0		31.05.2012	0	0
219	18.02.1947	0	65	27.07.2009	62	0			0		31.05.2012	0	0
220	16.05.1943	1	69	16.08.2009	66	0			0		27.07.2010	0	0
221	17.06.1938	1	74	16.08.2009	71	0			0		16.08.2010	0	1
222	22.11.1958	1	54	16.09.2009	50	0			0		31.05.2012	0	0
223	11.10.1956	1	56	02.10.2009	52	0			0		02.10.2010	1	0
224	16.04.1970	0	42	08.10.2009	39	0			0		31.05.2012	0	0
225	29.04.1952	1	60	19.10.2009	57	1	20.03.2010	NSTEMI	1	25.03.2010	20.03.2010	0	1
226	24.01.1948	1	64	24.10.2009	61	0			0		24.10.2010	0	1
227	20.08.1963	1	49	10.11.2009	46	0			0		31.05.2012	0	0
228	12.07.1963	0	49	17.11.2009	46	0			0		31.05.2012	0	1
229	16.05.1962	1	50	10.12.2009	47	0			0		31.05.2012	0	0
230	11.11.1953	1	59	08.01.2010	56	0			0		31.05.2012	0	0
231	04.04.1951	1	61	14.01.2010	58	0			0		14.01.2011	0	0
232	21.08.1970	1	42	17.01.2010	39	0			0		17.01.2011	0	1
233	06.05.1958	1	54	29.01.2010	51	0			0		29.01.2012	0	0
235	11.07.1943	1	69	06.02.2010	66	0			1	15.04.2010	15.04.2010	0	0
234	25.09.1940	0	72	06.02.2010	69	0			0		06.02.2012	0	0
237	02.04.1969	0	43	09.02.2010	40	0			0		09.02.2012	0	0
238	19.05.1962	1	50	23.03.2010	47	0			0		23.03.2012	0	0
239	13.01.1954	1	58	04.04.2010	56	0			0		04.04.2012	0	0
240	14.11.1949	0	63	19.04.2010	60	0			0		19.04.2012	0	0
241	16.02.1934	1	78	25.04.2010	76	1	08.12.2010	NSTEMI	0		08.12.2010	0	0
242	27.04.1955	0	57	28.05.2010	55	0			0		28.05.2012	0	0
243	01.04.1982	1	30	08.06.2010	28	0			0		31.05.2012	0	0

patid	dob	sex	age	tx_date	tx_age	mace	mace_date	mace_type	death	death_date	beobacht_end	hd_pd	banff_2_4
244	01.01.1965	1	47	15.07.2010	45	0			0		31.05.2012	0	0
245	12.06.1963	1	49	20.07.2010	47	0			0		31.05.2012	0	0
246	02.11.1946	0	66	03.08.2010	63	0			0		31.05.2012	0	0
247	27.12.1961	0	50	10.08.2010	48	0			0		31.05.2012	0	0
248	09.04.1974	0	38	27.08.2010	36	0			0		31.05.2012	0	0
249	23.03.1957	1	55	07.09.2010	53	0			0		31.05.2012	0	0
250	12.04.1961	1	51	05.10.2010	49	0			0		31.05.2012	0	1
252	11.06.1936	1	76	30.10.2010	74	1	05.01.2011	NSTEMI	1	24.02.2011	05.01.2011	1	0
251	23.10.1938	0	74	30.10.2010	72	0			0		31.05.2012	0	0
253	17.11.1963	1	49	04.11.2010	46	0			0		31.05.2012	0	0
254	02.07.1945	1	67	23.11.2010	65	1	02.02.2011	NSTEMI	0		02.02.2011	0	0
255	19.01.1974	0	38	29.11.2010	36	0			0		29.11.2011	0	0
256	01.05.1950	1	62	09.12.2010	60	0			0		09.12.2011	0	0
258	03.03.1948	1	64	07.01.2011	62	1	10.12.2011	NSTEMI	0		10.12.2011	0	0
259	03.08.1952	0	60	12.01.2011	58	0			1	01.02.2011	01.02.2011	0	0
260	25.05.1959	1	53	20.01.2011	51	0			0		20.01.2012	0	0
261	05.07.1959	1	53	20.01.2011	51	0			0		20.01.2012	0	0
262	05.04.1948	0	64	29.01.2011	62	0			0		29.01.2012	0	0
263	31.07.1963	0	49	02.02.2011	47	0			0		02.02.2012	0	1
264	01.01.1944	1	68	21.03.2011	67	0			0			1	0
265	02.08.1972	1	40	21.04.2011	38	0			0		21.04.2012	0	0
266	02.08.1949	1	63	26.04.2011	61	0			0		26.04.2012	0	0
267	26.06.1957	1	55	10.05.2011	53	0			0		10.05.2012	0	0
268	27.10.1948	1	64	13.05.2011	62	0			1	07.10.2011	27.09.2011	1	0
269	02.02.1977	0	35	19.05.2011	34	0			0		19.05.2012	0	1

patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
1	1					2,35	2,15			2,12	3,23				
2	0					2,75		2,21	2,09	1,44					
3	0					3,15		2,38	2,47						
4	1					2,15									
5	1					1,47									
6	1					3,58			2,64	2,37	2,07	2,45			
7	1					1,96		1,78		1,70	1,81				
8	0					1,20		1,07	0,96		0,99	0,76	0,82		
9	0					1,33		1,19		1,18	0,95	0,98	0,95		
10	0										0,88				
11	0					3,12									
12	1							1,60	1,30	1,40	1,46	1,44	1,52		
13	0					3,32		3,54							
14	0					1,76		2,83		2,22					
15	0						1,14								
16	1				2,47		2,39	2,03	2,32	2,46	2,48	2,33			
17	0					1,36				1,28	1,37	1,34			
18	1			5,41											
19	1				1,86		2,01		1,99	2,35	2,00				
20	1			3,75	2,75										
21	0			1,70	1,60		1,64	1,38	1,18						
22	0				1,42		1,12		1,16	1,19	0,95				
23	0				1,34		1,23		1,07	1,01	0,97				
24	1				3,33			1,80	2,36	2,20	2,54				
25	0								1,27	1,24					
26	1				1,86		2,58	2,59							
27	0				1,77										
28	0			1,21	1,36		0,98		1,02	0,99	0,93				
29	1			1,81	1,65		1,37		1,11	1,14	1,22				
30	0				2,04		1,87	1,58	1,74	1,80	1,86				

patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
31	0					1,57			1,73	1,70	1,58	1,94			
32	0			1,76											
33	0				0,95	1,08	1,08	1,08	1,18	1,20					
34	0			1,26		0,94		0,75	0,86	0,93					
35	0			1,69											
36	0			1,90	1,46	1,55		1,26	1,21						
37	1							1,13	1,05	1,05	1,09				
38	0				1,88					2,56	3,37				
39	0			1,50		1,69									
40	1		1,23	1,19					1,12	1,26	1,32				59,95
41	1		2,54												25,30
42	0			1,24		0,93		0,81	0,90						
43	0			2,82	2,06	2,14	1,68	1,77	1,49	1,42					
44	1					1,14	1,29	1,35	1,34	1,07					
45	1			1,53		1,01		0,99	1,06	1,08					
46	1			1,48				1,07	1,36	1,21	1,15				
47	1		1,66		1,51	1,24	1,15	1,13	1,18						41,96
48	1	2,34	2,41		2,57									27,89	26,93
49	0		2,34		2,07										27,89
50	1		1,84				3,82								37,12
51	0		1,22				1,04			1,19					60,54
52	0		1,61		1,33		1,16	1,15	1,14	1,18					43,52
53	0		1,37	1,35	1,33		1,13	1,23	1,30	1,22					52,73
54	0		3,19												19,29
55	1		3,35		2,71										18,20
56	0						1,75	2,03	2,07	2,53					
57	1	6,16			3,57									8,81	
58	1	1,73	1,76		1,73				2,10	1,51				39,95	39,14
59	0					1,25	1,13	1,33	1,08						
60	0		3,27		3,65	3,70	3,43								18,73

patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
61	1		3,06	2,23	1,95		1,99								20,27
62	0	1,72	1,63	1,60	1,31	1,23	1,24	1,30	1,34					40,23	42,88
63	0		1,14	1,95	1,11	1,21	1,13	1,34	1,30						65,63
64	1		1,41		1,29		1,16		1,43						50,96
65	0		2,07	1,87	1,98	1,45	1,45	1,53	1,60						32,27
66	0	1,16					0,99	1,19	1,20					64,28	
67	0	2,10	1,68	2,95				1,27	1,21					31,72	41,37
68	0														
69	0	2,03	1,23	1,20	0,94	1,12	0,98	0,93						33,03	59,95
70	0	1,43		1,34										50,11	
71	0	4,91												11,55	
72	1	2,88		2,95										21,78	
73	1	2,82												22,34	
74	0		2,50	2,96											25,78
75	0	1,09		1,18	1,25		1,07	1,09						69,22	
76	0	1,87												36,42	
77	1	1,48		2,23										48,10	
78	0	2,30	2,44	2,21										28,47	26,53
79	0	0,75	1,04	1,26	0,81	0,76								108,01	73,20
80	1	2,42		1,83	1,63	1,52	1,46	1,33						26,80	
81	0	1,17		1,00	1,21	0,99	1,05	1,08						63,63	
82	0	2,63	1,74		1,53	1,62								24,27	39,68
83	0	1,59	1,25			1,11	1,19							44,17	58,81
84	0	1,72	1,25	1,27		2,37	1,85							40,23	58,81
85	1	2,04	1,57	1,46	1,38	1,44	1,27							32,83	44,84
86	0	1,36	1,14	0,92	0,99	0,91	0,88							53,20	65,63
87	0	1,21		1,07	1,07	0,87	0,83							61,13	
88	1	1,67	2,19	2,01	1,77	1,76	1,84							41,66	30,18
89	0	1,72	1,26		1,60	1,50	1,32							40,23	58,26
90	0	2,01	1,86		1,96	2,23	2,08							33,42	36,65

patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
91	0	2,01	1,58	1,42	1,38	1,27	1,22							33,42	44,50
92	1				1,29	1,22	1,41								
93	0	2,74			4,72									23,11	
94	0	2,18	2,21	2,11										30,34	29,85
95	0	1,43	1,35	1,26		1,31	1,39							50,11	53,67
96	0	1,43	1,76	1,57	1,67									50,11	39,14
97	1	2,01												33,42	
98	0	1,77	1,52	1,49	1,10	1,15	1,24							38,88	46,60
99	0	2,08	1,65	1,26										32,08	42,27
100	0	1,25	1,10	1,13	1,04	0,98	0,98							58,81	68,48
101	1	2,07	1,56											32,27	45,18
102	0	2,24	1,76		1,70	1,25	1,05							29,38	39,14
103	1		2,08	2,80	3,07										32,08
105	1	3,87	3,32	3,66	2,83	3,22	4,50							15,33	18,39
104	0	1,00	1,00	0,95	1,05	0,85	0,81	0,84						76,70	76,70
106	0	1,91	1,40	1,55	1,44	1,50	1,32	1,31						35,51	51,39
107	0	1,50	1,26											47,34	58,26
108	0				0,95	0,88	0,94								
109	0		1,65	1,60											42,27
110	0	1,99	1,56	1,39	1,05	1,12	1,22							33,82	45,18
111	0		1,17		0,95	0,87	0,89	0,89							63,63
112	1	2,61	2,51	1,66	1,47	1,52								24,49	25,66
113	0				1,76										
114	0	1,49												47,72	
115	1	1,33		1,10	1,29	1,10	1,22							54,63	
117	0	1,65			1,32									42,27	
116	0	1,85	0,96	1,02										36,89	80,52
118	1	2,55	2,82											25,18	22,34
119	1	0,95	0,87	0,80	0,80	0,68								81,53	90,52
120	0	1,88												36,19	

patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
121	1	1,19	1,14	2,15										62,36	65,63
122	0	1,59	1,47		1,08	0,96								44,17	48,49
123	1	1,11	0,98											67,74	78,57
124	0	0,87	1,13	0,81	0,85	0,71								90,52	66,32
125	0	1,86	1,57											36,65	44,84
126	0	1,89	2,08	2,41										35,96	32,08
127	0	1,54	1,60	1,24	1,37									45,88	43,84
128	0	1,10	1,17	1,14		2,09								68,48	63,63
129	0	1,35		1,11	1,05	1,13								53,67	
130	1	3,07												20,19	
131	0	1,74	1,24	0,91	0,97									39,68	59,38
132	1	1,09	1,01	1,11	1,19									69,22	75,80
133	1	2,03		2,59										33,03	
134	0		0,88	0,80	0,77										89,30
135	1	1,09		1,00	1,11	1,25								69,22	
136	0	1,85	1,16	1,09	1,18									36,89	64,28
137	0	1,19	1,28	1,93	1,15									62,36	57,18
138	0	1,17	1,23	1,10										63,63	59,95
139	0	1,36	1,59	1,26										53,20	44,17
140	1	1,76												39,14	
141	0			1,39	1,28										
143	0	1,83	1,52	1,33										37,37	46,60
142	1	1,83												37,37	
144	0	1,83	1,28											37,37	57,18
145	1	1,70												40,79	
146	0	1,20	1,07	1,15	1,17									61,74	70,77
147	0		0,88	0,89	1,15	1,12									89,30
148	0	1,31			1,14									55,62	
149	0	1,26	1,15	0,89	1,05	0,95								58,26	64,95
150	0	2,35												27,75	



patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
151	0	3,92												15,09	
152	1	1,67	1,41	1,40	1,45									41,66	50,96
153	0	1,23	1,02											59,95	74,91
154	0	0,90	0,84											86,95	94,39
155	0	1,57		3,78	2,19									44,84	
156	1	2,71	2,55	2,69										23,42	25,18
157	0	0,94	1,76	1,58	1,90									82,56	39,14
158	0	1,47	0,88	0,95	0,98									48,49	89,30
159	1	1,83	1,47	1,28	1,17	1,27								37,37	48,49
160	0	0,97	1,23											79,53	59,95
161	0	1,38	1,14	1,01	1,11	1,18								52,28	65,63
162	0	2,72	1,31	1,44	1,51									23,32	55,62
163	0	1,50	1,26											47,34	58,26
164	0	1,89	1,33	1,46	1,76	1,80								35,96	54,63
165	0	1,53												46,24	
167	0	1,41	1,37											50,96	52,73
166	0	1,13	0,99	0,95										66,32	77,62
168	0	3,92												15,09	
169	1	1,63	1,56	1,28	1,22	1,19								42,88	45,18
170	1		1,25	1,37	1,18	1,23									58,81
171	1	2,89												21,69	
172	0	3,19	2,93	3,92	3,88									19,29	21,34
173	0	1,86	2,08											36,65	32,08
174	0	0,99	0,95	1,01	1,20									77,62	81,53
175	1	2,60	1,56	1,62	2,58									24,60	45,18
177	0	1,23	1,17	1,17	1,27									59,95	63,63
176	0	1,20	1,22											61,74	60,54
178	0	1,50	1,53											47,34	46,24
179	1	1,65	1,62	2,16	2,27									42,27	43,20
180	0	2,32												28,18	

patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
181	1	1,92	1,45	1,60										35,29	49,29
182	0	1,31	1,69		1,34									55,62	41,08
183	0	1,11												67,74	
184	0	1,32	1,25	1,15	1,14									55,12	58,81
185	0	1,45	1,42	1,59	1,65									49,29	50,53
186	1	2,12	3,32											31,37	18,39
187	0	1,22	1,03	1,00	0,99									60,54	74,05
188	0	1,47	1,23	1,25	1,11									48,49	59,95
189	0	1,62	1,88	1,88	1,84									43,20	36,19
190	0	1,49	1,52	1,48	1,51									47,72	46,60
191	0	1,29	1,15	1,32	1,37									56,65	64,95
192	0	1,68	1,47	1,37	1,75									41,37	48,49
193	0	3,90												15,19	
196	0	0,86	0,84	0,82										91,78	94,39
197	0	1,09	1,08	1,11										69,22	69,99
198	0	1,38	1,71	3,36										52,28	40,51
199	1	1,02	0,87	0,82										74,91	90,52
200	0	1,60												43,84	
202	0	1,88												36,19	
201	1	1,42	1,77	1,68										50,53	38,88
204	1	1,34	1,14	1,13										54,14	65,63
203	1	1,63	1,85	1,74										42,88	36,89
205	0	1,25	1,30	1,31										58,81	56,13
206	0	1,45												49,29	
207	0	2,05												32,64	
208	0	1,73												39,95	
209	1	1,41	1,42	1,75										50,96	50,53
210	0	1,48	2,76	1,46										48,10	22,91
211	0	1,04	0,88	0,83										73,20	89,30
212	0	1,48	1,46	1,22										48,10	48,89

patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
213	0	1,31	1,22	1,24										55,62	60,54
214	0	1,28	1,29	1,41										57,18	56,65
215	0	1,95	1,75	1,73										34,65	39,41
216	0	1,06	0,99	1,04										71,56	77,62
217	1	1,81												37,86	
218	0	1,20	1,23	1,26										61,74	59,95
219	0	0,98	0,93	0,96										78,57	83,62
220	1	1,79												38,36	
221	1	2,06												32,46	
222	0	1,42	1,34	1,47										50,53	54,14
223	1	2,69												23,63	
224	0	1,36	1,30	1,56										53,20	56,13
225	1	1,76												39,14	
226	0	1,52												46,60	
227	0	1,43	1,32	1,22										50,11	55,12
228	1	1,22	1,90	1,78										60,54	35,73
229	0	1,47	1,56	1,44										48,49	45,18
230	0	1,21	1,29	1,33										61,13	56,65
231	1	2,42												26,80	
232	0	1,57												44,84	
233	1	1,68	1,66											41,37	41,96
235	0	1,34												54,14	
234	0	1,05	1,26											72,37	58,26
237	1	1,61	1,30											43,52	56,13
238	0	1,55	1,74											45,53	39,68
239	0	1,01	0,91											75,80	85,81
240	0	1,13	1,10											66,32	68,48
241	0	1,86	1,73											36,65	39,95
242	0	1,20	1,37											61,74	52,73
243	0	1,06	1,19											71,56	62,36

patid	banff_3	cyst_1	cyst_2	cyst_3	cyst_4	cyst_5	cyst_6	cyst_7	cyst_8	cyst_9	cyst_10	cyst_11	cyst_12	gfr_cyst_1	gfr_cyst_2
244	0	0,95	1,09											81,53	69,22
245	0	1,05	0,94											72,37	82,56
246	1	1,22	1,23											60,54	59,95
247	0	3,57	3,60											16,87	16,70
248	0	1,34	2,19											54,14	30,18
249	0	1,76	1,63											39,14	42,88
250	0	1,86	1,36											36,65	53,20
252	0	1,32												55,12	
251	1	1,58	1,39											44,50	51,83
253	0	1,23	1,53											59,95	46,24
254	0	0,97												79,53	
255	0	1,20												61,74	
256	0	1,90												35,73	
258	0	1,50												47,34	
259	0														
260	0	0,75												108,01	
261	0	0,80												100,03	
262	0	0,94												82,56	
263	1	2,23												29,53	
264	0														
265	1	1,26												58,26	
266	1	1,25												58,81	
267	0	1,02												74,91	
268	0	2,16												30,68	
269	1	1,84												37,12	

patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
1			27,75	30,85			31,37	19,00		
2			23,01		29,85	31,90	49,70			
3			19,58		27,33	26,15				
4			30,85							
5			48,49							
6			16,81			24,16	27,47	32,27	26,41	
7			34,44		38,62		40,79	37,86		
8			61,74		70,77	80,52		77,62	106,32	97,13
9			54,63		62,36		62,99	81,53	78,57	81,53
10								89,30		
11			19,80							
12					43,84	56,13	51,39	48,89	49,70	46,60
13			18,39		17,04					
14			39,14		22,24		29,69			
15				65,63						
16		26,15		27,20	33,03	28,18	26,28	26,03	28,03	
17			53,20				57,18	52,73	54,14	
18	10,29									
19		36,65		33,42		33,82	27,75	33,62		
20	15,91	23,01								
21	40,79	43,84		42,57	52,28	62,99				
22		50,53		67,02		64,28	62,36	81,53		
23		54,14		59,95		70,77	75,80	79,53		
24		18,33			38,11	27,61	30,01	25,30		
25						57,71	59,38			
26		36,65		24,83	24,72					
27		38,88								
28	61,13	53,20		78,57		74,91	77,62	83,62		
29	37,86	42,27		52,73		67,74	65,63	60,54		

patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
30		32,83		36,42	44,50	39,68	38,11	36,65		
31			44,84			39,95	40,79	44,50	34,86	
32	39,14									
33		81,53	69,99	69,99	69,99	62,99	61,74			
34	58,26		82,56		108,01	91,78	83,62			
35	41,08									
36	35,73	48,89	45,53		58,26	61,13				
37					66,32	72,37	72,37	69,22		
38		36,19					25,06	18,07		
39	47,34		41,08							
40	62,36					67,02	58,26	55,12		
41										
42	59,38		83,62		98,56	86,95				
43	22,34	32,46	31,02	41,37	38,88	47,72	50,53			
44			65,63	56,65	53,67	54,14	70,77			
45	46,24		75,80		77,62	71,56	69,99			
46	48,10				70,77	53,20	61,13	64,95		
47		46,97	59,38	64,95	66,32	62,99				
48		24,94								
49		32,27								
50				15,56						
51				73,20			62,36			
52		54,63		64,28	64,95	65,63	62,99			
53	53,67	54,63		66,32	59,95	56,13	60,54			
54										
55		23,42								
56				39,41	33,03	32,27	25,41			
57		16,87								
58		39,95				31,72	46,97			
59			58,81	66,32	54,63	69,99				

patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
60		16,43	16,17	17,69						
61	29,53	34,65		33,82						
62	43,84	55,62	59,95	59,38	56,13	54,14				
63	34,65	67,74	61,13	66,32	54,14	56,13				
64		56,65		64,28		50,11				
65	36,42	34,02	49,29	49,29	46,24	43,84				
66				77,62	62,36	61,74				
67	21,17				57,71	61,13				
68										
69	61,74	82,56	67,02	78,57	83,62					
70	54,14									
71										
72	21,17									
73										
74	21,08									
75	62,99	58,81		70,77	69,22					
76										
77	29,53									
78	29,85									
79	58,26	98,56	106,32							
80	37,37	42,88	46,60	48,89	54,63					
81	76,70	61,13	77,62	72,37	69,99					
82		46,24	43,20							
83			67,74	62,36						
84	57,71		27,47	36,89						
85	48,89	52,28	49,70	57,71						
86	84,70	77,62	85,81	89,30						
87	70,77	70,77	90,52	95,74						
88	33,42	38,88	39,14	37,12						
89		43,84	47,34	55,12						

patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
90		34,44	29,53	32,08						
91	50,53	52,28	57,71	60,54						
92		56,65	60,54	50,96						
93		12,10								
94	31,54									
95	58,26		55,62	51,83						
96	44,84	41,66								
97										
98	47,72	68,48	64,95	59,38						
99	58,26									
100	66,32	73,20	78,57	78,57						
101										
102		40,79	58,81	72,37						
103	22,53	20,19								
105	16,38	22,24	19,07	12,81						
104	81,53	72,37	93,07	98,56	94,39					
106	45,53	49,70	47,34	55,12	55,62					
107										
108		81,53	89,30	82,56						
109	43,84									
110	51,83	72,37	67,02	60,54						
111		81,53	90,52	88,11	88,11					
112	41,96	48,49	46,60							
113		39,14								
114										
115	68,48	56,65	68,48	60,54						
117		55,12								
116	74,91									
118										
119	100,03	100,03	121,37							



patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
120										
121	30,85									
122		69,99	80,52							
123										
124	98,56	93,07	115,29							
125										
126	26,93									
127	59,38	52,73								
128	65,63		31,90							
129	67,74	72,37	66,32							
130										
131	85,81	79,53								
132	67,74	62,36								
133	24,72									
134	100,03	104,68								
135	76,70	67,74	58,81							
136	69,22	62,99								
137	35,07	64,95								
138	68,48									
139	58,26									
140										
141	51,83	57,18								
143	54,63									
142										
144										
145										
146	64,95	63,63								
147	88,11	64,95	67,02							
148		65,63								
149	88,11	72,37	81,53							

patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
150										
151										
152	51,39	49,29								
153										
154										
155	15,76	30,18								
156	23,63									
157	44,50	35,73								
158	81,53	78,57								
159	57,18	63,63	57,71							
160										
161	75,80	67,74	62,99							
162	49,70	46,97								
163										
164	48,89	39,14	38,11							
165										
167										
166	81,53									
168										
169	57,18	60,54	62,36							
170	52,73	62,99	59,95							
171										
172	15,09	15,28								
173										
174	75,80	61,74								
175	43,20	24,83								
177	63,63	57,71								
176										
178										
179	30,68	28,92								

patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
180										
181	43,84									
182		54,14								
183										
184	64,95	65,63								
185	44,17	42,27								
186										
187	76,70	77,62								
188	58,81	67,74								
189	36,19	37,12								
190	48,10	46,97								
191	55,12	52,73								
192	52,73	39,41								
193										
196	97,13									
197	67,74									
198	18,13									
199	97,13									
200										
202										
201	41,37									
204	66,32									
203	39,68									
205	55,62									
206										
207										
208										
209	39,41									
210	48,89									
211	95,74									

patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
212	60,54									
213	59,38									
214	50,96									
215	39,95									
216	73,20									
217										
218	58,26									
219	80,52									
220										
221										
222	48,49									
223										
224	45,18									
225										
226										
227	60,54									
228	38,62									
229	49,70									
230	54,63									
231										
232										
233										
235										
234										
237										
238										
239										
240										
241										
242										

patid	gfr_cyst_3	gfr_cyst_4	gfr_cyst_5	gfr_cyst_6	gfr_cyst_7	gfr_cyst_8	gfr_cyst_9	gfr_cyst_10	gfr_cyst_11	gfr_cyst_12
243										
244										
245										
246										
247										
248										
249										
250										
252										
251										
253										
254										
255										
256										
258										
259										
260										
261										
262										
263										
264										
265										
266										
267										
268										
269										

patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
1					2,06	1,37	1,69	1,82	2,01	3,32				
2					1,77	1,60	1,38	1,91	1,27					
3					1,91	2,12	1,84	1,71						
4					1,67	2,08								
5					1,05	1,04								
6					2,96			3,42	2,95	2,22	2,44			
7					2,49		2,68		2,78	2,54				
8					0,99	0,97	1,12	0,87	0,94	0,99	0,70	0,69		
9					1,29	1,23	1,40	1,39	1,31	1,32	1,26	1,32		
10					1,29					1,03				
11					2,64									
12					1,49	1,59	1,45	1,66	1,64		1,68	1,71		
13					2,07	2,56	2,70	2,85						
14					1,53	1,55	1,88	2,59	2,80					
15					1,05	1,06	0,90							
16				1,89	1,57	2,14	2,23	2,24	2,32	2,30	2,44			
17				1,46	1,98	1,34	1,22	1,71	1,49	1,47	1,17			
18			4,25											
19			1,83	1,76	1,66	1,79	1,81	1,95	2,14	1,77				
20			3,82	2,28	2,49									
21			1,26	1,41	1,41	1,45	1,35	1,13						
22			1,18	0,99	1,03	0,90	1,01	0,95	0,92	0,98				
23			1,24	1,26	1,03	1,02	1,20	1,10	1,22	0,91				
24				3,61	1,92		2,48	2,85	2,76	3,05				
25			1,61	1,53	1,51	1,33	1,34	1,53						
26				1,73	2,63	2,45	2,34	4,01						
27				1,71										
28			1,02	1,18	0,98	1,11	0,74	1,14	1,16	1,08				
29			1,63	1,70	1,67	1,68	1,43	1,48	1,25	1,43				

patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
30			1,59	1,51	1,19	1,45	1,57	1,29	1,30	1,30				
31			1,45	1,28	1,41	1,24	1,57	1,79	1,79	1,66	1,69			
32		1,18	1,08											43,78
33				0,82	1,24	1,14	1,31	1,18	1,60					
34		1,01	1,00	1,04	0,88	0,93	1,11	1,06	0,85					69,38
35		1,05	1,25	1,25										68,34
36		1,75	1,82	1,95	1,84	1,31	1,70	1,36						37,69
37		1,21	1,09	1,21	1,19	1,27	1,28	1,14	1,33	1,11				58,52
38		1,33	1,18	1,49	1,60	1,56	1,20		1,93	2,20				50,79
39		0,93	0,86	0,86	0,92	1,02								57,47
40		1,56	1,29	1,35	1,58	1,44	1,82	1,55	1,58	1,62				44,76
41		2,44												25,60
42			0,78	0,85	1,03	1,10	1,30							
43		1,58	1,66	1,67	1,54	1,67	1,48	1,31	1,31					31,99
44		1,77	1,40	1,29	1,43	1,44	1,14	1,05	1,37					40,46
45		1,06	0,93	0,98	1,10	0,96	0,91	0,95	1,04					51,49
46		1,40	1,49	1,29	1,33	1,25	1,07	1,36	1,21	1,15				49,89
47		1,53	1,44	1,66	1,66	1,60	1,49							51,87
48	2,41	2,58	2,13	2,51	8,86								29,99	27,56
49	1,80	1,86	1,71	1,71	1,64								27,08	26,00
50	1,27	1,38	1,32	1,44	1,50	4,29							54,24	49,15
51	1,32	1,44	1,52	1,29	1,21	1,31			1,63				53,17	47,95
52	1,06	1,13	1,09	1,28	1,23	1,27	1,44	1,19	1,37				52,35	48,45
53	1,03	1,22	1,23	1,02	1,07	1,04	1,11	1,14	1,30				71,43	58,63
54	2,31	3,21	2,02										26,74	18,23
55	3,07	3,33	2,62	2,55									21,82	19,77
56	1,13	1,19	1,31	1,21	1,31	1,93	1,84	1,87	4,55				47,86	44,93
57	4,12	3,88	3,14	3,55	6,32	5,95							13,70	14,63
58	1,45	1,40	1,72	1,64				2,07	1,45				47,23	49,00
59	1,18	1,29	1,37	1,45	1,62	1,37	1,84	1,29					46,51	41,82

patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
60	2,32	2,26	2,31	2,84	3,83	3,78							23,75	24,29
61	2,23	2,32	2,10	1,96	2,12	2,32							32,35	30,73
62	1,22	1,30	1,05	0,80	0,90	0,89	0,45	1,13					43,02	39,86
63	1,17	0,91	1,27	1,04	1,32	1,10	1,33	1,15					48,08	63,76
64	0,97	1,20	1,40	1,90		1,30		1,84					60,17	46,94
65	1,88	2,07	2,00	1,92	2,01	1,92	1,72	1,94					40,70	36,19
66	0,81	0,77	0,94	0,90	1,31	1,05	1,10	1,13					70,57	74,46
67	1,62	1,52	1,43	1,66	1,69	1,62	1,42	1,38					34,60	37,00
68		0,86												64,87
69	1,08	0,85	1,01	0,93	0,93	0,81	1,06						48,77	63,89
70	0,98	1,04	1,03	1,12									58,31	54,23
71	2,03												23,15	
72	1,72	1,38	1,69	1,64									28,24	36,47
73	1,18												45,92	
74	2,02	1,96	1,88	2,14	1,86	1,83							31,57	32,57
75	0,89	1,01	1,22	1,22	1,15	1,18	1,29						67,10	57,76
76	1,07												65,77	
77	0,96	1,66	1,42	1,59									65,65	34,81
78	0,51	1,35	1,30	1,53									160,14	51,44
79	0,74	0,91	1,51	0,99	0,94								89,68	70,28
80	1,49	1,58	1,55	1,61	1,68	1,68	1,46						51,02	47,42
81	0,82	0,96	0,95	1,03	1,23	1,24	1,37						91,28	75,98
82	1,46	1,42	1,35	1,36	1,20								34,53	35,53
83	1,38	1,02	1,25		1,01	1,45							52,39	73,73
84	1,48	1,53	1,74	1,80	1,67	2,60							54,73	52,27
85	1,77	1,58	1,49	1,70	1,36	1,49							36,83	42,09
86	0,90	0,97	1,00	1,01	0,93	0,90							62,58	57,22
87	1,04	1,05	1,01	0,98	1,01	1,05							76,12	74,87
88	1,21	1,51	1,71	1,81	1,88	1,73							62,98	48,62
89	1,10	1,02	1,08	0,98	0,90	1,05							48,97	53,18



patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
90	0,96	0,90	1,33	1,17	1,84	1,50							55,98	60,06
91	1,33	1,71	1,92	1,85	1,81	2,27							54,42	40,35
92	1,12	1,22	1,33	1,06	1,33	1,52							63,93	57,77
93	1,49		2,52	15,02									38,33	
94	1,03	1,75	1,79										74,24	40,00
95	1,03	1,28	1,21	1,59	1,50	1,42							76,12	59,05
96	0,89	1,11	1,55	1,27									80,17	62,10
97	1,94												36,44	
98	1,16	1,00	0,94	0,90	1,06	1,17							61,20	72,26
99	1,58	1,29	1,41	1,21									42,80	53,81
100	1,18	1,12	1,31	1,39									57,40	60,75
101	1,49	1,62	1,59										44,73	40,52
102	1,14	1,21	1,42	1,57	1,15	1,03							47,01	43,75
103	0,76	1,17	1,70	2,92									74,41	45,29
105	0,81	2,24	2,43	2,86	4,91	4,81							92,91	28,73
104	0,95	1,24	1,37	1,38	1,40	1,20	1,18						68,60	50,15
106	1,26	1,29	1,30	1,49	1,61	1,36	1,28						55,87	54,19
107	0,99	0,94											53,16	56,23
108	1,30	1,23	1,18	1,14	1,14	1,22							52,80	56,08
109	1,46	1,50											47,37	45,75
110	1,65	1,47	1,47	1,50	1,48	1,44							41,17	46,83
111	0,75	0,85	0,75	0,91	0,87	0,83	0,90						72,75	62,88
112	1,43	1,44	1,75	1,44	1,33								34,79	34,41
113	1,30	1,35	1,41	1,51									40,61	38,74
114	1,41	1,67	1,92	2,29	1,90	1,90							35,58	29,01
115	1,11	1,09	1,05	0,94	1,31	1,22							50,81	51,63
117	1,04	1,36	1,28	1,30									67,73	49,67
116	0,71	1,07	1,14										93,26	57,96
118	2,15	2,67	3,09										30,69	23,85
119	0,82	0,86	0,87	0,95	0,76								75,41	70,99

patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
120	0,91	1,09	0,92										59,31	48,09
121	0,77	1,41	1,75										76,77	38,27
122	1,31	1,60		1,20	0,92								55,13	43,66
123	0,95	1,42											81,04	50,93
124	0,70	0,99	0,96	1,12	1,17								89,75	60,09
125	1,72	1,81	2,04										40,61	38,15
126	0,87	1,11	1,33										63,78	48,10
127	0,87	1,01	1,14	1,32									99,70	83,44
128	0,87	1,19	1,22		2,10								91,82	63,87
129	1,39	1,37	1,53	1,48	1,44								49,93	50,58
130	1,42	1,58	1,91	2,02									34,97	30,84
131	1,37	1,29	1,29	1,38									53,31	56,85
132	1,06	1,25	1,38	1,86									67,14	55,41
133	1,79	2,19											29,06	22,97
134	0,64	0,58	0,54	0,73									91,17	101,56
135	0,59	0,83	1,01	1,12	1,36								104,94	70,82
136	1,14	1,16	1,14	1,14									61,57	60,16
137	1,34	1,10	1,71	1,11									56,33	70,24
138	0,94	1,42	1,46										78,69	48,90
139	1,02	0,94	1,15										53,81	58,84
140	0,72	0,82											105,11	90,64
141	1,07	1,49	1,65	1,17									52,02	35,45
143	1,58	1,74	1,84										45,92	40,65
142	1,34												51,17	
144	1,09	1,12											52,13	50,29
145	1,94												36,25	
146	1,01	1,32	1,35	1,50									74,89	54,89
147	0,76	0,88	1,23	1,23	1,22								84,41	70,93
148	1,54	1,19		1,33									46,41	62,03
149	1,15	1,23	1,28	1,51	1,37								68,64	63,12

patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
150	1,52	1,06											33,81	50,90
151	2,25												26,94	
152	0,77	1,50	1,60	1,57									98,79	45,80
153	1,05	1,10											72,97	68,86
154	1,26	1,27											41,31	40,74
155	0,76	0,80	3,65	2,50									82,74	77,56
156	1,19	2,10	4,01										46,70	24,11
157	0,73	1,06	1,19	1,42									81,58	53,08
158	0,70	0,70	0,66	0,64									96,33	95,53
159	1,59	1,73	1,68	1,43	1,66								44,35	39,93
160	0,60	0,90											92,09	58,01
161	1,17	1,11	1,09	1,20	1,22								43,51	46,08
162	1,34	1,23	0,97	1,28									36,61	40,23
163	1,14	1,29											44,83	38,74
164	0,88	1,31	1,32	1,26	1,27								59,90	37,83
165	1,38												51,94	
167	1,24	1,51											70,87	55,81
166	0,96	0,99	0,88										82,95	79,74
168	1,55												42,49	
169	1,43	1,81	1,53	1,35	1,61								48,16	36,47
170	1,19	1,33	1,10	1,03	1,06								62,64	54,80
171	1,89	2,81											33,85	21,39
172	1,32	2,17	2,68	3,81									50,63	28,40
173	1,24	3,28											61,24	19,81
174	0,90	0,74	0,84	1,01									60,26	75,45
175	1,30	1,34	1,67	2,81									53,91	51,79
177	1,73	1,75	1,91	1,75									38,04	37,41
176	0,81	1,31											72,82	41,76
178	1,26	1,36											40,74	37,13
179	1,53	1,59	2,05	1,96									46,55	44,21

patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
180	1,31												51,76	
181	1,14	1,79	1,72										71,12	41,96
182	1,58	2,14		1,98									43,11	30,17
183	0,51	1,04											162,57	70,41
184	1,31	1,24	1,39	1,23									52,79	56,05
185	1,71	1,54	1,64	1,30									30,34	34,18
186	3,69	4,22											13,52	11,50
187	1,13	1,11	1,24	1,17									65,85	66,93
188	0,83	0,83	1,06	0,94									63,84	63,87
189	1,61	1,97	2,01	2,36									32,47	25,61
190	1,32	1,50	1,48	1,87									50,63	43,48
191	0,89	0,93	1,03	1,01									63,28	59,91
192	1,29	1,34	1,56	1,48									39,09	37,30
193	<b>2,40</b>												27,86	
196	0,90	1,03	1,12										65,36	55,66
197	1,56	1,46	1,73										46,01	49,44
198	1,70	1,75	4,31										41,87	40,30
199	0,83	0,99	0,80										66,32	53,93
200	1,48												34,91	
202	2,48												18,33	
201	1,98	2,48	2,14										33,12	25,45
204	1,49	1,40	1,63										44,61	47,79
203	1,83	2,32	2,39										35,19	26,68
205	1,37	1,68	1,38										56,40	44,30
206	1,36												49,42	
207	1,69												28,28	
208	1,50												32,36	
209	1,51	2,09	2,36										47,77	32,68
210	2,15	4,96	1,92										31,34	11,89
211	0,94	0,95	1,04										63,87	62,74

patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
212	1,11	1,39	1,43										47,92	36,83
213	1,44	1,35	1,27										37,27	39,97
214	1,38	1,45	1,55										50,61	47,62
215	1,99	1,87	1,78										33,69	36,06
216	1,05	0,77	0,92										52,29	74,49
217	1,45												56,35	
218	1,26	1,38	1,54										59,15	53,00
219	0,90	1,05	0,89										59,80	49,89
220	1,99												31,85	
221	2,40												25,28	
222	1,99	1,97	1,55										33,69	33,95
223	3,41												17,95	
224	1,44	1,28	1,53										38,19	43,53
225	1,83												36,14	
226	1,75												37,54	
227	1,89	2,05	2,08										36,37	32,97
228	1,01	1,91	2,05										55,62	26,55
229	1,52	1,88	1,72										46,56	36,28
230	1,42	1,71	1,69										48,61	39,09
231														
232														
233	1,59	2,38											43,48	27,19
235	1,52												43,46	
234	0,80	1,05											67,03	48,83
237	1,51	1,59											35,97	33,72
238	1,35	2,28											53,39	29,04
239	0,92	1,22											80,21	57,71
240	1,07	1,02											49,30	51,93
241	1,69	2,25											37,37	26,79
242	1,07	1,16											50,18	45,55

patid	krea_1	krea_2	krea_3	krea_4	krea_5	krea_6	krea_7	krea_8	krea_9	krea_10	krea_11	krea_12	gfr_mdrd_1	gfr_mdrd_2
243	1,17	1,35											69,96	58,89
244	1,30	1,44											56,26	49,78
245	1,17	1,12											62,98	65,95
246	1,17	1,37											44,03	36,59
247	2,20	2,33											22,45	20,93
248	1,13	2,53											51,35	20,15
249	2,49	2,58											25,71	24,58
250	1,74	1,48											39,50	47,42
252	1,31												50,41	
251	1,62	1,46											39,67	44,61
253	1,41	2,14											51,00	31,38
254	1,27												53,64	
255	0,99												59,82	
256	1,90												34,25	
258	1,70												28,70	
259														
260	0,84												90,80	
261	0,98												76,00	
262	1,17												44,18	
263	2,56												18,93	
264														
265	2,19												31,90	
266	1,42												47,77	
267	1,01												72,83	
268	1,63												40,61	
269	1,90												28,52	

patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
1			22,91	36,66	28,53	26,14	23,29	13,01		
2			35,34	39,83	47,07	32,14	51,43			
3			24,74	21,89	25,66	27,81				
4			39,36	30,53						
5			56,86	57,14						
6			16,70			13,93	16,45	22,72	20,28	
7			25,74		23,48		22,31	24,67		
8			59,75	60,82	51,32	68,13	62,16	58,26	86,49	87,52
9			55,00	57,86	49,70	49,93	53,16	52,51	55,21	52,15
10			54,39					69,20		
11			25,89							
12			50,72	46,81	51,74	44,07	44,30		42,65	41,58
13			22,63	17,70	16,60	15,49				
14			33,31	32,70	25,95	17,93	16,30			
15			65,98	65,07	78,40					
16		28,82	35,65	24,71	23,44	23,18	22,14	22,25	20,68	
17		47,91	33,45	52,45	58,19	39,23	45,82	46,37	60,14	
18	13,52									
19	36,60	38,12	40,88	37,12	36,52	33,47	29,96	37,17		
20	15,90	28,69	25,84							
21	54,21	47,51	47,36	45,73	49,48	60,47				
22	44,69	54,43	51,84	60,26	52,65	56,37	58,30	54,02		
23	58,47	57,17	71,71	72,23	59,74	65,75	58,13	81,23		
24		18,57	38,15		28,10	23,80	24,56	21,76		
25	45,17	47,65	48,14	55,41	54,68	46,62				
26		28,74	17,74	19,17	20,13	10,77				
27		30,47								
28	74,05	62,41	76,85	66,37	105,00	63,83	62,32	67,41		
29	31,71	29,89	30,38	30,06	36,26	34,64	41,94	35,78		

patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
30	30,71	32,49	42,55	33,83	30,79	38,40	37,95	37,84		
31	34,03	39,14	34,93	40,35	30,61	26,24	26,16	28,46	27,80	
32	48,29									
33		101,01	62,60	68,53	58,03	65,12	45,58			
34	69,97	66,70	80,49	75,35	61,37	64,55	83,05			
35	55,79	55,60								
36	35,92	33,08	35,24	52,17	38,44	49,57				
37	65,71	58,11	59,02	54,60	53,85	61,35	51,18	62,86		
38	58,08	44,32	40,73	41,81	56,25		32,33	27,72		
39	62,63	62,43	57,63	51,06						
40	55,43	52,41	43,59	48,30	36,64	43,93	42,82	41,45		
41										
42	80,33	72,38	57,77	53,27	43,68					
43	30,12	29,60	32,59	29,40	33,79	38,77	38,65			
44	53,02	57,94	51,24	50,59	65,77	71,99	52,72			
45	59,56	55,88	48,79	56,79	60,27	57,15	51,30			
46	46,28	54,39	52,33	55,98	66,67	50,38	57,46	60,73		
47	55,19	46,56	46,24	47,76	51,51					
48	34,09	28,08	6,50							
49	28,52	28,42	29,92							
50	51,56	46,52	44,25	13,09						
51	44,90	54,00	57,91	52,61			40,48			
52	50,28	41,66	43,43	41,71	35,89	44,55	37,73			
53	57,86	71,41	67,36	69,38	64,13	61,97	53,07			
54	30,99									
55	25,98	26,66								
56	40,10	43,75	39,79	25,31	26,65	26,06	9,31			
57	18,63	16,15	8,27	8,84						
58	38,31	40,59				30,53	45,89			
59	38,86	36,26	31,81	38,31	27,15	40,75				



patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
60	23,52	18,37	12,96	13,05						
61	34,23	36,82	33,47	30,01						
62	50,71	68,93	60,06	60,77	133,07	45,84				
63	43,35	54,23	41,09	50,40	40,31	47,47				
64	39,14	27,28		41,94		27,84				
65	37,38	38,89	36,66	38,45	43,38	37,52				
66	59,07	61,83	40,10	51,48	48,60	46,95				
67	39,45	32,83	31,99	33,52	38,82	39,91				
68										
69	52,30	57,28	57,10	66,88	48,88					
70	54,58	49,37								
71										
72	28,62	29,73								
73										
74	34,05	29,28	34,26	34,87						
75	46,29	46,06	49,03	47,34	42,51					
76										
77	41,34	36,07								
78	53,52	44,26								
79	39,07	62,88	66,36							
80	48,20	45,89	43,31	43,09	50,40					
81	76,62	69,62	56,57	55,86	49,62					
82	37,52	37,09	42,63							
83	58,18		73,70	48,36						
84	44,46	42,46	46,07	27,45						
85	44,87	38,20	49,42	44,34						
86	55,04	54,20	59,44	61,50						
87	77,85	80,15	77,11	73,36						
88	41,66	38,94	37,10	40,64						
89	49,63	55,26	60,83	50,73						

patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
90	38,30	44,20	26,11	32,95						
91	35,21	36,65	37,44	28,72						
92	52,14	67,37	51,69	44,16						
93	20,61	2,61								
94	38,80									
95	62,66	45,59	48,37	51,29						
96	42,24	52,92								
97										
98	77,29	81,13	66,94	59,54						
99	48,43	57,46								
100	50,64	47,08								
101	41,27									
102	36,28	32,22	45,84	51,87						
103	29,21	15,62								
105	26,08	21,48	11,49	11,73						
104	44,37	43,56	42,51	50,42	51,04					
106	53,52	45,50	41,47	50,21	53,67					
107										
108	58,62	60,76	60,58	55,84						
109										
110	46,66	45,30	45,85	47,16						
111	72,30	57,94	60,85	64,06	58,17					
112	27,25	34,12	37,28							
113	36,72	33,72								
114	24,67	20,10	24,85	24,78						
115	53,64	60,69	41,20	44,53						
117	52,88	51,90								
116	53,51									
118	20,02									
119	69,65	62,74	80,71							

patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
120	58,18									
121	29,55									
122		60,16	81,43							
123										
124	61,89	51,59	48,79							
125	33,13									
126	38,97									
127	72,12	60,44								
128	61,76		32,65							
129	44,28	45,85	47,16							
130	24,63	23,02								
131	56,52	52,06								
132	49,21	34,76								
133										
134	110,89	78,01								
135	56,38	49,81	39,63							
136	61,15	60,95								
137	42,00	68,81								
138	47,07									
139	46,52									
140										
141	31,29	46,34								
143	38,03									
142										
144										
145										
146	53,17	46,88								
147	48,00	47,69	47,84							
148		54,09								
149	59,94	49,25	54,81							

patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
150										
151										
152	42,35	43,13								
153										
154										
155	13,43	20,66								
156	11,38									
157	46,23	37,54								
158	102,03	104,91								
159	41,14	49,34	41,37							
160										
161	46,91	41,86	40,95							
162	52,77	38,21								
163										
164	37,39	39,34	38,88							
165										
167										
166	90,87									
168										
169	44,13	50,81	41,33							
170	67,92	72,96	70,28							
171										
172	22,19	14,75								
173										
174	64,97	52,35								
175	40,03	21,88								
177	33,71	37,17								
176										
178										
179	32,83	34,43								

patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
180										
181	43,65									
182		32,77								
183										
184	48,96	56,20								
185	31,65	41,21								
186										
187	58,64	62,45								
188	48,03	55,02								
189	24,92	20,62								
190	44,04	33,53								
191	53,04	54,04								
192	31,20	33,06								
193										
196	50,28									
197	40,46									
198	14,18									
199	68,73									
200										
202										
201	30,06									
204	39,97									
203	25,70									
205	55,27									
206										
207										
208										
209	28,27									
210	35,41									
211	56,20									

patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
212	35,52									
213	42,70									
214	43,93									
215	38,02									
216	60,42									
217										
218	46,48									
219	60,18									
220										
221										
222	44,60									
223										
224	35,25									
225										
226										
227	32,28									
228	24,36									
229	40,03									
230	39,48									
231										
232										
233										
235										
234										
237										
238										
239										
240										
241										
242										

patid	gfr_mdrd_3	gfr_mdrd_4	gfr_mdrd_5	gfr_mdrd_6	gfr_mdrd_7	gfr_mdrd_8	gfr_mdrd_9	gfr_mdrd_10	gfr_mdrd_11	gfr_mdrd_12
243										
244										
245										
246										
247										
248										
249										
250										
252										
251										
253										
254										
255										
256										
258										
259										
260										
261										
262										
263										
264										
265										
266										
267										
268										
269										

patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
1					24,99	40,74	31,22
2					36,40	41,08	48,73
3					26,78	23,47	27,61
4					43,05	32,88	
5					69,69	70,00	
6					19,20		
7					28,43		25,66
8					73,22	74,50	62,28
9					62,98	66,22	56,29
10					61,67		
11					29,65		
12					60,11	55,21	61,24
13					24,49	18,85	17,56
14					38,01	37,16	29,07
15					72,04	70,73	85,63
16				34,20	42,71	29,06	27,47
17				54,67	37,41	59,75	66,40
18			14,16				
19			41,11	42,77	45,88	41,33	40,50
20			17,31	32,04	28,63		
21			59,55	51,66	51,30	49,26	53,30
22			51,55	63,18	59,83	69,82	60,40
23			67,92	66,16	83,65	84,04	68,69
24				21,02	44,67		32,38
25			52,88	55,83	56,32	65,13	64,10
26				32,57	19,58	21,17	22,21
27				35,68			
28			87,66	73,10	90,68	77,56	107,36
29			36,74	34,45	34,94	34,45	41,81



patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
30			33,60	35,50	46,91	36,75	33,17
31			37,27	42,98	38,00	44,03	32,83
32		49,43	54,58				
33				115,23	74,94	82,31	69,06
34		76,53	76,91	72,87	86,95	82,14	65,99
35		77,82	62,70	62,27			
36		41,58	39,39	36,02	38,34	57,63	41,69
37		66,59	74,94	65,66	66,52	61,09	60,00
38		55,41	63,52	47,68	43,46	44,49	60,47
39		65,73	71,68	71,18	65,20	57,22	
40		51,20	63,87	60,06	49,37	54,80	40,90
41		27,54					
42			100,14	89,74	70,82	64,99	52,74
43		36,32	33,98	33,26	36,67	32,80	37,82
44		47,20	62,55	68,52	60,12	59,21	77,78
45		60,72	70,52	65,77	56,87	66,47	70,53
46		56,69	52,23	61,67	59,03	63,15	75,58
47		61,60	65,78	55,07	54,68	56,56	61,22
48	34,75	31,79	39,73	32,40	6,99		
49	30,20	28,84	31,66	31,44	33,06		
50	60,24	54,14	56,71	50,73	47,96	13,33	
51	60,41	54,04	50,29	60,81	65,20	58,76	
52	62,45	57,44	59,55	48,77	50,80	48,55	41,36
53	83,07	67,34	66,22	82,29	77,16	79,33	72,80
54	28,19	18,79	32,64				
55	24,82	22,36	29,71	30,48			
56	56,24	52,49	46,45	50,73	45,80	28,42	29,90
57	13,99	14,92	19,16	16,42	8,11	8,67	
58	52,84	54,73	42,15	44,63			
59	55,31	49,35	45,59	42,29	36,76	44,55	30,97

patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
60	27,90	28,59	27,66	21,35	14,81	14,92	
61	37,60	35,61	39,84	42,97	38,84	34,61	
62	49,53	45,58	58,47	80,37	69,33	69,95	107,39
63	57,87	77,64	51,72	65,25	48,69	60,16	47,49
64	73,46	56,54	46,66	31,90		49,85	
65	47,78	42,28	43,75	45,62	42,88	45,06	51,11
66	84,95	89,62	70,11	73,34	46,45	60,16	56,47
67	41,42	44,40	47,45	39,10	38,01	39,85	46,41
68		76,89					
69	55,74	73,71	59,55	65,27	64,82	76,21	54,67
70	70,56	65,25	65,55	58,88			
71	25,07						
72	31,22	40,68	31,44	32,60			
73	54,15						
74	34,05	35,05	36,59	31,11	36,54	37,08	
75	82,58	70,49	55,82	55,43	59,08	56,84	50,68
76	73,46						
77	107,72	55,46	66,43	57,59			
78	120,61	57,98	60,24	49,20			
79	112,01	86,88	47,01	77,45	81,98		
80	60,54	56,02	56,93	54,01	50,77	50,41	59,32
81	98,73	87,25	87,73	79,08	63,41	62,35	54,89
82	38,82	39,86	42,06	41,39	47,72		
83	61,01	87,05	67,74		86,32	55,36	
84	65,01	62,03	52,41	49,98	54,47	31,67	
85	40,16	46,02	49,03	41,26	53,84	47,88	
86	74,90	68,00	65,11	63,89	70,16	72,49	
87	91,88	90,19	93,83	96,59	92,61	87,74	
88	75,03	57,12	48,50	45,11	42,78	46,98	
89	57,27	62,26	57,73	64,40	70,98	58,50	

patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
90	64,63	69,33	43,12	49,93	28,66	36,44	
91	63,33	46,17	39,92	41,53	42,34	31,98	
92	73,05	65,47	58,62	76,41	57,69	48,75	
93	46,12		24,06	2,76			
94	88,49	46,20	44,65				
95	91,65	70,14	74,51	53,31	56,61	60,06	
96	88,40	67,87	45,15	56,95			
97	42,30						
98	69,55	82,51	88,23	92,51	75,37	66,42	
99	47,67	60,38	53,89	64,23			
100	61,76	65,29	53,72	49,57			
101	48,69	43,73	44,41				
102	54,87	50,73	41,58	36,59	52,77	59,87	
103	88,50	52,45	33,02	17,08			
105	99,92	31,60	28,46	23,14	11,98	12,19	
104	84,28	60,82	53,59	52,63	51,36	61,45	62,27
106	63,43	61,23	60,24	50,64	45,79	55,76	59,58
107	60,14	63,55					
108	58,58	62,16	64,87	67,11	66,64	60,97	
109	53,53	51,45					
110	46,21	52,72	52,35	50,59	51,06	52,41	
111	83,23	71,17	82,07	64,83	67,97	71,45	64,33
112	38,43	37,84	29,53	37,22	40,69		
113	47,21	44,80	42,23	38,50			
114	39,64	31,89	26,80	21,54	26,81	26,62	
115	61,21	62,12	64,51	73,26	48,71	52,71	
117	75,47	54,33	57,80	56,46			
116	116,85	71,07	65,41				
118	34,38	26,33	21,85				
119	93,67	87,87	86,06	77,05	100,21		

patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
120	68,42	54,74	66,59				
121	94,13	45,30	34,46				
122	64,04	50,01		69,60	95,29		
123	96,80	59,37					
124	112,35	73,73	75,97	62,71	59,06		
125	46,83	43,75	37,65				
126	75,31	55,87	44,66				
127	119,00	101,36	87,07	72,39			
128	108,61	76,01	73,26		37,42		
129	56,38	56,97	49,39	51,06	52,41		
130	38,48	33,62	26,45	24,55			
131	62,42	66,62	66,05	60,45			
132	75,87	61,83	54,40	37,66			
133	34,02	26,53					
134	102,38	104,96	106,98	92,71			
135	113,56	86,67	68,12	59,70	46,88		
136	69,05	67,15	68,06	67,59			
137	66,86	84,12	49,00	82,04			
138	91,38	55,34	53,01				
139	63,58	69,62	54,28				
140	102,63	96,79					
141	62,19	41,51	36,33	54,67			
143	53,71	47,17	43,91				
142	56,88						
144	63,00	60,55					
145	42,00						
146	88,70	63,90	61,64	53,89			
147	105,49	87,93	58,40	57,99	58,16		
148	53,86	72,82		62,77			
149	82,60	75,58	71,52	58,16	64,96		

patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
150	38,86	59,45					
151	27,50						
152	102,72	51,67	47,45	48,21			
153	87,08	81,78					
154	47,32	46,48					
155	103,29	96,48	15,35	24,09			
156	55,91	27,92	12,68				
157	100,32	63,81	55,09	44,18			
158	120,53	119,68	121,91	122,29			
159	51,11	45,67	46,99	56,70	47,01		
160	91,48	63,88					
161	48,21	50,99	51,75	45,75	44,53		
162	39,28	43,18	57,13	40,57			
163	49,73	42,51					
164	66,86	41,15	40,49	42,53	41,83		
165	60,16						
167	83,85	65,54					
166	100,41	96,22	108,21				
168	45,79						
169	54,11	40,31	49,05	56,66	45,47		
170	73,91	64,10	80,08	86,10	82,58		
171	36,35	22,39					
172	54,37	29,55	22,73	14,75			
173	72,86	22,29					
174	69,82	88,05	75,01	59,61			
175	61,10	58,39	44,43	23,52			
177	41,69	40,82	36,47	40,25			
176	89,23	49,74					
178	46,01	41,60					
179	53,90	50,94	37,20	39,00			

patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
180	56,73						
181	85,85	49,39	51,47				
182	48,34	33,15		35,91			
183	124,05	81,59					
184	59,17	62,79	54,31	62,53			
185	35,43	40,05	36,86	48,47			
186	15,49	13,06					
187	77,52	78,65	68,31	72,77			
188	71,20	70,94	52,41	60,18			
189	37,96	29,53	28,62	23,41			
190	54,37	46,17	46,60	34,88			
191	75,57	71,16	62,45	63,50			
192	43,42	41,18	34,03	36,01			
193	31,62						
196	79,98	67,47	60,54				
197	53,61	57,67	46,65				
198	48,66	46,65	15,58				
199	77,18	61,93	79,57				
200	40,29						
202	19,56						
201	36,68	27,74	32,92				
204	48,55	51,99	42,95				
203	37,87	28,23	27,04				
205	67,29	52,21	65,77				
206	53,84						
207	30,46						
208	34,93						
209	55,76	37,38	32,05				
210	35,62	12,87	40,27				
211	78,60	77,05	68,58				

patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
212	55,47	41,97	40,27				
213	44,06	47,30	50,57				
214	57,55	53,83	49,31				
215	38,02	40,71	42,90				
216	61,88	89,40	71,59				
217	66,92						
218	69,89	62,17	54,07				
219	68,53	56,48	68,49				
220	33,98						
221	26,16						
222	38,02	38,22	50,72				
223	19,55						
224	45,63	52,24	41,81				
225	40,06						
226	41,11						
227	41,62	37,46	36,55				
228	66,70	30,66	27,95				
229	53,79	41,31	45,67				
230	54,82	43,48	43,80				
231							
232							
233	49,52	30,20					
235	47,07						
234	75,22	53,77					
237	42,78	39,91					
238	62,08	32,71					
239	92,65	65,40					
240	56,38	59,32					
241	38,59	27,11					
242	58,39	52,59					

patid	gfr_ckd_epi_1	gfr_ckd_epi_2	gfr_ckd_epi_3	gfr_ckd_epi_4	gfr_ckd_epi_5	gfr_ckd_epi_6	gfr_ckd_epi_7
243	84,34	70,45					
244	65,90	57,82					
245	73,80	77,26					
246	49,55	40,66					
247	25,66	23,77					
248	62,47	23,41					
249	28,39	27,01					
250	45,04	54,39					
252	53,26						
251	41,78	47,04					
253	59,31	35,57					
254	58,90						
255	73,31						
256	37,48						
258	31,76						
259							
260	101,38						
261	88,90						
262	49,90						
263	21,52						
264							
265	36,84						
266	52,93						
267	84,52						
268	44,49						
269	33,80						



patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
1	28,37	25,05	13,56			0,742	0	1
2	32,54	53,01				1,000	1	1
3	29,93					0,742	0	1
4						1,000	1	1
5						0,742	0	1
6	15,81	18,77	26,29	23,29		0,742	0	1
7		24,16	26,76			1,000	1	1
8	83,67	75,88	70,78	106,86	106,62	0,742	0	1
9	56,38	60,01	59,04	62,02	58,22	1,000	1	1
10			78,03			1,000	1	1
11						1,000	1	1
12	51,69	51,90		49,71	48,31	1,000	1	1
13	16,28					0,742	0	1
14	19,67	17,75				0,742	0	1
15						1,000	1	1
16	27,12	25,82	25,90	23,95		0,742	0	1
17	43,79	51,36	51,84	67,84		1,000	1	1
18						1,000	1	1
19	36,84	32,69	40,84			1,000	1	1
20						1,000	1	1
21	65,49					1,000	1	1
22	64,64	66,73	61,39			0,742	0	1
23	75,70	66,33	93,88			1,000	1	1
24	27,17	28,05	24,69			1,000	1	1
25	54,12					1,000	1	1
26	11,49					0,742	0	1
27						0,742	0	1
28	74,05	72,00	77,95			1,000	1	1
29	39,73	48,39	40,84			0,742	0	1

patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
30	41,63	40,95	40,67			0,742	0	1
31	27,82	27,62	30,05	29,20		0,742	0	1
32						0,742	0	1
33	77,82	53,47				1,000	1	1
34	69,28	85,84				1,000	1	1
35						1,000	1	1
36	54,22					1,000	1	1
37	68,54	56,49	69,80			1,000	1	1
38		33,57	28,45			1,000	1	1
39						0,742	0	1
40	49,31	47,84	46,09			1,000	1	1
41						1,000	1	1
42						0,742	0	1
43	43,53	43,22				0,742	0	1
44	85,31	61,41				1,000	1	1
45	66,49	59,18				0,742	0	1
46	56,16	64,23	67,82			1,000	1	1
47						1,000	1	1
48						1,000	1	1
49						0,742	0	1
50						1,000	1	1
51		44,17				1,000	1	1
52	51,71	43,31				0,742	0	1
53	70,00	59,31				1,000	1	1
54						1,000	1	1
55						1,000	1	1
56	29,11	9,87				0,742	0	1
57						1,000	1	1
58	32,63	49,83				1,000	1	1
59	47,24					0,742	0	1

patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
60						0,742	0	1
61						1,000	1	1
62	51,68					0,742	0	1
63	56,22					0,742	0	1
64	32,30					0,742	0	1
65	43,88					1,000	1	1
66	54,28					0,742	0	1
67	47,70					0,742	0	1
68						0,742	0	1
69						0,742	0	1
70						0,742	0	1
71						0,742	0	1
72						0,742	0	1
73						0,742	0	1
74						1,000	1	1
75						0,742	0	1
76						1,000	1	1
77						0,742	1	1
78						1,000	1	1
79						0,742	0	1
80						1,000	1	1
81						1,000	1	1
82						0,742	0	1
83						1,000	1	1
84						1,000	1	1
85						1,000	1	1
86						0,742	0	1
87						1,000	1	1
88						1,000	1	1
89						0,742	0	1

patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
90						0,742	0	1
91						1,000	1	1
92						1,000	1	1
93						0,742	0	1
94						1,000	1	1
95						1,000	1	1
96						1,000	1	1
97						1,000	1	1
98						1,000	1	1
99						1,000	1	1
100						1,000	1	1
101						1,000	1	1
102						0,742	0	1
103						0,742	0	1
105						1,000	1	1
104						0,742	0	1
106						1,000	1	1
107						0,742	0	1
108						1,000	1	1
109						1,000	1	1
110						1,000	1	1
111						0,742	0	1
112						0,742	0	1
113						0,742	0	1
114						0,742	0	1
115						0,742	0	1
117						1,000	1	1
116						0,742	0	1
118						1,000	1	1
119						0,742	0	1

patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
120						0,742	0	1
121						0,742	0	1
122						1,000	1	1
123						1,000	1	1
124						0,742	0	1
125						1,000	1	1
126						0,742	0	1
127						1,000	1	1
128						1,000	1	1
129						1,000	1	1
130						0,742	0	1
131						1,000	1	1
132						1,000	1	1
133						0,742	0	1
134						0,742	0	1
135						0,742	0	1
136						1,000	1	1
137						1,000	1	1
138						1,000	1	1
139						0,742	0	1
140						1,000	1	1
141						0,742	0	1
143						1,000	1	1
142						1,000	1	1
144						0,742	0	1
145						1,000	1	1
146						1,000	1	1
147						0,742	0	1
148						1,000	1	1
149						1,000	1	1

patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
150						0,742	0	1
151						1,000	1	1
152						1,000	1	1
153						1,000	1	1
154						0,742	0	1
155						0,742	0	1
156						0,742	0	1
157						0,742	0	1
158						0,742	0	1
159						1,000	1	1
160						0,742	0	1
161						0,742	0	1
162						0,742	0	1
163						0,742	0	1
164						0,742	0	1
165						1,000	1	1
167						1,000	1	1
166						1,000	1	1
168						1,000	1	1
169						1,000	1	1
170						1,000	1	1
171						1,000	1	1
172						1,000	1	1
173						1,000	1	1
174						0,742	0	1
175						1,000	1	1
177						1,000	1	1
176						0,742	0	1
178						0,742	0	1
179						1,000	1	1

patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
180						1,000	1	1
181						1,000	1	1
182						1,000	1	1
183						1,000	1	1
184						1,000	1	1
185						0,742	0	1
186						0,742	0	1
187						1,000	1	1
188						0,742	0	1
189						0,742	0	1
190						1,000	1	1
191						0,742	0	1
192						0,742	0	1
193						1,000	1	1
196						0,742	0	1
197						1,000	1	1
198						1,000	1	1
199						0,742	0	1
200						0,742	0	1
202						0,742	0	1
201						1,000	1	1
204						1,000	1	1
203						1,000	1	1
205						1,000	1	1
206						1,000	1	1
207						0,742	0	1
208						0,742	0	1
209						1,000	1	1
210						1,000	1	1
211						0,742	0	1

patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
212						0,742	0	1
213						0,742	0	1
214						1,000	1	1
215						1,000	1	1
216						0,742	0	1
217						1,000	1	1
218						1,000	1	1
219						0,742	0	1
220						1,000	1	1
221						1,000	1	1
222						1,000	1	1
223						1,000	1	1
224						0,742	0	1
225						1,000	1	1
226						1,000	1	1
227						1,000	1	1
228						0,742	0	1
229						1,000	1	1
230						1,000	1	1
231						1,000	1	1
232						1,000	1	1
233						1,000	1	1
235						1,000	1	1
234						0,742	0	1
237						0,742	0	1
238						1,000	1	1
239						1,000	1	1
240						0,742	0	1
241						1,000	1	1
242						0,742	0	1



patid	gfr_ckd_epi_8	gfr_ckd_epi_9	gfr_ckd_epi_10	gfr_ckd_epi_11	gfr_ckd_epi_12	sexfactor	male	white
243						1,000	1	1
244						1,000	1	1
245						1,000	1	1
246						0,742	0	1
247						0,742	0	1
248						0,742	0	1
249						1,000	1	1
250						1,000	1	1
252						1,000	1	1
251						1,000	1	1
253						1,000	1	1
254						1,000	1	1
255						0,742	0	1
256						1,000	1	1
258						0,742	0	1
259						0,742	0	1
260						1,000	1	1
261						1,000	1	1
262						0,742	0	1
263						0,742	0	1
264						1,000	1	1
265						1,000	1	1
266						1,000	1	1
267						1,000	1	1
268						1,000	1	1
269						0,742	0	1

## 10. Literaturverzeichnis

Abe M, Maruyama N, Okada K, Matsumoto S, Matsumoto K, Soma M. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 1018-1028

Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *Bmj* 1995; 311: 485

Astor BC, Levey AS, Stevens LA, Van Lente F, Selvin E, Coresh J. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2214-2222

Auer J, Berent R, Maurer E, Mayr H, Weber T, Eber B. Acute coronary syndromes: an update. I. Pathogenesis and drug therapy. *Herz* 2001; 26: 99-110

Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152

Bevc S, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula compared to serum creatinine-based formulas for estimation of glomerular filtration rate in patients with mildly to moderately impaired kidney function. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 649-654

Bhavsar NA, Appel LJ, Kusek JW, Contreras G, Bakris G, Coresh J, Astor BC. Comparison of measured GFR, serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein to predict ESRD in African Americans with hypertensive CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 886-893

Blood D, Studdert V, Gay C. *Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary*. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007

Brandstrom E, Grzegorzcyk A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A, Aurell M. GFR measurement with iohexol and <sup>51</sup>Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1176-1182

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2013: Die Geschichte der Organtransplantation. [www.organspende-info.de/Infothek/geschichte](http://www.organspende-info.de/Infothek/geschichte) (Zugriffsdatum: 31.07.2013)

Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, Gibson CM, Pollack CV, Jr., Ornato JP, Zalenski RJ, Penney J, Tiefenbrunn AJ, Greenland P. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *Jama* 2011; 306: 2120-2127

Cockcroft D, Gault, MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41

- Corporate Author. Stata Base Reference Manual: Release 12. Texas: Stata Press, 2011
- Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1-11
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-2219
- Curhan G. Cystatin C: a marker of renal function or something more? *Clin Chem* 2005; 51: 293-294
- Deutsche Stiftung für Organtransplantation, 2011: Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht 2011. <http://www.dso.de/infocenter/fachpublikum/informationmaterial.html> (Zugriffsdatum: 29.07.2013)
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418
- Eurotransplant, 2012: Annual Report 2011. [http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar\\_2011.pdf](http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf) (Zugriffsdatum: 29.07.2013)
- Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486-1494
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305
- Gokal R. Cadaveric transplantation. *J Postgrad Med* 1993; 39: 205-210
- Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1619-21
- Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51: 1420-1431
- Grundmann. Einführung in die Allgemeine Pathologie. München: Urban & Fischer, 2000
- Gundogdu BM, Cilingiroglu M. Chronic inflammatory muscle diseases and risk of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 308

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

Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-29

Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, Kasiske BL. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant* 2010; 10: 338-353

Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 2342-2348

John Rawlings SDD. *Applied Regression Analysis: A researchtool*. Springer Texts in Statistics, 1998

Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1165-1172

Kannel WB. Hazards, risks, and threats of heart disease from the early stages to symptomatic coronary heart disease and cardiac failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11 Suppl 1: 199-212

Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2000; 20: 176-187

Kaul A, Sharm RK, Gupta A, Sinha N, Singh U. Cardiovascular disease in live related renal transplantation. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 715-718

Kilic T, Oner G, Ural E, Yumuk Z, Sahin T, Bildirici U, Acar E, Celikyurt U, Kozdag G, Ural D. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 207: 552-558

Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421

Koc M, Batur MK, Karaarslan O, Abali G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease. *Cardiol J* 2010; 17: 374-380

Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005; 51: 321-327

Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *Bmj* 2010; 341: 4249-4258

Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167-184

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

Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3<sup>rd</sup>, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89-92

Magoha GA, Ngumi ZW. Renal transplantation during the twentieth century: a review. *East Afr Med J* 2001; 78: 317-321

Manetti L, Genovesi M, Pardini E, Grasso L, Lupi I, Linda Morselli L, Pellegrini G, Martino E. Early effects of methylprednisolone infusion on serum cystatin C in patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Clin Chim Acta* 2005 a; 356: 227-228

Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, Lupi I, Pellegrini G, Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005 b; 28: 346-349

Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Kaneyuki U, Shibata R, Fujimura T, Matsuoka H, Kimoto M, Kato S, Imaizumi T, Okuda S. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2176-2183

Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081

Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, Kusek JW, Beck GJ, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 19-27

Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. *Am J Med* 2008 b; 121: 341-348

Muntner P, Mann D, Winston J, Bansilal S, Farkouh ME. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008 a; 102: 54-57

Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993; 88: 2548-2555

National-Kidney-Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-266

NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421

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

Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999; 1: 334-342

Panichi V, Scatena A, Migliori M, Marchetti V, Paoletti S, Beati S. Biomarkers of chronic inflammatory state in uremia and cardiovascular disease. *Int J Inflam* 2012; 2012: 1-6

Poge U, Gerhardt T, Woitas RP. Equations to estimate GFR using serum cystatin C in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 383-384

Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? *Clin Transplant* 2006; 20: 200-205

Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Beta-trace protein-based equations for calculation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 608-615

Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med* 2008; 38: 32-46

Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 309-317

Ramanathan V, Goral S, Helderman JH. Renal transplantation. *Semin Nephrol* 2001; 21: 213-219

Renz-Polster H. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Elsevier, 2008

Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001; 47: 2055-2059

Ristiniemi N, Lund J, Tertti R, Christensson A, Ilva T, Porela P, Pulkki K, Pettersson K. Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2012; 45: 535-540

Roberts MA, Hedley AJ, Ierino FL. Understanding cardiac biomarkers in end-stage kidney disease: Frequently asked questions and the promise of clinical application. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 251-260

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 2-220

Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2012

Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, Newman AB, Siscovick D, Shlipak MG. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 497-505

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-1065

Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1736-1743

Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2135-2141

Segarra A, de la Torre J, Ramos N, Quiroz A, Garjau M, Torres I, Azancot MA, Lopez M, Sobrado A. Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2411-2420

Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060

Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme, 2006

Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin WM, 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Glotz D, Kraus E, Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10: 464-471

Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2305-2313

Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, Whaley-Connell AT, Bakris GL, McCullough PA. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 9-16

Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, Froissart M, Kusek JW, Zhang YL, Coresh J, Levey AS. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009; 75: 652-660

Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD, 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406

Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009; 55: 1932-1943

Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Robles NR, Sanchez PL, Beiras AC, Orbe PM, Kaski JC. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209: 300-305

Takahashi K, Orihashi M, Akiba Y. Dietary L-arginine level alters plasma nitric oxide and alpha-1 acid glycoprotein concentrations, and splenocyte proliferation in male broiler chickens following *Escherichia coli* lipopolysaccharide injection. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1999; 124: 309-314

Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, Sorensen E, Menon V, Beck G, Shlipak M, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 351-359

Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807-814



Voiculescu A, Schlieper G, Hetzel GR, Hollenbeck M, Ivens K, Willers R, Sandmann W, Grabensee B. Kidney transplantation in the elderly: age-matching as compared to HLA-matching: a single center experience. *Transplantation* 2002; 73: 1356-1359

Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Moriatis M, Naidoo D, Wilcken DE. Relations between markers of renal function, coronary risk factors and the occurrence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 197: 853-859

Watts RP, Thom O, Fraser JF. Inflammatory signalling associated with brain dead organ donation: from brain injury to brain stem death and posttransplant ischaemia reperfusion injury. *J Transplant* 2013; 2013: 1-19

Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013; 83: 377-383

Wight JP, Edwards L, Brazier J, Walters S, Payne JN, Brown CB. The SF36 as an outcome measure of services for end stage renal failure. *Qual Health Care* 1998; 7: 209-221

Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555

Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 7-12

Woitars R. Assessment of renal function with cystatin C. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 1252-1254

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730

Xie L, Terrand J, Xu B, Tsapralis G, Boyer J, Chen QM. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 628-635

## **11. Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei den Kollegen der Nephrologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I: Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Rainer Woitas für die Möglichkeit, diese Arbeit durchzuführen und für umfangreichen konstruktiven Rat. Für zahlreiche praktische Ratschläge Vielen Dank an Herrn Dr. Felix Hundt.

Mein besonderer Dank gilt zum einen Guido Luechters für Anleitung und hilfreiche Hinweise bei den statistischen Auswertungen. Zum zweiten gilt mein besonderer Dank meiner Frau Pearl für die moralische Unterstützung.