Medizinische Fakultät

der

Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Nephrologie

Klinische und biochemische Risikofaktoren bei Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Nils Lukas Amadeus Mülling

aus Essen

2018

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Offen im Denken

ub universitäts bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/70225
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20190715-104228-2

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. W. Reinhardt
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. S. Radünz

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Mai 2019

Veröffentlichungen:

Postervorstellung: Mülling, N. et al.: Clinical and biochemical risk factors on the waiting list for kidney transplantation. 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), 16.09.2017, Mannheim, Deutschland. (Posternummer: P278)

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 6

1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DER CHRONISCHEN NIERENKRANKHEIT 7
1.2 KOMPLIKATIONEN UND MORTALITÄT DER CHRONISCHEN NIERENKRANKHEIT 8
1.2.1 Malnutrition und Hypoalbuminämie 9
1.2.2 Renale Anämie 10
1.2.3 Hyperurikämie 11
1.2.4 Chronische Inflammation 13
1.2.5 Dyslipidämie 14
1.3 ZIEL DER ARBEIT 16

2 MATERIAL UND METHODEN 17

2.1 UNTERSUCHTES PATIENTENKOLLEKTIV 17
2.1.1 Einschlusskriterien 17
2.1.2 Kollektiv 17
2.2 DATENERHEBUNG 17
2.2.1 Durchführung 17
2.2.2 Untersuchte Daten 18
2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG 20

3 ERGEBNISSE 22

3.1 ALLGEMEINE PATIENTENCHARAKTERISTIKA 22
3.2 NIERENFUNKTION UND DIALYSESTATUS 22
3.3 KLINISCHE RISIKOFAKTOREN UND MEDIKATION 24
3.3.1 Renale Grunderkrankung der Gesamtstichprobe 24
3.3.3 Medikation 28
3.4 BIOCHEMISCHE RISIKOFAKTOREN 31
3.4.1.1 Verteilung der Harnsäurewerte 32
3.4.1.2 Einnahme harnsäuresenkender Medikation 34
3.4.1.3 Zusammenhänge der Dialysemodalität mit den Harnsäurespiegeln 35
3.4.1.4 Harnsäure und Komorbiditäten 35
3.1.4.5 Zusammenhänge zwischen Harnsäure und weiteren biochemischen Parametern 38
3.1.4.6 Harnsäurewerte im weiteren Verlauf 39
3.4.2 Hämoglobin, Albumin und ihr Zusammenhang mit dem C-reaktiven Protein 39
3.4.2.1 Verteilung von Hämoglobin und Albumin 39
3.4.2.2 Therapie mit Erythropoietin 43
3.4.2.3 Zusammenhänge der Hämoglobin- und Albuminwerte mit der Dialysemodalität 43
3.4.2.4 Hämoglobin, Albumin und Komorbiditäten 44
3.4.2.5 Zusammenhänge zwischen Hämoglobin, Albumin und weiteren biochemischen Faktoren 45
3.4.2.6 Inflammation und ihr Zusammenhang mit Hämoglobin, Albumin und weiteren Faktoren 46
3.4.2.7 Hämoglobin, Albumin und CRP im weiteren Verlauf 49
3.4.3 Lipide 50
3.4.3.1 Verteilung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL- und HDL-Cholesterin 50
3.4.3.2 Abhängigkeit der Lipide von der Dialysemodalität 54
3.4.3.3 Einnahme von lipidsenkender Medikation 54
3.4.3.4 Assoziation der Lipide mit weiteren Risikofaktoren 56
3.4.3.5 Die Lipide im weiteren Verlauf 57

4 DISKUSSION 58

4.1 KLINISCHE RISIKOFAKTOREN 58
4.2 HYPERURIKÄMIE 63
4.3 ANÄMIE, HYPOALBUMINÄMIE UND CHRONISCHE INFLAMMATION 65

4.4 DYSLIPIDÄMIE 69
5 ZUSAMMENFASSUNG 73
6 LITERATURVERZEICHNIS 74
7 ANHANG 84
7.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 84
7.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 85
7.3 TABELLENVERZEICHNIS 86
8 DANKSAGUNG 87
9 LEBENSLAUF 88

1 Einleitung

Sowohl die Durchführung maschineller Nierenersatzverfahren im Rahmen der Hämo- und Peritonealdialyse als auch die allogene Nierentransplantation gehören zu den größten Errungenschaften der Nephrologie. Den teilweise unter dem Begriff „Nierenersatztherapie“ zusammengefassten Verfahren ist es zu verdanken, dass Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium zum Teil jahrzehntelang überleben können. Doch obwohl alle Verfahren kontinuierlich weiterentwickelt werden ist auch heute noch eine im Vergleich zur nierengesunden Allgemeinbevölkerung hohe Mortalität zu verzeichnen. Diese ist darauf zurück zu führen, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen Nierenkrankheit an einer Vielzahl von Komplikationen leiden, die auch andere Organsysteme betreffen. Hinzu kommt eine immense Einschränkung der Lebensqualität im Rahmen einer Dialysepflichtigkeit. Nach dem Jahresbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses für das Jahr 2016 dialysieren in Deutschland fast 85.000 Patienten (Potthoff et al., 2017). Für einen Teil der betroffenen Patienten eröffnet sich mit der Listung auf die Warteliste für eine Nierentransplantation die Chance die Dialyse hinter sich zu lassen und unabhängig von ihr leben zu können. Den Daten der Deutschen Stiftung Organspende (DSO) zufolge warten momentan etwa 8.000 Patienten in Deutschland auf eine Spenderniere. Durch die insgesamt rückläufigen Organspenderzahlen nimmt auch die Zahl transplantierter Nieren in Deutschland zunehmend ab (vgl. Abbildung 1.1). Wurden im Jahr 2010 in Deutschland noch fast 3.000 Nieren transplantiert, sank die Zahl im Jahr 2016 auf 2094 transplantierte Organe ab. 1497 davon wurden im Rahmen einer postmortalen Spende transplantiert, 597 waren Lebendspenderorgane[1].

Während es viele Studien insgesamt zu Dialysepatienten als Gesamtkollektiv gibt, haben sich bisher sehr wenige Arbeiten mit den Patienten auf der Transplantationswarteliste beschäftigt. Diese Klientel weist einige Besonderheiten auf. Sie setzt sich einerseits aus Hämo- und Peritonealdialyse-, als auch aus

[1] https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html (letzter Aufruf: 07.04.2018)

Patienten zusammen, welche vor Eintreten einer Dialysepflichtigkeit (= präemptiv) gelistet wurden, und ist potentiell jünger und gesünder als die Patientenklientel einer üblichen Dialysepraxis.

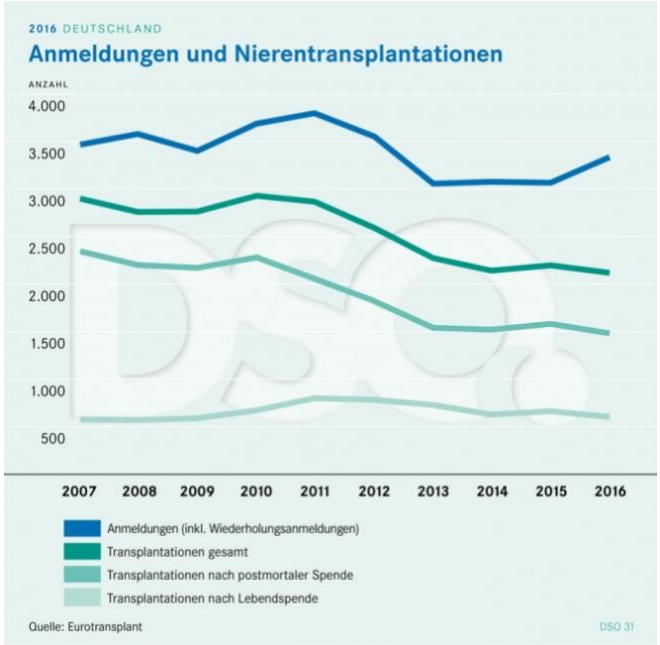

Abbildung 1.1 - Nierentransplantation DSO: Zahlen zu Anmeldungen und erfolgten Nierentransplantationen in Deutschland im zeitlichen Verlauf[2].

1.1 Definition und Epidemiologie der chronischen Nierenkrankheit

Die chronische Nierenkrankheit ist definiert als strukturelle oder funktionelle Schädigung der Nieren für mehr als drei Monate mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit (Eknoyan et al., 2013). Eine funktionelle Einschränkung der Nieren liegt demnach vor, wenn die glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m^2 beträgt. Eine strukturelle Schädigung liegt hingegen bei Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien vor: eine Albuminurie ≥ 30 mg/24 h; ein pathologisch verändertes Urinsediment; Elektrolyt- und andere Störungen, die durch tubuläre Dysfunktion hervorgerufen werden; eine pathologische Histologie im Biopsat; strukturelle Auffälligkeiten in der Bildgebung oder eine Nierentransplantation in der

[2] https://www.dso.de/typo3temp/zvmgallery/0337daddcb.jpg (letzter Aufruf: 07.04.2018)

Vorgeschichte. Die chronische Nierenkrankheit wird anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in 5 Stadien unterteilt (G1 bis 5, wobei das Stadium G3 in G3a und G3b unterteilt wird). Dabei befinden sich Patienten im Stadium 5 der chronischen Nierenkrankheit, wenn ihre GFR weniger als 15 ml/min/1,73 m^2 beträgt oder ein Nierenersatzverfahren begonnen wurde. Zusätzlich wird aufgrund der prognostischen Relevanz anhand der Albuminurie eine weitere Klassifizierung in drei Stadien (A1 bis A3) vorgenommen, welche parallel zum Stadium der glomerulären Filtrationsrate angegeben wird. Die weltweite Prävalenz der Erkrankung wird auf etwa 8 bis 16 % (Jha et al., 2013) geschätzt und ist am höchsten in Taiwan, Japan, Europa und den USA (Jha et al., 2013). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen *Levey et al., 2012* mit einer Prävalenz von 9 bis 14 % in den westlichen Industrienationen. Ätiologisch unterscheidet man primäre Nierenerkrankungen wie die kongenitalen polyzystischen Nierenerkrankungen von den häufigeren sekundären Nierenerkrankungen im Rahmen einer anderen Grunderkrankung. Die häufigsten zugrundeliegenden Erkrankungen, die zur Entwicklung einer chronischen Nierenkrankheit führen, sind der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie (Jha et al., 2013).

1.2 Komplikationen und Mortalität der chronischen Nierenkrankheit

Durch den zunehmenden Funktionsverlust der Nieren kommt es zu einer Retention harnpflichtiger Toxine, einer Störung des Hormonhaushaltes durch die Beeinträchtigung der sekretorischen Funktion, Veränderungen im Wasser-Elektrolyt-Haushalt und demzufolge fast immer zu einer renalen Hypertonie. Im Rahmen dieser vielfältigen pathologischen Vorgänge kann nahezu jedes Organsystem betroffen sein. Die hinsichtlich der Mortalität insgesamt zunehmende Relevanz der chronischen Nierenkrankheit wird in einer Untersuchung hinsichtlich der weltweit am häufigsten im Krankheitsverlauf zum Tode führenden Erkrankungen aufgezeigt, in der die chronische Nierenkrankheit 1990 noch auf Platz 27 lag und bis 2010 auf Platz 18 kletterte (Lozano et al., 2012). Im Vergleich zur nierengesunden Normalbevölkerung steigt die Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenkrankheit (Stadium 4 oder 5) auf das etwa drei- bis vierfache an und liegt bei dialysepflichtigen Patienten noch deutlich höher (Neovius et al., 2014). Die Mortalität transplantierter

Patienten ist höher als in der Allgemeinbevölkerung, jedoch geringer als bei Patienten mit CKD im Stadium 4 oder 5 und als bei Dialysepatienten (Neovius et al., 2014; Oniscu et al., 2005). Insbesondere die kardiovaskuläre Morbidität ist häufig ausschlaggebend für die deutlich reduzierte Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Di Lullo et al., 2015; Kahn et al., 2013; Manjunath et al., 2003; Neovius et al., 2014).

1.2.1 Malnutrition und Hypoalbuminämie

Es gibt viele Hinweise dafür, dass die Prävalenz einer Malnutrition beim Vorliegen einer chronischen Nierenkrankheit deutlich erhöht ist. Als Gründe werden eine generelle Appetitlosigkeit und das Vorliegen eines katabolen Stoffwechsels herangezogen. So fand sich in einer Studie an langjährig hämodialysepflichtigen Patienten ein Risiko für Malnutrition trotz adäquater Proteinzufuhr und im Mittel normalen Albuminspiegeln (Chazot et al., 2001). Hinsichtlich des Einflusses des Ernährungsstatus auf die Entwicklung einer chronischen Nierenkrankheit wurde in einer prospektiven Studie bei Patienten ohne Vorliegen einer renalen Grunderkrankung das Risiko der Entwicklung einer „End-stage renal disease“ (ESRD) in Abhängigkeit vom BMI und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms untersucht. Ohne das Vorliegen eines metabolischen Syndroms war ein höherer BMI mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer ESRD assoziiert, wirkte also protektiv (Panwar et al., 2015). Auch bei Patienten mit bereits diagnostizierter chronischer Nierenkrankheit fand sich ein sog. „Adipositas-Paradox“, wonach ein höherer BMI mit einer niedrigeren Mortalität einherging, was möglicherweise auf die Begleitumstände einer chronischen Inflammation und „Protein energy wasting“ zurück zu führen ist (Park et al., 2014). Einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines inflammatorischen Zustands und dem Albumin als Anti-Akute-Phase-Protein zeigte ebenfalls eine Studie, welche beschrieb, dass die Serumspiegel von Akute-Phase-Proteinen im zeitlichen Verlauf variieren und die stärksten Prädiktoren für die Albuminkonzentration bei Hämodialysepatienten sind (Kaysen et al., 2000). Hypoalbuminämie wiederum ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität bei Dialysepatienten (Kalantar-Zadeh et al., 2005) und erwies sich auch in einer Studie

an Peritonealdialysepatienten als einziger nutritionaler Marker für eine erhöhte Mortalität (Leinig et al., 2011).

1.2.2 Renale Anämie

Die Pathogenese der renalen Anämie ist v.a. auf einen Mangel an dem für die Erythropoiese wichtigen Glykohormon Erythropoietin zurück zu führen. Dies führt zu einer normochromen, normozytären Anämie, die bei gleichzeitig vorliegendem Eisenmangel auch hypochrom und mikrozytär sein kann. Co-Faktoren für die Entstehung sind zudem die im Rahmen einer Urämie herabgesetzte Lebenszeit der Erythrozyten und das Vorliegen einer chronischen Inflammation. Bedingt durch die Inflammation steigen die Spiegel von Hepcidin an, welches eines der wichtigsten Hormone des Eisenstoffwechsels ist. Durch eine reduzierte enterale Eisenaufnahme und Eisenfreisetzung aus dem retikuloendothelialen System ist es an der Entstehung der Anämie beteiligt (Babitt et al., 2010; Zaritsky et al., 2009). Die Prävalenz der Anämie steigt mit abnehmender GFR stetig an und betrifft im Stadium CKD 5 nahezu alle Patienten, was zu einer reduzierten Lebensqualität, einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen, Hospitalisierung, kognitiver Beeinträchtigung und erhöhten Mortalität führt ("KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease," 2006). Insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität ist die Anämie ein starker prädiktiver Faktor (Weiner et al., 2005).

Pathophysiologisch gibt es zwei Therapieansätze: die Gabe erythropoiesestimulierender Agenzien (ESAs) und die Optimierung des Eisenhaushaltes. Der Zeitpunkt einer Therapieeinleitung und der Ziel-Hämoglobinbereich sind weiterhin viel diskutierte Themen. Die Korrektur der Anämie auf moderat hohe Hb-Werte (11 bis 13 g/dl) konnte die kardiovaskuläre Hypertrophie der CKD-Patienten verringern (Akaishi et al., 2013). Zahlreiche klinische Studien zeigten jedoch keinen zusätzlichen Nutzen (Drueke et al., 2006), sondern sogar eine erhöhte Mortalität und vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse, wenn der Hb auf Werte > 11-13 g/dl angehoben wurde (Besarab et al., 1998; Singh et al., 2006). Der Beginn einer ESA-Substitution wird bei Prädialysepatienten, in Abhängigkeit von weiteren

Faktoren, ab einem Hb < 10 g/dl und bei Dialysepatienten bei einem Hb zwischen 9 und 10 g/dl vorgeschlagen (Mimura et al., 2015). Der Beginn einer Eisensubstitution wird von den KDIGO-Leitlinien frühzeitig ab einer Transferrinsättigung < 30 % und einem Serumferritin < 500 ng/ml empfohlen (Eknoyan et al., 2012).
In ca. 10 bis 20 % der Fälle kommt es allerdings zu einer ESA-resistenten Anämie ("KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease," 2006). Als mögliche Ursache gilt neben dem Vorliegen einer chronischen Inflammation (s. weiter unten) auch der Hyperparathyreoidismus (Al-Hilali et al., 2007).

1.2.3 Hyperurikämie

Unabhängig vom Kollektiv gibt es weitaus mehr Patienten mit einer primär asymptomatischen Hyperurikämie, als solche mit einer Gicht. Die Frage, ob eine Hyperurikämie alleine schon einen kausalen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen darstellt, ist noch nicht abschließend geklärt, es gibt in der Literatur jedoch einige Hinweise darauf. So postulierten *Nakagawa et al., 2008*, dass erhöhte Harnsäurewerte mit Diabetes mellitus, Übergewicht, Hypertonie und renalen Erkrankungen korrelieren.

<u>Hypertonie:</u>

Zum Thema Entwicklung einer Hypertonie in Folge einer Hyperurikämie gibt es unter anderem Daten bei Adolescenten: in einer Kohorte mit essentieller Hypertonie lag eine positive Korrelation erhöhter Harnsäurewerte mit dem Blutdruck (Feig et al., 2003) vor, während in einer weiteren Studie an Adoleszenten gezeigt werden konnte, dass eine Therapie mit Allopurinol sowohl die Harnsäurewerte als auch den Blutdruck senken kann (Feig, Soletsky, et al., 2008). In der Normal-Aging-Studie, in der die Blutdruckwerte bei ursprünglich normotensiven Patienten langfristig nachverfolgt wurden, waren erhöhte Harnsäurespiegel ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie (Perlstein et al., 2006). Als molekulare Ursache für die Entwicklung einer Hypertonie postuliert die sogenannte Johnson-Hypothese, dass erhöhte Harnsäurespiegel eine endotheliale Dysfunktion durch vermehrten

vaskulären oxidativen Stress und Gefäßinflammation bewirken (Feig, Kang, et al., 2008).

Kardiovaskuläres Risiko:

Eine Übersichtsarbeit mehrerer Studien ergab, dass erhöhte Harnsäurespiegel ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen waren (Gagliardi et al., 2009). Diese Ergebnisse fanden sich ebenfalls in der „National Health and Nutrition Examination Survey“ an gesunden Probanden. Hier zeigte sich, dass nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 16 Jahren der Anstieg des Harnsäurespiegels um 1 mg/dl mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität um 9 % bei Männern und um 26 % bei Frauen assoziiert war (Fang et al., 2000).

Renale Komplikationen:

Dass eine eingeschränkte Nierenfunktion mit abnehmender GFR erhöhte Harnsäurespiegel bedingt, gilt weitgehend als belegt (Bellomo et al., 2010; Jing et al., 2015; Suliman et al., 2006). Ob eine Hyperurikämie beim primär Nierengesunden eine renale Schädigung induziert, ist allerdings noch unklar. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass bei Ratten durch die Induktion erhöhter Harnsäurewerte glomeruläre Veränderungen hervorgerufen werden konnten, welche durch die Behandlung mit Febuxostat reversibel waren (Sanchez-Lozada et al., 2008).

In klinischen Studien war das Risiko der Entwicklung einer Nierenerkrankung (definiert als Rückgang der GFR auf < 60 ml/min) ehemals Gesunder beim Vorliegen einer Hyperurikämie deutlich erhöht (Obermayr et al., 2008). Auch in anderen Studien war ein erhöhter Harnsäurewert prädiktiv für die spätere Entwicklung einer CKD (Johnson et al., 2013; Weiner et al., 2008) und auch nach einer Nierentransplantation assoziiert mit einer schlechteren Transplantatfunktion (Haririan et al., 2011).

Falls Hyperurikämie tatsächlich einen kausalen Risikofaktor für die Entwicklung oder Progression einer renalen Schädigung darstellt, ergäbe sich hier ein Therapieansatz. So konnte in einer Post-hoc-Analyse der FOCUS-Studie gezeigt werden, dass die Harnsäuresenkung invers mit dem Abfall der eGFR korrelierte (Whelton et al., 2011). In einer anderen prospektiven Studie bei Patienten mit einer GFR von < 60 ml/min führte die Gabe von Allopurinol zu einem Anstieg der GFR und Rückgang der Proteinurie (Goicoechea et al., 2010). Es wird bei CKD-Patienten und einer

asymptomatischen Hyperurikämie untersucht, ob Febuxostat gegenüber einem Placebo zu einer Verbesserung hinsichtlich des Nierenfunktionsverlustes führt (Hosoya et al., 2014).

Therapie:

In der aktuellen S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie wird die Behandlung einer Hyperurikämie nur beim Vorliegen einer Gichterkrankung mit dem Nachweis mindestens eines gesicherten Gichtanfalls empfohlen (Kiltz et al., 2016). Als Zielwert wird ein Harnsäurespiegel von weniger als 6 mg/dl genannt (Kiltz et al., 2016). Die Therapeutika der ersten Wahl stellen die beiden Urikostatika Allopurinol und Febuxostat dar (Kiltz et al., 2016). Im Vergleich der beiden Substanzen erwies sich eine Therapie mit Febuxostat als effektiver (Ye et al., 2013). Zudem ist Allopurinol der häufigste Grund für das Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndroms und der toxischen epidermalen Nekrolyse (Halevy et al., 2008; Hande et al., 1984).

1.2.4 Chronische Inflammation

Erhöhte biochemische Marker als Ausdruck einer chronischen Inflammation, meistens in Form des C-reaktiven Proteins (CRP), können bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit gehäuft nachgewiesen werden. In einer Studie an Hämodialysepatienten hatten 46 % der Teilnehmer erhöhte CRP-Spiegel (Grenzwert: 8 mg/l) und darüber hinaus auch eine Erhöhung proatherothrombotischer Marker (Lp(a), Fibrinogen etc.) (Zimmermann et al., 1999). Auch bei Peritonealdialysepatienten (Ducloux et al., 2002) und bei Patienten mit fortgeschrittener, aber noch nicht dialysepflichtiger, Nierenkrankheit (Razeghi et al., 2008) fanden sich erhöhte CRP-Serumspiegel. Unterschiedlichste Ursachen, wie eine verminderte renale Elimination proinflammatorischer Zytokine, rezidivierende Infektionen, oxidativer Stress, schlechter Zahnstatus, metabolische Azidose, Vitamin D Mangel oder dialysespezifische Faktoren (Punktionen, Einbringung von Fremdmaterial, Kontakt mit künstlichen Oberflächen) können zu einer chronischen Inflammation bei CKD-Patienten führen (Akchurin et al., 2015).

Ebenso weitreichend können auch die Folgen sein. So erbrachte eine ältere Studie eine enge Assoziation zwischen Inflammation, Malnutrition und Atherosklerose

(Stenvinkel et al., 1999). Als Extremform der Malnutrition gilt das Malnutrition-Inflammation-Cachexia-Syndrom, welches gehäuft bei Patienten mit CKD und einer chronischen Entzündungsreaktion auftritt und mit erniedrigten Cholesterinwerten und einer hohen Mortalität assoziiert ist (Kalantar-Zadeh, 2005). Für eine erhöhte Mortalität beim gemeinsamen Vorliegen einer Inflammation und Malnutrition spricht auch, dass bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten ein höherer BMI einen protektiven Faktor hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität darstellte (Stenvinkel et al., 2016).

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit das Vorliegen einer Inflammation einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Anämie mit EPO-Resistenz ist. Dies ist u.a. auf eine verminderte EPO-Bildung, eine geringere Stimulation der Erythropoiese und eine vermehrte Bildung von Hepcidin zurückzuführen (Babitt et al., 2010; Jelkmann, 1998; Kovesdy, 2013; Wagner et al., 2011).

Auch mit harten Endpunkten in Form von erhöhter Gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität bei dialysepflichtigen Patienten sind erhöhte CRP-Level assoziiert (Vidt, 2006). So war in einer Multi-Center-Studie an über 5.000 Hämodialysepatienten ein erhöhtes CRP ein Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität (Bazeley et al., 2011).

1.2.5 Dyslipidämie

Bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit kommt es zu charakteristischen Veränderungen hinsichtlich des Lipidprofils in Form von veränderten Lipidserumspiegeln sowie zu Modifikationen auf molekularer Ebene. Die Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins nehmen mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion eher ab. HDL-Cholesterin ist ebenfalls erniedrigt, dagegen steigen die Triglyzeridspiegel charakteristischerweise an (Kassimatis et al., 2014). Viele Studien zeigten eine Steigerung der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit CKD und Dyslipidämie (Strippoli et al., 2008; Tonelli et al., 2004). Trotz effektiver Lipidsenkung konnte in anderen Studien jedoch zum Teil kein Nutzen hinsichtlich der Senkung der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit CKD nachgewiesen werden (Fellstrom et al., 2009; Wanner et al.,

2005). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Meta-Analyse, in der der Effekt einer LDL-Cholesterin-Senkung mit Statinen auf die Frequenz von kardiovaskulären Ereignissen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion untersucht wurde. Hier fiel auf, dass die relative Risikoreduktion mit abnehmender GFR ebenfalls kleiner wurde, insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten (Cholesterol Treatment Trialists et al., 2016). In der SHARP-Studie, welche der Frage nach dem Einfluss einer lipidsenkenden Therapie mit Simvastatin/Ezetimib bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit nachging, zeigte sich bei den Patienten mit CKD 3 und 4 zwar eine signifikante relative Risikoreduktion für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Baigent et al., 2011), nicht aber für das Auftreten nicht-kardiovaskulärer Ereignisse (Reith et al., 2017).In der Allgemeinbevölkerung ging man lange Zeit davon aus, dass niedrige Spiegel von HDL-Cholesterin zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen. Hierzu gab es jedoch zuletzt neue Erkenntnisse. So reduzierte die Erhöhung von HDL-Cholesterin im Rahmen einer Behandlung mit Dalcetrapib nicht das Risiko erneuter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, welche zuvor ein Akutes Koronarsyndrom erlitten (Schwartz et al., 2012). In einer weiteren Studie wurde der Einfluss genetischer Polymorphismen mit der damit einhergehenden Varianz von LDL- und HDL-Cholesterin-Spiegeln auf das Auftreten von Myokardinfarkten untersucht. Bezüglich des LDL-Cholesterins fand sich die zu erwartende positive Korrelation, erhöhte HDL-Spiegel waren jedoch nicht mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt assoziiert (Voight et al., 2012). Auch in der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study fand man bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Assoziation bezüglich des HDL-Cholesterins und einer reduzierten kardiovaskulären Mortalität (Zewinger et al., 2014).

Außerdem scheint es bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit, bedingt durch den erhöhten oxidativen Stress sowie die proinflammatorischen Bedingungen, auch zu einer Modifikation der HDL-Moleküle zu kommen, die dadurch ihre protektive Wirkung verlieren und in eine Noxe transformieren, welche für die Entstehung von Atherosklerose und endothelialer Dysfunktion verantwortlich ist (de Boer et al., 2014; Shah, 2013; Speer et al., 2013).

1.3 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht mit den Patienten, die für eine Nierentransplantation am Universitätsklinikum Essen gelistet werden sollen, eine große und für das Klinikum relevante Kohorte. Es handelt sich dabei um eine relativ junge und gesunde Patientenklientel verglichen mit dem Patientenstamm einer typischen Dialysepraxis. Ziel der Arbeit ist es, das Vorliegen und das Ausmaß der im Vorfeld skizzierten Risikofaktoren und Komorbiditäten in dieser speziellen Gruppe zu erfassen und zu analysieren. Hierzu werden die bei der Erstvorstellung in der Transplantationsambulanz erhobenen Patientendaten erfasst und hinsichtlich allgemeiner klinischer Charakteristika, vorliegender Komorbiditäten, Medikation und laborchemischer Daten ausgewertet.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenkrankheit eingeschlossen, welche sich in der nephrologischen Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Essen vorstellten und im weiteren Verlauf auf die Transplantationswarteliste aufgenommen wurden. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Vorstellung volljährig sein. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor, die Ethik-Nummer lautet: 17-7377-Bo.

2.1.2 Kollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 748 Patienten erhoben, die sich vom Dezember 2015 bis zum November 2016 auf der Warteliste am Universitätsklinikum Essen befanden. Dabei wurden sowohl die Daten der Patienten erhoben, welche sich zum Beginn der Datenerhebung bereits auf der Transplantationswarteliste befanden, oder bis einschließlich November 2016, also im Verlauf der Datenerhebung, auf die Transplantationswarteliste aufgenommen wurden.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Durchführung

Die Pateintendaten bei der Erstvorstellung in der Transplantationsambulanz wurden bei allen Patienten retrospektiv erhoben. Diese umfassten zu diesem Zeitpunkt aktuelle Laborparameter, klinische Daten und die Medikation der Patienten. Die Laborparameter wurden im Verlauf auf der Warteliste nachverfolgt. Teilweise waren die genannten Daten nicht bei allen Patienten dokumentiert, dies wird im Folgenden angegeben. Die Erhebung der Daten wurde im Dezember 2015 begonnen und

erstreckte sich bis zum November 2016. Die Erfassung erfolgte in der nephrologischen Transplantationsambulanz und umfasste sowohl die Durchsicht der zu jedem Patienten angelegten Akten als auch die Recherche am Computer mit Hilfe des klinikinternen Verwaltungsprogramms Nephronet, in welchem die Daten in digitalisierter Form hinterlegt sind.

2.2.2 Untersuchte Daten

Klinische Daten:

Erfasst wurden neben dem Geschlecht auch das Alter (in Jahren) und der Body-Mass-Index (BMI; in kg/m^2) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. An Begleiterkrankungen wurden eine dokumentierte arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, sowie ein Diabetes mellitus, bei Vorhandensein mit dem Zusatz „insulinpflichtig“ gekennzeichnet, erhoben. Zudem wurden die Dialysemodalität (Hämodialyse; Peritonealdialyse; nicht dialysepflichtig) und der Status “vortransplantiert“ evaluiert. Die für die Vorstellung in der Transplantationsambulanz zugrundeliegenden und in den Anmeldedaten dokumentierten Nierenerkrankungen wurden übernommen und, abhängig vom jeweiligen Pathomechanismus, einer der folgenden Gruppen zugeordnet:

1. Diabetische Nephropathie (Diabetes mellitus)
2. Glomerulonephritis (Akute und chronische Glomerulonephritiden)
3. Nephrosklerose (hypertensive Nephropathie)
4. Kongenitale Erkrankungen (autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung, autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung, Alport-Syndrom, atypisches Hämolytisch-urämisches Syndrom)
5. Interstitielle Nephropathie (medikamentös-toxisch, Refluxnephropathie)
6. Systemische Autoimmunerkrankungen (Vaskulitiden, Kollagenosen)
7. Andere (unbekannte Ursache, Retroperitonealfibrose, perioperativ, typisches Hämolytisch-urämisches Syndrom, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Z.n. Nephrektomie bei onkologischer Grunderkrankung etc.)
8. Gleichzeitiges Vorliegen mehrerer der o.g. Erkrankungen

Medikation:

Es wurde die zum Zeitpunkt der Vorstellung bestehende Medikation, vorliegend bei insgesamt 737 Patienten (98,5 %), erhoben.

Berücksichtigt wurden

Antihypertensiv:	Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Calciumkanalblocker, Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide, Aldosteronantagonisten, ENaC-Blocker)
Metabolisch:	Lipidsenker (Statine, Fibrate), Harnsäuresenker (Allopurinol, Probenecid, Benzbromaron), orale Antidiabetika, Insulin
Weitere:	Erythropoietin, Bikarbonat

Laborparameter:

Die ersten Laborparameter wurden zum Zeitpunkt der Vorstellung (im Median einen Monat vor der Vorstellung) bei insgesamt 728 Patienten (97,3 %) erhoben. Nachfolgend wurden die Laborwerte, zu einem zweiten Zeitpunkt (im Median 16 Monate nach der ersten Laborwerterhebung) bei 456 Patienten (61,1 %) und zu einem dritten Zeitpunkt (im Median 17 Monate nach der zweiten Laborwerterhebung) bei 157 Patienten (21 %) erfasst. Zum Zeitpunkt dieser Laborwerterhebungen waren die Patienten noch nicht transplantiert.

Analysiert wurden die folgenden Laborwerte:

Parameter	Einheit	Normbereich
Hämoglobin	g/dl	10,0 – 13,0*
Hämatokrit	%	m: 42 – 50; w: 38 - 44
GFR (MDRD)	ml/min	> 90
Kreatinin im Serum	mg/dl	< 1,1
Harnstoff im Serum	mg/dl	16,6 – 48,5
Harnsäure im Serum	mg/dl	m: 3,4 – 7,0; w: 2,4 – 5,7

Albumin	g/l	35 – 55
CRP	mg/l	< 5,0
Ferritin	µg/l	alters- und geschlechtsabh.**
LDL-Cholesterin	mg/dl	< 160
HDL-Cholesterin	mg/dl	m: 35 – 55; w: 45 – 65
Gesamtcholesterin	mg/dl	< 200
Triglyzeride	mg/dl	< 200
Parathormon	pg/ml	15 - 65

* In dieser Arbeit verwendeter Normbereich für Patienten mit CKD, orientiert an internationalen Empfehlungen.
** Für Patienten mit CKD empfohlener Bereich (s. Einleitung): 200 bis 500 µg/l.

2.3 Statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte zunächst mit Microsoft® Excel®, die statistische Auswertung wurde hinterher mit IBM® SPSS Statistics® (Version 24) durchgeführt. Zur Überprüfung, ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Da die weitaus überwiegende Zahl der untersuchten Daten nicht-normalverteilt war, wurden nicht parametrische Tests (s.u.) angewandt.

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte je nach Fragestellung und Datenstruktur in Form von absoluten bzw. relativen Häufigkeiten, sowie durch Angabe der Mittelwerte und Mediane als Lagemaße. Zusätzlich werden die Standardabweichungen, Spannweiten und Interquartilsabstände als Streuungsmaße angegeben oder die Daten durch die Abbildung von Diagrammen (Histogramme, Balkendiagramme) dargestellt. Korrelationen zwischen zwei Parametern wurden nach Spearman-Rho berechnet. Zum Vergleich der Ausprägung eines Merkmals von zwei unverbundenen Stichproben wurden die zentralen Tendenzen der beiden Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft. Um die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger Gruppen zu vergleichen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Im Fall von nominalskalierten Variablen wurde der

Chi² Test verwendet. Zur Evaluation von Messwiederholungen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Für alle durchgeführten statistischen Verfahren wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0{,}05$ festgelegt. Im Fall multipler Tests wurde eine statistische Korrektur nach Bonferroni durchgeführt, um das Risiko falsch positiver Ergebnisse (Typ-I-Fehler) durch eine Kumulierung des Alphafehlers zu reduzieren. Ergebnissen, die nach der Korrektur weiterhin signifikant blieben, sind mit einem Unterstrich markiert, nicht mehr signifikante Ergebnisse hingegen *kursiv* geschrieben.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientencharakteristika

In die Auswertung sind die Daten von insgesamt 748 Patienten eingegangen. Das Geschlechterverhältnis war ungleich verteilt, 463 der Patienten (61,9 %) waren männlich, 285 waren weiblich (38,1 %) (siehe Tabelle 3.1), die Signifikanzprüfung ergab diesbezüglich einen Wert von $Chi^2 = 42,358$; $p < 0,001$. Die Altersstruktur war bei beiden Geschlechtern ausgeglichen ($p = 0,223$).

Tabelle 3.1: Geschlechterverhältnis und Altersstruktur.

		Männer	Frauen
Anzahl	absolut	463	285
	relativer Anteil	62 %	38 %
Alter (Jahre)	Mittelwert (± SD)	46,5 (± 13,0)	47,3 (± 13,9)
	Median (IQR)	48,0 (37,0-56,0)	50,0 (36,0-58,0)
	Spannweite	18-79	18-79

3.2 Nierenfunktion und Dialysestatus

Die Abbildung 3.1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten bezüglich der Dialysemodalität. 445 Patienten (59,5 %) waren zum Zeitpunkt der Vorstellung an der Hämodialyse (HD), 108 Patienten (14,4 %) an der Peritonealdialyse (PD) und 195 Patienten (26,1 %) waren noch nicht dialysepflichtig. Die mediane Zeit an der Dialyse bis zur Vorstellung betrug bei den Hämodialysepatienten 11 Monate und bei den Peritonealdialysepatienten 9,5 Monate (vgl. Tabelle 3.2). Diesbezüglich lag kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor ($p = 0,215$). Die Patienten waren unabhängig vom Dialysestatus im Median gleicht alt: HD: 49 Jahre; PD: 49,5 Jahre; keine Dialyse: 47 Jahre; $p > 0,05$.

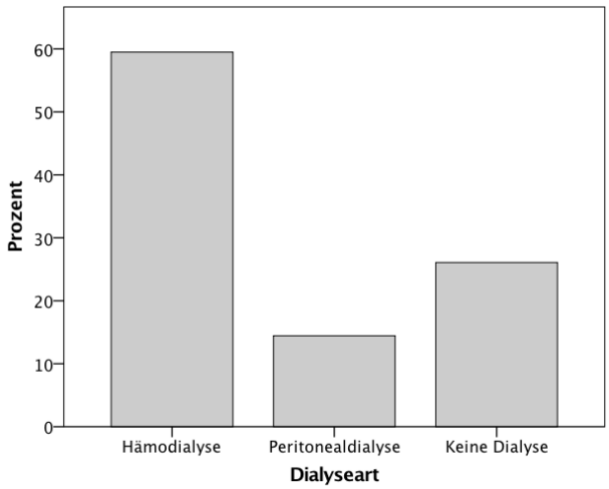

Abbildung 3.1: Relative Häufigkeit der eingesetzten Dialyseverfahren.

Tabelle 3.2 - Dauer der Dialysepflichtigkeit: Zeit an der Dialyse (Angabe in Monaten) bis zur Vorstellung in Abhängigkeit vom Dialyseverfahren.

Dialyseverfahren	Mittelwert (± SD)	Median (IQR)	Spannweite	N
Hämodialyse	22,6 (± 32,8)	11,0 (5,0-26,0)	1-315	445
Peritonealdialyse	15,2 (± 15,7)	9,5 (5,0-19,0)	1-85	195

Von den 195 Patienten, welche zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung noch nicht dialysepflichtig waren, wurde bei 151 (77 %) die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) dokumentiert. Von diesen Patienten befanden sich 27,2 % im Stadium CKD G4 (GFR 15-29 ml/min) und 72,8 % der Patienten im Stadium CKD G5 (GFR < 15 ml/min). Einen Überblick über die Nierenfunktion der präemptiven Patienten (= die Patienten, die bereits vor Beginn einer Dialysepflichtigkeit gelistet wurden), dargestellt anhand der glomerulären Filtrationsrate, und der Nierenretentionsparameter gibt die Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3 - Nierenfunktion bei präemptiven Patienten: Überblick über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Nierenretentionsparameter bei den präemptiven Patienten.

Parameter	Mittelwert (± SD)	Median (IQR)	Spannweite	N
GFR (ml/min)	12,7 (± 4,3)	12,0 (10,0-15,0)	4,0-26,0	151
Kreatinin (mg/dl)	5,1 (± 1,5)	4,87 (4,0-5,9)	2,0-13,3	185
Harnstoff (mg/dl)	126 (± 37,8)	121,0 (100-151,5)	11,7-229,0	188

3.3 Klinische Risikofaktoren und Medikation

3.3.1 Renale Grunderkrankung der Gesamtstichprobe

Die Verteilung der zugrundeliegenden und für die Listung ursächlichen Nierenerkrankungen wird in Abbildung 3.2 dargestellt. Zur Zuordnung einzelner Erkrankungen zu den dargestellten Gruppen siehe Abschnitt 2.2.2. Am häufigsten waren Glomerulonephritiden mit 29 % und kongenitale Erkrankungen, wie die polyzystischen Nierenerkrankungen, mit 24 % vertreten. Der Anteil an diabetischen Nephropathien war mit 7 % insgesamt gering.

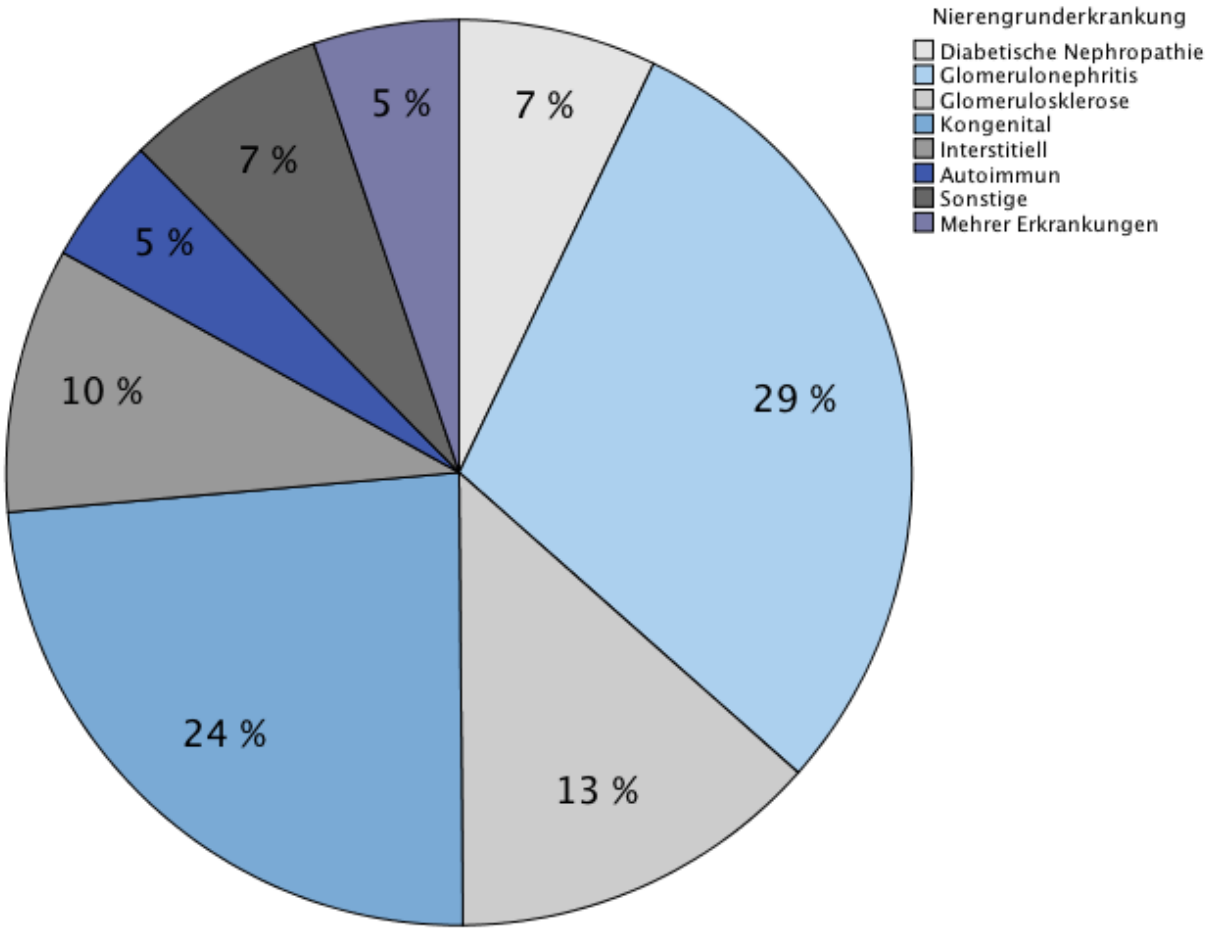

Abbildung 3.2 - Nierengrunderkrankungen: N = 748; Angaben als relative Häufigkeiten (in Prozent).

Der Anteil der Patienten, die bereits zuvor mindestens einmalig nierentransplantiert und erneut gelistet wurden, betrug 18,6 % (139 Patienten). Zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen unterschied sich der Anteil dieser Patienten teilweise deutlich (siehe Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4 - Vortransplantierte Patienten: Relativer Anteil (in Prozent) und absolute Anzahl vortransplantierter Patienten in Abhängigkeit von der renalen Grunderkrankung.

Grunderkrankung	Anzahl	Anteil vortransplantierter Patienten
Diabetische Nephropathie	53	8 %
Glomerulonephritis	221	21 %
Nephrosklerose	99	13 %
Kongenitale Erkrankungen	177	17 %
Interstitielle Nephropathie	71	24 %
systemische Autoimmunerkrankungen	34	15 %
Sonstige Erkrankungen	54	22 %
Mehrere Erkrankungen	39	26 %

3.3.2 Komorbiditäten

Neben den renalen Grunderkrankungen wurden auch, insbesondere kardiovaskulär relevante, Komorbiditäten erfasst. Über- bzw. Untergewicht als Risikofaktoren wurden anhand des BMIs dokumentiert und ihre Prävalenz in der untersuchten Kohorte ist der Tabelle 3.5 zu entnehmen. Nur 2,4 % der Patienten waren untergewichtig, dagegen litten 23,3 % der Patienten an Adipositas (Grad I-III) und 32,3 % an Präadipositas. Der mediane BMI lag insgesamt bei 25,8 kg/m^2, mit einer Spannweite von 16,6 bis 55,6 kg/m^2. Unter Berücksichtigung des Geschlechts zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (U-Wert = 55504,000; $p = 0,001$) mit einem Median von 26,9 kg/m^2 bei den Männern und 25,9 kg/m^2 bei den Frauen. Der BMI war positiv korreliert mit dem Alter (rho = 0,179; $p < 0,001$).

Tabelle 3.5 - BMI: Relative (in Prozent) und absolute Häufigkeit der Gewichtskategorien.

Kategorie	Anzahl	Relative Häufigkeit
Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²)	18	2,4 %
Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²)	311	41,9 %
Präadipositas (BMI 25,0 – 29,9 kg/m²)	240	32,3 %
Adipositas Grad I (BMI 30,0 – 34,9 kg/m²)	135	18,2 %
Adipositas Grad II (BMI 35,0 – 39,9 kg/m²)	26	3,5 %
Adipositas Grad III (BMI ≥ 40,0 kg/m²)	13	1,7 %

Die Abbildung 3.3 stellt die Verteilung des BMI's in Abhängigkeit von der der Dialyseart in Form eines Boxplots dar. Der mediane BMI bei den Hämodialysepatienten lag bei 25,7 kg/m², bei den Peritonealdialysepatienten bei 25,9 kg/m² und bei den präemptiven Patienten bei 26,0 kg/m². Daraus ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,422). Bei den Dialysepatienten war die Zeit an der Dialyse bis zur Vorstellung nicht signifikant mit dem BMI korreliert (rho = -0,061; p = 0,151).

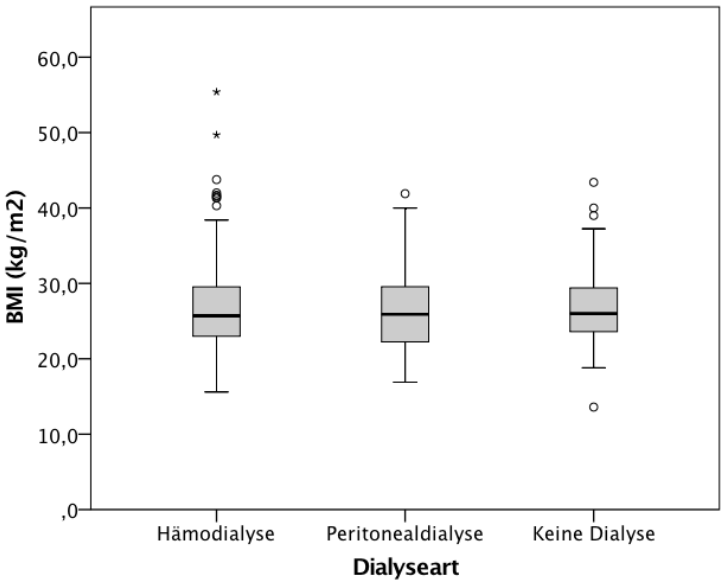

Abbildung 3.3 - BMI in Abhängigkeit von der Dialysemodalität: (Die Kreise (º) entsprechen Werten, die zwischen 1.5 und 3 Interquartilweiten außerhalb der Box liegen. Die Sterne (*) entsprechen Werten, die mehr als 3 Interquartilweiten außerhalb der Box liegen.

Die arterielle Hypertonie war mit einer Prävalenz von 93,5 % die mit Abstand häufigste Komorbidität. Die retrospektive Analyse lässt jedoch keine Aussage hinsichtlich einer Differenzierung zwischen primärer und sekundärer, im Rahmen der renalen Grunderkrankung vorkommender, Hypertonie zu. Eine dokumentierte koronare Herzkrankheit (KHK) fand sich bei 22,4 % der Patienten zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Transplantationsambulanz. 6 % der Patienten litten an einem Schlafapnoe-Syndrom. Ein Diabetes mellitus lag bei insgesamt 17,9 % der Patienten vor, davon waren 58,2 % insulinpflichtig. Die Diskrepanz des Anteils an Diabetikern zur Anzahl der diabetischen Nephropathien ist damit zu erklären, dass nicht jeder vorliegende Diabetes mellitus die Hauptursache für die Entwicklung einer fortgeschrittenen Nierenkrankheit war. Die relative Häufigkeit der genannten Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Geschlecht ist in der Tabelle 3.6 dargestellt. Dabei sind die Unterschiede zwischen den Prävalenzen von KHK (Chi^2 = 11,606, p = 0,001) und Schlafapnoe-Syndrom (Chi^2 = 12,383; p < 0,001) signifikant während sie bei Hypertonie und Diabetes mellitus keine Signifikanz erreich wird (jeweils p > 0,05).

Tabelle 3.6 - Komorbiditäten: Relative Häufigkeit (in Prozent) von Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Komorbidität	Männer	Frauen
Hypertonie	95 %	92 %
Koronare Herzkrankheit	26 %	16 %
Schlafapnoe-Syndrom	8 %	2 %
Diabetes mellitus	19 %	17 %

Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Dialysestatus ergibt sich die Verteilung in Tabelle 3.7. Bei den Männern waren 278 Patienten hämodialysepflichtig, 68 Patienten peritonealdialysepflichtig und 117 Patienten nicht dialysepflichtig. Die Prävalenz einer KHK unterschied sich in Abhängigkeit vom Dialysestatus signifikant (Chi^2 = 20,397; p < 0,001) mit der höchsten Ausprägung bei hämodialysepflichtigen Patienten. Auch bezüglich der anderen Komorbiditäten fanden sich erhöhte

Prävalenzen bei den dialysepflichtigen Kohorten, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant (jeweils p > 0,05).

Bei den Frauen hämodialysierten 167 Patientinnen, 40 Patientinnen waren an der Peritonealdialyse und 78 Patientinnen waren nicht dialysepflichtig. Auch hier war das Vorliegen einer KHK in Abhängigkeit des Dialysestatus unterschiedlich verteilt, in der Bonferroni-Korrektur aber nicht mehr signifikant (Chi^2 = 7,403; *p = 0,025*). Die Prävalenzen der übrigen Komorbiditäten unterschieden sich, wie auch bei den Männern, ebenfalls nicht signifikant (jeweils p > 0,05).

Tabelle 3.7 - Komorbiditäten und Dialysemodalität: Relative Häufigkeit (in Prozent) von Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Dialysemodalität.

Komorbidität		HD	PD	Präemptiv
Hypertonie	m	95 %	99 %	91 %
	w	92 %	95 %	90 %
Koronare Herzkrankheit	m	33 %	26 %	11 %
	w	20 %	3 %	14 %
Schlafapnoe-Syndrom	m	8 %	13 %	6 %
	w	4 %	0 %	0 %
Diabetes mellitus	m	20 %	18 %	15 %
	w	19 %	5 %	17 %

3.3.3 Medikation

Die Medikation zum Zeitpunkt der Vorstellung wurde insgesamt bei 737 (98,5 %) der Patienten dokumentiert. Im Folgenden wird die Einnahmehäufigkeit der Medikamente in Abhängigkeit vom jeweiligen Dialysestatus dargestellt.

Dabei zeigte sich bezüglich der antihypertensiven Medikation (siehe Tabelle 3.8), dass die 5 Erstlinientherapeutika, unabhängig von der Dialysemodalität, in einer hohen Frequenz eingenommen wurden. Allerdings fällt auf, dass Betablocker bei den dialysepflichtigen Patienten häufiger eingenommen wurden als bei den präemptiven Patienten (Chi^2 = 21,680; p < 0,001), während AT1-Rezeptor-Blocker bei

Hämodialysepatienten mit 29 % deutlich seltener eingenommen wurden als in den anderen beiden Gruppen mit einem signifikanten Unterschied im Vergleich zur Gruppe der PD-Patienten (Chi^2 = 12,269; p = 0,002). ACE-Hemmer, Calciumkanal-Blocker und Diuretika wurden in allen Gruppen in einer vergleichbaren Häufigkeit eingenommen (p > 0,05). Nur 16 Patienten (2,3 %) mit einer diagnostizierten Hypertonie nahmen keine Antihypertensiva ein. Betrachtet man, unabhängig vom Vorliegen einer Hypertonie, die Gruppe aller dialysepflichtigen Patienten, so waren es ebenfalls nur 23 von 640 Patienten (3,6 %), die kein blutdrucksenkendes Mittel einnahmen.

Tabelle 3.8 - Antihypertensiva: Einnahmefrequenz (in Prozent) der Antihypertensiva in Abhängigkeit vom Dialysestatus.

Dialyseart		Betablocker	ACE-Hemmer	AT1-Blocker	Ca-Blocker	Diuretika
HD	N	440	440	440	440	440
	Einnahme	72 %	45 %	29 %	53 %	69 %
PD	N	107	107	107	107	107
	Einnahme	69 %	40 %	46 %	64 %	75 %
Präemptiv	N	192	192	192	192	192
	Einnahme	53 %	43 %	38 %	64 %	64 %
Gesamt	N	739	739	739	739	739
	Einnahme	67 %	43 %	34 %	58 %	68 %

Die Verteilung der Einnahmehäufigkeit metabolisch wirkender Medikamente wird in Tabelle 3.9 dargestellt. Harnsäure senkende Medikamente wurden hierbei in der Gruppe der nicht dialysepflichtigen Patienten häufiger (42 %) eingenommen als in der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten (22 %) (Chi^2 = 29,160; p < 0,001). Lipidsenker wurden in allen Gruppen von etwa einem Drittel der Patienten eingenommen ohne signifikanten Unterschied (p = 0,144). Die Einnahmefrequenz von oralen Antidiabetika war mit 1-2 % in allen Gruppen sehr gering (p = 0,760), während Insulin mit 12 % am häufigsten von hämodialysepflichtigen Patienten

eingenommen wurde, jedoch ohne signifikanten Unterschied zu den anderen Gruppen (p = 0,157).

Tabelle 3.9 - Metabolisch wirkende Medikamente: Einnahmefrequenz (in Prozent) metabolisch wirkender Medikamente in Abhängigkeit vom Dialysestatus.

Dialyseart		Harnsäure-senker	Lipidsenker	orale Antidiabetika	Insulin
HD	N	440	440	440	446
	Einnahme	22 %	32 %	2 %	12 %
PD	N	107	107	107	108
	Einnahme	22 %	34 %	2 %	9 %
Präemptiv	N	192	192	192	195
	Einnahme	42 %	40 %	1 %	7 %
Gesamt	N	739	739	739	749
	Einnahme	27 %	34 %	2 %	10 %

Weitere untersuchte Medikamente waren Erythropoietin und Bikarbonat (s. Tablle 3.10). Dabei wurde Erythropoietin deutlich häufiger von den dialysepflichtigen Patienten eingenommen als von der Gruppe der Nicht-Dialysepflichtigen (Chi^2 = 51,199; p < 0,001). Genau andersherum verhielt es sich bei der Einnahme von Bikarbonat, hier war die Einnahmefrequenz in der Gruppe der präemptiven Patienten wesentlich höher als in den anderen beiden Gruppen (Chi^2 = 90,506; p < 0,001).

Tabelle 3.10 - Erythropoietin und Bikarbonat: Einnahmefrequenz (in Prozent) von Erythropoietin und Bikarbonat.

Dialyseart		Erythropoietin	Bikarbonat
HD	N	440	438
	Einnahme	69 %	31 %
PD	N	107	105
	Einnahme	70 %	37 %
Präemptiv	N	192	188
	Einnahme	40 %	72 %
Gesamt	N	739	731
	Einnahme	61 %	42 %

3.4 Biochemische Risikofaktoren

Die Tabellen 3.11 gibt einen Überblick über die wichtigsten erhobenen Laborwerte, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Tabelle 3.11 - Laborwerte zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Erhebung: Deskriptive Verteilung erhobener Laborwerte zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Laborwerterhebung in Abhängigkeit vom Geschlecht. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Erhebungen wurden fett geschrieben.

Laborwerte		N	Median (IQR)	N	Median (IQR)	p
		Erste Laborerhebung		Zweite Laborerhebung		
Harnsäure (mg/dl)	m	390	7,0 (6,1-8,1)	237	6,7 (5,7-7,6)	**<0,001***
	w	233	6,6 (5,7-7,6)	134	6,45 (5,6-7,4)	0,758
Hämoglobin (g/dl)	m	432	11,4 (10,6-12,3)	278	11,6 (10,8-12,8)	0,116
	w	264	11,2 (10,3-12,1)	160	11,3 (10,2-12,3)	0,435
Albumin (g/l)	m	239	39,8 (35,5-42,8)	164	39,6 (36,3-42,7)	0,928
	w	149	39,0 (36,0-41,1)	103	39,0 (36,4-41,1)	0,361
CRP (mg/l)	m	309	4,9 (4,9-8,0)	189	4,9 (4,9-8,3)	0,763
	w	177	4,9 (4,9-7,4)	122	4,9 (4,9-13,0)	0,064
Cholesterin (mg/dl)	m	320	184,0 (153,0-213,8)	173	171,0 (146,0-203,5)	**0,020****
	w	184	197,0 (165,8-237,3)	111	191,0 (167,0-227,0)	0,998
HDL-Chol. (mg/dl)	m	216	40,0 (32,0-49,0)	124	38,7 (32,0-45,0)	0,269
	w	122	52,0 (39,8-64,3)	82	45,0 (39,0-61,50)	0,094
LDL-Chol. (mg/dl)	m	211	105,0 (81,0-133,0)	126	99,5 (73,8-133,3)	0,558
	w	127	117,0 (87,0-143,0)	85	109,0 (85,5-134,0)	0,405
Triglyzeride (mg/dl)	m	312	177,0 (116,0-258,0)	166	174,5 (117,0-248,5)	0,881
	w	170	148,5 (109,8-223,3)	105	159,0 (123,0-211,5)	0,073

* z = -3,760

** z = -2,328

Eine detailliertere Betrachtung der o.g. biochemischen Parameter findet in den folgenden Abschnitten statt. Es wird jeweils zunächst die Verteilung des Parameters in der untersuchten Kohorte dargestellt und anschließend ein Überblick über mögliche Zusammenhänge zur Medikation, anderen Laborwerten und klinischen Gesichtspunkten gegeben.

3.4.1 Harnsäure

3.4.1.1 Verteilung der Harnsäurewerte

Die Abbildungen 3.4 bis 3.6 geben die Verteilung der Harnsäurewerte zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten, sowie getrennt nach Geschlecht, wieder.

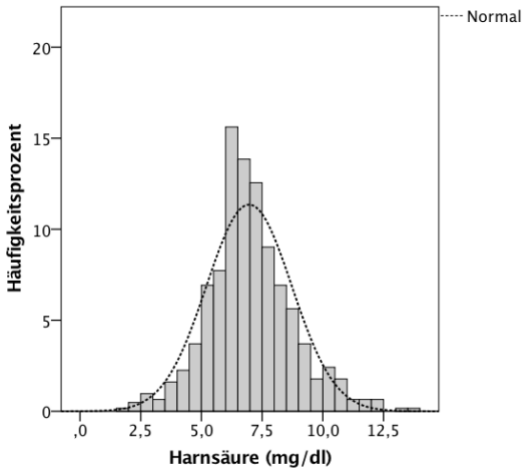

Abbildung 3.4 - Histogramm Harnsäure: Verteilung der Harnsäurewerte zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten (N = 623).

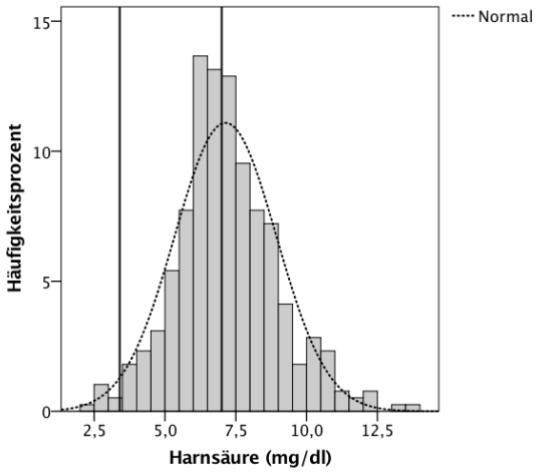

Abbildung 3.6 - Histogramm Harnsäure Frauen: Verteilung der Harnsäurewerte (Zielbereich 2,4 bis 5,7 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen (N = 233).

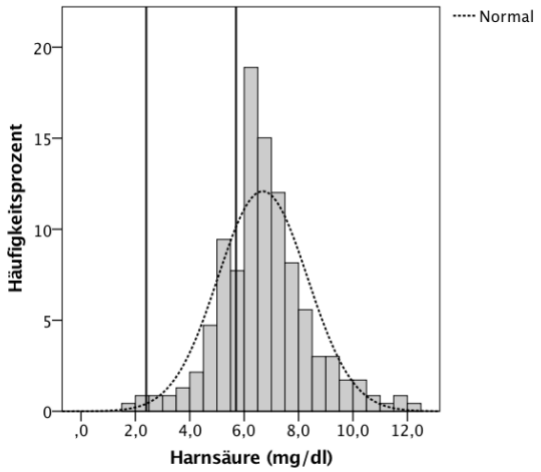

Abbildung 3.5 - Histogramm Harnsäure Männer: Verteilung der Harnsäurewerte (Zielbereich 3,4 bis 7,0 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern (N = 390).

Unter Berücksichtigung der Tabelle 3.11 ist zu erkennen, dass die Harnsäurewerte bei den Männern im Median höher waren (7,0 mg/dl (m) vs. 6,6 mg/dl (w); U = 38148,000; $p < 0,001$). Aus den Histogrammen (vgl. Abbildung 3.4 bis 3.6) ist zu entnehmen, dass die Harnsäurewerte visuell annähernd einer Normalverteilung entsprechen, im Kolmogorov-Smirnov-Test ist dieses Kriterium jedoch nicht gegeben. In den Abbildungen 3.5 und 3.6 sind zusätzlich die geschlechtsabhängigen Grenzwerte für Harnsäure im Serum visualisiert worden. Hieraus ergibt sich, dass bei beiden Geschlechtern viele Patienten erhöhte Harnsäurewerte aufwiesen (vgl. Abbildungen 3.7 und 3.8). So wiesen 74,7 % der Frauen (s. Abbildung 3.7) und 48,7 % der Männer (s. Abbildung 3.8) eine Hyperurikämie auf.

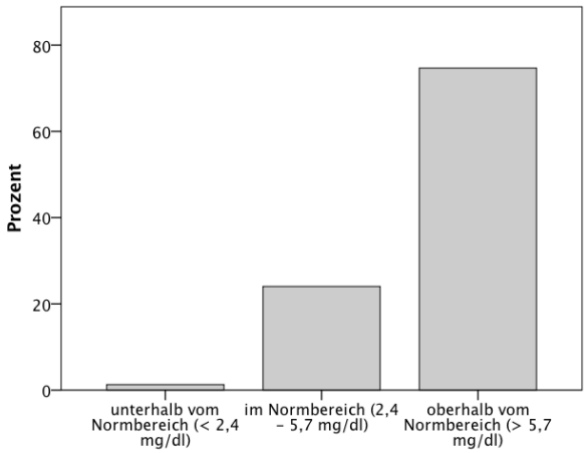

Abbildung 3.7 - Harnsäurebereiche Frauen: Relative Häufigkeit der einzelnen Harnsäurebereiche zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen.

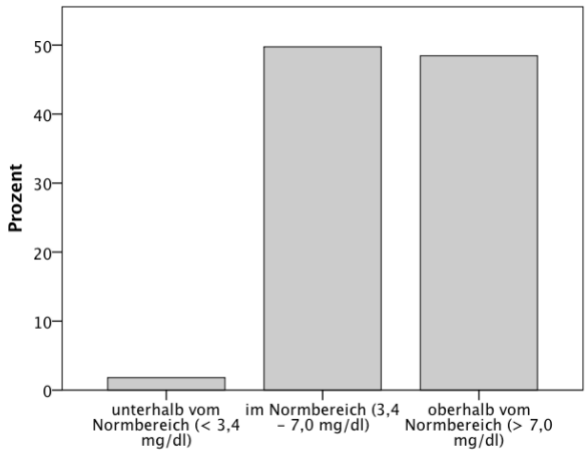

Abbildung 3.8 - Harnsäurebereiche Männer: Relative Häufigkeit der einzelnen Harnsäurebereiche zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern.

3.4.1.2 Einnahme harnsäuresenkender Medikation

Von den Männern nahmen zum Zeitpunkt der Vorstellung insgesamt 32 % eine harnsäuresenkende medikamentöse Therapie ein. Untersucht man den Anteil der Männer, die eine solche Therapie einnahmen, in Abhängigkeit von ihrem Harnsäurespiegel, so ergibt sich folgende Verteilung:

Harnsäure unterhalb vom Normbereich (7 Pat.): 43 % nahmen einen Harnsäuresenker.

Harnsäure im Normbereich (191 Pat.): 39 % nahmen einen Harnsäuresenker.

Harnsäure oberhalb vom Normbereich (189 Pat.): 25 % nahmen einen Harnsäuresenker.

Bei den Frauen nahmen insgesamt 21 % einen Harnsäuresenker ein. Hier ergibt sich in Abhängigkeit vom Harnsäurespiegel folgendes Verteilungsmuster:

Harnsäure unterhalb vom Normbereich (2 Pat.): 50 % nahmen einen Harnsäuresenker.

Harnsäure im Normbereich (55 Pat.): 22 % nahmen einen Harnsäuresenker.

Harnsäure oberhalb vom Normbereich (171 Pat.): 21 % nahmen einen Harnsäuresenker.

Somit zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine geringe Einnahmeprävalenz harnsäuresenkender Medikation unter den Patienten mit einer Hyperurikämie (etwa 1/4 bei den Männern und 1/5 bei den Frauen).

3.4.1.3 Zusammenhänge der Dialysemodalität mit den Harnsäurespiegeln

Von den präemptiven Patienten nahmen 43 % einen Harnsäuresenker ein, verglichen dazu nur 23 % bei den dialysepflichtigen Patienten (siehe Tabelle 3.12). Dennoch waren die Harnsäurespiegel im Median in der Gruppe der präemptiven Patienten signifikant höher als in den dialysepflichtigen Gruppen (U-Wert = 26477,000; $p < 0,001$). Der Anteil an Patienten mit einer Hyperurikämie war in der nicht dialysepflichtigen Gruppe ebenfalls deutlich höher (64,4 % bei den Männern; 87,9 % bei den Frauen).

Tabelle 3.12 - Harnsäurespiegel und Harnsäuresenker: Harnsäurespiegel (als Median), Prävalenz einer Hyperurikämie (abhängig vom Geschlecht) und prozentuale Einnahme eines Harnsäuresenkers in Abhängigkeit von der Dialyseart.

Dialyseart	N	Harnsäure (Median)	Prävalenz Hyperurikämie	Harnsäuresenker (prozentuale Einnahme)
HD	365	6,7 mg/dl	m: 45 %; w: 69,8 %	23 %
PD	84	6,4 mg/dl	m: 33,9 %; w: 67,9 %	23 %
Präemptiv	166	7,3 mg/dl	m: 64,4 %; w: 87,9 %	43 %

3.4.1.4 Harnsäure und Komorbiditäten

Hinsichtlich der Auswirkung der Harnsäurespiegel auf die Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit ergab sich keine erhöhte Prävalenz dieser Komorbidität bei Vorliegen einer Hyperurikämie (vgl. Abbildungen 3.9 und 3.10). Die Prävalenz einer Hypertonie war ebenfalls unabhängig vom Harnsäurespiegel (bei Männern: $p = 0,637$; bei Frauen: $p = 0,448$).

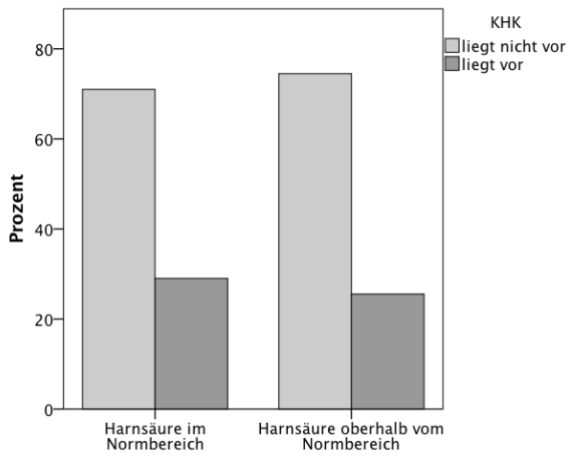

Abbildung 3.9: Prävalenz einer KHK in Abhängigkeit vom Harnsäurespiegel bei Männern.

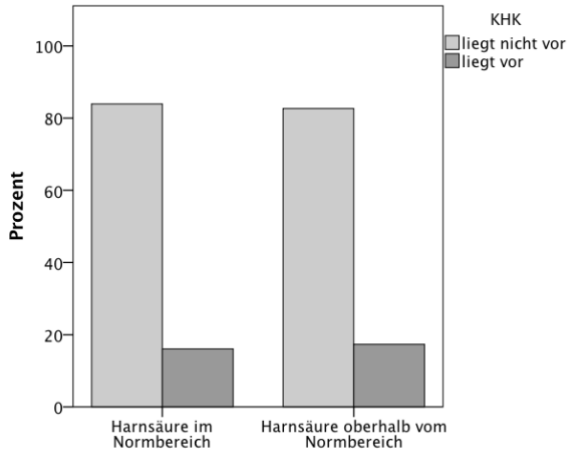

Abbildung 3.10: Prävalenz einer KHK in Abhängigkeit vom Harnsäurespiegel bei Frauen.

Bezüglich des Zusammenhangs der Harnsäurespiegel mit dem BMI zeigte sich eine positive Korrelation (vgl. Abbildungen 3.11 und 3.12), jedoch nur signifikant bei den Männern (rho = 0,162; p = 0,001). Die Verteilung der Harnsäurespiegel bei allen Patienten in Abhängigkeit vom BMI-Bereich wird in der Tabelle 3.13 dargestellt.

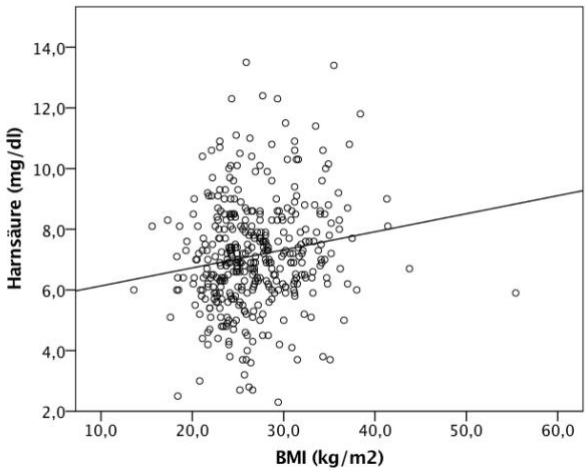

Abbildung 3.11: Korrelation zwischen Harnsäure und dem BMI bei Männern.

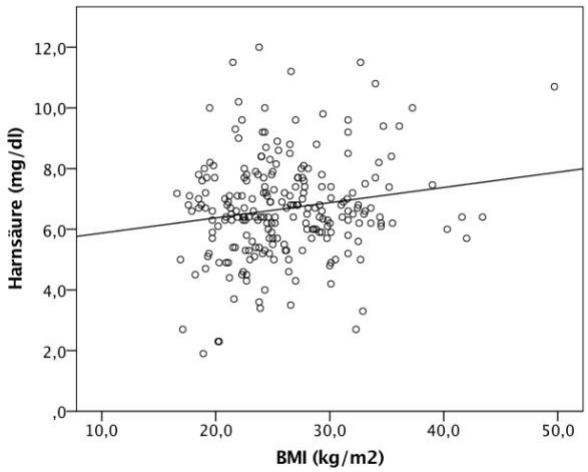

Abbildung 3.12: Korrelation zwischen Harnsäure und dem BMI bei Frauen.

Tabelle 3.13 - Harnsäurespiegel und BMI: Harnsäurespiegel (als Median und IQR) in Abhängigkeit von den BMI-Bereichen bei allen Patienten.

BMI-Bereiche	N	Harnsäurespiegel
Untergewicht	15	6,4 mg/dl (IQR: 5,0-7,1)
Normalgewicht	257	6,7 mg/dl (IQR: 5,7-7,8)
Übergewicht	200	6,9 mg/dl (IQR: 6,0-7,9)
Adipositas Grad I	117	6,9 mg/dl (IQR: 6,2-8,4)
Adipositas Grad II	22	7,9 mg/dl (IQR: 5,6-9,3)
Adipositas Grad III	9	6,4 mg/dl (IQR: 6,0-8,6)

Eine negative Korrelation mit dem Alter als möglichem Confounder fand sich zwar, diese zeigte jedoch nur einen schwachen Effekt (rho = -0,093; p = 0,021), vgl. Abbildung 3.13

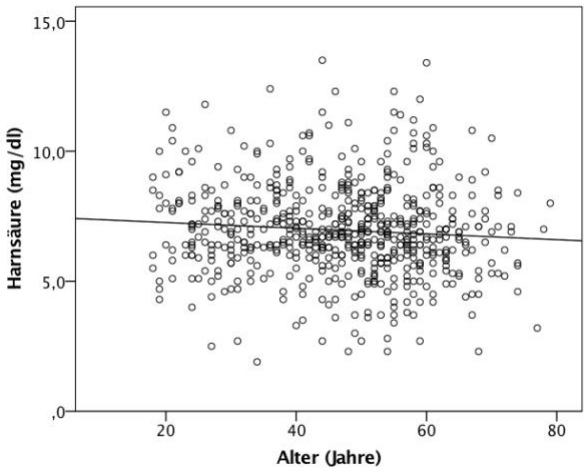

Abbildung 3.13: Korrelation zwischen Harnsäure und dem Alter bei allen Patienten.

3.1.4.5 Zusammenhänge zwischen Harnsäure und weiteren biochemischen Parametern

Signifikante Korrelationen fanden sich mit Faktoren, welche ebenso wie die Harnsäure zum metabolischen System gehören und einen Eindruck vom nutritiven Status des Patienten geben könnten.

So war Harnsäure positiv korreliert mit Albumin (rho = 0,169: p = 0,002), vgl. Abbildung 3.14. Eine negative Korrelation gab es hingegen zwischen Harnsäure und HDL-Cholesterin (vgl. Abbildung 3.15), wobei dieser Zusammenhang bei männlichen (rho = -0,169; p = 0,019), nicht aber bei weiblichen Patienten (rho = -0,048; p = 0,617) statistisch signifikant war.

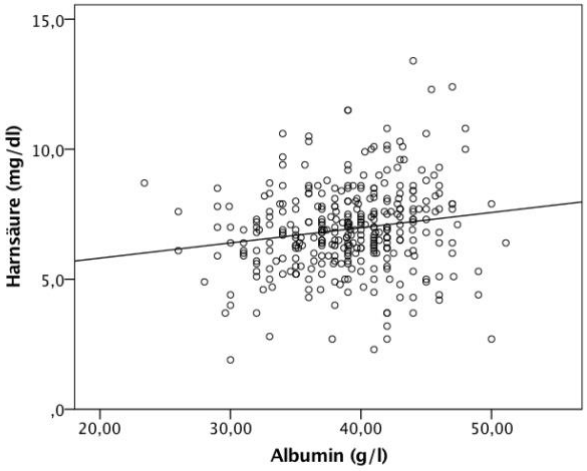

Abbildung 3.14: Korrelation zwischen Harnsäure und Albumin bei allen Patienten.

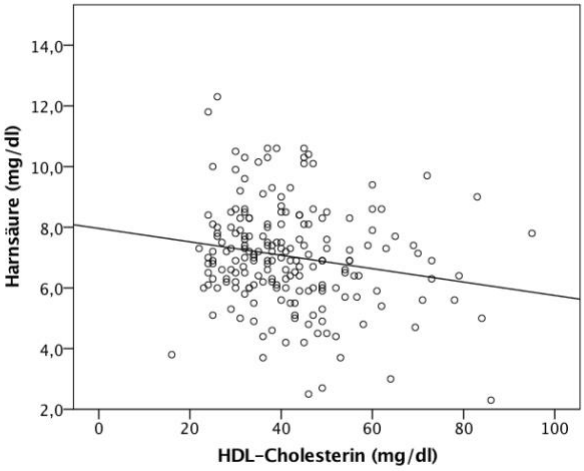

Abbildung 3.15: Korrelation zwischen Harnsäure und HDL-Cholesterin bei Männern.

3.1.4.6 Harnsäurewerte im weiteren Verlauf

Zum Zeitpunkt der zweiten Laborwerterhebung fanden sich insgesamt etwas niedrigere Werte im Vergleich zur ersten Erhebung. Diesmal lag der Median bei den Männern (N = 239) bei 6,7 mg/dl (erste Erhebung: 7,0 mg/dl) und bei den Frauen (N = 134) bei 6,5 mg/dl (erste Erhebung: 6,6 mg/dl). Dabei war der Unterschied bei den Männern signifikant, bei den Frauen hingegen nicht (vgl. Tabelle 3.11). Ohne Unterteilung nach Geschlecht waren bei insgesamt 327 Patienten, von welchen sowohl Harnsäurewerte zum Zeitpunkt der ersten, als auch der zweiten Laborwerterhebung vorlagen, die Harnsäurewerte bei der zweiten Erhebung signifikant niedriger (z = -3,345; p = 0,001). Zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung hatten dabei 41,4 % der Männer und 70,9 % der Frauen eine Hyperurikämie, damit waren die Prävalenzen etwas geringer als im Vergleich zur ersten Erhebung.

3.4.2 Hämoglobin, Albumin und ihr Zusammenhang mit dem C-reaktiven Protein

3.4.2.1 Verteilung von Hämoglobin und Albumin

Die Abbildungen 3.16 bis 3.18 geben die Verteilung der Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten, sowie getrennt nach Geschlecht, wieder.

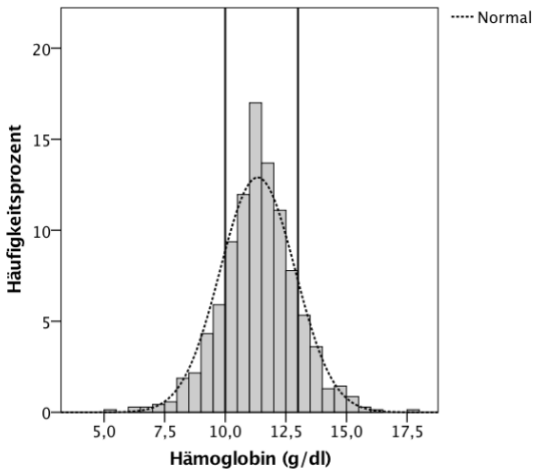

Abbildung 3.16 - Histogramm Hämoglobin: Verteilung der Hämoglobinwerte (Zielbereich 10,0 bis 13,0 g/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten (N = 696).

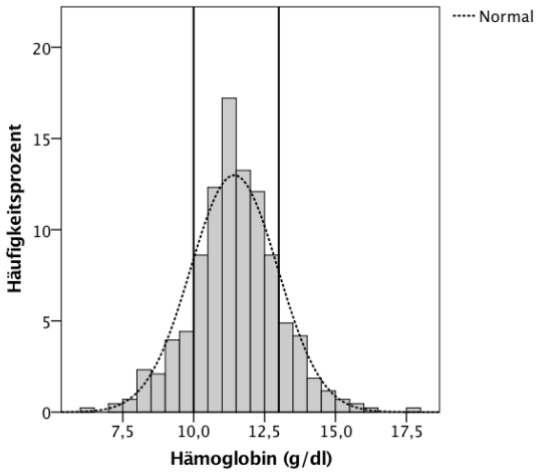

Abbildung 3.17 - Histogramm Hämoglobin Männer: Verteilung der Hämoglobinwerte (Zielbereich 10,0 bis 13,0 g/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern (N = 432).

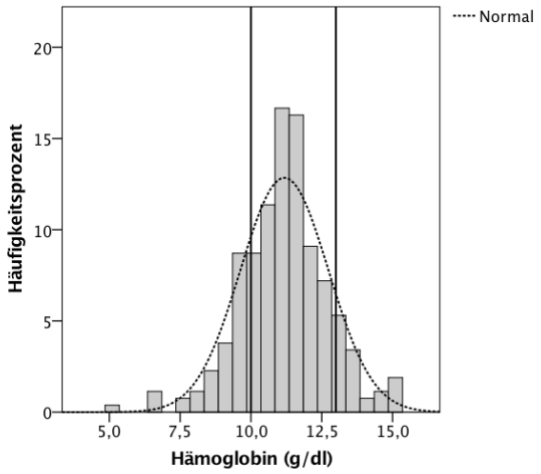

Abbildung 3.18 - Histogramm Hämoglobin Frauen: Verteilung der Hämoglobinwerte (Zielbereich 10,0 bis 13,0 g/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen (N = 264).

Die Abbildungen 3.19 bis 3.21 geben die Verteilung der Albuminwerte zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten, sowie getrennt nach Geschlecht, wieder.

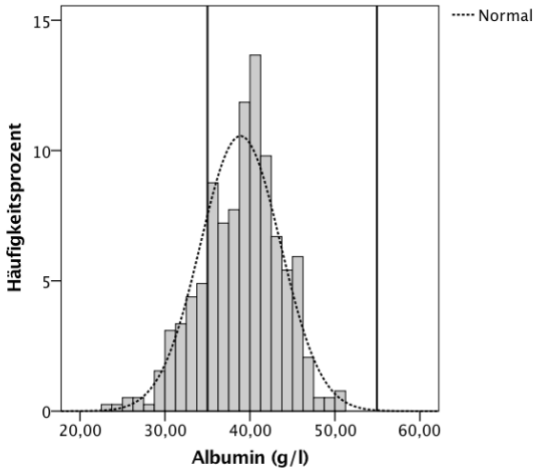

Abbildung 3.19 - Histogramm Albumin: Verteilung der Albuminwerte (Zielbereich 35,0 bis 55,0 g/l) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten (N = 388).

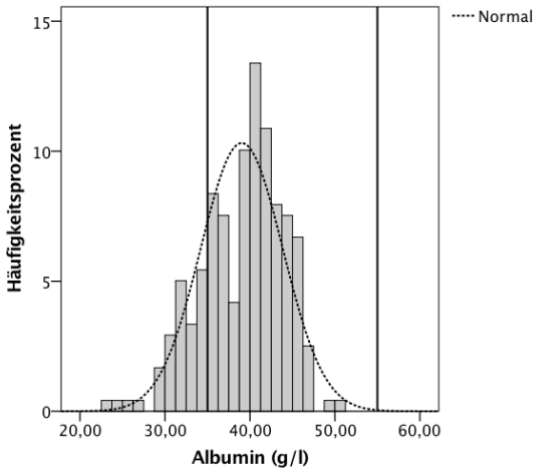

Abbildung 3.20 - Histogramm Albumin Männer: Verteilung der Albuminwerte (Zielbereich 35,0 bis 55,0 g/l) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern (N = 239).

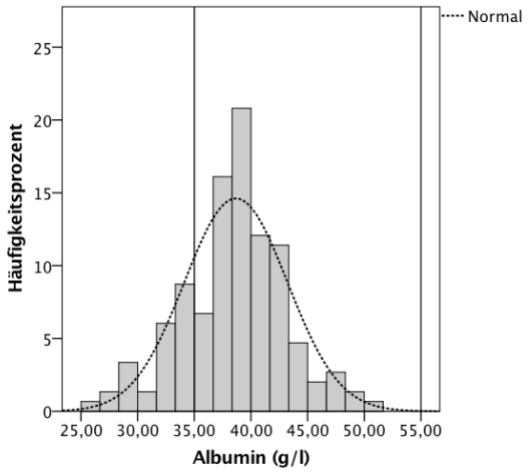

Abbildung 3.21 - Histogramm Albumin Frauen: Verteilung der Albuminwerte (Zielbereich 35,0 bis 55,0 g/l) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen (N = 149).

Wie aus den vorherigen Abbildungen und der Tabelle 3.11 hervorgeht, gibt es sowohl zwischen den Hämoglobin- als auch zwischen den Albuminwerten keine Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern (Median bei Hämoglobin: 11,4 g/dl, Hkt. 34,2 % (m) vs. 11,2 g/dl, Hkt. 33,9 % (w); Median bei Albumin: 39,8 g/l (m) vs. 39,0 g/l (w)).

Auch diese beiden Laborparameter sind auf der Grundlage des Kolmogorov-Smirnov-Testes nicht normalverteilt. Betrachtet man nun zunächst die Verteilung der Hämoglobinwerte genauer und legt einen Zielkorridor von 10,0 bis 13,0 g/dl fest, so lagen insgesamt 15,9 % der Patienten unterhalb des unteren Normwertes. Bezüglich des Geschlechts waren Frauen mit 18,9 % häufiger von einer deutlichen Anämie (< 10 g/dl) betroffen als Männer mit 14,1 % (vgl. Abbildung 3.22 und 3.23), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

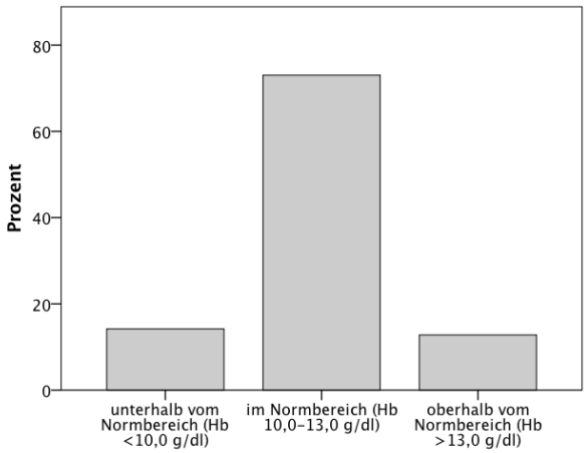

Abbildung 3.22 - Hämoglobinbereiche Männer: Relative Häufigkeit der einzelnen Hämoglobinbereiche zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern.

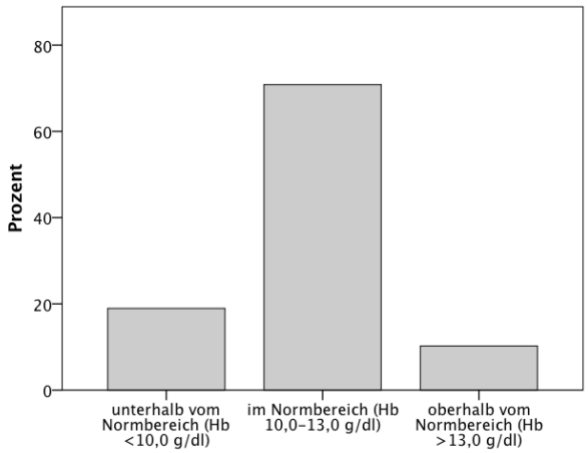

Abbildung 3.23 - Hämoglobinbereiche Frauen: Relative Häufigkeit der einzelnen Hämoglobinbereiche zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen.

Im Fall des Albumins lagen bei beiden Geschlechtern ungefähr ein Fünftel der Patienten unterhalb des Normbereichs (Männer: 20,1 % vs. Frauen: 17,4 %), vgl. Abbildung 3.24 und 3.25. Der Unterschied war nicht signifikant ($p > 0,05$).

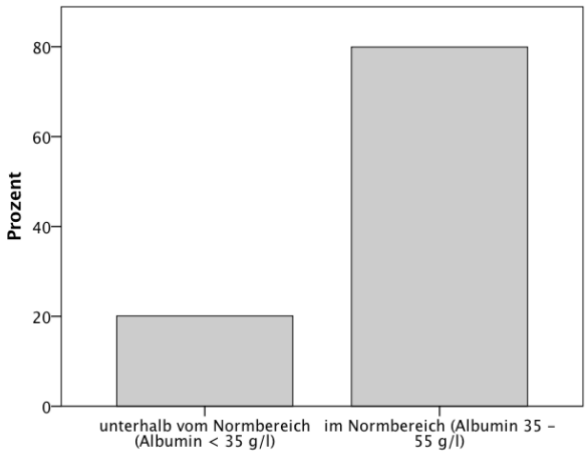

Abbildung 3.24 - Albuminbereiche Männern: Relative Häufigkeit der einzelnen Albuminbereiche zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern.

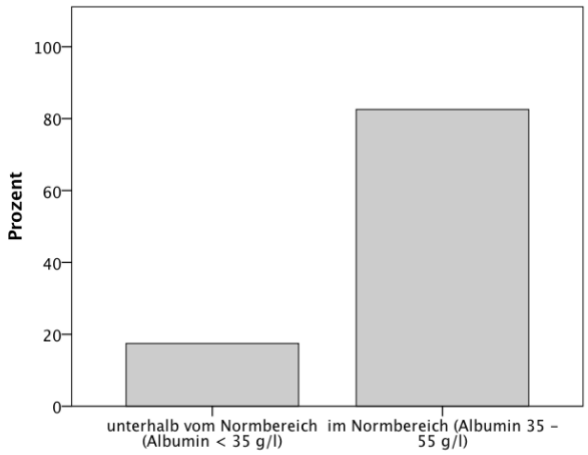

Abbildung 3.25 - Albuminbereiche Frauen: Relative Häufigkeit der einzelnen Albuminbereiche zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen.

3.4.2.2 Therapie mit Erythropoietin

Insgesamt 61 % der Patienten nahmen Erythropoietin (EPO) ein. Die Tabelle 3.14 stellt die Einnahmefrequenz in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert dar. Daraus ist zu entnehmen, dass auf der einen Seite 25 % der Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 10,0 g/dl kein Erythropoietin einnehmen und auf der anderen Seite allerdings auch 42 % der Patienten mit einem Hämoglobinwert über 13,0 g/dl Erythropoietin bekommen.

Tabelle 3.14 - Erythropoietineinnahme: Einnahmefrequenz von Erythropoietin in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert.

Hämoglobinbereich (N)	Einnahme EPO
< 10,0 g/dl (108)	75 %
10,0 bis 13,0 g/dl (501)	62 %
> 13,0 g/dl (78)	42 %

3.4.2.3 Zusammenhänge der Hämoglobin- und Albuminwerte mit der Dialysemodalität

Die Ausprägung der Hämoglobin- und Albuminwerte in Abhängigkeit von der Dialysemodalität ist den Tabellen 3.15 und 3.16 zu entnehmen. Die Tabelle 3.15 zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des medianen Hämoglobinwertes zwischen den verschiedenen Dialysegruppen. Es ist jedoch zu erkennen, dass die Einnahmehäufigkeit von Erythropoietin in der Gruppe der präemptiven Patienten deutlich geringer ist als bei den dialysepflichtigen Patienten.

Tabelle 3.15 - Dialyseart und Erythropoietineinnahme: Hämoglobinwerte und Einnahmefrequenz von Erythropoietin in Abhängigkeit von der Dialyseart.

Dialyseart (N)	Einnahme EPO	Hämoglobin (Median)
Hämodialyse (416)	69 %	11,3 g/dl
Peritonealdialyse (97)	70 %	11,5 g/dl
Präemptiv (183)	40 %	11,4 g/dl

Die medianen Albuminwerte unterscheiden sich, auch nach der Bonferroni-Korrektur, signifikant zwischen HD- und PD-Patienten (U-Wert = 6365,500; p = 0,012) sowie zischen PD- und präemptiven Patienten (U-Wert = 1245,500; p < 0,001). Zwischen HD- und präemptiven Patienten ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied (p = 0,051) (vgl. Tabelle 3.16).

Tabelle 3.16: Abhängigkeit der Albuminwerte von der Dialyseart.

Dialyseart (N)	Albumin (Median)
Hämodialyse (261)	39,0 g/l
Peritonealdialyse (61)	37,8 g/l
Präemptiv (66)	41,0 g/l

3.4.2.4 Hämoglobin, Albumin und Komorbiditäten

Eine Anämie war nicht häufiger mit einer koronaren Herzkrankheit assoziiert als ein Hämoglobinwert im Zielbereich (p = 0,741), vgl. Abbildung 3.26.

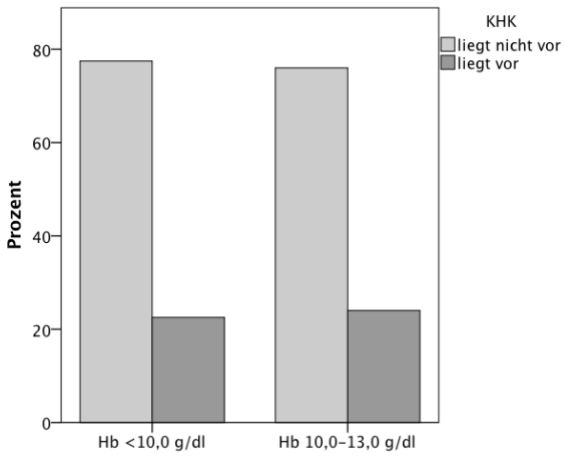

Abbildung 3.26: Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert.

Es fand sich ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation (p = 0,666) zwischen Albumin und dem BMI als möglichem Indikator des nutritiven Status der Patienten.

Die Albuminwerte waren jedoch, im Gegensatz zu Hämoglobin (p = 0,059), negativ korreliert mit dem Alter (rho = -0,147; p = 0,004), vgl. Abbildung 3.27.

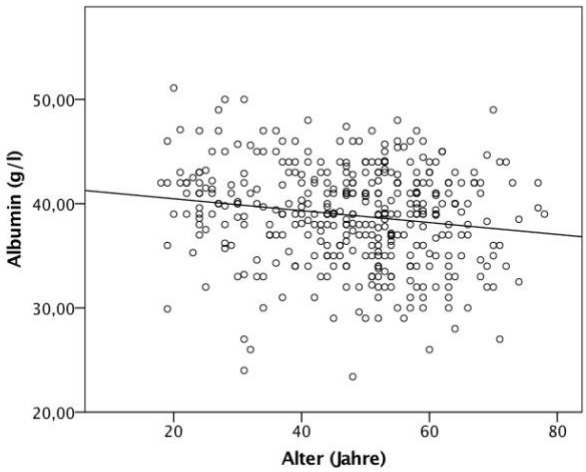

Abbildung 3.27: Korrelation zwischen Albumin und dem Alter bei allen Patienten.

3.4.2.5 Zusammenhänge zwischen Hämoglobin, Albumin und weiteren biochemischen Faktoren

Ein Eisenmangel als mögliche Ursache für eine Anämie lag bei der Mehrzahl der Patienten nicht vor, so lagen die Ferritinwerte im Median mit 305 µg/l (m) bzw. 244 µg/l (w) jeweils im Zielbereich von etwa 200 bis 500 µg/l bei dialysepflichtigen Patienten. Bei der Gruppe mit einem Hämoglobin von unter 10 g/dl lagen die Ferritinwerte im Median bei den Männern sogar bei 340 µg/l, bei den Frauen hingegen bei 204,9 µg/l. Eine negative Korrelation ergab sich zwischen Hämoglobin und Parathormon (rho = -0,098; p = 0,020), vgl. Abbildung 3.28. Zusätzlich zu der bereits aufgeführten Korrelation zwischen Harnsäure und Albumin fand sich neben einer Korrelation mit CRP und Hämoglobin, auf die im nächsten Abschnitt weiter eingegangen wird, keine weitere Korrelation zwischen Albumin und anderen untersuchten biochemischen Parametern.

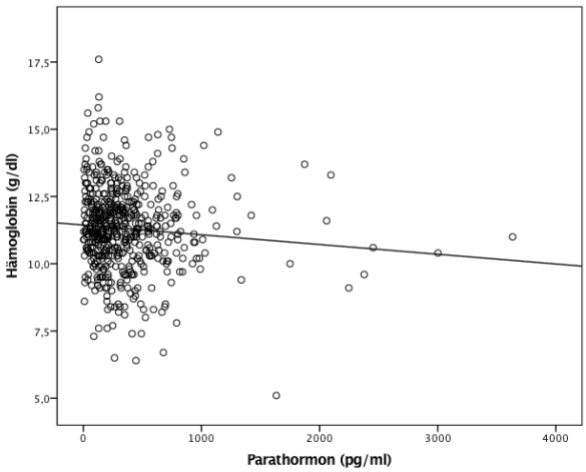

Abbildung 3.28: Korrelation zwischen Hämoglobin und Parathormon bei allen Patienten.

3.4.2.6 Inflammation und ihr Zusammenhang mit Hämoglobin, Albumin und weiteren Faktoren

Für die Werte und Berechnungen des C-reaktiven Proteins (CRP) als Ausdruck für das Vorliegen eines inflammatorischen Geschehens gibt es die Besonderheit, dass die Werte im Falle eines negativen Ergebnisses als < 5 mg/l vom Labor angegeben wurden und somit quantitative Berechnungen mit diesem Anteil nicht möglich waren. Daher wurden alle negativen CRP-Werte auf den Wert 4,9 mg/l gesetzt. Erhöhte CRP-Werte wurden definiert als ein Wert von ≥ 5,0 mg/l.

Im Rahmen der ersten Laborwerterhebung wurden CRP-Werte bei 486 der Patienten erfasst. Von diesen wiesen insgesamt 37,2 % (N = 181 Patienten) erhöhte Spiegel auf. 20 % der Patienten wiesen Werte von > 10,0 mg/l auf.

Die Tabelle 3.17 zeigt die Prävalenz von erhöhten CRP-Serumspiegeln in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Dialysepflichtigkeit. Es besteht ein signifikanter Unterschied (Chi^2 = 4,928; p = 0,026) zwischen dialysepflichtigen Patienten (beinhaltet peritoneal- als auch hämodialysepflichtige Patienten) sowie nicht dialysepflichtigen Patienten. Zwischen den Dialysemodalitäten ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 3.17 - Inflammation und Dialyseart: Prävalenz von erhöhten CRP-Spiegeln in Abhängigkeit von der Dialyseart.

Dialyseart (N)	CRP-Erhöhung
Hämodialyse (282)	39 %
Peritonealdialyse (77)	43 %
Keine Dialyse (127	29 %

Zwischen den CRP-Serumspiegeln und denen von Hämoglobin und Albumin bestanden signifikante Korrelationen, (rho = -0,134, p = 0,003 bei Hämoglobin; rho = -0,121, *p = 0,036* bei Albumin). Den Einfluss eines stärker erhöhten CRPs (Grenzwert bei 10,0 mg/l) auf die Hämoglobin- und Albuminspiegel zeigen die Tabellen 3.18 und 3.19.

Tabelle 3.18: Hämoglobinwerte in Abhängigkeit vom CRP-Wert (U-Wert = 13664,000; p < 0,001).

CRP (N)	Hämoglobin (Median)
≤ 10,0 mg/l (380)	11,4 g/dl
> 10,0 mg/l (97)	10,9 g/dl

Tabelle 3.19: Albuminwerte in Abhängigkeit vom CRP-Wert (U-Wert = 5571,500; p = 0,017).

CRP (N)	Albumin (Median)
≤ 10,0 mg/l (245)	39,0 g/l
> 10,0 mg/l (57)	37,5 g/dl

In den Abbildungen 3.29 und 3.30 wird die Ausprägung der Hämoglobin- bzw. Albuminwerte gegen das Vorliegen einer deutlichen CRP-Erhöhung (> 10,0 mg/l) aufgetragen. Es zeigen sich bei beiden Parametern deutliche Unterschiede bezüglich der Verteilung in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel (Hämoglobin: Chi^2 = 33,276; p < 0,001; Albumin: Chi^2 = 5,421; p = 0,020).

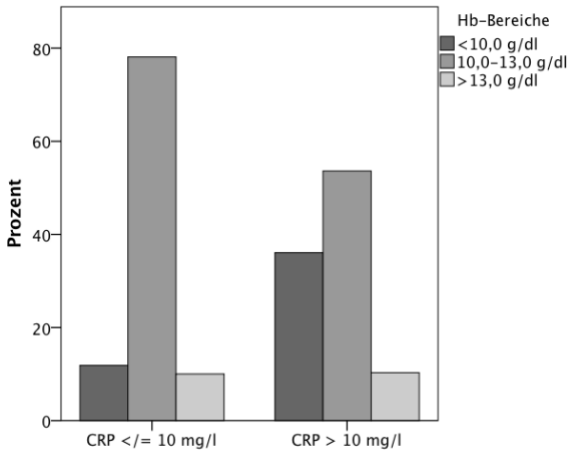

Abbildung 3.29: Verteilung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel.

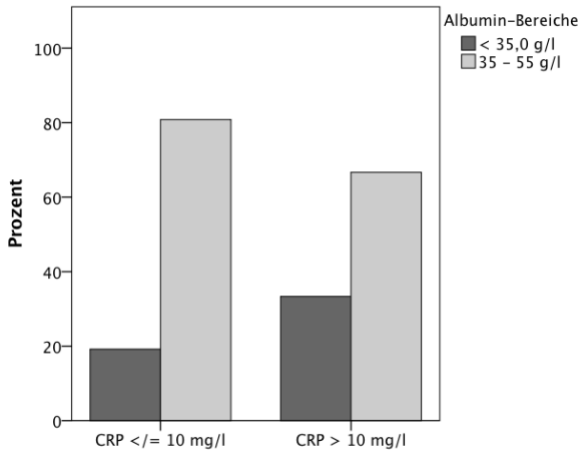

Abbildung 3.30: Verteilung der Albuminwerte in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel.

Neben den aufgeführten Zusammenhängen mit den Albumin- und Hämoglobinwerten fand sich auch eine positive Korrelation (rho = 0,145; p = 0,001) mit dem Body-Mass-Index. Die Tabelle 3.20 gibt die prozentuale Verteilung erhöhter CRP-Spiegel in Abhängigkeit vom BMI wieder. Es ist zu erkennen, dass beim Vorliegen einer Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) die Prävalenz erhöhter CRP-Werte deutlich zunimmt (CRP erhöht: Chi^2 = 20,662; p = 0,001; CRP > 10,0 mg/l: Chi^2 = 13,701; p = 0,018).

Tabelle 3.20 - CRP und BMI: Prävalenz erhöhter CRP-Werte in Abhängigkeit vom BMI.

BMI (kg/m²) (N)	CRP erhöht (%)	CRP > 10,0 mg/l (%)
< 18,5 (12)	33	17
18,5-24,9 (197)	32	18
25,0-29,9 (160)	32	19
30,0-34,9 (94)	49	20
35,0-39,9 (14)	79	50
≥ 40,0 (5)	60	60

Des Weiteren ergab sich eine positive Korrelation (rho = 0,124; p = 0,032) zwischen CRP und Ferritin als weiterem Akute-Phase-Protein. Patienten mit einem CRP ≤ 10,0 mg/l (N = 243) wiesen im Median ein Ferritin von 252 µg/l auf, während bei

Patienten mit einem CRP > 10,0 mg/l (N = 55) der mediane Ferritinwert bei 370 µg/l lag (U-Wert = 5382,500; p = 0,027).

Unter Berücksichtigung der Grunderkrankungen des Patientenkollektivs gab es ausschließlich beim Vorliegen eines Diabetes mellitus eine deutlich höhere Prävalenz einer Inflammation: CRP-Erhöhung beim Vorliegen eines Diabetes mellitus (N = 93) bei 47 %; CRP-Erhöhung ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus (N = 393) bei 35 % (Chi^2 = 4,911; p = 0,027).

3.4.2.7 Hämoglobin, Albumin und CRP im weiteren Verlauf

Unter Berücksichtigung der Tabelle 3.11 ist zu erkennen, dass sowohl Albumin als auch Hämoglobin im Verlauf relativ konstant waren und die Werte zum Zeitpunkt der zweiten Laborerhebung keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu der ersten Erhebung aufwiesen. So lag der Median für Hämoglobin bei 11,6 g/dl (m) bzw. 11,3 g/dl (w) und für Albumin bei 39,6 g/l (m) bzw. 39,0 g/l (w). Die CRP-Werte unterlagen einer gewissen Varianz im Laufe der Zeit. Aufgrund der beschriebenen Problematik hinsichtlich der Definition negativer CRP-Werte (s. Abschnitt 3.4.2.6) ergeben sich beim Vergleich der Mediane (s. Tabelle 3.11) allerdings keine signifikanten Unterschiede. Berücksichtigt man jedoch die Prävalenzen erhöhter CRP-Spiegel, so wiesen zum Zeitpunkt der zweiten Laborwerterhebung 41,2 % (N = 129/313 Patienten) erhöhte CRP-Werte auf und bei 25,9 % der Patienten lagen die Werte > 10,0 mg/l. Bei der dritten Laborwerterhebung, in deren Rahmen allerdings nur dokumentierte Werte von 112 Patienten vorlagen, wiesen 36,6 % ein CRP von ≥ 5,0 mg/l und nur 16,1 % einen Wert von > 10,0 mg/l auf. Die negative Korrelation zwischen Albumin und CRP bestätigte sich auch zum Zeitpunkt der zweiten Laborerhebung (rho = -0,195; <u>p = 0,006</u>), zwischen Hämoglobin und CRP hingegen nicht (rho = -0,052; p = 0,367).

3.4.3 Lipide

3.4.3.1 Verteilung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL- und HDL-Cholesterin

Die Abbildungen 3.31 bis 3.33 stellen die Verteilung des Gesamtcholesterins bei allen Patienten, sowie getrennt nach Geschlecht, zum Zeitpunkt der ersten Laborerhebung dar.

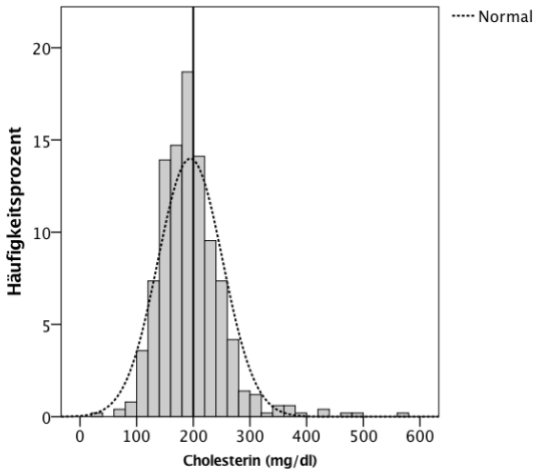

Abbildung 3.31 - Histogramm Gesamtcholesterin: Histogramm für Gesamtcholesterin (Zielwert < 200 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten (N = 504).

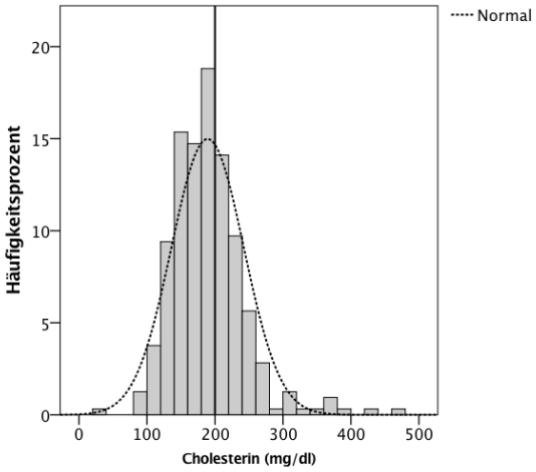

Abbildung 3.32 - Histogramm Gesamtcholesterin Männer: Histogramm für Gesamtcholesterin (Zielwert < 200 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern (N = 320).

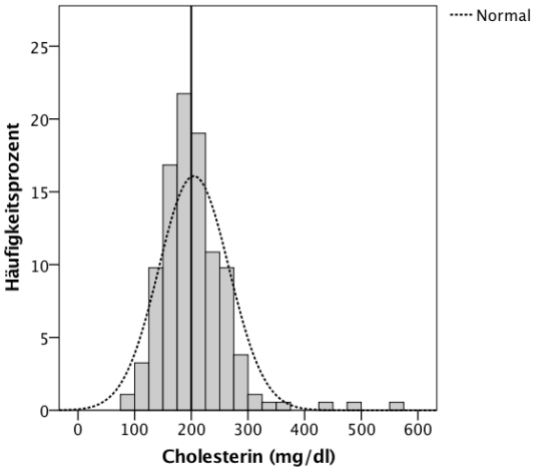

Abbildung 3.33 - Histogramm Gesamtcholesterin Frauen: Histogramm für Gesamtcholesterin (Zielwert < 200 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen (N = 184).

Unter Berücksichtigung der Tabelle 3.11 und der Abbildungen 3.32 und 3.33 wiesen Frauen mit 197 mg/dl im Median höhere Gesamtcholesterinwerte auf als Männer mit 184 mg/dl (U-Wert = 24404,500; p = 0,002). Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv (vgl. Abbildung 3.33) wiesen 40,3 % der Patienten Cholesterinwerte von ≥ 200 g/dl auf.

Die Abbildungen 3.34 bis 3.36 stellen die Verteilung der Triglyzeride bei allen Patienten, sowie getrennt nach Geschlecht, zum Zeitpunkt der ersten Laborerhebung dar.

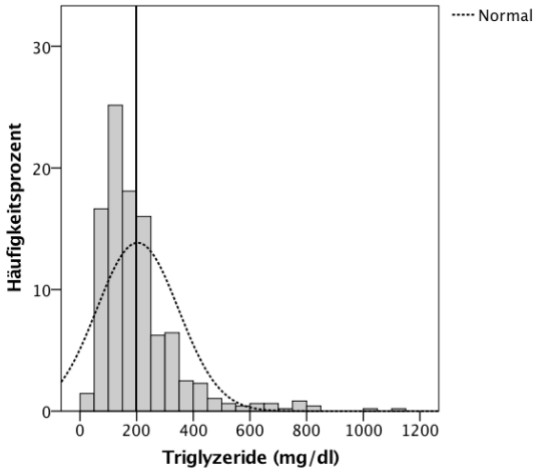

Abbildung 3.34 - Histogramm Triglyzeride: Histogramm für Triglyzeride (Zielwert < 200 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten (N = 482).

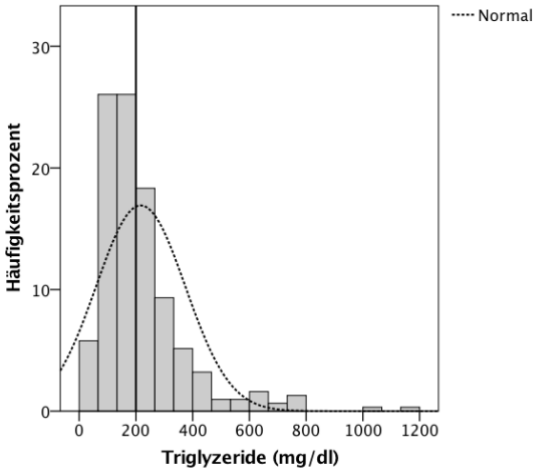

Abbildung 3.35 - Histogramm Triglyzeride Männer: Histogramm für Triglyzeride (Zielwert < 200 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern (N = 312).

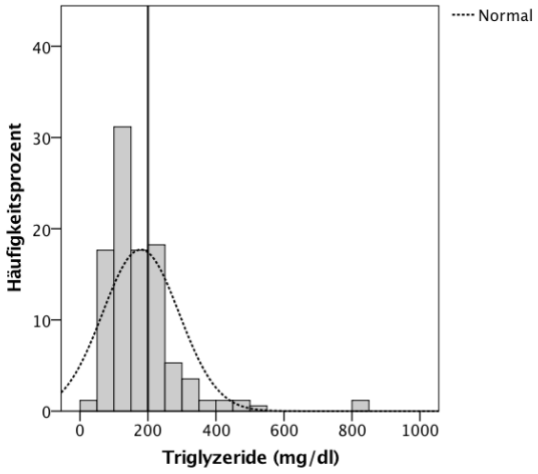

Abbildung 3.36 - Histogramm Triglyzeride Frauen: Histogramm für Triglyzeride (Zielwert < 200 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen (N = 170).

Die Verteilung der Triglyzeride in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigte im Vergleich zum Gesamtcholesterin ein umgekehrtes Muster. Der Median lag bei Männern bei 177 mg/dl, während er bei Frauen mit 148,5 mg/dl deutlich niedriger war (U-Wert = 22963,500; p = 0,017), vgl. Tabelle 3.11 und Abbildungen 3.35, 3.36. Ähnlich wie beim Cholesterin hatten zum Zeitpunkt der ersten Erhebung etwa 40 % aller Patienten zu hohe Werte zum Zeitpunkt der ersten Erhebung (siehe Tabelle 3.11 und Abbildung 3.34).

Die Abbildungen 3.37 bis 3.39 stellen die Verteilung des LDL-Cholesterins bei allen Patienten, sowie getrennt nach Geschlecht, zum Zeitpunkt der ersten Laborerhebung dar.

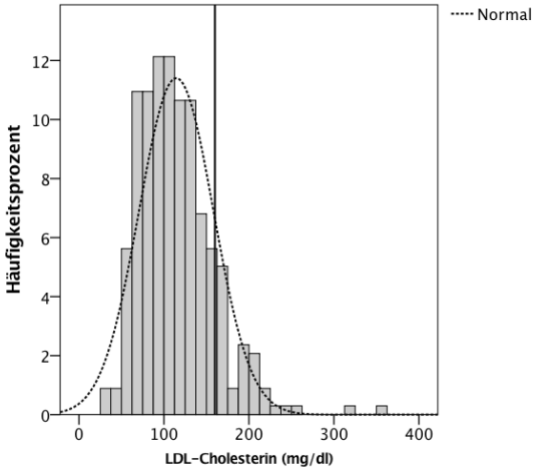

Abbildung 3.37 - Histogramm LDL-Cholesterin: Histogramm für LDL-Cholesterin (Zielwert < 160 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten (N = 338).

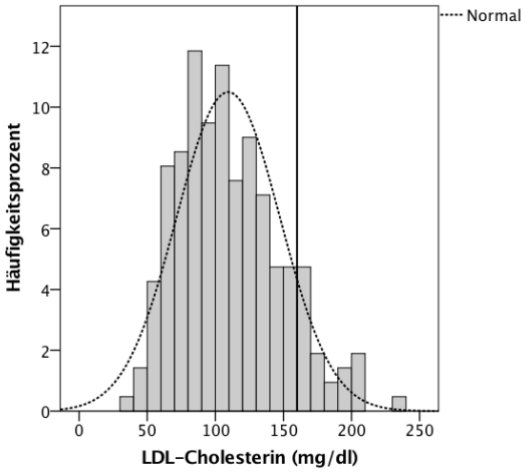

Abbildung 3.38 - Histogramm LDL-Cholesterin Männer: Histogramm für LDL-Cholesterin (Zielwert < 160 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern (N = 211).

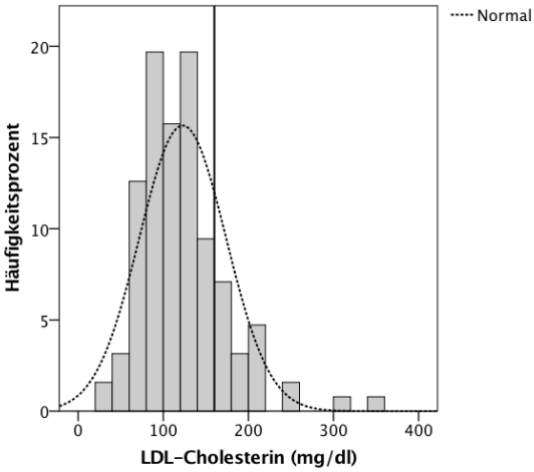

Abbildung 3.39 - Histogramm LDL-Cholesterin Frauen: Histogramm für LDL-Cholesterin (Zielwert < 160 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Frauen (N = 127).

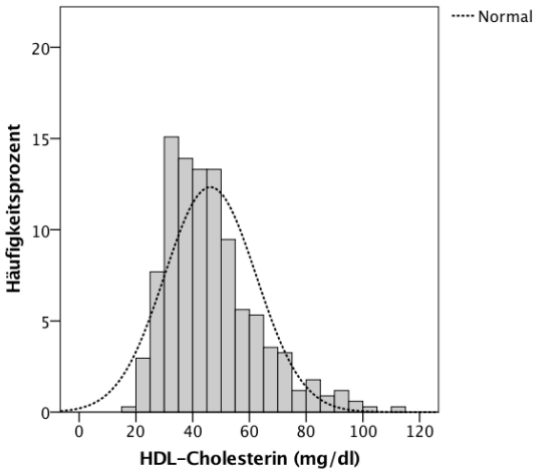

Abbildung 3.40 - Histogramm HDL-Cholesterin: Histogramm für HDL-Cholesterin zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei allen Patienten (N = 338).

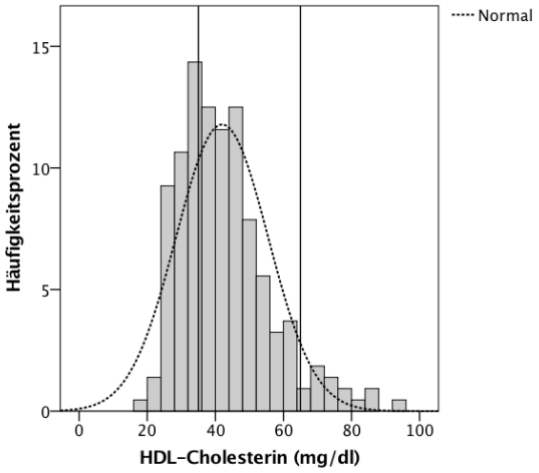

Abbildung 3.41 - Histogramm HDL-Cholesterin Männer: Histogramm für HDL-Cholesterin (Zielbereich 35 bis 55 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern (N = 216).

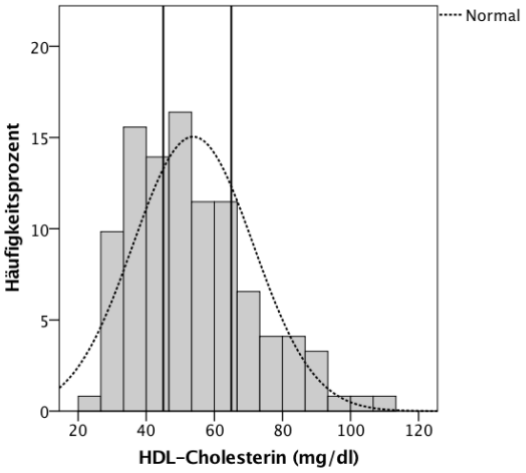

Abbildung 3.42 - Histogramm HDL-Cholesterin Frauen: Histogramm für HDL-Cholesterin (Zielbereich 45 bis 65 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung bei Männern (N = 122).

Im Fall des LDL- und HDL-Cholesterins wiesen Frauen, wie auch beim Gesamtcholesterin, insgesamt die höheren Werte auf, vgl. Tabelle 3.11 sowie Abbildungen 3.38 bis 3.42. Männer hatten ein LDL-Cholesterin von im Median 105 mg/dl und ein HDL-Cholesterin von 40,0 mg/dl, bei den Frauen lagen die Werte bei 117 mg/dl (LDL-Cholesterin) bzw. 52,0 mg/dl (LDL-Cholesterin: U-Wert = 11464,000; p = 0,026; HDL-Cholesterin: U-Wert = 7680,500; p = 0,001). Die LDL-Cholesterinspiegel waren insgesamt weitgehend im Normbereich, nur 13,9 % der Patienten wiesen Werte von 160 mg/dl oder mehr auf (Abbildung 3.37) und lagen

somit oberhalb des Normalbereichs. Anders verhielt es sich im Fall des HDL-Cholesterins: Unter Berücksichtigung der geschlechtsabhängigen Normwerte hatten nur 51,9 % der Männer und 44,3 % der Frauen ein HDL-Cholesterin im jeweiligen Normbereich (vgl. Abbildungen 3.41 und 3.42). Jeweils etwa ein Drittel der Patienten wies zu geringe HDL-Cholesterin-Spiegel auf.

3.4.3.2 Abhängigkeit der Lipide von der Dialysemodalität

Die Tabelle 3.21 gibt einen Überblick über die Verteilung der untersuchten Lipide in Abhängigkeit von der Dialyseart. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Werte für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin (Gesamtcholesterin: $Chi^2 = 25{,}588$; $p < 0{,}001$; LDL-Cholesterin: $Chi^2 = 18{,}043$; $p < 0{,}001$), nicht jedoch für die Triglyzeride und HDL-Cholesterin (p jeweils $> 0{,}05$). Es fällt auf, dass in der untersuchten Kohorte die Peritonealdialysepatienten jeweils die höchsten Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte aufwiesen, während diese bei den hämodialysepflichtigen Patienten am niedrigsten waren.

Tabelle 3.21 - Lipidwerte in Abhängigkeit von der Dialyseart: Lipidverteilung in Abhängigkeit von der Dialyseart bei allen Patienten zum Zeitpunkt der ersten Laborwerterhebung.

Dialyseart		Cholesterin	Triglyzeride	LDL	HDL
Hämodialyse	N	318	299	204	202
	Median	181,0 mg/dl	170,0 mg/dl	100,5 mg/dl	43,0 mg/dl
Peritonealdialyse	N	77	75	50	52
	Median	206,0 mg/dl	149,0 mg/dl	128,5 mg/dl	43,6 mg/dl
Präemptiv	N	109	108	84	84
	Median	198,0 mg/dl	172,5 mg/dl	111,0 mg/dl	46,5 mg/dl

3.4.3.3 Einnahme von lipidsenkender Medikation

Insgesamt nahmen 34 % aller Patienten eine lipidsenke Medikation ein. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern (Einnahme in 35 % der Fälle) und Frauen (Einnahme in 33 % der Fälle). Die Tabelle 3.22 zeigt die prozentuale Einnahme eines Lipidsenkers, gruppiert hinsichtlich der unterschiedlichen Lipide und ihrer Ausprägung. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den

einzelnen Gruppen, die Patienten nahmen also insgesamt in gleicher Häufigkeit einen Lipidsenker ein, unabhängig davon ob die Cholesterin- bzw. Triglyzeridwerte normwertig waren oder nicht.

Tabelle 3.22 - Einnahme Lipidsenker: Einnahme eines Lipidsenkers im Bezug zu den Lipidwerten.

Lipidart		N	Einnahme Lipidsenker
Gesamtcholesterin	nicht erhöht	298	38 %
	erhöht	200	35 %
	gesamt	498	37 %
LDL-Cholesterin	nicht erhöht	287	37 %
	erhöht	46	39 %
	gesamt	333	37 %
Triglyzeride	nicht erhöht	292	34 %
	erhöht	184	43 %
	gesamt	476	38 %
HDL-Cholesterin			
Männer	unterhalb Normbereich	74	26 %
	im Normbereich	111	41 %
	oberhalb Normbereich	30	37 %
	gesamt	215	35 %
Frauen	unterhalb Normbereich	41	39 %
	im Normbereich	52	44 %
	oberhalb Normbereich	25	52 %
	gesamt	118	44%

3.4.3.4 Assoziation der Lipide mit weiteren Risikofaktoren

Im Folgenden wird dargestellt wie der BMI und die einzelnen Lipide im untersuchten Patientenkollektiv miteinander zusammenhingen (vgl. Abbildungen 3.43 bis 3.46).

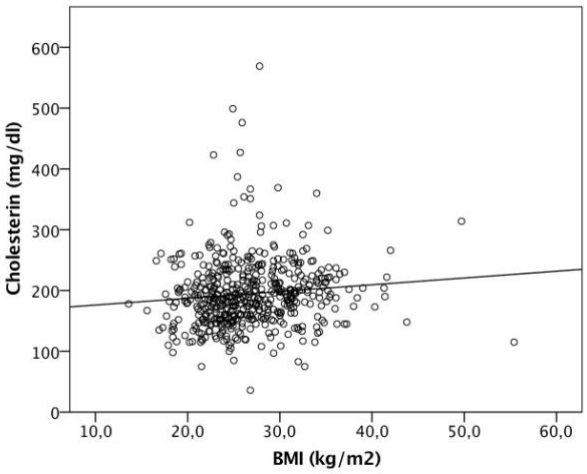

Abbildung 3.43 - Korrelation Gesamtcholesterin und BMI: Korrelation zwischen Gesamtcholesterin und dem BMI zum Zeitpunkt der ersten Laborerhebung bei allen Patienten (N = 503).

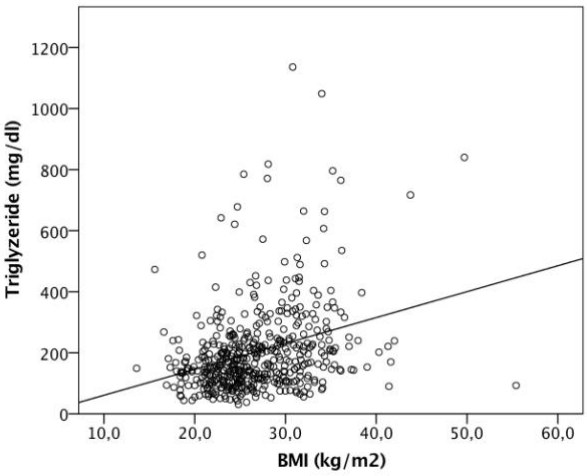

Abbildung 3.44 - Korrelation Triglyzeride und BMI: Korrelation zwischen Triglyzeriden und dem BMI zum Zeitpunkt der ersten Laborerhebung bei allen Patienten (N = 481).

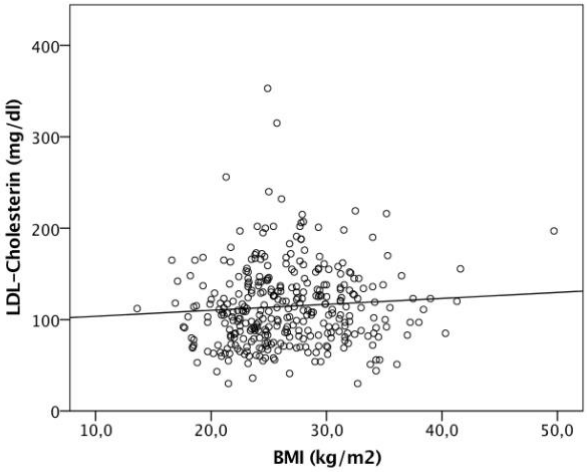

Abbildung 3.45 - Korrelation LDL-Cholesterin und BMI: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin und dem BMI zum Zeitpunkt der ersten Laborerhebung bei allen Patienten (N = 338).

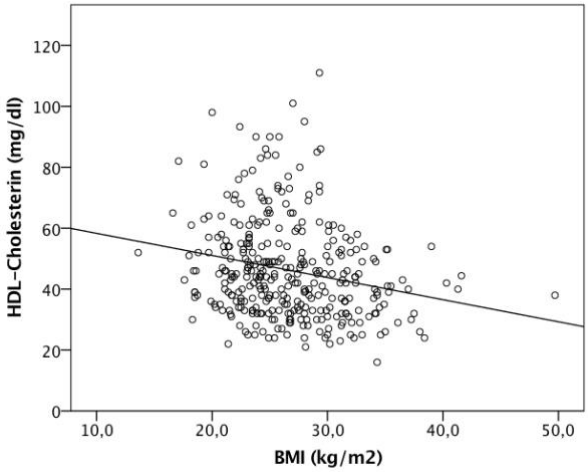

Abbildung 3.46 - Korrelation HDL-Cholesterin und BMI: Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und dem BMI zum Zeitpunkt der ersten Laborerhebung bei allen Patienten (N = 338).

Dabei zeigten sich mit Ausnahme des LDL-Cholesterins (p = 0,074) statistisch signifikante Korrelationen (p jeweils < 0,001) zwischen den Lipiden und dem BMI. Im Fall des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride (rho = 0,158 bzw. rho = 0,316) waren die Korrelationen positiv, im Fall des HDL-Cholesterins hingegen negativ (rho = -0,234).

3.4.3.5 Die Lipide im weiteren Verlauf

Zum Zeitpunkt der zweiten Laborwerterhebung lag der Median des Gesamtcholesterins bei allen Patienten mit 178 mg/dl niedriger als zum Zeitpunkt der ersten Erhebung, bei welcher der Median 189 mg/dl betrug (der Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant; p = 0,065) und nur 33,7 % der Patienten wiesen erhöhte Gesamtcholesterinwerte auf. Unter Berücksichtigung des Geschlechts war der Unterschied der medianen Cholesterinspiegel zwischen beiden Zeitpunkten bei den Männern signifikant, bei den Frauen hingegen nicht (vgl. Abbildung 3.11). Im Fall der Triglyzeride gab es kaum eine Abweichung des Medianes zwischen den beiden Zeitpunkten und auch der Prozentsatz an Patienten mit erhöhten Werten blieb weitgehend unverändert (38,6 % vs. 37,1 %), vgl. Tabelle 3.11. Zum Zeitpunkt der zweiten Laborerhebung waren die LDL-Cholesterin-Werte bei einem noch größeren Patientenanteil als bei der ersten Erhebung im Normbereich (92,9 % vs. 86,1 %) und auch die medianen Werte waren bei beiden Geschlechtern niedriger, wenn auch nicht statistisch signifikant (vgl. Tabelle 3.11). Beim HDL-Cholesterin lagen, ähnlich wie bei der ersten Erhebung, etwa die Hälfte der Männer (54,8 %) im Zielbereich, bei den Frauen hingegen nur etwa ein Drittel (32,9 %) und damit noch weniger als zum Zeitpunkt der ersten Erhebung (44,3 %). Dabei lagen fast die Hälfte der Frauen (47,6 %) unterhalb des Normbereichs. Dementsprechend waren auch die medianen HDL-Spiegel der Frauen zum Zeitpunkt der zweiten Laborwerterhebung niedriger, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

4 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen auf, dass es sich bei der untersuchten Kohorte um ein heterogenes Patientenkollektiv handelt. Es sind Patienten beider Geschlechter mit einer weiten Altersspanne vertreten, die teilweise dialysepflichtig (HD oder PD) oder auch nicht dialysepflichtig sind und an unterschiedlichen zugrundeliegenden Nierenerkrankungen leiden. Der hohe Anteil an präemptiv gelisteten Patienten (> 25 %) ist dabei auf den großen Anteil an Nierenlebendspenden am Universitätsklinikum Essen zurück zu führen. Insgesamt handelt es sich im Hinblick auf das durchschnittliche Kollektiv von Patienten mit einer fortgeschrittenen Nierenkrankheit um vergleichsweise junge Patienten (im Median < 50 Jahre). Trotz des niedrigen Durchschnittsalters zeigen die untersuchten klinischen und bio- bzw. laborchemischen Risikofaktoren eine teilweise sehr hohe Prävalenz und schwere Ausprägung.

4.1 Klinische Risikofaktoren

Die Geschlechterverteilung von etwa 60 % Männern und 40 % Frauen deckt sich weitgehend auch mit vorherigen Ergebnissen von Beobachtungen zu Patienten auf der Warteliste in Großbritannien in den Jahren 2006 bis 2007 (Akolekar et al., 2013) bzw. 2011 (Pruthi et al., 2013). Im Vergleich zur demographischen Analyse der Patienten auf der Warteliste zu einer Nierentransplantation in Großbritannien, welche ein medianes Alter von 53 Jahren hatten (Pruthi et al., 2013), lag das mediane Alter in unserer Kohorte mit 48 Jahren nochmals darunter. Ursächlich dafür könnte sein, dass der Anteil präemptiv gelisteter Patienten in unserer Kohorte mit 26 % deutlich größer war als in der Vergleichsstudie (16 %).

Wie in der Einleitung erwähnt sind der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie generell die häufigsten Ursachen einer fortgeschrittenen chronischen Nierenkrankheit mit Entwicklung einer Dialysepflichtigkeit (Jha et al., 2013). In der untersuchten Population sind hingegen mit den Glomerulonephritiden und kongenitalen Erkrankungen die primären Nephropathien die führenden Ätiologien und gerade der Anteil an diabetischen Nephropathien ist deutlich geringer. Eine Ursache ist vermutlich, dass viele Patienten mit einem fortgeschrittenen Diabetes mellitus oder

einer langjährigen Hypertonie bereits zu viele Komplikationen, bspw. im Sinne von schwerer KHK oder pAVK aufweisen, um transplantabel zu sein. In einer englischen Kohortenstudie an 13 Transplantationszentren beschäftigte man sich mit dem Einfluss allgemeiner Patientencharakteristika und Komorbiditäten darauf, ob Patienten mit ESRD, die sich in der Transplantationsambulanz vorstellten, auf die Warteliste aufgenommen wurden oder nicht (Akolekar et al., 2013). Auch dort waren Glomerulonephritiden (23,6 %) und die ADPKD (15,9 %) unter den gelisteten Patienten (N = 872) die häufigsten Grunderkrankungen. Die diabetische Nephropathie war mit 10,4 % etwas häufiger und die hypertensive Nephropathie mit 7,0 % seltener vertreten als in unserer Kohorte. Die diabetische Nephropathie war zudem die einzige Grunderkrankung, die in der Gruppe der Patienten, welche für eine Listung abgelehnt wurden, signifikant häufiger vertreten war (17,8 %). Die Autoren der Studie argumentierten diesen Umstand ebenfalls mit der höheren Prävalenz von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus. Ein wesentlicher Unterschied im Vergleich mit den Daten dieser Studie ist der Anteil an Patienten, die bereits vorab transplantiert wurden und nun mit einem terminalen Transplantatversagen erneut gelistet wurden. In unserer Arbeit liegt der Anteil dieser Patienten bei 18,6 % während er bei *Akolekar et al., 2013* nur bei 4,1 % lag. Eine Ursache für die niedrigere Rate prätransplantierter Patienten könnte der nochmals deutlich höhere Anteil an präemptiv gelisteten Patienten (42,2 %) in der englischen Studie sein. Ein Transplantatversagen kann neben allgemeinen Risiken wie Transplantatabstoßung, Infektionen oder Schädigungen durch die Immunsuppressiva auch aufgrund einer Rekurrenz der Grunderkrankung auftreten. In unserer Studie war der Anteil vortransplantierter Patienten insbesondere bei Patienten mit interstitieller Nephropathie (24 %) und Glomerulonephritiden (21 %) hoch, während er bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (8 %) und hypertensiver Nephropathie (13 %) gering war. Dies spricht für eine schnellere und häufigere Rekurrenz der Grunderkrankung bei den Patienten mit Glomerulonephritiden und interstitieller Nephropathie als Ursache für ein Transplantatversagen im Vergleich zu Erkrankungen mit eher langsamer Progression wie der diabetischen und hypertensiven Nephropathie.

Die hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie ist zu großen Teilen vermutlich auf das Auftreten einer sekundären Hypertonie im Rahmen der Nierenerkrankung zurück zu führen. Dies äußert sich auch in der relativ geringen Häufigkeit einer hypertensiven Nephropathie als Folge einer Nierenschädigung durch eine bereits zuvor bestehende Hypertonie in unserer Studie, sowie in der im Vergleich deutlich geringeren Prävalenz einer Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung. So lag die Prävalenz einer Hypertonie in einer deutschen Studie an 1436 Teilnehmern ohne bekannte Nierenerkrankung mit einem Alter zwischen 45 und 83 Jahren bei 74,3 % (Männer) bzw. 70,2 % (Frauen) (Lacruz et al., 2015). In einer wesentlich jüngeren Kohorte (Alter zwischen 18 und 79 Jahren) im Rahmen des German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-11 (DEGS1) war die Prävalenz einer Hypertonie mit 30 % nochmals deutlich niedriger (Neuhauser et al., 2015).

Entsprechend der hohen Prävalenz der Hypertonie in unserer Kohorte nahmen auch etwa 96 % aller Patienten mindestens ein Antihypertensivum ein. Nur 2,3 % der Patienten mit diagnostizierter Hypertonie nahmen keines der 5 untersuchten Erstlinienantihypertensiva ein. Betrachtet man nur die Gesamtgruppe der dialysepflichtigen Patienten (mit und ohne Hypertonie) war die Rate an Patienten, die die kein blutdrucksenkendes Mittel einnahmen, mit 3,6 % nur unwesentlich höher. Somit war der Anteil an Dialysepatienten, die eine medikamentöse Therapie zur Senkung des Blutdrucks benötigte doch erstaunlich hoch, wenn man bedenkt, dass eine Blutdruckeinstellung auch über eine optimale Einstellung des Trockengewichts zumindest teilweise gelingen kann (Agarwal et al., 2009). Die Einnahmerate liegt damit deutlich höher als in einer Studie an 2535 Hämodialysepatienten in den USA vor 15 Jahren, in der bei 86 % der Patienten eine Hypertonie diagnostiziert wurde (Agarwal et al., 2003). In dieser Studie nahmen insgesamt 76 % aller Patienten mindestens ein Blutdruckmittel ein, eine nicht medikamentös behandelte Hypertonie lag in 12 % der Fälle vor. Dies spricht für ein insgesamt gutes Monitoring unseres Patientenkollektivs hinsichtlich Hypertonie und eine hohe Therapiebereitschaft, ohne Berücksichtigung eines Erfolgs im Sinne einer adäquaten Blutdruckeinstellung.

Entsprechend des höheren kardiovaskulären Risikos wurden Betablocker von den dialysepflichtigen Patienten häufiger eingenommen als von den präemptiv gelisteten

Patienten. Überraschend ist, dass Diuretika in der Gruppe der Hämodialysepatienten mit 69 % sehr häufig und mit den anderen beiden Gruppen (PD und präemptiv) vergleichbar häufig eingenommen wurden, da eine Eigendiurese für die Wirkung der Diuretika notwendig ist. Dementsprechend war ihre Verordnung bei *Agarwal et al., 2003* mit nur 3 % aller Hämodialysepatienten wesentlich geringer. Bei der Einnahme von ACE-Hemmern bzw. AT1-Blockern in der Gruppe der HD-Patienten sollte berücksichtigt werden, dass fast alle ACE-Hemmer einer Elimination durch die Dialyse unterliegen, während dies für AT1- Blocker nicht gilt (Denker et al., 2015). Im Sinne konstanterer Medikamentenspiegel ist für eine häufigere Einnahme von AT1-Blockern gegenüber ACE-Hemmern bei den Hämodialysepatienten zu plädieren, die in unserer Kohorte die geringste Einnahmefrequenz von AT1-Blockern aufwiesen.

Sowohl die hohe Prävalenz und die daraus zu schließende hohe Detektionsrate der Hypertonie als auch die Einnahmefrequenz der antihypertensiven Medikation unserer Patienten sprechen dafür, dass beim Vorliegen einer fortgeschrittenen chronischen Nierenkrankheit auch automatisch an das Vorliegen einer Hypertonie gedacht und diese im Verlauf auch therapiert wird.

Ein obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS) wurde hingegen bei weitaus weniger Patienten diagnostiziert, obwohl es Hinweise darauf gibt, dass > 50 % der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz daran leiden (Kraus et al., 1997; Kuhlmann et al., 2000). Es ist davon auszugehen, dass die Dunkelziffer an Patienten mit einem OSAS auch bei den Patienten in unserer Arbeit deutlich höher ist. Die niedrige Rate an diagnostizierten Fällen ist ein Zeichen dafür, dass dieses Krankheitsbild auch in Risikogruppen insgesamt noch zu wenig Beachtung findet.

Da Risikopatienten vor der Listung einer Koronarangiographie unterzogen werden, sind die Angaben hinsichtlich des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit als relativ verlässlich zu werten. Die höhere Prävalenz der Erkrankung bei den Männern deckt sich mit dem männlichen Geschlecht als traditionellen Risikofaktor für arteriosklerotische Erkrankungen (Goff et al., 2014). Im Vergleich zu *Akolekar et al., 2013* war die Prävalenz einer KHK in unserer Kohorte mit 22,4 % deutlich höher als in der Gruppe der Patienten, die in der Vergleichsarbeit auf der Warteliste akzeptiert wurden (12,6 %) und entspricht eher der Gruppe, welche für eine Listung abgelehnt

wurde (22,4 %). Ursächlich hierfür wird vermutlich der geringere Anteil präemptiver Patienten (26 % vs. 42 %) und der höhere Anteil an hämodialysepflichtigen Patienten (60 % vs. 37 %) in unserer Kohorte sein. Dieser Vermutung liegt zugrunde, dass die Prävalenz einer KHK bei unseren Patienten in der Gruppe die hämodialysierte, mit 28 % deutlich größer war als in der Gruppe der präemptiv Gelisteten (12 %).

Der BMI ist sicherlich nur eines von vielen Maßen zur Objektivierung des Ernährungsstatus eines Patienten. Berücksichtigt man ihn jedoch, so zeigt sich, dass die Mehrzahl der Patienten einen normalen (41,9 %) bzw. leicht erhöhten (32,3 %) BMI aufwiesen. Eine ausgeprägte Malnutrition mit Untergewicht fand sich nur bei 2,4 % der Patienten, noch seltener lag eine moribunde Adipositas (Grad III) vor. Im Vergleich wiesen bei retrospektiven Untersuchungen in den USA zum Einfluss des BMI‘s auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Transplantation bei über 700.000 gelisteten Patienten mit ESRD nur 31,6 % einen BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m^2 und 27,7 % der Patienten eine Präadipositats (BMI 25,0 bis 29,9 kg/m^2) auf (Gill et al., 2014). Dementsprechend lagen dort nur etwa 59,3 % der Patienten in einem BMI-Bereich von 18,5 bis 29,9 kg/m^2, bei uns waren es hingegen 74,2 %. *Kieszek et al., 2014* analysierten in Polen bei 859 nierentransplantierten Patienten retrospektiv den BMI zum Zeitpunkt vor der Transplantation. Einen BMI im Normbereich wiesen dort 65,7 % der Patienten auf, 23 % waren präadipös. Nur 4,5 % der Patienten litten an Adipositas (BMI > 30 kg/m^2). Im Vergleich dazu waren 23,4 % der Patienten in unserer Studie und 32,9 % der Patienten bei *Gill et al., 2014* adipös. Die Ergebnisse zeigen insgesamt deutliche Differenzen zwischen den verschiedenen Kohorten hinsichtlich des BMI’s. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der BMI in unserer Studie positiv mit dem Alter korreliert und bei *Kieszek et al., 2014* nur tatsächlich transplantierte Patienten berücksichtigt wurden und das mittlere Alter mit 42,2 Jahren noch unter dem in unserer Kohorte lag, während die Patienten bei *Gill et al., 2014* im Mittel über 60 Jahre alt waren. Unter Berücksichtigung der Literatur, die eher eine protektive Wirkung eines (leicht) erhöhten BMI‘s (Panwar et al., 2015) und die Gefahr einer Malnutrition (Park et al., 2014) beschreibt, scheinen die von uns untersuchten Patienten insgesamt in einem adäquaten Gewichts-Bereich zu liegen. Unter Hinzuziehung von biochemischen Parametern, die ebenfalls einen Eindruck des

metabolischen Status des Patienten geben können, fand sich eine positive Korrelation des BMI‘s mit Harnsäure, Gesamtcholesterin und den Triglyzeriden. Eine negative Korrelation gab es hingegen zwischen dem BMI und dem HDL-Cholesterin. Das häufig als Marker einer (in-)adäquaten Eiweißzufuhr herangezogene Albumin korrelierte in unserer Arbeit nicht mit dem BMI. Dass eine Malnutrition trotz normalen Albuminspiegeln vorliegen kann, zeigte sich jedoch auch schon in anderen Studien (Chazot et al., 2001).

4.2 Hyperurikämie

Die Prävalenz einer Hyperurikämie in der Normalbevölkerung liegt bei beiden Geschlechtern in den USA bei etwa 21 % (Zhu et al., 2011). In China finden sich deutlich geringere Raten (m: 9,9 %; w: 7,0 %) (Liu et al., 2014). In der Literatur gibt es weiterhin Evidenz für erhöhte Harnsäurespiegel bei Patienten mit abnehmender GFR. So berichten *Bellomo et al., 2010* über eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen Harnsäure und der eGFR. In einer Kohorte von Patienten in Schweden mit CKD Stadium 5, in einem Zeitraum kurz vor der Dialysepflichtigkeit, wurden mit unseren Ergebnissen vergleichbare Harnsäurewerte erfasst: die Harnsäurespiegel betrugen in dieser Studie im Median 7,5 mg/dl bei Männern bzw. 6,7 mg/dl bei Frauen (Suliman et al., 2006). In der German Chronic Kidney Disease (GCKD) Studie an 5085 kaukasischen Patienten stieg die Prävalenz einer Hyperurikämie auf 73 %, sobald die eGFR auf 30 ml/min/1.73 m^2 abnahm. Allerdings gab es keine Angaben zu geschlechtsspezifischen Prävalenzen (Jing et al., 2015). Bislang gibt es also wenige Daten zu geschlechtsabhängigen Unterschieden bezüglich einer Hyperurikämie bei Patienten mit CKD. In der vorliegenden Arbeit ist die Hyperurikämie bei beiden Geschlechtern, jedoch insbesondere bei den Frauen (> 70%), sehr prävalent und betrifft insbesondere die nicht dialysepflichtigen Patienten.

Die Einnahmefrequenz harnsäuresenkender Medikamente ist in unserer Kohorte hingegen, verglichen mit dem Anteil an hyperurikämen Patienten, nur gering ausgeprägt (Einnahmefrequenz von insgesamt 32 %). Eine vergleichbare Einnahmerate von 32,5 % fand sich auch in der GCKD Studie (Jing et al., 2015). In unserer Studie nahmen nur ca. ein Viertel der Männer und ein Fünftel der Frauen mit

einer Hyperurikämie eine solche Therapie ein. Ursächlich hierfür ist unter anderem vermutlich die zurückhaltende Empfehlung zur Therapie einer asymptomatischen Hyperurikämie (Kiltz et al., 2016) und die teils gefürchteten Nebenwirkungen des Standardmedikamentes Allopurinol (Halevy et al., 2008). Auffällig ist zudem, dass in der Gruppe der präemptiv gelisteten Patienten, trotz einer höheren Einnahmefrequenz von Harnsäuresenkern (43 %), höhere Harnsäurespiegel als bei den dialysepflichtigen Patienten (Harnsäuresenker bei 23 %) zu verzeichnen sind. Zudem waren die Harnsäurewerte bei 327 Patienten, bei denen sowohl Werte zum Zeitpunkt der ersten als auch der zweiten Laborwerterhebung vorlagen, bei der zweiten Erhebung signifikant niedriger. Dementsprechend war auch die Prävalenz einer Hyperurikämie bei beiden Geschlechtern während der zweiten Laborwerterhebung geringer (m: 41,4 % vs. 48,7 %; w: 70,9 % vs. 74,7 %). Da im Verlauf auf der Warteliste von den ehemals präemptiv gelisteten Patienten einige dialysepflichtig wurden, sind die niedrigeren Werte zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung vermutlich auch zum Teil auf den höheren Anteil an Dialysepatienten zurückzuführen. Nicht berücksichtigt bleibt dabei allerdings, ob im Verlauf eine medikamentöse Therapie eingeleitet wurde. Dennoch sprechen die genannten Ergebnisse für eine Harnsäureelimination durch die Dialyse. *Nemati et al., 2017* fanden hingegen bei 1271 hämodialysepflichtigen Patienten keinen positiven Einfluss einer höheren Dialysequalität auf die Harnsäureelimination.

Ein Effekt von erhöhten Harnsäurewerten auf die Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten ließ sich in unserer retrospektiven Arbeit trotz der hohen Prävalenz der Hyperurikämie nicht finden. In Anbetracht der pathophysiologischen Hintergründe bezüglich einer vaskulären (Feig, Kang, et al., 2008) und renalen Schädigung (Bellomo et al., 2010; Jing et al., 2015; Suliman et al., 2006) durch eine Hyperurikämie sind prospektive Interventionsstudien mit harten klinischen Endpunkten wie die kardiovaskuläre Mortalität notwendig. Falls sich ein Vorteil durch die harnsäuresenkende Therapie findet, wäre eine frühere Therapieeinleitung auch bei asymptomatisch hyperurikämen Patienten ein vielversprechender Ansatz. In Anbetracht der hohen Prävalenz der Hyperurikämie und der geringen

Einnahmehäufigkeit harnsäuresenkender Medikamente wäre gerade auch die untersuchte Kohorte prädestiniert für einen frühzeitigeren Therapiebeginn.

4.3 Anämie, Hypoalbuminämie und chronische Inflammation

Über erhöhte CRP-Serum-Spiegel als Ausdruck einer Inflammation wurde in vielen Studien sowohl bei dialysepflichtigen Patienten als auch bei solchen mit einer fortgeschrittenen, nicht dialysepflichtigen chronischen Nierenkrankheit berichtet (Akchurin et al., 2015; Ducloux et al., 2002; Razeghi et al., 2008; Vidt, 2006; Zimmermann et al., 1999). In einer Kohorten von 240 Peritonealdialysepatienten lagen die medianen CRP-Spiegel bei 7 mg/l (Ducloux et al., 2002), während in einer anderen Studie bei prä-dialysepflichtigen Patienten der Median bei 5,1 mg/l lag (erhöhte Werte ≥ 10 mg/l lagen bei 17 % der Patienten vor) (Razeghi et al., 2008). *Zimmermann et al., 1999* analysierten 280 Hämodialysepatienten, 46 % dieser Patienten hatten erhöhte CRP-Spiegel (definiert > 8 mg/l). Auch in unserer Arbeit fanden sich erhöhte CRP-Werte, insbesondere bei den Dialysepatienten. Dabei unterlagen die CRP-Werte gewissen Schwankungen im zeitlichen Verlauf, was sich in unterschiedlichen Häufigkeiten einer Erhöhung über 5 mg/l bzw. 10 mg/l zu den zwei Laborwerterhebungen ausdrückt. Dies lässt sich durch die große Vielfalt an möglichen Ursachen eines inflammatorischen Milieus bei CKD-Patienten erklären (Akchurin et al., 2015), siehe Einleitung. Zudem berichtete schon *Kaysen et al., 2000*, dass die Akute-Phase-Proteine bei Hämodialysepatienten einer Varianz im zeitlichen Verlauf unterliegen. Weitere mit einer Inflammation assoziierte Faktoren in unserer Studie waren das Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Adipositas. Über eine wiederum protektive Wirkung leicht erhöhter BMI-Werte (25.5 kg/m^2) bei Patienten mit CKD und dem gleichzeitigen Vorliegen einer CRP-Erhöhung, wurde jedoch bereits in der Einleitung berichtet (Stenvinkel et al., 2016). Es ist also unklar, ob CKD Patienten mit höheren BMI-Werten durch eine Inflammation eher gefährdet sind oder ob der (milden) Adipositas in diesen Fällen eine eher schützende Wirkung zukommt. Auffallend ist dennoch die sehr hohe Prävalenz einer CRP-Erhöhung von über 60 % beim Vorliegen einer Adipositas Grad II oder III.

Eine Hypoalbuminämie lag insgesamt bei etwa einem Fünftel unserer Patienten vor. Zwischen beiden Geschlechtern gab es dabei keinen signifikanten Unterschied. In anderen Studien wurde zum Teil ein höheres Risiko einer Hypoalbuminämie bei dialysepflichtigen Frauen beschrieben (Kaysen et al., 2008; Sridhar et al., 2013). Zudem variierten die medianen Albuminspiegel in unseren Untersuchungen nicht zwischen den Zeitpunkten der ersten und zweiten Laborbestimmung und zeigten sich konstant. Bei *Kaysen et al.,2000* gab es ebenfalls nur eine geringe Variation der Albuminkonzentration im zeitlichen Verlauf, diese war wesentlich geringer als die des CRP's. Eine negative Korrelation fand sich mit dem Alter der Patienten. Diese Korrelation wurde so auch in einer älteren Studien an Hämodialysepatienten (Sridhar et al., 2013) beschrieben, hier wurde eine geringere Eiweißaufnahme bei älteren Patienten dafür verantwortlich gemacht. Interessanterweise korrelierte der BMI in unserer Studie positiv mit dem Patientenalter. Dagegen gab es keine signifikante Korrelation zwischen Albumin und dem BMI, allerdings handelt es sich bei dem BMI auch nicht um einen geeigneten Parameter zum Monitoring der Eiweißaufnahme. Die im Median niedrigeren Albuminspiegel bei den dialysepflichtigen im Vergleich zu den präemptiven Patienten könnten ein Ausdruck einer geringeren Eiweißzufuhr bei diesen Patienten sein. Dagegen spricht, dass sich die Patienten, in Abhängigkeit des Dialysestatus, sowohl hinsichtlich des Alters als auch des BMI's nicht signifikant voneinander unterschieden. Genauere Parameter zur Einschätzung der Eiweißaufnahme bei Dialysepatienten wie die „normalized protein catabolic rate" (nPCR) (Sridhar et al., 2013) wurden von uns allerdings nicht berücksichtig. Eine weitere mögliche Erklärung ist das häufigere Vorliegen einer chronischen Inflammation bei den dialysepflichtigen Patienten und eine konsekutive Verringerung von Albumin als Anti-Akute-Phase-Protein (s.u.) (de Mutsert et al., 2009).

In unserer Studie war eine chronische Inflammation assoziiert mit einer Anämie und einer Hypoalbuminämie. Die Prävalenz einer ausgeprägten Anämie (Hb < 10 g/dl) stieg von 12 % bei Patienten mit niedrigen CRP-Spiegeln (≤ 10 mg/l) auf 36 % bei Patienten mit CRP-Werten > 10 mg/l. Auch eine Hypoalbuminämie war seltener (19,2 %) bei Patienten mit CRP ≤ 10 mg/l als in der Gruppe mit erhöhten Spiegeln (33,3 %). Die Peritonealdialysepatienten hatten in unserer Kohorte die niedrigsten

Albuminspiegel und gleichzeitig die höchste Prävalenz erhöhter CRP-Werte, was ein weiteres Indiz für den Zusammenhang der beiden Parameter ist.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studienergebnissen, die ebenfalls eine Korrelation zwischen Inflammation und Hypoalbuminämie bei Peritonealdialysepatienten fanden (Yu et al., 2012). Andere Studien zeigten, dass die erhöhte Mortalität bei Peritonealdialysepatienten mit Hypoalbuminämie teilweise durch Inflammation und nicht Malnutrition zu erklären ist (de Mutsert et al., 2009). Die Inflammation ist zudem einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anämie mit EPO-Resistenz bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit. Dies ist unter anderem erklärt durch eine vermehrte Sekretion von Hepcidin. Hepcidin ist ein Protein, welches die enterale Eisenaufnahme und die Eisenfreisetzung aus dem retikuloendothelialen System reduziert (Babitt et al., 2010; Jelkmann, 1998; Kovesdy, 2013; Wagner et al., 2011). Neben der erhöhten Mortalität im Rahmen der Inflammation (Bazeley et al., 2011; de Mutsert et al., 2009; Vidt, 2006) sind auch eine Hypoalbuminämie (Antunes et al., 2016; Leinig et al., 2011) und Anämie (Babitt et al., 2012; "KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease," 2006; Weiner et al., 2005) eigenständige Risikofaktoren für die erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Für Hämoglobin wurde der Zielkorridor von 10,0 bis 13,0 g/dl gewählt, da es die Empfehlung gibt eine Therapie mit Erythropoietin stimulierenden Agenzien im Fall eines Hb-Wertes zwischen 9,0 und 10,0 g/dl zu beginnen (Eknoyan et al., 2012) und auf der anderen Seite eine ebensolche Therapie bei Hb-Werten > 13,0 g/dl nicht durchzuführen (Mimura et al., 2015). In unserer Arbeit zeigte sich, dass knapp 16 % der Patienten eine deutliche Anämie mit einem Hämoglobin < 10,0 g/dl aufwiesen. Dabei hatten weder das Geschlecht noch das Alter einen signifikanten Zusammenhang mit den medianen Hämoglobin- und Hämatokritwerten als auch mit dem Vorliegen einer Anämie. Die Hämoglobinwerte zeigten sich weiterhin im zeitlichen Verlauf konstant wie der Vergleich zwischen den Laborerhebungen zum ersten und zweiten Zeitpunkt zeigt. Dies unterstreicht den weiter oben beschriebenen Stellenwert der Inflammation als Einflussfaktor auf den Hämoglobinwert, der in

unserer Studie am relevantesten war. Erstaunlicherweise bestätigte sich die negative Korrelation zwischen den Werten von Hämoglobin und CRP nicht bei der zweiten Laborwerterhebung. Ursächlich dafür könnte sein, dass die CRP-Level stärker variieren und zum zweiten Erhebungszeitpunkt eine höhere Prävalenz erhöhter Werte vorlag, während die Hb-Werte weitgehend konstant waren. Die pathophysiologischen Mechanismen der Anämie durch chronische Inflammation beruhen zum Teil auf proinflammatorischen Zytokinen, die zu einer verringerten Bildung von Erythropoietin führen (Jelkmann, 1998). Da die Erythropoiese etwa 5 bis 9 Tage dauert und die normale Lebensdauer der Erythrozyten, welche allerdings bei Patienten mit fortgeschrittener CKD um 20 bis 30 % herabgesetzt ist (Korell et al., 2011), 120 Tage beträgt (Korolnek et al., 2015), ist eine Änderung der Hämoglobinkonzentration nicht so schnell zu erwarten wie die des Akute-Phase-Proteins CRP. Die im Gegensatz dazu weiterhin bestehende Korrelation zwischen CRP und Albumin ist dadurch zu erklären, dass Albumin im Rahmen einer erhöhten „fractional catabolic rate“ (FCR) und gesteigerten extravasalen Verteilung bei inflammatorischem Milieu ebenfalls schneller seine Konzentration ändert als Hämoglobin (Don et al., 2004). Eine hohe Anämieprävalenz bei Patienten mit CKD findet man auch in der Literatur, *Stauffer et al., 2014* fanden eine Anämie (definiert als Hb-Werte ≤ 12 g/dl bei Frauen und ≤ 13 g/dl bei Männern) bei 53,4 % der Patienten mit einer CKD im Stadium 5. Bei 120 PD-Patienten hatten 28 % der Patienten Hb-Spiegel unter 11 g/dl, das mediane Alter war mit 58 Jahren allerdings 10 Jahre höher als in unserer Kohorte (Oliveira et al., 2016).

Wie bereits erwähnt, sollte der Zielbereich für Hämoglobin bei CKD-Patienten im Bereich zwischen 11 bis 13 g/dl liegen (Akaishi et al., 2013), jedoch nicht über 13 g/dl.

Von den 16 % der Patienten mit fortgeschrittener Anämie in unserer Studie wurden 25 % nicht mit ESAs therapiert. Auf der anderen Seite wurden von den 11,8 % der Patienten mit einem Hb-Wert > 13,0 g/dl wiederum 42 % mit Erythropoietin therapiert und erhielten dementsprechend eine Übertherapie mit dem Risiko einer Zunahme der Komplikationen ohne zusätzlichen Nutzen (Akaishi et al., 2013; Besarab et al., 1998; Drueke et al., 2006; Singh et al., 2006). Der Bedarf an ESAs war, um dieselben

medianen Hb-Werte zu erreichen wie in der Gruppe der präemptiven Patienten, bei den dialysepflichtigen Patienten höher. Eine mögliche Ursache dafür ist das häufigere Vorliegen eines inflammatorischen Zustandes bei den dialysepflichtigen Patienten. Erhöhte Parathormonwerte als weiterer Risikofaktor für ein schlechteres Ansprechen auf eine Therapie mit Erythropoietin (Al-Hilali et al., 2007) waren auch bei unseren Patienten mit niedrigeren Hämoglobinwerten korreliert.
Sowohl bei allen Patienten als auch in der Subgruppe der anämen Patienten lagen die Ferritinwerte bei beiden Geschlechtern jeweils im vorgegebenen Normbereich von 200-500 µg/ml (Eknoyan et al., 2012). Zu beachten ist dabei jedoch die positive Korrelation zwischen CRP und Ferritin als weiteres Akute-Phase-Protein. Aus diesem Grund fällt die Interpretation des Ferritins im Zusammenhang mit den Ursachen für die teils deutliche Anämie bei den Patienten schwer.

In unserer retrospektiven Analyse fand sich zwar keine Assoziationen zwischen kardiovaskulären Komorbiditäten und Mortalität mit Anämie, Hypoalbuminämie und Inflammation. Bei weiterer prospektiver Nachverfolgung sind jedoch verlässlichere Aussagen denkbar. Die Behandlung entzündlicher Zustände bei Patienten auf der Transplantationswarteliste stellt im Hinblick auf unsere Ergebnisse eine mögliche Herangehensweise zur Verbesserung des Outcomes dar. Eine Schwierigkeit dabei sind jedoch sicherlich die diversen Ursachen einer Inflammation bei Patienten mit ESRD (Akchurin et al., 2015), welche im Einzelfall identifiziert werden müssen um eine effektive Therapie einleiten zu können.

4.4 Dyslipidämie

Zur Quantifizierung einer Dyslipidämie wurden in dieser Arbeit die Grenzwerte für die einzelnen Lipide in der Normalbevölkerung verwendet. Wie auch in vorherigen Arbeiten (Kassimatis et al., 2014) gab es eine unterschiedliche Verteilung der Lipide in Abhängigkeit von der Dialysemodalität mit den niedrigsten LDL- und Gesamtcholesterinspiegeln bei den hämodialysepflichtigen Patienten. Die abnehmenden Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins

mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion (Kassimatis et al., 2014) zeigt sich auch bei folgendem Vergleich: die Prävalenz einer Hypercholesterinämie in der vorliegenden Kohorte betrug zum Zeitpunkt der ersten Erhebung 40,3 %. Im Vergleich dazu war die Prävalenz erhöhter Cholesterinwerte in einer Studie an der Normalbevölkerung in Deutschland (dortiger Grenzwert 190 mg/dl) mit 56,6 % (Männer) bzw. 60,5 % (Frauen) deutlich höher (Scheidt-Nave et al., 2013).

Die LDL-Cholesterinspiegel in unserer Kohorte waren mit etwa 14 % noch seltener als das Gesamtcholesterin erhöht. Zum Zeitpunkt der zweiten Laborwertbestimmung waren sowohl die medianen Spiegel von Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie die Prävalenzen erhöhter Spiegel noch niedriger als bei der ersten Erhebung. Dies ist u.a. vermutlich dadurch bedingt, dass die Gruppe der ursprünglich präemptiv gelisteten Patienten im zeitlichen Verlauf entweder weiterhin eine Verschlechterung der Nierenfunktion entwickelte (ursprüngliche GFR im Median noch bei 12 ml/min) oder (hämo)dialysepflichtig wurde. Zudem ist es durchaus möglich, dass einige der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Transplantationsambulanz noch peritoneal dialysierten (und im Median die höchsten LDL- sowie Gesamtcholesterinspiegel aufwiesen), bei abnehmender Eigendiurese, oder aus anderen Gründen insuffizient gewordener Dialyse, zur Hämodialyse wechselten. Unter Berücksichtigung der abnehmenden LDL- und Gesamtcholesterinspiegel bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf der einen Seite und den Studienergebnissen zu einer Steigerung der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit CKD und Dyslipidämie (Strippoli et al., 2008; Tonelli et al., 2004) auf der anderen Seite, muss diskutiert werden, ob die Zielspiegel dieser Parameter bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz nicht auf niedrigere Werte gesetzt werden sollten. Demgegenüber stehen allerdings die insgesamt eher enttäuschenden Studienergebnisse zum Nutzen einer Cholesterinsenkung mit Statinen bei CKD-Patienten (Baigent et al., 2011; Cholesterol Treatment Trialists et al., 2016; Fellstrom et al., 2009; Reith et al., 2017; Wanner et al., 2005). Dementsprechend ist die Rolle von LDL-Cholesterin als Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit kritisch zu bewerten und ist nach den aktuellen KDIGO

Empfehlungen bei Patienten mit CKD auch kein geeigneter Parameter zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos (Eknoyan et al., 2013).

Im Unterschied zum LDL-Cholesterin lagen die Serumwerte des HDL-Cholesterins sowohl bei Männern als auch bei Frauen nur zu etwa der Hälfte im Normbereich. Jeweils 34 % der Männer als auch Frauen lagen unterhalb des jeweiligen Zielbereichs und 14 % (Männer) respektive 21 % (Frauen) hatten erhöhte Spiegel. Im weiteren Verlauf (zweite Laborwerterhebung) zeigte sich die Verteilung der HDL-Werte bei den Männern weitgehend konstant, während der Anteil an Frauen mit erniedrigtem HDL-Cholesterin zunahm. Letzteres steht im Einklang mit bisherigen Studien, nach welchen die HDL-Spiegel im Zuge einer weiter abnehmenden Nierenfunktion, ähnlich wie das Gesamt- und LDL-Cholesterin, kontinuierlich abnehmen (Kassimatis et al., 2014). Die Gründe für die unterschiedliche Prävalenz abnormer HDL-Spiegel zwischen beiden Geschlechtern bei der zweiten Erhebung sind nicht eindeutig zu klären. Da die Verschlechterung der Nierenfunktionen und die Dialysemodalität einen Einfluss auf die Spiegel haben und ihre Veränderungen (abnehmende GFR, Beginn einer Hämodialyse etc.) im Verlauf nicht erfasst wurden und demnach bei Frauen und Männern unterschiedlich verteilt sein könnten, sind die Gründe jedoch am ehesten hier zu suchen. Der ursprünglich angenommene kardiovaskulär protektive Effekt des HDL-Cholesterins scheint nach neueren Untersuchungen, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, fragwürdig zu sein (de Boer et al., 2014; Schwartz et al., 2012; Shah, 2013; Speer et al., 2013; Voight et al., 2012; Zewinger et al., 2014). Es wird eine U-Kurve hinsichtlich der HDL-Spiegel und der Mortalität postuliert, ohne zusätzlichen Nutzen und gegebenenfalls sogar erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit CKD und erhöhten HDL-Spiegeln. *Zewinger et al., 2014* analysierten 3307 Patienten, welche koronarangiographiert wurden, und untersuchten die Assoziation zwischen HDL-Cholesterin und der Gesamt- sowie kardiovaskulären Mortalität. Bei Patienten mit normaler eGFR (> 90 ml/min/1.73 m^2) waren die HDL-Cholesterinspiegel assoziiert mit einer reduzierten Mortalität. Im Unterschied dazu bestand diese Assoziation nicht mehr bei Patienten mit einer erniedrigten eGFR < 60 ml/min/1.73 m^2. Demzufolge gibt es bislang Ergebnisse, die eine protektive

Wirkung erhöhter HDL-Spiegel bei CKD-Patienten widerlegen konnten. Es fehlen jedoch Endpunkte klinischer Studien, die auch eine mögliche schädliche Auswirkung erhöhter HDL-Werte zeigen. Bezieht man jedoch experimentelle Untersuchungen mit ein, welche modifizierte und toxische HDL-Partikel bei Patienten mit ESRD fanden, unterliegt die Subgruppe an Patienten mit erhöhten HDL-Cholesterinwerten in unserer Kohorte (14 % der Männer; 21 % der Frauen) unter Umständen weniger einer protektiven als vielmehr einer toxischen Wirkung durch die HDL-Moleküle. Prospektive Langzeitbeobachtungen dieser Subgruppe mit Endpunkten hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wären wünschenswert.

Die Einnahmefrequenz eines Lipidsenkers lag bei unseren Patienten insgesamt bei etwa einem Drittel. Dabei zeigte sich dieselbe Einnahmerate bei den Patienten mit erhöhten Lipidwerten. Damit lag der Behandlungsgrad sehr nahe an dem der Allgemeinbevölkerung mit nachgewiesener Hypercholesterinämie in Deutschland von 31 % (Scheidt-Nave et al., 2013), also einer Klientel mit deutlich geringerem kardiovaskulären Risikoprofil als bei dem hier untersuchten. Dieser Umstand ist sicherlich zum Teil auf die insgesamt zurückhaltenden Empfehlungen der KDIGO zur medikamentösen Lipidsenkung bei Patienten mit CKD zurück zu führen (Eknoyan et al., 2013).

Wir konnten einen signifikanten Einfluss des BMI‘s auf die Lipide, vor allem auf das HDL-Cholesterin und die Triglyzeride, finden. Dies demonstriert abermals die schwierige Interpretation des BMI’s bei CKD-Patienten. Auf der einen Seite ist ein erhöhter BMI positiv korreliert mit den Spiegeln von Triglyzeriden und Gesamtcholesterin, welche traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen, auf der anderen Seite sind Unterernährung und zu niedrige Cholesterinspiegel auch bedeutende Risikofaktoren für das gefürchtete Malnutrition-Inflammation-Cachexia-Syndrome (Kalantar-Zadeh, 2005). Die negative Korrelation mit dem HDL-Cholesterin und dementsprechend höheren HDL-Spiegeln bei niedrigerem Gewicht kann ebenso diskutiert werden wie die möglichen Komplikationen erhöhter HDL-Werte im Vorherigen. Insgesamt erscheint ein mittlerer bis leicht erhöhter BMI am ehesten protektiv für CKD-Patienten.

5 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Komplikationen sind die führende Ursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenkrankheit. Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypoalbuminämie, Hyperurikämie, Anämie und chronische Inflammation wurden u.a. als Risikofaktoren identifiziert. Häufig persistiert dieses Risikoprofil auch im weiteren Verlauf nach einer Transplantation und führt zu einem schlechten Transplantat- und Gesamtüberleben. Wir interessierten uns für dieses Risikoprofil bei, mit einem medianen Alter von 48 Jahren, vergleichsweise jungen und gesunden Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenkrankheit, die für eine Nierentransplantation gelistet wurden. Bei unseren insgesamt 748 Patienten wurden die Patientendaten zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Essen retrospektiv analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Dyslipidämie, insbesondere abnorme High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin-Spiegel sowie eine, vor allem bei Frauen, hohe Prävalenz von Hyperurikämie in unserer Population weit verbreitet sind. Nur bei etwa einem Viertel der betroffenen Männer und einem Fünftel der Frauen wurde diese Hyperurikämie therapiert. Das Vorliegen von erhöhten C-reaktives Protein (CRP)-Serumspiegeln als Ausdruck einer chronischen Inflammation war assoziiert mit einer, teilweise ausgeprägten, Anämie. Trotz verhältnismäßig präziser Therapieempfehlungen für die renale Anämie fanden sich bei 25 % der Patienten mit einem Hämoglobin (Hb) < 10 g/dl keine Erythropoiese-stimulierende Agenzien, während diese wiederum bei 42 % der Patienten mit einem Hb > 13 g/dl gegeben wurden. Bei den Patienten mit erhöhtem CRP zeigte sich zudem eine erhöhte Prävalenz erniedrigter Albuminspiegel. Während es in der Literatur eindeutige Nachweise für die erhöhte Morbidität und Mortalität durch eine renale Anämie gibt, stehen diese für die anderen von uns untersuchten biochemischen Risikofaktoren bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenkrankheit teilweise noch aus. Die hohe Prävalenz klinischer und biochemischer Risikofaktoren, ihr prognostischer Einfluss, sowie die teils unzureichende Behandlung unterstreichen die Relevanz ihrer konsequenten Diagnostik und Therapie bei Patienten auf der Transplantationswarteliste.

6 Literaturverzeichnis

1. Agarwal, R., Alborzi, P., Satyan, S.,Light, R. P. (2009). Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. Hypertension 53, 500-507.

2. Agarwal, R., Nissenson, A. R., Batlle, D., Coyne, D. W., Trout, J. R.,Warnock, D. G. (2003). Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. Am J Med 115, 291-297.

3. Akaishi, M., Hiroe, M., Hada, Y., Suzuki, M., Tsubakihara, Y.,Akizawa, T. (2013). Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease. J Cardiol 62, 249-256.

4. Akchurin, O. M.,Kaskel, F. (2015). Update on inflammation in chronic kidney disease. Blood Purif 39, 84-92.

5. Akolekar, D., Forsythe, J. L.,Oniscu, G. C. (2013). Impact of patient characteristics and comorbidity profile on activation of patients on the kidney transplantation waiting list. Transplant Proc 45, 2115-2122.

6. Al-Hilali, N., Al-Humoud, H., Ninan, V. T., Nampoory, M. R., Puliyclil, M. A.,Johny, K. V. (2007). Does parathyroid hormone affect erythropoietin therapy in dialysis patients? Med Princ Pract 16, 63-67.

7. Antunes, S. A., Canziani, M. E., Campos, A. F.,Vilela, R. Q. (2016). Hypoalbuminemia seems to be associated with a higher rate of hospitalization in hemodialysis patients. J Bras Nefrol 38, 70-75.

8. Babitt, J. L.,Lin, H. Y. (2010). Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. Am J Kidney Dis 55, 726-741.

9. Babitt, J. L.,Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol 23, 1631-1634.

10. Baigent, C., Landray, M. J., Reith, C., Emberson, J., Wheeler, D. C., Tomson, C., Wanner, C., Krane, V., Cass, A., Craig, J., Neal, B., Jiang, L., Hooi, L. S., Levin, A., Agodoa, L., Gaziano, M., Kasiske, B., Walker, R., Massy, Z. A., Feldt-Rasmussen, B., Krairittichai, U., Ophascharoensuk, V., Fellstrom, B., Holdaas, H., Tesar, V., Wiecek, A., Grobbee, D., de Zeeuw, D., Gronhagen-Riska, C., Dasgupta, T., Lewis, D., Herrington, W., Mafham, M., Majoni, W., Wallendszus, K., Grimm, R., Pedersen, T., Tobert, J., Armitage, J., Baxter, A., Bray, C., Chen, Y., Chen, Z., Hill, M., Knott, C., Parish, S., Simpson, D., Sleight, P., Young, A.,Collins, R. (2011). The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 377, 2181-2192.

11. Bazeley, J., Bieber, B., Li, Y., Morgenstern, H., de Sequera, P., Combe, C., Yamamoto, H., Gallagher, M., Port, F. K.,Robinson, B. M. (2011). C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 6, 2452-2461.

12. Bellomo, G., Venanzi, S., Verdura, C., Saronio, P., Esposito, A.,Timio, M. (2010). Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. Am J Kidney Dis 56, 264-272.

13. Besarab, A., Bolton, W. K., Browne, J. K., Egrie, J. C., Nissenson, A. R., Okamoto, D. M., Schwab, S. J.,Goodkin, D. A. (1998). The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 339, 584-590.

14. Chazot, C., Laurent, G., Charra, B., Blanc, C., VoVan, C., Jean, G., Vanel, T., Terrat, J. C.,Ruffet, M. (2001). Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. Nephrol Dial Transplant 16, 61-69.

15. Cholesterol Treatment Trialists, C., Herrington, W. G., Emberson, J., Mihaylova, B., Blackwell, L., Reith, C., Solbu, M. D., Mark, P. B., Fellstrom, B., Jardine, A. G., Wanner, C., Holdaas, H., Fulcher, J., Haynes, R., Landray, M. J., Keech, A., Simes, J., Collins, R.,Baigent, C. (2016). Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 4, 829-839.

16. de Boer, I. H.,Brunzell, J. D. (2014). HDL in CKD: how good is the "good cholesterol?". J Am Soc Nephrol 25, 871-874.

17. de Mutsert, R., Grootendorst, D. C., Indemans, F., Boeschoten, E. W., Krediet, R. T.,Dekker, F. W. (2009). Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. J Ren Nutr 19, 127-135.

18. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Koordinierungsstelle Organspende 2017, Online-Publikation; https://www.dso.de/organspende-und transplantation/transplantation/nierentransplantation.html

19. Denker, M. G.,Cohen, D. L. (2015). Antihypertensive Medications in End-Stage Renal Disease. Semin Dial 28, 330-336.

20. Di Lullo, L., House, A., Gorini, A., Santoboni, A., Russo, D.,Ronco, C. (2015). Chronic kidney disease and cardiovascular complications. Heart Fail Rev 20, 259-272.

21. Don, B. R.,Kaysen, G. (2004). Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. Semin Dial 17, 432-437.

22. Drueke, T. B., Locatelli, F., Clyne, N., Eckardt, K. U., Macdougall, I. C., Tsakiris, D., Burger, H. U., Scherhag, A.,Investigators, C. (2006). Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 355, 2071-2084.

23. Ducloux, D., Bresson-Vautrin, C., Kribs, M., Abdelfatah, A.,Chalopin, J. M. (2002). C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 62, 1417-1422.

24. Eknoyan, G., Lameire, N., Eckardt, K. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international supplements

2013,Online-Publikation; http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

25. Eknoyan, G., Lameire, N., Eckardt, K., KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney international supplements 2012, Online-Publikation; http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf

26. Eknoyan, G., Lameire, N., Eckardt, K., KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney international supplements 2013, Online-Publikation; http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf

27. Fang, J.,Alderman, M. H. (2000). Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. Jama 283, 2404-2410.

28. Feig, D. I.,Johnson, R. J. (2003). Hyperuricemia in childhood primary hypertension. Hypertension 42, 247-252.

29. Feig, D. I., Kang, D. H.,Johnson, R. J. (2008). Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 359, 1811-1821.

30. Feig, D. I., Soletsky, B.,Johnson, R. J. (2008). Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. Jama 300, 924-932.

31. Fellstrom, B. C., Jardine, A. G., Schmieder, R. E., Holdaas, H., Bannister, K., Beutler, J., Chae, D. W., Chevaile, A., Cobbe, S. M., Gronhagen-Riska, C., De Lima, J. J., Lins, R., Mayer, G., McMahon, A. W., Parving, H. H., Remuzzi, G., Samuelsson, O., Sonkodi, S., Sci, D., Suleymanlar, G., Tsakiris, D., Tesar, V., Todorov, V., Wiecek, A., Wuthrich, R. P., Gottlow, M., Johnsson, E.,Zannad, F. (2009). Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 360, 1395-1407.

32. Gill, J. S., Hendren, E., Dong, J., Johnston, O.,Gill, J. (2014). Differential association of body mass index with access to kidney transplantation in men and women. Clin J Am Soc Nephrol 9, 951-959.

33. Gagliardi, A. C., Miname, M. H.,Santos, R. D. (2009). Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. Atherosclerosis 202, 11-17.

34. Goff, D. C., Jr., Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R. B., Sr., Gibbons, R., Greenland, P., Lackland, D. T., Levy, D., O'Donnell, C. J., Robinson, J. G., Schwartz, J. S., Shero, S. T., Smith, S. C., Jr., Sorlie, P., Stone, N. J.,Wilson, P. W. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 63, 2935-2959.

35. Goicoechea, M., de Vinuesa, S. G., Verdalles, U., Ruiz-Caro, C., Ampuero, J., Rincon, A., Arroyo, D.,Luno, J. (2010). Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clin J Am Soc Nephrol 5, 1388-1393.

36. Halevy, S., Ghislain, P. D., Mockenhaupt, M., Fagot, J. P., Bouwes Bavinck, J. N., Sidoroff, A., Naldi, L., Dunant, A., Viboud, C.,Roujeau, J. C. (2008). Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol 58, 25-32.

37. Hande, K. R., Noone, R. M.,Stone, W. J. (1984). Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med 76, 47-56.

38. Haririan, A., Metireddy, M., Cangro, C., Nogueira, J. M., Rasetto, F., Cooper, M., Klassen, D. K.,Weir, M. R. (2011). Association of serum uric acid with graft survival after kidney transplantation: a time-varying analysis. Am J Transplant 11, 1943-1950.

39. Hosoya, T., Kimura, K., Itoh, S., Inaba, M., Uchida, S., Tomino, Y., Makino, H., Matsuo, S., Yamamoto, T., Ohno, I., Shibagaki, Y., Iimuro, S., Imai, N., Kuwabara, M.,Hayakawa, H. (2014). The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. Trials 15, 26.

40. Jelkmann, W. (1998). Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. J Interferon Cytokine Res 18, 555-559.

41. Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A. Y.,Yang, C. W. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet 382, 260-272.

42. Jing, J., Kielstein, J. T., Schultheiss, U. T., Sitter, T., Titze, S. I., Schaeffner, E. S., McAdams-DeMarco, M., Kronenberg, F., Eckardt, K. U.,Kottgen, A. (2015). Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. Nephrol Dial Transplant 30, 613-621.

43. Johnson, R. J., Nakagawa, T., Jalal, D., Sanchez-Lozada, L. G., Kang, D. H.,Ritz, E. (2013). Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? Nephrol Dial Transplant 28, 2221-2228.

44. Kahn, M. R., Robbins, M. J., Kim, M. C.,Fuster, V. (2013). Management of cardiovascular disease in patients with kidney disease. Nat Rev Cardiol 10, 261-273.

45. Kalantar-Zadeh, K. (2005). Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? Semin Dial 18, 365-369.

46. Kalantar-Zadeh, K., Kilpatrick, R. D., Kuwae, N., McAllister, C. J., Alcorn, H., Jr., Kopple, J. D.,Greenland, S. (2005). Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. Nephrol Dial Transplant 20, 1880-1888.

47. Kassimatis, T. I.,Goldsmith, D. J. (2014). Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation. Pharmacol Res 88, 62-73.

48. Kaysen, G. A., Dubin, J. A., Muller, H. G., Rosales, L. M.,Levin, N. W. (2000). The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. Kidney Int 58, 346-352.

49. Kaysen, G. A., Johansen, K. L., Cheng, S. C., Jin, C.,Chertow, G. M. (2008). Trends and outcomes associated with serum albumin concentration among incident dialysis patients in the United States. J Ren Nutr 18, 323-331.

50. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. (2006). Am J Kidney Dis 47, S11-145.

51. Kieszek, R., Kwiatkowski, A., Jedrzejko, K., Domagala, P., Bieniasz, M., Wszola, M., Drozdrowski, J., Tomaszek, A., Gozdowska, J., Zygier, D., Paczek, L., Durlik, M.,Chmura, A. (2014). Impact of pretransplant body mass index on early kidney graft function. Transplant Proc 46, 2689-2691.

52. Kiltz, U., Alten, R., Fleck, M., Krüger, K., Manger, B., Müller-Ladner, U., Nüsslein, H., Reuss-Borst, M., Schwarting, A., Schulze-Koops, H., Tausche, A., Braun, J. Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich). Deutsche Gesellschaft für Rhematologie e.v. 2016, Online-Publikation; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-005l_S2e_Gichtarthritis_2016-08.pdf

53. Korell, J., Vos, F. E., Coulter, C. V., Schollum, J. B., Walker, R. J.,Duffull, S. B. (2011). Modeling red blood cell survival data. J Pharmacokinet Pharmacodyn 38, 787-801.

54. Korolnek, T.,Hamza, I. (2015). Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. Blood 125, 2893-2897.

55. Kovesdy, C. P. (2013). How can erythropoeitin-stimulating agent use be reduced in chronic dialysis patients?: Can reduction of inflammation improve ESA dose response? Semin Dial 26, 540-542.

56. Kraus, M. A.,Hamburger, R. J. (1997). Sleep apnea in renal failure. Adv Perit Dial 13, 88-92.

57. Kuhlmann, U., Becker, H. F., Birkhahn, M., Peter, J. H., von Wichert, P., Schutterle, S.,Lange, H. (2000). Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. Clin Nephrol 53, 460-466.

58. Lacruz, M. E., Kluttig, A., Hartwig, S., Loer, M., Tiller, D., Greiser, K. H., Werdan, K.,Haerting, J. (2015). Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study. Medicine (Baltimore) 94, e952.

59. Leinig, C. E., Moraes, T., Ribeiro, S., Riella, M. C., Olandoski, M., Martins, C.,Pecoits-Filho, R. (2011). Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. J Ren Nutr 21, 176-183.

60. Levey, A. S.,Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. Lancet 379, 165-180.

61. Liu, H., Zhang, X. M., Wang, Y. L.,Liu, B. C. (2014). Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling. J Nephrol 27, 653-658.

62. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Barker-Collo, S., Bartels, D. H., Bell, M. L., Benjamin, E. J., Bennett, D., Bhalla, K., Bikbov, B., Bin Abdulhak, A., Birbeck, G., Blyth, F., Bolliger, I., Boufous, S., Bucello, C., Burch, M., Burney, P., Carapetis, J., Chen, H., Chou, D., Chugh, S. S., Coffeng, L. E., Colan, S. D., Colquhoun, S., Colson, K. E., Condon, J., Connor, M. D., Cooper, L. T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K. C., Couser, W., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cross, M., Dabhadkar, K. C., Dahodwala, N., De Leo, D., Degenhardt, L., Delossantos, A., Denenberg, J., Des Jarlais, D. C., Dharmaratne, S. D., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Erwin, P. J., Espindola, P., Ezzati, M., Feigin, V., Flaxman, A. D., Forouzanfar, M. H., Fowkes, F. G., Franklin, R., Fransen, M., Freeman, M. K., Gabriel, S. E., Gakidou, E., Gaspari, F., Gillum, R. F., Gonzalez-Medina, D., Halasa, Y. A., Haring, D., Harrison, J. E., Havmoeller, R., Hay, R. J., Hoen, B., Hotez, P. J., Hoy, D., Jacobsen, K. H., James, S. L., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Keren, A., Khoo, J. P., Knowlton, L. M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Lipnick, M., Lipshultz, S. E., Ohno, S. L., Mabweijano, J., MacIntyre, M. F., Mallinger, L., March, L., Marks, G. B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McAnulty, J. H., McDermott, M. M., McGrath, J., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Michaud, C., Miller, M., Miller, T. R., Mock, C., Mocumbi, A. O., Mokdad, A. A., Moran, A., Mulholland, K., Nair, M. N., Naldi, L., Narayan, K. M., Nasseri, K., Norman, P., O'Donnell, M., Omer, S. B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Pahari, B., Pandian, J. D., Rivero, A. P., Padilla, R. P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Phillips, D., Pierce, K., Pope, C. A., 3rd, Porrini, E., Pourmalek, F., Raju, M., Ranganathan, D., Rehm, J. T., Rein, D. B., Remuzzi, G., Rivara, F. P., Roberts, T., De Leon, F. R., Rosenfeld, L. C., Rushton, L., Sacco, R. L., Salomon, J. A., Sampson, U., Sanman, E., Schwebel, D. C., Segui-Gomez, M., Shepard, D. S., Singh, D., Singleton, J., Sliwa, K., Smith, E., Steer, A., Taylor, J. A., Thomas, B., Tleyjeh, I. M., Towbin, J. A., Truelsen, T., Undurraga, E. A., Venketasubramanian, N., Vijayakumar, L., Vos, T., Wagner, G. R., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weinstock, M. A., Weintraub, R., Wilkinson, J. D., Woolf, A. D., Wulf, S., Yeh, P. H., Yip, P., Zabetian, A., Zheng, Z. J., Lopez, A. D., Murray, C. J., AlMazroa, M. A.,Memish, Z. A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380, 2095-2128.

63. Manjunath, G., Tighiouart, H., Coresh, J., Macleod, B., Salem, D. N., Griffith, J. L., Levey, A. S.,Sarnak, M. J. (2003). Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. Kidney Int 63, 1121-1129.

64. Mimura, I., Tanaka, T.,Nangaku, M. (2015). How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be. Nephron 131, 202-209.

65. Nakagawa, T., Cirillo, P., Sato, W., Gersch, M., Sautin, Y., Roncal, C., Mu, W., Sanchez-Lozada, L. G.,Johnson, R. J. (2008). The conundrum of hyperuricemia, metabolic syndrome, and renal disease. Intern Emerg Med 3, 313-318.

66. Nemati, E., Khosravi, A., Einollahi, B., Meshkati, M., Taghipour, M.,Abbaszadeh, S. (2017). The relationship between dialysis adequacy and serum uric acid in dialysis patients; a

cross-sectional multi-center study in Iranian hemodialysis centers. J Renal Inj Prev 6, 142-147.

67. Neovius, M., Jacobson, S. H., Eriksson, J. K., Elinder, C. G.,Hylander, B. (2014). Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. BMJ Open 4, e004251.

68. Neuhauser, H. K., Adler, C., Rosario, A. S., Diederichs, C.,Ellert, U. (2015). Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. J Hum Hypertens 29, 247-253.

69. Obermayr, R. P., Temml, C., Gutjahr, G., Knechtelsdorfer, M., Oberbauer, R.,Klauser-Braun, R. (2008). Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. J Am Soc Nephrol 19, 2407-2413.

70. Oliveira, M. C., Ammirati, A. L., Andreolli, M. C., Nadalleto, M. A., Barros, C. B.,Canziani, M. E. (2016). Anemia in patients undergoing ambulatory peritoneal dialysis: prevalence and associated factors. J Bras Nefrol 38, 76-81.

71. Oniscu, G. C., Brown, H.,Forsythe, J. L. (2005). Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. J Am Soc Nephrol 16, 1859-1865.

72. Panwar, B., Hanks, L. J., Tanner, R. M., Muntner, P., Kramer, H., McClellan, W. M., Warnock, D. G., Judd, S. E.,Gutierrez, O. M. (2015). Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease. Kidney Int 87, 1216-1222.

73. Park, J., Ahmadi, S. F., Streja, E., Molnar, M. Z., Flegal, K. M., Gillen, D., Kovesdy, C. P.,Kalantar-Zadeh, K. (2014). Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. Prog Cardiovasc Dis 56, 415-425.

74. Perlstein, T. S., Gumieniak, O., Williams, G. H., Sparrow, D., Vokonas, P. S., Gaziano, M., Weiss, S. T.,Litonjua, A. A. (2006). Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. Hypertension 48, 1031-1036.

75. Potthoff, F., Weber, W., Berendes, A., Münscher, C.: Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2016. Online-Publikation https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4426/2017-10-19_QSD-RL_MNC-Jahresbericht_Berichtersteller-2016_Bericht.pdf

76. Pruthi, R., Hilton, R., Pankhurst, L., Mamode, N., Hudson, A., Roderick, P.,Ravanan, R. (2013). UK Renal Registry 16th annual report: chapter 4 demography of patients waitlisted for renal transplantation in the UK: national and centre-specific analyses. Nephron Clin Pract 125, 81-98.

77. Razeghi, E., Parkhideh, S., Ahmadi, F.,Khashayar, P. (2008). Serum CRP levels in pre-dialysis patients. Ren Fail 30, 193-198.

78. Reith, C., Staplin, N., Herrington, W. G., Stevens, W., Emberson, J., Haynes, R., Mafham, M., Armitage, J., Cass, A., Craig, J. C., Jiang, L., Pedersen, T., Baigent, C., Landray, M. J.,Group, S. C. (2017). Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in

patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. BMC Nephrol 18, 147.

79. Sanchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Soto, V., Avila-Casado, C., Franco, M., Zhao, L.,Johnson, R. J. (2008). Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. Nephrol Dial Transplant 23, 1179-1185.

80. Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., Gosswald, A.,Busch, M. A. (2013). [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56, 661-667.

81. Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Abt, M., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., Brumm, J., Chaitman, B. R., Holme, I. M., Kallend, D., Leiter, L. A., Leitersdorf, E., McMurray, J. J., Mundl, H., Nicholls, S. J., Shah, P. K., Tardif, J. C., Wright, R. S.,dal, O. I. (2012). Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 367, 2089-2099.

82. Shah, P. K. (2013). Jekyll and Hyde of HDL: a lipoprotein with a split personality. Eur Heart J 34, 3531-3534.

83. Singh, A. K., Szczech, L., Tang, K. L., Barnhart, H., Sapp, S., Wolfson, M., Reddan, D.,Investigators, C. (2006). Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 355, 2085-2098.

84. Sridhar, N. R.,Josyula, S. (2013). Hypoalbuminemia in hemodialyzed end stage renal disease patients: risk factors and relationships--a 2 year single center study. BMC Nephrol 14, 242.

85. Stauffer, M. E.,Fan, T. (2014). Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS One 9, e84943.

86. Stenvinkel, P., Gillespie, I. A., Tunks, J., Addison, J., Kronenberg, F., Drueke, T. B., Marcelli, D., Schernthaner, G., Eckardt, K. U., Floege, J., Froissart, M., Anker, S. D.,Committee, A. R. O. S. (2016). Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol 27, 1479-1486.

87. Stenvinkel, P., Heimburger, O., Paultre, F., Diczfalusy, U., Wang, T., Berglund, L.,Jogestrand, T. (1999). Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 55, 1899-1911.

88. Strippoli, G. F., Navaneethan, S. D., Johnson, D. W., Perkovic, V., Pellegrini, F., Nicolucci, A.,Craig, J. C. (2008). Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Bmj 336, 645-651.

89. Suliman, M. E., Johnson, R. J., Garcia-Lopez, E., Qureshi, A. R., Molinaei, H., Carrero, J. J., Heimburger, O., Barany, P., Axelsson, J., Lindholm, B.,Stenvinkel, P. (2006). J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. Am J Kidney Dis 48, 761-771.

90. Tonelli, M., Isles, C., Curhan, G. C., Tonkin, A., Pfeffer, M. A., Shepherd, J., Sacks, F. M., Furberg, C., Cobbe, S. M., Simes, J., Craven, T.,West, M. (2004). Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation 110, 1557-1563.

91. Vidt, D. G. (2006). Inflammation in renal disease. Am J Cardiol 97, 20a-27a.

92. Voight, B. F., Peloso, G. M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M. K., Hindy, G., Hólm, H., Ding, E. L., Johnson, T., Schunkert, H., Samani, N. J., Clarke, R., Hopewell, J. C., Thompson, J. F., Li, M., Thorleifsson, G., Newton-Cheh, C., Musunuru, K., Pirruccello, J. P., Saleheen, D., Chen, L., Stewart, A. F. R., Schillert, A., Thorsteinsdottir, U., Thorgeirsson, G., Anand, S., Engert, J. C., Morgan, T., Spertus, J., Stoll, M., Berger, K., Martinelli, N., Girelli, D., McKeown, P. P., Patterson, C. C., Epstein, S. E., Devaney, J., Burnett, M.-S., Mooser, V., Ripatti, S., Surakka, I., Nieminen, M. S., Sinisalo, J., Lokki, M.-L., Perola, M., Havulinna, A., de Faire, U., Gigante, B., Ingelsson, E., Zeller, T., Wild, P., de Bakker, P. I. W., Klungel, O. H., Maitland-van der Zee, A.-H., Peters, B. J. M., de Boer, A., Grobbee, D. E., Kamphuisen, P. W., Deneer, V. H. M., Elbers, C. C., Onland-Moret, N. C., Hofker, M. H., Wijmenga, C., Verschuren, W. M. M., Boer, J. M. A., van der Schouw, Y. T., Rasheed, A., Frossard, P., Demissie, S., Willer, C., Do, R., Ordovas, J. M., Abecasis, G. R., Boehnke, M., Mohlke, K. L., Daly, M. J., Guiducci, C., Burtt, N. P., Surti, A., Gonzalez, E., Purcell, S., Gabriel, S., Marrugat, J., Peden, J., Erdmann, J., Diemert, P., Willenborg, C., König, I. R., Fischer, M., Hengstenberg, C., Ziegler, A., Buysschaert, I., Lambrechts, D., Van de Werf, F., Fox, K. A., El Mokhtari, N. E., Rubin, D., Schrezenmeir, J., Schreiber, S., Schäfer, A., Danesh, J., Blankenberg, S., Roberts, R., McPherson, R., Watkins, H., Hall, A. S., Overvad, K., Rimm, E., Boerwinkle, E., Tybjaerg-Hansen, A., Cupples, L. A., Reilly, M. P., Melander, O., Mannucci, P. M., Ardissino, D., Siscovick, D., Elosua, R., Stefansson, K., O'Donnell, C. J., Salomaa, V., Rader, D. J., Peltonen, L., Schwartz, S. M., Altshuler, D.,Kathiresan, S. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. The Lancet 380, 572-580.

93. Weiner, D. E., Tighiouart, H., Elsayed, E. F., Griffith, J. L., Salem, D. N.,Levey, A. S. (2008). Uric acid and incident kidney disease in the community. J Am Soc Nephrol 19, 1204-1211.

94. Weiner, D. E., Tighiouart, H., Vlagopoulos, P. T., Griffith, J. L., Salem, D. N., Levey, A. S.,Sarnak, M. J. (2005). Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 16, 1803-1810.

95. Whelton, A., Macdonald, P. A., Zhao, L., Hunt, B.,Gunawardhana, L. (2011). Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. J Clin Rheumatol 17, 7-13.

96. Ye, P., Yang, S., Zhang, W., Lv, Q., Cheng, Q., Mei, M., Luo, T., Liu, L., Chen, S.,Li, Q. (2013). Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther 35, 180-189.

97. Yu, Z., Tan, B. K., Dainty, S., Mattey, D. L.,Davies, S. J. (2012). Hypoalbuminaemia, systemic albumin leak and endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 27, 4437-4445.

98. Zewinger, S., Speer, T., Kleber, M. E., Scharnagl, H., Woitas, R., Lepper, P. M., Pfahler, K., Seiler, S., Heine, G. H., Marz, W., Silbernagel, G.,Fliser, D. (2014). HDL cholesterol is not

associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. J Am Soc Nephrol 25, 1073-1082.

99. Zhu, Y., Pandya, B. J.,Choi, H. K. (2011). Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Arthritis Rheum 63, 3136-3141.

100. Zimmermann, J., Herrlinger, S., Pruy, A., Metzger, T.,Wanner, C. (1999). Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 55, 648-658.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ADPKD	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
ARPKD	Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
BMI	Body-Mass-Index
CKD	Chronic kidney disease
CRP	C-reaktives Protein
DSO	Deutsche Stiftung Organspende
(e)GFR	(estimated) Glomeruläre Filtrationsrate
ENaC	Epithelial Na Channel
ESA	Erythropoiese-stimulierendes Agenz
ESRD	End-stage renal disease
FCR	fractional catabolic rate
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HDL	High Density Lipoprotein
Hkt	Hämatokrit
IQR	Interquartile Range
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
nPCR	normalized protein catabolic rate
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PD	Peritonealdialyse
SD	Standard Deviation
(rHu)EPO	(rekombinantes humanes) Erythropoiet

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung **Seite**

Abbildung 1.1	- Nierentransplantation DSO	7
Abbildung 3.1	- Relative Häufigkeit der eingesetzten Dialyseverfahren	23
Abbildung 3.2	- Nierengrunderkrankungen	24
Abbildung 3.3	- BMI in Abhängigkeit von der Dialysemodalität	26
Abbildung 3.4	- Histogramm Harnsäure	32
Abbildung 3.5	- Histogramm Harnsäure Männer	33
Abbildung 3.6	- Histogramm Harnsäure Frauen	33
Abbildung 3.7	- Harnsäurebereiche Frauen	34
Abbildung 3.8	- Harnsäurebereiche Männer	34
Abbildung 3.9	- Prävalenz einer KHK in Abhängigkeit vom Harnsäurespiegel bei Männern	36
Abbildung 3.10	- Prävalenz einer KHK in Abhängigkeit vom Harnsäurespiegel bei Frauen	36
Abbildung 3.11	- Korrelation zwischen Harnsäure und dem BMI bei Männern	37
Abbildung 3.12	- Korrelation zwischen Harnsäure und dem BMI bei Frauen	37
Abbildung 3.13	- Korrelation zwischen Harnsäure und dem Alter bei allen Patienten	38
Abbildung 3.14	- Korrelation zwischen Harnsäure und Albumin bei allen Patienten	38
Abbildung 3.15	- Korrelation zwischen Harnsäure und HDL-Cholesterin bei Männern	38
Abbildung 3.16	- Histogramm Hämoglobin	39
Abbildung 3.17	- Histogramm Hämoglobin Männer	40
Abbildung 3.18	- Histogramm Hämoglobin	40
Abbildung 3.19	- Histogramm Albumin	40
Abbildung 3.20	- Histogramm Albumin Männer	41
Abbildung 3.21	- Histogramm Albumin Frauen	41
Abbildung 3.22	- Hämoglobinbereiche Männer	42
Abbildung 3.23	- Hämoglobinbereiche Frauen	42
Abbildung 3.24	- Albuminbereiche Männer	42
Abbildung 3.25	- Albuminbereiche Frauen	42
Abbildung 3.26	- Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert	44
Abbildung 3.27	- Korrelation zwischen Albumin und dem Alter bei allen Patienten	45
Abbildung 3.28	- Korrelation zwischen Hämoglobin und Parathormon bei allen Patienten	46
Abbildung 3.29	- Verteilung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel	48
Abbildung 3.30	- Verteilung der Albuminwerte in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel	48
Abbildung 3.31	- Histogramm Gesamtcholesterin	50
Abbildung 3.32	- Histogramm Gesamtcholesterin Männer	50
Abbildung 3.33	- Histogramm Gesamtcholesterin Frauen	50
Abbildung 3.34	- Histogramm Triglyzeride	51
Abbildung 3.35	- Histogramm Triglyzeride Männer	51

Abbildung Seite

Abbildung 3.36	- Histogramm Triglyzeride Frauen	51
Abbildung 3.37	- Histogramm LDL-Cholesterin	52
Abbildung 3.38	- Histogramm LDL-Cholesterin Männer	52
Abbildung 3.39	- Histogramm LDL-Cholesterin Frauen	52
Abbildung 3.40	- Histogramm HDL-Cholesterin	53
Abbildung 3.41	- Histogramm HDL-Cholesterin Männer	53
Abbildung 3.42	- Histogramm HDL-Cholesterin Frauen	53
Abbildung 3.43	- Korrelation Gesamtcholesterin und BMI	56
Abbildung 3.44	- Korrelation Gesamtcholesterin und Triglyzeride	56
Abbildung 3.45	- Korrelation LDL-Cholesterin und BMI	56
Abbildung 3.46	- Korrelation LDL-Cholesterin und BMI	56

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle Seite

Tabelle 3.1	- Geschlechterverhältnis und Altersstruktur	22
Tabelle 3.2	- Dauer der Dialysepflichtigkeit	23
Tabelle 3.3	- Nierenfunktion bei präemptiven Patienten	23
Tabelle 3.4	- Vortransplantierte Patienten	25
Tabelle 3.5	- BMI	26
Tabelle 3.6	- Komorbiditäten	27
Tabelle 3.7	- Komorbiditäten und Dialysemodalität	28
Tabelle 3.8	- Antihypertensiva	29
Tabelle 3.9	- Metabolisch wirkende Medikamente	30
Tabelle 3.10	- Erythropoietin und Bikarbonat	30
Tabelle 3.11	- Laborwerte zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Erhebung	31
Tabelle 3.12	- Harnsäurespiegel und Harnsäuresenker	35
Tabelle 3.13	- Harnsäurespiegel und BMI	37
Tabelle 3.14	- Erythropoietineinnahme	43
Tabelle 3.15	- Dialyseart und Erythropoietineinnahme	43
Tabelle 3.16	- Abhängigkeit der Albuminwerte von der Dialyseart	44
Tabelle 3.17	- Inflammation und Dialyseart	47
Tabelle 3.18	- Hämoglobinwerte in Abhängigkeit vom CRP-Wert	47
Tabelle 3.19	- Albuminwerte in Abhängigkeit vom CRP-Wert	47
Tabelle 3.20	- CRP und BMI	48
Tabelle 3.21	- Lipidwerte in Abhängigkeit von der Dialyseart	54
Tabelle 3.22	- Einnahme Lipidsenker	55

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn PD Dr. W. Reinhardt, der mir die Bearbeitung dieses interessanten Themas ermöglicht hat und während meiner gesamten Arbeit stets mit großem Engagement zur Seite stand.
Ich möchte des Weiteren Herrn Prof. A. Kribben dafür danken, dass ich meine Promotion in seiner Klinik durchführen konnte.

Außerdem möchte ich Frau A. Jonait-Borkenhagen und Frau S. Hempel aus der Transplantationsambulanz danken, die mir bei der Sammlung der Daten enorm weitergeholfen und mir die Räumlichkeiten der Ambulanz zur Verfügung gestellt haben.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. S. Benson aus dem Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, der mir bei der statistischen Auswertung meiner Daten eine große Hilfe war.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und insbesondere meiner Freundin Kerstin danken, die mich während der gesamten Arbeit unterstützt haben und auch in schwierigen Zeiten ermutigten weiter zu machen.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.