

Aus dem Institut für Public Health
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Glomeruläre Filtrationsrate und Albuminurie als Risikofaktoren
und Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse in der älteren
Bevölkerung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Kühn

aus Dresden

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	3
2. Manteltext	6
2.1 Einleitung	6
2.2 Methodik	7
2.3 Ergebnisse	16
2.4 Diskussion	24
2.5 Literaturverzeichnis.....	32
3. Eidesstattliche Versicherung	38
4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	39
5. Auszug aus der Journal Summary List	40
6. Druckexemplar der Publikation	41
7. Lebenslauf	76
8. Publikationsliste	77
9. Danksagung	78

1. Abstract ^a

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für eine vorzeitige Mortalität dar. Dabei ist in der älteren Bevölkerung der Zusammenhang zwischen eingeschränkter geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) und erhöhtem Albumin-Kreatinin-Quotient (ACR) mit kardiovaskulären Ereignissen umstritten. Um diesen Zusammenhang zu klären, wurden die Daten der Berliner Initiative Studie (BIS), einer populationsbasierten Kohorte von Teilnehmer*innen im Alter von mindestens 70 Jahren, verwendet. Es wurde analysiert, ob etablierte eGFR-Kategorien und ACR-Kategorien Risikofaktoren für das Auftreten von Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Gesamt-Mortalität darstellen. Die eGFR wurde dabei anhand der BIS2-Formel (basierend auf Serumkreatinin und Cystatin C, $eGFR_{BIS2(crea+cys)}$) berechnet. Zusätzlich konnte in einer Subpopulation von 436 Teilnehmer*innen die Assoziation von gemessener GFR (mGFR) mit diesen Ereignissen untersucht werden, um einen von Serummarkern unabhängigen Zusammenhang der GFR mit den entsprechenden Ereignissen zu analysieren. Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier- und Inzidenzkurven sowie Cox-Regressionsanalysen für alle Studienteilnehmer*innen^b durchgeführt, welche bis Studienbeginn keinen Schlaganfall oder Myokardinfarkt erlitten hatten. Endpunkte der Ereigniszeitanalysen stellten Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod im Beobachtungszeitraum dar. In einem zweiten Teil wurde der Nutzen von eGFR und ACR als Prädiktoren für diese Ereignisse untersucht. Es wurden sieben klinisch verbreitete eGFR-Formeln, basierend auf Serumkreatinin und/oder Cystatin C sowie ACR als potenzielle Prädiktoren für die beschriebenen Ereignisse evaluiert. Hierzu wurde die Diskriminationsfähigkeit eines Cox-Regressionsmodells basierend auf klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem eines Modells, welches zusätzlich eGFR und/oder ACR enthielt, mittels des Net Reclassification Improvement und Differenzberechnungen in Unos Konkordanz-Statistik verglichen.

1581 Teilnehmer*innen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden über einen medianen Zeitraum von 8,2 Jahren beobachtet. Die Cox-Regressionsanalysen ergaben bereits bei einer $eGFR_{BIS2(crea+cys)}$ von 45-59 ml/min/1,73m² im Vergleich zur $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m² ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko (Hazard Ratio (HR); 95% Konfidenzintervall: 2,23; 1,55-

^a Zugrundeliegende Publikation der Dissertation: Andreas Kühn, Markus van der Giet, Martin K Kuhlmann, Peter Martus, Nina Mielke, Natalie Ebert, Elke S Schaeffner. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. American Journal of Kidney Diseases. 2021;77(3):386-396.e1.¹

^b In der folgenden Arbeit wird eine geschlechterneutrale Formulierung verwendet. Wenn nicht möglich, werden Paarformulierungen bzw. das Gendersternchen verwendet.

3,21), wobei das Schlaganfallrisiko unabhängig der ACR war. Für Myokardinfarkt und Mortalität zeigten sich hingegen erst bei einer eGFR < 45 ml/min/1,73m² relevant erhöhte HRs (95% Konfidenzintervall) von 1,38 (0,81-2,36), respektive 1,57 (1,20-2,06). Eine ACR von 30-300 mg/g hingegen ergab erhöhte HRs für Myokardinfarkt (1,65; 1,09-2,51) und Mortalität (1,63; 1,34-1,98), jedoch kein erhöhtes Risiko für Schlaganfall (HR 0,91; 0,63-1,33). Damit konnte gezeigt werden, dass eine eGFR von 45-59 ml/min/1,73m² einen ACR-unabhängigen Risikofaktor für Schlaganfall darstellt. Dies unterstützt die These, dass das CKD-Stadium G3a (45-59ml/min/1,73m²) auch im Alter klinische Relevanz besitzt. In der anschließenden Prädiktionsanalyse ergab sich eine Verbesserung der Schlaganfallprädiktion durch die Cystatin C-basierten eGFR-Formeln eGFR_{CKD-EPI(cys)}, eGFR_{BIS2(crea+cys)} und eGFR_{FAS(crea+cys)} nicht jedoch für Serumkreatinin-basierte eGFR-Formeln, was die Bedeutung dieses Serummarkers im hohen Alter für kardiovaskuläre Prädiktionsmodelle unterstreicht.

Chronic Kidney Disease (CKD) is one of the major risks for increased mortality. In the elderly however, the association between impaired estimated glomerular filtration rate (eGFR) and increased albumin-creatinine ratio (ACR) with cardiovascular events is controversial. In this study the data of the population-based Berlin Initiative Study (BIS), a population-based cohort of participants aged 70 years or older was used to address this question. It was investigated whether eGFR and ACR represent risk factors for the outcomes stroke, myocardial infarction (MI), and (all-cause) mortality. eGFR was calculated using the BIS2-equation (based on serum creatinine and cystatin C, eGFR_{BIS(crea+cys)}). Additionally, measured GFR (mGFR) for 436 participants was used to analyse the association with the described events independently of serum markers. Time-to-event analyses were performed using Kaplan-Meier and cumulative incidence plots as well as Cox proportional hazards models for all participants without prior stroke or MI. Outcomes for the time-to-event analyses were any first stroke, MI, or death during follow-up. In a second part of the study, the potential of eGFR and ACR as predictors for these events were evaluated for seven clinically used eGFR equations based on serum creatinine and/or cystatin C. The predictive benefit was assessed by comparing the discrimination ability of Cox models based on traditional risk factors with or without eGFR and/or ACR by using the net reclassification improvement and differences in Uno's concordance statistic.

1581 participants fulfilled the inclusion criteria and were observed over a median period of 8.2 years. The Cox analyses revealed a strong association of eGFR_{BIS2(crea+cys)} with stroke already for eGFR of 45-59 ml/min/1.73m² compared to eGFR >60 ml/min/1.73m² showing a hazard ratio

(HR, with 95% confidence interval) of 2.23 (1.55-3.21), independently of ACR level. For MI and mortality, HRs were increased only for eGFR <45 ml/min/1.73m² with 1.38 (0.81-2.36) for MI, and 1.57 (1.20-2.06) for mortality. In contrast, ACR of 30-300 mg/g showed increased HRs of 1.65 (1.09-2.51) for MI and 1.63 (1.34-1.98) for mortality, but no increased HR for stroke (0.91; 0.63-1.33). This demonstrated, that eGFR of 45-59 ml/min/1.73m² represents a risk factor for stroke, independent of ACR and supports interpreting CKD stage G3a (eGFR 45-59 ml/min/1.73m²) without albuminuria as clinically relevant also in old age. The subsequent prediction analysis showed an improvement in stroke prediction for cystatin C-based eGFR_{CKD-EPI(cys)}, eGFR_{BIS2(crea+cys)}, and eGFR_{FAS(crea+cys)} but not for serum creatinine-based eGFR, emphasizing the relevance of cystatin C in old age for cardiovascular risk prediction.

2. Manteltext

2.1 Einleitung

Die chronische Nierenerkrankung (im Folgenden Chronic Kidney Disease, CKD) gehört, nach der Global Burden of Disease Study 2017, zu den wichtigsten Ursachen für eine vorzeitige Mortalität.² Dabei steht der Großteil der vorzeitigen Todesfälle bei eingeschränkter Nierenfunktion in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen.³ Die Einschränkung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) als Maß einer reduzierten Nierenfunktion sowie der erhöhte Albumin-Kreatinin-Quotient (ACR) als Parameter für eine Nierenschädigung, sind hierbei die beiden Dimensionen, anhand derer die CKD laut Leitlinie der „Kidney Disease Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Initiative in Stadien eingeteilt wird.⁴ Diese Einteilung (Staging) basiert auf der nachgewiesenen Assoziation von eingeschränkter eGFR und erhöhter ACR mit unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise dialysepflichtigem Nierenversagen, kardiovaskulären Erkrankungen oder Mortalität.⁴ Obwohl in vielen Studien nachgewiesen wurde, dass eGFR und ACR unabhängig voneinander mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) und (kardiovaskulärer) Mortalität assoziiert sind, wird die Stärke dieses Zusammenhangs bei älteren Menschen sehr kontrovers diskutiert, worauf in dieser Arbeit und der zugrundeliegenden Publikation von Kühn et al. der Hauptfokus gelegt wurde.^{1,5-8} Nur wenige Studien zum Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit der Nierenfunktion wurden mit Schwerpunkt auf diese Bevölkerungsgruppe durchgeführt und dabei wurden in der Regel auch keine altersspezifischen eGFR-Formeln verwendet.^{1,9-12} Da die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter kontinuierlich abnimmt, wird seit längerem darüber debattiert, ob die etablierten CKD Stadien im hohen Alter überhaupt Gültigkeit besitzen, oder ob diese Nierenfunktionsabnahme nicht vielmehr Ausdruck eines physiologischen Alterungsprozesses ist.^{1,13,14} Delanaye et al. schlugen 2019 entsprechend eine Re-Evaluation der CKD Stadien für Personen in höherem Lebensalter vor, da laut Studienlage eine nur geringfügig beeinträchtigte eGFR zwischen 45-59 ml/min/1,73m² (CKD Stadium G3a) ohne Albuminurie nicht zu einem erhöhten Risiko für Mortalität im höheren Alter führte und damit die Grundlage für die Einteilung der betroffenen Personen als „erkrankt“ nicht gegeben schien.^{1,4,15} Zudem bedeutet eine Assoziation der Nierenfunktionsparameter mit dem kardiovaskulären Risiko nicht notwendigerweise, dass die Verwendung dieser Parameter in Prädiktionsmodellen mit klassischen Risikofaktoren zu einer Verbesserung der Vorhersagekraft führt, wie ebenso in Kühn et al. ausgeführt.^{1,16,17} Einige Veröffentlichungen berichten, insbesondere bei Verwendung von Cystatin C als Serummarker für die eGFR, von einer Verbesserung der Prädiktion von

kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität durch eGFR und ACR, allerdings weitgehend ohne dabei einen Schwerpunkt auf ältere Menschen zu legen.^{1,18-22} Etablierte Prädiktionsmodelle wie der Framingham Heart Score oder der europäische SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) nutzen dagegen hauptsächlich demographische Daten und nur grundlegende klinische Parameter.^{1,23-25} Versuche, diese Prädiktionsmodelle für sehr alte Menschen über 75 Jahren zu validieren, zeigten bisher keine konsistenten Ergebnisse, ebenso wenig der SCORE O.P. als Anpassung des SCORE für ein höheres Lebensalter.^{1,26-28} Die Vermutung ist jedoch, dass diese Prädiktionsmodelle für die alte und sehr alte Bevölkerung von weiteren Risikofaktoren, wie einer reduzierten eGFR oder erhöhten ACR profitieren könnten, da diese Marker in der älteren Bevölkerung sehr prävalent sind und sich daher potentiell als Prädiktoren eignen.^{1,29,30} Zudem nimmt, aufgrund des demographischen Alterns und der steigenden CKD-Prävalenz in höherem Lebensalter, der Bedarf für klinisch-prognostische Informationen für diesen vulnerablen Teil der Bevölkerung zu.²⁹⁻³¹

In der vorliegenden Dissertation wurden daher zwei voneinander zu trennende Fragestellungen bearbeitet: Erstens, ob die Nierenparameter eGFR und ACR einen Risikofaktor für die kardiovaskulären Ereignisse Schlaganfall und Myokardinfarkt, sowie Mortalität im hohen Alter darstellen, und zweitens, ob diese Nierenparameter in Form von sieben verschiedenen eGFR-Formeln sowie ACR die Prädiktion des Risikos für diese Ereignisse in der älteren Bevölkerung verbessern können. Dazu wurden die Daten der Berliner Initiative Studie verwendet, einer populationsbasierten Kohortenstudie von Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter.^{1,32} Diese Zusammenfassung liefert hierbei einen Überblick über die gewonnenen Erkenntnisse und eine genauere Betrachtung des methodischen Vorgehens der zugrundeliegenden Publikation.¹

2.2 Methodik

Studienpopulation

Die Studienpopulation (n=2069) der „Berliner Initiative Studie“ (BIS) besteht aus Teilnehmer*innen im Alter von 70 Jahren und älter. Details der Kohorte finden sich bei Schäffner et al. 2010.³² Zusammenfassend vereint die BIS die Konzepte einer Querschnitt- und einer Längsstudie: Die Querschnittstudie wurde bei Studienbeginn anhand einer Subpopulation (n=610) der 2069 Studienteilnehmer*innen durchgeführt, mit dem Ziel, zwei neue eGFR-Formeln, BIS1 und BIS2, basierend auf Serumkreatinin (crea) und Cystatin C (cys) zu entwickeln. Dazu wurde bei allen Studienteilnehmern / Studienteilnehmerinnen die glomeruläre Filtrationsrate invasiv mittels der Iohexol-Clearance gemessen.³³ Zweitens wurde die Studie für alle Teilnehmer*innen

als Längsschnittstudie konzipiert, um Einblicke in den natürlichen Verlauf der Nierenfunktion und die Inzidenz der chronischen Nierenerkrankung (CKD) sowie assoziierte Komorbiditäten zu erhalten. Die Teilnehmer*innen wurden dabei als Stichprobe der altersentsprechenden Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse Nordost (AOK Nordost) gezogen, einer der größten gesetzlichen Krankenkassen in Berlin, und bis Juni 2011 in die Studie eingeschlossen. Die Studienvsiten wurden bis Ende 2019 weitergeführt, wobei ein regelmäßiges Follow-Up alle 2 Jahre stattfand. Die Teilnehmer*innen willigten mittels Einverständniserklärung in die Teilnahme ein. Die BIS wurde durch die Ethik-Kommission des Landes Berlin bewilligt und ist registriert im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS00017058).

Zu Studienbeginn (Baseline) wurden die Teilnehmer*innen mittels eines standardisierten Interviews bezüglich typischer kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie früherer kardiovaskulärer Ereignisse und ihrer eingenommenen Medikation interviewt. Zudem wurden sie einer grundlegenden anthropometrischen Messung unterzogen, welche Größe, Gewicht, Taille-Hüft-Verhältnis sowie Blutdruckmessung einschloss. Für die vorliegenden Analysen wurden diese Informationen wie folgt strukturiert: Das Taille-Hüft-Verhältnis wurde in normal (Männer $< 0,9$, Frauen $< 0,8$), übergewichtig (Männer $0,9 - 0,99$, Frauen $0,8 - 0,84$) und adipös (Männer ≥ 1 , Frauen $\geq 0,85$) eingeteilt.³⁴ Die Information zur antihypertensiven Behandlung wurde direkt erfragt (ja/nein). Diabetes mellitus wurde entweder durch einen erhöhten HbA1c-Spiegel $\geq 6,5\%$ oder durch Selbstauskunft und Informationen zu antidiabetischer Medikation festgestellt (ja/nein). Rauchen wurde kategorisiert in aktuelle Raucher*innen und Nichtraucher*innen. Zudem wurden Blut- und Urinproben von jedem Teilnehmer / jeder Teilnehmerin gewonnen. Hierbei wurde Serumkreatinin mittels massenspektrometrischer Isotopenverdünnungsanalyse (IDMS) bestimmt (Labor: Synlab MVZ Heidelberg, Eppelheim, Deutschland; Gerät: CREA Plus, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Die Interassay Variationskoeffizienten lagen bei 2,3% und 3,4% bei Kreatinin-Konzentrationen von 0,99mg/dl bzw. 3,75mg/dl. Cystatin C im Serum wurde mittels Particle-Enhanced Nephelometric Immunoassay gemessen (Gerät: BN ProSpec Nephelometer, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany). Hier lagen die Interassay Variationskoeffizienten zwischen 1,5%, 3,5% und 2,4% bei mittleren Konzentrationen von 0,8, 2,3 bzw. 7,4 mg/l mit einem Referenzspektrum für gesunde Probanden/Probandinnen von 0,59 bis 1,05 mg/l nach Re-Standardisierung. Für die Iohexol-Clearance Messung zur mGFR-Bestimmung wurden 5 ml Iohexollösung mit 3235 mg Iohexol (Accupaque, GE Healthcare Buchler, Braunschweig, Deutschland) den 610 Teilnehmern / Teilnehmerinnen intravenös verabreicht und die Clearance mittels konsekutiver Messungen (nach 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 und 300 Minuten) errechnet.

Weitere Details zu den Messungen der Nierenfunktionsparameter finden sich in der Publikation von Schäffner et al. (2012) zu den im Alter validierten eGFR-Formeln BIS1 und BIS2.³³

Tabelle 1. Übersicht der Formeln zur Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Zusätzlich zu Alter und Geschlecht wird für die ersten drei Formeln zur Berechnung lediglich das Serumkreatinin verwendet, für eine Formel ausschließlich Serum-Cystatin C und für drei Formeln eine Kombination von Kreatinin und Cystatin C. Die Tabelle entspricht Table S1 aus der zugrundeliegenden Publikation von Kühn et al. 2021.¹

eGFR-Formel, Geschlecht	Serumkreatinin (mg/dl)	Cystatin C im Serum (mg/l)	eGFR-Berechnung, in ml/min/1,73m ²
<i>Kreatinin-basierte Formeln</i>			
CKD-EPI_{crea} ³⁵			
Frauen	≤ 0,7		eGFR = 144 x (Crea / 0,7) ^{-0,329} x 0,993 ^{Alter}
	> 0,7		eGFR = 144 x (Crea / 0,7) ^{-1,209} x 0,993 ^{Alter}
Männer	≤ 0,9		eGFR = 141 x (Crea / 0,9) ^{-0,411} x 0,993 ^{Alter}
	> 0,9		eGFR = 141 x (Crea / 0,9) ^{-1,209} x 0,993 ^{Alter}
BIS1_{crea} ³³			
Frauen			eGFR = 3736 x 0,82 x Crea ^{-0,87} x Alter ^{-0,95}
Männer			eGFR = 3736 x 1,00 x Crea ^{-0,87} x Alter ^{-0,95}
FAS_{crea} ^{* 36}			
Frauen			eGFR = 107,3 / (Crea / 0,7) x 0,988 ^{Alter-40}
Männer			eGFR = 107,3 / (Crea / 0,9) x 0,988 ^{Alter-40}
<i>Cystatin C-basierte Formel</i>			
CKD-EPI_{cys} ³⁷			
Frauen		≤ 0,8	eGFR = 124 x (Cys / 0,8) ^{-0,499} x 0,996 ^{Alter}
		> 0,8	eGFR = 124 x (Cys / 0,8) ^{-1,328} x 0,996 ^{Alter}
Männer		≤ 0,8	eGFR = 133 x (Cys / 0,8) ^{-0,499} x 0,996 ^{Alter}
		> 0,8	eGFR = 133 x (Cys / 0,8) ^{-1,328} x 0,996 ^{Alter}
<i>Kreatinin- und Cystatin C-basierte Formeln</i>			
CKD-EPI_{crea+cys} ³⁷			
Frauen	≤ 0,7	≤ 0,8	eGFR = 130 x (Crea / 0,7) ^{-0,248} x (Cys / 0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{Alter}
		> 0,8	eGFR = 130 x (Crea / 0,7) ^{-0,248} x (Cys / 0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{Alter}
	> 0,7	≤ 0,8	eGFR = 130 x (Crea / 0,7) ^{-0,601} x (Cys / 0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{Alter}
		> 0,8	eGFR = 130 x (Crea / 0,7) ^{-0,601} x (Cys / 0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{Alter}
Männer	≤ 0,9	≤ 0,8	eGFR = 135 x (Crea / 0,9) ^{-0,207} x (Cys / 0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{Alter}
		> 0,8	eGFR = 135 x (Crea / 0,9) ^{-0,207} x (Cys / 0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{Alter}
	> 0,9	≤ 0,8	eGFR = 135 x (Crea / 0,9) ^{-0,601} x (Cys / 0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{Alter}
		> 0,8	eGFR = 135 x (Crea / 0,9) ^{-0,601} x (Cys / 0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{Alter}
BIS2_{crea+cys} ³³			
Frauen			eGFR = 767 x 0,87 x Crea ^{-0,40} x Cys ^{-0,61} x Alter ^{-0,57}
Männer			eGFR = 767 x 1,00 x Crea ^{-0,40} x Cys ^{-0,61} x Alter ^{-0,57}
FAS_{crea+cys} ^{* 38}			
Frauen			eGFR = 107,3 / (0,5 x Crea / 0,7 + 0,5 x Cys / 0,95) x 0,988 ^{Alter-40}
Männer			eGFR = 107,3 / (0,5 x Crea / 0,9 + 0,5 x Cys / 0,95) x 0,988 ^{Alter-40}

Crea: Serumkreatinin, mg/dl Cys: Serumcystatin C, mg/l, Alter: Alter in Jahren

* Full Age Spectrum-Formeln werden mit Hilfe eines alters- und geschlechtsabhängigen Q-Faktors berechnet. Die dargestellten FAS-Formeln sind hierbei gültig für die Altersgruppe der BIS-Population (≥ 70 Jahre).

Analysekonzept

Die vorliegende Dissertation besteht, wie die zugrundeliegende Publikation, aus zwei Teilen: Erstens, der Frage nach einer Assoziation von eGFR und ACR mit den kardiovaskulären Ereignissen Schlaganfall und Myokardinfarkt sowie Mortalität, also ob eGFR und/oder ACR Risikofaktoren für diese Ereignisse darstellen.¹ Zweitens geht es um die Analyse von ACR und sieben verschiedenen eGFR-Formeln als potentielle Prädiktoren für diese Ereignisse.¹ Hierzu wurden Ereigniszeitanalysen hauptsächlich auf Basis von Cox Proportional Hazards Modellen durchgeführt. Im Folgenden werden die dafür notwendigen Messungen zum Studienbeginn (Baseline) sowie die Definition der Ereignisse im Studienverlauf beschrieben. Anschließend werden im Abschnitt „Statistische Analysen“ die Modellbildung für die Assoziationsanalyse (Teil 1) sowie die Prädiktionsanalyse (Teil 2) erläutert.

Baseline: Bestimmung der Nierenfunktion und der Albuminurie

Für Teil 1 (Assoziationsanalyse) wurde die eGFR mittels der $BIS_{2_{crea+cys}}$ -Formel bestimmt, welche Serumkreatinin und Cystatin C, sowie Alter und Geschlecht berücksichtigt (alle verwendeten eGFR-Formeln: **Tabelle 1**). Die $BIS_{2_{crea+cys}}$ -Formel wurde explizit in über 70-Jährigen entwickelt und zeigte gegenüber anderen Formeln höhere Genauigkeit in der BIS-Population, verglichen mit der gemessenen GFR (mGFR).³³ Die verfügbaren mGFR-Werte bei Baseline in einer Subpopulation der Teilnehmer*innen (436 Teilnehmer*innen, welche die Einschlusskriterien erfüllten) wurden als Expositionsfaktor in einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Es erfolgten, in Anlehnung an die Einteilung der CKD nach KDIGO Kategorisierungen der Teilnehmer*innen anhand der GFR.⁴ Laut KDIGO entspricht eine im Mindestabstand von 3 Monaten bestätigte erniedrigte GFR unter 60 ml/min/1,73m² einer chronischen Niereninsuffizienz, die mit erhöhtem Risiko unerwünschter Ereignisse und Nierenversagen einhergeht.⁴ Entsprechend wurden die Teilnehmer*innen dichotom ($GFR \geq / < 60$ ml/min/1,73m²) mittels eGFR bzw. mGFR kategorisiert. Orientierend an den KDIGO Leitlinien, analysierten wir den Anteil der Teilnehmer*innen mit bestätigter CKD, d.h. wiederholter eGFR <60 ml/min/1,73m², indem wir die eGFR zum Zeitpunkt der ersten Follow-Up Visite (2 Jahre nach Baseline-Visite) erneut berechneten. Da es sich bei der BIS-Population um eine repräsentative Stichprobe der älteren Bevölkerung handelt und dementsprechend eine sehr geringe eGFR nur selten vorhanden ist, wurde der Fokus auf die in ihrer Relevanz als Risikofaktor kontrovers diskutierte beginnende CKD gelegt.^{4,15,32} Neben der dichotomen Einteilung wurden die Studienteilnehmer*innen in drei (≥ 60 , 45-59, < 45 ml/min/1,73m²) Strata eingeteilt, wobei eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² dem Stadium

G1 bis G2, eine eGFR von 45-59 ml/min/1,73m² dem Stadium G3a und eine eGFR von unter 45 ml/min/1,73m² einem Stadium G3b bis G5 (Nierenversagen) nach KDIGO entspricht, vorausgesetzt, diese Werte werden wiederholt nachgewiesen.⁴ Der Grad der Albuminurie wurde mittels Albumin-Kreatinin-Quotient (ACR) aus dem Spontanurin bestimmt. Anhand der ACR wurde die Population ebenfalls in drei Gruppen nach KDIGO-Leitlinie eingeteilt (< 30, 30-300, ≥ 300 mg/g, SI-Einheit: 1 mg/mmol = 8,85 mg/g), was dem Zusatz der CKD Stadien „A1“, „A2“ und „A3“ entspricht.⁴ Zudem erfolgte eine dichotome Kategorisierung (Schwellenwert 30 mg/g). Des Weiteren wurden kombinierte Kategorisierungen von eGFR und ACR als Expositionsvariablen verwendet (eGFR|ACR), um den kombinierten Risikoanalysen /-tabellen der KDIGO zu entsprechen.⁴ Es erfolgte daher eine Einteilung in vier Kategorien (eGFR ≥/< 60 ml/min/1,73m² und ACR </≥ 30 mg/g) sowie, für eine genauere Analyse bei nur leichtgradig reduzierter eGFR, eine Einteilung in sechs Kategorien (eGFR ≥ 60, 45-59, <45 ml/min/1,73m² und ACR </≥ 30 mg/g).

Um die prädiktiven Eigenschaften der Nierenfunktion zu analysieren (Teil 2), wurden insgesamt sieben eGFR-Formeln ausgewählt: die aus der BIS abgeleiteten Formeln BIS1_{crea} und BIS2_{crea+cys}, die CKD-EPI-Formeln CKD-EPI_{crea}, CKD-EPI_{cys}, und CKD-EPI_{crea+cys}, sowie die Full Age Spectrum-Formeln (FAS), FAS_{crea} und FAS_{crea+cys}.^{33,35-38} Die CKD-EPI-Formeln wurden ausgewählt, da diese seitens der KDIGO zur Bestimmung der eGFR auf Basis von Kreatinin und/oder Cystatin C empfohlen werden und weit verbreitet sind.⁴ Die Verwendung dieser etablierten Formeln erlaubt zum einen, den Nutzen von Serumkreatinin und Cystatin C direkt zu vergleichen und zum anderen eine Einordnung in den Kontext früherer Studien zum prädiktiven Wert von eGFR, denen häufig CKD-EPI-Formeln zur Berechnung der eGFR zugrunde lagen.^{18-22,35,37} Die FAS- und BIS-Formeln repräsentieren in dieser Betrachtung altersspezifische eGFR-Formeln, welche, im Gegensatz zu den CKD-EPI-Formeln, für die Nutzung im hohen Alter validiert sind („crea“ und „cys“ stehen hierbei für die zugrundeliegenden Serummarker Kreatinin und/oder Cystatin C zur Berechnung der eGFR, Formeln in **Tabelle 1**).^{33,36,38} Zur Modellbildung und für einen einfacheren Vergleich erfolgte eine dichotome Klassifizierung für alle eGFR-Formeln mit dem CKD-Schwellenwert von 60 ml/min/1,73m².

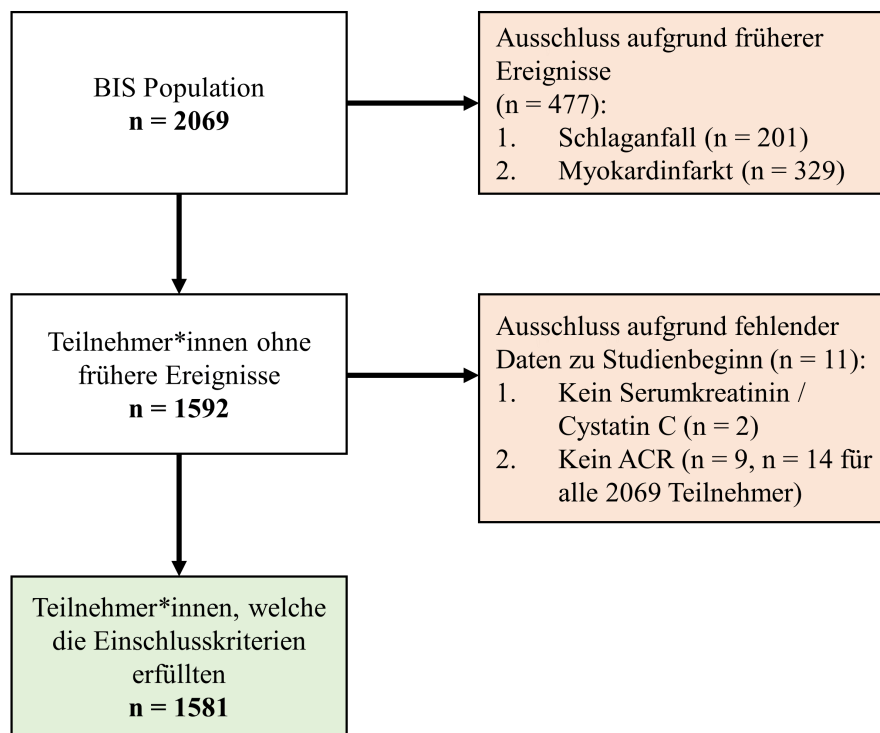


Abbildung 1. Flussdiagramm von Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Analyse. Von der initialen BIS-Kohorte (n=2069) konnten 1581 Teilnehmer*innen in die Analyse eingeschlossen werden. 53 Teilnehmer*innen erlitten sowohl mindestens einen Schlaganfall als auch einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, sodass insgesamt 477 Teilnehmer*innen mindestens eines dieser zwei unerwünschten vorigen Ereignisse zur Baseline vorwies und von der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Abbildung entspricht Figure S1 in der zugrundeliegenden Publikation von Kühn et al. 2021 (Abkürzung ACR = Albumin-Kreatinin-Quotient).¹

Einschlusskriterien und fehlende Kovariablen

Es bestand Zugriff auf die AOK-Abrechnungsdaten der Studienteilnehmer*innen, mit deren Hilfe die relevanten klinischen Ereignisse anhand der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10) - Kodierung bestimmt wurden. Es wurden von der Gesamtheit der Teilnehmer*innen der BIS (n=2069) diejenigen ausgeschlossen, welche entweder über einen vorherigen Schlaganfall oder Myokardinfarkt selbst berichteten oder bei denen ein Schlaganfall (I61., I63., I64.) oder ein Myokardinfarkt (I21., I22., I25.2) laut Versicherungsdaten der AOK in der Krankengeschichte bis zur Baseline-Visite aufgetreten war. Zudem wurden nur die Teilnehmer*innen eingeschlossen, welche zur Baseline-Visite ein valides Serumkreatinin, Cystatin C und eine valide ACR-Bestimmung erhalten hatten. Insgesamt erfüllten 1581 Teilnehmer*innen diese Kriterien (Flussdiagramm: **Abbildung 1**). Bei fehlenden Daten in den Kovariablen wurde der Mittelwert, respektive die Referenzkategorie eingefügt. Insgesamt zeigten sich 56 Baseline-Datensätze der Teilnehmer*innen nicht vollständig (Zahlen für jede Kovariable: CRP 2, Blutdruck 2, antihypertensive Behandlung 3, Taille-Hüft-Verhältnis 4,

Rauchen 8, Selbstauskunft zu früherem Schlaganfall 21, Selbstauskunft zu früherem Myokardinfarkt 20). Als Sensitivitätstest wurden die Analysen erneut mit vollständigen Datensätzen (n=1525) durchgeführt. Es zeigten sich keine relevanten Änderungen.

Ereignisse und Zensierung

Als relevantes klinisches Ereignis wurde anhand der AOK-Abrechnungsdaten registriert: jedes Schlaganfall-Erstereignis (I61., I63., I64.) oder Myokardinfarkt-Erstereignis (I21.). Der Aufnahmezeitpunkt des Krankenhausaufenthalts wurde dabei als Ereignisdatum verwendet. Informationen zur Mortalität wurden direkt dem AOK-Datensatz entnommen. Für die Ereigniszeitanalyse wurden daraus vier verschiedene zu analysierende Ereignisse definiert: A – Schlaganfall-Erstereignis, B – Myokardinfarkt-Erstereignis, C – (Gesamt)-Mortalität, und D – jedes erste dieser Ereignisse. Für Ereignis A und B wurde der Tod eines Teilnehmers / einer Teilnehmerin als rechtsseitige Zensierung behandelt. Um konkurrierende Ereignisse in dieser Studienkohorte älterer Menschen besser berücksichtigen zu können, wurden zudem Competing Risk Ereignisse für Schlaganfall und Myokardinfarkt definiert, um kumulative Inzidenzkurven statt Kaplan-Meier-Kurven zu ermöglichen: A - Schlaganfall gegenüber Myokardinfarkt oder Tod bzw. B - Myokardinfarkt gegenüber Schlaganfall oder Tod.

Statistische Analysen

Die Baseline-Parameter wurden für alle Teilnehmer*innen mit $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m² im Vergleich zu den Teilnehmern/Teilnehmerinnen mit $eGFR < 60$ ml/min/1,73m² gegenübergestellt. Die Personenzzeit für die Ereigniszeitanalyse wurde in Tagen, vom Baseline-Datum bis zum Datum des betrachteten Ereignisses (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod) oder bis zum 31. März 2019 (Schließen des Datensatzes) berechnet, je nachdem welches dieser Ereignisse zuerst auftrat. Entsprechend des analysierten Ereignisses und Modells wurde die Personenzzeit dann als Ereignis (1), Zensierung (0) bzw. für die kumulativen Inzidenzkurven ggf. als Competing Event (2) markiert.

Für die Analyse der eGFR und ACR als potenzielle Risikofaktoren (Teil 1) wurden zunächst Ereigniszeitkurven erstellt. Hierbei wurde nach den vier Kategorien der kombinierten eGFR|ACR stratifiziert, um die unterschiedlichen Risiken dieser Kategorien für die vier verschiedenen Ereignisse (A bis D) darzustellen. Um eine Überschätzung der Gesamtwahrscheinlichkeiten bei dieser Betrachtung des absoluten Risikos zu vermeiden, wurden für Ereignis A - Schlaganfall und

B - Myokardinfarkt kumulative Inzidenzkurven dargestellt, wie von Verduijn et al. 2011 vorgeschlagen.³⁹ Für die anderen beiden Ereignisse (C - Mortalität und D - Jedes Ereignis) erfolgte die Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven. Für eine Bestimmung der Assoziation von eGFR und/oder ACR mit dem Risiko für die definierten Ereignisse wurden anschließend multivariable Cox Proportional Hazards Modelle entwickelt, um Hazard Ratios (HR) mit ihren 95% Konfidenzintervallen (KI) zu erhalten. Im Gegensatz zu einer Competing Risk Analyse nach beispielsweise Fine and Gray stellen die Ursachen-spezifischen Hazard Ratios des Cox-Modells die Methode der Wahl für eine Assoziationsanalyse dar, auch wenn konkurrierende Ereignisse (Competing Risks) in dieser Untersuchung eine Rolle spielen.⁴⁰ In der zugrundeliegenden Publikation von Kühn et al. 2021 wurde als Sensitivitätstest eine weitere Cox-Ereigniszeitanalyse durchgeführt, in der nicht nur der Tod eines Teilnehmers / einer Teilnehmerin zu einer rechtsseitigen Zensierung führte, sondern auch das kardiovaskuläre Ereignis, das nicht von Interesse war (d.h. für Schlaganfall: Myokardinfarkt oder Tod, für Myokardinfarkt: Schlaganfall oder Tod).¹ Um für potentiell Confounding zu kontrollieren, schlossen wir die folgenden *a priori* ausgewählten Baseline-Kovariaten in unsere multivariable Regressionsanalyse ein: Alter, Geschlecht (männlich/weiblich), systolischer Blutdruck, Blutdruckamplitude, antihypertensive Behandlung (ja/nein), Einnahme von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (ja/nein), Einnahme von Statinen (ja/nein), Diabetes mellitus (ja/nein), Taillen-Hüft-Verhältnis (drei Kategorien), C-reaktives Protein (logarithmisch), Gesamtcholesterin, Low-Density Lipoprotein Cholesterin und aktueller Raucherstatus (ja/nein). Die mGFR-Analysen wurden aufgrund der geringeren Teilnehmerzahl für Alter und Geschlecht kontrolliert. Wir testeten zudem auf Interaktion zwischen kontinuierlicher eGFR mit ACR und kategorisierter eGFR/ACR, wobei ACR in der kontinuierlichen Interaktionstestung logarithmiert wurde. Hierbei wurde in die Cox-Modelle ein formal entsprechender Interaktionsterm (z.B. eGFR multipliziert ACR) eingefügt und für Alter und Geschlecht kontrolliert.

Die Prädiktionsmodelle (Teil 2) für die vier betrachteten Ereignisse basierten ebenfalls auf Cox-Modellen. Für eine bessere Vergleichbarkeit mit früheren Studien bestand das Basismodell aus den etablierten Prädiktoren des Framingham Heart Scores: Alter, Geschlecht (männlich/weiblich), systolischer Blutdruck, antihypertensive Behandlung (ja/nein), Diabetes mellitus (ja/nein), Gesamtcholesterin sowie High-Density Lipoprotein Cholesterin.^{22,24,25} Dieses Basis-Modell wurde für jede der sieben eGFR-Formeln mit Modellen verglichen, die zusätzlich zu den Framingham-Prädiktoren eine dichotome eGFR-Variable (Schwellenwert 60 ml/min/1,73m²) und/oder eine dichotome ACR-Variable (Schwellenwert 30 mg/g) beinhalteten. Zusätzlich wurde

ein Basis-ACR-Modell entwickelt, welches neben den Framingham-Prädiktoren noch die dichotome ACR-Variable enthielt (Schwellenwert 30 mg/g). Dieses wurde anschließend für jede der eGFR-Formeln mit einem Modell verglichen, welches zusätzlich zum Basis-ACR-Modell aus der entsprechenden eGFR-Variable bestand.

Für den Vergleich der Diskriminationsfähigkeit der Modelle wurde primär der Kategorie-freie NRI (Net Reclassification Improvement) nach fünf Jahren mit (asymmetrischen) 95% Konfidenzintervallen berechnet. Prinzipiell ist der Kategorie-freie NRI eine Maßzahl zum direkten Vergleich der Diskriminationsfähigkeit von zwei Modellen. Er beschreibt, für welchen Anteil an Individuen mit Ereignis (Fallgruppe) laut neuem Modell das errechnete Risiko korrekterweise höher liegt als das Risiko laut altem Modell (Event NRI, NRI+) und entsprechend, ob das Risiko für Individuen ohne Ereignis (Kontrollgruppe) laut neuem Modell korrekterweise geringer ist (Nonevent NRI, NRI-). Der NRI und seine Teilwerte NRI+ und NRI- sind entsprechend positiv, wenn die Risiken dieser unterschiedlichen Gruppen (Fall und Kontrolle) korrekter diskriminiert werden. Der NRI kann auf Ereigniszeitanalysen angewendet werden, und es wird empfohlen, diesen zur Bestimmung des potentiellen Nutzens eines Prädiktors als Kategorie-freien NRI statt mit festen Risikokategorien zu verwenden.⁴¹⁻⁴⁴ Um hierbei eine statistische Aussage über den Wert des Kategorie-freien NRI zu treffen, sind Konfidenzintervalle nötig, die in dieser Analyse mittels 10.000 Bootstrap-Iterationen berechnet wurden.⁴¹ Weiterhin wurden separat Event und Nonevent NRI analysiert, wie u.a. von Leening et al. 2014 vorgeschlagen.⁴⁵ Um eine bessere Vergleichbarkeit mit ähnlichen Arbeiten auf diesem Gebiet zu ermöglichen, wurde zudem die Differenz in der Konkordanz-Statistik (C-Statistik) nach Uno et al. 2011 mit 1.000 Bootstrap-Iterationen für die Standardfehler-Schätzung berechnet.^{22,46} Eine Visualisierung für eine beispielhafte NRI-Berechnung sowie weitere Details zu NRI und C-Statistik finden sich in Kühn et al. 2021 (Item S1.4, Figure S2).¹

Die Proportional-Hazards-Annahme für die Modelle wurde mittels Schönfeld-Residuen getestet und falls diese verdächtig waren (p -Wert $\leq 0,05$), erfolgte eine visuelle Inspektion der Kaplan-Meier-Kurven, indem nach derjenigen Variablen, welche diese Annahme möglicherweise verletzte, stratifiziert wurde. Es konnte keine Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme gefunden werden. Für alle Analysen wurde ein zweiseitiger p -Wert von $\leq 0,05$ als signifikant gewertet. Die Analysen wurden mit SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary (North Carolina), USA) und R 3.5.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

Tabelle 2. Dargestellt sind relevante Variablen bei Studienbeginn (Baseline) für alle Teilnehmer*innen der Berliner Initiative Studie (BIS), welche die Einschlusskriterien erfüllten (n=1581). Die Tabelle entspricht Table 1 der zugrundeliegenden Publikation.¹

	eGFR nach BIS2 _{crea+cys}		
	Total	≥ 60 ml/min/1,73m ²	< 60 ml/min/1,73m ²
Population, n (%)	1581 (100)	679 (42,9)	902 (57,1)
Alter (MW ± SD), Jahre	79,7 ± 6,6	76,1 ± 4,9	82,5 ± 6,4
Frauen, n (%)	904 (57,2)	374 (55,1)	530 (58,8)
eGFR (MW ± SD), ml/min/1,73m²	56,8 ± 14,1	69,7 ± 7,7	47,2 ± 9,2
Diabetes mellitus, n (%)	393 (24,9)	147 (21,6)	246 (27,3)
Antihypertensive Behandlung, n (%)	1173 (74,2)	436 (64,2)	737 (81,7)
Einnahme RAAS-Inhibitoren, n (%)	917 (58,0)	329 (48,5)	588 (65,2)
Einnahme Statine, n (%)	433 (27,4)	171 (25,2)	262 (29,0)
systolischer Blutdruck (MW ± SD), mmHg	146,9 ± 21,6	147,3 ± 20,8	146,7 ± 22,1
Blutdruckamplitude (MW ± SD), mmHg	64,6 ± 18,6	63,1 ± 17,7	65,8 ± 19,3
Gesamt-Cholesterin (MW ± SD), mg/dl	217,9 ± 46,2	221,3 ± 44,2	215,4 ± 47,6
LDL Cholesterin (MW ± SD), mg/dl	129,6 ± 40,8	133,5 ± 39,3	126,7 ± 41,7
HDL Cholesterin (MW ± SD), mg/dl	59,6 ± 18,0	60,1 ± 17,3	59,1 ± 18,5
C-reaktives Protein, Medianwert (IQR), mg/l	1,8 (0,9 bis 3,5)	1,5 (0,8 bis 3,0)	2,0 (1,0 bis 4,0)
Body Mass Index (BMI) (%)			
< 20 kg/m ²	28 (1,8)	8 (1,2)	20 (2,2)
< 25 kg/m ²	421 (26,6)	176 (25,9)	245 (27,2)
25 - < 30 kg/m ²	727 (46,0)	329 (48,5)	398 (44,1)
≥ 30 kg/m ²	400 (25,3)	165 (24,3)	235 (26,1)
unbekannt	5 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,4)
Taille-Hüft-Verhältnis (%)			
Männer < 0,9, Frauen < 0,8	154 (9,7)	81 (11,9)	73 (8,1)
Männer 0,9 to < 1, Frauen 0,8 to < 0,85	560 (35,4)	231 (34,0)	329 (36,5)
Männer ≥ 1, Frauen ≥ 0,85	863 (54,6)	366 (53,9)	497 (55,1)
unbekannt	4 (0,3)	1 (0,1)	3 (0,3)
Raucher (%)			
Nichtraucher	838 (53,0)	359 (52,9)	479 (53,1)
ehemalige Raucher	657 (41,6)	274 (40,4)	383 (42,5)
Raucher	78 (4,9)	43 (6,3)	35 (3,9)
unbekannt	8 (0,5)	3 (0,4)	5 (0,6)
ACR, mg/g (%)			
< 30	1200 (75,9)	559 (82,3)	641 (71,1)
30-300	334 (21,1)	113 (16,6)	221 (24,5)
> 300	47 (3,0)	7 (1,0)	40 (4,4)

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ACR: Albumin-Kreatinin-Quotient

LDL: Low-Density Lipoprotein, HDL: High-Density Lipoprotein, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilabstand

2.3 Ergebnisse

Die Ergebnisdarstellung entspricht weitgehend den Betrachtungen von Kühn et al. 2021.¹ Bei Studienbeginn (Baseline) erfüllten, wie im Flussdiagramm (**Abbildung 1**) dargestellt 1581 Teilnehmer*innen mit einem mittleren Alter von 79,7 Jahren die Einschlusskriterien, davon 904 Frauen. In **Tabelle 2** sind die Charakteristika der Baseline-Kovariaten, kategorisiert nach eGFR_{BIS2(crea+cys)} (≥/ < 60 ml/min/1,73m²), dargestellt. 902 Teilnehmer*innen (57,1%) wiesen eine eingeschränkte eGFR < 60 ml/min/1,73m² auf.

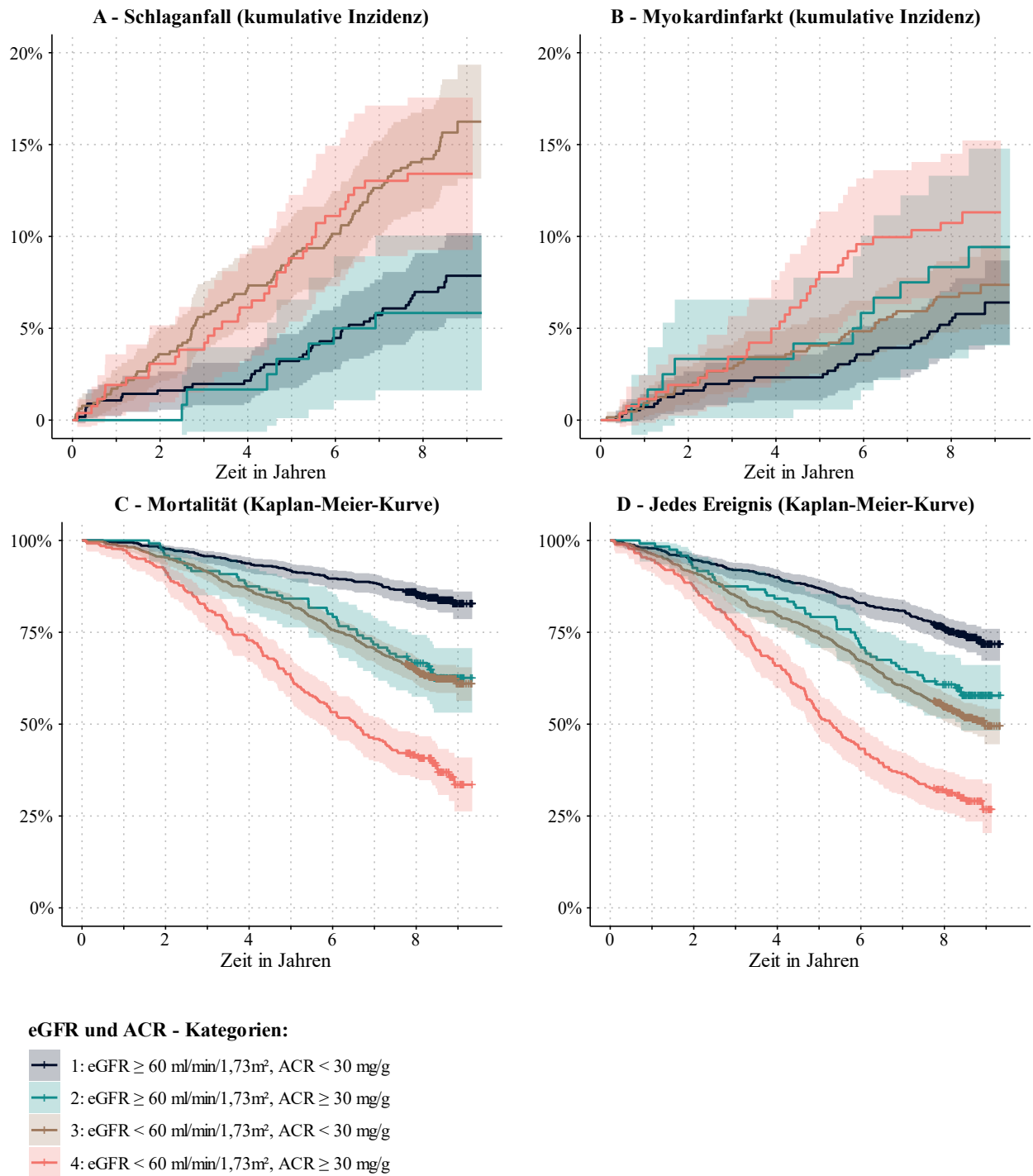


Abbildung 2. Dargestellt sind kumulative Inzidenzkurven für Schlaganfall (A) und Myokardinfarkt (B) sowie Kaplan-Meier-Kurven für Mortalität (C) sowie jedes Ereignis (D), jeweils mit 95% Konfidenzintervall. Jede Kurve wurde nach der kombinierten eGFR|ACR-Variable stratifiziert, welche die dichotome Kategorisierung von geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR, Schwellenwert 60 ml/min/1,73m²) und Albumin-Kreatinin-Quotient (ACR, Schwellenwert 30 mg/g) kombiniert. Die Kumulativen Inzidenzkurven für A und B basieren hierbei auf der Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse (Competing Risks). Die Kaplan-Meier-Kurven für Mortalität und jedes Ereignis entsprechen denen in Figure 1 der zugrundeliegenden Publikation.¹

Eine erhöhte Albuminausscheidung ($ACR \geq 30$ mg/g) fand sich bei 120 Teilnehmern / Teilnehmerinnen mit $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m² (17,7%), wohingegen in der Gruppe mit eingeschränkter eGFR (unter 60 ml/min/1,73m²) 261 Teilnehmer*innen (28,9%) von einer erhöhten Albuminausscheidung betroffen waren. Die wiederholte eGFR-Messung zum Zeitpunkt der ersten Follow-Up Visite für alle Teilnehmer*innen mit einer Baseline-eGFR von unter 60 ml/min/1,73m² bestätigte diese erniedrigte eGFR für 94,3% aller Teilnehmer*innen und rechtfertigt damit die Interpretation von eGFR-Werten unterhalb dieser Schwelle als chronische Niereninsuffizienz (CKD).⁴

Während des Beobachtungszeitraums traten 193 inzidente Schlaganfälle, 125 inzidente Myokardinfarkte sowie 531 Todesfälle auf. Insgesamt waren 684 Teilnehmer*innen von mindestens einem dieser Ereignisse betroffen. Abhängig vom betrachteten Ereignis betrug hierbei die mediane Personenzeit, also die mediane Beobachtungszeit pro Teilnehmer*in 8,1 bis 8,3 Jahre. (Details in Kühn et al. 2021, Table S3).¹

1 – Nierenparameter als Risikofaktor

Abbildung 2 zeigt die kumulativen Inzidenzkurven für Schlaganfall (A) und Myokardinfarkt (B) sowie die Kaplan-Meier-Kurven für (Gesamt)-Mortalität (C) und jedes Ereignis (D) in Abhängigkeit der kombinierten eGFR|ACR-Variablen mit eGFR Schwellenwert 60 ml/min/1,73m² und ACR Schwellenwert 30 mg/g. Die höchste kumulative Inzidenz für Schlaganfälle ergab sich durch eine niedrige eGFR, unabhängig von der ACR mit etwa 15% nach 9 Jahren Follow-Up. Für Myokardinfarkte zeigte sich eine kumulative Inzidenz von etwa 12% bei eingeschränkter eGFR in Kombination mit erhöhter ACR. Die höchste Mortalität (C) und das höchste Risiko für eines dieser Ereignisse (D) ergaben sich ebenfalls, wenn beide Nierenparameter pathologisch waren, mit ca. 70% Mortalität der Teilnehmer*innen in dieser Kategorie nach 9 Jahren.¹

Für die Assoziation von $eGFR_{BIS2(crea+cys)}$ und ACR mit den vier Ereignissen sind Hazard Ratios (mit 95% Konfidenzintervall, KI) nach multivariabler Cox-Regression für verschiedene eGFR und ACR Kategorien in **Tabelle 3** dargestellt. Verglichen mit einer $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m² zeigte eine reduzierte $eGFR < 60$ ml/min/1,73m² eine HR von 2,18 (1,52 bis 3,13) für einen Schlaganfall, 1,15 (0,75 bis 1,76) für einen Myokardinfarkt, 1,26 (1,00 bis 1,57) für Mortalität jeder Ursache und 1,32 (1,09 bis 1,61) für jedes erste dieser Ereignisse. Bei Einteilung in die eGFR Kategorien

45-59 und <45 ml/min/1,73m², angelehnt an das CKD-Staging-System der KDIGO, zeigte sich, dass beide eGFR-Kategorien mit einer deutlich erhöhten HR für einen Schlaganfall einhergingen, verglichen mit der Referenzkategorie (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²).⁴ Im Gegensatz dazu ergab sich für einen Myokardinfarkt eine HR von 1,08 (0,69 bis 1,69) für eine eGFR von 45-59 ml/min/1,73m², sowie lediglich eine statistisch nicht signifikant erhöhte HR von 1,38 (0,81 bis 2,36) für eine eGFR < 45 ml/min/1,73m², wiederum verglichen mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m². Für Mortalität ergab sich ebenso nahezu kein erhöhtes Risiko bei moderat eingeschränkter eGFR von 45-59 ml/min/1,73m² (HR 1,16; 95% KI 0,91 bis 1,46), jedoch für die Gruppe mit der niedrigsten eGFR-Kategorie (≤45 ml/min/1,73m²) eine signifikant erhöhte HR von 1,57 (1,20 bis 2,06), verglichen mit eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m². Die HRs für jedes Ereignis (D) zeigten sich ebenfalls am höchsten in der Gruppe mit der niedrigsten eGFR.

Tabelle 3. Hazard Ratios (mit 95% Konfidenzintervall) in Abhängigkeit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), berechnet nach BIS_{2crea+cys} sowie des Albumin-Kreatinin-Quotienten (ACR) und der kombinierten Expositionsvariable von eGFR und ACR. Es wurden hierbei vier Ereignisse betrachtet: A - Schlaganfall, B - Myokardinfarkt, C – Mortalität jeder Ursache und D – jedes erste dieser Ereignisse. Die Referenzgruppe ist linksseitig für eGFR (in ml/min/1,73m²) und ACR (in mg/g) angegeben. Die Hazard Ratios (HRs) sind zunächst für jegliche reduzierte eGFR <60 ml/min/1,73m² und für die Subgruppen eGFR 45-59 und <45 ml/min/1,73m², sowie für jegliche Albuminurie mit ACR ≥ 30 mg/g, und detailliert für die Gruppen ACR 30-300 und >300 mg/g dargestellt. Im unteren Teil der Tabelle sind die Hazard Ratios für die kombinierte Exposition von eGFR und ACR dargestellt. Die multivariablen Modelle wurden kontrolliert für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, Blutdruckamplitude, antihypertensive Therapie (Selbstauskunft), Behandlung mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitoren, Statin-Medikation, Diabetes mellitus, Taille-Hüft-Verhältnis, C-reaktives Protein, Gesamtcholesterin, Low-Density Lipoprotein Cholesterin und aktuellen Raucherstatus (ja/nein). Die Tabelle entspricht Table 2 von Kühn et al. 2021 (unadjustierte Hazard Ratios: Table S6 ebd.).¹

Referenz* (n [†])	Kategorie*	n [†]	A - Schlaganfall	B – Myokardinfarkt	C - Mortalität	D – Jedes Ereignis
			193 Ereignisse	125 Ereignisse	531 Ereignisse	684 Ereignisse
<i>Geschätzte GFR nach BIS_{2crea+cys}</i>						
eGFR ≥ 60 (679)	< 60	902	2,18 (1,52 bis 3,13)	1,15 (0,75 bis 1,76)	1,26 (1,00 bis 1,57)	1,32 (1,09 bis 1,61)
	45-59	578	2,23 (1,55 bis 3,21)	1,08 (0,69 bis 1,69)	1,16 (0,91 bis 1,46)	1,26 (1,03 bis 1,54)
	< 45	324	1,99 (1,23 bis 3,20)	1,38 (0,81 bis 2,36)	1,57 (1,20 bis 2,06)	1,53 (1,20 bis 1,94)
<i>Albumin-Kreatinin-Quotient</i>						
ACR < 30 (1200)	≥ 30	381	0,99 (0,70 bis 1,41)	1,66 (1,11 bis 2,47)	1,66 (1,38 bis 2,01)	1,48 (1,25 bis 1,76)
	30-300	334	0,91 (0,63 bis 1,33)	1,65 (1,09 bis 2,51)	1,63 (1,34 bis 1,98)	1,45 (1,21 bis 1,73)
	> 300	47	1,62 (0,81 bis 3,24)	1,69 (0,72 bis 3,93)	1,95 (1,31 bis 2,91)	1,75 (1,22 bis 2,52)
<i>eGFR in Kombination mit Albumin-Kreatinin-Quotient</i>						
eGFR ≥ 60 ACR < 30 (559)	≥ 60 ≥ 30	120	0,90 (0,43 bis 1,88)	1,36 (0,67 bis 2,77)	1,88 (1,29 bis 2,74)	1,41 (1,01 bis 1,97)
	45-59 < 30	446	2,18 (1,46 bis 3,27)	0,99 (0,59 bis 1,67)	1,22 (0,92 bis 1,62)	1,25 (1,00 bis 1,58)
	45-59 ≥ 30	132	2,19 (1,25 bis 3,83)	1,85 (0,96 bis 3,59)	1,98 (1,41 bis 2,79)	1,86 (1,39 bis 2,49)
	< 45 < 30	195	1,89 (1,09 bis 3,28)	1,24 (0,65 bis 2,38)	1,64 (1,18 bis 2,28)	1,45 (1,09 bis 1,93)
	< 45 ≥ 30	129	2,03 (1,08 bis 3,84)	2,03 (1,03 bis 4,01)	2,43 (1,72 bis 3,42)	2,12 (1,57 bis 2,87)

* eGFR in ml/min/1,73m², ACR in mg/g

† Anzahl Teilnehmer*innen in dieser Kategorie

Bei einer Albuminurie zwischen 30 und 300 mg/g zeigten sich signifikant erhöhte HRs für Myokardinfarkt, Mortalität und jedes Ereignis, jedoch keine erhöhte HR für einen Schlaganfall. Bei einer ACR über 300 mg/g ergaben sich erhöhte HRs für alle vier Ereignisse, jedoch waren diese nur für Mortalität (C) und jedes Ereignis (D) signifikant, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen der von einer hohen Albuminausscheidung betroffenen Teilnehmer*innen (N=47).

Bei Betrachtung der Assoziation der kombinierten Expositionsvariable eGFR|ACR mit dem Risiko eines Schlaganfalls (A) zeigten sich die HRs bereits bei moderat eingeschränkter eGFR von 45-59 ml/min/1,73m² deutlich erhöht, und zwar unabhängig der ACR. Gegenzugliches ergab sich für die Ereignisse Myokardinfarkt (B), (Gesamt)-Mortalität (C), sowie jedes Ereignis (D). Hier waren die HRs am höchsten, wenn sowohl die eGFR niedrig (< 45 ml/min/1,73m²) als auch die ACR erhöht (> 30 mg/g) war. Insbesondere waren die HRs innerhalb jeder eGFR-Kategorie höher, wenn eine Albuminurie vorlag. In der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten Cox-Regression mit Berücksichtigung des konkurrierenden kardiovaskulären Ereignisses zeigten sich keine relevanten Veränderungen der beschriebenen Hazard Ratios (Ergebnisse dargestellt in Kühn et. al 2010, Table S10).¹

Tabelle 4. Hazard Ratios (mit 95% Konfidenzintervall) in Abhängigkeit der gemessenen glomerulären Filtrationsrate (mGFR) und der kombinierten Expositionsvariable aus mGFR und Albumin-Kreatinin-Quotient (ACR). Dargestellt sind die Hazard Ratios für alle vier Ereignisse für mGFR statt eGFR als Expositionsfaktor. Die GFR wurde hierbei in einem Teil der Studienpopulation (n=436) mittels Iohexol-Clearance gemessen. Aufgrund der geringeren Fallzahlen wurden die Cox Proportional Hazards Modelle nur nach Alter und Geschlecht adjustiert. Die Tabelle entspricht Table 3 in Kühn et al. 2021 (unadjustierte Hazard Ratios: Table S8 ebd.).¹

Referenz* (n ⁺)	Kategorie*	n ⁺	A - Schlaganfall	B – Myokardinfarkt	C - Mortalität	D – Jedes Ereignis	
			48 Ereignisse	37 Ereignisse	121 Ereignisse	166 Ereignisse	
<i>Gemessene GFR</i>							
	< 60	190	1.66 (0.91 to 3.04)	1.45 (0.74 to 2.86)	1.47 (0.99 to 2.17)	1.34 (0.97 to 1.86)	
mGFR ≥ 60 (246)	45-59	127	1.59 (0.83 to 3.06)	1.48 (0.72 to 3.07)	1.38 (0.90 to 2.12)	1.31 (0.91 to 1.87)	
	< 45	63	1.83 (0.81 to 4.17)	1.39 (0.52 to 3.71)	1.64 (1.00 to 2.68)	1.42 (0.91 to 2.20)	
	<i>mGFR in Kombination mit Albumin-Kreatinin-Quotient</i>						
	mGFR	ACR					
mGFR ≥ 60 ACR < 30 (205)	≥ 60	≥ 30	41	0.58 (0.14 to 2.53)	1.05 (0.30 to 3.66)	2.56 (1.39 to 4.73)	1.52 (0.89 to 2.61)
	45-59	< 30	101	1.50 (0.74 to 3.03)	1.41 (0.62 to 3.18)	1.57 (0.94 to 2.62)	1.28 (0.85 to 1.94)
	45-59	≥ 30	26	1.49 (0.43 to 5.11)	1.89 (0.54 to 6.64)	2.64 (1.34 to 5.19)	2.16 (1.21 to 3.87)
	< 45	< 30	34	1.50 (0.54 to 4.17)	1.22 (0.34 to 4.36)	1.65 (0.84 to 3.22)	1.20 (0.66 to 2.16)
	< 45	≥ 30	29	2.05 (0.70 to 5.97)	1.65 (0.45 to 6.11)	2.62 (1.41 to 4.86)	2.07 (1.19 to 3.59)

* mGFR in ml/min/1,73m², ACR in mg/g

+ Anzahl Teilnehmer*innen in dieser Kategorie

Aufgrund der Möglichkeit, die direkt *gemessene* Nierenfunktion für 436 Teilnehmer*innen (mGFR) als Expositionsvariable zu verwenden, wiederholten wir die Cox-Analyse für alle vier Ereignisse mit mGFR statt der eGFR (**Tabelle 4**). Hierbei wurden die Modelle aufgrund der geringeren Fallzahlen nur für Alter und Geschlecht kontrolliert. Diese Analyse bestätigte das erhöhte Schlaganfallrisiko bei moderat eingeschränkter mGFR (45-59 ml/min/1,73m²), unabhängig von (der Höhe der) ACR. Für die anderen drei Ereignisse hingegen, ging eine erhöhte ACR (über 30 mg/g) mit einem deutlich höheren Risiko für das entsprechende Ereignis einher, und zwar für jede mGFR Kategorie. Wie in Kühn et al. 2021 beschrieben, besitzen aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen die Ergebnisse jedoch eine verringerte statistische Aussagekraft.¹ Der als weitere Sensitivitätsanalyse beschriebene formale Interaktionstest zwischen eGFR und ACR zeigte keine Hinweise auf eine Interaktion (Darstellung in Kühn et al. 2021, Table S10).¹

2 – Prädiktive Fähigkeiten der eGFR-Formeln und ACR

Für den Vergleich der prädiktiven Aussagekraft der sieben verschiedenen eGFR-Formeln und ACR (Teil 2) wurde der Kategorie-freie NRI (Net Reclassification Improvement) mit asymmetrischem 95% Konfidenzintervall nach fünf Jahren errechnet, welcher die Diskriminationsfähigkeit von Prädiktionsmodellen vergleicht. Hierzu wurden für jedes der vier Ereignisse für jeweils eine der sieben eGFR-Formeln die Prädiktorvariable dichotome eGFR (Schwellenwert 60 ml/min/1,73m²) und/oder dichotome ACR (Schwellenwert 30 mg/g) zum beschriebenen Basis-Modell aus „klassischen“ Framingham-Risikofaktoren (**Abbildung 3**) oder die eGFR-Prädiktorvariable zum Basis-ACR-Modell (**Abbildung 4**) hinzugefügt. Für Schlaganfälle ergab das Hinzufügen von eGFR_{CKD-EPI(cys)}, eGFR_{BIS2(crea+cys)} und eGFR_{FAS(crea+cys)} zum Basis-Modell einen signifikant positiven NRI von 0,464 (0,241 bis 0,629), 0,422 (0,227 bis 0,597) und 0,404 (0,186 bis 0,569). Ebenso verbesserten diese drei Prädiktorvariablen die Vorhersagefähigkeit des Modells, wenn sie dem Basis-ACR-Modell hinzugefügt wurden. Demgegenüber führten weder die eGFR_{CKD-EPI(crea+cys)}-Variable, noch die Kreatinin-basierten eGFR-Variablen zu einer signifikant besseren Vorhersagefähigkeit des Schlaganfallrisikos. Bezüglich der Myokardinfarkt-Prädiktion zeigte keine der eGFR-Formeln eine Verbesserung der Diskrimination des Basis- oder Basis-ACR-Modells. Für Mortalität führte das Hinzufügen von eGFR_{CKD-EPI(cys)} sowie eGFR_{BIS2(crea+cys)} zu einem signifikant positiven NRI, verglichen mit beiden Referenzmodellen. Die Ergänzung des Basis-Modells durch die ACR-Variable verbesserte hingegen nicht die Prädiktion des Schlaganfallrisikos, jedoch des Risikos der anderen drei

untersuchten Ereignisse (exakte Zahlenwerte für den NRI in Kühn et al. 2021, Table S11-S12).¹ In der getrennten Analyse für Event NRI (NRI+) und Nonevent NRI (NRI-) wurde ersichtlich, dass nach Hinzunahme der Cystatin C-basierten eGFR mehr Teilnehmer*innen mit einem Schlaganfall während des Beobachtungszeitraumes (entspricht Fallgruppe) korrekterweise ein höheres Risiko hierfür aufwiesen als nach dem alten Modell ohne eGFR, was einem signifikant positiven Event NRI entspricht. Hingegen trug für die Prädiktionsverbesserung von Mortalität und Myokardinfarkt durch ACR insbesondere der NRI- bei, d.h. Individuen, welche in der Beobachtungszeit keines dieser Ereignisse erfuhren, wurden mit dem ACR-beinhaltenden Modell korrekterweise mit einem niedrigeren Risiko eingestuft als mit dem alten Modell (Event NRI und Nonevent NRI in Kühn et al. 2021, Figure S3-S4).¹

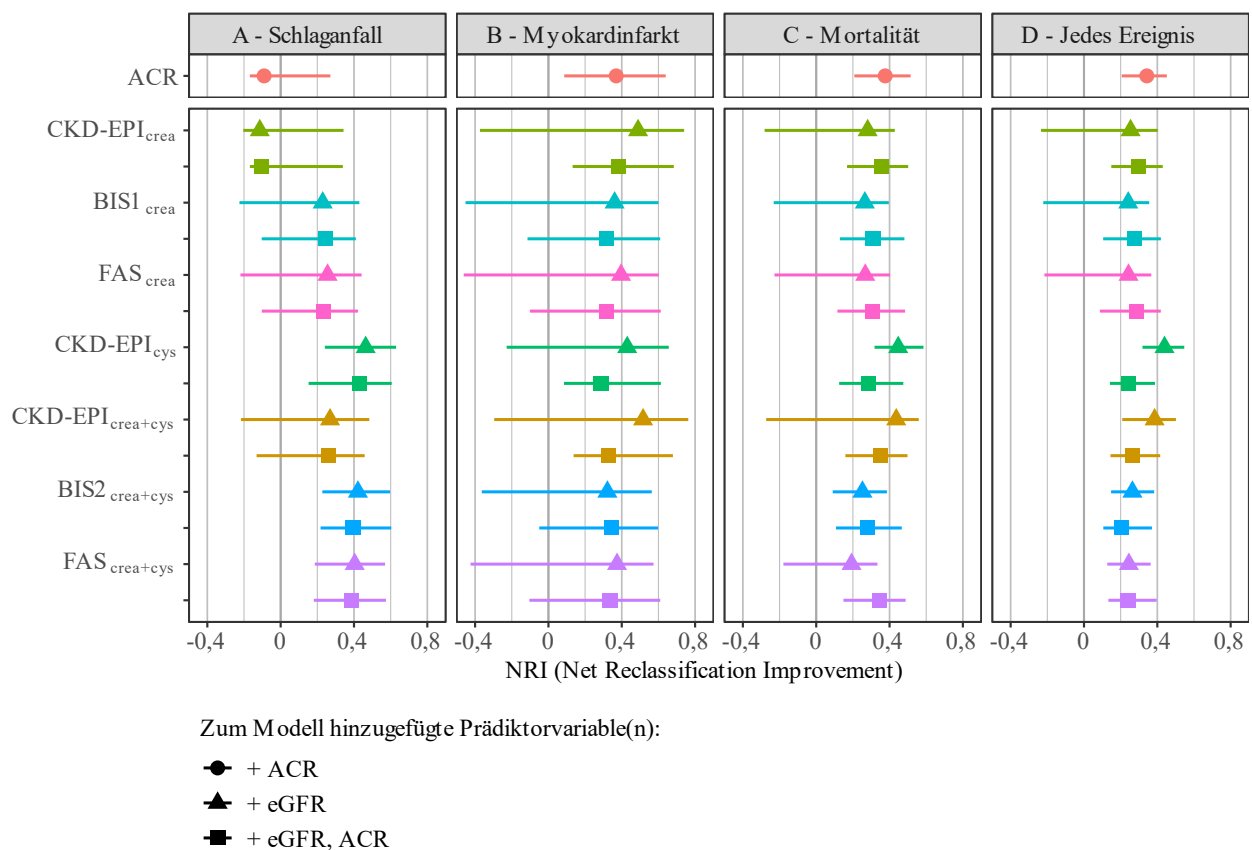


Abbildung 3. Dargestellt ist der Kategorie-freie NRI (Net Reclassification Improvement) mit 95% Konfidenzintervall aufgrund des Hinzufügens von eGFR und/oder ACR, verglichen mit dem Basis-Modell nach 5-jähriger Beobachtungszeit. Das Basis-Modell bestand dabei aus den Variablen des Framingham Heart Score. Hinzugefügt zu diesem Modell wurde entweder die dichotom kategorisierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (+ eGFR, Schwellenwert 60 ml/min/1,73m²), der dichotom kategorisierte Albumin-Kreatinin-Quotient (+ ACR, Schwellenwert 30 mg/g) oder beide kategorisierten Prädiktorvariablen (+ eGFR, ACR). Es wurden für vier Ereignisse jeweils sieben eGFR-Formeln auf ihre prädiktive Aussagekraft untersucht. Mittels 10.000 Bootstrap-Iterationen wurden die asymmetrischen Konfidenzintervalle errechnet. Die Abbildung entspricht Figure 2 der Publikation von Kühn et al. 2021, separate Darstellungen für Event und Nonevent NRI (NRI+ und NRI-) finden sich in Figure S3.¹

Ergänzend wurden die Unterschiede in Unos C-Statistik für die beschriebenen Modelle berechnet.⁴⁶ **Abbildung 5** zeigt hierbei die Verbesserung der C-Statistik im Vergleich zum Basis-Modell, **Abbildung 6** im Vergleich zum Basis-ACR-Modell. Die Analyse der C-Statistik-Differenzen bestätigte die Verbesserung der Prädiktion des Schlaganfallrisikos durch $eGFR_{CKD-EPI(cys)}$, $eGFR_{BIS2(crea+cys)}$ und $eGFR_{FAS(crea+cys)}$, sowie des Mortalitätsrisikos durch ACR, wengleich diese C-Statistik-Differenzen nicht signifikant waren. Für die Prädiktion eines Myokardinfarkts zeigten sich für alle $eGFR$ -Variablen und ACR keine relevanten C-Statistik-Differenzen. Ferner waren die C-Statistiken des Basis-Modells, also des auf den „klassischen“ Framingham-Risikofaktoren beruhenden Modells, für die Prädiktion von Schlaganfall und Myokardinfarkt mit 0,624 (95% KI, 0,573 bis 0,674) bzw. 0,663 (95% KI, 0,600-0,726) nur gering und zeigten damit keine hohe Prädiktionsfähigkeit des Basis-Modells für Schlaganfall und Myokardinfarkt.^{1,24,25}

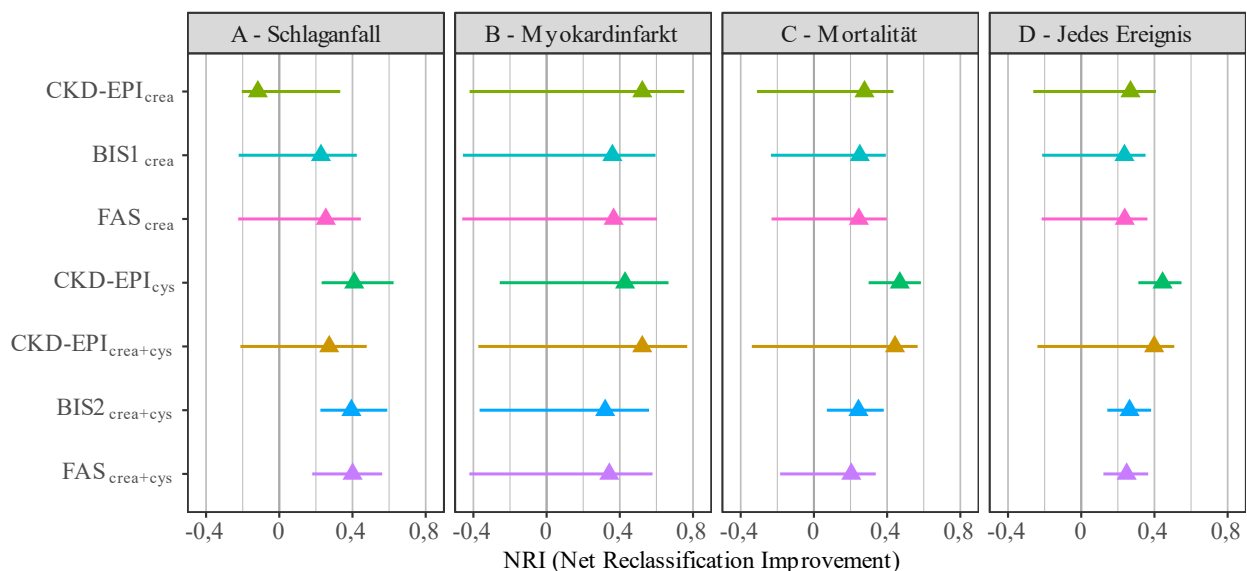


Abbildung 4. Dargestellt ist der Kategorie-freie NRI (Net Reclassification Improvement) mit 95% Konfidenzintervall durch das Hinzufügen von dichotom kategorisierter geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (Schwellenwert 60 ml/min/1,73m²) zum Basis-ACR-Modell nach 5-jähriger Beobachtungszeit. Das Basis-ACR-Modell bestand dabei aus den Variablen des Framingham Heart Score sowie dem dichotom kategorisierten Albumin-Kreatinin-Quotient (Schwellenwert 30 mg/g). Es wurden für die vier Ereignisse jeweils sieben $eGFR$ -Formeln auf ihre prädiktive Aussagekraft untersucht. Mittels 10.000 Bootstrap-Iterationen wurden die asymmetrischen Konfidenzintervalle errechnet. Die Abbildung entspricht Figure 3 der Publikation von Kühn et al. 2021, separate Darstellungen für Event und Nonevent NRI (NRI+ und NRI-) finden sich in Figure S4.¹

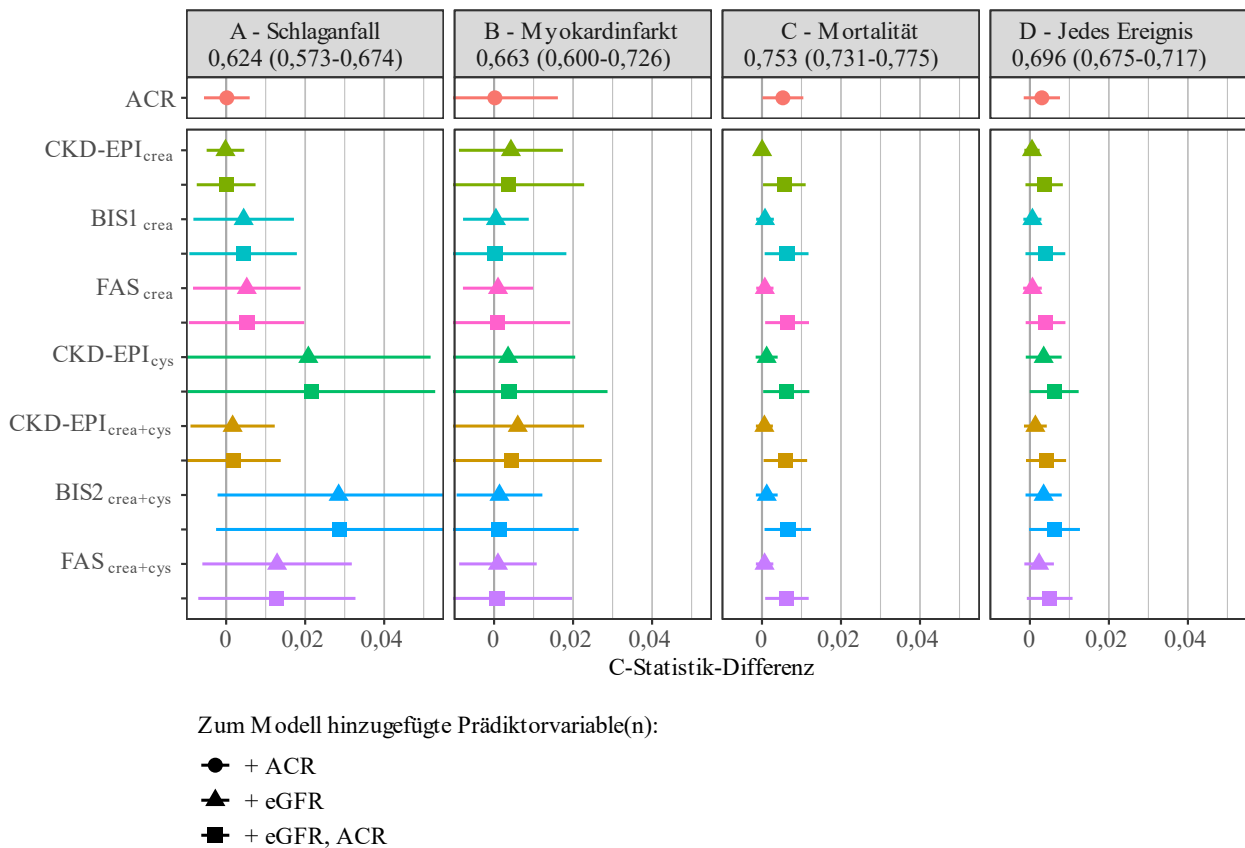


Abbildung 5. Dargestellt ist die Differenz in Unos C-Statistik (Konkordanz-Statistik) mit 95% Konfidenzintervall durch das Hinzufügen von eGFR und/oder ACR zum Basis-Modell.⁴⁶ Das Basis-Modell bestand dabei aus den Variablen des Framingham Heart Score. Hinzugefügt zu diesem Modell wurde entsprechend entweder die dichotom kategorisierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (+ eGFR, Schwellenwert 60 ml/min/1,73m²), der dichotom kategorisierte Albumin-Kreatinin-Quotient (+ ACR, Schwellenwert 30 mg/g) oder beide kategorisierten Prädiktorvariablen (+ eGFR, ACR). Es wurden für die vier Ereignisse jeweils sieben eGFR-Formeln auf ihre prädiktive Aussagekraft untersucht. Mittels 1.000 Bootstrap-Iterationen wurde die Standardabweichung und daraus das symmetrische Konfidenzintervall errechnet. Die C-Statistik für das jeweilige Basis-Modell ist für jedes Ereignis unter dem Titel dargestellt (mit 95% Konfidenzintervall). Die Abbildung entspricht Figure S5 der Publikation von Kühn et al. 2021.¹

2.4 Diskussion

In dieser populationsbasierten Kohorte von 1581 BIS-Studienteilnehmer*innen mit einem Durchschnittsalter von 80 Jahren und einer medianen Beobachtungszeit von über 8 Jahren konnte die Assoziation von eGFR und ACR mit kardiovaskulären Ereignissen sowie der (Gesamt)-Mortalität mit Hilfe von Ereigniszeitanalysen untersucht werden. Dabei ergab sich eine starke Assoziation einer eGFR unter 60 ml/min/1,73m² mit dem Risiko für einen Schlaganfall. Hingegen zeigte sich erst bei einer Einschränkung der eGFR unter 45 ml/min/1,73m² ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Eine Albuminurie von 30 bis 300 mg/g war im Gegensatz dazu mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko sowie dem Risiko eines Myokardinfarkts, jedoch nicht mit einem

erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Insbesondere zeigte sich in der Gruppe mit einer leicht eingeschränkten eGFR von 45 bis 59 ml/min/1,73m² ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall, unabhängig von dem Vorhandensein einer Albuminurie. Das Risiko für Myokardinfarkt und Mortalität bei einer eGFR 45-59 ml/min/1,73m² war jedoch bei ACR \geq 30 mg/g deutlich höher als ohne nachgewiesene Albuminurie. Diese Ergebnisse sind in Kühn et al. 2021 ebenso beschrieben.¹

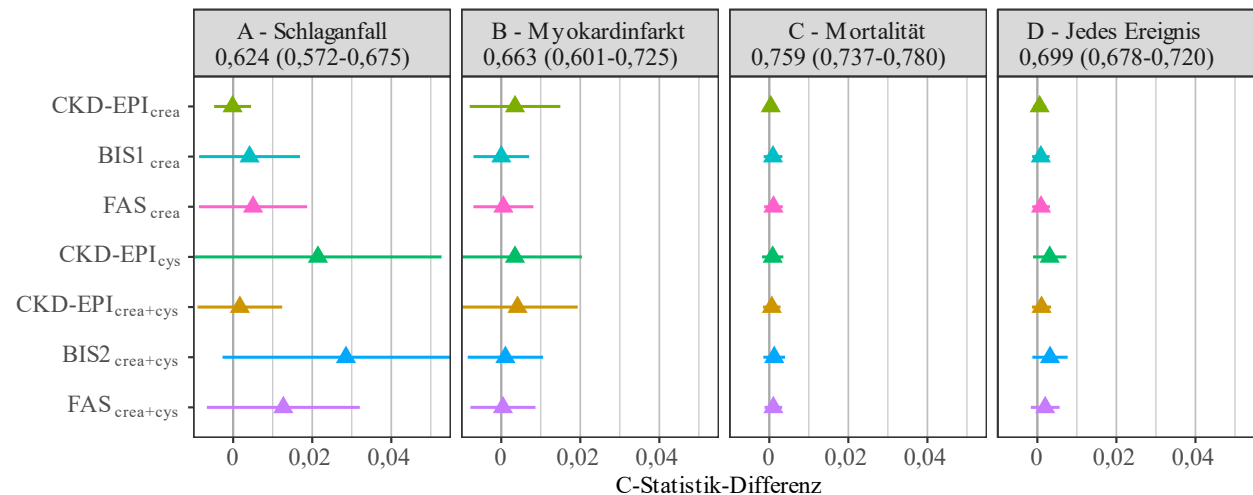


Abbildung 6. Dargestellt ist die Differenz in Unos C-Statistik (Konkordanz-Statistik) mit 95% Konfidenzintervallen durch das Hinzufügen von dichotom kategorisierter geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (Schwellenwert 60 ml/min/1,73m²) zum Basis-ACR-Modell.⁴⁶ Das Basis-ACR-Modell bestand dabei aus den Variablen des Framingham Heart Score sowie dem dichotom kategorisierten Albumin-Kreatinin-Quotienten (Schwellenwert 30 mg/g). Es wurden für die vier Ereignisse jeweils sieben eGFR-Formeln auf ihre prädiktive Aussagekraft untersucht. Mittels 1.000 Bootstrap-Iterationen wurde die Standardabweichung und daraus das symmetrische Konfidenzintervall errechnet. Die C-Statistik für das jeweilige Basis-ACR-Modell ist für jedes Ereignis unter dem Titel dargestellt (mit 95% Konfidenzintervall). Die Abbildung entspricht Figure S6 der Publikation von Kühn et al. 2021.¹

Der Zusammenhang zwischen den Nierenparametern eGFR und/oder ACR und dem Risiko für Schlaganfälle, koronare Herzkrankheit und Mortalität ist Gegenstand einer Reihe von Studien gewesen, auch wenn nur wenige davon Bevölkerungsgruppen in höherem Alter einschlossen.^{5,7,8,22} Eine große populationsbasierte Studie von Go et al. (2004) mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren ergab ein graduell ansteigendes Risiko bei einer eGFR von unter 60 ml/min/1,73m² für Mortalität und für kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt, jedoch berücksichtigte diese Studie weder die ACR, noch wurde ein Fokus auf die ältere Bevölkerung gelegt.⁵ Die Ergebnisse dieser Studie wurden unter anderem von einer breit angelegten Meta-Analyse von Matsushita et al. (2010) des CKD-Prognosekonsortiums (CKD-PC) bestätigt.⁷ Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die (Gesamt)-Mortalität für eine eGFR unter 60 ml/min/1,73m² sowie für eine ACR über 10 mg/g. Zusätzlich erfolgte eine stratifizierte Analyse nach Alter, wobei

sich ein geringeres relatives Risiko für Mortalität bei einem Alter über 65 Jahren bei eingeschränkter eGFR ergab, vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit mit einem erhöhten Risiko für Mortalität ab einer eGFR < 45 ml/min/1,73m².⁷ Eine anschließende Meta-Analyse des CKD Prognosekonsortiums (2015) berichtete von einer Assoziation von eGFR bereits unter 75 ml/min/1,73m² mit koronarer Herzkrankheit und kardiovaskulärer Mortalität, was im Gegensatz zu unseren Ergebnissen steht.²² Des Weiteren ergab die Studie eine schwächere Assoziation von eGFR mit Schlaganfällen als unsere Ergebnisse nahelegen. Zudem stieg bereits bei ACR über 10 mg/g das Risiko für alle untersuchten kardiovaskulären Ereignisse an, was unseren Ergebnissen für Schlaganfälle deutlich widerspricht. Hierbei sind jedoch die Unterschiede zwischen der Meta-Analyse und unserer Studie zu betonen: Erstens das Durchschnittsalter in dieser Meta-Analyse liegt mit 47 Jahren deutlich unter dem der BIS-Population (80 Jahre). Zweitens wurden in der Meta-Analyse von Matsushita et al. ein Mix von sowohl populationsbasierten als auch CKD-Kohorten betrachtet, mit zudem unterschiedlichen Definitionen der kardiovaskulären Ereignisse, wie in Kühn et al. 2021 ausgeführt.^{1,22} Insbesondere für Schlaganfälle war die weitere Evidenzlage inkonsistent. Eine Meta-Analyse von Lee et al. (2010) ergab ein 43% erhöhtes relatives Risiko für Schlaganfälle, bei einer eGFR unter 60 ml/min/1,73m² und kein höheres Risiko, wenn zusätzlich die ACR erhöht war.⁸ Dies entspricht eher unseren Studienergebnissen. Jedoch waren die eingeschlossenen Kohorten der Analyse mehrheitlich deutlich jünger als die BIS-Population, und der Effekt war auch deutlicher bei Studienpopulationen aus Asien.⁸

Es gibt wenige Studien, die sich ausschließlich älteren Menschen widmen. Daten der Coronary Heart Study, Atherosclerosis Risk in Communities Study und des CKD Prognosekonsortiums zeigen, dass die Assoziation von eGFR und ACR mit dem kardiovaskulären Risiko auch in höherem Alter weitgehend erhalten bleibt.^{6,7,9-11,47} Bezüglich Schlaganfällen zeigte ein Report auf Basis der Coronary Heart Study (Durchschnittsalter 79 Jahre) ein um 92% erhöhtes Risiko für Schlaganfälle (Mikroalbuminurie) und lediglich ein um 12% erhöhtes Risiko für eGFR unter 60 ml/min/1,73m², was im deutlichen Gegensatz zu unseren Ergebnissen steht, wie wir in der zugrundeliegenden Publikation berichteten.^{1,12} Hervorzuheben bezüglich des Mortalitätsrisikos älterer Menschen ist die Meta-Analyse von Hallan et al. (2012), in der sich in einer Untersuchung auf Basis der Daten des CKD Prognosekonsortiums für Menschen über 75 Jahre eine Assoziation von eGFR und ACR mit Mortalität nachweisen ließ, jedoch mit deutlich niedrigeren relativen Risiken als in der jüngeren Bevölkerung, was den Ergebnissen unserer Analyse zum Mortalitätsrisiko entspricht.⁹ Zwei weitere Studien, eine davon aus Japan mit einem

Durchschnittsalter von 69 Jahren und eine Untersuchung der Framingham Heart Studie (Durchschnittsalter 68 Jahre), zeigten, dass ein erhöhtes Mortalitätsrisiko erst ab einer eGFR von unter 45 ml/min/1,73m² bestand, was unsere Ergebnisse ebenso stützt.^{48,49} Eine Erklärung für das relative niedrigere Risiko für Mortalität bei eingeschränkter eGFR könnte der „Survivorship Bias“, ein Selektionseffekt in Abhängigkeit des Expositionstatus (erniedrigte eGFR) sein. Dies würde in diesem Zusammenhang bedeuten, dass Individuen, bei denen eine erniedrigte eGFR mit einem hohen Risiko für Mortalität verbunden ist, bereits zu einem früheren Zeitpunkt versterben, sodass das relative Risiko in der älteren Bevölkerung, aufgrund vorhandener Resilienz gegenüber einer erniedrigten eGFR, sinkt.

Abgesehen vom Alter könnten die zugrundeliegenden Serummarker und Formeln, welche für die eGFR-Berechnung verwendet wurden, die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien erklären.¹ Die Kombination von Serumkreatinin mit Cystatin C in eGFR-Formeln führt im Alter nicht nur zu einer akkurateren Schätzung der Nierenfunktion im Vergleich zu Kreatinin-basierten Formeln, sondern es zeigte sich auch, dass eine stärkere Assoziation der auf beiden Serummarkern basierenden eGFR mit Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen besteht.^{6,20,21,37,47,50} In mehreren Studien konnte sogar gezeigt werden, dass die eGFR in Abhängigkeit der Serummarker teilweise stärker mit unerwünschten (kardiovaskulären) Ereignissen assoziiert war als die gemessene GFR und so stellte sich die Frage, ob die GFR als Risikofaktor für diese Ereignisse anzusehen ist oder dies nicht eher auf die den eGFR-Formeln zugrundeliegenden Serummarker zurückzuführen ist.^{51,52} Die in der vorliegenden Assoziationsanalyse verwendete BIS_{crea+cys}-Formel wurde in einer Subpopulation der BIS entwickelt und war verglichen mit der mGFR in dieser Population die akkuratere eGFR-Formel (Schäffner et al. 2012), auch wenn die CKD-EPI_{crea+cys} in einer vergleichbaren Population der BIS_{crea+cys} nicht unterlegen war (Fan et al. 2015).^{33,53} Um die Rolle der nierenfunktionsunabhängigen Einflüsse auf Kreatinin und Cystatin C zu minimieren und dezidiert die Filtrationsrate als Risikofaktor zu betrachten, wurde die Assoziationsanalyse mit mGFR statt eGFR für die 436 Teilnehmer*innen mit GFR-Messung zu Studienbeginn durchgeführt. Diese Analyse bestätigte die Ergebnisse der eGFR-Analyse, jedoch muss betont werden, dass aufgrund der geringen Ereigniszahlen die statistische Aussagekraft der mGFR-Analyse eingeschränkt ist.¹

Für 94% der Teilnehmer*innen mit reduzierter eGFR unter 60 ml/min/1,73m² bei Studienbeginn konnte in der Folgevisite die reduzierte eGFR bestätigt werden. Wir betrachteten daher die Attribution des Terminus „chronische Niereninsuffizienz“ für diese Gruppe als gerechtfertigt.^{1,4} Damit führt diese Arbeit, wie in Kühn et al. 2021 beschrieben, die von Delanaye et al. angestoßene

Debatte zur klinischen Bedeutung des CKD-Stadiums G3a in höherem Lebensalter mit Hilfe unserer Daten fort:^{1,15} die aktuellen Ergebnisse bestätigen, dass das Risiko für Myokardinfarkt und Mortalität für die Teilnehmer*innen der BIS im CKD Stadium G3a (eGFR 45-59 ml/min/1,73m²) bei vorhandener Albuminurie (ACR \geq 30 mg/g) höher war als ohne nachgewiesene Albuminurie. Andererseits konnten wir jedoch nachweisen, dass ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko für ältere Menschen im CKD-Stadium G3a besteht, und dies unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Albuminurie.^{1,4,9,13-15} Damit weisen die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass die Einteilung der CKD nach den etablierten KDIGO-Stadien auch für die ältere Bevölkerung Gültigkeit besitzt.⁴ Da über ein Drittel (578 von 1581 Teilnehmern/Teilnehmerinnen) der BIS-Population eine moderat eingeschränkte eGFR zwischen 45 und 59 ml/min/1,73m² (CKD Stadium G3a) aufwiesen, sind diese Ergebnisse auch aufgrund der Prävalenz dieses CKD-Stadiums potentiell klinisch relevant: Geschätzte GFR und ACR stellen einfach bestimmbare Werte dar und können damit zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos in höherem Lebensalter wesentlich beitragen. Ggf. wird es mit Hilfe dieser Routineparameter besser möglich sein, Entscheidungen für oder gegen etwaige präventive therapeutische Maßnahmen oder invasive Diagnostik in dieser vulnerablen Bevölkerungsgruppe zu treffen, wie wir bereits in Kühn et al. 2021 darlegten.^{1,29,30}

Die Ereignis-abhängigen Resultate unserer Assoziationsanalyse suggerieren hierbei gegebenenfalls unterschiedliche pathophysiologische Verbindungen zwischen CKD / Albuminurie und den betrachteten Ereignissen Schlaganfall, Myokardinfarkt und Mortalität. Bezüglich des Zusammenhangs von Nierenfunktion und zerebrovaskulärem Risiko postulieren Erklärungsmodelle, dass es aufgrund pro-inflammatorischer Prozesse im Rahmen der CKD sowie der Ähnlichkeit der renalen und zerebralen Gefäßsysteme und dort vorherrschender Flussdynamiken neben renalen auch zu Schäden der zerebralen Gefäße im Verlauf der CKD komme.⁵⁴⁻⁵⁶ Es ist zudem bekannt, dass die CKD mit einer erhöhten Dicke der Tunica media der Karotis-Gefäße und daher mit einem erhöhten atheroembolischen Risiko für Schlaganfälle einhergeht.⁵⁶ Weiterhin besteht in CKD-Patienten eine erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern, entsprechend steigt das kardioembolische Schlaganfallrisiko an.⁵⁷ Obwohl im Gegensatz dazu der Nutzen der Behandlung von Patientin mit Albuminurie nach Myokardinfarkt mittels ACE-Hemmern nachgewiesen wurde, bleibt ein pathophysiologischer Zusammenhang der Assoziation von Albuminurie mit einem erhöhten Myokardinfarkt- und Mortalitätsrisiko sowie die Ursache des fehlenden Zusammenhangs von Albuminurie und Schlaganfall weiterhin unklar, wie in Kühn et al. 2021 beschrieben.^{1,58} Einen anderen möglichen Grund für diese Ereignis-abhängigen Assoziationen, stellten bereits Toyoda et al. 2014 zur Debatte und wurde in der zugrundeliegenden

Publikation ebenfalls aufgegriffen: Assoziationsstudien berücksichtigen bei der Betrachtung eines Risikofaktors nur selten die Dauer der Exposition eines Teilnehmers / einer Teilnehmerin gegenüber Baseline-Risikofaktoren, wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus.^{1,56} Wir argumentierten entsprechend, dass eine reduzierte eGFR oder eine bestehende Albuminurie insbesondere in hohem Alter als eine Art Marker der über lange Zeit bestehenden Risikofaktoren interpretiert werden könnte.¹ Obwohl eigentlich ein Maß für die Prädiktion, unterstützt die niedrige C-Statistik für das Basis-Modell für Schlaganfall und Myokardinfarkt diese These, da das Modell aus den „klassischen“ Risikofaktoren der Framingham Heart Studie bestand und demzufolge diese Risikofaktoren in unserer Population von älteren und sehr alten Menschen einen geringeren Einfluss hatten.^{1,24,25} Entsprechend könnten Marker wie eGFR und ACR akkumulierte Organschäden mit unterschiedlicher zugrundeliegender Pathophysiologie repräsentieren und damit die Ereignis-abhängigen Assoziationen erklären.^{1,56}

Ein starker Risikofaktor, also eine starke Assoziation des Risikofaktors mit einem Ereignis muss nicht notwendigerweise in einem Prädiktionsmodell zu einer deutlichen Verbesserung der Prädiktion für dieses Ereignis beitragen.^{16,17} Wie in Kühn et al. 2021 beschrieben, spiegelte die Prädiktionsanalyse (Teil 2) für sieben verschiedene eGFR-Formeln und ACR jedoch die Ergebnisse des ersten Teils unserer Studie (Assoziationsteil) wider. Dabei zeigte sich eine Verbesserung des prädizierten Risikos für Schlaganfall, wenn dem Modell zusätzlich zu den Risikofaktoren der Framingham Heart Studie die eGFR nach CKD-EPI_{cys}, BIS2_{crea+cys} oder FAS_{crea+cys} hinzugefügt wurde.^{1,24,25} Die Kreatinin-basierten eGFR-Formeln oder ACR trugen nicht zur Verbesserung der Schlaganfallprädiktion bei. Für Myokardinfarkt und Mortalität verbesserte hingegen die ACR die Diskrimination des Risikos. Die Cystatin C-basierte eGFR verbesserte hierbei die Prädiktion des Schlaganfallrisikos, indem Individuen mit einem Schlaganfall während der Beobachtungszeit korrekterweise mit einem höheren Risiko als zuvor eingeschätzt wurden. Die verbesserte Prädiktion des Myokardinfarkts- und Mortalitätsrisikos durch ACR hingegen ging vorrangig auf eine korrekte Reduktion des prädizierten Risikos für Individuen zurück, die keinen Myokardinfarkt erlitten bzw. im Beobachtungszeitraum nicht verstarben.¹

Neben dem NRI als verwendetes Maß zur Diskriminationsfähigkeit wurden zusätzlich die Unterschiede in der C-Statistik nach Uno berechnet, um die Aussagekraft zu erhöhen sowie eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit früheren Studien zu gewährleisten.⁴⁶ Wir folgten damit der Empfehlung, verschiedene Methoden zur Beurteilung der

Diskriminationsfähigkeit bei der Analyse potentieller Prädiktoren zu verwenden.⁴³⁻⁴⁶ Die Unterschiede in der C-Statistik wiesen ebenfalls auf eine Verbesserung der Prädiktion des Schlaganfallrisikos durch die Cystatin C-basierte eGFR sowie auf eine bessere Prädiktion des Mortalitätsrisikos durch die ACR hin. Im Widerspruch dazu stehen einige Ergebnisse früherer Studien, wie in Kühn et al. 2021 dargestellt.¹ Die Meta-Analyse des CKD Prognosekonsortiums (Matsushita et al. 2015) zeigte im Gegensatz zu unseren Ergebnissen einen prädiktiven Vorteil für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität für sowohl die eGFR auf Basis der CKD-EPI_{crea} als auch ACR.²² Interessanterweise ergab sich in der Meta-Analyse eine geringere prädiktive Fähigkeit der eGFR verglichen mit ACR für Schlaganfälle und eine höhere für Mortalität, was im Kontrast zu unseren Ergebnissen steht.^{1,22} Für kardiovaskuläre Mortalität sowie kardiovaskuläre Erkrankungen ergaben weitere Studien eine Verbesserung der Prädiktion des Risikos unter Verwendung von Cystatin C-basierter eGFR sowie für ACR.¹⁸⁻²¹ Unsere aktuellen Ergebnisse unterstreichen hierbei den Nutzen von Cystatin C-basierten eGFR-Formeln für die Prädiktion des Schlaganfallrisikos.¹ Die Cystatin C-basierte CKD-EPI_{cys}-Formel zeigte sich der Kreatinin- und Cystatin C-basierten CKD-EPI_{crea+cys}-Formel überlegen und den altersspezifischen Kreatinin- und Cystatin C-basierten BIS2_{crea+cys}- sowie FAS_{crea+cys}-Formeln ebenbürtig.¹ Die niedrigen Werte für die C-Statistik der auf den Framingham-Risikofaktoren beruhenden Prädiktionsmodelle für Schlaganfall und Myokardinfarkt legen des Weiteren nahe, dass Prädiktionsmodelle für kardiovaskuläre Ereignisse, wie der SCORE O.P. oder Framingham-Score von den zusätzlichen Prädiktoren wie eGFR und ACR in dieser Altersgruppe profitieren könnten.²⁴⁻²⁸ Dass der Ansatz, Nierenparameter besser in kardiovaskuläre Prädiktionsmodelle zu integrieren, hoch aktuell ist, macht eine Publikation des CKD-PC deutlich:⁵⁹ In einer groß angelegten Meta-Studie, welche die Daten der BIS-Kohorte miteinschloss, konnte eine Verbesserung von "klassischen" Prädiktionsmodellen für kardiovaskuläre Ereignisse, wie den SCORE, mittels CKD-Parametern nachgewiesen und zudem diese verbesserten Prädiktionsmodelle extern validiert werden. Dieser Nachweis erfolgte hier jedoch für die Gesamt-Bevölkerung ab 30 Jahren.⁵⁹ Damit stellt eine Validierung und ggf. Anpassung dieser "verbesserten" Prädiktionsmodelle für die ältere Bevölkerung den nächsten Schritt dar, sodass diese Modelle auch für ältere Patienten Eingang in die klinische Praxis finden können.^{26-28,32,59}

Wie in Kühn et al. 2021 ausgeführt, ist die wichtigste Stärke dieser Arbeit die zugrundeliegende, detailliert phänotypisierte Population von alten und sehr alten Menschen. Weitere Stärken liegen in standardisierten Serumkreatinin- und Cystatin C-Werten sowie der Quantifizierung der Albuminurie zu Studienbeginn.³² Zudem besteht eine etwa 8-jährige Beobachtungszeit, was

insbesondere für die Teilnehmer*innen dieses hohen Alters als ungewöhnlich lang anzusehen ist. Überdies standen in einer Subgruppe der Studienpopulation mGFR-Werte für eine Sensitivitätsanalyse zur Verfügung. Wir konnten formal eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) mittels wiederholter eGFR $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in 94% der initial von dieser reduzierten eGFR Betroffenen bestätigen. Des Weiteren basiert die Feststellung der unerwünschten Ereignisse primär auf Abrechnungsdaten der Krankenversicherung, statt sich auf die Selbstauskunft seitens der Teilnehmer*innen zu stützen, was besonders bei hochbetagten Menschen einen Vorteil darstellt. Die Information zu früheren Ereignissen stützten wir dabei auf die Selbstauskunft der Teilnehmer*innen sowie die Versicherungsdaten, die bis 2006 zurückreichten. Zudem beinhaltete unsere Studie eine separate Analyse zum prädiktiven Wert von sieben verschiedenen, verbreiteten eGFR-Formeln, die sowohl mittels NRI-Berechnung als auch mit Hilfe der C-Statistik durchgeführt wurde, um belastbare Aussagen zu erhalten.^{1,41,44-46} Eine Betrachtung dieser Stärken findet sich ebenso in Kühn et al. 2021.¹

Selbstverständlich bestehen auch Limitationen, wie ebenfalls in der zugrundeliegenden Publikation beschrieben wurde.¹ Diese waren insbesondere auf das hohe Alter der Teilnehmer*innen zurückzuführen. Aufgrund der Multimorbidität und der im Vergleich zu jüngeren Populationen deutlich erhöhten Mortalität der Teilnehmer*innen können Ereigniszeitanalysen verzerrt sein, dem wir zum einen mittels umfangreicher multivariabler Adjustierung als auch der Berücksichtigung von konkurrierenden Ereignissen entgegenwirkten. Bezüglich der Komorbiditäten zeigt sich die BIS als repräsentativ für diese Altersgruppe.^{60,61} Die Messungen unserer Baseline-Parameter, insbesondere eGFR, ACR sowie die Blutdruckmessungen basierten allerdings nur auf einmaliger Messung. Zudem konnte keine spezifische kardiovaskuläre Mortalität ermittelt werden, da diesbezüglich keine verlässlichen Informationen vorlagen. Die Größe der Studienpopulation sowie ihre Repräsentativität in Bezug auf die Normalbevölkerung dieses Alters machte es nicht möglich, die (seltenen) CKD-Stadien IV oder V einzeln zu betrachten oder eine statistisch robuste Analyse der Schlaganfall-Subtypen durchzuführen. Auch eine Kontrolle der mGFR-Analyse für mehr potentielle Confounder als Alter und Geschlecht war aufgrund der umschriebenen Größe dieser Subgruppe nicht angemessen.¹

Zusammenfassend legen diese Ergebnisse nahe, dass für die BIS-Population aus älteren und sehr alten Menschen das CKD-Stadium G3a mit ACR unter 30 mg/g einen starken Risikofaktor für Schlaganfall, jedoch nicht für Myokardinfarkt oder Mortalität, darstellt (Kühn et al. 2021).¹ Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Albuminurie von 30 bis 300 mg/g nicht assoziiert mit einem

erhöhten Schlaganfallrisiko, stellte allerdings einen deutlichen Risikofaktor für Myokardinfarkt und Mortalität dar.¹ Wie in früheren Arbeiten bereits aufgezeigt wurde, ergab sich auch hier eine schwächere Assoziation von CKD mit der Gesamt-Mortalität als bei jüngeren Menschen.^{1,9} Unsere Ergebnisse weisen daher möglicherweise auf unterschiedliche pathophysiologische Zusammenhänge zwischen chronischer Nierenerkrankung (CKD) und den betrachteten Ereignissen hin.^{1,54-58} In Bezug auf die erste Forschungsfrage, belegt die vorliegende Arbeit die sehr kontrovers diskutierte klinische Relevanz einer eingeschränkten Nierenfunktion unter 60 ml/min/1,73m² im hohen Alter: Auch bei alten und sehr alten Menschen stellt eine Nierenfunktion unter 60 ml/min/1,73m² einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar und rechtfertigt somit die Anwendung des etablierten Staging-Systems der KDIGO in dieser Altersgruppe.^{4,9,13-15} Darüber hinaus verbesserten Cystatin C-basierte eGFR-Formeln die Prädiktion des Schlaganfallrisikos in dieser Population von Menschen von 70 Jahren und älter, was damit den prognostischen Nutzen von Cystatin C im hohen Lebensalter unterstreicht.^{1,4,21,23-25,30} Somit kann auch die zweite Forschungsfrage, ob eGFR sowie ACR zur Verbesserung der Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen in dieser wachsenden und in Studien unterrepräsentierten Altersgruppe beitragen kann, positiv beantwortet werden.^{1,23-27,30,31} Diese Arbeit liefert damit einen wichtigen und hochaktuellen Baustein, der die klinische Relevanz von Nierenfunktion und Albuminurie im Kontext kardiovaskulärer Prädiktionsmodelle untermauert.^{1,4,23-27,59}

2.5 Literaturverzeichnis

1. Kühn A, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, Mielke N, Ebert N, Schaeffner ES. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):386-396.e1.
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abdollahpour I, Abdulkader RS, Abebe HT, Abebe M, Abebe Z, Abejie AN, Abera SF, Abil OZ, Abraha HN, Abrham AR, Abu-Raddad LJ, Accrombessi MMK, Acharya D, Adamu AA, Adebayo OM, Adedoyin RA, Adekanmbi V, Adetokunboh OO, Adhena BM, Adib MG, Admasie A, Afshin A, Agarwal G, Agesa KM, Agrawal A, Agrawal S, Ahmadi A, Ahmadi M, Ahmed MB, Ahmed S, Aichour AN, Aichour I, Aichour MTE, Akbari ME, Akinyemi RO, Akseer N, Al-Aly Z, Al-Eyadhy A, Al-Raddadi RM, Alahdab F, Alam K, Alam T, Alebel A, Alene KA, Alijanzadeh M, Alizadeh-Navaei R, Aljunid SM, Alkerwi A, Alla F, Allebeck P, Alonso J, Altirkawi K, Alvis-Guzman N, Amare AT, Aminde LN, Amini E, Ammar W, Amoako YA, Anber NH, Andrei CL, Androudi S, Animut MD, Anjomshoa M, Ansari H, Ansha MG, Antonio CAT, Anwari P, Aremu O, Ärnlöv J, Arora A, Arora M, Artaman A, Aryal KK, Asayesh H, Asfaw ET, Ataro Z, Atique S, Atre SR, Ausloos M, Avokpaho EFGA, Awasthi A, Quintanilla BPA, Ayele Y, Ayer R, Azzopardi PS, Babazadeh A, Bacha U, Badali H, Badawi A, Bali AG, Ballesteros KE, Banach M, Banerjee K, Bannick MS, Banoub JAM, Barboza MA, Barker-Collo SL, Bärnighausen TW, Barquera S, Barrero LH, Bassat Q, Basu S, Baune BT, Baynes HW, Bazargan-Hejazi S, Bedi N, Beghi E, Behzadifar M, Behzadifar M, Béjot Y, Bekele BB, Belachew AB, Belay E, Belay YA, Bell ML, Bello AK, Bennett DA, Bensenor IM, Berman AE, Bernabe E, Bernstein RS, Bertolacci GJ, Beuran M, Beyranvand T, Bhalla A, Bhattarai S, Bhaumik S, Bhutta ZA, Biadgo B, Biehl MH, Bijani A, Bikbov B, ver Bilano, Bililign N, Bin Sayeed MS, Bisanzio D, Biswas T, Blacker BF, Basara BB, Borschmann R, Bosetti C, Bozorgmehr K, Brady OJ, Brant LC, Brayne C, Brazinova A, Breitborde NJK, Brenner H, Briant PS, Britton G, Brugha T, Busse R, Butt ZA, Callender CSKH, Campos-Nonato IR, Campuzano Rincon JC, Cano J, Car M, Cárdenas R, Carreras G, Carrero JJ, Carter A, Carvalho F,

Castañeda-Orjuela CA, Castillo Rivas J, Castle CD, Castro C, Castro F, Catalá-López F, Cerin E, Chaiah Y, Chang J, Charlson FJ, Chaturvedi P, Chiang PP-C, Chimed-Ochir O, Chisumpa VH, Chitbeer A, Chowdhury R, Christensen H, Christopher DJ, Chung S-C, Cicuttini FM, Ciobanu LG, Cirillo M, Cohen AJ, Cooper LT, Cortesi PA, Cortinovis M, Cousin E, Cowie BC, Criqui MH, Cromwell EA, Crowe CS, Crump JA, Cunningham M, Daba AK, Dadi AF, Dandona L, Dandona R, Dang AK, Dargan PI, Daryani A, Das SK, Gupta RD, Neves JD, Dasa TT, Dash AP, Davis AC, Davis Weaver N, Davitoiu DV, Davletov K, La Hoz FP de, Neve J-W de, Degefa MG, Degenhardt L, Degfie TT, Deiparine S, Demoz GT, Demtsu BB, Denova-Gutiérrez E, Deribe K, Derveniz N, Des Jarlais DC, Dessie GA, Dey S, Dharmaratne SD, Dicker D, Dinberu MT, Ding EL, Dirac MA, Djalalinia S, Dokova K, Doku DT, Donnelly CA, Dorsey ER, Doshi PP, Douwes-Schultz D, Doyle KE, Driscoll TR, Dubey M, Dubljanin E, Duken EE, Duncan BB, Duraes AR, Ebrahimi H, Ebrahimpour S, Edessa D, Edvardsson D, Eggen AE, El Bcheraoui C, El Sayed Zaki M, El-Khatib Z, Elkout H, Ellingsen CL, Endres M, Endries AY, Er B, Erskine HE, Eshtrati B, Eskandarich S, Esmaeili R, Esteghamati A, Fakhari M, Fakhim H, Faramarzi M, Fareed M, Farhadi F, Farinha CSEs, Faro A, Farvid MS, Farzadfar F, Farzaei MH, Feigin VL, Feigl AB, Fentahun N, Fereshtehnejad S-M, Fernandes E, Fernandes JC, Ferrari AJ, Feyissa GT, Filip I, Finegold S, Fischer F, Fitzmaurice C, Foigt NA, Foreman KJ, Fornari C, Frank TD, Fukumoto T, Fuller JE, Fullman N, Fürst T, Furtado JM, Futran ND, Gallus S, Garcia-Basteiro AL, Garcia-Gordillo MA, Gardner WM, Gebre AK, Gebrehiwot TT, Gebremedhin AT, Gebremichael B, Gebremichael TG, Gelano TF, Geleijnse JM, Genova-Maleras R, Geramo YCD, Gething PW, Gezae KE, Ghadami MR, Ghadimi R, Ghasemi Falavarjani K, Ghasemi-Kasman M, Ghimire M, Gibney KB, Gill PS, Gill TK, Gillum RF, Ginawi IA, Giroud M, Giussani G, Goenka S, Goldberg EM, Goli S, Gómez-Dantés H, Gona PN, Gopalani SV, Gorman TM, Goto A, Goulart AC, Gnedovskaya EV, Grada A, Grosso G, Gugnani HC, Guimaraes ALS, Guo Y, Gupta PC, Gupta R, Gupta R, Gupta T, Gutiérrez RA, Gyawali B, Haagsma JA, Hafezi-Nejad N, Hagos TB, Hailegiyorgis TT, Hailu GB, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Hamadeh RR, Hamidi S, Handal AJ, Hankey GJ, Harb HL, Harikrishnan S, Haro JM, Hasan M, Hassankhani H, Hassen HY, Havmoeller R, Hay RJ, Hay SI, He Y, Hedayatizadeh-Omran A, Hegazy MI, Heibati B, Heidari M, Hendrie D, Henok A, Henry NJ, Herteliu C, Heydarpour F, Heydarpour P, Heydarpour S, Hibstu DT, Hoek HW, Hole MK, Homaie Rad E, Hoogar P, Hosgood HD, Hosseini SM, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Hotez PJ, Hoy DG, Hsiao T, Hu G, Huang JJ, Husseini A, Hussien MM, Hutfless S, Idrisov B, Ilesanmi OS, Iqbal U, Irvani SSN, Irvine CMS, Islam N, Islam SMS, Islami F, Jacobsen KH, Jahangiry L, Jahanmehr N, Jain SK, Jakovljevic M, Jalu MT, James SL, Javanbakht M, Jayatileke AU, Jeemon P, Jenkins KJ, Jha RP, Jha V, Johnson CO, Johnson SC, Jonas JB, Joshi A, Jozwiak JJ, Jungari SB, Jürisson M, Kabir Z, Kadel R, Kahsay A, Kalani R, Karami M, Karami Matin B, Karch A, Karema C, Karimi-Sari H, Kasaeian A, Kassa DH, Kassa GM, Kassa TD, Kassebaum NJ, Katikireddi SV, Kaul A, Kazemi Z, Karyani AK, Kazi DS, Kefale AT, Keiyoro PN, Kemp GR, Kengne AP, Keren A, Kesavachandran CN, Khader YS, Khafaei B, Khafaei MA, Khajavi A, Khalid N, Khalil IA, Khan EA, Khan MS, Khan MA, Khang Y-H, Khater MM, Khoja AT, Khosravi A, Khosravi MH, Khubchandani J, Kiadaliri AA, Kibret GD, Kidanemariam ZT, Kiirithio DN, Kim D, Kim Y-E, Kim YJ, Kimokoti RW, Kinfa Y, Kisa A, Kissimova-Skarbek K, Kivimäki M, Knudsen AKS, Kocarnik JM, Kochhar S, Kokubo Y, Kolola T, Kopec JA, Koul PA, Koyanagi A, Kravchenko MA, Krishan K, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kumar GA, Kumar M, Kumar P, Kutz MJ, Kuzin I, Kyu HH, Lad DP, Lad SD, Lafranconi A, Lal DK, Laloo R, Lallukka T, Lam JO, Lami FH, van Lansingh C, Lansky S, Larson HJ, Latifi A, Lau KM-M, Lazarus JV, Lebedev G, Lee PH, Leigh J, Leili M, Leshargie CT, Li S, Li Y, Liang J, Lim L-L, Lim SS, Limenih MA, Linn S, Liu S, Liu Y, Lodha R, Lonsdale C, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Lozano R, Lunevicius R, Ma S, Macarayan ERK, Mackay MT, MacLachlan JH, Maddison ER, Madotto F, Magdy Abd El Razek H, Magdy Abd El Razek M, Maghavani DP, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Manda A-L, Mandarano-Filho LG, Manguerra H, Mansournia MA, Mapoma CC, Marami D, Maravilla JC, Marcenes W, Marczak L, Marks A, Marks GB, Martinez G, Martins-Melo FR, Martopullo I, März W, Marzan MB, Masci JR, Massenburg BB, Mathur MR, Mathur P, Matzopoulos R, Maulik PK, Mazidi M, McAlinden C, McGrath JJ, McKee M, McMahon BJ, Mehata S, Mehndiratta MM, Mehrotra R, Mehta KM, Mehta V, Mekonnen TC, Melese A, Melku M, Memiah PTN, Memish ZA, Mendoza W, Mengistu DT, Mengistu G, Mensah GA, Mereta ST, Meretoja A, Meretoja TJ, Mestrovic T, Mezgebe HB, Miazgowski B, Miazgowski T, Milllear AI, Miller TR, Miller-Petrie MK, Mini GK, Mirabi P, Mirarefin M, Mirica A, Mirrakhimov EM, Misganaw AT, Mitiku H, Moazen B, Mohammad KA, Mohammadi M, Mohammadifard N, Mohammed MA, Mohammed S, Mohan V, Mokdad AH, Molokhia M, Monasta L, Moradi G, Moradi-Lakeh M, Moradinazar M, Moraga P, Morawska L, Moreno Velásquez I, Morgado-Da-Costa J, Morrison SD, Moschos MM, Mouodi S, Mousavi SM, Muchie KF, Mueller UO, Mukhopadhyay S, Muller K, Mumford JE, Musa J, Musa KI, Mustafa G, Muthupandian S, Nachega JB, Nagel G, Naheed A, Nahvijou A, Naik G, Nair S, Najafi F, Naldi L, Nam HS, Nangia V, Nansseu JR, Nascimento BR, Natarajan G, Neamati N, Negoi I, Negoi RI, Neupane S, Newton CRJ, Ngalesoni FN, Ngunjiri JW, Nguyen AQ, Nguyen G, Nguyen HT, Nguyen HT, Nguyen LH, Nguyen M, Nguyen TH, Nichols E, Ningrum DNA, Nirayo YL, Nixon MR, Noluthshungu N, Nomura S, Norheim OF, Noroozi M, Norrving B, Noubiap JJ, Nouri HR, Nourollahpour Shiadeh M, Nowroozi MR, Nyasulu PS, Odell CM, Ofori-Asenso R,

- Ogbo FA, Oh I-H, Oladimeji O, Olagunju AT, Olivares PR, Olsen HE, Olusanya BO, Olusanya JO, Ong KL, Ong SKS, Oren E, Orpana HM, Ortiz A, Ortiz JR, Otstavnov SS, Øverland S, Owolabi MO, Özdemir R, P A M, Pacella R, Pakhale S, Pakhare AP, Pakpour AH, Pana A, Panda-Jonas S, Pandian JD, Parisi A, Park E-K, Parry CDH, Parsian H, Patel S, Pati S, Patton GC, Paturi VR, Paulson KR, Pereira A, Pereira DM, Perico N, Pesudovs K, Petzold M, Phillips MR, Piel FB, Pigott DM, Pillay JD, Pirsaeheb M, Pishgar F, Polinder S, Postma MJ, Pourshams A, Poustchi H, Pujar A, Prakash S, Prasad N, Purcell CA, Qorbani M, Quintana H, Quistberg DA, Rade KW, Radfar A, Rafay A, Rafiei A, Rahim F, Rahimi K, Rahimi-Movaghar A, Rahman M, Rahman MHU, Rahman MA, Rai RK, Rajsic S, Ram U, Ranabhat CL, Ranjan P, Rao PC, Rawaf DL, Rawaf S, Razo-García C, Reddy KS, Reiner RC, Reitsma MB, Remuzzi G, Renzaho AMN, Resnikoff S, Rezaei S, Rezaeian S, Rezai MS, Riahi SM, Ribeiro ALP, Rios-Blancas MJ, Roba KT, Roberts NLS, Robinson SR, Roeber L, Ronfani L, Roshandel G, Rostami A, Rothenbacher D, Roy A, Rubagotti E, Sachdev PS, Saddik B, Sadeghi E, Safari H, Safdarian M, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahebkar A, Sahraian MA, Salam N, Salama JS, Salamati P, Saldanha RDF, Saleem Z, Salimi Y, Salvi SS, Salz I, Sambala EZ, Samy AM, Sanabria J, Sanchez-Niño MD, Santomauro DF, Santos IS, Santos JV, Milicevic MMS, Sao Jose BP, Sarker AR, Sarmiento-Suárez R, Sarrafzadegan N, Sartorius B, Sarvi S, Sathian B, Satpathy M, Sawant AR, Sawhney M, Saxena S, Sayyah M, Schaeffner E, Schmidt MI, Schneider IJC, Schöttker B, Schutte AE, Schwebel DC, Schwendicke F, Scott JG, Sekerija M, Sepanlou SG, Serván-Mori E, Seyedmousavi S, Shabaninejad H, Shackelford KA, Shafieesabet A, Shahbazi M, Shaheen AA, Shaikh MA, Shams-Beyranvand M, Shamsi M, Shamsizadeh M, Sharafi K, Sharif M, Sharif-Alhoseini M, Sharma R, She J, Sheikh A, Shi P, Shiferaw MS, Shigematsu M, Shiri R, Shirkoohi R, Shiue I, Shokraneh F, Shrimel MG, Si S, Siabani S, Siddiqi TJ, Sigfusdottir ID, Sigurvinsdottir R, Silberberg DH, Silva DAS, Silva JP, Silva NTD, Silveira DGA, Singh JA, Singh NP, Singh PK, Singh V, Sinha DN, Sliwa K, Smith M, Sobaih BH, Sobhani S, Sobngwi E, Soneji SS, Soofi M, Sorensen RJD, Soriano JB, Soyiri IN, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Srinivasan V, Stanaway JD, Starodubov VI, Stathopoulou V, Stein DJ, Steiner C, Stewart LG, Stokes MA, Subart ML, Sudaryanto A, Sufiyan MB, Sur PJ, Sutradhar I, Sykes BL, Sylaja PN, Sylte DO, Szoek CEI, Tabarés-Seisdedos R, Tabuchi T, Tadakamadla SK, Takahashi K, Tandon N, Tassew SG, Taveira N, Tehrani-Banihashemi A, Tekalign TG, Tekle MG, Temsah M-H, Temsah O, Terkawi AS, Teshale MY, Tessema B, Tessema GA, Thankappan KR, Thirunavukkarasu S, Thomas N, Thrift AG, Thurston GD, Tilahun B, To QG, Tobe-Gai R, Tonelli M, Topor-Madry R, Torre AE, Tortajada-Girbés M, Touvier M, Tovani-Palone MR, Tran BX, Tran KB, Tripathi S, Troeger CE, Truelsen TC, Truong NT, Tsadik AG, Tsoi D, Tudor Car L, Tuzcu EM, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Ullah I, Undurraga EA, Updike RL, Usman MS, Uthman OA, Uzun SB, Vaduganathan M, Vaezi A, Vaidya G, Valdez PR, Varavikova E, Vasankari TJ, Venketasubramanian N, Villafaina S, Violante FS, Vladimirov SK, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wagner GR, Wagnew FS, Waheed Y, Wallin MT, Walson JL, Wang Y, Wang Y-P, Wassie MM, Weiderpass E, Weintraub RG, Weldegebreal F, Weldegwergs KG, Werdecker A, Werkneh AA, West TE, Westerman R, Whiteford HA, Widecka J, Wilner LB, Wilson S, Winkler AS, Wiysonge CS, Wolfe CDA, Wu S, Wu Y-C, Wyper GMA, Xavier D, Xu G, Yadgir S, Yadollahpour A, Yahyazadeh Jabbari SH, Yakob B, Yan LL, Yano Y, Yaseri M, Yasin YJ, Yentür GK, Yeshaneh A, Yimer EM, Yip P, Yirsaw BD, Yisma E, Yonemoto N, Yonga G, Yoon S-J, Yotebieng M, Younis MZ, Yousefifard M, Yu C, Zadnik V, Zaidi Z, Zaman SB, Zamani M, Zare Z, Zeleke AJ, Zenebe ZM, Zhang AL, Zhang K, Zhou M, Zodpey S, Zuhlke LJ, Naghavi M, Murray CJL. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
3. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, Atkins R, Badawi A, Ballew SH, Banerjee A, Barregård L, Barrett-Connor E, Basu S, Bello AK, Bensenor I, Bergstrom J, Bikbov B, Blosser C, Brenner H, Carrero J-J, Chadban S, Cirillo M, Cortinovis M, Courville K, Dandona L, Dandona R, Estep K, Fernandes J, Fischer F, Fox C, Gansevoort RT, Gona PN, Gutierrez OM, Hamidi S, Hanson SW, Himmelfarb J, Jassal SK, Jee SH, Jha V, Jimenez-Corona A, Jonas JB, Kengne AP, Khader Y, Khang Y-H, Kim YJ, Klein B, Klein R, Kokubo Y, Kolte D, Lee K, Levey AS, Li Y, Lotufo P, El Razek HMA, Mendoza W, Metoki H, Mok Y, Muraki I, Muntner PM, Noda H, Ohkubo T, Ortiz A, Perico N, Polkinghorne K, Al-Radaddi R, Remuzzi G, Roth G, Rothenbacher D, Satoh M, Saum K-U, Sawhney M, Schöttker B, Shankar A, Shlipak M, Silva DAS, Toyoshima H, Ukwaja K, Umesawa M, Vollset SE, Warnock DG, Werdecker A, Yamagishi K, Yano Y, Yonemoto N, Zaki MES, Naghavi M, Forouzanfar MH, Murray CJL, Coresh J, Vos T. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(7):2167-2179.
 4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
 5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305.
 6. 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(20):2049-2060.

7. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, Jong PE de, 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(9731):2073-2081.
8. 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:c4249.
9. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JFM, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen C-P, Coresh J. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308(22):2349-2360.
10. Hui X, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Fülöp T, Coresh J. CKD and cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: Interactions with age, sex, and race. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):691-702.
11. Odden MC, Shlipak MG, Whitson HE, Katz R, Kearney PM, defilippi C, Shastri S, Sarnak MJ, Siscovick DS, Cushman M, Psaty BM, Newman AB. Risk factors for cardiovascular disease across the spectrum of older age: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):336-342.
12. Aguilar MI, O'Meara ES, Seliger S, Longstreth WT, JR, Hart RG, Pergola PE, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Rifkin DE. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults. *Neurology*. 2010;75(15):1343-1350.
13. Moynihan R, Glasscock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: How expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ*. 2013;347:f4298.
14. Levey AS, Inker LA, Coresh J. Managing chronic kidney disease in older people—reply. *JAMA*. 2016;315(3):307.
15. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, Gaillard F, Gambaro G, van der Giet M, Glasscock RJ, Indridason OS, van Londen M, Mariat C, Melsom T, Moranne O, Nordin G, Palsson R, Pottel H, Rule AD, Schaeffner E, Taal MW, White C, Grubb A, van den Brand JAJG. CKD: A call for an age-adapted definition. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(10):1785-1805.
16. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol*. 2004;159(9):882-890.
17. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2615-2617.
18. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, Boer I de, Palmas W, Siscovick D, Levey AS, Shlipak MG. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):147-155.
19. Nerpin E, Ingelsson E, Risérus U, Sundström J, Larsson A, Jobs E, Jobs M, Hallan S, Zethelius B, Berglund L, Basu S, Ärnlöv J. The combined contribution of albuminuria and glomerular filtration rate to the prediction of cardiovascular mortality in elderly men. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2820-2827.
20. Waheed S, Matsushita K, Sang Y, Hoogeveen R, Ballantyne C, Coresh J, Astor BC. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(2):207-216.
21. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369(10):932-943.
22. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GWD, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schöttker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townsend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Ärnlöv J. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):514-525.
23. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, Backer G de, Bacquer D de, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
24. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847.
25. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
26. Rodondi N, Locatelli I, Aujesky D, Butler J, Vittinghoff E, Simonsick E, Satterfield S, Newman AB, Wilson PWF, Pletcher MJ, Bauer DC. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e34287.
27. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, Bacquer D de, Tell GS, Njølstad I, Graham IM. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(10):1093-1103.

28. Piccininni M, Rohmann JL, Huscher D, Mielke N, Ebert N, Logroscino G, Schäffner E, Kurth T. Performance of risk prediction scores for cardiovascular mortality in older persons: External validation of the SCORE OP and appraisal. *PLoS ONE*. 2020;15(4):e0231097.
29. Bowling CB, Sharma P, Fox CS, O'Hare AM, Muntner P. Prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate among the oldest-old US Adults from 1988-1994 through 2005-2010. *JAMA*. 2013;310(12):1284-1286.
30. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*. 2018;561(7721):45-56.
31. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374(9696):1196-1208.
32. Schaeffner ES, van der Giet M, Gaedeke J, Tolle M, Ebert N, Kuhlmann MK, Martus P. The Berlin initiative study: The methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(3):203-210.
33. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, Kuhlmann MK, Schuchardt M, Tolle M, Ziebig R, van der Giet M, Martus P. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):471-481.
34. Berbalk A, Boldt F, Hansel J, Horstmann T, Huonker M, Löllgen H, Mooren FC, Nührenbörger C, Schmitt H, Urhausen A. S1 Leitlinie Vorsorgeuntersuchung im Sport. *Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V.* 2007.
35. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 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(9):604-612.
36. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glassock RJ, Souza V de, Selistre L, Mariat C, Martens F, Delanaye P. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):798-806.
37. 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(1):20-29.
38. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glassock RJ, Souza V de, Selistre L, Goffin K, Pauwels S, Mariat C, Flamant M, Ebert N. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):497-507.
39. Verduijn M, Grootendorst DC, Dekker FW, Jager KJ, Le Cessie S. The analysis of competing events like cause-specific mortality—beware of the Kaplan-Meier method. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):56-61.
40. Andersen PK, Geskus RB, Witte T de, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):861-870.
41. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30(1):11-21.
42. Uno H, Tian L, Cai T, Kohane IS, Wei LJ. A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. *Stat Med*. 2013;32(14):2430-2442.
43. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, Grobbee DE. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 2012;98(9):683-690.
44. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens ACJW, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):473-481.
45. Leening MJG, Vedder MM, Wittteman JCM, Pencina MJ, Steyerberg EW. Net reclassification improvement: Computation, interpretation, and controversies: A literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med*. 2014;160(2):122-131.
46. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. 2011;30(10):1105-1117.
47. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Fried LF, Cao J, Boer IH de, Siscovick DS, Shlipak MG, Sarnak MJ. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1560-1567.
48. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic Kidney Disease as a predictor of cardiovascular disease (From the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2008;102(1):47-53.
49. Kon S, Konta T, Ichikawa K, Asahi K, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Narita I, Kasahara M, Shibagaki Y, Iseki K, Moriyama T, Kondo M, Watanabe T. Association between renal function and cardiovascular and all-cause mortality in the community-based elderly population: results from the Specific Health Check and Guidance Program in Japan. *Clin Exp nephrol*. 2018;22(2):346-352.
50. Shastri S, Tighiouart H, Katz R, Rifkin DE, Fried LF, Shlipak MG, Newman AB, Sarnak MJ. Chronic kidney disease in octogenarians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1410-1417.

51. 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(1):19-27.
52. Schei J, Stefansson VTN, Mathisen UD, Eriksen BO, Solbu MD, Jenssen TG, Melsom T. Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):280-286.
53. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, Indridason OS, Palsson R, Mitchell G, Inker LA. Comparing GFR estimating equations using cystatin C and creatinine in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1982-1989.
54. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The cerebrovascular-chronic kidney disease connection: Perspectives and mechanisms. *Transl Stroke Res.* 2017;8(1):67-76.
55. Kuro-O M. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: Markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications? *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):15-21.
56. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):823-833.
57. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159(6):1102-1107.
58. Jose P, Tomson C, Skali H, Rouleau J, Braunwald E, Arnold JM, Cuddy T, Sussex B, Bernstein V, Pfeffer M, Solomon S. Influence of proteinuria on cardiovascular risk and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1725-1727.
59. Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, Arnlov J, Bansal N, Bozic M, Brenner H, Brunskill NJ, Chang AR, Chinnadurai R, Cirillo M, Correa A, Ebert N, Eckardt K-U, Gansevoort RT, Gutierrez O, Hadaegh F, He J, Hwang S-J, Jafar TH, Kayama T, Kovesdy CP, Landman GW, Levey AS, Lloyd-Jones DM, Major RW, Miura K, Muntner P, Nadkarni GN, Naimark DM, Nowak C, Ohkubo T, Pena MJ, Polkinghorne KR, Sabanayagam C, Sairenchi T, Schneider MP, Shalev V, Shlipak M, Solbu MD, Stempniewicz N, Tollitt J, Valdivielso JM, van der Leeuw J, Wang AY-M, Wen C-P, Woodward M, Yamagishi K, Yatsuya H, Zhang L, Schaeffner E, Coresh J. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine.* 2020;27:100552.
60. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):656-660.
61. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W. The prevalence and incidence of diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(11):177-182.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andreas Kühn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Glomeruläre Filtrationsrate und Albuminurie als Risikofaktoren und Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse in der älteren Bevölkerung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1: Andreas Kühn, Markus van der Giet, Martin K Kuhlmann, Peter Martus, Nina Mielke, Natalie Ebert, Elke S Schaeffner. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. American Journal of Kidney Diseases. 2021;77(3):386-396.e1.

Beitrag von Andreas Kühn im Einzelnen:

Die Fragestellung der Publikation wurde von Andreas Kühn unter Betreuung von Professor Elke Schöffner und PD Dr. Natalie Ebert ausgearbeitet. Die aus unterschiedlichen Datenbanken (Studiendatenbank der Berliner Initiative Studie, Datenbank der Abrechnungsdaten der AOK) stammenden Primär (BIS)- und Sekundärdaten (AOK) der zugrundeliegenden Arbeit wurden von Herrn Kühn verknüpft, strukturiert und selbstständig, unter Supervision von Professor Elke Schöffner und Professor Peter Martus statistisch ausgewertet.

Dies beinhaltete mithin die korrekte Aufbereitung der Baseline-Daten aus den Rohdaten der BIS sowie deren Imputation bei fehlenden Baseline-Werten und die teilweise komplexe Identifikation und Extraktion der relevanten Ereignisse aus den AOK-Daten. Es erfolgte seitens Herrn Kühn unter Supervision von Professor Elke Schöffner, Dr. Natalie Ebert und Professor Peter Martus die selbstständige Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven, der Cox Proportional Hazards Modelle und der Competing Risk Analysen, sowie die NRI- und C-Statistik-Berechnungen für die Prädiktionsanalysen. Es ist hervorzuheben, dass Herr Kühn die Syntaxen für alle genannten Analysen primär selbst kodiert und analysiert hat (inklusive Bootstrapping Verfahrens über mehrere Stunden/Tage).

Es erfolgte seitens Herrn Kühn anschließend immer zunächst eine eigenständige Interpretation und kritische Einordnung der Resultate dieser Analysen. Für eine tiefergehende Interpretation der klinischen Implikationen erhielt Andreas Kühn hierbei Unterstützung in Form gemeinsamer Diskussionen, seitens Professor Elke Schöffner, Dr. Natalie Ebert und Professor Markus van der Giet. Diese fanden allesamt methodisch und inhaltlich auf ausgesprochen hohem Niveau statt und entsprachen Diskussionen, die man auch sonst unter Koautorinnen und Koautoren innerhalb einer Arbeitsgruppe hat.

Herr Andreas Kühn verfasste das Manuskript der Publikation selbständig, erstellte sämtliche Tabellen, Abbildungen sowie das Supplementary Material vollkommen eigenständig, wobei entsprechend der Richtlinien des ICMJE die eingereichte Publikation einen Konsens unter allen genannten Koautorinnen und Koautoren darstellt, nachdem Andreas Kühn als Erstautor Änderungsvorschläge aller Koautorinnen und Koautoren eingearbeitet hatte. Andreas Kühn war zudem als korrespondierender Autor verantwortlich für die Umsetzung der Revision und Re-Revision nach Einreichung des Manuskripts während eines ausführlichen und intensiven Review-Prozesses.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

5. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“UROLOGY and NEPHROLOGY”** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 80 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Nephrology	5,767	19.684	0.017080
2	EUROPEAN UROLOGY	30,782	17.298	0.070930
3	Nature Reviews Urology	3,262	9.333	0.009550
4	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY	38,177	8.547	0.055540
5	KIDNEY INTERNATIONAL	42,627	8.306	0.043340
*	AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES	23,401	6.653	0.030950
7	Clinical Journal of the American Society of Nephrology	16,951	6.243	0.032570
8	Kidney International Supplements	2,062	5.842	0.004680
9	JOURNAL OF UROLOGY	48,298	5.647	0.045970
10	PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASES	2,144	4.600	0.005380
11	BJU INTERNATIONAL	19,938	4.524	0.025070
12	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION	25,423	4.198	0.029210
13	JOURNAL OF NEPHROLOGY	3,065	3.698	0.004370
14	Journal of Sexual Medicine	9,915	3.649	0.014910
15	SEMINARS IN NEPHROLOGY	2,881	3.629	0.004130
16	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-RENAL PHYSIOLOGY	15,642	3.323	0.017660
17	EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS	666	3.121	0.000950
18	CURRENT OPINION IN NEPHROLOGY AND HYPERTENSION	3,228	3.013	0.005510

* Die Absendung des Manuskripts an das American Journal of Kidney Diseases erfolgte am 14.03.2020. Zu diesem Zeitpunkt war die hier dargestellte Liste für das Jahr 2018 gültig.

6. Druckexemplar der Publikation

Digital Object Identifier (DOI) der Publikation: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.015>

AJKD

Original Investigation

Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults



Andreas Kühn, Markus van der Giet, Martin K. Kuhlmann, Peter Martus, Nina Mielke, Natalie Ebert,¹ and Elke S. Schaeffner¹

Rationale & Objective: Estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urinary albumin-creatinine ratio (UACR) are associated with cardiovascular events in the general population but their utility among older adults is unclear. We investigated the associations of eGFR and UACR with stroke, myocardial infarction (MI), and death among older adults.

Study Design: Population-based cohort study.

Setting & Participants: 1,581 participants (aged ≥ 70 years) in the Berlin Initiative Study (BIS) without prior stroke or MI.

Exposures & Predictors: Serum creatinine- and cystatin C–based eGFR, UACR categories, and measured GFR ($n = 436$).

Outcomes: Stroke, MI, and all-cause mortality.

Analytical Approach: HRs and 95% CIs derived from multivariable-adjusted Cox proportional hazards models for association analyses. Net reclassification improvement (NRI) and C statistic differences comparing the predictive benefit of kidney measures with a traditional cardiovascular risk model.

Results: During a median follow-up of 8.2 years, 193 strokes, 125 MIs, and 531 deaths occurred. Independent of UACR, when GFR was estimated using the creatinine- and cystatin C–based BIS equation, eGFR of 45 to 59 mL/min/1.73 m² (vs eGFR > 60 mL/min/

1.73 m²) was associated with stroke (HR, 2.23; 95% CI, 1.55-3.21) but not MI or all-cause mortality. For those with eGFR < 45 mL/min/1.73 m², the HRs were 1.99 (95% CI, 1.23-3.20) for stroke, 1.38 (95% CI, 0.81-2.36) for MI, and 1.57 (95% CI, 1.20-2.06) for mortality. Compared with UACR < 30 mg/g, UACR of 30 to 300 mg/g was not associated with stroke (HR, 0.91; 95% CI, 0.63-1.33) but was associated with MI (HR, 1.65; 95% CI, 1.09-2.51) and all-cause mortality (HR, 1.63; 95% CI, 1.34-1.98). Prediction analysis for stroke showed significant positive NRI for eGFR calculated using the cystatin C–based Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation and the creatinine- and cystatin C–based BIS and Full Age Spectrum equations. UACR demonstrated significant positive NRIs for MI and mortality.

Limitations: eGFR and UACR categorization based on single assessments; lack of cause-specific death data.

Conclusions: eGFR of 45 to 59 mL/min/1.73 m² without albuminuria was associated with stroke but not MI or all-cause mortality in older adults. In contrast, UACR of 30 to 300 mg/g was associated with MI and all-cause mortality but not with stroke. Furthermore, cystatin C–based eGFR improved risk prediction for stroke in this cohort of older adults.

Visual Abstract online

Complete author and article information provided before references.

Correspondence to A. Kühn (andreas.kuehn@charite.de)

¹N.E. and E.S.S. contributed equally to this work.

Am J Kidney Dis. 77(3):386-396. Published online November 14, 2020.

doi: [10.1053/j.ajkd.2020.09.015](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.015)

© 2020 by the National Kidney Foundation, Inc.

The current chronic kidney disease (CKD) classification is based on the associations of decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) and/or increased urinary albumin-creatinine ratio (UACR) with adverse outcomes such as kidney failure, cardiovascular disease, and death.¹ Though there is strong evidence that eGFR and UACR are independently associated with cardiovascular disease and mortality, the strength of this association in older adults is still controversial.²⁻⁵ Studies regarding the risk for cardiovascular events such as stroke and myocardial infarction depending on kidney function which include or explicitly focus on the elderly population are scarce.⁶⁻⁸ However, those studies seldom used eGFR equations based on both creatinine and cystatin C levels. As a consequence, there has been extensive debate about whether decreased kidney function is a process of senescence, because GFR generally declines with age, or whether the established stages of CKD also apply in

old age.^{9,10} Recently, Delanaye et al¹¹ suggested a re-evaluation of the established CKD stages because there is evidence that mildly decreased eGFR (45-59 mL/min/1.73 m²; CKD GFR category 3a [CKD G3a]) without albuminuria does not lead to an increased risk for mortality in old age.¹ However, by the current definition, older adults in this category have CKD and may face unnecessary surveillance and treatment.¹

Furthermore, an association of kidney function and cardiovascular risk does not necessarily contribute to a gain in prognostic information when adding these parameters to established prediction models.^{12,13} Some reports indicate a predictive benefit of eGFR and UACR for cardiovascular events and mortality depending on the underlying serum biomarkers for GFR estimation, though mostly these studies have not focused on older populations.¹⁴⁻¹⁸ Established prediction models such as the Framingham

PLAIN-LANGUAGE SUMMARY

Data for the association of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria with cardiovascular complications in older adults are scarce. We studied the associations of these 2 measures with stroke, myocardial infarction, and mortality among a cohort of older adults followed up in Berlin. Furthermore, we analyzed whether eGFR, based on serum creatinine and/or cystatin C level, and albuminuria improve prediction models for these adverse events. We found increased stroke risk for those with eGFR < 60 mL/min/1.73 m² and increased risk for death among those with albuminuria. Furthermore, cystatin C–based eGFR improved prediction of stroke. These data may help identify those at high risk for cardiovascular events and suggest a benefit of integrating eGFR and urinary albumin-creatinine ratio into future cardiovascular prediction models for older adults.

Heart Score or the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) mainly use standard demographic and basic clinical information.^{19–21} External validations of these scores in adults older than 75 years have shown inconsistent results, as has an adaption for old age (the SCORE OP), created from cohorts up to a mean age of 74 years.^{22–24} Thus, for (very) old adults, prediction models may benefit from nonclassic risk factors such as reduced eGFR, highly prevalent in this age group.^{25,26}

We investigated both the association of kidney function with cardiovascular outcomes and mortality and the predictive abilities of 7 eGFR equations and UACR for these outcomes within the Berlin Initiative Study (BIS), a prospective cohort of older adults.

Methods**Study Population and Data Collection**

The BIS is a population-based cohort study (n = 2,069) focusing on kidney function in adults 70 years and older in Berlin, Germany. Details of the study design have been previously described.^{27,28} The longitudinal design of the study aims for insights in CKD incidence and progression, as well as associated comorbid conditions. Participants are a random sample from a large statutory health insurance fund in Berlin (AOK Nordost). Enrollment took place between 2009 and 2011 with biannual follow-ups. All participants gave written informed consent and the local ethics committee approved the study. BIS was registered at the Deutsche Register für klinische Studien (DRKS00017058).

At baseline, participants were interviewed about cardiovascular risk factors and previous cardiovascular events. They underwent an anthropometric examination,

including blood pressure measurement at rest. Diabetes was defined by antidiabetic drug intake or glycated hemoglobin level ≥ 6.5%. Smoking and waist-to-hip ratio were categorized (Item S1). Antihypertensive treatment was self-reported (yes/no). Blood and urine samples were obtained from each participant. Serum creatinine was measured using an isotope-dilution mass spectrometry–traceable enzymatic method. Cystatin C was analyzed using standardized particle-enhanced nephelometry (details in Item S1). In a subsample (n = 610), GFR was measured using iohexol plasma clearance at baseline.²⁹

Analysis Structure and Assessment of Kidney Measures

To differentiate between the 2 distinct concepts of association and prediction, we divided the analyses into 2 parts: (1) kidney measures as risk factors, that is, the association of eGFR and/or UACR with cardiovascular outcomes and all-cause mortality; and (2) kidney measures as predictors, that is, the predictive abilities of eGFR (different equations) and/or UACR for all outcomes.

For part 1 (association), GFR was estimated using the creatinine- and cystatin C–based BIS equation, eGFR_{BIS2(cr-cys)}, which was explicitly developed for individuals older than 70 years.²⁹ For sensitivity analysis, measured GFR (mGFR; 436 participants meeting the inclusion criteria) instead of eGFR was used. Based on the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) CKD classification, participants were categorized into 2 (≥60/<60 mL/min/1.73 m²) and 3 (≥60, 45–59, and <45 mL/min/1.73 m²) eGFR strata.¹ Applying the KDIGO diagnostic guidelines, we analyzed the percentage of confirmed CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²), recalculating eGFR at the first follow-up (2 years after baseline).

Albuminuria was assessed by UACR using 3 categories (<30, 30–300, and >300 mg/g) and additionally a binary categorization (with a cutoff of 30 mg/g). Further, 2 combined categorizations for eGFR and UACR were applied, assigning individuals into 4 categories (eGFR ≥ 60 vs < 60 mL/min/1.73 m² and UACR < 30 vs ≥ 30 mg/g) and into 6 (eGFR ≥ 60, 45–59, and <45 mL/min/1.73 m² and UACR < 30 vs ≥30 mg/g), according to KDIGO.¹ Additionally continuous eGFR and log-transformed UACR were used for association analysis.

For part 2 (prediction), 7 equations were selected to estimate GFR: creatinine-based BIS1, giving eGFR_{BIS1(cr)}; creatinine- and cystatin C–based BIS2, giving eGFR_{BIS2(cr-cys)}; the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine-based equation, giving eGFR_{CKD-EPI(cr)}; the cystatin C–based CKD-EPI equation, giving eGFR_{CKD-EPI(cys)}; the creatinine- and cystatin C–based CKD-EPI equation, giving eGFR_{CKD-EPI(cr-cys)}; the Full Age Spectrum (FAS) creatinine-based equation, giving eGFR_{FAS(cr)}, and the FAS creatinine- and cystatin C–based equation, giving eGFR_{FAS(cr-cys)} (Table S1).^{29–33} Using current eGFR equations facilitates

the comparison of the use of creatinine and cystatin C with respect to adverse outcomes and allows comparability to prior publications on the predictive value of eGFR.^{14-18,30,31} Further, the FAS and BIS equations represent age-specific equations validated in older adults.^{29,32,33} For model building, eGFR by all 7 equations was binarily categorized at a cutoff of 60 mL/min/1.73 m².

Inclusion Criteria

Only individuals with serum creatinine, cystatin C, and UACR values available at baseline were included. Individuals with a previous event of interest (stroke or MI) by either self-report or insurance claims data were excluded, leaving 1,581 participants for analysis (Fig S1). A recalculation with only complete data sets and excluding individuals without information for prior events (n = 1,525) did not show relevant changes (details of missing information in Item S1).

Outcomes

Insurance claims data for hospitalization were used to obtain events of interest (and prior events) based on International Classification of Diseases, Tenth Revision coding. Any fatal or nonfatal first stroke (I61, I63, and I64) or MI (I21) after baseline was registered with the day of admission as event date, additionally I22 and I25.2 for exclusion of prior MI before baseline. All-cause mortality data were derived from insurance claims data. For standard time-to-event analysis, 4 different outcomes were defined: (A) first stroke, (B) first MI, (C) all-cause mortality, and (D) any first of these events. For A and B, death was censored. To account for interfering events in our population of older adults, an additional Cox model was created in which besides death, the cardiovascular event not of interest was treated as censored (for stroke: MI or death; for MI: stroke or death).

Statistical Analysis

We compared baseline covariates by stratifying participants by eGFR_{BIS2(cr-cys)} ≥ 60 versus < 60 mL/min/1.73 m². Person-time was calculated from baseline visit to the cardiovascular event, death, or March 31, 2019 (closure of the data set), whichever came first.

For the risk factor analysis (part 1), Kaplan-Meier plots were created to investigate the association of combined eGFR-UACR categories at baseline with all 4 outcomes of interest. We calculated multivariable-adjusted Cox proportional hazards models and Cox models treating the event not of interest as censored to estimate hazard ratios (HRs) and 2-sided 95% CIs for the association of kidney measures with the defined outcomes. To control for potential confounding, we included the following a priori-selected baseline covariates to our multivariable models: age, sex, systolic blood pressure, pulse pressure, self-reported antihypertensive treatment, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor intake (yes/no), statin intake (yes/no), diabetes, waist-to-hip ratio, log-

transformed C-reactive protein level, total cholesterol level, low-density lipoprotein cholesterol level, and current smoking (yes/no). mGFR analysis was controlled for age and sex. Interaction between eGFR and UACR was tested using interaction terms with categorical and continuous variables (log-transformed UACR for continuous analysis), controlled for age and sex.

Prediction models (part 2) were based on Cox proportional hazards models. The basic model contained all established risk factors of the Framingham Heart Score (age, sex, systolic blood pressure, antihypertensive treatment, diabetes, total cholesterol level, high-density lipoprotein cholesterol level, and current smoking) as a priori-selected predictor variables for better comparability with prior works.¹⁸⁻²⁰ This basic model was compared with models including dichotomized eGFR (with a cutoff of 60 mL/min/1.73 m²) and/or dichotomized UACR (with a cutoff of 30 mg/g) for all 7 eGFR equations. The basic UACR model (basic model plus dichotomized UACR) was used as a second reference model for comparison with the complete model also including eGFR.

For comparing discriminative abilities between models, we used the category-free net reclassification improvement (NRI) for all 4 outcomes at 5 years, with 10,000 bootstrap iterations for asymmetric 95% CIs.³⁴⁻³⁸ NRI quantifies whether, compared with the reference model, the new model shifts individuals with events to a higher risk and individuals without events to a lower risk. In this sense, NRI explicitly tests whether adding a new variable improves prediction. Additionally, difference in Uno's concordance statistic (C statistic) was estimated with 1,000 bootstrap iterations for standard error.³⁹ Further details on C statistic and NRI are in Item S1 and Fig S2.

Cox proportional hazard assumption was tested using Schoenfeld residuals and, if suspect, using visual inspection. No violation was found. For all analyses, 2-sided P ≤ 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc), and R, version 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing).

Results

As shown in the flow chart provided in Fig S1, a total of 1,581 participants (904 women; mean age 79.7 years) met the inclusion criteria. Table 1 displays the main characteristics by baseline eGFR_{BIS2(cr-cys)}. More than half (57.1%) had eGFR < 60 mL/min/1.73 m². UACR ≥ 30 mg/g was detected in 17.7% of participants with eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² and 28.9% of those with eGFR < 60 mL/min/1.73 m². Characteristics for the total BIS population, including those not eligible for this study (N = 2,069), are given in Table S2. An additional analysis of individuals with baseline eGFR < 60 mL/min/1.73 m² confirmed eGFR < 60 mL/min/1.73 m² in 94.3% of participants based on the first follow-up data, formally justifying use of the term CKD.

Table 1. Baseline Characteristics for All Participants of the BIS Meeting the Inclusion Criteria

	Total	eGFR, mL/min/1.73 m ²	
		≥60	<60
No. of participants	1,581 (100%)	679 (42.9%)	902 (57.1%)
Age, y	79.7 ± 6.6	76.1 ± 4.9	82.5 ± 6.4
Female sex	904 (57.2%)	374 (55.1%)	530 (58.8%)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	56.8 ± 14.1	69.7 ± 7.7	47.2 ± 9.2
Diabetes mellitus	393 (24.9%)	147 (21.6%)	246 (27.3%)
Antihypertensive treatment ^a	1,173 (74.2%)	436 (64.2%)	737 (81.7%)
RAAS inhibitor	917 (58.0%)	329 (48.5%)	588 (65.2%)
Statin medication	433 (27.4%)	171 (25.2%)	262 (29.0%)
Systolic blood pressure, mm Hg	146.9 ± 21.6	147.3 ± 20.8	146.7 ± 22.1
Pulse pressure, mm Hg	64.6 ± 18.6	63.1 ± 17.7	65.8 ± 19.3
Cholesterol, mg/dL	217.9 ± 46.2	221.3 ± 44.2	215.4 ± 47.6
LDL cholesterol, mg/dL	129.6 ± 40.8	133.5 ± 39.3	126.7 ± 41.7
HDL cholesterol, mg/dL	59.6 ± 18.0	60.1 ± 17.3	59.1 ± 18.5
C-Reactive protein, mg/L	1.8 [0.9-3.5]	1.5 [0.8-3.0]	2.0 [1.0-4.0]
Body mass index			
<20 kg/m ²	28 (1.8%)	8 (1.2%)	20 (2.2%)
20-<25 kg/m ²	421 (26.6%)	176 (25.9%)	245 (27.2%)
25-<30 kg/m ²	727 (46.0%)	329 (48.5%)	398 (44.1%)
≥30 kg/m ²	400 (25.3%)	165 (24.3%)	235 (26.1%)
Unknown	5 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)
Waist-to-hip ratio			
Male < 0.9, female < 0.8	154 (9.7%)	81 (11.9%)	73 (8.1%)
Male 0.9-<1, female 0.8-<0.85	560 (35.4%)	231 (34.0%)	329 (36.5%)
Male ≥ 1, female ≥ 0.85	863 (54.6%)	366 (53.9%)	497 (55.1%)
Unknown	4 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Smoking			
Nonsmokers	838 (53.0%)	359 (52.9%)	479 (53.1%)
Former smokers	657 (41.6%)	274 (40.4%)	383 (42.5%)
Current smokers	78 (4.9%)	43 (6.3%)	35 (3.9%)
Unknown	8 (0.5%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)
UACR			
<30 mg/g	1,200 (75.9%)	559 (82.3%)	641 (71.1%)
30-300 mg/g	334 (21.1%)	113 (16.6%)	221 (24.5%)
>300 mg/g	47 (3.0%)	7 (1.0%)	40 (4.4%)

Note: Values for continuous variables given as mean ± standard deviation or median [interquartile range]; for categorical variables, as number (percentage).

Abbreviations: BIS, Berlin Initiative Study; eGFR, estimated glomerular filtration rate by creatinine- and cystatin C–based BIS2 equation; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; UACR, urinary albumin-creatinine ratio.

^aBy self-report.

During follow-up, 193 first strokes, 125 first MIs, and 531 deaths were recorded, resulting in 684 participants with 849 events in total. There was a median of 8.1 to 8.3 years of person-time depending on the outcome (Tables S3 and S4).

Part 1: Kidney Function as Risk Factor

Figure 1 shows Kaplan-Meier plots based on eGFR and UACR categories (eGFR_{BIS2(cr-cys)} ≥60 vs < 60 mL/min/1.73 m² and UACR < 30 vs ≥ 30 mg/g). For stroke, the lowest event-free survival was observed for low eGFR and any UACR, being ~80% after 9 years. The combination of decreased eGFR and increased UACR showed the lowest event-free survival for MI (~85%), as well as worst overall survival, with ~70% mortality after 9 years (persons at risk are shown in Table S5).

Multivariable-adjusted HRs for the association of eGFR_{BIS2(cr-cys)} and/or UACR with the 4 outcomes are displayed in Table 2. When eGFR was categorized with a cutoff of 60 mL/min/1.73 m², the lower category was associated with HRs of 2.18 (95% CI, 1.52-3.13) for stroke, 1.15 (95% CI, 0.75-1.76) for MI, 1.26 (95% CI, 1.00-1.57) for mortality, and 1.32 (95% CI, 1.09-1.61) for any event. When eGFR was categorized as ≥60, 45 to 59, or <45 mL/min/1.73 m², HRs for stroke were increased in the 2 lower categories. For mortality and MI, the only statistically significant finding was the association of eGFR < 45 mL/min/1.73 m² with mortality (HR, 1.57; 95% CI, 1.20-2.06).

Albuminuria with UACR of 30 to 300 mg/g was significantly associated with MI, mortality, and any event but not with stroke. Albuminuria with UACR > 300 mg/g

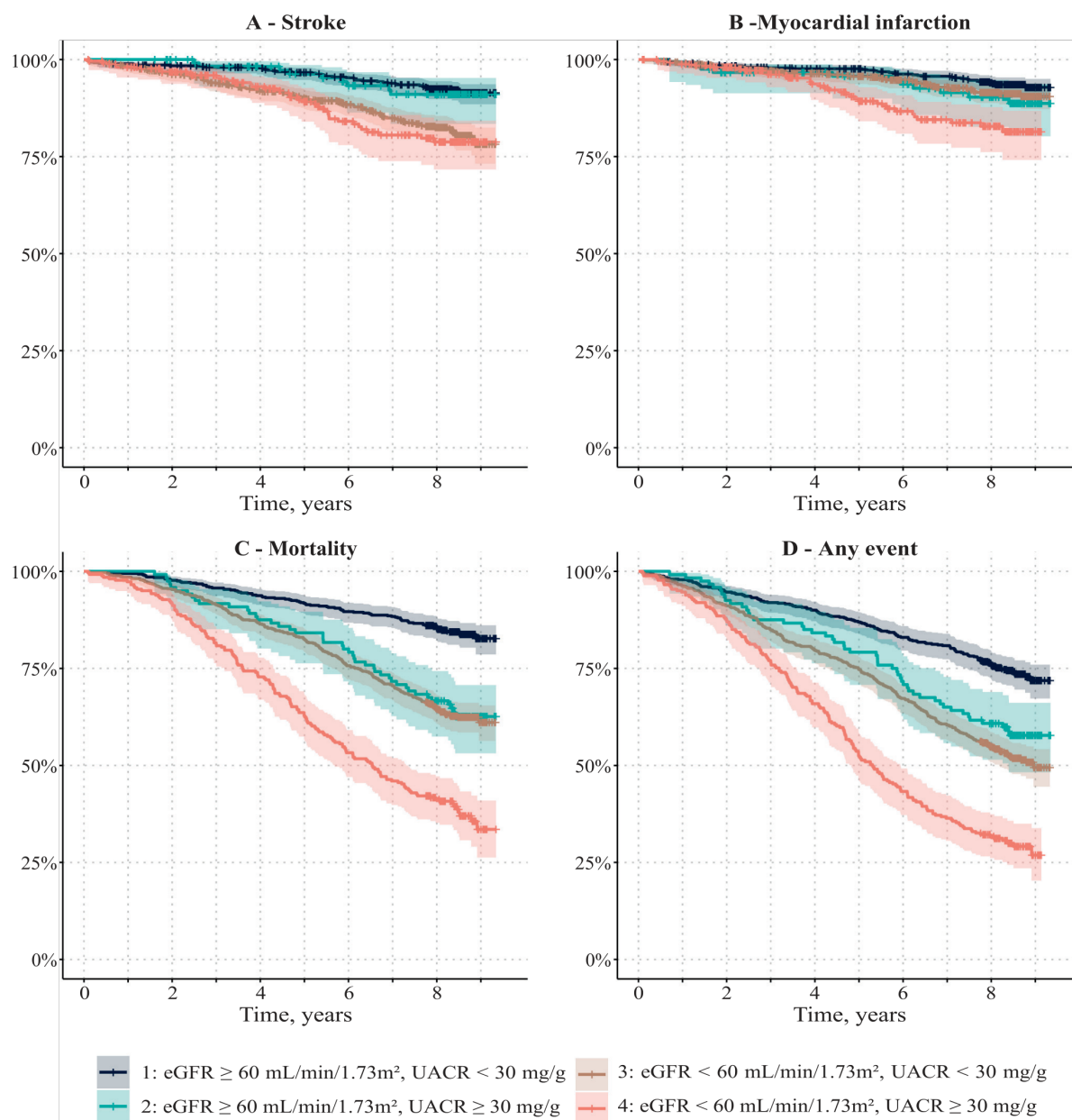


Figure 1. Kaplan-Meier plots for the 4 outcomes. Each plot was stratified by a combined categorization of estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated using the creatinine- and cystatin C–based Berlin Initiative Study (BIS)2 equation and urinary albumin-creatinine ratio (UACR) with cutoffs at 60 mL/min/1.73 m² and 30 mg/g, respectively. Numbers for persons at risk are shown in [Table S5](#).

was associated with increased HRs for all-cause mortality and any event; HRs for stroke and MI were less and non-significantly increased, possibly due to the limited event rate in this category. For the combined categorical exposure of eGFR and UACR, HRs for stroke were highest for eGFR of 45 to 59 mL/min/1.73 m² with and without albuminuria, at 2.19 (95% CI, 1.25-3.83) and 2.18 (95%

CI, 1.46-3.27), respectively. In contrast to stroke, the presence of albuminuria was associated with higher HRs for MI, all-cause mortality, and any event for eGFR of 45 to 59 mL/min/1.73 m² ([Table 2](#)). Additionally, the association of continuous eGFR and log-transformed UACR with all 4 outcomes was analyzed ([Table S7](#)). Here, log-transformed UACR showed the expected association with

Table 2. Hazard Ratios for Cardiovascular Outcomes Associated With eGFR, UACR, and Combined Exposure of eGFR With UACR

Category ^a	N ^b	A: Stroke	B: MI	C: Mortality	D: Any Event
No. of events		193	125	531	684
eGFR					
≥60	679	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
<60	902	2.18 (1.52-3.13)	1.15 (0.75-1.76)	1.26 (1.00-1.57)	1.32 (1.09-1.61)
eGFR					
≥60	679	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
45-59	578	2.23 (1.55-3.21)	1.08 (0.69-1.69)	1.16 (0.91-1.46)	1.26 (1.03-1.54)
<45	324	1.99 (1.23-3.20)	1.38 (0.81-2.36)	1.57 (1.20-2.06)	1.53 (1.20-1.94)
UACR					
<30	1,200	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
≥30	381	0.99 (0.70-1.41)	1.66 (1.11-2.47)	1.66 (1.38-2.01)	1.48 (1.25-1.76)
UACR					
<30	1,200	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
30-300	334	0.91 (0.63-1.33)	1.65 (1.09-2.51)	1.63 (1.34-1.98)	1.45 (1.21-1.73)
>300	47	1.62 (0.81-3.24)	1.69 (0.72-3.93)	1.95 (1.31-2.91)	1.75 (1.22-2.52)
eGFR and UACR					
eGFR ≥ 60, UACR < 30	559	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
eGFR ≥ 60, UACR ≥ 30	120	0.90 (0.43-1.88)	1.36 (0.67-2.77)	1.88 (1.29-2.74)	1.41 (1.01-1.97)
eGFR 45-59, UACR < 30	446	2.18 (1.46-3.27)	0.99 (0.59-1.67)	1.22 (0.92-1.62)	1.25 (1.00-1.58)
eGFR 45-59, UACR ≥ 30	132	2.19 (1.25-3.83)	1.85 (0.96-3.59)	1.98 (1.41-2.79)	1.86 (1.39-2.49)
eGFR < 45, UACR < 30	195	1.89 (1.09-3.28)	1.24 (0.65-2.38)	1.64 (1.18-2.28)	1.45 (1.09-1.93)
eGFR < 45, UACR ≥ 30	129	2.03 (1.08-3.84)	2.03 (1.03-4.01)	2.43 (1.72-3.42)	2.12 (1.57-2.87)

Note: Four different outcomes of interest were defined: (A) stroke, (B) MI, (C) (all-cause) mortality, and (D) any first of these events. Hazard ratios (with 95% CIs) are displayed for 2-category eGFR (≥60/<60 mL/min/1.73 m²) and 3-category eGFR (≥60, 45-59, <45 mL/min/1.73 m²) and 2-category UACR (<30/≥30 mg/g) and 3-category UACR (<30, 30-300, >300 mg/g), and the combined exposure of eGFR and UACR are displayed. Models were adjusted for age, sex, systolic blood pressure, pulse pressure, self-reported antihypertensive treatment, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, statin intake, diabetes, waist-to-hip ratio, log C-reactive protein, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and current smoking (yes/no). Crude hazard ratios are shown in Table S6.

Abbreviations: BIS, Berlin Initiative Study; eGFR, estimated glomerular filtration rate calculated using the creatinine- and cystatin C–based BIS2 equation, in mL/min/1.73 m²; MI, myocardial infarction; UACR, urinary albumin-creatinine ratio, in mg/g.

^aeGFR in mL/min/1.73 m², for UACR in mg/g.

^bTotal number of individuals in category.

mortality, while continuous eGFR was associated with all outcomes.

Using mGFR, which was available in a group of 436 individuals (Table 3) and adjusted for age and sex, stroke risk for mGFR of 45 to 59 mL/min/1.73 m² was independent of UACR in contrast to the other outcomes, similar to the modification of risk by UACR for eGFR of 45 to 59 mL/min/1.73 m². Due to limited statistical power, these results need to be interpreted with some caution.

In sensitivity Cox analyses for stroke and MI, treating death and the cardiovascular event not of interest as censored (Table S9), no relevant changes in HRs were detected. Interaction analysis revealed no interaction of eGFR with UACR for any outcome (Table S10).

Part 2: Predictive Abilities of Kidney Measures

For comparing the predictive discrimination abilities of 7 different eGFR equations, category-free NRI (asymmetric 95% CI) was estimated when adding the 2 dichotomized kidney measures to 2 different models; either eGFR and/or UACR to the basic model (Fig 2) or eGFR to the basic

UACR model (Fig 3). For stroke, including eGFR_{CKD-EPI(cys)}, eGFR_{BIS2(cr-cys)}, or eGFR_{FAS(cr-cys)} into the basic model showed NRI of 0.464 (95% CI, 0.241-0.629), 0.422 (95% CI, 0.227-0.597), and 0.404 (95% CI, 0.186-0.569), respectively. All 3 equations led to significant improvement when added to the basic UACR model. For mortality, adding eGFR_{CKD-EPI(cys)} or eGFR_{BIS2(cr-cys)} showed significant positive NRI compared with both models. The addition of UACR to the basic model showed increased discrimination for all outcomes apart from stroke.

In more detail, after inclusion of eGFR, more individuals with stroke during follow-up were identified correctly with higher risk, indicated by a positive event NRI. In contrast, for prediction of MI and mortality, the addition of UACR in the model led to more participants without events being identified as having lower risk, indicated by a positive nonevent NRI (Fig S3 and S4; NRI numbers in Table S11 and S12). For better comparability to prior studies, Uno's C statistic difference with 95% CI was estimated analogous to the NRI calculation (Figs S5 and S6). The improved discrimination for stroke by eGFR_{CKD-EPI(cys)}, eGFR_{BIS2(cr-cys)}, or eGFR_{FAS(cr-cys)}, as well as the independent predictive value of UACR for mortality,

Table 3. Hazard Ratios by mGFR and Combined Exposure of mGFR With UACR

Category	N ^a	A: Stroke	B: MI	C: Mortality	D: Any Event
No. of events		48	37	121	166
mGFR					
≥60	246	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
<60	190	1.66 (0.91-3.04)	1.45 (0.74-2.86)	1.47 (0.99-2.17)	1.34 (0.97-1.86)
mGFR					
≥60	246	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
45-59	127	1.59 (0.83-3.06)	1.48 (0.72-3.07)	1.38 (0.90-2.12)	1.31 (0.91-1.87)
<45	63	1.83 (0.81-4.17)	1.39 (0.52-3.71)	1.64 (1.00-2.68)	1.42 (0.91-2.20)
mGFR and UACR					
mGFR ≥ 60, UACR < 30	205	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
mGFR ≥ 60, UACR ≥ 30	41	0.58 (0.14-2.53)	1.05 (0.30-3.66)	2.56 (1.39-4.73)	1.52 (0.89-2.61)
mGFR 45-59, UACR < 30	101	1.50 (0.74-3.03)	1.41 (0.62-3.18)	1.57 (0.94-2.62)	1.28 (0.85-1.94)
mGFR 45-59, UACR ≥ 30	26	1.49 (0.43-5.11)	1.89 (0.54-6.64)	2.64 (1.34-5.19)	2.16 (1.21-3.87)
mGFR < 45, UACR < 30	34	1.50 (0.54-4.17)	1.22 (0.34-4.36)	1.65 (0.84-3.22)	1.20 (0.66-2.16)
mGFR < 45, UACR ≥ 30	29	2.05 (0.70-5.97)	1.65 (0.45-6.11)	2.62 (1.41-4.86)	2.07 (1.19-3.59)

Note: Values shown are hazard ratio (95% CI); analyses analogous to Table 2, except with mGFR instead of estimated GFR as the exposure variable. GFR was measured in a subsample using iohexol clearance (n = 436). With respect to the lower counts, models were adjusted for age and sex only. Crude hazard ratios are shown in Table S8. Abbreviations: mGFR, measured glomerular filtration rate, in mL/min/1.73 m²; MI, myocardial infarction; UACR, urinary albumin-creatinine ratio, in mg/g. ^aTotal number of individuals in category.

did not change; however, the C statistic difference for MI was small for all potential predictors. The C statistic of the basic models including only the traditional cardiovascular risk factors was low for stroke and MI.

Discussion

In this cohort study of 1,581 individuals with a mean age of 79.7 years and a median observation period of 8.2 years, we analyzed the association between creatinine- and

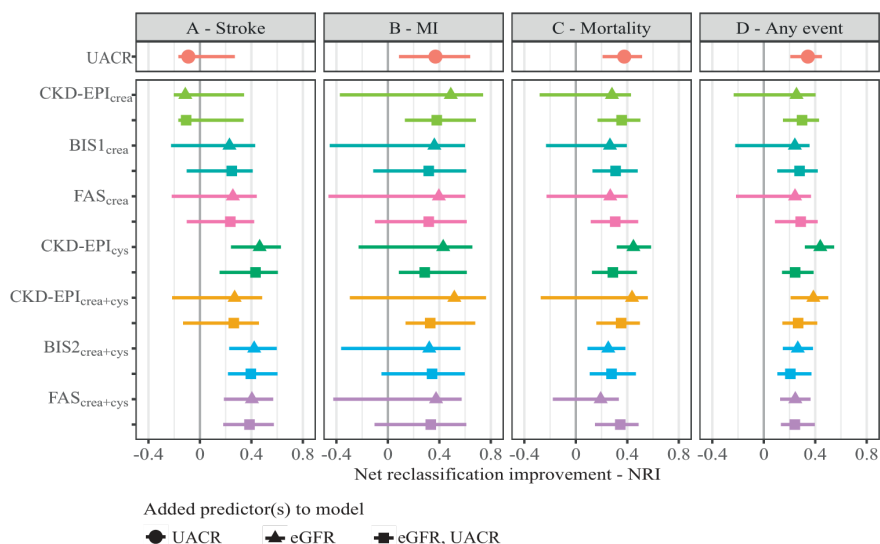


Figure 2. Net reclassification improvement (NRI) through estimated glomerular filtration rate (eGFR) and/or urinary albumin-creatinine ratio (UACR) compared with the basic model. The figure shows the category-free NRI with 95% CIs after 5 years by adding either dichotomized eGFR (cutoff, 60 mL/min/1.73 m²), dichotomized UACR (cutoff, 30 mg/g), or both categorical predictor variables (eGFR, UACR) to the basic model, which was built with all variables of the Framingham Heart Score. Four outcomes of interest and 7 different eGFR equations were analyzed. Asymmetric CIs were derived by 10,000 bootstrap-samples. Separate figures for event and nonevent NRI (NRI+ and NRI-): Fig S3. Abbreviations: BIS, Berlin Initiative Study; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; crea, creatinine; cys, cystatin C; FAS, Full Age Spectrum; MI, myocardial infarction.

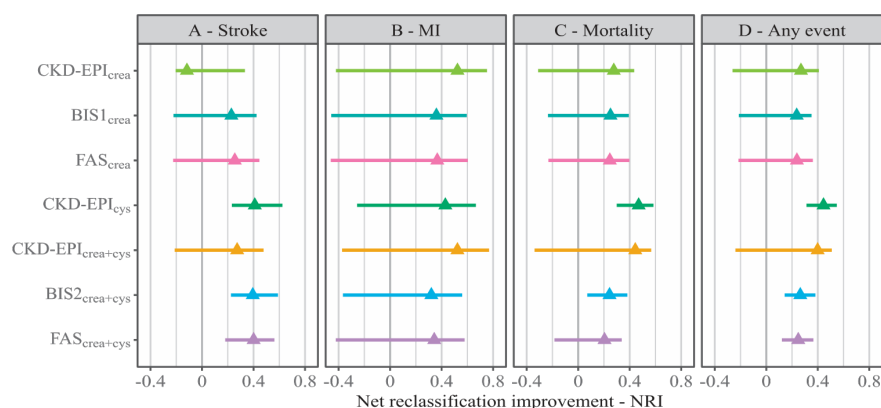


Figure 3. Net reclassification improvement (NRI) through estimated glomerular filtration rate (eGFR) compared with the basic urinary albumin-creatinine ratio (UACR) model. The figure shows the category-free NRI with 95% CIs after 5 years by adding the dichotomized eGFR (cutoff 60 mL/min/1.73 m²) to the basic UACR model, containing the basic model and dichotomized UACR (cutoff 30 mg/g). Four outcomes of interest and 7 different eGFR equations were analyzed. Asymmetric CIs were derived by 10,000 bootstrap-samples. Separate figures for event and nonevent NRI (NRI+ and NRI-): Fig S4. Abbreviations: BIS, Berlin Initiative Study; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; crea, creatinine; cys, cystatin C; FAS, Full Age Spectrum; MI, myocardial infarction.

cystatin C–based eGFR and UACR with adverse outcomes. We found a strong association of eGFR < 60 mL/min/1.73 m² with stroke risk and of eGFR < 45 mL/min/1.73 m² with risk for all-cause mortality. UACR of 30 to 300 mg/g was associated with increased risk for MI and all-cause mortality but not for stroke. Individuals with eGFR of 45 to 59 mL/min/1.73 m² without albuminuria showed considerably lower risks for MI and all-cause mortality compared with those with albuminuria.

To date, a variety of studies have investigated kidney measures and their association with stroke, MI, and mortality but only a few included populations of advanced age.^{2,4,5,18} In a meta-analysis by the CKD Prognosis Consortium, individuals older than 65 years showed weaker association of decreased eGFR with all-cause mortality compared with younger individuals, comparable to our study.⁴ However, a subsequent meta-analysis of CKD Prognosis Consortium data reported an association of eGFR < 75 mL/min/1.73 m² with coronary artery disease and cardiovascular mortality and a weaker association of eGFR with stroke, in contrast to our findings.¹⁸ For UACR > 10 mg/g, risk increased for all outcomes, again in contrast to our findings for stroke. Importantly, mean age in this meta-analysis was 47 years and the included cohorts were a mix of population-based, high-risk, and CKD cohorts. These cohorts had different baseline risks and were heterogeneous in the way that cardiovascular events were assessed.¹⁸ Few studies have been performed exclusively in older adults and indicate that the association of eGFR and UACR with cardiovascular risk mainly persists with older age.^{3,4,6,7} In particular, Hallan et al⁶ demonstrated that eGFR and UACR were associated with mortality, although for those 75 years or older, the relative risk was lower,

consistent with our results for mortality. However, a publication based on the Coronary Heart Study data (mean age, 79 years) showed an increase in stroke relative risk of 92% for individuals with UACRs of 30 to 300 mg/g but only 12% for eGFR < 60 mL/min/1.73 m², contrary to our results.⁸

Besides age, another aspect may explain the difference in findings: the underlying serum markers and equations used for GFR estimation. The combination of serum cystatin C and creatinine levels is known to be more accurate in estimating GFR than creatinine level alone, particularly in older adults, and has been shown to strengthen the association between eGFR and mortality or cardiovascular events.^{3,16,17,31} To minimize the potential influence of non-GFR determinants of kidney biomarkers, we repeated the analysis using mGFR instead of eGFR in a subsample.⁴⁰ This analysis confirmed our findings but was statistically limited due to a low event rate.

Because eGFR < 60 mL/min/1.73 m² could be confirmed in 94% of our participants in follow-up data, we regard the term CKD as justified. Although the risk for MI and mortality was higher in those with CKD G3a (eGFR of 45–59 mL/min/1.73 m²) if UACR was >30 mg/g, corroborating previous results, we expand the recent debate raised by Delanaye et al¹¹ about the clinical meaning of CKD G3a in old age—extending it beyond mortality to the outcome of stroke, for which we saw a strong risk independent of UACR.^{1,6,9–11} More than a third of the BIS participants (578 of 1,581) had CKD G3a. Because eGFR and UACR are easy to assess, integrating these measures for estimation of cardiovascular risk in old age may help guide whether preventive treatment or invasive diagnostics are necessary in this vulnerable population.^{25,26}

The outcome-specific results, revealing a strong association between CKD and stroke and a weak one between CKD and MI or mortality, could suggest different pathophysiological links between CKD and these outcomes. Underlying similarities of vessel characteristics and dynamics for brain and kidneys, as well as pro-inflammatory processes in CKD leading to cerebrovascular damage, are discussed as biological causes.^{41,42} Further, it is known that CKD is associated with increased carotid media thickness and thus atheroembolic risk, as well as a higher prevalence of atrial fibrillation, increasing cardioembolic risk.^{43,44} Why albuminuria is associated with MI and mortality but not with stroke remains speculative even if the benefit of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with MI and proteinuria is documented.⁴⁵ Also, studies rarely take into account the duration of exposure to “classic” risk factors (eg, hypertension and diabetes), for which decreased eGFR and albuminuria could be a marker in old age and may reflect specific accumulated organ damage being responsible for the outcome-dependent association.⁴³

Our prediction analysis for different eGFR equations and UACR reflected the associations we found in the first part of this study.^{12,13} We observed improved prediction of stroke risk by adding eGFR_{CKD-EPI(cys)}, eGFR_{BIS2(cr-cys)}, or eGFR_{FAS(cr-cys)} to a traditional prediction model, whereas eGFR based only on creatinine level as well as UACR did not contribute to stroke prediction. For MI and mortality, UACR increased the predictive discrimination independently of eGFR. Integrating cystatin C–based eGFR into the model improved stroke prediction by correctly shifting individuals with stroke to higher risk. In contrast, adding UACR to the model improved MI and mortality prediction by correctly downgrading the risk for individuals not experiencing MI and mortality.

To increase scientific value and comparability, we combined different discrimination measures for assessing potential predictors.^{35,36,38} Differences in C statistic also indicated a benefit of cystatin C–based eGFR for prediction of stroke and of UACR for mortality. In contrast, the large meta-analysis by Matsushita et al¹⁸ found a predictive gain of cardiovascular events and mortality for both GFR estimated with the creatinine-based CKD-EPI equation and UACR and interestingly, a lower predictive ability of eGFR for stroke compared to mortality. Other studies found better risk prediction of cardiovascular mortality and cardiovascular disease for eGFR based on cystatin C level, as well as for UACR for prediction of all-cause mortality and coronary heart disease.^{14–17} For stroke prediction, our results underline the benefit of cystatin C–based eGFR equations in our elderly population because the cystatin C–based CKD-EPI equation outperformed the combined creatinine- and cystatin C–based CKD-EPI equation and was not inferior to the age-specific creatinine- and cystatin C–based BIS2 and FAS equations. The low basic C statistics for stroke and MI for our model with classic

Framingham predictors indicate a potential benefit for predictive models of cardiovascular events when integrating predictors such as eGFR and UACR for this group of older adults.^{20–23}

The strengths of our study are its population of very old adults, the availability of both eGFR (based on 2 biomarkers assessed using standardized assays) and mGFR, as well as UACR and a rather long follow-up of 8 years. We additionally confirmed CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) in 94% of individuals who had reduced eGFR at baseline. Further, outcomes were ascertained using insurance claims data instead of self-reporting, and information for prior events used self-report and insurance claims data back to 2006. Our prediction analysis included the prediction abilities of 7 commonly used eGFR equations analyzed primarily with category-free NRI and C statistics.^{34–36}

Limitations of this study are mainly attributable to participants’ age. Multimorbidity and increased mortality can lead to bias, which we approached by an additional Cox model censoring the cardiovascular event not of interest and by multivariable adjustment. Also, the prevalence of comorbid conditions reflects an average picture of multimorbidity at this age.^{46,47} Our eGFR and UACR categorization and blood pressure measurements were based on single assessments at baseline. Further, we lacked information for causes of death. Due to sample size restrictions, separate analyses for stroke subtypes, as well as a more extensive control for confounders in mGFR analysis, were not suitable. Finally, the BIS population exhibits hardly any ethnic diversity.

In summary, our results suggest that CKD G3a with UACR < 30 mg/g is strongly associated with risk for stroke but not for MI and all-cause mortality in our elderly BIS population. In contrast, UACR of 30 to 300 mg/g did not seem to be associated with stroke risk but was strongly associated with MI and all-cause mortality. This may suggest a different pathophysiological link between CKD and stroke risk.^{41–45} Thus, our study supports interpreting eGFR < 60 mL/min/1.73 m² as a risk factor for cardiovascular events in older adults, which has been an ongoing debate, even if the association was found to be weaker compared with younger persons.^{1,6,9–11} Furthermore, eGFR based on cystatin C level improved risk prediction of stroke in our cohort of adults older than 70 years, confirming the prognostic benefit of cystatin C level in old age.^{1,17,19–21,26}

Supplementary Material

Supplementary File 1 (PDF)

Figure S1: Flow chart of inclusion and exclusion criteria for analysis.

Figure S2: Example of reclassification plot for calculation of category-free NRI for any first stroke.

Figure S3: Category-free (A) event and (B) nonevent net reclassification improvement through eGFR and/or UACR compared to the basic model.

Figure S4: Category-free (A) event and (B) nonevent net reclassification improvement through eGFR compared to the basic-UACR model.

Figure S5: C statistic difference through eGFR and/or UACR compared to the basic model.

Figure S6: C statistic difference through eGFR compared to the basic UACR model.

Item S1: Detailed methods.

Table S1: eGFR equations.

Table S2: Baseline characteristics for all BIS participants.

Table S3: Person-time and event count for the different outcomes of interest for Cox proportional hazards models based on eGFR and UACR.

Table S4: Event count for stroke and MI for Cox analyses based on eGFR and UACR treating cardiovascular event not of interest as censored.

Table S5: Persons at risk, cumulative event, cumulative censored counts for Figure 1.

Table S6: Crude HRs by eGFR, UACR, and combined exposure of eGFR with UACR.

Table S7: HRs for continuous eGFR and UACR analysis.

Table S8: Crude HRs by mGFR and combined exposure of mGFR with UACR.

Table S9: HRs for stroke and MI treating cardiovascular event not of interest as censored.

Table S10: Interaction test for eGFR with UACR depending on outcome.

Table S11: Category-free net reclassification improvement through eGFR and/or UACR compared to the basic model.

Table S12: Category-free net reclassification improvement through eGFR compared to the basic-UACR model.

Article Information

Authors' Full Names and Academic Degrees: Andreas Kühn, MD, Markus van der Giet, MD, Martin K. Kuhlmann, MD, Peter Martus, PhD, Nina Mielke, PhD, MSE, Natalie Ebert, MD, and Elke S. Schaeffner, MD.

Authors' Affiliations: Institut für Public Health (AK, NM, NE, ESS) and Med. Klinik mit SP Nephrologie und Internistische Intensivmedizin (MvdG), Charité – Universitätsmedizin Berlin; Innere Medizin - Nephrologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin (MKK); and Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany (PM).

Address for Correspondence: Andreas Kühn, MD, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Public Health, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. E-mail: andreas.kuehn@charite.de

Authors' Contributions: Conception of study question: AK, NE, ESS; statistical analyses: AK, PM, NE, ESS; concept and design of the BIS: MvdG, MKK, PM, NM, NE, ESS; interpretation of nephrologic implications: AK, MvdG, MKK, NE, ESS; guidance regarding sensitivity testing with mGFR: MvdG; guidance regarding accuracy of model building and prediction analysis: PM; supervision/mentorship: NE and ESS (equal contribution). Each author contributed important intellectual content during manuscript drafting or revision and agrees to be personally accountable for the individual's own contributions and to ensure that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work, even one in which the author was not directly involved, are

appropriately investigated and resolved, including with documentation in the literature if appropriate.

Support: The Berlin Initiative Study is funded by the Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation (KfH) Foundation of Preventive Medicine, the DDnÄ - Institut für Disease Management e.V., and the European Nephrology and Dialysis Institute (ENDI). The funding organizations were not involved in study design and conduct; the collection, management, analysis, and interpretation of the data; or the preparation, review, or approval of the manuscript.

Financial Disclosure: Dr Ebert has received honoraria for lectures from Siemens Healthineers. Dr van der Giet has received honoraria for lectures from Vifor, Bayer, IEM, Novartis, Otsuka, Servier, and Berlin Chemie. Dr Schaeffner has received honoraria for lectures from Fresenius Kabi and Siemens Healthineers. All other authors declare that they have no relevant financial interests.

Acknowledgements: We thank the AOK Nordost insurance fund for its cooperation; their colleagues at the 13 study sites for providing the necessary infrastructure; and our participants for continuous participation and commitment.

Data Sharing: Study protocol and data set available from ES (elke.schaeffner@charite.de). Statistical code available from AK (andreas.kuehn@charite.de).

Peer Review: Received March 14, 2020. Evaluated by 2 external peer reviewers, with direct editorial input from a Statistics/Methods Editor, an Associate Editor, and the Editor-in-Chief. Accepted in revised form September 17, 2020.

References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305.
3. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2049-2060.
4. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. 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(9731):2073-2081.
5. 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:c4249.
6. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA.* 2012;308(22):2349-2360.
7. Hui X, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Fülöp T, Coresh J. CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: interactions with age, sex, and race. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):691-702.
8. Aguilar MI, O'Meara ES, Seliger S, et al. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults. *Neurology.* 2010;75(15):1343-1350.
9. Moynihan R, Glassock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ.* 2013;347:f4298.
10. Levey AS, Inker LA, Coresh J. Managing chronic kidney disease in older people—reply [comment]. *JAMA.* 2016;315(3):307.

11. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, et al. CKD: a call for an age-adapted definition. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(10):1785-1805.
12. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol*. 2004;159(9):882-890.
13. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2615-2617.
14. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):147-155.
15. Nerpin E, Ingelsson E, Risérus U, et al. The combined contribution of albuminuria and glomerular filtration rate to the prediction of cardiovascular mortality in elderly men. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2820-2827.
16. Waheed S, Matsushita K, Sang Y, et al. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(2):207-216.
17. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369(10):932-943.
18. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):514-525.
19. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847.
20. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
21. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
22. Rodondi N, Locatelli I, Aujesky D, et al. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. *PLoS One*. 2012;7(3):e34287.
23. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(10):1093-1103.
24. Piccininni M, Rohmann JL, Huscher D, et al. Performance of risk prediction scores for cardiovascular mortality in older persons: external validation of the SCORE OP and appraisal. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231097.
25. Bowling CB, Sharma P, Fox CS, O'Hare AM, Muntner P. Prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate among the oldest-old US adults from 1988-1994 through 2005-2010. *JAMA*. 2013;310(12):1284-1286.
26. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*. 2018;561(7721):45-56.
27. Schaeffner ES, van der Giet M, Gaedeke J, et al. The Berlin Initiative Study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(3):203-210.
28. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):997-1005.
29. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):471-481.
30. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
31. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29.
32. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):798-806.
33. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):497-507.
34. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30(1):11-21.
35. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens ACJW, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):473-481.
36. Leening MJG, Vedder MM, Wittteman JCM, Pencina MJ, Steyerberg EW. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med*. 2014;160(2):122-131.
37. Uno H, Tian L, Cai T, Kohane IS, Wei LJ. A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. *Stat Med*. 2013;32(14):2430-2442.
38. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 2012;98(9):683-690.
39. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. 2011;30(10):1105-1117.
40. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2305-2313.
41. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The cerebrovascular-chronic kidney disease connection: perspectives and mechanisms. *Transl Stroke Res*. 2017;8(1):67-76.
42. Kuro -OM. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications? *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):15-21.
43. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):823-833.
44. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159(6):1102-1107.
45. Jose P, Tomson C, Skali H, et al. Influence of proteinuria on cardiovascular risk and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1725-1727.
46. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Article in German. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):656-660.
47. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W. The prevalence and incidence of diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(11):177-182.

Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults








Settings & Participants	Exposures & Predictors	Outcomes & Findings																		
 <p>German population-based cohort (N = 1,581)</p>  <p>Age: ≥70 yrs (mean 80 yrs)</p>  <p>Follow-up: >8 yrs</p> 	 <p>Exposures</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimated glomerular filtration rate (eGFR) by BIS_{2,crea+cys} • Albumin-to-creatinine ratio (ACR) <p>Predictors</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR equations based on cystatin C and/or creatinine • ACR 	 <p>Hazard Ratios (95% CI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #d9e1f2;"> <th style="width: 15%;">Outcomes</th> <th style="width: 15%;">Stroke</th> <th style="width: 15%;">MI</th> <th style="width: 15%;">Death</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">eGFR 45-59</td> <td>2.23 (1.55-3.21)</td> <td>1.08 (0.69-1.69)</td> <td>1.16 (0.91-1.46)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">eGFR <45</td> <td>1.99 (1.23-3.20)</td> <td>1.38 (0.81-2.36)</td> <td>1.57 (1.20-2.06)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">ACR 30-300</td> <td>0.91 (0.63-1.33)</td> <td>1.65 (1.09-2.51)</td> <td>1.63 (1.34-1.98)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Predictive benefit (by NRI and C statistic)</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR based on cystatin C: improvement in prediction of stroke • ACR: improvement in prediction of MI and mortality 			Outcomes	Stroke	MI	Death	eGFR 45-59	2.23 (1.55-3.21)	1.08 (0.69-1.69)	1.16 (0.91-1.46)	eGFR <45	1.99 (1.23-3.20)	1.38 (0.81-2.36)	1.57 (1.20-2.06)	ACR 30-300	0.91 (0.63-1.33)	1.65 (1.09-2.51)	1.63 (1.34-1.98)
Outcomes	Stroke	MI	Death																	
eGFR 45-59	2.23 (1.55-3.21)	1.08 (0.69-1.69)	1.16 (0.91-1.46)																	
eGFR <45	1.99 (1.23-3.20)	1.38 (0.81-2.36)	1.57 (1.20-2.06)																	
ACR 30-300	0.91 (0.63-1.33)	1.65 (1.09-2.51)	1.63 (1.34-1.98)																	
<p>CONCLUSION: Among older adults, eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² is associated with stroke, ACR 30-300 mg/g is associated with MI and mortality, and cystatin C-based eGFR improves stroke prediction over traditional risk models.</p>																				
Andreas Kühn, Markus van der Giet, Martin Kuhlmann, et al (2020) @AJKDonline DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.09.015																				

Figure S1: Flow Chart of inclusion and exclusion criteria for analysis. The Figure visualizes the inclusion and exclusion criteria for the BIS population with 2,069 participants leading to 1,581 participants included for analysis. There are 53 participants with both, prior stroke and myocardial infarction (MI), leading to 477 participants with at least one of these prior events. (ACR = albumin-to-creatinine ratio)

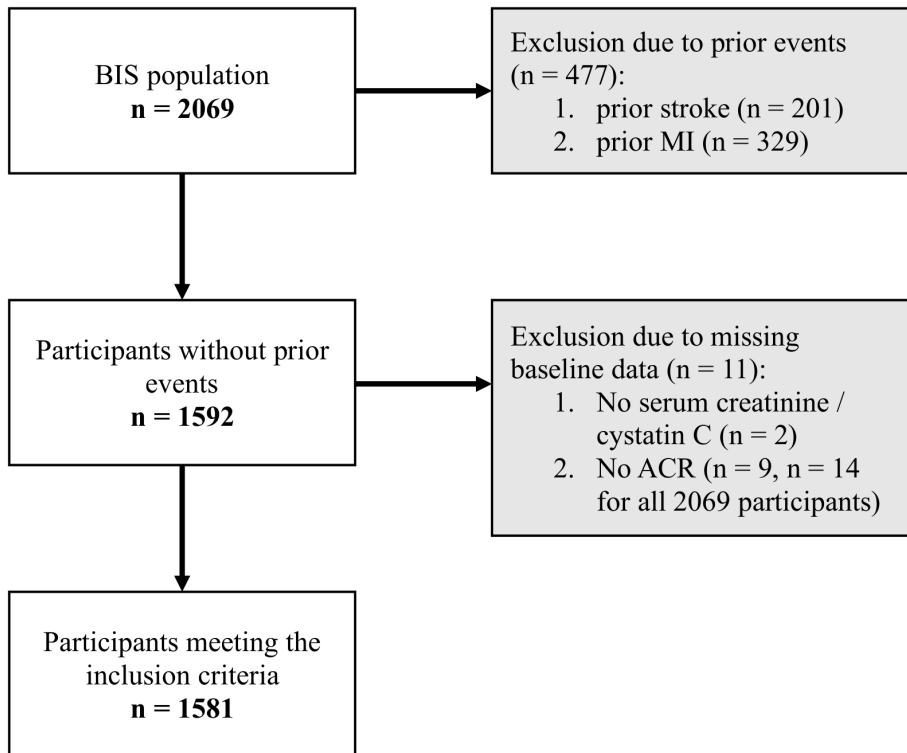


Figure S2: Example of re-classification plot for calculation of category-free NRI for any first stroke. The Figure shows a re-classification plot for the category-free net reclassification improvement (NRI) after 5 years for first stroke by adding dichotomized estimated glomerular filtration rate by BIS2_{crea+cys} with cut-off at 60 mL/min/1.73m² and dichotomized albumin-to-creatinine ratio with cut-off at 30 mg/g to the basic model as described in the methods section of the original publication.^{1,2} Net reclassification improvement: event NRI (NRI+) + nonevent NRI (NRI-) = 0.396.

Figure S2A: Original scatterplot. The horizontal axis shows the risk of the old model, vertical axis shows the risk according to the new model. The three plots show the risks for the old and new model separately for Cases (red), Censored (green) and Controls (blue) at 5 years. Participants with higher risk according to the new model are above the diagonal line.

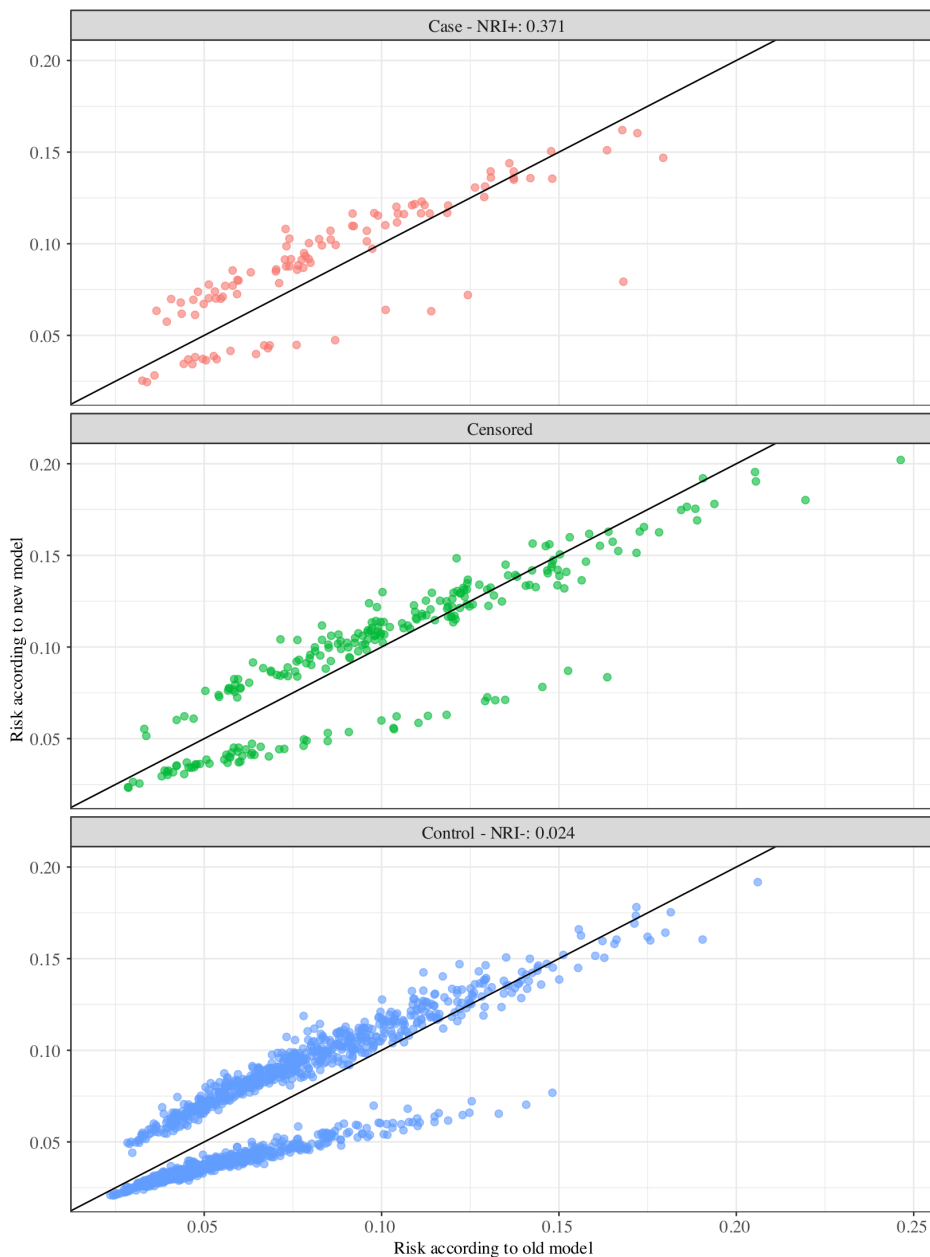


Figure S2B: Detrended scatterplot (Bland–Altman plot – like). The horizontal axis shows the mean risk of the old and new model, vertical axis shows the difference of the risks (risk of new model – risk of old model) separately for Cases (red), Censored (green) and Controls (blue) at 5 years. Participants with higher risk according to the new model are above the horizontal line. SD: standard deviation

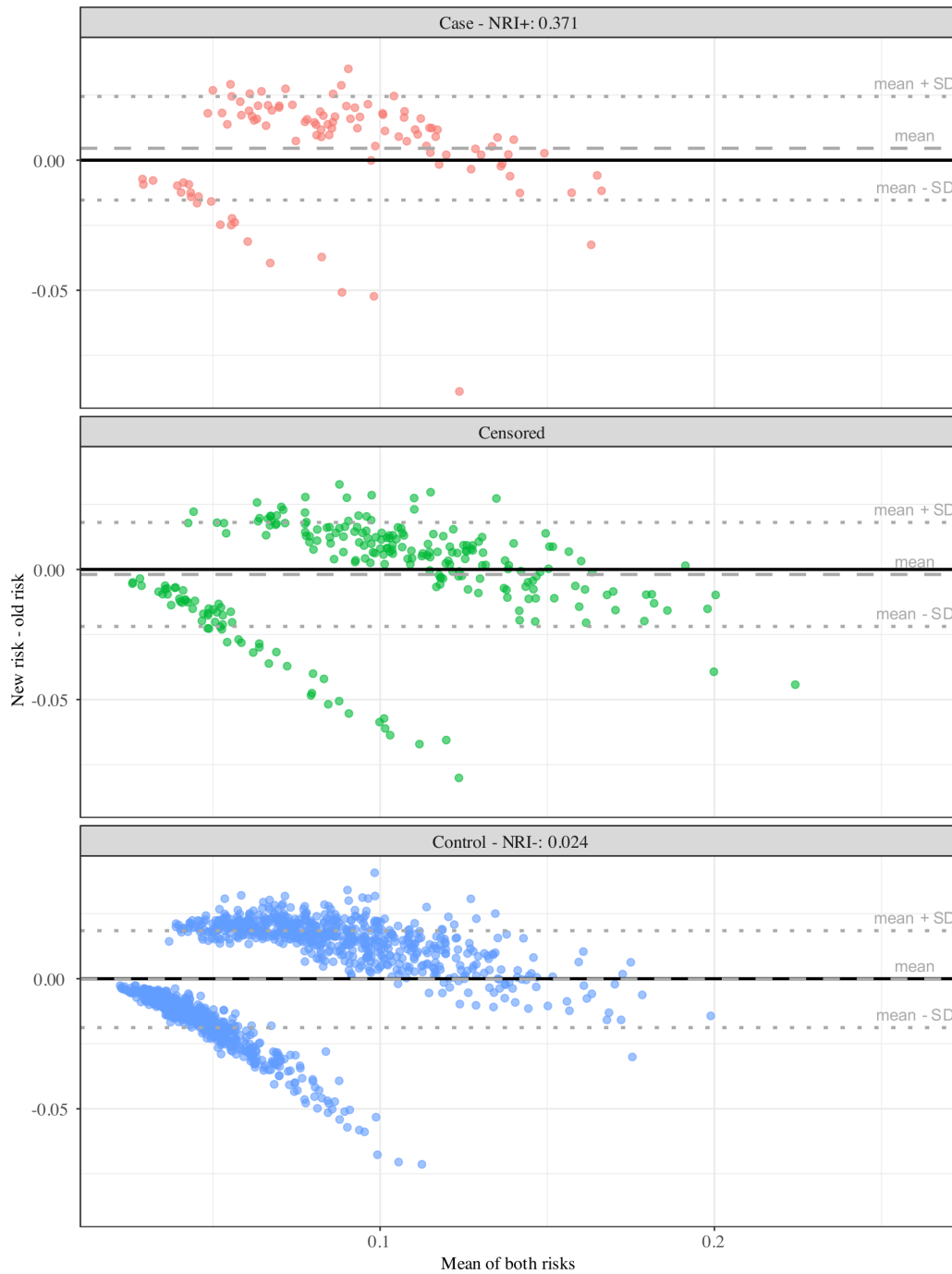


Figure S3A: Category-free event net reclassification improvement through eGFR and/or ACR compared to the basic model.

The Figure shows the category-free event net reclassification improvement (NRI+) with 95% confidence intervals after 5 years by adding either dichotomized estimated glomerular filtration rate (+ eGFR, cut-off 60 mL/min/1.73m²), dichotomized albumin-to-creatinine ratio (+ ACR, cut-off 30 mg/g), or both categorical predictor variables (+eGFR, ACR) to the basic model, which was built with all variables from the Framingham Heart Score, corresponding to Figure 2 of the original publication showing the (total) net reclassification improvement.^{1,2} Asymmetric confidence intervals were derived by 10000 bootstrap-samples.

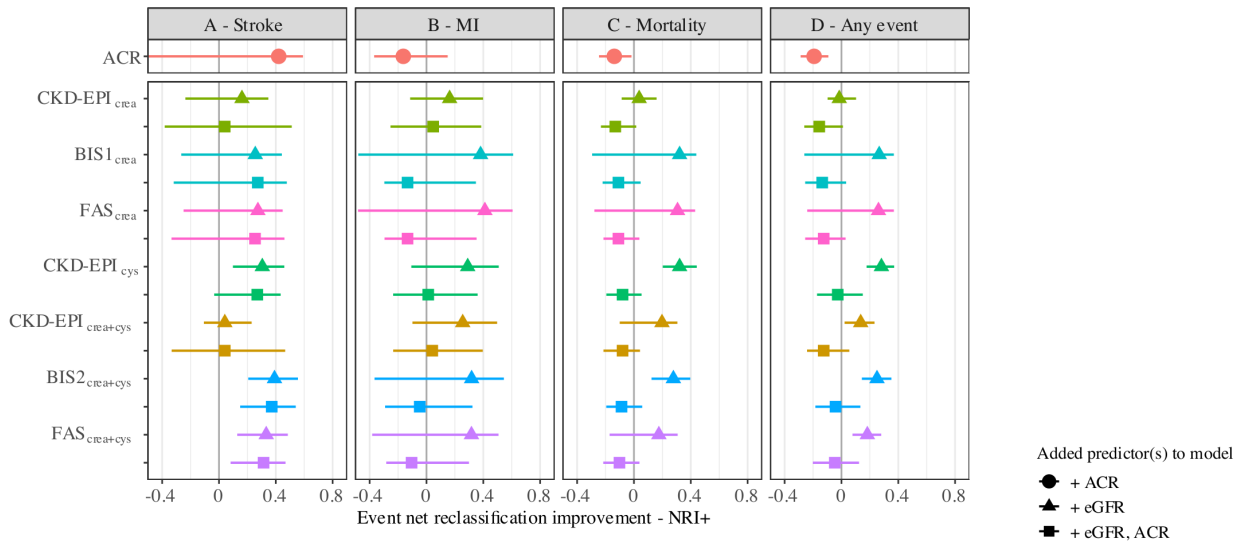


Figure S3B: Category-free nonevent net reclassification improvement through eGFR and/or ACR compared to the basic model.

The Figure shows the category-free nonevent net reclassification improvement (NRI-) with 95% confidence intervals after 5 years by adding either dichotomized estimated glomerular filtration rate (+ eGFR, cut-off 60 mL/min/1.73m²), dichotomized albumin-to-creatinine ratio (+ ACR, cut-off 30 mg/g), or both categorical predictor variables (+eGFR, ACR) to the basic model, which was built with all variables from the Framingham Heart Score, corresponding to Figure 2 of the original publication showing the (total) net reclassification improvement.^{1,2} Asymmetric confidence intervals were derived by 10000 bootstrap-samples.

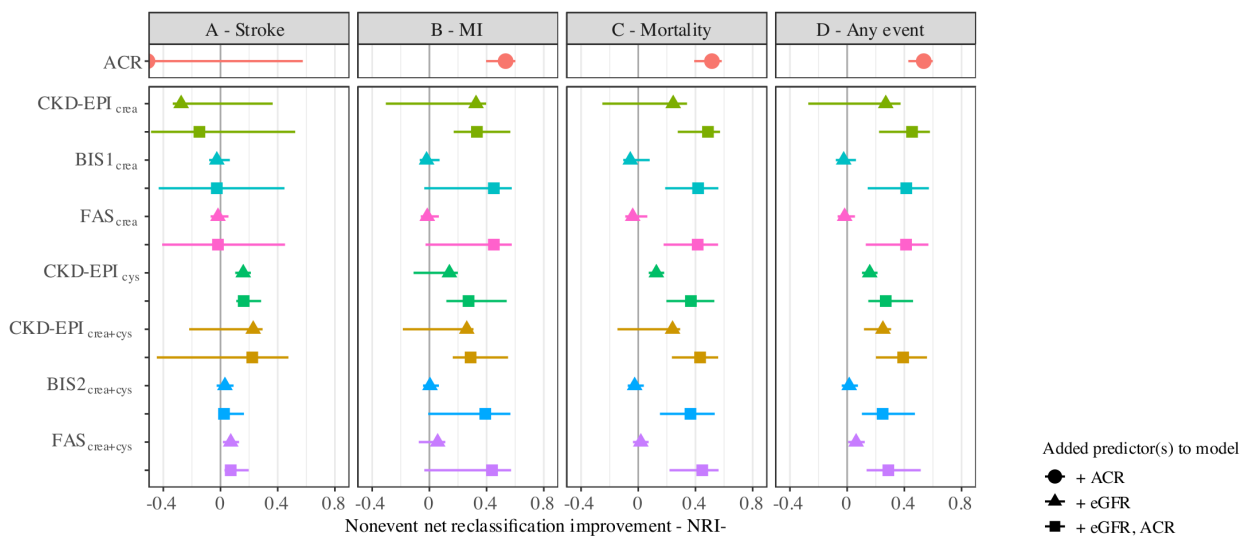


Figure S4A: Category-free event net reclassification improvement through eGFR compared to the basic-ACR model. The Figure shows the category-free event net reclassification improvement (NRI+) with 95% confidence intervals after 5 years by adding the dichotomized estimated glomerular filtration rate (eGFR, cut-off 60 mL/min/1.73m²) to the basic-ACR model, containing the basic model and dichotomized albumin-to-creatinine ratio (ACR, cut-off 30 mg/g), corresponding to Figure 3 of the original publication showing the (total) net reclassification improvement.^{1,2} Asymmetric confidence intervals were derived by 10000 bootstrap-samples.

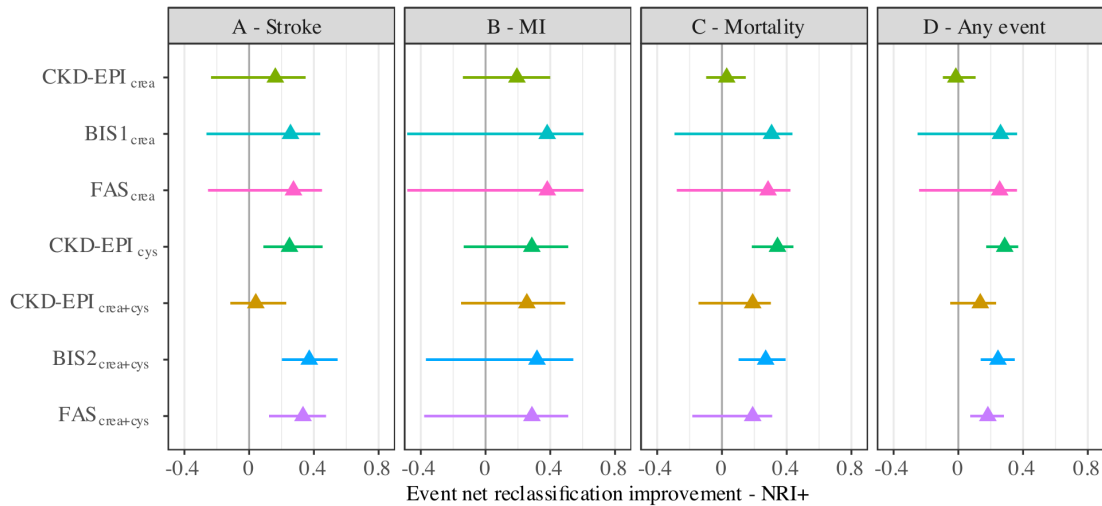


Figure S4B: Category-free nonevent net reclassification improvement through eGFR compared to the basic-ACR model. The Figure shows the category-free nonevent net reclassification improvement (NRI-) with 95% confidence intervals after 5 years by adding the dichotomized estimated glomerular filtration rate (eGFR, cut-off 60 mL/min/1.73m²) to the basic-ACR model, containing the basic model and dichotomized albumin-to-creatinine ratio (ACR, cut-off 30 mg/g), corresponding to Figure 3 of the original publication showing the (total) net reclassification improvement.^{1,2} Asymmetric confidence intervals were derived by 10000 bootstrap-samples.

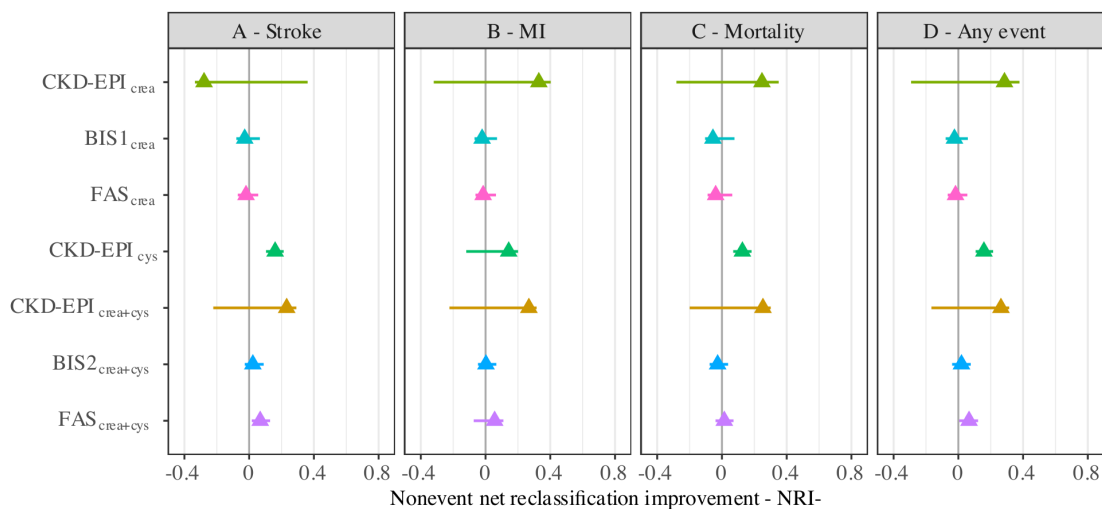


Figure S5: C statistic difference through eGFR and/or ACR compared to the basic model. The Figure shows the concordance statistic difference with 95% confidence intervals by adding either dichotomized estimated glomerular filtration rate (+ eGFR, cut-off 60 mL/min/1.73m²), dichotomized albumin-to-creatinine ratio (+ ACR, cut-off 30 mg/g), or both categorical predictor variables (+eGFR, ACR) to the basic model which was built with all variables from the Framingham Heart Score. Seven different eGFR equations were used and four outcomes of interest were analysed. C statistic difference was calculated via Uno method.⁵ The symmetric confidence intervals were derived by 1000 bootstrap samples for standard error calculation. The C statistic for each basic model is displayed below the outcome title (with 95% confidence intervals).

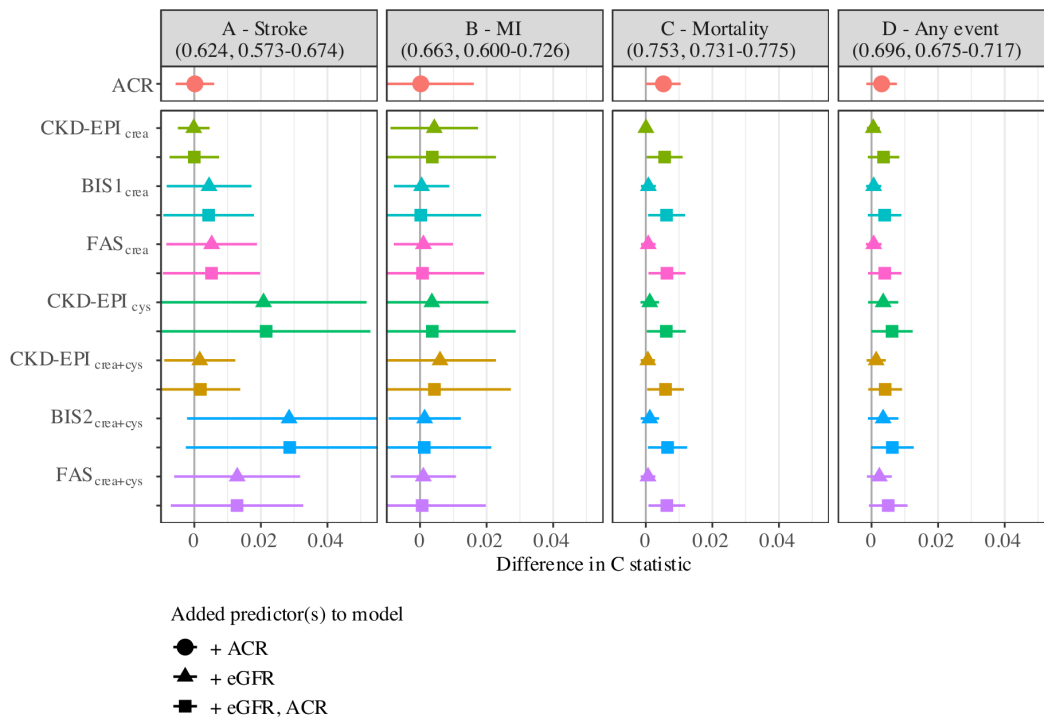
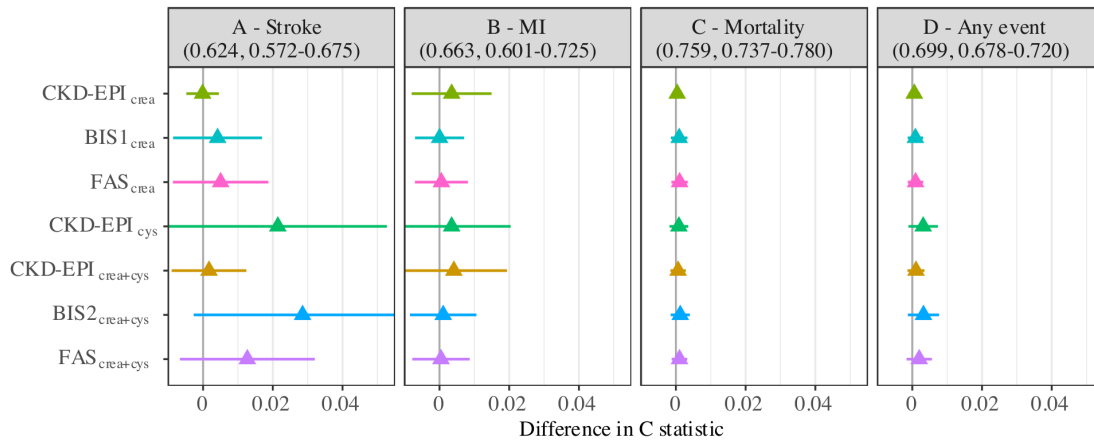


Figure S6: C statistic difference through eGFR compared to the basic-ACR model. The Figure shows the concordance statistic difference by adding the dichotomized estimated glomerular filtration rate (eGFR, cut-off 60 mL/min/1.73m²) to the basic-ACR model, containing the basic model and dichotomized albumin-to-creatinine ratio (ACR, cut-off 30 mg/g). Seven different eGFR equations were used and four outcomes of interest were analysed. C statistic difference was calculated via Uno method.⁵ The symmetric confidence intervals were derived by 1000 bootstrap samples for standard error calculation. The C statistic for each basic-ACR model is displayed below the outcome title (with 95% confidence intervals).



Item S1: Detailed methods.

S1.1 Categorisation of smoking and waist-to-hip ratio at baseline

Covariable	Categorisation
Smoking	Yes: current smokers No: former smokers and never-smokers
Waist-to-hip ratio	normal: male < 0.9, female < 0.8 overweight: male 0.9 to 0.99, female 0.8 to 0.84 obese: male ≥ 1, female ≥ 0.85

S1.2 Assessment of serum creatinine and serum cystatin C

Serum creatinine was measured using isotope dilution mass spectrometry-traceable enzymatic method (CREA Plus, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) at one laboratory (Synlab MVZ Heidelberg, Eppelheim, Germany). The interassay coefficients of variation were 2.3% and 3.4% at concentrations of 0.99 mg/dL and 3.75 mg/dL.

The assessment of serum cystatin C was done via particle-enhanced nephelometric assay (BN ProSpec Nephelometer, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany). Interassay coefficients of variation were 1.5%, 3.5%, and 2.4% at mean concentrations of 0.8, 2.3, and 7.4 mg/L with a reference interval for healthy participants of 0.59 to 1.05 mg/L after re-standardisation.

S1.3 Overview of missing values

Variable	N, missing	% of total (N=1581)	Imputed value for variable
Self-report prior stroke	21	1.3%	No
Self-report prior myocardial infarction	20	1.3%	No
C-reactive protein	2	0.1%	Mean
Systolic blood pressure	2	0.1%	Mean
Diastolic blood pressure	2	0.1%	Mean
Antihypertensive treatment	3	0.2%	Yes
Waist-to-hip ratio category	4	0.3%	Middle category (overweight)
Smoking	8	0.5%	No
Total of non-complete datasets (does not add to sum of all missings)	56	3.5%	-

Not listed variables were complete.

As sensitivity testing, a re-calculation for the association part and prediction part was done with only complete datasets (N=1525). These tests did not show relevant changes.

S1.4 Remark on concordance statistic (C statistic) and net reclassification improvement (NRI)

The net reclassification improvement (NRI) and the concordance statistic (C statistic) are used to determine the discrimination ability of a prediction model in separating individuals with event and those without.

The **NRI** compares two models directly by quantifying the individuals correctly discriminated as having a higher or lower risk by the new model. A correct discrimination means the new model shifts individuals with event to a higher risk than the old model, and individuals without event to a lower risk. The NRI therefore can be written as sum of two separate terms: $NRI = event\ NRI + nonevent\ NRI$. Here, event NRI is the part of correct up-shift of individuals experiencing an event and nonevent NRI the part of correct down-shift of individuals without event. To calculate an NRI for survival data with censor information up to a certain timepoint, weighting is necessary. We used the inverse probability weighting method proposed by Uno et al 2013 at a timepoint of 5 years.¹ NRI calculation can be visualized, as we did for one example in Figure S2.

For continuous / category-free NRI there is no defined threshold before an individual is discriminated as high or low risk. Therefore, the **stability** of the category-free NRI we used depends on the strength of the association of the added predictor variable with the outcome. Consequently, it is necessary to provide (asymmetric) confidence intervals of the NRI.^{2,3} We saw that category-free NRI is only stable if the potential predictor has a relevant association with the outcome, otherwise the asymmetric confidence intervals by bootstrapping spread widely. This asymmetry in the confidence intervals is explained by the weighting mechanism for censored data,

as well as by the implicit weight of event or nonevent NRI.^{1,2} In the case of cardiovascular events, the implicit weight is higher on event NRI (NRI+) as event count is relatively low. Thus, we provided NRI+ and NRI- separately for better interpretability.^{2,4}

The **C statistic** instead refers to one model and describes the probability for a random pair of individuals, one with an event during follow-up and one without, that the one with event is attributed a higher risk by the model. For survival data, this principle is generalized. We used Uno's C statistic for calculation.⁵

Both measures have **their benefits and limitations**. For assessing the predictive performance of a potential predictor, instead of relying solely on the C statistic, methods of model evaluation should accordingly focus on the predicted values e.g. with NRI.⁶ The benefit of NRI is that it quantifies directly whether adding a specific variable improves prediction or not. To compare two models by C statistic, the single C statistics of the two models need to be compared with each other. Limitation of NRI is, especially in the case of continuous covariables, NRI can look favourable if the new model correctly shifts individuals into higher or lower risk but only to a minor degree. Increase in the C statistic shows that the rank ordering of the values of a certain predictor changes by inclusion of a new covariable in favour for better rates of true discrimination in "at risk" and "not at risk". This might not be the case even if NRIs are relatively large. Therefore, suggestions are to combine multiple predictor selection strategies and to use a category-free NRI, as we did.^{3,4,7}

Table S1: eGFR equations

Three equations use serum creatinine level for calculation, the CKP-EPI_{cys} is based on serum cystatin C instead of creatinine. CKD-EPI_{crea+cys}, BIS2_{crea+cys} and FAS_{crea+cys} incorporate the combination of serum creatinine and cystatin C level. All seven equations use age and sex for calculation. There were only white participants in the BIS study. We used serum creatinine concentration in mg/dL and serum cystatin C concentration in mg/L. To convert serum creatinine to μmol/L, please multiply with 88.4.

Equation and sex	Serum creatinine level (mg/dL)	Serum cystatin C level (mg/L)	Equation for eGFR (mL/min/1.73m ²)
<i>Creatinine equations</i>			
CKD-EPI_{crea} ⁸			
Female	≤ 0.7		eGFR = 144 x (Crea / 0.7) ^{-0.329} x 0.993 ^{Age}
	> 0.7		eGFR = 144 x (Crea / 0.7) ^{-1.209} x 0.993 ^{Age}
Male	≤ 0.9		eGFR = 141 x (Crea / 0.9) ^{-0.411} x 0.993 ^{Age}
	> 0.9		eGFR = 141 x (Crea / 0.9) ^{-1.209} x 0.993 ^{Age}
BIS1_{crea} ⁹			
Female			eGFR = 3736 x 0.82 x Crea ^{-0.87} x Age ^{-0.95}
Male			eGFR = 3736 x 1.00 x Crea ^{-0.87} x Age ^{-0.95}
FAS_{crea} ^{* 10}			
Female			eGFR = 107.3 / (Crea / 0.7) x 0.988 ^{Age-40}
Male			eGFR = 107.3 / (Crea / 0.9) x 0.988 ^{Age-40}
<i>Cystatin C equation</i>			
CKD-EPI_{cys} ¹¹			
Female		≤ 0.8	eGFR = 124 x (Cys / 0.8) ^{-0.499} x 0.996 ^{Age}
		> 0.8	eGFR = 124 x (Cys / 0.8) ^{-1.328} x 0.996 ^{Age}
Male		≤ 0.8	eGFR = 133 x (Cys / 0.8) ^{-0.499} x 0.996 ^{Age}
		> 0.8	eGFR = 133 x (Cys / 0.8) ^{-1.328} x 0.996 ^{Age}
<i>Creatinine and cystatin C equations</i>			
CKD-EPI_{crea+cys} ¹¹			
Female	≤ 0.7	≤ 0.8	eGFR = 130 x (Crea / 0.7) ^{-0.248} x (Cys / 0.8) ^{-0.375} x 0.995 ^{Age}
		> 0.8	eGFR = 130 x (Crea / 0.7) ^{-0.248} x (Cys / 0.8) ^{-0.711} x 0.995 ^{Age}
	> 0.7	≤ 0.8	eGFR = 130 x (Crea / 0.7) ^{-0.601} x (Cys / 0.8) ^{-0.375} x 0.995 ^{Age}
		> 0.8	eGFR = 130 x (Crea / 0.7) ^{-0.601} x (Cys / 0.8) ^{-0.711} x 0.995 ^{Age}
Male	≤ 0.9	≤ 0.8	eGFR = 135 x (Crea / 0.9) ^{-0.207} x (Cys / 0.8) ^{-0.375} x 0.995 ^{Age}
		> 0.8	eGFR = 135 x (Crea / 0.9) ^{-0.207} x (Cys / 0.8) ^{-0.711} x 0.995 ^{Age}
	> 0.9	≤ 0.8	eGFR = 135 x (Crea / 0.9) ^{-0.601} x (Cys / 0.8) ^{-0.375} x 0.995 ^{Age}
		> 0.8	eGFR = 135 x (Crea / 0.9) ^{-0.601} x (Cys / 0.8) ^{-0.711} x 0.995 ^{Age}
BIS2_{crea+cys} ⁹			
Female			eGFR = 767 x 0.87 x Crea ^{-0.40} x Cys ^{-0.61} x Age ^{-0.57}
Male			eGFR = 767 x 1.00 x Crea ^{-0.40} x Cys ^{-0.61} x Age ^{-0.57}
FAS_{crea+cys} ^{* 12}			
Female			eGFR = 107.3 / (0.5 x Crea / 0.7 + 0.5 x Cys / 0.95) x 0.988 ^{Age-40}
Male			eGFR = 107.3 / (0.5 x Crea / 0.9 + 0.5 x Cys / 0.95) x 0.988 ^{Age-40}

Crea: serum creatinine, Cys: serum cystatin C, Age: age in years

* Full Age Spectrum equations are calculated with age and sex-dependent Q - Factors. The listed calculations are valid for the BIS population.

Table S2: Baseline characteristics for all participants of the Berlin Initiative Study (BIS)

Two of the 2069 participants did not have a valid serum creatinine and cystatin C assessment at baseline resulting in 2067 individuals that could be grouped by eGFR_{BIS2(crea+cys)}.

	eGFR _{BIS2(crea+cys)}		
	Total	≥ 60 mL/min/1.73m ²	< 60 mL/min/1.73m ²
Individuals, n (%)	2069 (100)	810 (39.1)	1257 (60.8)
Age (mean ± SD), years	80.4 ± 6.7	76.5 ± 5.0	82.9 ± 6.4
Female, n (%)	1088 (52.6)	419 (51.7)	668 (53.1)
eGFR (mean ± SD), mL/min/1.73m ²	55.6 ± 14.4	69.7 ± 7.8	46.5 ± 9.5
Prior stroke, n (%)	201 (9.7)	51 (6.3)	150 (11.9)
Prior myocardial infarction, n (%)	329 (15.9)	90 (11.1)	239 (19.0)
Prior stroke or myocardial infarction, n (%)	477 (23.1)	131 (16.2)	346 (27.5)
Diabetes mellitus, n (%)	541 (26.1)	192 (23.7)	349 (27.8)
Antihypertensive treatment*, n (%)	1611 (77.9)	548 (67.7)	1061 (84.4)
RAASI medication, n (%)	1294 (62.5)	425 (52.5)	867 (69.0)
Statin medication, n (%)	696 (33.6)	239 (29.5)	457 (36.4)
Systolic blood pressure (mean ± SD), mmHg	145.7 ± 21.9	146.8 ± 21.0	145.0 ± 22.4
Pulse pressure (mean ± SD), mmHg	64.2 ± 18.7	62.9 ± 17.8	65.0 ± 19.2
Cholesterol level (mean ± SD), mg/dL	212.2 ± 46.8	217.4 ± 45.3	208.7 ± 47.3
LDL [†] cholesterol (mean ± SD), mg/dL	125.4 ± 40.9	130.7 ± 39.8	121.9 ± 41.2
HDL [‡] cholesterol (mean ± SD), mg/dL	58.1 ± 17.8	59.0 ± 17.2	57.5 ± 18.1
C-reactive protein level, median (IQR), mg/L	1.8 (0.9 to 3.6)	1.5 (0.8 to 3.1)	2.0 (1.0 to 4.1)
Body Mass Index (BMI), n (%)			
< 20 kg/m ²	35 (1.7)	10 (1.2)	25 (2.0)
20 to <25 kg/m ²	534 (25.8)	210 (25.9)	323 (25.7)
25 to < 30 kg/m ²	942 (45.5)	383 (47.3)	558 (44.4)
≥ 30 kg/m ²	544 (26.3)	205 (25.3)	339 (27.0)
unknown	14 (0.7)	2 (0.2)	12 (1.0)
Waist-to-hip ratio, n (%)			
male < 0.9, female < 0.8	190 (9.2)	88 (10.9)	102 (8.1)
male 0.9 to < 1, female 0.8 to < 0.85	754 (36.4)	280 (34.6)	474 (37.7)
male ≥ 1, female ≥ 0.85	1119 (54.1)	441 (54.4)	676 (53.8)
unknown	6 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.4)
Smoking*, n (%)			
non-smokers	1040 (50.3)	420 (51.9)	619 (49.2)
former smokers	916 (44.3)	335 (41.4)	580 (46.1)
current smokers	102 (4.9)	50 (6.2)	52 (4.1)
unknown	11 (0.5)	5 (0.6)	6 (0.5)
ACR, n (%)			
< 30 mg/g	1523 (73.6)	663 (81.9)	858 (68.3)
30-300 mg/g	458 (22.1)	137 (16.9)	321 (25.5)
≥ 300 mg/g	74 (3.6)	9 (1.1)	65 (5.2)
missing	14 (0.7)	1 (0.1)	13 (1.0)

eGFR: estimated glomerular filtration rate by BIS_{2(crea+cys)} equation, ACR: albumin-to-creatinine ratio
 RAASI: renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein
 SD: standard deviation, IQR: interquartile range,
 * By self-report

Table S3: Person-time and event count for the different outcomes of interest for Cox proportional hazards models based on eGFR and ACR. The total number of participants (N = 1,581) derives from the inclusion criteria of no prior stroke or myocardial infarction at baseline as well as available serum creatinine, cystatin C, and albuminuria values at baseline as described in the methods section of the original publication. For outcome A and B, death is treated as censored.

Outcome	Total	Events (%)	Censored (%)	Events per 1000 person-years	Person-time, years					
					Mean	SD	Median	Min*	Max	Sum
A - Stroke	1581	193 (12)	1388 (88)	17.6	6.9	2.4	8.2	0.1	9.3	10951.7
B - Myocardial infarction	1581	125 (8)	1456 (92)	11.2	7.0	2.4	8.2	0.1	9.3	11137.9
C - Mortality	1581	531 (34)	1050 (66)	46.3	7.2	2.2	8.3	0.1	9.3	11460.1
D - Any event	1581	684 (43)	897 (57)	64.1	6.8	2.5	8.1	0.1	9.3	10675.4

* first stroke after 23 days, first MI after 50 days, first death after 33 days, first right-censored participant after 6.6 years

SD: standard deviation

Table S4: Event count for stroke and myocardial infarction for Cox analyses based on eGFR and ACR treating cardiovascular event not of interest as censored. The person-time characteristics are equal to the standard Cox proportional hazards model for analysis D – any (first) event, shown in Table S3. For the Cox model treating the cardiovascular event not of interest and death as right-censored the “Censoring event” counts and “Censored by 31st March 2019” counts are summed up as new right-censored count (Total censored).

Outcome and censoring event	Total (%)	Events (%)	Censoring event* (%)	Censored by 31 st March 2019 (%)	Total censored (%)	Events of interest per 1000 person-years
A - Stroke, * Censoring event: myocardial infarction or death	1581	182 (12)	502 (32)	897 (57)	1,399 (88)	17.0
B- Myocardial infarction, * Censoring event: stroke or death	1581	118 (7)	566 (36)	897 (57)	1,463 (93)	11.1

Table S5: Persons at risk, cumulative event, cumulative censored counts for Figure 1 - Kaplan-Meier plots for outcomes A - D stratified by eGFR and ACR categories. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by BIS2_{crea+cys}, cut-offs for binary classification are 60 mL/min/1.73m² for eGFR and 30 mg/g for albumin-to-creatinine ratio (ACR).

A - Stroke

eGFR and ACR categories*	Time, years					
	0	2	4	6	8	9
Persons at risk (%)						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	559 (100)	537 (96)	513 (92)	479 (86)	404 (72)	38 (7)
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	120 (100)	115 (96)	104 (87)	90 (75)	75 (63)	12 (10)
3: eGFR < 60, ACR < 30	641 (100)	590 (92)	520 (81)	443 (69)	310 (48)	33 (5)
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	261 (100)	231 (89)	181 (69)	125 (48)	75 (29)	9 (3)
Cumulative event count						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	0	9	12	25	39	42
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	0	0	2	7	9	9
3: eGFR < 60, ACR < 30	0	24	49	68	96	104
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	0	8	16	31	38	38
Cumulative censored count						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	0	13	34	55	117	479
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	0	5	14	23	37	99
3: eGFR < 60, ACR < 30	0	27	72	130	236	504
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	0	22	64	105	148	214

B - Myocardial infarction

eGFR and ACR categories*	Time, years					
	0	2	4	6	8	9
Persons at risk (%)						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	559 (100)	538 (96)	514 (92)	486 (87)	417 (75)	37 (7)
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	120 (100)	111 (93)	102 (85)	91 (76)	74 (62)	11 (9)
3: eGFR < 60, ACR < 30	641 (100)	603 (94)	541 (84)	471 (73)	326 (51)	38 (6)
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	261 (100)	235 (90)	180 (69)	124 (48)	73 (28)	6 (2)
Cumulative event count						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	0	9	13	20	31	34
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	0	4	4	7	10	11
3: eGFR < 60, ACR < 30	0	12	22	31	46	48
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	0	5	14	26	31	32
Cumulative censored count						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	0	12	32	53	112	488
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	0	5	14	22	37	98
3: eGFR < 60, ACR < 30	0	26	78	139	271	555
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	0	21	67	111	157	223

* eGFR by BIS2_{crea+cys} in mL/min/1.73m², ACR in mg/g

C - Mortality

eGFR and ACR categories*	Time, years					
	0	2	4	6	8	9
Persons at risk (%)						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	559 (100)	546 (98)	524 (94)	501 (90)	434 (78)	39 (7)
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	120 (100)	115 (96)	105 (88)	96 (80)	78 (65)	12 (10)
3: eGFR < 60, ACR < 30	641 (100)	611 (95)	554 (86)	485 (76)	346 (54)	40 (6)
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	261 (100)	239 (92)	190 (73)	139 (53)	87 (33)	9 (3)
Cumulative event count						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	0	13	35	58	81	89
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	0	5	15	24	40	44
3: eGFR < 60, ACR < 30	0	30	87	156	226	237
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	0	22	71	122	153	161
Cumulative censored count						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	0	0	0	0	45	431
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	0	0	0	0	3	64
3: eGFR < 60, ACR < 30	0	0	0	0	71	364
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	0	0	0	0	21	91

D - Any event

eGFR and ACR categories*	Time, years					
	0	2	4	6	8	9
Persons at risk (%)						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	559 (100)	529 (95)	503 (90)	464 (83)	387 (69)	36 (6)
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	120 (100)	111 (93)	101 (84)	86 (72)	71 (59)	11 (9)
3: eGFR < 60, ACR < 30	641 (100)	584 (91)	511 (80)	431 (67)	294 (46)	31 (5)
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	261 (100)	228 (87)	172 (66)	113 (43)	67 (26)	6 (2)
Cumulative event count						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	0	30	56	95	134	146
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	0	9	19	34	47	50
3: eGFR < 60, ACR < 30	0	57	130	210	289	305
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	0	33	89	148	178	183
Cumulative censored count						
1: eGFR ≥ 60, ACR < 30	0	0	0	0	39	377
2: eGFR ≥ 60, ACR ≥ 30	0	0	0	0	3	59
3: eGFR < 60, ACR < 30	0	0	0	0	59	305
4: eGFR < 60, ACR ≥ 30	0	0	0	0	16	72

* eGFR by BIS2_{crea+eys} in mL/min/1.73m², ACR in mg/g

Table S6: Crude hazard ratios (95% confidence interval) by estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated with BIS2_{crea+cys}, albumin-to-creatinine ratio (ACR), and combined exposure of eGFR with ACR.

Four different outcomes of interest were defined: A - stroke, B - myocardial infarction, C - (all-cause) mortality and D - any first of these events. Reference group is stated in left column for eGFR (in mL/min/1.73m²) and ACR (in mg/g). This table corresponds to Table 2 of the original publication showing multivariable adjusted hazard ratios.

Reference* (n [†])	Category*	n [†]	A - Stroke	B - Myocardial infarction	C - Mortality	D - Any event
			193 events	125 events	531 events	684 events
<i>Estimated GFR by BIS2_{crea+cys} (eGFR ≥/ < 60 mL/min/1.73m²)</i>						
eGFR ≥ 60 (679)	< 60	902	2.59 (1.88 to 3.57)	1.61 (1.12 to 2.32)	2.71 (2.22 to 3.30)	2.32 (1.97 to 2.74)
	<i>eGFR ≥ 60, 45-59, < 45 mL/min/1.73m²</i>					
eGFR ≥ 60 (679)	45-59	578	2.62 (1.87 to 3.68)	1.32 (0.87 to 2.00)	2.04 (1.64 to 2.54)	1.92 (1.60 to 2.31)
	< 45	324	2.52 (1.68 to 3.77)	2.24 (1.44 to 3.50)	4.20 (3.36 to 5.24)	3.20 (2.63 to 3.89)
<i>Albumin-to-creatinine ratio (ACR </≥ 30 mg/g)</i>						
ACR < 30 (1200)	≥ 30	381	1.23 (0.89 to 1.72)	2.07 (1.43 to 3.00)	2.44 (2.05 to 2.90)	2.03 (1.73 to 2.37)
	<i>ACR < 30 (1200)</i>					
ACR < 30 (1200)	30-300	334	1.13 (0.79 to 1.62)	2.03 (1.37 to 2.99)	2.40 (2.00 to 2.89)	1.98 (1.67 to 2.33)
	> 300	47	1.97 (1.01 to 3.87)	2.38 (1.04 to 5.46)	2.68 (1.82 to 3.95)	2.41 (1.69 to 3.43)
<i>eGFR combined with albumin-to-creatinine ratio (eGFR ≥ 60, 45-59, < 45 mL/min/1.73m², ACR </≥ 30 mg/g)</i>						
eGFR ≥ 60 ACR < 30 (559)	≥ 60 ≥ 30	120	1.09 (0.53 to 2.23)	1.68 (0.85 to 3.32)	2.54 (1.77 to 3.65)	1.75 (1.27 to 2.42)
	45-59 < 30	446	2.61 (1.79 to 3.81)	1.21 (0.74 to 1.98)	2.14 (1.64 to 2.79)	1.87 (1.51 to 2.32)
	45-59 ≥ 30	132	2.85 (1.69 to 4.82)	2.55 (1.38 to 4.68)	4.24 (3.09 to 5.82)	3.36 (2.56 to 4.40)
	< 45 < 30	195	2.37 (1.46 to 3.85)	1.94 (1.09 to 3.44)	4.10 (3.08 to 5.46)	2.88 (2.25 to 3.68)
	< 45 ≥ 30	129	2.90 (1.65 to 5.11)	3.61 (2.01 to 6.49)	7.59 (5.67 to 10.16)	5.07 (3.93 to 6.55)

* for eGFR in mL/min/1.73m², for ACR in mg/g

† total number of individuals in category

Table S7: Hazard ratios (95% confidence interval) for continuous eGFR and ACR analysis

The Table shows the hazard ratios (HRs) by either continuous estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated with BIS2_{crea+cys}, or by albumin-to-creatinine ratio (ACR) (logarithmic) for the four different outcomes of interest: A - stroke, B - myocardial infarction, C - (all-cause) mortality and D - any first of these events. The HRs relate to every 10 mL/min/1.73m² decrease of eGFR, and for every doubling of ACR. The models were adjusted for age, sex, systolic blood pressure, pulse pressure, self-reported antihypertensive treatment, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, statin intake, diabetes, waist-to-hip ratio, log C-reactive protein, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and current smoking (yes/no).

Exposure	Change	A - Stroke	B - Myocardial infarction	C - Mortality	D - Any event
		193 events	125 events	531 events	684 events
eGFR by BIS2 _{crea+cys}	- 10 mL/min/1.73m ²	1.17 (1.03 to 1.34)	1.20 (1.03 to 1.41)	1.15 (1.06 to 1.25)	1.15 (1.07 to 1.23)
ACR	doubling (x2)	1.03 (0.96 to 1.11)	1.07 (0.98 to 1.16)	1.12 (1.07 to 1.16)	1.09 (1.05 to 1.13)

eGFR: estimated glomerular filtration rate, ACR: albumin-to-creatinine ratio

Table S8: Crude hazard ratios (95% confidence interval) by measured glomerular filtration rate (mGFR) and combined exposure of mGFR with albumin-to-creatinine ratio (ACR).

GFR was measured in a subsample at the beginning of the study with iohexol clearance (n=436). Reference group is stated in left column for mGFR (in mL/min/1.73m²) and ACR (in mg/g). This table corresponds to Table 3 of the original publication showing hazard ratios adjusted for age and sex.

Reference* (n [†])	Category*	n [†]	A - Stroke	B - Myocardial infarction	C - Mortality	D - Any event	
			48 events	37 events	121 events	166 events	
<i>Measured GFR (mGFR ≥/ < 60 mL/min/1.73m²)</i>							
mGFR ≥ 60 (246)	< 60	190	2.01 (1.13 to 3.55)	1.58 (0.83 to 3.02)	2.37 (1.64 to 3.42)	1.90 (1.40 to 2.57)	
<i>mGFR ≥ 60, 45-59, < 45 mL/min/1.73m²</i>							
mGFR ≥ 60 (246)	45-59	127	1.80 (0.95 to 3.41)	1.58 (0.77 to 3.22)	1.93 (1.27 to 2.93)	1.67 (1.18 to 2.37)	
	< 45	63	2.49 (1.17 to 5.30)	1.60 (0.63 to 4.03)	3.38 (2.16 to 5.30)	2.41 (1.61 to 3.60)	
<i>mGFR combined with albumin-to-creatinine ratio (mGFR ≥ 60, 45-59, < 45 mL/min/1.73m², ACR < / ≥ 30 mg/g)</i>							
	mGFR	ACR					
mGFR ≥ 60 ACR < 30 (205)	≥ 60	≥ 30	41	0.59 (0.14 to 2.52)	1.09 (0.32 to 3.77)	2.90 (1.59 to 5.30)	1.72 (1.01 to 2.93)
	45-59	< 30	101	1.69 (0.85 to 3.37)	1.50 (0.67 to 3.34)	2.17 (1.32 to 3.59)	1.65 (1.10 to 2.46)
	45-59	≥ 30	26	1.67 (0.49 to 5.65)	2.07 (0.60 to 7.15)	3.90 (2.00 to 7.59)	2.92 (1.65 to 5.16)
	< 45	< 30	34	1.92 (0.72 to 5.16)	1.37 (0.40 to 4.72)	3.03 (1.59 to 5.80)	1.86 (1.05 to 3.29)
	< 45	≥ 30	29	2.96 (1.10 to 7.96)	1.99 (0.57 to 6.90)	6.23 (3.51 to 11.05)	4.00 (2.40 to 6.68)

* for mGFR in mL/min/1.73m², for ACR in mg/g

† total number of individuals in category

Table S9: Hazard ratios (95% confidence interval) for stroke and myocardial infarction treating cardiovascular event not of interest as censored - by either estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated with BIS2_{crea+cys}, by albumin-to-creatinine ratio (ACR) and by combined exposure of eGFR with ACR in analogy to Table 2 of the original publication. Two outcomes of interest were analysed: A - incident stroke and B - incident myocardial infarction. The multivariable-adjusted Cox model treating any event not of interest and death as censored was used for analysis. Reference group is indicated in left column for eGFR (in mL/min/1.73m²) and ACR (in mg/g). The models were adjusted for age, sex, systolic blood pressure, pulse pressure, self-reported antihypertensive treatment, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, statin intake, diabetes, waist-to-hip ratio, log C-reactive protein, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and current smoking (yes/no).

Reference* (n [†])	Category*	n [†]	A - Stroke 182 events [‡]	B - Myocardial infarction 118 events [‡]	
<i>Estimated GFR by BIS2_{crea+cys} (eGFR ≥/ < 60 mL/min/1.73m²)</i>					
eGFR ≥ 60 (679)	< 60	902	2.13 (1.47 to 3.08)	1.08 (0.70 to 1.68)	
	<i>eGFR ≥ 60, 45-59, < 45 mL/min/1.73m²</i>				
eGFR ≥ 60 (679)	45-59	578	2.19 (1.50 to 3.18)	0.99 (0.62 to 1.58)	
	< 45	324	1.90 (1.16 to 3.10)	1.37 (0.79 to 2.37)	
<i>Albumin-to-creatinine ratio (ACR </≥ 30 mg/g)</i>					
ACR < 30 (1200)	≥ 30	381	0.95 (0.66 to 1.38)	1.57 (1.04 to 2.37)	
	<i>ACR < 30, 30-300, > 300 mg/g</i>				
ACR < 30 (1200)	30-300	334	0.88 (0.59 to 1.30)	1.59 (1.04 to 2.44)	
	> 300	47	1.56 (0.75 to 3.26)	1.45 (0.58 to 3.65)	
<i>eGFR combined with albumin-to-creatinine ratio (eGFR ≥ 60, 45-59, < 45 mL/min/1.73m², ACR </≥ 30 mg/g)</i>					
eGFR ≥ 60 ACR < 30 (559)	eGFR ≥ 60	ACR ≥ 30	120	0.71 (0.32 to 1.62)	1.38 (0.68 to 2.80)
	eGFR ≥ 60	ACR < 30	446	2.04 (1.35 to 3.06)	0.94 (0.55 to 1.61)
	ACR < 30	eGFR ≥ 60	132	2.15 (1.21 to 3.82)	1.60 (0.80 to 3.22)
	ACR < 30	eGFR < 45	195	1.75 (1.00 to 3.07)	1.28 (0.66 to 2.47)
	ACR < 30	eGFR < 45	129	1.83 (0.94 to 3.57)	1.92 (0.95 to 3.88)
	ACR < 30	eGFR ≥ 60	129	1.83 (0.94 to 3.57)	1.92 (0.95 to 3.88)

* for eGFR in mL/min/1.73m², for ACR in mg/g

[†] total number of individuals in category

[‡] censored: all-cause mortality, the cardiovascular event not of interest

(MI for A, stroke for B), and all participants without event within observation time

Table S10: Interaction test for eGFR with ACR depending on outcome (p value)

The interaction test of eGFR with ACR was performed by interaction terms in Cox proportional hazards model, controlled for age and sex for all four outcomes. The Figure shows the p values for the interaction term. Both, GFR and ACR, were used continuously as eGFR and log ACR, as well as categorical (eGFR \geq / $<$ 60 mL/min/1.73m², ACR $<$ / \geq 30 mg/g). Any p value \leq 0.05 was considered significant.

eGFR variable	ACR variable	A - Stroke	B - Myocardial infarction	C - Mortality	D - Any event
		193 events	125 events	531 events	684 events
continuous	continuous (log ACR)	0.321	0.604	0.538	0.330
\geq / $<$ 60 mL/min/1.73m ²	$<$ / \geq 30 mg/g	0.964	0.648	0.267	0.953

Table S11: Category-free net reclassification improvement through eGFR and/or ACR compared to the basic model. The Table shows the category-free net reclassification improvement (NRI) with 95% confidence intervals after 5 years by adding either dichotomized estimated glomerular filtration rate (+ eGFR, cut-off 60 mL/min/1.73m²), dichotomized albumin-to-creatinine ratio (+ ACR, cut-off 30 mg/g), or both categorical predictor variables (+eGFR, ACR) to the basic model basic model, which was built with all variables from the Framingham Heart Score, corresponding to Figure 2 of the original publication. Six different eGFR equations were used and four outcomes of interest were analysed. NRI was calculated without categories and weighted by the inverse probability method.^{1,2} Asymmetric confidence intervals were derived by 10000 bootstrap-samples.

eGFR equation	Predictor added	A - Stroke	B - Myocardial infarction	C - Mortality	D - Any event
ACR, cut-off 30mg/g	-	-0.090 (-0.168 to 0.271)	0.370 (0.086 to 0.640)	0.376 (0.208 to 0.515)	0.343 (0.206 to 0.452)
eGFR, cut-off 60mL/min/1.73m ²	+ ACR	-0.090 (-0.168 to 0.271)	0.370 (0.086 to 0.640)	0.376 (0.208 to 0.515)	0.343 (0.206 to 0.452)
CKD-EPI _{crea}	+ eGFR	-0.114 (-0.204 to 0.343)	0.489 (-0.374 to 0.740)	0.281 (-0.281 to 0.429)	0.254 (-0.234 to 0.403)
	+ eGFR, ACR	-0.107 (-0.168 to 0.339)	0.380 (0.132 to 0.684)	0.356 (0.168 to 0.502)	0.297 (0.149 to 0.430)
BIS1 _{crea}	+ eGFR	0.229 (-0.225 to 0.429)	0.361 (-0.452 to 0.600)	0.265 (-0.232 to 0.396)	0.241 (-0.222 to 0.356)
	+ eGFR, ACR	0.247 (-0.103 to 0.410)	0.318 (-0.114 to 0.609)	0.309 (0.129 to 0.481)	0.278 (0.105 to 0.419)
FAS _{crea}	+ eGFR	0.256 (-0.219 to 0.442)	0.396 (-0.462 to 0.602)	0.268 (-0.228 to 0.403)	0.243 (-0.216 to 0.367)
	+ eGFR, ACR	0.236 (-0.103 to 0.422)	0.318 (-0.101 to 0.613)	0.306 (0.116 to 0.485)	0.287 (0.087 to 0.419)
CKD-EPI _{cys}	+ eGFR	0.464 (0.241 to 0.629)	0.430 (-0.228 to 0.656)	0.447 (0.318 to 0.585)	0.439 (0.319 to 0.547)
	+ eGFR, ACR	0.432 (0.152 to 0.606)	0.286 (0.085 to 0.613)	0.288 (0.125 to 0.475)	0.244 (0.142 to 0.387)
CKD-EPI _{crea+cys}	+ eGFR	0.269 (-0.216 to 0.483)	0.516 (-0.296 to 0.763)	0.437 (-0.273 to 0.559)	0.385 (0.209 to 0.501)
	+ eGFR, ACR	0.263 (-0.131 to 0.458)	0.329 (0.137 to 0.679)	0.352 (0.159 to 0.498)	0.267 (0.144 to 0.416)
BIS2 _{crea+cys}	+ eGFR	0.422 (0.227 to 0.597)	0.322 (-0.363 to 0.564)	0.252 (0.090 to 0.386)	0.264 (0.148 to 0.383)
	+ eGFR, ACR	0.396 (0.218 to 0.603)	0.343 (-0.050 to 0.598)	0.277 (0.108 to 0.467)	0.206 (0.105 to 0.371)
FAS _{crea+cys}	+ eGFR	0.404 (0.186 to 0.569)	0.374 (-0.425 to 0.573)	0.193 (-0.179 to 0.334)	0.245 (0.127 to 0.363)
	+ eGFR, ACR	0.385 (0.181 to 0.574)	0.333 (-0.104 to 0.610)	0.345 (0.148 to 0.488)	0.241 (0.133 to 0.396)

Table S12: Category-free net reclassification improvement through eGFR compared to the basic-ACR model. The Table shows the category-free net reclassification improvement (NRI) with 95% confidence intervals after 5 years by adding the dichotomized estimated glomerular filtration rate (eGFR, cut-off 60 mL/min/1.73m²) to the basic-ACR model, containing the basic model and dichotomized albumin-to-creatinine ratio (ACR, cut-off 30 mg/g), corresponding to Figure 3 of the original publication. Six different eGFR equations were used and four outcomes of interest were analysed. NRI was calculated without categories and weighted by the inverse probability method.^{1,2} Asymmetric confidence intervals were derived by 10000 bootstrap-samples.

eGFR equation	A - Stroke	B - Myocardial infarction	C - Mortality	D - Any event
<i>eGFR, cut-off 60mL/min/1.73m²</i>				
CKD-EPI_{crea}	-0.117 (-0.205 to 0.333)	0.523 (-0.421 to 0.752)	0.276 (-0.311 to 0.435)	0.269 (-0.262 to 0.408)
BIS1_{crea}	0.228 (-0.222 to 0.424)	0.359 (-0.457 to 0.595)	0.251 (-0.235 to 0.393)	0.236 (-0.213 to 0.351)
FAS_{crea}	0.254 (-0.224 to 0.445)	0.366 (-0.461 to 0.604)	0.246 (-0.231 to 0.398)	0.238 (-0.216 to 0.362)
CKD-EPI_{cys}	0.410 (0.232 to 0.624)	0.429 (-0.256 to 0.666)	0.469 (0.299 to 0.584)	0.444 (0.312 to 0.548)
CKD-EPI_{crea+cys}	0.273 (-0.212 to 0.478)	0.523 (-0.373 to 0.768)	0.443 (-0.339 to 0.567)	0.399 (-0.240 to 0.508)
BIS2_{crea+cys}	0.394 (0.225 to 0.590)	0.320 (-0.366 to 0.560)	0.243 (0.071 to 0.382)	0.264 (0.142 to 0.382)
FAS_{crea+cys}	0.401 (0.180 to 0.562)	0.343 (-0.422 to 0.579)	0.204 (-0.184 to 0.338)	0.248 (0.121 to 0.366)

References

1. Uno H, Tian L, Cai T, Kohane IS, Wei LJ. A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. *Stat Med.* 2013;32(14):2430-2442.
2. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med.* 2011;30(1):11-21.
3. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens ACJW, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):473-481.
4. Leening MJG, Vedder MM, Wittteman JCM, Pencina MJ, Steyerberg EW. Net reclassification improvement: Computation, interpretation, and controversies: A literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med.* 2014;160(2):122-131.
5. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med.* 2011;30(10):1105-1117.
6. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem.* 2008;54(1):17-23.
7. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart.* 2012;98(9):683-690.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612.
9. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):471-481.
10. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):798-806.
11. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-29.
12. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):497-507.

7. Lebenslauf

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

8. Publikationsliste

Beiträge in Zeitschriften

November 2020 Andreas Kühn, Markus van der Giet, Martin K Kuhlmann, Peter Martus, Nina Mielke, Natalie Ebert, Elke S Schaeffner. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. American Journal of Kidney Diseases. 2021;77(3):386-396.e1. Impact Factor: 6,653 (für 2018)

Konferenzbeiträge

Oktober 2018 Andreas Kühn, Natalie Ebert, Jens Gaedeke, Markus van der Giet, Martin K Kuhlmann, Nina Mielke, Elke Schaeffner. Association of eGFR and ACR with cardiovascular outcomes in the elderly. ASN Kidney Week 2018. Poster

September 2018 Andreas Kühn. Effektstärke unterschiedlicher eGFR-Formeln für das Risiko von Schlaganfällen. Kongress für Nephrologie 2018. Freier Vortrag

Mai 2018 Natalie Ebert, Andreas Kühn, Kristin Schwarz, Nina Mielke, Martin K Kuhlmann, Jens Gaedeke, Markus van der Giet, Elke Schaeffner. Predictive properties of eGFR equations and future strokes – a comparison. 55. ERA-EDTA Kongress 2018. Poster

9. Danksagung

Zuerst will ich meiner Erstbetreuerin, Frau Prof. Dr. Elke Schöffner sowie meiner Zweitbetreuerin Frau PD Dr. Natalie Ebert danken. Durch sie hatte ich die Möglichkeit, an ihrem Institut Einblicke in die Public Health Forschung zu erhalten. Sie haben mir dabei nicht nur gezeigt, was fundiertes wissenschaftliches Arbeiten bedeutet, sondern mir vorgelebt, wie ein kollegiales Arbeiten mit dem Ziel der wissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung aussehen kann. Ich bedanke mich dabei besonders, dass sie das Vertrauen in mich hatten, auch im kritischen Moment meiner Forschungsarbeit diese zu einem guten Abschluss zu führen und hinter mir standen. Ein besonderer Dank geht zudem an die weiteren Koautorinnen und Koautoren der AJKD-Publikation. Der klinische Blick von Herrn Prof. Markus van der Giet und Herrn Prof. Martin Kuhlmann haben maßgeblich dazu beigetragen, die Arbeit so strukturiert und klinisch anwendbar zu gestalten. Von den vielen statistischen und hilfreichen Diskussionen mit Herrn Prof. Peter Martus werde ich zudem weit über die Verfassung meiner Doktorarbeit profitieren und ich bedanke mich sehr für die Zeit, die er in das methodische Gelingen dieser Arbeit gesteckt hat. Ich bedanke mich zudem für die gründliche Prüfung des Manuskripts seitens Dr. Nina Mielke und besonders für ihre Betreuung der Berliner Initiative Studie, auf der meine Arbeit aufbaut. Ausdrücklich bedanke ich mich bei allen, die die Berliner Initiative Studie ermöglicht, unterstützt und betreut haben, namentlich Frau Dr. Dörte Huscher, Frau Alice Schneider, Frau Kristin Schwarz und Frau Kerstin Theisen sowie den Kolleginnen und Kollegen an anderen Standorten und bei den Kooperationspartnern der BIS, insbesondere Herrn Volker Wenning für seine Bereitschaft, uns hervorragend aufbereitete AOK-Daten zur Verfügung zu stellen. Ein Dank geht auch an die Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Doctoral Student Workshops am Institut für Public Health, die mit ihren kritischen und fundierten Kommentaren meiner Doktorarbeit wichtige Impulse gegeben haben.

Zudem möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Studienfreunden, insbesondere Frau Leonora Kutscha und Herrn Dr. Richard Golnik für fachliche Diskussionen und die gemeinsame motivierende Arbeitszeit in der Bibliothek bedanken. Ich danke meiner Partnerin Frau Claudia Oertel, die mir während dieses langen Prozesses und persönlich die größte Unterstützung und Motivation zuteilwerden ließ, die ich mir wünschen kann. Zuletzt bedanke ich mich von Herzen bei meinen Eltern, ohne deren Unterstützung meine medizinische Ausbildung und diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären.