

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Nephrologie

**KLINISCHE UND BIOCHEMISCHE PARAMETER DES
KNOCHENSTOFFWECHSELS TERMINAL
NIERENINSUFFIZIENTER PATIENTEN VOR LISTUNG ZUR
NIERENTRANSPLANTATION**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Nico Kallenberg
aus
Oberhausen
2022

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

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

DOI: 10.17185/duepublico/77191
URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230331-072913-0

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. H. Bruck

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Oktober 2022

Publikationen:

Postervorstellung: Kallenberg, N. et al.: Knochenstoffwechselfparameter bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die sich auf der Warteliste zur Nierentransplantation befinden. 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), 16.09.2017, Mannheim, Deutschland. (Posternummer: P269)

Teile dieser Arbeit wurden in folgender Arbeit veröffentlicht:

Mülling, N.L.A. (2019): Klinische und biochemische Risikofaktoren bei Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation.

<https://doi.org/10.17185/dupublico/70225>

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	7
1.1 Chronische Nierenkrankheit (CKD).....	7
1.2 Komplikationen der chronischen Nierenkrankheit	8
1.3 Mineral- und Knochenstörungen (CKD-MBD)	9
1.4 Nierenersatzverfahren und Transplantation.....	11
1.5 Ziel der Studie.....	12
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Methodik	13
2.1.1 Datenerhebung	13
2.1.2 Statistische Auswertung	14
2.1.3 Genutzte Programme	14
2.2 Festgelegte Normwerte und Grenzwerte	15
3 ERGEBNISSE	16
3.1 Patienten.....	16
3.2 Verteilung der für den Knochenstoffwechsel relevanten Laborparameter	18
3.2.1 Parathormon	18
3.2.2 Korrigiertes Calcium	19
3.2.3 Phosphat.....	20
3.2.4 Alkalische Phosphatase	21
3.2.5 Vitamin D	23

3.3	Verhalten von Parathormon und Alkalischer Phosphatase zueinander	24
3.3.1	Verteilung von PTH und AP bei Männern	24
3.3.2	Verteilung von PTH und AP bei Frauen	25
3.3.3	Verteilung von PTH und AP insgesamt.....	26
3.3.4	Korrelation von PTH und AP	27
3.4	Korrelation der Laborwerte untereinander	28
3.5	Abhängigkeit der Laborwerte von der Grunderkrankung.....	29
3.6	Abhängigkeit der Laborwerte vom Alter und vom Geschlecht	30
3.7	Abhängigkeit der Laborwerte vom Raucherstatus.....	31
3.8	Abhängigkeit der Laborwerte vom Vorliegen eines Diabetes mellitus	33
3.9	Abhängigkeit der Laborwerte von der Dialyseart.....	34
3.10	Medikation zum Zeitpunkt der Vorstellung	37
3.10.1	Verteilung relevanter Medikamente für den Knochenstoffwechsel.....	37
3.10.2	Phosphatbinder und Phosphatbereiche	37
3.10.3	Vitamin D-Analoga und Vitamin D-Bereiche	38
3.10.4	Vitamin D-Analoga und Calcium-Bereiche	39
3.10.5	Cinacalcet und Parathormon- sowie Calcium-Bereiche.....	40
3.11	Parathyreoidektomie	41
4	DISKUSSION.....	44
4.1	Patientenkollektiv	44
4.2	Verteilung der Laborparameter	44
4.2.1	Parathormon und Alkalische Phosphatase	45
4.2.2	Korrigiertes Calcium	46
4.2.3	Phosphat.....	47
4.2.4	Vitamin D	47
4.3	Korrelation der Laborparameter miteinander	48
4.4	Abhängigkeit der Laborwerte von diversen klinischen Parametern	49

4.4.1	Grunderkrankung.....	49
4.4.2	Geschlecht, Alter und Rauchen.....	50
4.4.3	Diabetes mellitus	51
4.4.4	Dialyseart.....	52
4.5	Medikamenteneinfluss.....	52
4.5.1	Phosphat und Phosphatbinder.....	52
4.5.2	Vitamin D und Calcium.....	53
4.5.3	Cinacalcet.....	55
4.6	Parathyreoidektomie.....	55
4.7	Stärken und Limitationen dieser Arbeit	57
5	ZUSAMMENFASSUNG	58
6	LITERATURVERZEICHNIS	59
7	ANHANG.....	68
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	68
7.2	Tabellenverzeichnis.....	69
7.3	Abkürzungsverzeichnis.....	71
8	DANKSAGUNG	72
9	LEBENS LAUF	73

1 EINLEITUNG

1.1 Chronische Nierenkrankheit (CKD)

Die chronische Nierenkrankheit (CKD) ist definiert als eine über mehr als drei Monate andauernde Abweichung der normalen Struktur oder Funktion der Nieren (Levey et al., 2003). In den Leitlinien der KDIGO (Eknoyan et al., 2013) sind die Kriterien der CKD eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder das Vorliegen eines der folgenden Kriterien: Albuminurie $> 30 \text{ mg/24 h}$; ein pathologisch verändertes Urinsediment; Elektrolyt- und weitere Störungen, die durch eine tubuläre Dysfunktion bedingt sein können; ein pathologischer Befund im Biopsat; Auffälligkeiten in der Bildgebung; eine Nierentransplantation in der Vorgeschichte.

Die Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt, wie in Abbildung 1 gezeigt, nach der glomerulären Filtrationsrate (G1: $\text{GFR} \geq 90$; G2: $\text{GFR} 60 - 89$; G3a: $\text{GFR} 45 - 59$; G3b: $\text{GFR} 30 - 44$; G4: $\text{GFR} 15 - 29$; G5: $\text{GFR} < 15 \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)}$). Zusätzlich erfolgt noch eine Einteilung nach der Albuminurie (A1: $< 30 \text{ mg/g}$; A2: $30 - 300 \text{ mg/g}$; A3 $> 300 \text{ mg/g}$ (Albumin/ Kreatinin)).

Abbildung 1: Stadieneinteilung der CKD entsprechend der GFR sowie der Albuminurie (Eknoyan et al., 2013)

https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

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

Die weltweite Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit wird auf etwa 8 – 16 % geschätzt (Jha et al., 2013).

Unterschieden wird zwischen den primären Nierenerkrankungen wie den Glomerulonephritiden oder den kongenitalen polyzystischen Nierenerkrankungen und den wesentlich häufigeren sekundären Nierenerkrankungen, die im Rahmen einer anderen Erkrankung auftreten. Als führende Ursachen für eine chronische Nierenkrankheit gelten der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie (Jha et al., 2013).

1.2 Komplikationen der chronischen Nierenkrankheit

Die Nieren haben vielfältige Funktionen, die bei voranschreitender Niereninsuffizienz zunehmend ausfallen. Zum einen haben die Nieren eine sekretorische Funktion und sorgen damit für eine Ausscheidung von überschüssigem Wasser, eine ausgeglichene Balance der Elektrolyte und eine Entgiftung des Körpers von wasserlöslichen Stoffwechselabfallprodukten. Zum anderen haben die Nieren jedoch auch endokrine Funktionen und sorgen so für eine Regulation des Blutdrucks, eine ausreichende Anregung der Bildung roter Blutkörperchen und über eine Bildung von Vitamin D für einen gesunden Knochenstoffwechsel.

Dementsprechend sind die Folgen der CKD für den Menschen ebenso vielfältig wie gravierend. So kommt es zu einer Entgleisung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts und Giftstoffe können nicht mehr zur Genüge entfernt werden. In den meisten Fällen bildet sich zudem eine sekundäre arterielle Hypertonie, eine renale Anämie und eine renale Osteopathie aus.

Die Mortalität chronisch nierenkranker Patienten (CKD Stadium 4 und 5) ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als das Dreifache, bei bestehender Dialysepflicht sogar noch mehr, erhöht. Die Mortalität nierentransplantierter Patienten ist höher als die, nierengesunder Menschen aber niedriger als die, dialysepflichtiger Patienten (Neovius et al., 2014).

Gefürchtete Folge einer CKD und maßgeblich an der erhöhten Mortalität der Patienten beteiligt, ist jedoch der Anstieg der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (Di Lullo et al., 2015; Kahn et al., 2013).

1.3 Mineral- und Knochenstörungen (CKD-MBD)

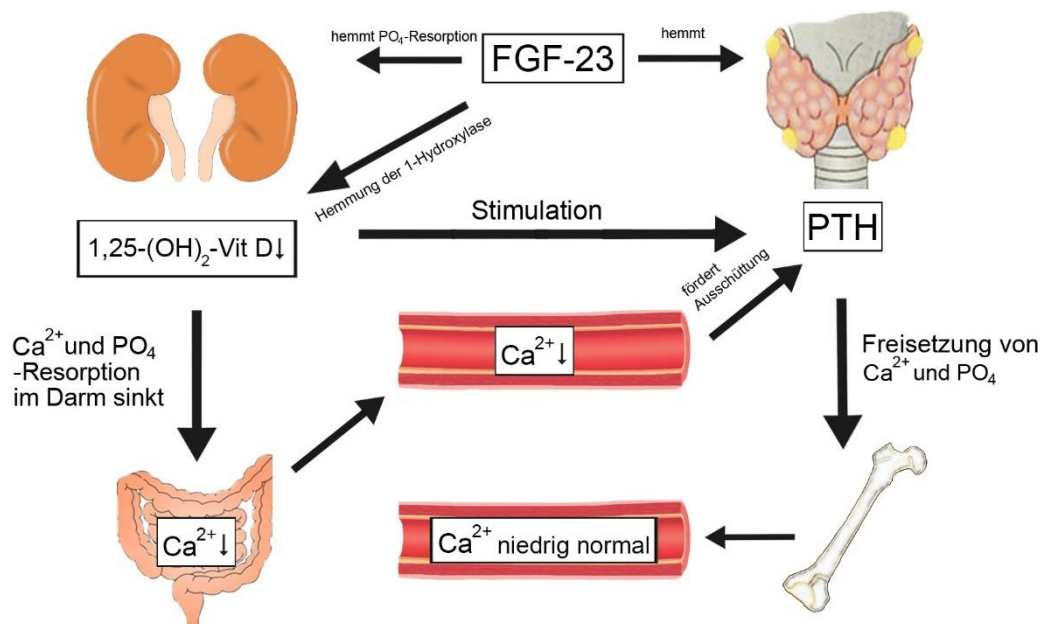
Wie bereits unter den Komplikationen der CKD gelistet, kann eine Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels (MBD) entstehen.

Auch wenn noch nicht alle Facetten der Pathophysiologie der CKD-MBD verstanden sind, so wächst das Wissen um die Ursachen und die Zusammenhänge der Pathophysiologie stetig an.

Bei abnehmender Nierenfunktion kommt es über eine reduzierte Diurese zu einer Retention von Phosphat. Zeitgleich kommt es durch eine verminderte Synthese von aktivem Vitamin D in den Nieren zu einem Abfall des Calciums im Serum.

Diese beiden Faktoren bedingen eine vermehrte Ausschüttung von Parathormon aus der Nebenschilddrüse, welches zum einen Calcium und Phosphat aus dem Knochen löst, aber auch phosphaturisch wirkt. Somit wirkt es den Entgleisungen von Calcium und Phosphat entgegen. Als weiterer Faktor wurde in den letzten Jahren FGF-23 entdeckt. Dieser Botenstoff vermindert die Synthese von aktivem Vitamin D und wirkt phosphaturisch (Chen, Bushinsky, 2017; Silver, Naveh-Many, 2013).

Abbildung 2: Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus und Wirkung von FGF-23 bei Niereninsuffizienz (Modifiziert nach Ichai, 2018; Schmidt, Lang, Heckmann, 2010)



Diese Anpassungen dienen der Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase. Allerdings kommt es bei voranschreitender Nierenkrankheit zu einer zunehmenden Entgleisung dieser Mechanismen.

Man unterscheidet zwei Arten der Knochenstoffwechselstörungen, die beide mit einem vermehrten Frakturrisiko und einer Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produktes und folglich einer vermehrten vaskulären Kalzifikation einhergehen (Chen, Bushinsky, 2017; Staude et al., 2013; Yamada, Taniguchi, 2012).

Zum einen die High-Turnover-Osteopathie, bei der es durch die ansteigenden PTH-Werte zu einer weiteren Lösung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen kommt. Diese Art der Knochenstoffwechselstörung entsteht aus einer stetigen Steigerung der oben genannten Kompensationsmechanismen. Als Parameter des Knochenumbaus dient hier die Alkalische Phosphatase.

Zum anderen die Low-Turnover-Osteopathie, die durch eine übermäßige Suppression des PTH zu einem verminderten Knochenstoffwechsel führt. Dies hat zur Folge, dass der Knochen nicht mehr ausreichend am Calcium- und Phosphatstoffwechsel teilnimmt und sich diese Elektrolyte ebenfalls vermehrt im Serum ansammeln und an Gefäßen ablagern können. Der Pathomechanismus dieser Knochenstoffwechselstörung ist komplexer und multifaktoriell. Iatrogene Übertherapie und eine Unempfindlichkeit des Knochens gegenüber PTH sind zwei der zahlreichen möglichen Ursachen für diese Störung. Insgesamt ist die Low-Turnover-Osteopathie mit niedriger Alkalischer Phosphatase die häufigere der beiden Varianten (Bover et al., 2014).

Die Therapie der CKD-MBD baut auf unterschiedlichen Ansätzen auf. Einerseits gilt es, wie bei allen Dialysepatienten auf einen gesunden Lebensstil und eine entsprechend phosphatarme Diät zu achten. Andererseits kommen verschiedene medikamentöse Therapien - darunter Phosphatbinder, Vitamin D-Analoga und Calcimimetika - und als operative Maßnahme die Entfernung der Nebenschilddrüse bei stark ausgeprägtem sekundärem Hyperparathyreoidismus in Betracht. Ziele der Therapie sind eine Reduktion des Phosphats, eine Normocalcämie mit Vermeidung von Hypercalcämien und eine Stabilisation des Parathormons (Ketteler, Floege, 2017). Je nach Stadium der CKD kommen dabei unterschiedliche Therapien zum Zuge. Die entsprechenden Grenzwerte für die jeweiligen Laborparameter schwanken je nach betrachteter Studie. In dieser Arbeit werden die Grenzwerte der COSMOS-Studie (Fernández-Martín et al., 2013; Fernández-Martín et al., 2015)

verwendet. In dieser dreijährigen multizentrischen Studie aus zwanzig europäischen Ländern wurde eine erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten bei erhöhten und auch erniedrigten Werten von Calcium, Phosphat und Parathormon festgestellt. Viele Referenzen, die in dieser Arbeit aufgeführt sind, beziehen sich jedoch auf andere Grenzwerte für diese Laborparameter, sodass hier eine eingeschränkte Vergleichbarkeit gegeben ist. Dennoch haben all jene Studien in irgendeiner Form Grenzwerte für diese Laborwerte festgelegt und bei Abweichung einen schädlichen Effekt aufgezeigt.

Insgesamt ist die Studienlage zur Therapie der CKD-MBD nicht ganz einheitlich, sodass die bestehenden Empfehlungen mit Vorsicht gegeben wurden.

1.4 Nierenersatzverfahren und Transplantation

Bei stark vorangeschrittener Niereninsuffizienz kann die Behandlung mit einem Nierenersatzverfahren nötig werden. Dabei wird die exkretorische Funktion der Nieren mittels Hämo- bzw. Peritonealdialyse zumindest teilweise ersetzt.

Neben diesen Verfahren stehen die medikamentöse Therapie sowie die Substitution der endokrinen Funktionen zur Verfügung.

Trotz maschineller Nierenersatzverfahren und optimaler medikamentöser Therapie können die oben genannten Komplikationen und Folgen der CKD nur unzureichend eingedämmt werden. Zudem bedeuten die Nierenersatzverfahren häufig eine psychische und körperliche Belastung für die Patienten, da eine lebensnotwendige Abhängigkeit von der Dialyse besteht. Der Jahresbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses für das Jahr 2017 berichtet von knapp 75.000 Dialysepatienten in der vertragsärztlichen Versorgung (Potthoff et al., 2018).

Eine weitere Möglichkeit, zumindest einem Teil dieser Patienten zu helfen, ist die Nierentransplantation. Laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) wurden im Jahr 2020 in Deutschland 1909 Nieren transplantiert. Außerdem warten derzeit noch über 7000 Patienten auf ein entsprechendes Organ (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Stand 2020).

Eine Nierentransplantation ist hinsichtlich der Verbesserung der Langzeitprognose sowie der Reduktion von Komplikationen der CKD effektiver als die Fortführung einer Dialyse (Tonelli et al., 2011). Doch auch nach erfolgter Nierentransplantation

kann eine vorbestehende CKD-MBD bestehen bleiben und zu erhöhter Mortalität führen (Torregrosa et al., 2021; Vangala et al., 2018).

1.5 Ziel der Studie

Insgesamt kommt dem Knochenstoffwechsel bei terminal Niereninsuffizienten eine fundamentale Bedeutung auch hinsichtlich einer anstehenden Nierentransplantation zu. Mit diesem besonderen Patientenkollektiv wurden bislang erst wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt.

Deshalb untersuchten wir in einer retrospektiven unizentrischen Studie die biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels sowie die klinischen und dialysespezifischen Daten bei Patienten, die sich auf der Warteliste zu einer Nierentransplantation befanden.

Es sollten außerdem mögliche Risikofaktoren der CKD-MBD identifiziert und die angewandten Therapien evaluiert werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Methodik

2.1.1 Datenerhebung

Es wurde eine retrospektive, unizentrische Kohortenstudie von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CKD Stadium 5), die schon dialysepflichtig waren bzw. unter Umgehung der Dialysepflichtigkeit zeitnah transplantiert werden sollten (präemptive Patienten), durchgeführt.

Die Patientendaten der insgesamt 748 Patienten dieser Arbeit wurden durch Einsicht in die Akten des Transplantationsbüros sowie in das hiesige Intranet „Nephronet“ der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Essen akquiriert. Erhoben wurden das Alter, das Geschlecht, die nephrologische Grunderkrankung, die Art und bisherige Dauer der Dialyse, relevante Nebendiagnosen, die aktuelle Medikation sowie diverse Laborparameter wie Parathormon, Phosphat, Calcium, Albumin, das Blutbild, Nierenretentionsparameter, AP und Gamma-GT, Leberwerte und CRP. Der Großteil der Daten stammt ursprünglich von den zuweisenden nephrologischen Praxen und Kliniken, die ihre Patienten samt deren Unterlagen in der Transplantationsambulanz der Nephrologie am Universitätsklinikum in Essen vorgestellt haben. Einige weitere Untersuchungen wurden dort veranlasst, sodass diese, falls sie nicht später als drei Monate nach Vorstellung erhoben wurden, auch in diese Arbeit miteingeflossen sind. Die Datenerhebung fand im Zeitraum von Dezember 2015 bis November 2016 statt. Alle Patienten, die zu dieser Zeit auf der Warteliste gelistet waren (N = 574), wurden in diese Arbeit aufgenommen. Außerdem wurden retrospektiv auch die Anmelde Daten der Patienten mitaufgenommen, die in den Jahren 2014 und 2015 bis zur initialen Datenerhebung transplantiert worden waren (N = 174). Es wurde ebenfalls erfasst, ob die Patienten bereits einer Parathyreoidektomie unterzogen wurden oder ob bereits eine Nierentransplantation erfolgt ist. Die Einschlusskriterien waren, dass die Patienten auf die Warteliste zur Nierentransplantation aufgenommen werden mussten und somit initial als transplantabel gelten mussten und ein vollendetes 18. Lebensjahr. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen genehmigt (Ethik-Nummer: 17-7377-Bo).

2.1.2 Statistische Auswertung

Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest (Kolmogorov–Smirnov Test. In: The Concise Encyclopedia of Statistics. Springer, New York (2008)).

Die betrachteten Laborparameter wiesen nach diesem Test keine Normalverteilung auf, sodass für die weiteren statistischen Auswertungen nicht parametrische Verfahren eingesetzt wurden. Alle Ergebnisse sind als Median und Interquartilsabstand dargestellt, sofern nicht anders angegeben. Zur Signifikanztestung bei unverbundenen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt und die Korrelationen wurden nach Spearman berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ gesetzt. Im Fall multipler Tests wurde eine statistische Korrektur nach Bonferroni (Bland, Altman, 1995) durchgeführt, um das Risiko falsch positiver Ergebnisse (Typ-I-Fehler) durch eine Kumulierung des Alphafehlers zu reduzieren. Das jeweils resultierende Signifikanzniveau ist entsprechend angegeben.

Ergebnisse, die vor durchgeführter statistischer Korrektur signifikant waren, nach dieser jedoch insignifikant geworden sind, sind mittels Unterstrich markiert.

Ergebnisse, die auch nach durchgeführter Korrektur signifikant waren, wurden mit Unterstrich und höherer Schriftstärke markiert.

2.1.3 Genutzte Programme

Als Textbearbeitungsprogramm und zur initialen Datenerhebung wurden Microsoft® Word® und Excel® aus der Microsoft Office® Version 15 und 16 genutzt. Beides sind Programme der Firma Microsoft Corporation mit Sitz in Redmond, Washington in den Vereinigten Staaten von Amerika.

Die Berechnungen erfolgten mittels IBM® SPSS Statistics® Version 23, der Firma IBM mit Sitz in Armonk, New York in den Vereinigten Staaten von Amerika. Die Anpassung der Grafiken erfolgte mittels Adobe Photoshop Version 22, der Firma Adobe Inc. mit Sitz in San José, Kalifornien in den Vereinigten Staaten von Amerika.

2.2 Festgelegte Normwerte und Grenzwerte

Die in dieser Arbeit festgelegten Grenzwerte für das Parathormon, das korrigierte Calcium und für das Phosphat richteten sich nach der COSMOS-Studie (Fernández-Martín et al., 2015).

Für die übrigen Laborwerte wurden die entsprechenden Normwerte des hiesigen Labors verwendet. Das Serumcalcium wurde mithilfe der Formel nach Payne korrigiert, um den Einfluss einer Hypalbuminämie auf die Calciumwerte möglichst gering zu halten. Der Vitamin D-Serumspiegel ist stets als 25(OH)-Vitamin D-Spiegel angegeben.

Tabelle 1: Grenzwerte relevanter Laborparameter

Parameter		Bereich	Einheit
Parathormon		168 - 674	ng/l
Korrigiertes Calcium*		1,975 - 2,375	mmol/l
Phosphat		3,6 - 5,2	mg/dl
25(OH)-Vitamin D		20 - 53	ng/ml
y-Glutamyl-	Männer	< 60	U/l
Transferase	Frauen	< 40	U/l
Alkalische	Männer	46 - 130	U/l
Phosphatase	Frauen	35 - 105	U/l

*Die Korrektur des Calciums erfolgte anhand der Formel nach Payne (Payne et al., 1973):

$$\begin{aligned}
 & \text{Korrigiertes Calcium} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right] \\
 & = \text{Gemessenes Calcium} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right] - 0,025 \times \text{Albumin} \left[\frac{\text{g}}{\text{l}} \right] + 1
 \end{aligned}$$

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienten

Die Charakteristika unserer Patienten sind nachfolgend in Abbildung 3 und in Tabelle 2 aufgeführt.

In Abbildung 3 sind die Grunderkrankungen der Patienten mittels Grafik und in Tabelle 2 die weiteren Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Nebendiagnosen etc. aufgelistet.

Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der vorliegenden Daten der entsprechenden Parameter. Wenn nicht anders angegeben, ist die Gesamtzahl 748. Eine andere Gesamtzahl ist auf fehlende Angaben zum betrachteten Parameter zurückzuführen.

Abbildung 3: *Zugrundeliegende Nierenerkrankung der Patienten*

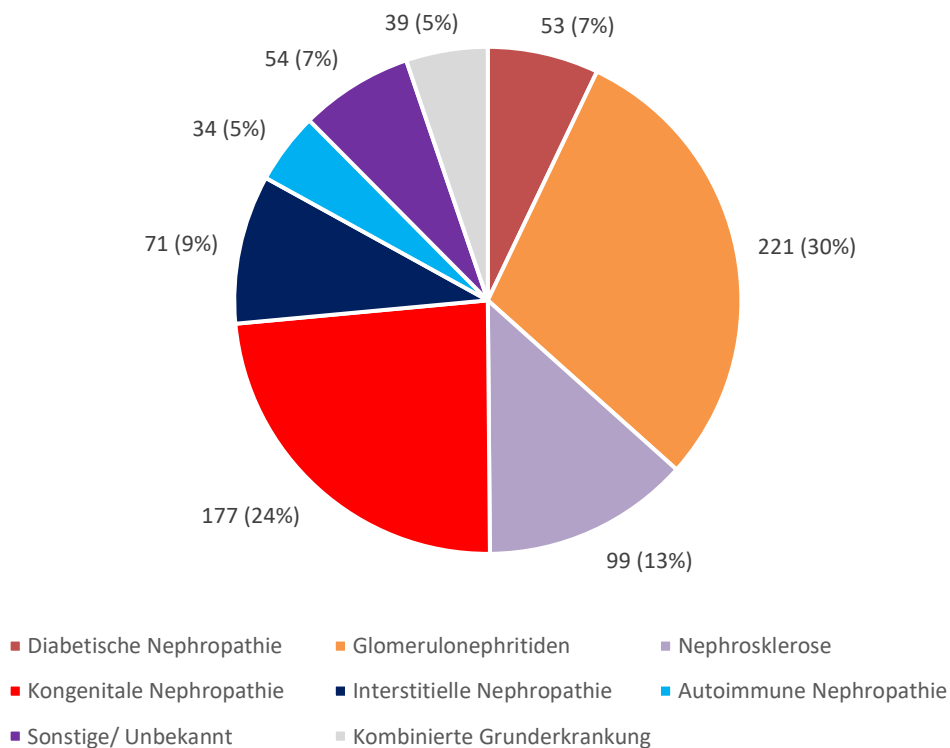


Tabelle 2: Patientencharakteristika

		Mittelwert (\pm SD)	Median (25; 75 Perzentile)	
Patientenalter		47 (13)	48 (37; 57)	
		Anzahl/Prävalenz(%)		
Geschlecht	Männlich	N = 463 (61,9 %)		
	Weiblich	N = 285 (38,1 %)		
Nebendiagnosen	Arterieller Hypertonus	N = 699 (93,6 %)		
	Koronare Herzkrankheit	N = 168 (22,5 %)		
	Diabetes mellitus	Insulinpflichtig	N = 78 (10,4 %)	
		Nicht insulinpflichtig	N = 56 (7,5 %)	
	Schlafapnoe-Syndrom	N = 45 (6,0 %)		
Raucherstatus	Raucher/in	N = 133 (37,5 %)		
	Ehemalige/r Raucher/in	N = 107 (30,1 %)		
	Nichtraucher/in	N = 115 (32,4 %)		
Gewichtsverteilung	Untergewicht	N = 18 (2,4 %)		
	Normalgewicht	N = 311 (41,9 %)		
	Präadipositas	N = 240 (32,3 %)		
	Adipositas I°	N = 135 (18,2 %)		
	Adipositas II°	N = 26 (3,5 %)		
	Adipositas III°	N = 13 (1,7 %)		
Dialysepflicht	Präemptiv	N = 195 (26,1 %)		
	Dialysepflichtig	Hämodialyse	N = 445 (59,5 %)	
		Peritonealdialyse	N = 108 (14,4 %)	
Vortransplantation	Vortransplantiert	N = 139 (18,6 %)		
	Nicht Vortransplantiert	N = 609 (81,4 %)		
Parathyreoidektomie	Parathyreoidektomiert	N = 36 (4,8 %)		
	Nicht Parathyreoidektomiert	N = 652 (95,2 %)		

3.2 Verteilung der für den Knochenstoffwechsel relevanten Laborparameter

3.2.1 Parathormon

Abbildung 4: Verteilung des Parathormons im Serum mit COSMOS-Grenzwerten

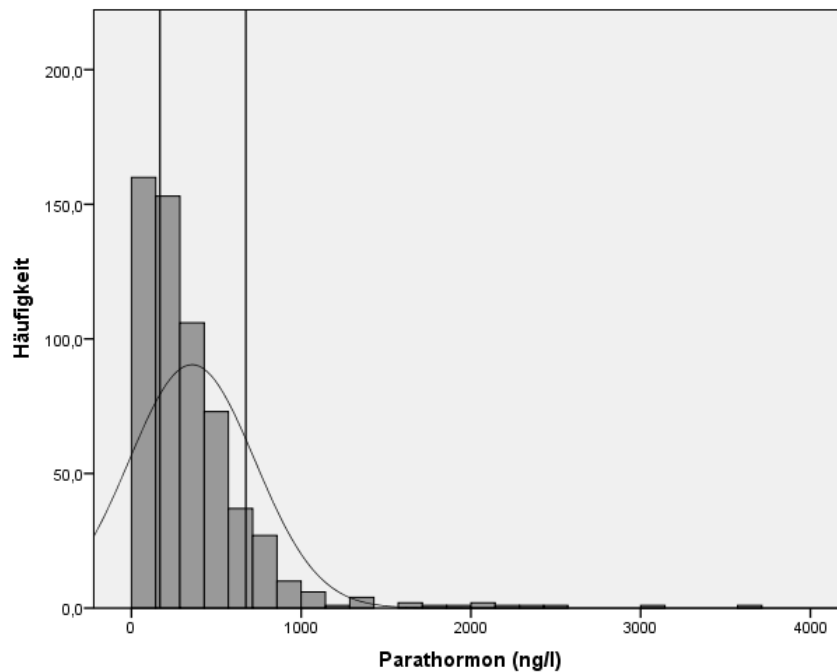
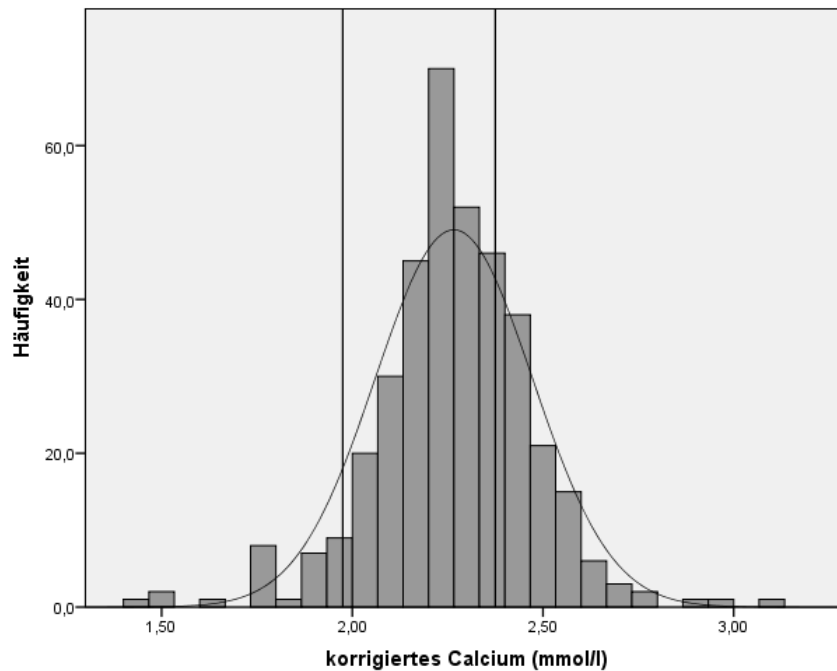


Tabelle 3: Anzahl, Perzentilen und Verteilung des Parathormons nach COSMOS-Bereichen bei N = 587 Patienten

Perzentilen	25	130,5 ng/l
	50	268 ng/l
	75	451 ng/l
Bereiche nach	< 168 ng/l	N = 187 (31,9 %)
COSMOS	168 - 674 ng/l	N = 329 (56,0 %)
	> 674 ng/l	N = 71 (12,1 %)

Bei 587 Patienten lagen PTH-Werte zum Vorstellungszeitpunkt vor (siehe Abbildung 4). 187 Patienten (31,9 %) lagen unterhalb des Normbereichs, 329 Patienten (56 %) lagen innerhalb des Normbereichs und 71 Patienten (12,1 %) lagen oberhalb des Normbereichs für PTH (siehe Tabelle 3).

3.2.2 Korrigiertes Calcium

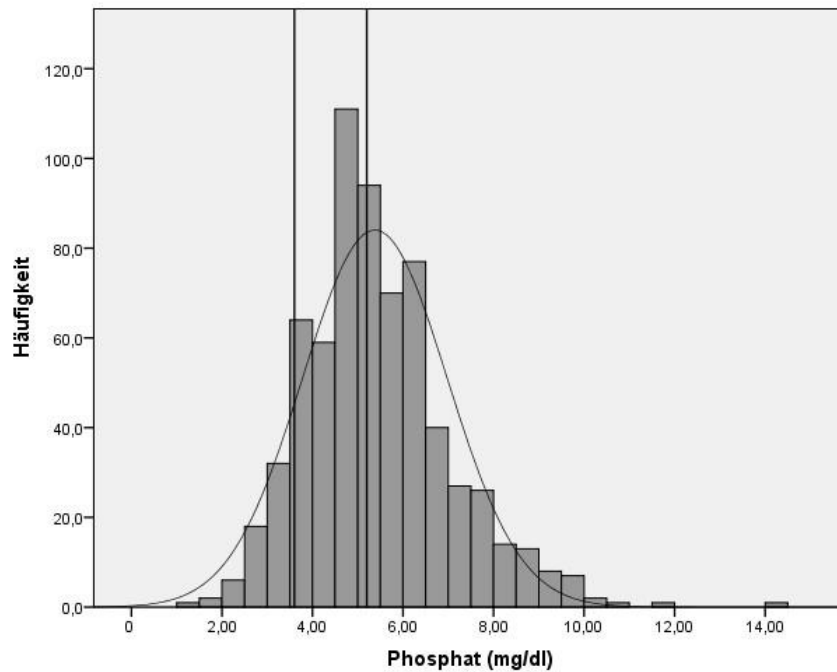
Abbildung 5: Verteilung des korrigierten Calciums im Serum mit COSMOS-Grenzwerten**Tabelle 4:** Anzahl, Perzentilen und Verteilung des korrigierten Calciums nach COSMOS-Bereichen bei N = 380 Patienten

Perzentilen	25	2,16 mmol/l
	50	2,27 mmol/l
	75	2,39 mmol/l
Bereiche nach	< 1,975 mmol/l	N = 22 (5,8 %)
COSMOS	1,975 - 2,375 mmol/l	N = 257 (67,6 %)
	> 2,375 mmol/l	N = 101 (26,6 %)

Bei 380 Patienten war das korrigierte Calcium nach der Formel nach Payne bestimmbar (siehe Abbildung 5).

Nur 22 Patienten (5,8 %) lagen unterhalb des angegebenen Normbereichs. 257 Patienten (67,6 %) lagen innerhalb des Zielbereichs und 101 Patienten (26,6 %) lagen oberhalb des Normbereichs für korrigiertes Calcium (siehe Abbildung 4).

3.2.3 Phosphat

Abbildung 6: Verteilung des Phosphats im Serum mit COSMOS-Grenzwerten**Tabelle 5:** Anzahl, Perzentilen und Verteilung des Phosphats nach COSMOS-Bereichen bei N = 669 Patienten

Perzentilen	25	4,35 mg/dl
	50	5,1 mg/dl
	75	6,2 mg/dl
Bereiche nach	< 3,6 mg/dl	N = 65 (9,7 %)
COSMOS	3,6 - 5,2 mg/dl	N = 290 (43,3 %)
	> 5,2 mg/dl	N = 314 (47 %)

Bei 669 Patienten lagen Angaben zu Serumphosphatwerten vor (siehe Abbildung 6).

65 Patienten (9,7 %) lagen unterhalb des Zielbereichs, 290 Patienten (43,3 %) lagen innerhalb des gewünschten Zielbereichs und die Mehrheit der Patienten mit einer Anzahl von 314 Patienten (46,9 %) lag oberhalb des Normbereichs (siehe Tabelle 5).

3.2.4 Alkalische Phosphatase

Abbildung 7: Verteilung der Alkalischen Phosphatase im Serum bei Männern und Frauen mit normaler γ -GT (< 60 U/l bei Männern und < 40 U/l bei Frauen) mit Untergrenze für Frauen und Obergrenze für Männer entsprechend COSMOS

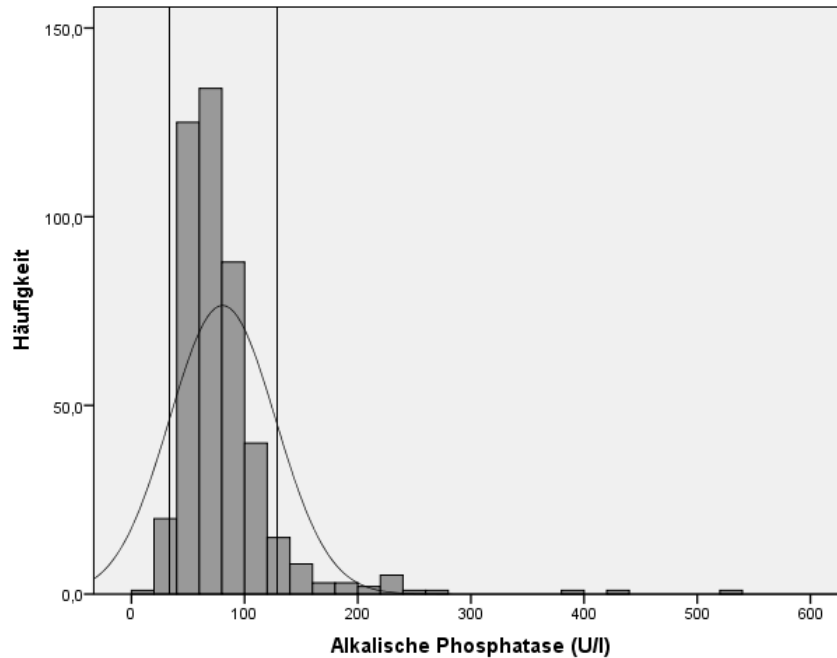


Tabelle 6: Anzahl und Perzentilen von Alkalischer Phosphatase insgesamt und Verteilung nach COSMOS-Bereichen bei Männern und Frauen getrennt bei $N = 449$ (Männer $N = 293$, Frauen $N = 156$)

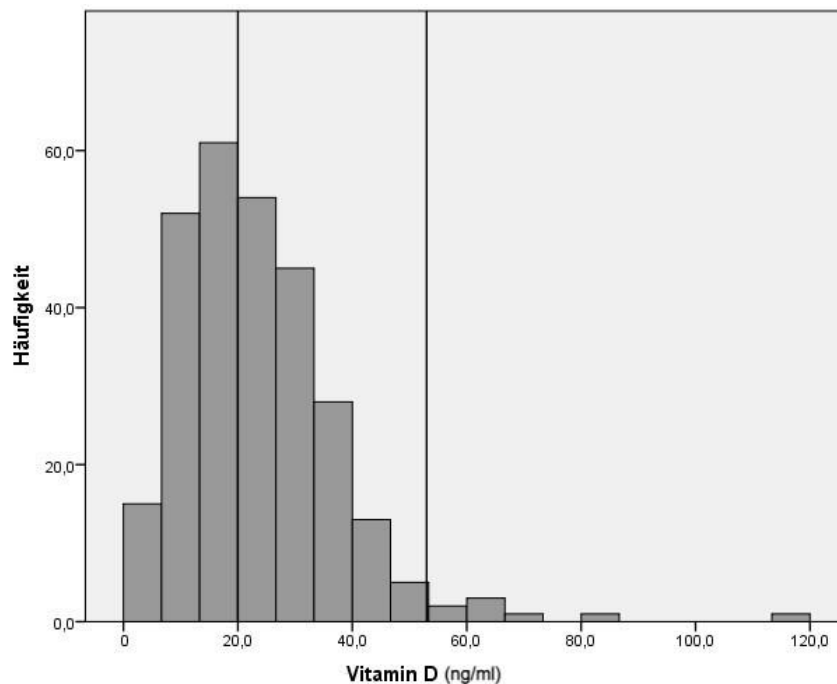
Perzentilen	25	56 U/l
	50	70 U/l
	75	90 U/l
Bereiche nach	< 46 U/l	$N = 18$ (6,1 %)
COSMOS bei	46 - 130 U/l	$N = 256$ (87,4 %)
Männern	> 130 U/l	$N = 19$ (6,5 %)
Bereiche nach	< 35 U/l	$N = 1$ (0,6 %)
COSMOS bei	35 - 105 U/l	$N = 131$ (84,0 %)
Frauen	> 105 U/l	$N = 24$ (15,4 %)

Bei insgesamt 586 Patienten lagen Angaben bezüglich der Alkalischen Phosphatase im Serum vor (siehe Abbildung 7).

Jedoch wurden die Patienten aus der Wertung genommen, die eine erhöhte γ -GT (Norm < 60 U/l bei Männern und < 40 U/l bei Frauen) aufwiesen, um eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase bei hepatischer Erkrankung auszuschließen und sicherzustellen, dass eine erhöhte Alkalische Phosphatase aus dem Knochen stammte. Durch diese Anpassung wurden 137 Patienten aus der Wertung ausgeschlossen.

Von den verbleibenden 449 Patienten lag die Mehrheit - 256 Männer (87,4 %) und 131 Frauen (84 %) - im Normbereich. Unterhalb der Norm lagen 18 Männer (6,1 %) und 1 Frau (0,6 %). Oberhalb des Zielbereichs lagen 19 Männer (6,5 %) und 24 Frauen (15,4 %) (siehe Tabelle 6).

3.2.5 Vitamin D

Abbildung 8: Verteilung des Vitamin D-Spiegels im Serum mit Grenzwerten**Tabelle 7:** Anzahl, Perzentilen und Verteilung des Vitamin D-Spiegels nach Bereichen bei N = 281 Patienten

Perzentilen	25	13,7 ng/ml
	50	22,9 ng/ml
	75	31,0 ng/ml
Bereiche	< 20 ng/ml	N = 126 (44,7 %)
	20 - 55 ng/ml	N = 147 (52,7 %)
	> 55 ng/ml	N = 8 (2,6 %)

Bei insgesamt 281 Patienten lagen Angaben bezüglich des Vitamin D-Spiegels im Serum vor (siehe Abbildung 8).

126 Patienten (44,7 %) lagen unterhalb des Normbereichs. 147 Patienten (52,7 %) lagen im Normbereich und lediglich 8 Patienten (2,6 %) lagen sogar oberhalb des Normbereichs (siehe Tabelle 7).

3.3 Verhalten von Parathormon und Alkalischer Phosphatase zueinander

3.3.1 Verteilung von PTH und AP bei Männern

Abbildung 9: Verteilung von Parathormon und Alkalischer Phosphatase gegeneinander aufgetragen mit angegebenen Normbereichen bei Männern mit normaler γ -GT (< 60 U/l)

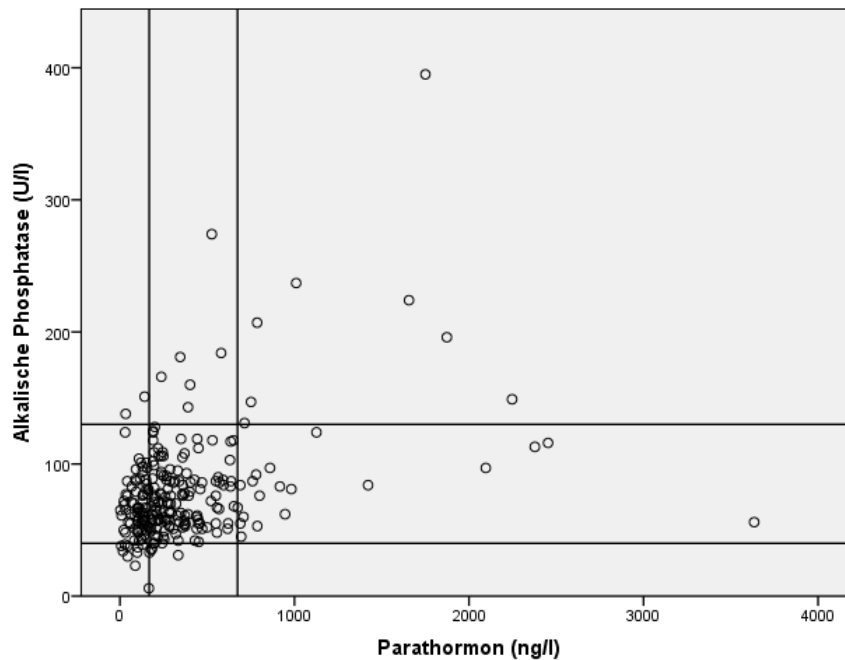


Tabelle 8: Verteilung von Parathormon und Alkalischer Phosphatase mit Normbereichen bei Männern mit normaler γ -GT (< 60 U/l) bei $N = 248$

		PTH-Bereiche		
		< 168 ng/l	168 - 674 ng/l	> 674 ng/l
		Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
AP-	< 46 U/l	N = 10 (4,0 %)	N = 4 (1,6 %)	N = 0 (0,0 %)
Bereiche für	46 - 130 U/l	N = 70 (28,2 %)	N = 130 (52,4 %)	N = 18 (7,3 %)
Männer	> 130 U/l	N = 2 (0,8 %)	N = 6 (2,4 %)	N = 8 (3,2 %)

Bei insgesamt 248 Männern waren sowohl Angaben zum PTH, als auch zur AP und γ -GT gegeben. Die Alkalische Phosphatase wurde nur bei normalen γ -GT Werten (< 60 U/l für Männer) berücksichtigt (siehe Abbildung 9).

Von den 248 Männern lagen 130 (52,4 %) in den Zielbereichen beider Parameter. 10 Männer (4 %) lagen unterhalb beider Normbereiche, sodass hier der Verdacht auf einen adynamen Knochenstoffwechsel besteht.

8 Männer (3,2 %) lagen oberhalb beider Normbereiche, sodass hier der Verdacht auf einen hyperdynamen Knochenstoffwechsel besteht (siehe Tabelle 8).

3.3.2 Verteilung von PTH und AP bei Frauen

Abbildung 10: Verteilung von Parathormon und Alkalischer Phosphatase gegeneinander aufgetragen mit angegebenen Normbereichen bei Frauen mit normaler γ -GT (< 40 U/l)

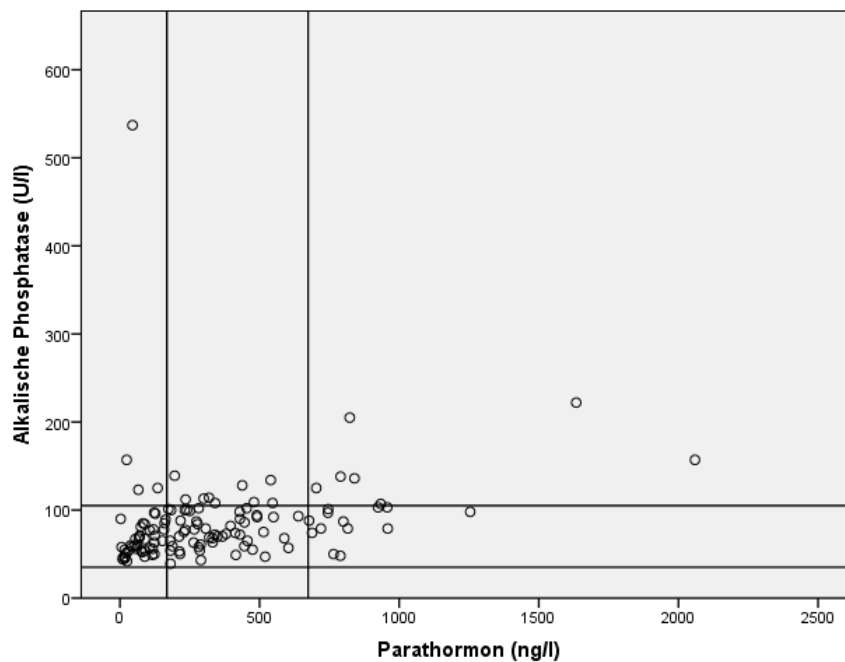


Tabelle 9: Verteilung von Parathormon und Alkalischer Phosphatase mit Normbereichen bei Frauen mit normaler γ -GT (< 40 U/l) bei $N = 125$

		PTH-Bereiche		
		< 168 ng/l	168 - 674 ng/l	> 674 ng/l
		Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
AP- Bereiche für Frauen	< 35 U/l	N = 0 (0,0 %)	N = 0 (0,0 %)	N = 0 (0,0 %)
	35 - 105 U/l	N = 41 (32,8 %)	N = 51 (40,8 %)	N = 13 (10,4 %)
	> 105 U/l	N = 4 (3,2 %)	N = 9 (7,2 %)	N = 7 (5,6 %)

Bei insgesamt 125 Frauen waren sowohl Angaben zum PTH als auch zur AP und γ -GT gegeben. Die Alkalische Phosphatase wurde nur bei normalen γ -GT Werten (< 40 U/l für Frauen) berücksichtigt (siehe Abbildung 10).

Von den 125 Frauen lagen 51 (40,8 %) in den Zielbereichen beider Parameter.

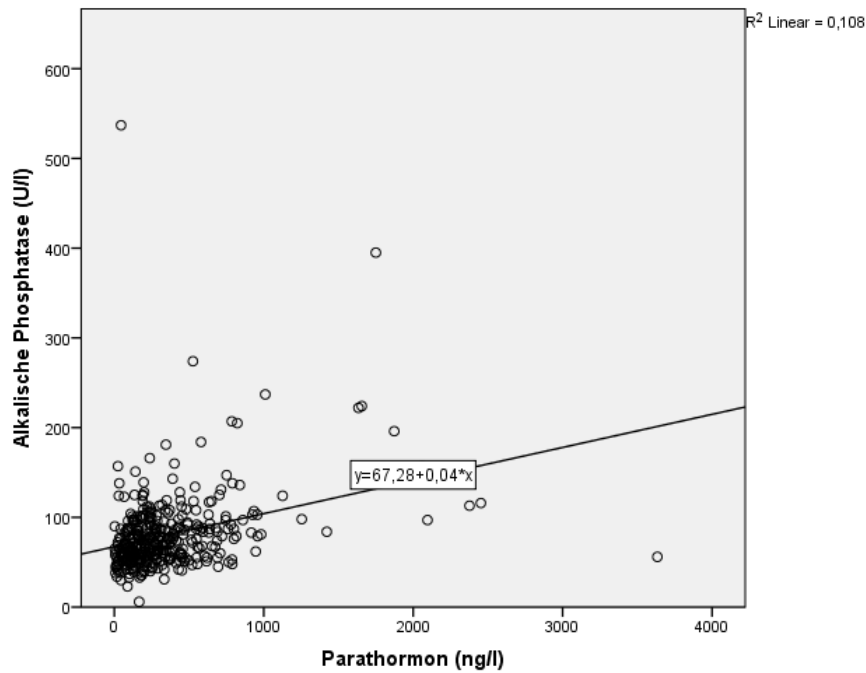
7 Frauen (5,6 %) lagen oberhalb beider Normbereiche, sodass hier der Verdacht auf einen hyperdynamen Knochenstoffwechsel besteht (siehe Tabelle 9). Unterhalb beider Parameter lag keine Patientin.

3.3.3 Verteilung von PTH und AP insgesamt

Fasst man beide Geschlechter zusammen so zeigt sich, dass in 4% der Fälle ein hyperdynamer Knochenstoffwechsel vorlag. Ein adynamer Knochenstoffwechsel lag nur bei Männern vor.

3.3.4 Korrelation von PTH und AP

Abbildung 11: Korrelation von PTH und AP bei Männern und Frauen mit normwertiger γ -GT (Männer < 60 U/l und Frauen < 40 U/l)



Zwischen Parathormon und Alkalischer Phosphatase zeigte sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang ($\rho = 0,34$ und $p < 0,001$).

Diese Korrelation ist in Abbildung 11 grafisch dargestellt.

Die hier gezeigten Werte beziehen sich auf Patienten mit normwertiger γ -GT, sodass hier davon ausgegangen werden kann, dass die Alkalische Phosphatase aus dem Knochen stammt.

3.4 Korrelation der Laborwerte untereinander

Tabelle 10: Korrelation der für den Knochenstoffwechsel relevanten Laborparameter mit weiteren Parametern

		PTH	Korrigiertes Calcium	Phosphat	Kreatinin	AP
PTH	rho	1,000	<u>-0,140</u>	0,025	0,0510	<u>0,348</u>
	Signifikanz		<u>0,010</u>	0,555	0,225	<u><0,0001</u>
	N	588	321	546	558	488
Korrigiertes Calcium	rho	<u>-0,140</u>	1,000	-0,045	-0,053	-0,110
	Signifikanz	<u>0,010</u>		0,390	0,307	<u>0,047</u>
	N	321	380	374	367	328
Phosphat	rho	0,025	-0,045	1,000	<u>0,455</u>	-0,100
	Signifikanz	0,555	0,390		<u>< 0,0001</u>	<u>0,017</u>
	N	546	374	674	652	566

In Tabelle 10 sind die Korrelationen nach Spearman verschiedener Laborparameter untereinander gezeigt. Nach Bonferroni-Korrektur betrug das Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$.

Die bereits zuvor beschriebene Korrelation für das Parathormon mit der Alkalischen Phosphatase blieb auch ohne Beachtung der γ -GT nahezu unverändert signifikant ($\rho = 0,348$; $p < 0,0001$). Zudem zeigte sich eine negative Korrelation des Parathormons mit dem korrigierten Calcium ($\rho = -0,140$; $p = 0,010$).

Das Phosphat wies ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation mit dem Kreatinin auf ($\rho = 0,455$; $p < 0,0001$).

Beim korrigierten Calcium zeigte sich neben der bereits beschriebenen Korrelation mit dem Parathormon keine weitere signifikante Korrelation.

3.5 Abhängigkeit der Laborwerte von der Grunderkrankung

Tabelle 11: Vergleich der Mediane und Perzentilen von Parathormon, korrigiertem Calcium und Phosphat mittels Mann-Whitney-U-Test bei autoimmuner Nephropathie

		Liegt vor (N = 42)	Liegt nicht vor (N = 706)
Parathormon (ng/l)	Median (25; 75 Perzentile)	137 (88; 279)	279 (140; 451)
	Signifikanz	0,005	
	U-Wert	6264,5	
Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Median (25; 75 Perzentile)	2,24 (2,17; 2,33)	2,27 (2,15; 2,39)
	Signifikanz	0,448	
	U-Wert	3876,5	
Phosphat (mg/dl)	Median (25; 75 Perzentile)	5,28 (4,40; 6,20)	5,10 (4,33; 6,20)
	Signifikanz	0,856	
	U-Wert	11872,0	

Die statistische Korrektur nach Bonferroni ergab ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,007$ für die Testung auf relevante Korrelationen zwischen der Grunderkrankung und den Laborparametern.

Als signifikantes Ergebnis zeigte sich, dass bei Vorliegen einer autoimmunen Nephropathie das gemessene PTH erniedrigt war ($p = 0,005$; $U = 6264,5$) (siehe Tabelle 11).

3.6 Abhängigkeit der Laborwerte vom Alter und vom Geschlecht

Tabelle 12: Vergleich der Mediane und Perzentilen von Parathormon, korrigiertem Calcium und Phosphat mittels Mann-Whitney-U-Test bei Männern und Frauen

		Männlich (N = 463)	Weiblich (N = 285)
Parathormon (ng/l)	Median (25; 75 Perzentile)	260 (140; 450)	280 (119; 455)
	Signifikanz	0,750	
	U-Wert	39544,0	
Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Median (25; 75 Perzentile)	2,26 (2,15; 2,37)	2,30 (2,18; 2,41)
	Signifikanz	0,202	
	U-Wert	15709,5	
Phosphat (mg/dl)	Median (25; 75 Perzentile)	5,38 (4,50; 6,40)	4,90 (4,20; 6,00)
	Signifikanz	0,002	
	U-Wert	45575,0	

Tabelle 13: Korrelation nach Spearman von PTH, korrigiertem Calcium und Phosphat mit dem Patientenalter

		PTH	Korrigiertes Calcium	Phosphat
Alter	rho	-0,070	0,168	-0,023
	Signifikanz	0,090	0,001	0,551
	N	588	380	674

In Tabelle 12 ist die Abhängigkeit der relevanten Laborparameter vom Geschlecht dargestellt. Nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur lag das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,017$. Hierbei fand sich ein signifikant erhöhtes Phosphat bei männlichen Patienten (5,38 mg/dl bei Männern und 4,70 mg/dl bei Frauen, $p = 0,002$; $U = 45575,0$).

Tabelle 13 stellt die Korrelation des Patientenalters mit denselben Parametern dar. Hier zeigte sich eine schwache positive Korrelation des korrigierten Calciums im Serum mit dem Alter der Patienten ($p = 0,001$; $\rho = 0,168$). Das PTH und Phosphat

wiesen keine signifikanten Korrelationen mit dem Alter auf, sodass von keinem Einfluss des Alters als Confounder auf diese beiden Laborwerte ausgegangen werden muss.

3.7 Abhängigkeit der Laborwerte vom Raucherstatus

Tabelle 14: Vergleich der Mediane und Perzentilen der relevanten Laborparameter beim Raucherstatus

		Parathormon (ng/l)	Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)
	Anzahl	Median (25; 75 Perzentile)	Median (25; 75 Perzentile)	Median (25; 75 Perzentile)
Raucher	133	274 (135; 490)	2,22 (2,12; 2,37)	5,70 (4,65; 6,70)
Ex-Raucher	107	307 (199; 490)	2,26 (2,15; 2,40)	5,14 (4,50; 6,60)
Nichtraucher	115	268 (120; 429)	2,26 (2,18; 2,36)	5,00 (4,00; 6,00)

Tabelle 14 zeigt die Verteilung der Laborparameter des Knochenstoffwechsels in Abhängigkeit vom Raucherstatus. Bei insgesamt 355 Patienten waren Angaben bezüglich des Rauchverhaltens gegeben.

Tabelle 15: Vergleich der Mediane der relevanten Laborparameter mittels Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanztestung im Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern

		Raucher (N = 133)	Nichtraucher (N = 115)
Parathormon (ng/l)	Median (25; 75 Perzentile)	274 (135; 490)	268 (120; 429)
	Signifikanz	0,836	
	U-Wert	4660,0	
Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Median (25; 75 Perzentile)	2,22 (2,12; 2,37)	2,26 (2,18; 2,36)
	Signifikanz	0,708	
	U-Wert	2158,5	
Phosphat (mg/dl)	Median (25; 75 Perzentile)	5,70 (4,65; 6,70)	5,00 (4,00; 6,00)
	Signifikanz	0,002	
	U-Wert	4939,0	

Tabelle 16: Anteil der Raucher/Ex-Raucher und Nichtraucher im Vergleich zwischen Männern und Frauen

	Männer	Frauen
Nichtraucher	N = 69 (29,7 %)	N = 46 (37,4 %)
Ex-Raucher	N = 74 (31,9 %)	N = 33 (26,8 %)
Raucher	N = 89 (38,4 %)	N = 44 (35,8 %)
Gesamt	N = 232 (100 %)	N = 123 (100 %)

Tabelle 15 zeigt die Signifikanztestungen von Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern. Nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur lag das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,017$. Als einziges signifikantes Ergebnis zeigte sich ein erhöhter Phosphatspiegel im Serum bei Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern ($p = 0,002$; $U = 4939,0$).

In Tabelle 16 ist der Vergleich zwischen Männern und Frauen bezüglich des Rauchverhaltens dargestellt.

Es zeigte sich, dass Frauen insgesamt häufiger Nichtraucher waren und seltener aktiven oder ehemaligen Nikotinabusus angegeben haben.

3.8 Abhängigkeit der Laborwerte vom Vorliegen eines Diabetes mellitus

Tabelle 17: Abhängigkeit der Laborwerte vom Vorliegen eines Diabetes mellitus

		Liegt vor (N = 134)	Liegt nicht vor (N = 614)
Parathormon (ng/l)	Median (25; 75 Perzentile)	334 (180; 550)	254 (129; 440)
	Signifikanz	0,01	
	U-Wert	21543,5	
Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Median (25; 75 Perzentile)	2,27 (2,18; 2,40)	2,26 (2,15; 2,38)
	Signifikanz	0,585	
	U-Wert	11084,5	
Phosphat (mg/dl)	Median (25; 75 Perzentile)	5,17 (4,20; 6,45)	5,10 (4,40; 6,20)
	Signifikanz	0,979	
	U-Wert	33499,5	

Nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur lag das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,025$. Es zeigt sich in Tabelle 17 die Abhängigkeit des Parathormons vom Diabetes mellitus. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus war das Parathormon signifikant erhöht ($p = 0,01$; $U = 21543,5$).

3.9 Abhängigkeit der Laborwerte von der Dialyseart

Tabelle 18: Vergleich der Mediane und Perzentilen der relevanten Laborparameter zwischen den verschiedenen Dialysearten

		Parathormon (ng/l)	Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)
	Anzahl	Median (25; 75 Perzentile)	Median (25; 75 Perzentile)	Median (25; 75 Perzentile)
Hämodialyse	445	246 (117; 446)	2,26 (2,15; 2,38)	5,40 (4,50; 6,50)
Peritoneal- dialyse	108	300 (167; 450)	2,30 (2,19; 2,44)	5,10 (4,40; 6,47)
Keine Dialyse	195	283 (151; 485)	2,27 (2,18; 2,35)	4,70 (3,90; 5,70)

In Tabelle 18 sind verschiedenen Dialysearten mit den zugehörigen medianen Laborwerten aufgelistet.

Tabelle 19.1: Vergleich der Mediane der relevanten Laborparameter mittels Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanztestung im Vergleich von Hämo- und Peritonealdialyse

		Hämodialyse (N = 445)	Peritonealdialyse (N = 108)
Parathormon (ng/l)	Median (25; 75 Perzentile)	246 (117; 446)	300 (167; 450)
	Signifikanz	0,054	
	U-Wert	12403,5	
Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Median (25; 75 Perzentile)	2,26 (2,15; 2,38)	2,30 (2,19; 2,44)
	Signifikanz	<u>0,042</u>	
	U-Wert	6345,0	
Phosphat (mg/dl)	Median (25; 75 Perzentile)	5,40 (4,50; 6,50)	5,10 (4,40; 6,47)
	Signifikanz	0,236	
	U-Wert	17824,5	

Tabelle 19.2: Vergleich der Mediane der relevanten Laborparameter mittels Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanztestung im Vergleich von Hämodialyse zu keiner Dialyse

		Hämodialyse (N = 445)	Keine Dialyse (N = 195)
Parathormon (ng/l)	Median (25; 75 Perzentile)	246 (117; 446)	283 (151; 485)
	Signifikanz	0,158	
	U-Wert	24844,5	
Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Median (25; 75 Perzentile)	2,26 (2,15; 2,38)	2,27 (2,18; 2,35)
	Signifikanz	0,522	
	U-Wert	7608,5	
Phosphat (mg/dl)	Median (25; 75 Perzentile)	5,40 (4,50; 6,50)	4,70 (3,90; 5,70)
	Signifikanz	<u>≤ 0,001</u>	
	U-Wert	25040,0	

Tabelle 19.3: Vergleich der Mediane der relevanten Laborparameter mittels Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanztestung im Vergleich von Peritonealdialyse zu keiner Dialyse

		Peritonealdialyse (N = 108)	Keine Dialyse (N = 195)
Parathormon (ng/l)	Median (25; 75 Perzentile)	300 (167; 450)	283 (151; 485)
	Signifikanz	0,388	
	U-Wert	5733,0	
Korrigiertes Calcium (mmol/l)	Median (25; 75 Perzentile)	2,30 (2,19; 2,44)	2,27 (2,18; 2,35)
	Signifikanz	0,268	
	U-Wert	1615,5	
Phosphat (mg/dl)	Median (25; 75 Perzentile)	5,10 (4,40; 6,47)	4,70 (3,90; 5,70)
	Signifikanz	<u>0,004</u>	
	U-Wert	6428,5	

Nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur lag das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,017$. Als statistisch signifikant zeigte sich in den Tabellen 19.1 – 19.3 ein erhöhter Phosphatspiegel bei Patienten die dialysepflichtig sind, gegenüber denen, die es nicht sind. Dies zeigte sich sowohl für die Hämodialyse ($p < 0,001$; $U = 25040,0$) als auch für die Peritonealdialyse ($p = 0,004$; $U = 6428,5$).

Zwischen dialysepflichtigen Patienten mit Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse zeigte sich hinsichtlich der Phosphatspiegel kein signifikanter Unterschied.

3.10 Medikation zum Zeitpunkt der Vorstellung

3.10.1 Verteilung relevanter Medikamente für den Knochenstoffwechsel

Tabelle 20: Bei Vorstellung erhaltene Medikation, die für den Knochenstoffwechsel relevant ist

		Anzahl (%)
Calciumhaltige Phosphatbinder	liegt nicht vor	N = 444 (60,2 %)
	liegt vor	N = 293 (39,8 %)
Calciumfreie Phosphatbinder	liegt nicht vor	N = 430 (58,4 %)
	liegt vor	N = 306 (41,6 %)
Aktives Vitamin D	liegt nicht vor	N = 267 (36,2 %)
	liegt vor	N = 470 (63,8 %)
Natives Vitamin D	liegt nicht vor	N = 306 (41,5 %)
	liegt vor	N = 431 (58,5 %)
Cinacalcet	liegt nicht vor	N = 649 (88,1 %)
	liegt vor	N = 88 (11,9 %)

3.10.2 Phosphatbinder und Phosphatbereiche

Tabelle 21: Therapie mit Phosphatbindern in Abhängigkeit von den Phosphat-Bereichen bei Vorstellung

	Phosphat-Bereiche		
	< 3,6 mg/dl	3,6 - 5,2 mg/dl	> 5,2 mg/dl
Nur calciumhaltige Phosphatbinder	N = 15 (23,5 %)	N = 72 (25,1 %)	N = 75 (24,2 %)
Nur calciumfreie Phosphatbinder	N = 14 (22,0 %)	N = 58 (20,2 %)	N = 103 (33,2 %)
Beide Phosphatbinder	N = 7 (10,5 %)	N = 35 (12,2 %)	N = 62 (20,0 %)
Keine Phosphatbinder	N = 28 (44,0 %)	N = 122 (42,5 %)	N = 70 (22,6 %)
Gesamtzahl	N = 64 (100 %)	N = 287 (100 %)	N = 310 (100 %)

In Tabelle 21 ist die Medikation mit Phosphatbindern zum Zeitpunkt der Vorstellung im Vergleich zu den jeweiligen Phosphatbereichen im Serum aufgeführt. Bei 661 Patienten waren Angaben zum Serum-Phosphat und zur Medikation gegeben.

Von den Patienten unterhalb des Normbereichs bekamen 28 Patienten (44 %) keine phosphatbindende Therapie, 29 Patienten (45,5 %) erhielten einen Phosphatbinder und 7 Patienten (10,5 %) bekamen sowohl calciumhaltige als auch calciumfreie Phosphatbinder.

Innerhalb des gewünschten Zielbereichs bekamen 130 Patienten (45,3 %) einen Phosphatbinder, 35 Patienten (12,2 %) calciumhaltige und calciumfreie Phosphatbinder und 122 Patienten (42,5 %) keine phosphatbindenden Medikamente.

Oberhalb des Normbereichs für Phosphat erhielten nur 62 Patienten (20 %) beide Arten von Phosphatbindern, 178 Patienten (57,4 %) bekamen einen Phosphatbinder und 70 Patienten (22,6 %) erhielten keine phosphatsenkende Medikation.

3.10.3 Vitamin D-Analoga und Vitamin D-Bereiche

Tabelle 22: Therapie mit Vitamin D-Analoga in Abhängigkeit vom Vitamin D-Bereich bei Vorstellung

	Vitamin D-Bereiche		
	< 20ng/ml	20 - 55ng/ml	> 55ng/ml
Aktives Vitamin D	N = 47 (37,6 %)	N = 22 (15,3 %)	N = 2 (25,0 %)
Natives Vitamin D	N = 25 (20,0 %)	N = 37 (25,7 %)	N = 0 (0,0 %)
Beide Analoga	N = 37 (29,6 %)	N = 71 (49,3 %)	N = 6 (75,0 %)
Kein Vitamin D	N = 16 (12,8 %)	N = 14 (9,7 %)	N = 0 (0,0 %)
Gesamtzahl	N = 125 (100 %)	N = 144 (100 %)	N = 8 (100 %)

Bei insgesamt 277 Patienten waren Angaben zur Medikation und zu den Serumwerten von Vitamin D vorhanden (siehe Tabelle 22).

Von den Patienten, die unterhalb der Norm für Vitamin D lagen, bekamen 72 Patienten (57,6 %) nur natives oder aktives Vitamin D, 37 Patienten (29,6 %) beide Analoga und 16 Patienten (12,8 %) keine Vitamin D Substitution.

Von den Patienten, die innerhalb des Normbereichs lagen, erhielten 59 Patienten (41 %) entweder aktives oder natives Vitamin D, 71 Patienten (49,3 %) beide Analoga und 14 Patienten (9,7 %) erhielten keine Substitution.

Von den Patienten oberhalb des Normbereichs erhielten 2 Patienten (25 %) aktives Vitamin D und 6 Patienten (75 %) beide Vitamin D Analoga.

3.10.4 Vitamin D-Analoga und Calcium-Bereiche

Tabelle 23: Therapie mit Vitamin D-Analoga in Abhängigkeit vom Calcium-Bereich bei Vorstellung bei dialysepflichtigen Patienten

	Calcium-Bereiche		
	< 1,975 mmol/l	1,975 - 2,375 mmol/l	> 2,375 mmol/l
Aktives Vitamin D	N = 3 (17,0 %)	N = 59 (28,2 %)	N = 20 (23,2 %)
Natives Vitamin D	N = 2 (11,0 %)	N = 43 (20,6 %)	N = 17 (19,8 %)
Beide Analoga	N = 11 (61,0 %)	N = 76 (36,4 %)	N = 37 (43,0 %)
Kein Vitamin D	N = 2 (11,0 %)	N = 31 (14,8 %)	N = 12 (14,0 %)
Gesamtzahl	N = 18 (100 %)	N = 209 (100 %)	N = 86 (100 %)

Bei insgesamt 313 dialysepflichtigen Patienten waren Angaben bezüglich der Bereiche des korrigierten Calciums und der Medikation gegeben (siehe Tabelle 23). Von den Patienten, die oberhalb des gewünschten Normbereichs für Calcium lagen, erhielten 37 Patienten (43 %) entweder natives oder aktives Vitamin D und 37 Patienten (43 %) bekamen sogar beide Analoga.

Von den Patienten unterhalb des Normbereichs bekamen 5 Patienten (38 %) nur natives oder aktives Vitamin D und 2 Patienten (11 %) sogar kein Vitamin D-Analogon.

Innerhalb des Normbereichs erhielten 102 Patienten (48,8 %) entweder natives oder aktives Vitamin D, 76 Patienten (36,4 %) beide Vitamin D-Analoga und 31 Patienten (14,8 %) kein Vitamin D.

3.10.5 Cinacalcet und Parathormon- sowie Calcium-Bereiche

Tabelle 24: Therapie mit Cinacalcet in Abhängigkeit von den PTH- und Calcium-Bereichen bei Vorstellung

PTH-Bereich	Calcium-Bereich	Cinacalcet	Cinacalcet
		erhalten	nicht erhalten
< 168 ng/l	< 1,975 mmol/l	N = 0 (0,0 %)	N = 4 (~1,0 %)
	>= 1,975 mmol/l	N = 4 (~1,0 %)	N = 101 (32,0 %)
168 - 674 ng/l	< 1,975 mmol/l	N = 3 (~1,0 %)	N = 4 (~1,0 %)
	>= 1,975 mmol/l	N = 26 (8,0 %)	N = 132 (42,0 %)
> 674 ng/l	< 1,975 mmol/l	N = 4 (~1,0 %)	N = 2 (~1,0 %)
	>= 1,975 mmol/l	N = 13 (4,0 %)	N = 25 (8,0 %)
Gesamtzahl		N = 50 (15,7 %)	N = 268 (84,3 %)

In Tabelle 24 ist die Therapie mit Cinacalcet in Abhängigkeit der jeweiligen Normbereiche von Parathormon und Calcium dargestellt. Insgesamt waren bei 318 Patienten Angaben zum Serumspiegel von Parathormon sowie Calcium und zur Medikation gegeben.

Insgesamt lagen 38 Patienten (12%) oberhalb des PTH-Normbereichs und innerhalb oder oberhalb des Calcium-Normbereichs. Hiervon waren 30 Patienten dialysepflichtig.

25 Patienten (8%) erhielten kein Cinacalcet, obwohl sie oberhalb der Normbereiche für Parathormon und Calcium lagen. 8 hiervon waren allerdings noch nicht dialysepflichtig.

3.11 Parathyreoidektomie

Bei insgesamt 96 Patienten waren Angaben bezüglich einer durchgeführten Parathyreoidektomie zu finden. Von diesen waren bei 84 Patienten Angaben bezüglich des Datums der Parathyreoidektomie und der Laborwerte zur Vorstellung gegeben. 36 Patienten wurden vor der Erhebung der ersten analysierten Laborwerte und 48 Patienten danach parathyreoidektomiert.

Im Nachfolgenden werden wir uns auf die Analyse der Patienten beschränken, die vor Erhebung der ersten Laborwerte parathyreoidektomiert worden sind.

Tabelle 25: *Mediane Zeit in Monaten zwischen Resektion der Nebenschilddrüse und der Vorstellung mit erster Laborwerterhebung*

NSD-Resektion vor Vorstellung		
	Median (25; 75 Perzentile)	Anzahl
Zeit in Monaten zwischen OP und Vorstellung	64 (16; 150)	N = 36

Tabelle 25 zeigt die mediane Zeit in Monaten zwischen erfolgter Resektion der Nebenschilddrüsen und Vorstellung. Die Patienten wurden im Median 64 Monate vor Vorstellung operiert.

Tabelle 26 *Mediane und Perzentilen der relevanten Laborparameter bei Patienten, die vor Vorstellung eine Resektion der Nebenschilddrüsen erhalten haben im Vergleich zum Rest*

	NSD-Resektion vor Vorstellung		Keine NSD-Resektion vor Vorstellung	
	Median (25; 75 Perzentile)	Anzahl	Median (25; 75 Perzentile)	Anzahl
Parathormon (ng/l)	45 (17; 307)	N = 30	278 (147; 454)	N = 553
Korrigiertes Calcium (mmol/l)	2,15 (1,98; 2,25)	N = 17	2,27 (2,17; 2,40)	N = 359
Phosphat (mg/dl)	5,10 (3,90; 6,41)	N = 33	5,10 (4,40; 6,20)	N = 633

Tabelle 27: Signifikanztestung der Unterschiede der Laborwerte bei Patienten, die vor Vorstellung parathyreoidektomiert worden sind im Vergleich zum Rest

	Signifikanz	U-Wert
Parathormon	< 0,001	4277,0
Korrigiertes Calcium	0,017	2010,5
Phosphat	0,607	9890,0

In Tabelle 26 sind die medianen Laborparameter der Patienten dargestellt, die bereits vor Vorstellung parathyreoidektomiert worden sind und der Patienten, die nicht vorher operiert worden sind. Eine entsprechende Signifikanztestung findet sich in Tabelle 27.

Nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur lag das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,017$. Es zeigt sich bei den Patienten, die vor der Vorstellung einer operativen Entfernung der Nebenschilddrüse unterzogen worden sind, ein signifikant reduziertes Parathormon ($p < 0,001$; $U = 4277,0$) sowie ein signifikant reduziertes Calcium ($p = 0,017$; $U = 2010,5$). Bei den Serumwerten für das Phosphat gab es keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 28: Bereiche von Parathormon, korrigiertem Calcium und Phosphat nach COSMOS in Bezug auf eine durchgeführte Parathyreoidektomie

		NSD-Resektion vor Vorstellung	Keine NSD- Resektion vor Vorstellung
PTH-Bereiche	< 168 ng/l	N = 20 (66,7 %)	N = 164 (30,0 %)
	168 - 674 ng/l	N = 6 (20,0 %)	N = 321 (58,0 %)
	> 674 ng/l	N = 4 (13,3 %)	N = 67 (12,0 %)
Bereiche des korrigierten Calciums	< 1,975 mmol/l	N = 4 (23,5 %)	N = 17 (5,0 %)
	1,975 - 2,375 mmol/l	N = 10 (59,0 %)	N = 246 (68,5 %)
	> 2,375 mmol/l	N = 3 (17,5 %)	N = 96 (26,5 %)
Phosphat-Bereiche	< 3,6 mg/dl	N = 7 (21,2 %)	N = 58 (9,0 %)
	3,6 - 5,2 mg/dl	N = 10 (30,3 %)	N = 279 (44,5 %)
	> 5,2 mg/dl	N = 16 (48,5 %)	N = 291 (46,5 %)

Tabelle 28 zeigt den Vergleich der Verteilung der relevanten Laborparameter zwischen Patienten, die vor Vorstellung parathyreoidektomiert worden sind, und denen, die bislang nicht operiert worden sind.

Beim Parathormon zeigt sich, dass vermehrt Patienten unterhalb des Normbereichs lagen, wenn sie vorher einer operativen Entfernung der Nebenschilddrüsen unterzogen worden sind.

Das korrigierte Calcium war bei den Patienten, die vorher einer NSD-Resektion unterzogen worden sind, vermehrt unter der Norm und seltener oberhalb des Normbereichs.

In Bezug auf das Phosphat konnten wir zeigen, dass eine vorher durchgeführte Parathyreoidektomie den Anteil der Patienten mit erhöhten Phosphatwerten nicht veränderte, dafür jedoch vermehrt Patienten unterhalb des gewünschten Normbereichs lagen.

4 DISKUSSION

Die vorliegende Studie zeigt eine hohe Prävalenz von zum Teil ausgeprägten Störungen des Knochenstoffwechsels bei terminal niereninsuffizienten Patienten. Über die verschiedenen Einflüsse wird im Folgenden diskutiert.

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt war das Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 46,8 Jahren relativ jung. Dies ist dadurch zu erklären, dass die in diese Arbeit aufgenommenen Patienten auf die Warteliste zur Nierentransplantation aufgenommen worden sind und somit insgesamt jünger waren, als das gewöhnliche Patienten Klientel einer nephrologischen Praxis mit etwa 68 - 70 Jahren (Lonnemann et al., 2016). Eine ebenfalls sehr junge Altersstruktur konnte auch in einer anderen Arbeit zu Patienten auf der Warteliste ermittelt werden (Martinez-Mier et al., 2020). Ebenso gilt, dass insbesondere die diabetische Nephropathie und die hypertensive Nephrosklerose, die insgesamt die häufigsten zum chronischen Nierenversagen führenden Erkrankungen sind (Jha et al., 2013), in diesem Patientenkollektiv deutlich seltener vertreten waren. Dies liegt daran, dass ein langjähriger Diabetes mellitus oder ein langjähriger Hypertonus häufig mit vielen weiteren kardiovaskulären Begleiterkrankungen vergesellschaftet sind und somit die Patienten nicht mehr transplantabel sind.

Die häufigsten Grunderkrankungen bei unseren Patienten waren die Glomerulonephritiden und die kongenitalen Erkrankungen und somit die primären Nierenerkrankungen.

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war übergewichtig oder adipös und knapp ein Drittel aller Patienten, bei denen Angaben zum Rauchverhalten vorzufinden waren, waren aktive Raucher.

Der hohe Anteil an präemptiv gelisteten Patienten (26 %) ist auf die häufig durchgeführten Lebendspenden am Universitätsklinikum Essen zurückzuführen.

4.2 Verteilung der Laborparameter

Wie bereits anfangs erläutert, beziehen sich die Grenzwerte der relevanten Laborparameter auf die der COSMOS-Studie (Fernández-Martín et al., 2015). Das

Calcium wurde hier stets als korrigiertes Calcium angegeben, um den Einfluss eines veränderten Albumins im Serum möglichst gering zu halten. Die Korrektur erfolgte nach der Formel nach Payne (Payne et al., 1973).

Die AP wurde auf eine erhöhte γ -GT korrigiert, sodass nur bei normaler γ -GT die Alkalische Phosphatase Berücksichtigung fand. Dadurch war eine höhere Sicherheit gegeben, dass die AP aus dem Knochen entstammte und nicht aufgrund einer Lebererkrankung erhöht war.

Es muss zudem darauf hingewiesen werden, dass sich die Grenzwerte für die entsprechenden Laborparameter auf die COSMOS-Studie (Fernández-Martín et al., 2015) beziehen und sich somit von Grenzwerten anderer Arbeiten unterscheiden können.

4.2.1 Parathormon und Alkalische Phosphatase

Beim PTH lagen etwa 56 % innerhalb, 12 % oberhalb und 32 % der Patienten sogar unterhalb des gewünschten Normbereichs.

Bei der AP lagen etwa 86 % der Patienten innerhalb, 4 % unterhalb und etwa 10 % oberhalb des Normbereichs.

Insgesamt zeigt sich, dass etwa 2,6 % der Patienten unterhalb der Bereiche für Parathormon und Alkalischer Phosphatase lagen und somit zumindest der Verdacht auf eine adyname Knochenstoffwechselstörung bestand. Die Prävalenz eines adynamen Knochenstoffwechsels wird in bisherigen Studien deutlich höher beschrieben mit 5 - 40 % bei Patienten mit CKD Stadium 3 - 4 und 10 – 50 % bei Dialysepatienten (Andress, 2008) bzw. mit 18 % in den Stadien CKD 3 - 5 (Sista, Arum, 2016; Damasiewicz, Nickolas, 2018).

Etwa 4 % der Patienten lagen oberhalb der Normbereiche für beide Parameter, sodass der Verdacht auf einen hyperdynamen Knochenstoffwechsel bestand. Auch hier zeigt sich in bisherigen Studien eine erhöhte Rate von 25 % für den hyperdynamen Knochenstoffwechsel (Damasiewicz, Nickolas, 2018).

Die hohe Diskrepanz zwischen den hier vorliegenden niedrigen und den bisher gezeigten hohen Prävalenzen kann zum einen darauf beruhen, dass in der hier vorliegenden Untersuchung allein anhand der Laborwerte auf das Vorliegen einer Knochenstoffwechselstörung geschlossen werden konnte. Die laborchemischen Untersuchungen sind jedoch nur ein Teil der Diagnostik dieser Erkrankung. Zum

anderen ist das Patientenkollektiv dieser Arbeit, als ein für die NTx gelistetes Kollektiv, jünger und somit mutmaßlich gesünder als das Patientenkollektiv bisheriger Untersuchungen. In Anbetracht der erhöhten Mortalität, die in der COSMOS-Studie (Fernández-Martín et al., 2015) bei erhöhten und erniedrigten Werten von PTH gefunden wurde, ist die Anzahl der Patienten, die dementsprechend gefährdet sind, dennoch hoch. Auch in anderen Studien zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei erhöhten und erniedrigten PTH-Werten (Floege et al., 2011). Andere Studien zeigten insbesondere bei erhöhten PTH-Werten eine ansteigende Mortalität der Patienten (Tentori et al., 2008). Eine weitere Studie zeigte, dass bei erniedrigten PTH-Werten eine erhöhte Mortalität vorlag, bei erhöhten PTH-Werten jedoch nur nach einer multivariaten Analyse eine erhöhte Sterblichkeit festgestellt werden konnte. Außerdem konnte zusätzlich eine steigende Mortalität bei ansteigenden AP-Werten gefunden werden (Kalantar-Zadeh et al., 2006).

Insgesamt ist die klinische Relevanz bezüglich einer erhöhten Mortalität erniedrigter und vor allem erhöhter PTH-Werte sowie erhöhter AP-Werte deutlich.

4.2.2 Korrigiertes Calcium

Das korrigierte Calcium war bei etwa 67 % der Patienten im gewünschten Normbereich. Knapp 6 % befanden sich unterhalb der Norm und 27 % sogar oberhalb des oberen Grenzwertes.

Wie bereits beim Parathormon, zeigte sich in der COSMOS-Studie (Fernández-Martín et al., 2015), dass ein außerhalb der Norm befindliches Calcium mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Gleiches konnte auch von Floege et al., 2011 gezeigt werden. Auch weitere Studien legten dar, dass Calcium außerhalb der Norm mit einem Anstieg der Mortalität verbunden war (Nakai et al., 2008; Miller et al., 2010). Eine andere Studie konnte eine vermehrte valvuläre und vaskuläre Kalzifikation unter Verwendung calciumhaltiger Phosphatbinder feststellen (Raggi et al., 2004).

Insbesondere vor dem Hintergrund der erhöhten Sterblichkeit der Patienten bei erhöhten Calciumwerten, ist es alarmierend, dass knapp ein Viertel unserer Patienten, bei denen Angaben zum korrigierten Calcium gemacht werden konnten, eine Hypercalcämie aufwiesen.

4.2.3 Phosphat

Im Hinblick auf die Serumwerte des Phosphats zeigt sich, dass der Großteil der Patienten oberhalb des Normbereichs lag (47 %). Lediglich 43 % der Patienten waren im gewünschten Zielbereich und etwa 10 % lagen unter dem Normbereich. Viele Studien konnten zeigen, dass insbesondere bei erhöhten Phosphatwerten eine erhöhte Sterblichkeit vorliegt (Chartsrisak et al., 2013; Connolly et al., 2009; Eddington et al., 2010; Fukagawa et al., 2014; Lacson et al., 2009; McGovern et al., 2013). So zeigte sich in den Untersuchungen von Chartsrisak et al., 2013 und Eddington et al., 2010, dass bei Prädialyse-Patienten erhöhte Phosphatwerte mit einer erhöhten Mortalität verbunden waren. Chartsrisak et al., 2013 zeigten zudem, dass bei diesen Patienten eine Hyperphosphatämie zusätzlich mit dem Progress der CKD assoziiert waren. Connolly et al., 2009 veranschaulichten, dass erhöhte Serumphosphatwerte mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten nach Nierentransplantation verbunden waren. Fukagawa et al., 2014 und Lacson et al., 2009 wiesen nach, dass auch bei Hämodialyse-Patienten eine erhöhte Sterblichkeit bei Überschreitung der oberen Grenzwerte aufzufinden war. In einer Untersuchung von McGovern et al., 2013 wurde eruiert, dass sowohl bei nierenkranken Patienten, als auch bei nierengesunden Menschen ein erhöhter Phosphatwert mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen verbunden war. Wie bereits oben geschildert, konnte in der COSMOS-Studie eine erhöhte Mortalität bei erhöhten sowie erniedrigten Phosphatwerten gefunden werden (Fernández-Martín et al., 2015). Dementsprechend ist insbesondere der hohe Anteil an Patienten, die in dieser Arbeit erhöhte Phosphatwerte aufweisen, alarmierend.

4.2.4 Vitamin D

Im Folgenden wird der Stellenwert des Vitamin D diskutiert. Es zeigte sich, dass knapp 45 % der Patienten unterhalb der gesetzten Norm von 20 ng/ml lagen und somit unter einem ausgeprägten Vitamin D-Mangel litten, etwa 53 % innerhalb und nur ca. 2 % oberhalb des Normbereichs lagen.

Ein Mangel an Vitamin D ist eine häufige Erscheinung bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Obi et al., 2015; González et al., 2004). So zeigten González et al., 2004, dass bei Prädialysepatienten in bis zu 86 % und bei Patienten an der Hämodialyse in fast 97% der Fälle ein Vitamin D-Mangel vorherrschte. Auch

in einer weiteren Untersuchung (Stavroulopoulos et al., 2007) konnte eine hohe Prävalenz bei Nierentransplantierten Patienten festgestellt werden. In dieser Arbeit wurde zwischen einer Vitamin D-Insuffizienz (< 30 ng/ml), die in 97 % der Patienten gefunden werden konnte, und einem Defizit (< 16 ng/ml), das bei 68 % der Patienten nachgewiesen werden konnte, unterschieden.

Allerdings haben Obi et al., 2015 auch gezeigt, dass der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel aufgrund diverser Gen-Polymorphismen der Vitamin D-bindenden Proteine nicht unbedingt ein angemessener Index für den Vitamin D-Status eines Individuums ist. Dennoch ist der 25(OH)-Vitamin D-Wert der häufigste gemessene Wert, sodass dieser auch hier Verwendung fand.

In einer weiteren Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin D-Mangel nach erfolgter Transplantation mit einer schlechteren Transplantatfunktion sowie einer vermehrten Fibrosierung des Transplantats assoziiert war (Bienaimé et al., 2013).

Insgesamt kommt hier - aufgrund dieser Ergebnisse und der in unserem Patientenkollektiv gezeigten hohen Prävalenz eines Vitamin D-Mangels - der rechtzeitigen Vitamin D-Substitution eine fundamentale Bedeutung zu.

4.3 Korrelation der Laborparameter miteinander

In dieser Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Parathormon und der Alkalischen Phosphatase ($\rho = 0,34$ und $p < 0,001$).

Diese Korrelation erscheint nur logisch unter Berücksichtigung der Funktion des Parathormons, durch Stimulation der Osteoklasten Knochensubstanz aufzulösen, um Calcium bereitzustellen und somit für einen Austritt der Alkalischen Phosphatase aus dem Knochen zu sorgen.

Eine ähnliche Korrelation konnte in anderen Studien ebenfalls gezeigt werden (Piscitelli et al., 1999; Spiechowicz et al., 2004).

Schaut man sich die Korrelationen weiterer Laborparameter untereinander an, so zeigt sich, dass neben der eben beschriebenen Korrelation des PTHs mit der AP weitere Korrelationen vorlagen.

Das Parathormon korrelierte schwach invers mit dem korrigierten Calcium

(rho = -0,14; p = 0,01). Im Hinblick auf die Pathogenese eines sekundären Hyperparathyreoidismus ist dies nur logisch.

Zudem fand sich eine positive Korrelation zwischen Kreatinin und Phosphat (rho = 0,455; p < 0,0001). Auch diese Korrelation ist zu erwarten, da es bei weiter fortschreitender Einschränkung der Nierenfunktion zu einer Retention des Phosphats im Blut kommt (Wang et al., 2015). Allerdings kann dieser Zusammenhang auch dadurch erklärt werden, dass ein erhöhtes Kreatinin auf mehr Muskelmasse und somit auf einen besseren Allgemeinzustand und damit verbunden auf eine schlechtere, phosphathaltige Ernährung, hindeuten kann.

4.4 Abhängigkeit der Laborwerte von diversen klinischen Parametern

4.4.1 Grunderkrankung

In Bezug auf die Grunderkrankung zeigte sich, dass bei vorliegender autoimmuner Nephropathie das Parathormon signifikant erniedrigt war (Median: 137; 279, p = 0,005). Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass Patienten mit autoimmunen Systemerkrankungen immunsuppressiv behandelt werden und somit gegebenenfalls ein Glucocorticoid verschrieben bekommen haben. Als Begleitmedikation wird in diesem Zusammenhang häufig zum Schutz des Knochens ein Vitamin D-Analogon verschrieben. Somit könnten diese Patienten bereits sehr frühzeitig mit einem nativen Vitamin D-Analogon in Kontakt gekommen sein. Zum Zeitpunkt der Vorstellung war der Anteil an Vitamin D-Einnahmen jedoch vergleichbar (83 % bei Patienten mit autoimmuner Nephropathie; 85 % bei Patienten ohne autoimmune Nephropathie), sodass hier nur über die frühere Einnahme von nativen Vitamin D-Analoga spekuliert werden kann.

Ansonsten ist der Anteil an Patienten mit autoimmuner Grunderkrankung vergleichsweise gering (N = 42), sodass hier ggfs. eine Beeinflussung der Berechnungen durch die geringe Fallzahl zustande gekommen ist.

In bisherigen Untersuchungen (Wei et al., 2016) konnte kein Zusammenhang zwischen der zugrundeliegenden Nierenkrankheit und dem Vorliegen einer Knochenstoffwechselstörung gefunden werden. Allerdings wurden in dieser Studie Autoimmunerkrankungen nicht mitberücksichtigt. In einer anderen Studie (Sainaghi et al., 2011) wurde dafür explizit auf autoimmune Erkrankungen im Hinblick auf

Parathormon-Serumwerte geschaut, allerdings ohne Assoziation zu chronischen Nierenkrankheiten. Die Untersuchung zeigte tendenziell erhöhte Parathormon-Werte bei vorliegendem Vitamin D-Mangel. Unser Patientengut wurde jedoch häufig mit Vitamin D-Analoga therapiert, sodass sich hieraus möglicherweise die Begründung für die konträren Erkenntnisse ergibt.

4.4.2 Geschlecht, Alter und Rauchen

In Bezug auf das Geschlecht zeigte sich, dass männliche Patienten ein signifikant erhöhtes Phosphat im Blut aufwiesen ($p = 0,002$).

Dies steht im Widerspruch zu der aktuellen Studienlage, da die meisten Arbeiten einen erhöhten Phosphatspiegel bei weiblichen Patienten gefunden haben (Martin et al., 2015; Onufrak et al., 2009; Tonelli et al., 2005).

Eine Begründung hierfür kann diese Arbeit nicht geben. Ein möglicher Grund könnte allerdings der leichtgradig höhere Anteil an Rauchern und Ex-Rauchern bei Männern in dieser Arbeit sein, da dies - wie weiter unten beschrieben - mit erhöhten Phosphatwerten korreliert.

Das Alter scheint lediglich eine schwache aber signifikante positive Korrelation mit dem korrigierten Calcium im Serum zu haben ($\rho = 0,168$; $p = 0,001$).

Dieser Zusammenhang steht ebenfalls im Gegensatz zur bisherigen Studienlage (Tejwani, Qian, 2013), die eher verminderte Calciumwerte bei älteren Patienten gefunden hat. Ein Einfluss der Medikation konnte nicht gezeigt werden.

Angaben bezüglich des Raucherstatus waren bei 355 Patienten gegeben.

Etwa jeweils ein Drittel der Patienten gab an nicht zu rauchen, ehemals geraucht zu haben oder derzeit noch aktiv einen Nikotinabusus zu betreiben.

Dass das aktive Rauchen mit einer erhöhten Mortalität und mit erheblicher Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen auch bei chronisch niereninsuffizienten Patienten einhergeht, ist wohl bekannt und durch viele Studien gesichert (Formanek et al., 2018; Jairam et al., 2013).

Die genauen Ursachen sind vielfältig und werden stets durch neu entdeckte Pathomechanismen für die Zunahme des kardiovaskulären Risikos ergänzt (Li et al., 2018; Wu et al., 2018).

Unsere Arbeit hat dargestellt, dass die Patienten, die aktiven Nikotinabusus betrieben haben, ein signifikant erhöhtes Phosphat im Serum aufwiesen ($p = 0,002$). Andere Studien konnten einen derartigen Zusammenhang zwischen positivem Raucherstatus und erhöhtem Serum-Phosphat ebenfalls aufzeigen (Dos Santos et al., 2018; Håglin et al., 2014).

In Anbetracht der wichtigen Rolle des Phosphats als kardiovaskulärer Risikofaktor scheint das Rauchen einen negativen Einfluss auf eben dieses zu haben. Ob es sich um einen kausalen Zusammenhang oder eine Korrelation handelt, ist hierbei nicht ersichtlich. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Patienten, die aktiven Nikotinabusus betreiben einen ungesünderen Lebensstil mit mehr verarbeiteten phosphathaltigen Lebensmitteln vorweisen. Der zunehmende Konsum derartiger Lebensmittel ist mit einer erhöhten Gefahr kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen vergesellschaftet (Calvo et al., 2014). Zudem ist ein erhöhter Phosphatwert einer der treibenden Faktoren der renalen Osteopathie, die ihrerseits die kardiovaskuläre Mortalität erhöht. Aus diesen Gründen sind Patienten mit aktivem Nikotinabusus besonders gefährdet, sodass eine Unterstützung zur Entwöhnung sowie eine gute nephrologische Kontrolle der Patienten außerordentlich wichtig sind.

4.4.3 Diabetes mellitus

In Bezug auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus zeigte sich, dass der Serumwert des Parathormons signifikant erhöht ist ($p = 0,01$).

Eine Studie aus China konnte einen ähnlichen Zusammenhang finden (Wang et al., 2018). In dieser Arbeit wurde eine erhöhte Prävalenz eines Vitamin D-Mangels bei chronisch nierenkranken Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gefunden. Der Vitamin D-Mangel war zudem mit einem Hyperparathyreoidismus verbunden.

Andere Arbeiten konnten zeigen, dass Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus unter einer gestörten Homöostase des Zuckerstoffwechsels leiden und gehäuft an einem Diabetes mellitus erkranken (Cheung et al., 1986; Richards, Thompson, 1999).

Die genauen Ursachen für diesen möglichen Zusammenhang bleiben unklar. Allerdings bedeutet dies, dass das kardiovaskuläre Risiko der Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer chronischen Nierenkrankheit enorm ist, da die direkten

schädlichen Pathomechanismen des Diabetes und des Hyperparathyreoidismus das Risiko gemeinsam deutlich erhöhen.

Dies könnte eine zusätzliche Erklärung für die deutlich erhöhte Mortalität von nierenkranken Menschen mit einem Diabetes mellitus sein (Beladi Mousavi et al., 2010;).

4.4.4 Dialyseart

In unserer Untersuchung zeigte sich ein signifikant erhöhter Phosphatwert bei den Patienten, die dialysepflichtig waren, im Vergleich zu denen, die es nicht waren ($p < 0,001$ bei Hämodialyse; $p = 0,004$ bei Peritonealdialyse).

Dies zeigt, dass die Nieren auch im Prädialysestadium noch die Möglichkeit haben, das Phosphat im Blutserum zu reduzieren und dass der Erhalt der Nierenfunktion somit von hoher Signifikanz ist, auch im Hinblick auf etwaige Knochenstoffwechselstörungen. Thorp et al., 2006 konnten zeigen, dass Patienten nach Beginn einer Dialysebehandlung einen leichten Anstieg der Serumphosphatwerte hatten im Vergleich zu der Zeit vor der Einleitung einer Dialyse. Allerdings war der Anstieg nicht signifikant, was jedoch auf die kurze Nacherfassungszeit dieser Arbeit von 60 Tagen nach Dialysebeginn zurückzuführen sein kann.

4.5 Medikamenteneinfluss

4.5.1 Phosphat und Phosphatbinder

Die Häufigkeit der calciumhaltigen Phosphatbinder war mit etwa 40 % sehr hoch. Das Update der KDIGO-Leitlinie aus dem Jahre 2017 (Ketteler, Floege, 2017) zur Therapie der CKD-MBD empfiehlt eine Reduktion der calciumhaltigen Phosphatbinder, da einige Studien einen Vorteil calciumfreier Phosphatbinder im Hinblick auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Endpunkte (Di Iorio et al., 2012; Di Iorio et al., 2013) gefunden hatten. Somit ist der Anteil an calciumhaltigen Phosphatbindern noch relativ hoch und sollte nun nach Erscheinen des Updates reduziert werden.

Bei der Begutachtung der Anwendung von Phosphatbindern im Hinblick auf die Phosphatwerte im Serum wird deutlich, dass Patienten, die bereits unterhalb des

Normbereichs lagen, dennoch in 56 % der Fälle eine phosphatsenkende Therapie erhielten - zu ungefähr gleichen Anteilen jeweils calciumhaltige und calciumfreie Phosphatbinder.

Unter Berücksichtigung der nicht ganz klaren Studienlage der Phosphatbinder und der Empfehlung der aktuellen Leitlinien den Phosphatwert bei erhöhten Spiegeln in Richtung des Normwertes zu senken, ist hier eine Übertherapie der Patienten zu erkennen. Die vorsichtige Empfehlung geht auf eine Studie zurück, die bei Prädialysepatienten, die eine phosphatsenkende Therapie trotz noch hoch normaler Phosphatwerte erhalten haben, einen Progress von Gefäßverkalkungen finden konnte (Block et al., 2012).

Bei den Patienten, die sich innerhalb des Normbereichs befanden, erhielten 47,5 % eine phosphatsenkende Therapie; in der Mehrheit sogar calciumhaltige Binder. Da hier nicht klar ist, ob die Patienten nur dank der phosphatsenkenden Medikation im Normbereich waren, oder ob sie dies bereits vorher waren, kann hier keine klare Aussage getroffen werden, ob die Indikation bei diesen Patienten korrekt gestellt wurde.

Die Patienten, die oberhalb des Normbereichs für Phosphat im Serum lagen, bekamen in 77,4 % der Fälle eine phosphatreduzierende Therapie. Auch hier lag der Anteil der Patienten, die calciumhaltige Medikamente bekamen, bei über 50 %. Etwa 22,6 % der Patienten erhielten demnach bei erhöhten Phosphatwerten keine entsprechende phosphatsenkende Medikation. Die neuen Leitlinien (Ketteler, Floege, 2017) empfehlen zwar eine Therapie der Hyperphosphatämie in Richtung des Normbereichs, allerdings nur bei progressiv steigenden oder bei dauerhaft erhöhten Phosphatwerten. Insofern kann hier ebenfalls keine Aussage über die genaue Indikation gestellt werden, da eine Beobachtung im Verlauf nötig wäre. Eine stetige Evaluation der Patienten hinsichtlich einer Notwendigkeit zur phosphatsenkenden Therapie sollte jedoch erfolgen.

4.5.2 Vitamin D und Calcium

In dieser Arbeit zeigte sich, dass von den Patienten, die unterhalb des Normbereichs für Vitamin D lagen, 13 % kein Vitamin D-Analogon erhalten haben. Knapp 30 % bekamen sowohl native als auch aktive Präparate, knapp 37 % bekamen nur aktives und etwa 20% nur natives Vitamin D.

Insgesamt ist somit insbesondere bei den Patienten, die keine Vitamin D-Präparate erhielten, eine Optimierung der Therapie notwendig, insbesondere da ein Mangel an Vitamin D nicht nur maßgeblich an der Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus beteiligt ist (Cunningham et al., 2011), sondern auch die Langzeitresultate nach Nierentransplantation verschlechtert (Bienaimé et al., 2013). Die Patienten, die innerhalb des Normbereichs für Vitamin D lagen, bekamen in 10 % der Fälle kein Vitamin D-Präparat, in etwa der Hälfte der Fälle aktive und native Präparate in Kombination, in 25 % der Fälle nur natives und in 15 % der Fälle nur aktives Vitamin D.

Oberhalb des Normbereichs waren lediglich 8 Patienten. Von diesen bekamen 6 eine Kombination aus nativem und aktivem Vitamin D und 2 nur aktives Vitamin D. Vor allem die Patienten, die eine kombinierte Therapie erhielten, sind somit übertherapiert worden.

Im Hinblick auf die Calcium-Werte im Serum in Abhängigkeit von der Therapie mit Vitamin D-Analoga zeigte sich, dass die Verteilung der Vitamin D-Therapie zwischen Patienten der Präodialyse und denen, die bereits dialysepflichtig sind, vergleichbar war.

Wie bereits erläutert haben diverse Studien einen Zusammenhang zwischen erhöhten Serumwerten von Calcium und einem schlechten Outcome für die Patienten berichtet (Floege et al., 2011; Nakai et al., 2008; Fukagawa et al., 2014; Block et al., 2004; Coen et al., 2010; Hill et al., 2013; Markaki et al., 2012). Zwar geht auch ein erniedrigter Calcium-Wert mit einer erhöhten Mortalität einher (Fernández-Martín et al., 2015; Floege et al., 2011), doch überwiegt der nachteilige Effekt einer Hypercalcämie. Aus diesem Grund wurde im Update der KDIGO Leitlinie zur CKD-MBD im Jahre 2017 in Bezug auf das Calcium vor allem die Vermeidung von Hypercalcämien als klares Ziel gesetzt (Ketteler, Floege, 2017).

Unter Berücksichtigung dieser Empfehlung ist markant, dass in dieser Arbeit von den 100 Patienten, die oberhalb des Normbereichs für Calcium lagen, dennoch 44 Patienten sowohl natives als auch aktives Vitamin D erhielten.

Insbesondere bei Patienten, die noch keine Dialysepflicht aufweisen empfiehlt die neue Leitlinie den vorsichtigen Einsatz aktiver Vitamin D-Präparate. In unserem Patientenkollektiv erhielten jedoch insgesamt 10 Patienten von 14 präemptiv gelisteten Patienten mit erhöhten Calciumwerten ein aktives Vitamin D-Präparat.

Insgesamt ist die neue Empfehlung zur Vorsicht vor Hypercalcämien und der wachsame Umgang mit Vitamin D-Präparaten unter Betrachtung unserer Daten angemessen.

4.5.3 Cinacalcet

Cinacalcet führt über eine Erhöhung der Empfindlichkeit eines calciumsensitiven Rezeptors an den Zellen der Nebenschilddrüse zu einer Abnahme des Parathormonspiegels und des Calcium-Phosphat-Produkts (Block et al., 2004; Frazão et al., 2011). Sein Stellenwert in der Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Nierenkrankheit ist jedoch noch unklar. Trotz der oben genannten effektiven Senkung des Parathormons und des Calcium-Phosphat-Produkts im Serum konnte ein prognoseverbessernder Effekt in bisherigen Studien nicht nachgewiesen werden (Chertow et al., 2012). Dennoch wird Cinacalcet vor allem bei dialysepflichtigen Patienten mit Hyperparathyreoidismus zur Therapie empfohlen.

In dieser Arbeit ist eine genaue Beurteilung der Therapie aufgrund des Querschnittscharakters nicht möglich. Dennoch fällt auf, dass von 38 Patienten, die oberhalb der Normwerte für Parathormon und Calcium lagen, 25 Patienten kein Cinacalcet erhielten. Von diesen 25 Patienten waren 8 noch nicht dialysepflichtig. Somit blieben 17 dialysepflichtige Patienten, die von einer Therapie mit Cinacalcet hätten profitieren können, diese jedoch nicht erhalten haben.

Von 109 Patienten, die unterhalb des Normbereichs für PTH waren, erhielten 4 Patienten Cinacalcet, obwohl dies somit nicht mehr indiziert gewesen ist. Wie bereits mehrfach erwähnt, geht auch eine zu starke Senkung des PTH unter den Normbereich mit einer erhöhten Mortalität einher (Fernández-Martín et al., 2015; Floege et al., 2011).

4.6 Parathyreoidektomie

Bei insgesamt 36 Patienten aus diesem Kollektiv wurde - im Median 64 Monate vor der Vorstellung - eine operative Entfernung der Nebenschilddrüse durchgeführt. Diese stellt eine effektive Möglichkeit zur Therapie eines schwer einstellbaren Hyperparathyreoidismus dar. Diverse Studien konnten zeigen, dass das

Parathormon und das Calcium-Phosphat-Produkt im Serum gesenkt, arterielle Verkalkungen reduziert (Gao et al., 2019) und eine insgesamt verminderte kardiovaskuläre Mortalität erzielt werden konnten (Apetrii et al., 2017).

Die Patienten, die vor der Vorstellung in der Transplantationsambulanz eine operative Entfernung der Nebenschilddrüsen haben durchführen lassen, präsentierten sich mit einem signifikant reduzierten Parathormon ($p < 0,001$) und einem signifikant reduzierten korrigierten Calcium ($p = 0,017$). Beim Phosphat gab es keinen Unterschied.

Die folgenden Zahlen sollten immer unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl betrachtet werden. In Bezug auf die PTH-Normbereiche zeigte sich, dass der Anteil der Patienten, die oberhalb der Norm lagen, in beiden Gruppen nahezu identisch war. Dafür fand sich ein deutlich höherer Anteil an Patienten, die unter der Norm lagen.

Bei den Serumwerten des korrigierten Calciums zeigten die operierten Patienten seltener erhöhte Werte und dafür vermehrt verminderte Werte.

Beim Phosphat war der Anteil an Patienten, die unter der Norm lagen, bei den operierten Patienten höher. Allerdings war der Anteil an Patienten oberhalb der Norm nahezu identisch. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die operative Entfernung der Nebenschilddrüsen ein effektives Mittel zur Reduktion des Parathormons und des Calciums im Serum ist, aber insbesondere im Hinblick auf die Phosphatwerte noch immer gehäuft erhöhte Serumspiegel vorgefunden werden können. Zudem konnte wie oben beschrieben in vielen Studien bereits gezeigt werden, dass auch zu niedrige Parathormon- und Calciumserumwerte mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Dies bedeutet, dass gerade nach erfolgter Parathyreoidektomie eine engmaschige Überwachung der Patienten nötig und die Therapie der CKD-MBD eine facettenreiche und komplexe Herausforderung ist, die nicht durch eine operative Maßnahme zu beheben ist, sondern davor und danach einer genauen Kontrolle bedarf.

4.7 Stärken und Limitationen dieser Arbeit

Insgesamt liefert diese Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Erkennung von Risiken und zur Therapieevaluation der CKD-MBD. Eine hohe Patientenanzahl und das durchschnittlich junge Alter der Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation machen diese Arbeit ebenfalls besonders.

Es wurden bislang auch keine umfassenden Untersuchungen an diesem Patientenkollektiv in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt.

Dennoch ist diese Arbeit retrospektiv erhoben worden, bediente sich inhomogener und teils unvollständiger Daten und bietet keine Verlaufskontrollen der Patienten. Diese Faktoren wirken limitierend auf die Aussagekraft der Studie.

Dennoch konnten wertvolle Erkenntnisse gewonnen und die Versorgung der Patienten hoffentlich verbessert werden. Auf diese Arbeit aufbauend werden die Patienten im Verlauf nachverfolgt, um somit weitere Erkenntnisse über die CKD-MBD bei diesem besonderen Patientenkollektiv gewinnen zu können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) geht gehäuft mit Veränderungen des Knochenstoffwechsels (CKD-MBD) einher und ist charakterisiert durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT). Der Schweregrad steigt mit der Zunahme der Niereninsuffizienz und ist besonders bei Dialysepatienten stärker ausgeprägt und auch mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es an einem relativ jungen und nicht allzu schwer erkrankten Patientengut (Patienten, die zur Nierentransplantation (NTx) gelistet sind) das Ausmaß der CKD-MBD mittels knochenspezifischer Laborparameter zu beschreiben und zu betrachten, welche Therapien (Phosphatbinder, Vitamin D-Analoga, Calcimimetika) generell Verwendung fanden. Dazu wurde eine retrospektive, unizentrische Kohortenstudie bei 748 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CKD Stadium 5) durchgeführt, die schon dialysepflichtig waren bzw. unter Umgehung der Dialysepflichtigkeit zeitnah transplantiert werden sollten. Das Serum Phosphat lag nur bei 43 % im gewünschten Normbereich; wobei die prognostisch ungünstige Hyperphosphatämie (insgesamt 47 %) bei Männern und bei Rauchern signifikant häufiger auftrat. Bei 45 % bestand ein Vitamin D-Mangel (Vitamin D < 20 ng/ml), trotz Substitution bei 87 % dieser Patienten. Knapp 27 % zeigten eine Hypercalcämie; 40 % nahmen calciumhaltige Phosphatbinder, was zusammen mit der Medikation mit aktivem Vitamin D auch einen wesentlichen Beitrag zur Hypercalcämie geleistet haben dürfte. Bei 4 % ergab sich ein ausgeprägt hoher Knochenumbau mit hohem Parathormon (PTH) und hoher Alkalischer Phosphatase (AP), welcher eine Indikation zur Parathyreoidektomie darstellt.

Bezüglich zuvor erfolgter Parathyreoidektomien konnte eine effektive Reduktion des Parathormons und des Calciums erreicht werden. Somit stellt die Resektion der Nebenschilddrüse ein effektives Mittel, jedoch keine Heilung der CKD-MBD dar.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass bei einem Großteil der Patienten, die zur NTx gelistet sind, keine suffiziente Einstellung der Knochenstoffwechsellparameter vorliegt (v.a. Hyperphosphatämie, Hypercalcämie) und hier eine Optimierung stattfinden sollte.

Die prognostische Relevanz dieser Parameter wird in einer Nachfolgestudie untersucht.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Andress D. L. (2008): Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 73, 1345–1354.
2. Apetrii, M., Goldsmith, D., Nistor, I., Siriopol, D., Voroneanu, L., Scripcariu, D., Vervloet, M., Covic, A. (2017): Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 12, e0187025.
3. Beladi Mousavi, S. S., Hayati, F., Alemzadeh Ansari, M. J., Valavi, E., Cheraghian, B., Shahbazian, H., Golzari, K., Ghorbani, A., Rashidi, H., Payami, P., Ghaderian, B., Eideni, E. (2010): Survival at 1, 3, and 5 years in diabetic and nondiabetic patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 4, 74–77.
4. Bienaimé, F., Girard, D., Anglicheau, D., Canaud, G., Souberbielle, J. C., Kreis, H., Noël, L. H., Friedlander, G., Elie, C., Legendre, C., Prié, D. (2013): Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 24, 831–841.
5. Bland, J. M., Altman, D. G. (1995): Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 310, 170.
6. Block, G. A., Klassen, P. S., Lazarus, J. M., Ofsthun, N., Lowrie, E. G., Chertow, G. M. (2004): Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15, 2208–2218.
7. Block, G. A., Martin, K. J., de Francisco, A. L., Turner, S. A., Avram, M. M., Suranyi, M. G., Hercz, G., Cunningham, J., Abu-Alfa, A. K., Messa, P., Coyne, D. W., Locatelli, F., Cohen, R. M., Evenepoel, P., Moe, S. M., Fournier, A., Braun, J., McCary, L. C., Zani, V. J., Olson, K. A., Drüeke T. B., Goodman, W. G. (2004): Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350, 1516–1525.
8. Block, G. A., Wheeler, D. C., Persky, M. S., Kestenbaum, B., Ketteler, M., Spiegel, D. M., Allison, M. A., Asplin, J., Smits, G., Hoofnagle, A. N., Kooienga, L., Thadhani, R., Mannstadt, M., Wolf, M., Chertow, G. M. (2012): Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 23, 1407–1415.

9. Bover, J., Ureña, P., Brandenburg, V., Goldsmith, D., Ruiz, C., DaSilva, I., Bosch, R. J. (2014): Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 34, 626–640.
10. Calvo, M. S., Moshfegh, A. J., Tucker, K. L. (2014): Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr* 5, 104–113.
11. Chartsrisak, K., Vipattawat, K., Assanatham, M., Nongnuch, A., Ingsathit, A., Domrongkitchaiporn, S., Sumethkul, V., Distha-Banchong, S. (2013): Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients. *BMC Nephrol* 14, 14.
12. Chen, W., Bushinsky, D. A. (2017): Chronic kidney disease: KDIGO CKD-MBD guideline update: evolution in the face of uncertainty. *Nat Rev Nephrol* 13, 600–602.
13. Cheung, P. S., Thompson, N. W., Brothers, T. E., Vinik, A. I. (1986): Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus. *Surgery* 100, 1039–1047.
14. Coen, G., Pierantozzi, A., Spizzichino, D., Sardella, D., Mantella, D., Manni, M., Pellegrino, L., Romagnoli, A., Pacifici, R., Zuccaro, P., Digiulio, S. (2010): Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 11, 10.
15. Connolly, G. M., Cunningham, R., McNamee, P. T., Young, I. S., Maxwell, A. P. (2009): Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 87, 1040–1044.
16. Cunningham, J., Locatelli, F., Rodriguez, M. (2011): Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 913–921.
17. Damasiewicz, M. J., Nickolas, T. L. (2018): Rethinking Bone Disease in Kidney Disease. *JBMR plus*, 2, 309–322.
18. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO): Statistiken zur Organtransplantation 2020, Online-Quelle; <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation>.

19. Di Iorio, B., Bellasi, A., Russo, D., INDEPENDENT Study Investigators (2012): Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 7, 487–493.
20. Di Iorio, B., Molony, D., Bell, C., Cucciniello, E., Bellizzi, V., Russo, D., Bellasi, A., INDEPENDENT Study Investigators (2013): Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 62, 771–778.
21. 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.
22. Dos Santos, G. D., Dalboni, M. A., Elias, R. M., Moysés, R. (2018): Higher Serum Phosphate-Another Undesirable Effect of Smoking? *Am J Kidney Dis* 72, 465.
23. Eddington, H., Hoefield, R., Sinha, S., Chrysochou, C., Lane, B., Foley, R. N., Hegarty, J., New, J., O'Donoghue, D. J., Middleton, R. J., Kalra, P. A. (2010): Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 2251–2257.
24. Eknoyan, G., Lameire, N., Eckardt, K. KDIGO: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international supplements* 2013 Online-Publikation; https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
25. EVOLVE Trial Investigators, Chertow, G. M., Block, G. A., Correa-Rotter, R., Drüeke, T. B., Floege, J., Goodman, W. G., Herzog, C. A., Kubo, Y., London, G. M., Mahaffey, K. W., Mix, T. C., Moe, S. M., Trotman, M. L., Wheeler, D. C., Parfrey, P. S. (2012): Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 367, 2482–2494.
26. Fernández-Martín, J. L., Carrero, J. J., Benedik, M., Bos, W. J., Covic, A., Ferreira, A., Floege, J., Goldsmith, D., Gorriz, J. L., Ketteler, M., Kramar, R., Locatelli, F., London, G., Martin, P. Y., Memmos, D., Nagy, J., Naves-Díaz, M., Pavlovic, D., Rodríguez-García, M., Rutkowski, B., Teplan V., Tielemans C., Verbeelen D., Wüthrich R.P., Martínez-Cambor P., Cabezas-Rodríguez I., Sánchez-Alvarez J.E., Cannata-Andia, J. B. (2013): COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 28, 1922–1935.

27. Fernández-Martín, J. L., Martínez-Cambor, P., Dionisi, M. P., Floege, J., Ketteler, M., London, G., Locatelli, F., Gorriz, J. L., Rutkowski, B., Ferreira, A., Bos, W. J., Covic, A., Rodríguez-García, M., Sánchez, J. E., Rodríguez-Puyol, D., Cannata-Andia, J. B., COSMOS group (2015): Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 30, 1542–1551.
28. Floege, J., Kim, J., Ireland, E., Chazot, C., Drueke, T., de Francisco, A., Kronenberg, F., Marcelli, D., Passlick-Deetjen, J., Scherthaner, G., Fouqueray, B., Wheeler, D. C., ARO Investigators (2011): Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 26, 1948–1955.
29. Formanek, P., Salisbury-Afshar, E., Afshar, M. (2018): Helping Patients With ESRD and Earlier Stages of CKD to Quit Smoking. *Am J Kidney Dis* 72, 255–266.
30. Frazão, J. M., Messa, P., Mellotte, G. J., Geiger, H., Hagen, E. C., Quarles, L. D., Kerr, P. G., Baños, A., Dehmel, B., Urena, P. (2011): Cinacalcet reduces plasma intact parathyroid hormone, serum phosphate and calcium levels in patients with secondary hyperparathyroidism irrespective of its severity. *Clin Nephrol* 76, 233–243.
31. Fukagawa, M., Kido, R., Komaba, H., Onishi, Y., Yamaguchi, T., Hasegawa, T., Kurita, N., Fukuma, S., Akizawa, T., Fukuhara, S. (2014): Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis* 63, 979–987.
32. Gao, Z., Li, X., Miao, J., Lun, L. (2019): Impacts of parathyroidectomy on calcium and phosphorus metabolism disorder, arterial calcification and arterial stiffness in haemodialysis patients. *Asian J Surg* 42, 6–10.
33. González, E. A., Sachdeva, A., Oliver, D. A., Martin, K. J. (2004): Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 24, 503–510.
34. Håglin, L. M., Törnkvist, B., Bäckman, L. O. (2014): High serum phosphate and triglyceride levels in smoking women and men with CVD risk and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 6, 39.

35. Hill, K. M., Martin, B. R., Wastney, M. E., McCabe, G. P., Moe, S. M., Weaver, C. M., Peacock, M. (2013): Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int*, 83, 959–966.
36. Ichai, C. (2018): *Metabolic disorders and critically ill Patients*. France, Paris: Springer-Verlag; S. 115.
37. Jairam, P. M., de Jong, P. A., Mali, W. P., Isgum, I., de Koning, H. J., van der Aalst, C., Oudkerk, M., Vliegenthart, R., van der Graaf, Y. (2013): Impact of cardiovascular calcifications on the detrimental effect of continued smoking on cardiovascular risk in male lung cancer screening participants. *PloS one* 8, e66484.
38. 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 (London, England)* 382, 260–272.
39. 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.
40. Kalantar-Zadeh, K., Kuwae, N., Regidor, D. L., Kovesdy, C. P., Kilpatrick, R. D., Shinaberger, C. S., McAllister, C. J., Budoff, M. J., Salusky, I. B., Kopple, J. D. (2006): Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 70, 771–780.
41. Ketteler, M., Floege, J. (2017): Update 2017 der KDIGO-Leitlinie zu den Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung. *Nephrologe* 12, 433–437.
42. Kolmogorov–Smirnov Test. In: *The Concise Encyclopedia of Statistics*. Springer, New York, NY. Online-Quelle: https://doi.org/10.1007/978-0-387-32833-1_214.
43. Lacson, E., Jr, Wang, W., Hakim, R. M., Teng, M., Lazarus, J. M. (2009): Associates of mortality and hospitalization in hemodialysis: potentially actionable laboratory variables and vascular access. *Am J Kidney Dis* 53, 79–90.
44. Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., Hogg, R. J., Perrone, R. D., Lau, J., Eknoyan, G., National Kidney Foundation (2003): National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139, 137–147.

45. Li, J., Liu, S., Cao, G., Sun, Y., Chen, W., Dong, F., Xu, J., Zhang, C., Zhang, W. (2018): Nicotine induces endothelial dysfunction and promotes atherosclerosis via GTPCH1. *J Cell Mol Med* 22, 5406–5417.
46. Lok, C. E., Oliver, M. J., Rothwell, D. M., Hux, J. E. (2004): The growing volume of diabetes-related dialysis: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 19, 3098–3103.
47. Lonnemann, G., Duttlinger, J., Hohmann, D., Hickstein, L., Reichel, H. (2016): Timely Referral to Outpatient Nephrology Care Slows Progression and Reduces Treatment Costs of Chronic Kidney Diseases. *Kidney Int Rep* 2, 142–151.
48. Markaki, A., Kyriazis, J., Stylianou, K., Fragkiadakis, G. A., Perakis, K., Margioris, A. N., Ganotakis, E. S., Daphnis, E. (2012): The role of serum magnesium and calcium on the association between adiponectin levels and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *PloS one*, 7, e52350.
49. Martín, M., Valls, J., Betriu, A., Fernández, E., Valdivielso, J. M. (2015): Association of serum phosphorus with subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease. Sex makes a difference. *Atherosclerosis* 241, 264–270.
50. Martinez-Mier, G., Gonzalez-Carrera, M. O., Vega-Quesada, H. G., Salazar-Pérez, M., Viñas-Dozal, J. C., Moreno-Ley, P. I., Budar-Fernández, L. F., Méndez-López, M. T., Allende-Castellanos, C. A., Jiménez-López, L. A., Bonilla-Casas, E., De la Paz-Román, M., Fuentes-Zamudio, E. E. (2020): Annual Analysis (2018) of the Kidney Transplant Waiting List of a Social Security Hospital in Veracruz, Mexico. *Transplant Proc* 52, 1087–1089.
51. McGovern, A. P., de Lusignan, S., van Vlymen, J., Liyanage, H., Tomson, C. R., Gallagher, H., Rafiq, M., Jones, S. (2013): Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PloS one* 8, e74996.
52. Miller, J. E., Kovesdy, C. P., Norris, K. C., Mehrotra, R., Nissenson, A. R., Kopple, J. D., Kalantar-Zadeh, K. (2010): Association of cumulatively low or high serum calcium levels with mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 32, 403–413.
53. Nakai, S., Akiba, T., Kazama, J., Yokoyama, K., Fukagawa, M., Tominaga, Y., Iseki, K., Tsubakihara, Y., Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo, Japan (2008): Effects of serum calcium, phosphorous, and

- intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 12, 49–54.
54. 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.
55. Obi, Y., Hamano, T., & Isaka, Y. (2015). Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis markers* 2015, 868961.
56. Onufrak, S. J., Bellasi, A., Cardarelli, F., Vaccarino, V., Muntner, P., Shaw, L. J., Raggi, P. (2009): Investigation of gender heterogeneity in the associations of serum phosphorus with incident coronary artery disease and all-cause mortality. *Am J Epidemiol* 169, 67–77.
57. Payne, R. B., Little, A. J., Williams, R. B., Milner, J. R. (1973): Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 4, 643–646.
58. Piscitelli, J., Cabansag, M. R., Silverstein, D. M. (1999): Correlation among markers of renal osteodystrophy in pediatric hemodialysis patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12, 879–886.
59. Potthoff, F., Münscher, C., Berendes, A., Weber, W.: Jahresbericht 2017 zur Qualität in der Dialyse. 2018, Online-Publikation;
https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4613/2018-07-19_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2017_Bericht.pdf.
60. Raggi, P., Bommer, J., Chertow, G. M. (2004): Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 13, 134–141.
61. Richards, M. L., Thompson, N. W. (1999): Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery* 126, 1160–1166.
62. Sainaghi, P. P., Bellan, M., Antonini, G., Bellomo, G., Pirisi, M. (2011): Unsuppressed parathyroid hormone in patients with autoimmune/inflammatory rheumatic diseases: implications for vitamin D supplementation. *Rheumatology* 50, 2290–2296.
63. Schmidt, R. F., Lang, F., Heckmann, M. (2010): Physiologie des Menschen. 31. Auflage. Deutschland, Heidelberg: Springer-Verlag; S. 684, 686.

64. Silver, J., Naveh-Many, T. (2013): FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 9, 641–649.
65. Sista, S. K., Arum, S. M. (2016): Management of adynamic bone disease in chronic kidney disease: A brief review. *J Clin Transl Endocrinol* 5, 32–35.
66. Spiechowicz, U., Kokot, F., Wiecek, A. (2004): Function of parathyroid glands in kidney transplant patients--diagnostic value of CAP and CIP. *Ann Transplant* 9, 33–36.
67. Staude, H., Jeske, S., Schmitz, K., Warncke, G., Fischer, D. C. (2013): Cardiovascular risk and mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 37, 68–83.
68. Stavroulopoulos, A., Cassidy, M. J., Porter, C. J., Hosking, D. J., Roe, S. D. (2007): Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 7, 2546–2552.
69. Tejwani, V., Qian, Q. (2013): Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. *Nutrients*, 5, 1913–1936.
70. Tentori, F., Blayney, M. J., Albert, J. M., Gillespie, B. W., Kerr, P. G., Bommer, J., Young, E. W., Akizawa, T., Akiba, T., Pisoni, R. L., Robinson, B. M., Port, F. K. (2008): Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 52, 519–530.
71. Thorp, M. L., Tobin, L. A., Gray, E., Nye, B. E. (2006): The effect of a predialysis calcitriol administration protocol on postdialysis parathyroid hormone levels. *The Perm J* 10, 21–25.
72. Tonelli, M., Sacks, F., Pfeffer, M., Gao, Z., Curhan, G., Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators (2005): Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*, 112, 2627–2633.
73. Tonelli, M., Wiebe, N., Knoll, G., Bello, A., Browne, S., Jadhav, D., Klarenbach, S., Gill, J. (2011): Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 11, 2093–2109.
74. Torregrosa, J. V., Ferreira, A. C., Cucchiari, D., Ferreira, A. (2021): Bone Mineral Disease After Kidney Transplantation. *Calcif Tissue Int* 108, 551–560.

75. Vangala, C., Pan, J., Cotton, R. T., Ramanathan, V. (2018): Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front Med* 5, 211.
76. Wang, J., Zhang, X. Y., Guan, Y. F. (2015): Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease (CKD). *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 46, 241–244.
77. Wang, X. F., Yu, J. J., Wang, X. J., Jing, Y. X., Sun, L. H., Tao, B., Wang, W. Q., Ning, G., Liu, J. M., Zhao, H. Y. (2018): THE ASSOCIATIONS BETWEEN HYPOVITAMINOSIS D, HIGHER PTH LEVELS WITH BONE MINERAL DENSITIES, AND RISK OF THE 10-YEAR PROBABILITY OF MAJOR OSTEOPOROTIC FRACTURES IN CHINESE PATIENTS WITH T2DM. *Endocr Pract* 24, 334–341.
78. Wei, Y., Lin, J., Yang, F., Li, X., Hou, Y., Lu, R., Shi, X., Liu, Z., Du, Y. (2016): Risk factors associated with secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med* 12, 1206–1212.
79. Wu, X., Zhang, H., Qi, W., Zhang, Y., Li, J., Li, Z., Lin, Y., Bai, X., Liu, X., Chen, X., Yang, H., Xu, C., Zhang, Y., Yang, B. (2018): Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis. *Cell Death Dis* 9, 171.
80. Yamada, S., Taniguchi, M. (2012): Kidney and bone update : the 5-year history and future of CKD-MBD. Disorders of musculoskeletal system in CKD ; bone fracture and periarticular calcification. *Clin Calcium* 22, 1000-7.

7 ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 - Stadieneinteilung der CKD entsprechend der GFR sowie der Albuminurie (Eknoyan et al., 2013)
- Abbildung 2 - Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus und Wirkung von FGF-23 bei Niereninsuffizienz (Modifiziert nach Ichai, 2018; Schmidt, Lang, Heckmann, 2010)
- Abbildung 3 - Zugrundeliegende Nierenerkrankung der Patienten
- Abbildung 4 - Verteilung des Parathormons im Serum mit COSMOS-Grenzwerten
- Abbildung 5 - Verteilung des korrigierten Calciums im Serum mit COSMOS-Grenzwerten
- Abbildung 6 - Verteilung des Phosphats im Serum mit COSMOS-Grenzwerten
- Abbildung 7 - Verteilung der Alkalischen Phosphatase im Serum bei Männern und Frauen mit normaler γ -GT (< 60 U/l bei Männern und < 40 U/l bei Frauen) mit Untergrenze für Frauen und Obergrenze für Männer entsprechend COSMOS
- Abbildung 8 - Verteilung des Vitamin D-Spiegels im Serum mit Grenzwerten
- Abbildung 9 - Verteilung von Parathormon und Alkalischer Phosphatase gegeneinander aufgetragen mit angegebenen Normbereichen bei Männern mit normaler γ -GT (< 60 U/l)
- Abbildung 10 - Verteilung von Parathormon und Alkalischer Phosphatase gegeneinander aufgetragen mit angegebenen Normbereichen bei Frauen mit normaler γ -GT (< 40 U/l)
- Abbildung 11 - Korrelation von PTH und AP bei Männern und Frauen mit normwertiger γ -GT (Männer < 60 U/l und Frauen < 40 U/l)

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	-	Grenzwerte relevanter Laborparameter
Tabelle 2	-	Patientencharakteristika
Tabelle 3	-	Anzahl, Perzentilen und Verteilung des Parathormons nach COSMOS-Bereichen bei N = 587 Patienten
Tabelle 4	-	Anzahl, Perzentilen und Verteilung des korrigierten Calciums nach COSMOS-Bereichen bei N = 380 Patienten
Tabelle 5	-	Anzahl, Perzentilen und Verteilung des Phosphats nach COSMOS-Bereichen bei N = 669 Patienten
Tabelle 6	-	Anzahl und Perzentilen von Alkalischer Phosphatase insgesamt und Verteilung nach COSMOS-Bereichen bei Männern und Frauen getrennt bei N = 449 (Männer N = 293, Frauen N = 156)
Tabelle 7	-	Anzahl, Perzentilen und Verteilung des Vitamin D-Spiegels nach Bereichen bei N = 281 Patienten
Tabelle 8	-	Verteilung von Parathormon und Alkalischer Phosphatase mit Normbereichen bei Männern mit normaler γ -GT (< 60 U/l) bei N = 248
Tabelle 9	-	Verteilung von Parathormon und Alkalischer Phosphatase mit Normbereichen bei Frauen mit normaler γ -GT (< 40 U/l) bei N = 125
Tabelle 10	-	Korrelation der für den Knochenstoffwechsel relevanten Laborparameter mit weiteren Parametern
Tabelle 11	-	Vergleich der Mediane und Perzentilen von Parathormon, korrigiertem Calcium und Phosphat mittels Mann-Whitney-U-Test bei autoimmuner Nephropathie
Tabelle 12	-	Vergleich der Mediane und Perzentilen von Parathormon, korrigiertem Calcium und Phosphat mittels Mann-Whitney-U-Test bei Männern und Frauen
Tabelle 13	-	Korrelation nach Spearman von PTH, korrigiertem Calcium und Phosphat mit dem Patientenalter
Tabelle 14	-	Vergleich der Mediane und Perzentilen der relevanten Laborparameter beim Raucherstatus
Tabelle 15	-	Vergleich der Mediane der relevanten Laborparameter mittels Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanztestung im Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern
Tabelle 16	-	Anteil der Raucher/Ex-Raucher und Nichtraucher im Vergleich zwischen Männern und Frauen
Tabelle 17	-	Abhängigkeit der Laborwerte vom Vorliegen eines Diabetes mellitus

- Tabelle 18 - Vergleich der Mediane und Perzentilen der relevanten Laborparameter zwischen den verschiedenen Dialysearten
- Tabelle 19.1 - Vergleich der Mediane der relevanten Laborparameter mittels Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanztestung im Vergleich von Hämo- und Peritonealdialyse
- Tabelle 19.2 - Vergleich der Mediane der relevanten Laborparameter mittels Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanztestung im Vergleich von Hämodialyse zu keiner Dialyse
- Tabelle 19.3 - Vergleich der Mediane der relevanten Laborparameter mittels Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanztestung im Vergleich von Peritonealdialyse zu keiner Dialyse
- Tabelle 20 - Bei Vorstellung erhaltene Medikation, die für den Knochenstoffwechsel relevant ist
- Tabelle 21 - Therapie mit Phosphatbindern in Abhängigkeit von den Phosphat-Bereichen bei Vorstellung
- Tabelle 22 - Therapie mit Vitamin D-Analoga in Abhängigkeit vom Vitamin D-Bereich bei Vorstellung
- Tabelle 23 - Therapie mit Vitamin D-Analoga in Abhängigkeit vom Calcium-Bereich bei Vorstellung bei dialysepflichtigen Patienten
- Tabelle 24 - Therapie mit Cinacalcet in Abhängigkeit von den PTH- und Calcium-Bereichen bei Vorstellung
- Tabelle 25 - Mediane Zeit in Monaten zwischen Resektion der Nebenschilddrüse und der Vorstellung mit erster Laborwerterhebung
- Tabelle 26 - Mediane und Perzentilen der relevanten Laborparameter bei Patienten, die vor Vorstellung eine Resektion der Nebenschilddrüsen erhalten haben im Vergleich zum Rest
- Tabelle 27 - Signifikanztestung der Unterschiede der Laborwerte bei Patienten, die vor Vorstellung parathyreoidektomiert worden sind im Vergleich zum Rest
- Tabelle 28 - Bereiche von Parathormon, korrigiertem Calcium und Phosphat nach COSMOS in Bezug auf eine durchgeführte Parathyreoidektomie

7.3 Abkürzungsverzeichnis

AP	-	Alkalische Phosphatase
CKD	-	Chronische Nierenkrankheit
DSO	-	Deutsche Stiftung Organtransplantation
FGF-23	-	Fibroblast growth factor 23
HD	-	Hämodialyse
KDIGO	-	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MBD	-	Mineral and bone disorder
NSD	-	Nebenschilddrüse
NTx	-	Nierentransplantation
PD	-	Peritonealdialyse
PTH	-	Parathormon
sHPT	-	sekundärer Hyperparathyreoidismus
y-GT	-	y-Glutamyltransferase

8 DANKSAGUNG

Ich möchte meinen ausdrücklichen Dank meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Reinhardt, aussprechen, der mich nicht nur dazu motiviert hat diese wissenschaftliche Arbeit aufzunehmen, sondern mir auch stets für jegliche Unterstützung zur Seite stand.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. S. Benson aus dem Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie für die Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung danken.

Dank gebührt auch den Mitarbeitern der Transplantationsambulanz, Frau A. Jonait-Borkenhagen und Frau S. Hempel, dafür, dass sie bei der Erhebung der Daten eine sehr große Unterstützung waren.

Mein größter Dank gilt meiner Mutter und meiner Lebensgefährtin, die mich stets unterstützt haben.

9 LEBENS LAUF

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