

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie & Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. Ulrich Frei

Habilitationsschrift

Identifizierung von Risikofaktoren für die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz in zwei unterschiedlichen Populationen

Zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach
Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Elke S. Schäffner, MSc (Epi)

Eingereicht: März/2008
Dekan: Professor Dr. med. M. Paul
1. Gutachter: Prof. Dr. C. Wanner
2. Gutachter: Prof. Dr. T. Benzing

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit ermöglichten.

Insbesondere möchte ich Prof. Dr. David Christiani danken, der vor 10 Jahren an der Harvard School of Public Health durch seinen eigenen Enthusiasmus mein Interesse für die Epidemiologie weckte, woraus in kurzer Zeit Begeisterung und Faszination wurde.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Frei gilt mein besonderer Dank nicht nur für die Ermöglichung dieser Arbeit und damit sein Vertrauen, sondern auch für seine immerfort wohlwollende Unterstützung und sein offenes Ohr in trüben Zeiten.

Prof. Dr. Wolfgang Winkelmayr möchte ich danken für fünf Jahre fruchtbare wissenschaftliche Zusammenarbeit, während der konstruktive Forschung mit persönlicher Freundschaft Hand in Hand gingen. Er ist Kollege, Mentor und Freund, wofür ich ihm sehr verbunden bin.

Prof. Dr. Oliver Opitz hat mein wissenschaftliches Arbeiten von den Freiburger Anfängen an begleitet und sowohl inhaltlich als auch moralisch gefördert und mir damit die zeitweise fehlende Portion Selbstbewusstsein geschenkt.

Meinen Eltern möchte ich für die immer vorhandene seelische Unterstützung danken, meinem Freund Enrico für Toleranz und Humor, ohne die eine solche Arbeit nur schwer möglich gewesen wäre.

Publikationen, auf denen diese Schrift basiert

1. **Schaeffner, E.S.**, Windisch, W., Freidel, K., Breitenfeldt, K. and Winkelmayr, W.C.: Knowledge and attitude regarding organ donation among medical students and physicians. *Transplantation* 2004, 77: 1714-1718
2. **Schaeffner, E.S.**, Kurth, T., Curhan, G., Glynn, R., Rexrode, K., Buring, J., Baigent, C., and Gaziano, J.M.: Serum cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14: 2084-2091
3. **Schaeffner, E.S.**, Födinger, M., Kramar, R., Frei, U., Hörl, W.H., Sunder-Plassmann, G., Winkelmayr, W.C.: Prognostic associations between lipid markers and outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006, 47: 509-517
4. **Schaeffner, E.S.**, Kurth, T., Jong, P.E., Glynn, R., Buring, J., and Gaziano, M.: Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Arch Intern Med* 2005, 165: 1048-1053
5. **Schaeffner, E.S.**, Födinger, M., Kramar, R., Sunder-Plassmann, G., and Winkelmayr, W.C. Prognostic associations between serum calcium, serum phosphate and calcium x phosphate concentration product and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplant Int* 2007, 20: 247-255

Verzeichnis der Abkürzungen

BMI	Body Mass Index
Ca-PO ₄	Calcium-Phosphat Produkt
CI	Konfidenzintervall
CNI	chronische Niereninsuffizienz
DOQI	Dialysis Outcomes Quality Initiative
GC	Gesamtcholesterin
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NCEP	National Cholesterol Education Program
NTE	Nierentransplantatempfänger
NTX	Nierentransplantation
PHS	Physicians' Health Study
RCT	randomized controlled trial (= randomisiert kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SA	Standardabweichung
TG	Triglyzeride
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	2
PUBLIKATIONEN, AUF DENEN DIESE SCHRIFT BASIERT	3
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	4
1.1 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz	6
1.2 Risikofaktoren für die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz	7
1.2.1 Der Begriff ‚Risikofaktor‘ in der Epidemiologie	7
1.2.2 Progressionsfaktoren	8
1.3 Risikofaktoren für das Entstehen einer chronischen Niereninsuffizienz	9
1.3.1 Lipide als Risikofaktor bei initial Nierengesunden	9
1.3.2 Lipide als Risikofaktor bei Nierentransplantatempfängern	10
1.4 Alkoholkonsum als Risikofaktor	11
1.5 Abnormer Mineralmetabolismus als Risikofaktor bei NTE	12
1.6 Epidemiologie der Nierentransplantation	12
2 ERGEBNISSE	15
2.1 Wissen und Einstellung bezüglich Organspende bei deutschen Medizinstudenten und Ärzten	16
2.2 Lipide als Risikofaktoren für das Entstehen einer CNI bei initial Nierengesunden	22
2.2.1 Lipide als Risikofaktoren bei Nierentransplantatempfängern	32
2.3 Alkohol als Risikofaktor für das Entstehen einer chronischen Niereninsuffizienz bei initial Nierengesunden	42
2.4 Mineral-Metabolismus als Risikofaktor bei Nierentransplantatempfängern	50
3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	59
4 VERZEICHNIS DER ZITIERTEN LITERATUR	62

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) wurde als öffentliches Gesundheitsproblem („public health problem“) innerhalb der letzten Jahre eine immer stärker wachsende Aufmerksamkeit zuteil, was die Folge einer steigenden Anzahl von Patienten ist, die das sog. Stadium der terminalen Niereninsuffizienz [1], bzw. Stadium V (Einteilung nach National Kidney Foundation), und damit Dialysepflicht, erreicht haben – in den USA 100.000 neu aufgetretene Fälle im Jahr 2002 - und die beeindruckende Prävalenz von 400.000 Patienten, die eine Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz erhalten [2]. Somit hat sich die Prävalenz von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in den USA innerhalb des letzten Jahrzehnts verdoppelt [3], ähnliches gilt für Europa. Gemessen an der momentanen Wachstumsrate dieser neuen „Epidemie“ [4], die von El Nahas erst kürzlich als ‚globale Herausforderung‘ [5] titulierte wurde, wird die Zahl der Patienten mit CNI für das Jahr 2010 mit 650.000 vorhergesagt. In Europa sind die Inzidenzen mit ca. 60 pro eine Million Einwohner mit denen in den USA vergleichbar. Patientengruppen zu identifizieren, die ein hohes Risiko besitzen, eine CNI zu entwickeln und somit in den meisten Fällen eine Krankheitsprogression bis zur Dialysepflichtigkeit erleben, ist ein Fokus der ‚National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI)‘, die schätzt, dass ca. acht Millionen Amerikaner eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ haben. Hospitalisierungsraten wegen Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit (KHK) und Arrhythmien sind 2-7-fach höher bei Patienten mit CNI, verglichen mit Patienten ohne CNI, für infektiöse Krankheitsbilder wie Pneumonie oder Bakteriämie/Septikämie liegt die Rate beim 2-fachen [2]. Abgesehen von den immensen Kosten, die diese Krankenhausaufenthalte und Therapiemaßnahmen entstehen lassen [6], wissen wir, daß Hospitalisierungen mit deutlich schlechterem Langzeitüberleben vergesellschaftet sind. Diese Daten machen die Dringlichkeit und Notwendigkeit nach einem verstärkten aktiven Management im Bereich der CNI-Patienten deutlich. Dieses aktive Management umfasst zwei große Bereiche: Erstens das Aufhalten, bzw. Verzögern einer

Krankheitsprogression, ist es erstmal zur chronischen Nierenerkrankung gekommen, zweitens aber den Bereich der Präventivmedizin, deren Maßnahmen das Entstehen einer chronischen Nierenerkrankung möglichst verhindern sollen.

Die Betrachtung drei solcher modifizierbarer, also durch Präventivmaßnahmen beeinflussbarer, Risikofaktoren soll Hauptgegenstand dieser Schrift sein.

Bevor ich auf sie zu sprechen komme, möchte ich zum einen ein paar einleitende Worte zum Begriff des ‚Risikofaktors‘ verlieren, zum anderen kurz auf die bisher bekannten Progressions-Risikofaktoren bei bereits bestehender CNI eingehen.

1.2 Risikofaktoren für die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz

1.2.1 Der Begriff ‚Risikofaktor‘ in der Epidemiologie

Die Definition eines ‚Risikofaktors‘ ist innerhalb der epidemiologischen Literatur uneinheitlich, und einige Autoren reservieren den Ausdruck ausschließlich für kausale Faktoren [7]. Das Konzept des Risikofaktors betont, dass eine Exposition ursächlich oder einfach nur mit einem anderen, evtl. ursächlichen Faktor assoziiert sei. Argumente, die einen potentiell ursächlichen Zusammenhang untermauern, beinhalten eine deutliche graduelle Assoziation mit der Erkrankung, unabhängig von unterschiedlichen Populationen und Studiendesign. Ein Zusammenhang auf biologischer Ebene zwischen dem Risikofaktor und der Krankheit, relevante Tiermodelle und ein deutlicher Zusammenhang in Abhängigkeit der Dosierung können weitere Hinweise für die Rolle als Risikofaktor liefern [8]. Ein tatsächlich ursächlicher Zusammenhang kann in der Regel nur durch randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial = RCT) erfolgen. Auch wenn ein Risikofaktor nicht unbedingt ursächlich sein muß, besitzt das Konzept einen nicht zu verachtenden Nutzen für das Entwickeln von Krankheitsprävention und Kontrollstrategien. So können Risikofaktoren dazu benützt werden, zum einen einzelne Personen, zum anderen aber auch ganze Populationen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten oder die Progression einer CNI haben. Zweitens können Risikofaktoren mögliche neue Interventionsziele kennzeichnen, und drittens können Risikofaktoren erklärende Hypothesen generieren.

1.2.2 Progressionsfaktoren

In den allermeisten Fällen der Nierenerkrankung kommen präventive Strategien zu spät, d.h., es ist bereits zu einem noch moderaten oder bereits schwereren Verlust von Nierenfunktion gekommen, welcher normalerweise nur schwer aufzuhalten, in der Regel aber nicht umzukehren ist. Die bisher etablierten, immer noch häufigsten Risikofaktoren für eine CNI, sind Diabetes mellitus und Bluthochdruck [9].

Bei Patienten, die beide Diagnosen vereinen, was häufig der Fall ist, ist das Wachstum chronisch Nierenkranker am größten: So wuchs beispielsweise die Inzidenzrate bei 1000 Frauen mit beiden Diagnosen von 30% im Jahr 1993 auf 53% im Jahr 2002, was einem 77%igen Anstieg entspricht. Die Rate für Patienten ≥ 75 Jahre stieg auf 79% an (USRDS, annual report).

Die Daten zu Diabetes mellitus (sowohl Typ I als auch Typ II) sind reichhaltig und würden in ihrer detaillierteren Schilderung den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Bezüglich der arteriellen Hypertonie wurde eine Assoziation in Abhängigkeit des Schweregrades der Hypertonie und einer chronischen Nierenerkrankung in prospektiven Studien bei Männern gezeigt [10-12]. Eine neuere Studie von Haroun et al. konnte eine solche statistisch signifikante Assoziation auch bei Frauen aufzeigen [13]. Wenig Augenmerk wurde bisher jedoch auf die Bedeutung einer Differenzierung der einzelnen Blutdruck-Variablen geworfen (systolischer, diastolischer Blutdruck, Pulsdruck, mittlerer arterieller Druck).

Neben diesen beiden Hauptrisikofaktoren gelten als häufig diskutierte und untersuchte Risikofaktoren für das Auftreten oder die Progression einer CNI Alter [14, 15], Rasse oder ethnische Zugehörigkeit [16-18], Geschlecht [19], niedriges Geburtsgewicht [20], niedriger sozioökonomischer Status [21] und Armut [21-23], Rauchen [24], Alkoholkonsum [25], eine familiäre Anhäufung renaler Erkrankungen [26], Blei und andere Schwermetalle [27], Analgetikaabusus [28] und Drogenabusus [29]. Weitere Risikofaktoren, die auch als Biomarker bezeichnet werden können, beinhalten Hämoglobin [30], Insulinresistenz-Syndrom [31], Hyperlipidämie [32] und Proteinurie [33].

Da bei Betrachtung der meisten oben aufgeführten Risikofaktoren auffällt, dass aufgrund der Natur der Faktoren ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen werden kann, da die dazu notwendige Durchführung einer RCT ethisch nicht vertretbar oder

schlicht nicht realisierbar ist, wird umso deutlicher, dass man in bestimmten Bereichen auf observative, wenn möglich, prospektive Kohortenstudien angewiesen ist.

Die deutliche Unterscheidung zwischen PROGRESSION einer bereits bestehenden CNI und ihrem ENTSTEHEN ist für das Verständnis dieser Arbeit essentiell. Es sei darauf hingewiesen, dass es zu zwei der drei von uns untersuchten Risikofaktoren, der Hyper- oder Dyslipidämie und dem Alkoholkonsum bisher keine prospektiven Daten zur Entstehung einer CNI gibt, sondern lediglich zur Progression.

1.3 Risikofaktoren für das Entstehen einer chronischen Niereninsuffizienz

Für die meisten chronischen Nephropathie-Formen gibt es, wie oben bereits angedeutet, nach wie vor keine spezifische Therapie, weshalb der Krankheitsprävention eine bedeutende Rolle zukommt. Die Identifizierung beeinflussbarer Risikofaktoren für die Entstehung einer renalen Dysfunktion ist ein notwendiger erster Schritt in Richtung Etablierung von Präventions-Strategien und möglichen neuen Therapieansätzen.

1.3.1 Lipide als Risikofaktor bei initial Nierengesunden

Blutfettanomalitäten sind Teil des Nephrotischen Syndroms bei bereits bestehender Niereninsuffizienz. Das Ausmaß, in dem sie eine ursächliche Rolle spielen in der Entstehung einer Niereninsuffizienz, bleibt unklar. Patienten ohne nephrotische Proteinurie, aber mit fortschreitender Nierenerkrankung, haben häufiger einen abnormen Triglyzerid (TG)-Metabolismus, wodurch es zu einer Retention TG-haltiger Partikel, wie VLDL-remnants kommt [32], [34]. Diese Dyslipoproteinämie trägt möglicherweise zum Fortschreiten glomerulärer und tubulärer Läsionen bei [35].

In Tiermodellen konnte ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Lipid-Spiegeln und glomerulärem Schaden, der zu Glomerulosklerose führte, gezeigt werden [36], [37]. Diese Modelle suggerieren, dass Dyslipidämie nicht nur eine wichtige Rolle in der Progression, sondern auch in der Entstehung einer Niereninsuffizienz spielt. Ähnliche Daten bei Menschen sind rar [38], und nur wenig ist über den prospektiven Zusammenhang zwischen Lipiden und der Veränderung der Nierenfunktion bei Personen mit normaler Nierenfunktion bekannt. Die meisten bisherigen Studien konzentrierten sich auf die Progression einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz, anstatt auf die Entstehung eines frühen Funktionsverlustes [39-41].

Am Beispiel der Physicians' Health Study (PHS) bot sich uns die günstige Gelegenheit, über einen Zeitraum von 14 Jahren auf prospektive Weise eine Assoziation zwischen Blutfetten zu Studienbeginn und der Entstehung einer CNI zu untersuchen.

1.3.2 Lipide als Risikofaktor bei Nierentransplantatempfängern

Ein langes Transplantatüberleben bleibt das erstrebenswerte Ziel im Bereich der Transplantationsmedizin. Während durch verbesserte immunsuppressive Therapiemöglichkeiten die Rate der akuten Abstoßungen deutlich zurückgegangen ist in den letzten Jahrzehnten, ist die chronische Transplantatnephropathie nach wie vor ein ungelöstes Problem und die häufigste Ursache für den Verlust eines Transplantats [42]. Die Pathogenese der chronischen Abstoßung umfaßt immunologische und nicht immunologische Faktoren [42, 43]. Unter den letzteren ist es die Hyperlipidämie (im Besonderen die Hypercholesterinämie), die mit einer fortschreitenden Transplantatfunktionsverschlechterung assoziiert ist und als Risikofaktor für das Entstehen einer chronischen Transplantatnephropathie angesehen wird [44-46]. Innerhalb eines Monats nach Beginn der Immunsuppression entwickeln sich Lipoproteinabnormalitäten in mindestens 60% aller erwachsenen Nierentransplantatempfänger (NTE), besonders unter der Gabe von Cyclosporin-basierten Protokollen [47], aber auch andere immunsuppressive Regime werden hierfür angeschuldigt, genauso, wie Lipidprofile individuell variieren [48].

Mehrere prospektive Observationsstudien haben Assoziationen zwischen Plasmalipiden und einer Krankheitsprogression, dem Sterberisiko und Transplantatüberleben bei Präodialyse-, bzw. Hämodialysepatienten und Empfängern von Nierentransplantaten untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien sind teilweise widersprüchlich und mögen tatsächlich von der jeweiligen Population der chronisch Nierenkranken abhängen. So demonstrierten mehrere Studien beispielsweise ein erhöhtes anstatt erniedrigtes Sterberisiko unter Hämodialysepatienten mit niedrigem GC, ein Phänomen, welches mit ‚umgekehrter Epidemiologie‘ (‚reverse epidemiology‘) betitelt wird [49, 50]. Nur wenige RCTs mit suffizienter Fallzahl testeten den Effekt einer Behandlung mit Statinen bei Präodialysepatienten [51, 52], Hämodialysepatienten [53-55] und NTE [56, 57]. Es ist interessant, dass die bisher abgeschlossenen zwei RCTs über Statintherapie unter den existierenden vier großen, nämlich die ‚ALERT‘-Studie

(Assessment of LEscol in Renal Transplantation) und ‚Die Deutsche Diabetes Dialyse (4D) Studie‘ daran scheiterten, einen Nutzen der Statintherapie bei NTE, bzw. diabetischen Dialysepatienten zu zeigen [54, 57]. Die noch ausstehenden Ergebnisse der restlichen beiden, ‚the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis; an Assessment of survival and cardiovascular events (AURORA)‘ und die ‚Study of Heart and Renal Protection (SHARP)‘, werden in 2-3 Jahren erwartet [53, 58]. Eine Substudie der ‚Cholesterol And Recurrent Events‘ (CARE) Studie suggeriert einen vorteilhaften Effekt von Statinen auf das Erkrankungsfortschreiten bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion [51]. Falls die Therapie mit Statinen Cholesterinwerte erfolgreich senkt, so wie beispielsweise in der ALERT-Studie, aber keinen Einfluß auf Endpunkte wie kardiale Ereignisse oder Transplantatüberleben hat, dann stellt sich durch diese enttäuschenden Studienergebnisse die Frage, ob pathologische Blutfettmuster tatsächlich Risikofaktoren in diesen spezifischen Populationen darstellen?

Um diese Hypothesen prospektiv zu überprüfen, untersuchten wir die Assoziationen zwischen TG, GC, HDL- und LDL-Cholesterin und Patienten-, bzw. Transplantatüberleben anhand eines Datensatzes von 710 NTE.

1.4 Alkoholkonsum als Risikofaktor

Die gesundheitsschädlichen Auswirkungen eines längeren Alkoholkonsums, sowie die einer akuten Alkoholvergiftung sind seit langem bekannt [59]. Innerhalb der letzten 20 Jahre gab es jedoch zahlreiche Untersuchungen, die aufzeigen konnten, dass moderater Alkoholgenuß mit gesundheitlichem Nutzen, wie beispielsweise dem geringeren Risiko einer KHK [60] oder eines ischämischen Schlaganfall [61] oder anderem [62, 63] einhergehen kann. Die Risikoreduktion ist in der Regel den vorteilhaften Effekten, die Alkohol auf Blutfette und hämostatische Faktoren hat, zuzuschreiben [64-67].

Der Einfluß von Alkoholkonsum wurde auch für eine Reihe von Nierenerkrankungen untersucht. So konnte gezeigt werden, dass sich moderater Alkoholgenuß beispielsweise protektiv auf die Bildung von Nierensteinen auswirkt [68]. In Hinblick auf das Nierenzellkarzinom scheint ein etwas höheres Maß an Alkoholkonsum zumindest bei Frauen eine schützende Wirkung zu haben, wobei diese Assoziation bei Männern nicht zu finden war [69]. Eine prospektive Studie konnte keinen

Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entwicklung einer Niereninsuffizienz feststellen [70], wogegen zwei retrospektive Studien ein erhöhtes Risiko konstatierten [25, 71].

Da Gefäßerkrankungen und CNI in hohem Maße korrelieren, und da die pathogenetischen Prinzipien zwischen einer Koronarsklerose und einer Nephrosklerose ähnlich sind, kann es möglich sein, dass moderater Alkoholkonsum auch einen positiven, und damit protektiven, Effekt auf die Entstehung einer Niereninsuffizienz hat. Die physicians' health study (PHS), deren Kohorte in Kapitel 2.2 genauer beschrieben wird, bot für die Fragestellung einer Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Entstehung einer Niereninsuffizienz eine hervorragende Gelegenheit.

1.5 Abnormer Mineralmetabolismus als Risikofaktor bei NTE

Ein gestörter Calcium-Phosphat-Haushalt, häufig vergesellschaftet mit der Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT), ist die Folge einer CNI und eine ernstzunehmende Begleiterkrankung der meisten Dialysepatienten. Die Gefahr einer Hyperphosphatämie und eines erhöhten Calcium-Phosphat Produktes (Ca-PO_4) in Hinblick auf eine erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten ist bekannt [72], aber auch bereits bei CNI-Patienten ist dieser gestörte Mineral-Metabolismus mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Bei einer bedeutenden Anzahl nierentransplantierte Patienten kommt es auch ein Jahr nach Nierentransplantation (NTX) zu keiner Normalisierung dieser Elektrolyte. Die prognostische Bedeutung von Calcium- und Phosphathaushalt sowohl auf Mortalität als auch auf Transplantatüberleben ist bislang nicht ausreichend analysiert, so dass wir anhand des oben erwähnten Datensatzes von 710 NTE diese Frage untersuchten.

1.6 Epidemiologie der Nierentransplantation

Die NTX ist von allen Therapieoptionen das präferierte Nierenersatzverfahren für die meisten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (entspr. DOQI V). Bekanntermaßen übersteigt jedoch der Bedarf an zu transplantierenden Organen bei weitem das Angebot, und leider ist dieses Ungleichgewicht zunehmend [73], [74]. Momentan haben die über 70 beim Eurotransplant-Netzwerk teilnehmenden Transplantationszentren eine gemeinsame Warteliste von ca. 15.000 Patienten [75]. Die

meisten dieser Patienten warten auf eine neue Niere. Auch zusätzliche Organe aus dem Pool der Lebendspender können diese Diskrepanz nicht aufheben. Es wird deutlich, dass die Erweiterung des potentiellen Spender-Pools ein erstrebenswertes und wichtiges Ziel des öffentlichen Gesundheitswesens ist.

Ein Faktor, der möglicherweise zur limitierten Organverfügbarkeit beiträgt, könnte das zu geringe Wissen über die Umstände der Durchführung einer Transplantation, aber auch ihre rechtlichen Hintergründe sein. Diese mangelnde Aufklärung bezieht sich auf die Allgemeinbevölkerung, evtl. aber auch auf die Gruppe der im Gesundheitswesen Arbeitenden oder zukünftig Arbeitenden, also Ärzte, Pflegepersonal und Medizinstudenten. Diese im Gesundheitswesen beschäftigten Personen stellen die entscheidende Verbindung innerhalb des Prozesses der Organspende dar. Sie sind die ersten, die mit der Familie eines potentiellen Spenders in Beziehung treten und somit die Gelegenheit haben, die Möglichkeit der Organspende anzusprechen [73]. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass eine positive Einstellung des Personals gegenüber der Organspende die Spenderfamilie bezüglich der Entscheidung zur Organspende ermutigend beeinflussen kann [76], [77], [78]. Der Großteil der im Prozeß der Organspende beteiligten Personen fühlt sich allerdings unsicher und überfordert, wenn es darum geht, Familien wegen Organspende anzusprechen [79]. Verbesserung des Wissens und der Einstellung bezüglich Organspende und Transplantation könnte daher ein geeigneter Weg sein, um den begrenzten Pool an Organen zu vergrößern.

Unser Ziel war es, Wissen und Einstellung bezüglich Organspende (NTX im Besonderen) unter Medizinstudenten und Ärzten an einem deutschen Universitätsklinikum zu untersuchen. Unsere Hypothese war, dass Wissen und Einstellung mit einem höheren Ausbildungsstand zusammenhängen. Weiterhin untersuchten wir die möglichen Determinanten für die Entscheidung, einen Organspendeausweis bei sich zu tragen.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Assoziationen zwischen drei potentiellen Risikofaktoren, die da wären Blutfette, Alkohol und Mineral-Metabolismus (Calcium-Phosphat-Haushalt) und dem Entstehen einer Nierenfunktionsverschlechterung, bzw. dem Transplantatverlust anhand zwei unterschiedlicher Populationen untersucht wurden: der, der initial nierengesunden Männer und der, der NTE mit stabiler

Transplantatfunktion. Hierbei wurde der Einfluß der Blutfette bei beiden Populationen untersucht.

Die Untersuchung eines zusätzlichen Risikofaktors für das Entstehen einer Niereinsuffizienz, nämlich die arterielle Hypertonie, bzw. ihre einzelnen Blutdruck-Entitäten, ist als PDF-Datei im Anhang zu finden.

2 Ergebnisse

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen befassen sich mit Assoziationen von Risikofaktoren und dem Entstehen einer CNI sowie dem Transplantatverlust. Hierbei werden zwei unterschiedliche Populationen untersucht, erstens eine Kohorte initial nierengesunder Männer, zweitens eine Kohorte von NTE. Die vorangestellte Untersuchung ist eine übergeordnete Erhebung innerhalb einer Population von Ärzten und Medizinstudenten. Folgende Schwerpunkte wurden bearbeitet:

-Wissen und Einstellung bezüglich Organspende bei deutschen Medizinstudenten und Ärzten

Ziel war es, Wissen und Einstellung bezüglich Organspende (Niere im Besonderen) unter Medizinstudenten und Ärzten an einem deutschen Universitätsklinikum zu untersuchen.

-Lipide als Risikofaktoren für das Entstehen einer CNI bei initial Nierengesunden

Anhand des Datensatzes der PHS, einer Population von kaukasischen, primär nierengesunden männlichen Ärzten, wurde prospektiv die Assoziation von Blutfetten und dem Entstehen einer CNI im Verlauf von 14 Jahren untersucht.

-Lipide als Risikofaktoren bei NTE

Die Assoziationen von Blutfetten und Transplantatüberleben, bzw. Mortalität, wurden bei 710 NTE untersucht.

-Alkohol als Risikofaktor für das Entstehen einer CNI bei initial Nierengesunden

Anhand des Datensatzes der PHS wurde prospektiv die Assoziation von Alkoholkonsum und dem Entstehen einer CNI untersucht.

-Mineral-Metabolismus als Risikofaktor bei NTE

Die Assoziationen von Calcium, Phosphat sowie $(Ca \times PO_4)$ und Transplantatüberleben, bzw. Mortalität, wurden bei 710 NTE untersucht.

2.1 Wissen und Einstellung bezüglich Organspende bei deutschen Medizinstudenten und Ärzten

Die Überlebenskurve eines NTE mit funktionierendem Transplantat verläuft bekanntermaßen deutlich günstiger als die eines Patienten an der Hämodialyse. 2004 warteten allein in Deutschland 9270 Patienten auf ein Nierentransplantat, von denen in diesem Jahr lediglich 2478 transplantiert werden konnten [80]. Es wird deutlich, daß die Erweiterung des potentiellen Spender-Pools ein erstrebenswertes und wichtiges Ziel des öffentlichen Gesundheitswesens ist.

Im Gesundheitswesen beschäftigte Personen stellen die entscheidende Verbindung innerhalb des Prozesses der Organspende dar, da sie die ersten sind, die mit der Familie eines potentiellen Spenders die Möglichkeit der Organspende ansprechen können [73]. Den meisten der hier beteiligten Personen ist es allerdings eher unangenehm, wenn es darum geht, Familien wegen Organspende anzusprechen [79].

Unser Ziel war es, Wissen und Einstellung bezüglich Organspende und vor allem NTX unter Medizinstudenten aller Semester und Ärzten an einem deutschen Universitätsklinikum zu untersuchen. Unsere Hypothese war, daß Wissen und Einstellung mit einem höheren Ausbildungsstand zusammenhängen. Weiterhin untersuchten wir, was die Entscheidung, einen Organspendeausweis bei sich zu tragen, determiniert.

Die Studienpopulation bestand aus insgesamt 1108 Ärzten und Medizinstudenten der Universität Freiburg. Die Studentenschaft bestand aus allen Medizinstudenten vom 1. Semester bis zum Praktischen Jahr. Wir unterteilten die Studenten in vorklinisch (bis zum Physikikum, N=496) und klinisch (nach dem Physikikum, N=457). Die Ärzteschaft setzte sich aus allen Ärzten der Medizinischen Klinik zusammen, wozu die Fachbereiche Onkologie, Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Pneumologie, Rheumatologie und zwei Intensivstationen, sowie eine Notfallaufnahme gehörten. Da der Fragenkatalog auch rechtliche, auf Deutschland bezogene Fragen beinhaltete, waren ausländische Studenten von der Umfrage ausgeschlossen.

Die Entwicklung des Fragebogens war ein mehrstufiger Prozeß. Der endgültige Fragebogen bestand aus 28 Fragen: sechs demographische Fragen, 13 Wissensfragen und neun Fragen zur Einstellung. Die Wissensfragen erforderten diquotome Antworten („ja“ oder „nein“) und beinhalteten Themen wie Warteliste, Wartezeit, Unterschiede zwischen

Lebend- und Kadaverspende, Organangebot, Immunsuppression nach Transplantation und rechtliche Fragen über Organspende. Die Fragen bezüglich Einstellung hatten Antworten auf einer fünf-Punkt-Likert-Skala [81] zur Auswahl, auf der die Extreme der Antworten von „trifft gar nicht zu“ bis „trifft völlig zu“ rangierten. Themen waren hier persönliche Bereitschaft, ein Organ zu spenden oder zu bekommen, moralische Einwände gegenüber der Organspende und Öffentlichkeitsarbeit für Organspende. Um die Validität des Fragebogens zu sichern, wurden die Fragen zuvor einer Expertengruppe von drei Nephrologen und zwei Transplantationschirurgen vorgelegt. Desweiteren wurde der Fragebogen im Rahmen eines „Pilot-Tests“ an einem zufällig ausgesuchten Kollektiv von Ärzten und Studenten geprüft hinsichtlich sprachlicher Verständlichkeit, sowie der Zeit, die zum Beantworten der Fragen aufgebracht werden mußte. Zwei Fragen, die von den meisten Kandidaten missverstanden wurden, wurden nach Durchführung des Pilot-Tests gestrichen.

Zwischen Januar und Mai 2002 wurden die Fragebögen unter Medizinstudenten und Ärzten verteilt. Die Antwortrate betrug 77.5% unter den vorklinischen, 54% unter den klinischen Studenten und 93% unter den Ärzten. Tabelle 1 zeigt die Hauptcharakteristika der Studienpopulation. Das Durchschnittsalter betrug 21 Jahre für die „Vorkliniker“, 24 Jahre für die „Kliniker“ und 33 Jahre für die Ärzte. 53% der gesamten Studienpopulation bestand aus Frauen, mit abnehmendem prozentualen Anteil je fortgeschrittener die Karriere. Umgekehrt verhielt es sich mit Organspendeausweisen. Hier stieg die Anzahl mit fortschreitender Karriere deutlich an. Weniger als 10% hatten einen Verwandten oder Freund, der unter chronischer Niereninsuffizienz litt. Lediglich 8% hielten sich für entsprechend vorbereitet, Verwandte von hirntoten Patienten wegen Organspende anzusprechen, wobei die Anzahl in der Gruppe der Ärzte bei 14.2% lag.

Tabelle 1. Hauptcharakteristika der Umfrage-Teilnehmer (N=1,108) nach Ausbildungsstand

	vorklinisch (N=496)	klinisch (N=457)	Ärzte (N=155)	gesamt (N=1108)
%	44.8	41.2	14.0	100
Mittleres Alter (yrs)	21.42	23.82	32.51	23.96
weibl. Geschlecht (%)	58.3	46.6	30.3	53.3
Organspendeausweisträger (%)	23.6	43.6	45.7	34.9
Erfahrung mit NTX oder Nierenersatztherapie (%) [*]	8.1	11.9	8.2	9.4
Gefühl, gut vorbereitet zu sein (%) [†]	5.1	9.0	14.2	8.0

* Teilnehmende mit Verwandten oder Freunden, die entweder unter CNH leiden oder ein Nierenersatzverfahren bekommen

† Teilnehmende, die während ihrer Karriere oder Studienzeit darauf vorbereitet worden waren, wie man auf Angehörige potentieller Organspender bzgl. Organspende zugeht.

Wissen über Organspende und Transplantation

Die meisten Wissensfragen waren von mittlerem Schweregrad, obwohl einige wenige Fragen von fast allen entweder falsch oder richtig beantwortet wurden. Die Schwierigkeit war für zwei Fragen höher als 0.85 und für eine Frage niedriger als 0.15. Da wir beabsichtigten, die gesamte Bandbreite möglicher Fragen abzudecken, behielten wir diese drei Fragen absichtlich in unserem Fragebogen. Korrekt beantwortete Fragen wurden addiert, um einen sog. „summary score“ zu bilden.

Tabelle 2 zeigt den „summary score“ der Wissensfragen, geordnet nach Ausbildungsstand und Geschlecht. Die Anzahl der korrekt beantworteten Fragen nahm mit höherem Ausbildungsstand signifikant zu. Die Ergebnisse zeigten außerdem, daß sich Studienteilnehmer mit zunehmendem Wissen leichter taten, Angehörige potentieller Organspender bzgl. Organspende anzusprechen. Diese Ergebnisse änderten sich auch nach ausführlicher Regressionsanalyse nicht.

Tabelle 2. Deskriptive Analyse der Wissensfragen^a

	Vorklinisch	Klinisch	Ärzte
Männer	55.5 (15.2)	62.2 (13.4)	72.7 (11.3)
Frauen	57.0 (13.4)	61.9 (12.8)	70.8 (14.2)
Gesamt	56.4 (13.9)	62.1 (13.1)	72.2 (12.2)

^aMittelwerte korrekt beantworteter Fragen (%±SA) nach Geschlecht und Ausbildungsstand

Einstellung gegenüber Organspende und Transplantation

Die neun Fragen zur Einstellung wurden bezüglich ihrer internen Konsistenz-Reliabilität mittels Cronbachs Alpha analysiert. Drei Fragen wurden eliminiert, da sie nicht die Kriterien der minimalen Korrelation von 0.3 erfüllten [82]. Die verbleibenden sechs Fragen wurden zu einer Summenskala summiert, welche die Einstellung bzgl. Organspende repräsentierte.

Die interne Konsistenz (Cronbachs alpha) betrug 0.73, was eine hohe Reliabilität für die interne Konsistenz anzeigt. Tabelle 3 zeigt mittlere Einstellungs-Scores in den unterschiedlichen Gruppen. Auch hier wurde mit zunehmendem Ausbildungsstand eine zunehmende Offenheit gegenüber den Themen *Organspende und Transplantation* deutlich.

Tabelle 3. Deskriptive Analyse der Einstellungsfragen gegenüber Organspende und Transplantation nach Geschlecht und Ausbildungsstand^a

	Vorklinisch	Klinisch	Ärzte
Männer	68.9	76.42	79.2
Frauen	74.44	76.55	80.02
Gesamt	72.13	76.49	79.45

^asummary score (0-100), wobei 0 die denkbar negativste und 100 die denkbar positivste Einstellung gegenüber Organspende reflektiert.

Tragen eines Organspendeausweises

Wie erwartet, war zu beobachten, daß Träger eines Organspendeausweises sowohl ein größeres Wissen als auch eine positivere Einstellung bzgl. Organspende hatten. Die Ergebnisse der Multivarianzanalyse, einen Organspendeausweis zu besitzen, sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Verglichen mit Ärzten, hatten Studenten der Vorklinik eine 61% geringere Wahrscheinlichkeit, einen Spenderausweis zu besitzen, wogegen bei Studenten der klinischen Semester kein Unterschied festgestellt werden konnte. Sowohl höhere Wissens- als auch Einstellungs-Scores waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, einen Spenderausweis zu besitzen, assoziiert.

Tabelle 4. Multivarianzanalyse: Multivarianz-adjustierte Odds Ratio (OR) und 95% CI, einen Organspendeausweis zu tragen

	OR (95% CI)	p-Wert
Alter	0.97 (0.921 – 1.01)	0.191
Keine Erfahrung mit NTX od. Nierenersatzverfahren	1.00 (Referenz)	-
Erfahrung mit NTX od. Nierenersatzverfahren	1.44 (0.91-2.26)	0.116
Wissen	1.16 (1.07-1.26)	<0.001
Einstellung	1.03 (1.02-1.04)	<0.001
Männl. Geschlecht	1.00 (Referenz)	-
weibl. Geschlecht	1.24 (0.94-1.64)	1.26
Ärzte	1.00 (Referenz)	-
vorklinische Studenten	0.39 (0.20-0.77)	0.007
klinische Studenten	0.90 (0.50-1.59)	0.71
sich schlecht vorbereitet fühlen	1.00 (Referenz)	-
sich gut vorbereitet fühlen	1.47 (0.90-2.41)	0.126

s. Originalarbeit:

Schaeffner, E.S., Windisch, W., Freidel, K., Breitenfeldt, K. and Winkelmayr, W.C.: Knowledge and attitude regarding organ donation among medical students and physicians. *Transplantation* 2004, 77: 1714-1718

Schlußfolgerung

Zusammenfassend zeigte die Fragebogen-Erhebung in einer großen Studienpopulation von über 1100 zukünftigen wie bereits arbeitenden Ärzten, daß sowohl Wissen als auch Einstellung mit fortschreitender medizinischer Ausbildung zunahmen. In der Multivarianz-Analyse ergab sich, daß Einstellung, Wissen und Ausbildungsstand unabhängige Variablen für das Vorhandensein eines Organspendeausweises darstellten. Interessanterweise korrelierten Wissen und Einstellung nur schwach, eine Tatsache, die bereits in einer früheren Erhebung von Youngner et al. hatte beobachtet werden können [83].

Bisherige Arbeiten konnten zeigen, daß der Ausbildungsstand von im Gesundheitswesen Arbeitenden positiv mit ihrer persönlichen Bereitschaft zur Organspende vergesellschaftet ist [84], [85]. Der positive Effekt von Aufklärungsprogrammen wurde in unterschiedlichen Populationen untersucht und mag einen direkten Einfluß auf die Einstellung gegenüber Organspende haben. Weaver et al. zum Beispiel lieferte ermutigende Ergebnisse, daß Gesundheitserziehungs-Programme nicht nur das Wissen über Organspende beeinflussen, sondern daß Meinungen über Organspende abhängig von Wissenssteigerungen waren [86].

Was wir als besonders interessantes Ergebnis auffassten, war die äußerst geringe Rate an Studienteilnehmern, die sich gut darauf vorbereitet fühlten, Angehörige bezüglich Organspende anzusprechen. Möglicherweise gibt es noch eine Reihe anderer Faktoren als die von uns untersuchten, die das ärztliche Selbstvertrauen beeinflussen, mit Angehörigen über Themen wie Organspende zu sprechen. Die Tatsache, daß unsere Untersuchung an einem großen Universitätsklinikum und damit akademischen Umfeld unternommen worden war, hat umso mehr Relevanz, da bekannt ist, daß der höchste Anteil potentieller Spender in großen akademischen Zentren zu finden ist [87], so daß hier durch entsprechende Verbesserungen im Prozeß der Einverständnisgewinnung die Rate an Organen maximiert werden könnte.

In Anbetracht des oben beschriebenen, zunehmenden Organmangels und der hohen Kosten, die andere Nierenersatzverfahren, wie die Hämo- oder Peritonealdialyse mit sich bringen, kommt der Präventivmedizin eine große Bedeutung zu. Der erste Schritt zur Etablierung einer kostensparenderen Präventivmedizin ist zunächst die Identifizierung von Risikofaktoren für die Entstehung einer Niereninsuffizienz.

2.2 Lipide als Risikofaktoren für das Entstehen einer CNI bei initial Nierengesunden

Blutfettanomalien sind Teil des Nephrotischen Syndroms bei bereits bestehender Niereninsuffizienz. Trotz einer Fülle an Daten über pathologische Blutfettmuster bei Patienten mit CNI oder gar terminaler Niereninsuffizienz, bleibt das Ausmaß, in dem diese Hyper- oder Dyslipidämie eine ursächliche Rolle in der Entstehung einer Niereninsuffizienz spielt, unklar. So konzentrierten sich die meisten bisherigen Studien auf die **Progression** einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz, anstatt auf die **Entstehung** eines frühen Funktionsverlustes [39-41].

Wir untersuchten über einen Zeitraum von 14 Jahren prospektiv die Assoziation zwischen Serum-Lipiden und der Entstehung einer Niereninsuffizienz bei 4483 Männern, die an der PHS teilnahmen, und zu Studienbeginn allesamt eine „normale“ Nierenfunktion hatten, gemessen an einem Kreatinin ≤ 1.5 mg/dl.

Physicians' Health Study (PHS)

An dieser Stelle soll eine verkürzte Beschreibung der PHS auch in Hinblick auf die Kapitel 2.3 und 2.4 gegeben werden, wobei eine noch detailliertere Darstellung über Design und Methodik an anderer Stelle nachzulesen ist [88-90]. Die Studienpopulation bestand aus 22,071 gesunden männlichen, US-amerikanischen Ärzten ohne vorbestehende KHK, maligne Erkrankung (ausgenommen nicht-melanomatöser Hautkrebs), Lebererkrankung oder Nierendysfunktion (definiert als Nierenversagen oder Insuffizienz) oder andere größere Erkrankungen. Die teilnehmenden Ärzte wurden in vier Gruppen randomisiert (2x2 faktorielles Design): Aspirin (325 mg jeden 2. Tag), β -Caroten (50 mg jeden 2. Tag), beides oder keines von beidem. Ziel der Studie war es, innerhalb von 14 Jahren zu testen, ob Aspirin und/oder β -Caroten vor KHK oder Krebs schützen könne. Im Januar 1988 wurde der Aspirin-Arm frühzeitig beendet, da sich bei diesen Patienten in einer Zwischenanalyse eine 44%ige Reduktion des Herzinfarkttrisikos zeigte. Der β -Caroten-Arm wurde bis zum geplanten Ende im Dezember 1995 fortgeführt.

Notwendige Informationen zum Zeitpunkt des Studienbeginns 1982 wurden von den Studienteilnehmern selbst berichtet und mittels per Post verschickten Fragebögen

erhoben. Hierbei wurden die wichtigsten demographischen und medizinischen Faktoren (inklusive art. Hypertonie und Diabetes mellitus) abgedeckt, sowie Variablen bezüglich des Lebensstils. Alle sechs Monate während des ersten Jahres und alle 12 Monate im Anschluß wurden den Teilnehmern Verlaufs-Fragebögen zugeschickt, die Fragen über die eigene Studiencompliance, persönliche Charakteristika, medizinische Anamnese und das Gesundheitsverhalten während der Studie stellten. In ähnlichen Studien, die bei im Gesundheitswesen Tätigen durchgeführt wurden [91, 92], sowie einer Validitätsstudie bei Ärzten [93], waren die Korrelationen zwischen selbst-berichteten und gemessenen Charakteristika sehr hoch.

Sammlung der Blutproben und Analyse sowie Expositions-Variablen

s. Veröffentlichung.

Outcome-Variablen

Outcome-Variable unserer Analyse war ein Serum-Kreatinin von ≥ 1.5 mg/dl (≥ 133 $\mu\text{mol/l}$). Als weiteres Outcome wählten wir neben einem erhöhten Kreatinin-Wert auch eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Wir benutzten sowohl die estimierte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault [96], als auch die der Modification of Diet in Renal Disease-Studie (MDRD) [97]. „Erniedrigt“ wurde definiert als die 5% niedrigsten Clearance-Werte (Cockcroft-Gault: 55 ml/min, MDRD: 55 ml/min/1.73m² oder niedriger).

Tabelle 5. Charakteristika der Männer (N=4483) der PHS nach Kreatininspiegel und GFR* in 1996, adjustiert nach Alter†

Charakteristika	Kreatinin <1.5 mg/dL‡ (N=4349)	Kreatinin ≥1.5 mg/dL‡ (N=134)	P Wert§	GFR >55 mL/min (N=4239)	GFR ≤55 mL/min (N=244)	P Wert§
Alter, Mittelwert (SD), y	48.5 (6.8)	52.1 (9.0)	<0.01	48.0 (6.3)	58.4 (10.0)	<0.01
Cholesterin, (SE) mg/dL‡	213.1 (0.61)	221.7 (3.50)	0.02	213.1 (0.62)	218.7 (2.83)	0.05
HDL, (SE) mg/dL‡	42.2 (0.22)	38.7 (1.27)	0.01	42.0 (0.23)	42.3 (1.04)	0.81
BMI, Mittelwert (SE), kg/m ²	24.6 (0.04)	24.8 (0.25)	0.52	24.7 (0.04)	23.7 (0.21)	<0.01
Hypertonie, %**						
Nie	73.2	68.4		73.4	75.2	
Stud.beginn	16.1	16.8	0.39	16.0	12.6	
Verlauf	10.7	14.9		10.7	12.3	0.76
Diabetes, %						
Nie	96.6	95.1		96.4	97.0	
Stud.beginn	1.1	3.1	0.09	1.2	1.6	
Verlauf	2.3	1.8		2.4	1.5	0.36
KHK, %	6.4	14.4	<0.01	6.2	15.1	<0.01
Rauchen, %						
Nie	57.1	65.3		56.9	65.0	
Früher	36.9	26.9	0.18	36.9	30.6	
Momentan	6.1	7.9		6.2	4.4	0.18
Alkoholkonsum, %						
≤1/Woche	40.7	45.6		41.0	40.3	
2-6/Woche	37.3	41.1	0.05	37.0	44.0	
≥1/Tag	21.6	12.5		21.5	15.7	0.26
Sport, %						
Keiner	10.8	14.7		11.0	12.5	
1x/Monat-4 x/Woche	72.4	67.8	0.79	72.3	66.9	
≥5x/Woche	16.8	17.6		16.6	20.6	0.69

*GFR basierend auf Cockcroft-Gault

†Adjustiert für Alter zu Studienbeginn (40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, und ≥70)

‡zur Umrechnung in µmol/L mit 88.4 multiplizieren

§P-Wert von "general linear models" für kontinuierliche und Mantel-Haenszel χ^2 Test mit „row mean score differences“ für kategoriale Variablen
!zur Umrechnung in mmol/L durch 38.67 teilen
**Hypertonie war definiert als selbst-berichteter systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg, oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg, oder aktueller antihypertensiver Medikation unabhängig vom Blutdruck

Nach einem Median von 14.2 Jahren Verlaufsbeobachtung hatten 134 Teilnehmer (3.0%) ein erhöhtes Kreatinin (≥ 1.5 mg/dl) und 244 (5.4%) eine erniedrigte GFR (≤ 55 ml/min), basierend auf Cockcroft-Gault und 255 (5.0%), basierend auf MDRD. Die Studienpopulation hatte ein mittleres GC von 213,4 mg/dl, rangierend von 95,8 bis 456 und ein mittleres HDL-Cholesterin von 42.0 mg/dl, rangierend von 5.0 bis 144.4 mg/dl. Basierend auf den ‚National Cholesterol Education Program‘ (NCEP)-Richtlinien hatten 1682 Teilnehmer (23.5%) ein erhöhtes GC (≥ 240 mg/dl) und 1682 (37.5%) ein grenzwertig erhöhtes GC (200-239 mg/dl). 2182 Teilnehmer (48.7%) hatten ein HDL-Cholesterin, welches < 40 mg/dl lag.

Tabelle 5 zeigt die Alters-adjustierten Hauptcharakteristika der Studienteilnehmer entsprechend ihrer Kreatininwerte in 1996, sowie GFRs. Es zeigt sich, daß Männer mit erhöhten Kreatininwerten älter waren, erhöhte Gesamt-, sowie HDL-Cholesterinwerte hatten, häufiger über KHK im Verlauf berichteten und weniger Alkohol konsumierten. Männer mit erniedrigter GFR waren älter, hatten ein erhöhtes GC, waren schlanker und entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit im Verlauf eine KHK. Männer mit erhöhtem Kreatinin oder einer erniedrigten GFR tendierten zu einer höheren Prävalenz an Diabetes mellitus, sowie einer erhöhten Inzidenz einer arteriellen Hypertonie im Verlauf der 14 Jahre.

Die Alters- und Multivarianz-adjustierten relativen Risiken (RR) für das Entstehen einer Niereninsuffizienz, gemessen an erhöhtem Kreatinin, sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Die Multivarianz-adjustierten RR (Modell 1: adjustiert für die wichtigsten Risikofaktoren) für ein erhöhtes Kreatinin waren sowohl unter Männern mit GC-Spiegeln ≥ 240 mg/dl signifikant erhöht (RR 1.77; 95% CI, 1.10-2.86), verglichen mit Männern, die ein GC < 200 mg/dl hatten als auch bei Männern mit HDL-Cholesterinspiegeln < 40 mg/dl (RR, 2.16; 95% CI, 1.42-3.27), verglichen mit Männern mit HDL-Cholesterin ≥ 40 mg/dl. Dieses Risiko eines erhöhten Kreatinins war auch für

Männer erhöht, die sich in der höchsten nicht-HDL-Quartile befanden (RR, 2.34; 95% CI, 1.24-4.07), verglichen mit denen in der untersten Quartile.

Zusätzliche Adjustierung für die Entstehung eines Bluthochdruckes, sowie einer KHK im Verlauf der Studie (Modell 2) veränderte die RR für die Assoziation der vier Cholesterinparameter und Kreatininspiegel kaum.

Ähnliche, ebenfalls signifikante, wenn auch in ihrer Ausprägung nicht so deutliche Ergebnisse zeigten sich für die Entstehung einer Niereninsuffizienz, gemessen an einer erniedrigten GFR. RR für eine erniedrigte GFR waren bei Männern mit einem HDL-Cholesterin <40 mg/dl zu finden (RR, 1.54; 95% CI, 1.09-2.17), bei Männern in der höchsten Quartile für nicht-HDL-Cholesterin (RR, 1.81; 95% CI, 1.10-2.97) und bei solchen in der höchsten Quartile für die Ratio von Gesamt-/HDL-Cholesterin (RR, 1.89; 95% CI, 1.19-3.01), verglichen mit der niedrigsten Quartile.

Bei den niedrigsten 5% an GFR, gemessen durch die MDRD-Gleichung, waren die Ergebnisse sehr ähnlich, wenn auch sogar stärker für HDL-Cholesterin. Multivarianz-adjustierte Modelle einer erniedrigten GFR und eines HDL-Cholesterins <40 mg/dl zeigten eine signifikante Assoziation (RR, 1.78; 95% CI, 1.29-2.45), wie auch die Ratio Gesamt-/HDL-Cholesterin (RR, 2.03; 95% CI, 1.29-3.21). Zusätzliches Adjustieren (Modell 2) erzielte ähnliche Ergebnisse.

Tabelle 6. Alters-adjustierte und Multivarianz-adjustierte RR und 95% CI für erhöhte Kreatininspiegel (≥ 1.5 mg/dl) in 1996, nach GC-, HDL-, der Ratio von GC/HDL-, und nicht-HDL-Cholesterin*-Kategorien in 1982 (cont.)

	Alters-Adjustiert RR (95% CI)	Modell 1† RR (95% CI)	Modell 2‡ RR (95% CI)
GC (mg/dL)			
<200	1.00	1.00	1.00
200-239	1.11 (0.72-1.70)	1.12 (0.70-1.79)	1.11 (0.69-1.78)
≥ 240	1.72 (1.11-2.65)	1.77 (1.10-2.86)	1.68 (1.04-2.71)
HDL-Cholesterin (mg/dL)			
≥ 40	1.00	1.00	1.00
<40	1.94 (1.35-2.78)	2.16 (1.42-3.27)	2.12 (1.39-3.22)
Nicht-HDL-Cholesterin*			
<142.1	1.00	1.00	1.00
142.1-168.0	1.18 (0.68-2.05)	1.24 (0.68-2.29)	1.24 (0.67-2.28)

168.1-196.1	0.97 (0.54-1.72)	1.03 (0.54-1.94)	1.00 (0.53-1.90)
≥196.1	2.07 (1.25-3.43)	2.16 (1.22-3.80)	2.03 (1.15-3.59)
Ratio von GC/HDL-Cholesterin			
<4.1	1.00	1.00	1.00
4.1-5.2	0.70 (0.39-1.26)	0.70 (0.36-1.35)	0.71 (0.37-1.36)
5.3-6.8	0.95 (0.55-1.63)	0.97 (0.53-1.79)	0.95 (0.52-1.75)
≥6.8	2.11 (1.32-3.37)	2.34 (1.34-4.07)	2.22 (1.27-3.89)

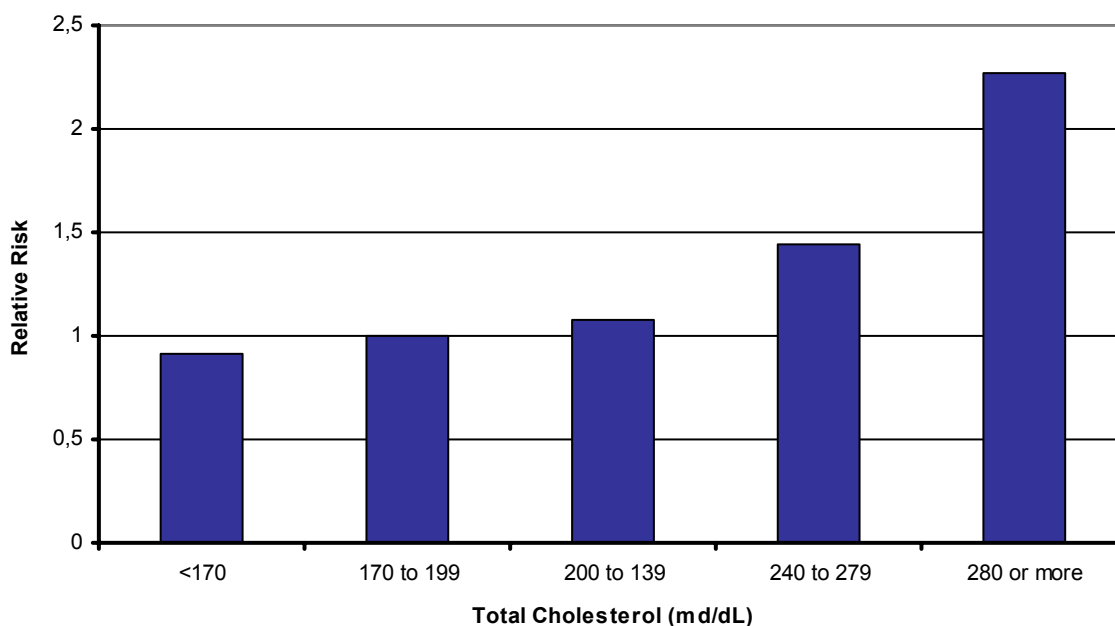
*GC in mg/dl minus HDL-Cholesterin in mg/dl.

†Modell 1: Adjustiert für Alter (40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, and ≥70), Rauchen (nie, früher, aktuell), Alkoholkonsum (≥1 Getränk/Tag, 2-6 Getränke/Woche, ≤1 Getränk/Woche), Diabetes (zu Studienbeginn oder im Verlauf), BMI (in Quartilen), Sport (keiner, 1x/Monat-4x/Woche, ≥5x/Woche), Hypertension zu Studienbeginn (definiert als selbst-berichteter systolischer Blutdruck von ≥140 mmHg, oder diastolischer Blutdruck ≥90 mmHg, oder antihypertensive Medikation zu Studienbeginn unabhängig vom Blutdruck), pos. Familienanamnese für Myokardinfarkt <60 Jahre, Anamnese für frühere oder momentane Cholesterin-senkende Medikation zu Beginn, and randomisierte Medikation.

‡Modell 2: Adjustiert für alle Variablen in Modell 1, plus zusätzlich für das Entstehen von Hypertension und KHK während des follow-up

Für eine graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen zunehmendem Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz mit ansteigenden GC-Werten kategorisierten wir GC zusätzlich in fünf Kategorien und benutzten Werte zwischen 170 und 199 als Referenz-Kategorie (s. Abbildung 1). Es zeigte sich ein erheblich erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz ab Werten ≥240 mg/dl, wogegen GC-Werte <170 mg/dl mit einem erniedrigten Risiko einhergingen.

Abbildung 1. Assoziation von GC-Kategorien und erhöhtem Kreatinin (≥ 1.5 mg/dL), adjustiert nach Alter (P for trend = 0.01)



Unsere Ergebnisse der PHS-Kohorte von zu Studienbeginn nierengesunden männlichen Ärzten zeigen statistisch signifikante Assoziationen zwischen Cholesterinparametern und sowohl erhöhtem Kreatinin als auch erniedrigter GFR, beobachtet über einen durchschnittlichen Zeitraum von 14 Jahren. Die Hauptergebnisse waren, daß Männer mit einem HDL-Cholesterin <40 mg/dl, erhöhtem non-HDL-Cholesterin (≥ 196.1 mg/dl) und einer erhöhten Ratio Gesamt-/HDL-Cholesterin (≥ 6.8) ein zweifach erhöhtes Risiko für die **Entstehung** einer Niereninsuffizienz hatten nach Adjustierung für andere Risikofaktoren. Unseres Wissens nach ist dies die bisher größte prospektive Kohortenstudie, die einen solch scharfen Kreatinin-Einschluß-Cut-off von <1.5 mg/dl anlegt und eine Assoziation zwischen pathologischen Cholesterinwerten und der Entwicklung einer Niereninsuffizienz beschreibt.

Eine Assoziation zwischen pathologischen Blutfetten und der Pathogenese einer Nierenerkrankung wurde das erste Mal 1860 von Virchow beschrieben. Er beschrieb eine ausgeprägte fettige Metamorphose in Nierenbiopsien von Patienten mit ‚Bright’s disease‘ [98]. Obwohl systemische Lipoproteinabnormalitäten in Zusammenhang mit einer Nierenerkrankung gründlich untersucht worden sind, haben Studien erst in jüngerer Zeit Lipid- und Lipoprotein-Glomerulopathie in menschlichen Biopsien als histologischen

Endpunkt für einen lipid-getriggerten Nierenschaden untersucht. Diese Untersuchungen demonstrierten das Vorkommen von Lipoprotein in Nierenbiopsien bei Personen mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen, wie fokaler Glomerulosklerose, Nephrotischem Syndrom, diabetischer Nephropathie, chronischer Glomerulosklerose oder Heroin-Nephropathie [99]. Experimentelle Studien suggerieren, daß im Blut zirkulierende Lipoproteine eine direkte Rolle in der Pathogenese von Glomerulosklerose und tubulointerstitiellen Veränderungen spielen [100-102]. In einer prospektiven Studie nicht diabetischer Patienten mit primärer chronischer Niereninsuffizienz, korrelierten erhöhte Plasmakonzentrationen von apoB und LDL-Cholesterin, allerdings nicht erniedrigte Spiegel von HDL-Cholesterin mit einer schnelleren Progression der Insuffizienz, auch nach Adjustieren für Proteinurie [39].

Die Möglichkeit einer Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen einer Blutfettverringerng und der Progression einer CNI wurde in der Metaanalyse von Linda Fried beschrieben [32], die den Einfluß einer lipidsenkenden Therapie auf eine Nierenerkrankung anhand 12 RCTs bei insgesamt 362 Patienten untersuchte. Cholesterinsenkende Medikamente wie Statine hatten einen vorteilhaften Effekt auf den Verlust der GFR (1.9 ml/min/Jahr) bei Patienten mit CNI, der vergleichbar war mit dem Effekt von ACE-Hemmern (1.6 ml/min/Jahr), gezeigt in einer weiteren Metaanalyse von Maki et al. [103]. Die Patientenzahl in Frieds Metaanalyse war limitiert und der Einfluß von HDL-Cholesterin wurde nicht erwähnt. Ähnliche Ergebnisse wurden in einem Review-Artikel beschrieben, der die sekundären Mechanismen der Statin-Effekte zusammenfaßt [104]. Statine können die Pathophysiologie einer voranschreitenden Niereninsuffizienz durch Monozyten- und Mesangialzellinfiltration, sowie tubuläre Inflammation und Fibrose beeinflussen.

Falls ein Blutfett-senkendes Therapieregime tatsächlich die Progression einer CNI aufhalten könnte, könnte es die Entstehung einer solchen Insuffizienz in Hochrisikopopulationen wie beispielsweise Patienten mit erniedrigtem HDL-Cholesterin verhindern? In einer der bisher wenigen prospektiven Studien fanden Muntner et al [105], daß erhöhte TG und erniedrigtes HDL-Cholesterin, nicht aber LDL-Cholesterin ein erhöhtes Risiko einer CNI in einer Teilpopulation der ‚Atherosclerosis Risk in Communities Study‘-Kohorte prädizierten. Diese Studie war allerdings in ihren Einschlußkriterien wesentlich liberaler und schloß Teilnehmer erst ab einem Ausgangskreatinin von 2.0 mg/dl aus und erlaubte damit die Teilnahme solcher mit bereits erheblich eingeschränkter Nierenfunktion. Eine weitere Kohorte einer ambulanten Population konnte GC als unabhängigen Prädiktor für

eine Niereninsuffizienz identifizieren [106]. Leider wurde HDL-Cholesterin in dieser Studie nicht analysiert. In der ‚Helsinki Heart Study‘ wurden Patienten mit Dyslipidämie und normaler Nierenfunktion zufällig Gemfibrozil oder Plazebo zugeordnet [107]. Die Ergebnisse dieser methodisch teilweise problematischen Studie zeigten einen vorteilhaften Effekt bezüglich des Voranschreitens eines Nierenfunktionsverlustes lediglich für die Ratio von LDL-/HDL-Cholesterin.

Die Stärken unserer Analyse liegen in der großen Fallzahl an Ereignissen und Teilnehmern, ihrem prospektiven Design, ihrer langen Verlaufsbeobachtungszeit und gemessenen Kreatinin- als auch Cholesterinparametern.

Eine der wichtigsten möglichen Limitationen, die diskutiert werden muß, ist die Tatsache, daß uns keine Proteinurie-Befunde zum Zeitpunkt des Studienbeginns zur Verfügung standen, die über einen möglichen glomerulären Schaden hätten Aufschluß geben können. Hätten die Teilnehmer, die innerhalb der 14 Jahre eine Niereninsuffizienz entwickelten, bereits zu Studienbeginn eine Proteinurie und somit eine renale Dysfunktion gehabt, so wäre eine umgekehrte Ursache, eine sog. ‚reverse causation‘ möglich. Da jedoch neuere Daten in einer vergleichbaren Population die Prävalenz einer Proteinurie mit 2% angeben [108, 109], halten wir es für unwahrscheinlich, daß die in unserer Datenanalyse gefundene Assoziation zwischen Cholesterin und Niereninsuffizienz durch Proteinurie erklärt sein sollte.

s. Originalarbeit:

Schaeffner, E.S., Kurth, T., Curhan, G., Glynn, R., Rexrode, K., Buring, J., Baigent, C., and Gaziano, J.M.: Serum cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14: 2084-2091

Schlußfolgerung

Die Ergebnisse dieser großen prospektiven Analyse legen eine deutliche Korrelation zwischen anormalen Cholesterinwerten (und hier vor allem HDL-Cholesterin) und der Entwicklung einer Niereninsuffizienz nahe. Das Potential Lipid-senkender Medikamente, gezielt in Hochrisikopopulationen eine normale Nierenfunktion so lange wie möglich zu bewahren oder möglicherweise sogar einer Insuffizienz vorzubeugen, muß in RCTs untersucht werden. Die momentan in ihrer Durchführung begriffene SHARP-Studie (Study of Heart and Renal Protection) [53] testet unter anderem die Hypothese, ob das Senken des LDL- (und das Anheben des HDL-) Cholesterins mittels Simvastatin und Ezetimibe das Risiko der Progression einer Niereninsuffizienz verringern kann. Bemühungen, Blutfettprofile zu verbessern, wie sie momentan für die Behandlung und Prävention einer KHK angestrebt werden, mögen eventuell auch die Entwicklung einer Niereninsuffizienz verhindern [110].

2.2.1 Lipide als Risikofaktoren bei Nierentransplantatempfängern

Mehrere prospektive Observationsstudien ergaben widersprüchliche Ergebnisse, bezüglich der Assoziationen zwischen Plasmalipiden und einer Krankheitsprogression, dem Sterberisiko und Transplantatüberleben bei Präodialyse-, bzw. HD-Patienten und NTE. Auch scheinen die Ergebnisse dieser Studien, wie bereits unter 1.3.2 angedeutet, von der jeweiligen Population der chronisch Nierenkranken abzuhängen. So demonstrierten einige Studien ein erhöhtes anstatt erniedrigtes Sterberisiko unter HD-Patienten mit niedrigem GC [49, 50]. Interessanterweise scheiterten die bisher abgeschlossenen zwei RCTs über Statintherapie, nämlich die ‚ALERT‘-Studie (Assessment of LEscol in Renal Transplantation) und ‚Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D)‘ daran, einen Nutzen der Statintherapie bei NTE, bzw. diabetischen Dialysepatienten zu zeigen [54, 57]. Falls die Therapie mit Statinen Cholesterinwerte erfolgreich senkt, aber keinen Einfluß auf Endpunkte wie kardiale Ereignisse oder Transplantatüberleben hat, stellt sich automatisch die Frage, ob pathologische Blutfettmuster tatsächlich Risikofaktoren in diesen spezifischen Populationen darstellen?

Um diese Hypothesen prospektiv zu überprüfen, untersuchten wir die Assoziationen zwischen TG, GC, HDL- und LDL-Cholesterin und Patienten-, bzw. Transplantatüberleben bei NTE.

Studienpopulation und Datenerhebung

Zwischen 1996 und 1998 wurden 733 NTE mit stabiler Transplantatfunktion eingeschlossen, die Routine-Verlaufstermine in der Transplantationsambulanz des Wiener Universitätsklinikum erhielten. Eine noch detailliertere Beschreibung der Kohorte kann an anderer Stelle nachgelesen werden [111]. Zu Studienbeginn wurden neben Alter und Geschlecht Variablen wie zugrundeliegende Nierenerkrankung, Anzahl vorausgegangener Transplantationen, Zeitspanne vom ersten Nierenersatzverfahren bis zur Transplantation, sowie die Zeit seit der letzten NTX, BMI und die Art der Immunsuppression zu Studienbeginn erhoben. Bei der jeweils ersten Visite wurde Blut abgenommen, wobei TG, GC, C-reaktives Protein, Homozystein und Kreatinin gemessen wurden. In einer Untergruppe von 652 Patienten (92%) standen uns zusätzlich HDL- und LDL-Cholesterinwerte zur Verfügung. Als Approximierung der Nierenfunktion berechneten wir die Cockcroft-Gault Gleichung [96]. Mit Hilfe des Eurotransplant-Registers erhielten wir Informationen über die jeweiligen Organspender (Alter, Geschlecht, Lebend- versus Kadaverspende) und spezifische

Umstände des Transplantationsverfahrens (kalte Ischämiezeit, Anzahl und Typ des HLA-Mismatch, Antikörpertiter des Empfängers).

Längsschnitt-Information über alle in Österreich wohnenden Dialysepatienten und NTE wird routinemäßig durch das österreichische Dialyse- und Transplantationsregister gesammelt. Die Verlaufsdaten, einschließlich Informationen über Patientenversterben, sowie Modalitätswechsel, wie beispielsweise ein Wechsel zurück an die Dialyse, sind hier für viele Jahre praktisch vollständig vorhanden.

Die Studienendpunkte waren Mortalität und Transplantatverlust, wobei letzteres als kombinierter Endpunkt von Patientenversterben und dem Wiederbeginn eines chronischen Dialyseverfahrens definiert wurde. Zusätzliche Analysen, bei denen wir den Transplantatverlust als Hauptendpunkt wählten und Tod als zensierendes Ereignis definierten, wurden ebenfalls durchgeführt [111].

Statistische Analyse

Hauptcharakteristika wurden mittels t-Test bei kontinuierlichen und mittels χ^2 -Test bei kategorischen Variablen verglichen. Wir benützten Kaplan-Meier Überlebenskurven, um die kumulative Inzidenz der Mortalität und des Transplantatverlustes über die Zeit zu berechnen. Um nach Unterschieden unter den vier Quartilen von TG- und GC-Spiegeln zu suchen, wurde der log-rank Test angewendet. Potentielle Risikofaktoren für das Erreichen eines Endpunktes wurden mittels uni- und multivariaten Cox proportionalen Hazard Modellen getestet. Das Assoziationsmaß war die Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen CI.

Assoziationen zwischen kontinuierlichen Variablen und Endpunkten wurden auf Linearität untersucht, ansonsten in Kategorien eingeteilt. BMI wurde in fünf Kategorien eingeteilt, da die Assoziationen zwischen dieser Variable und allen Endpunkten dieser Studie bekanntermaßen U-förmig verlaufen [112]. Die Expositionsvariablen bestanden aus TG, GC, HDL- und LDL-Cholesterin. Diese Variablen wurden zunächst in Quartile eingeteilt, um die statistische Power zu maximieren. Zusätzlich kategorisierten wir die TG- und Cholesterinvariablen, indem wir uns an die aktuellsten Richtlinien des NCEP [95] hielten, wobei GC in drei Kategorien (<200 , $200-239$ und ≥ 240 mg/dl), HDL-Cholesterin in zwei Kategorien (<40 und ≥ 40 mg/dl), LDL-Cholesterin in fünf Kategorien (<100 , $100-129$, $130-159$, $160-189$, ≥ 190 mg/dl) und TG in vier Kategorien (<150 , $150-199$, $200-499$, ≥ 500 mg/dl) eingeteilt werden.

Für das Erstellen der Multivarianz-Modelle benützten wir eine schrittweise Variablenauswahl, die in die Modelle Variablen mit aufnahmen, deren P-Wert <0.2 war. Alter

und Geschlecht des Empfängers als auch GFR wurden von allen Modellen beinhaltet. Alle anderen Variablen wurden einzeln darauf überprüft, ob sie die Assoziation mit der Hauptvariable beeinflussten (definiert als eine Veränderung des Regressionskoeffizienten >10%), in welchem Falle die Variable in das Modell aufgenommen wurde, unabhängig der Signifikanz. Wir benützten SAS für Windows (Version 8.2; the SAS Institute, Cary, NC) für alle statistischen Analysen.

Tabelle 7: Hauptcharakteristika der 710 NTE

VARIABLE N (%) oder Mittelwert (±SA)	Total
Alter (Jahre)	52.2 (±13.3)
Geschlecht (männlich)	427 (60.1%)
GFR (mL/min/1.73m ²)	55.8 (±20.0)
BMI (kg/m ²)	25.4 (±4.3)
GC (mg/dL)	234 (±56)
TG (mg/dL)	193 (±153)
Plasma Homozystein (µmol/L)	17.2 (±8.8)
<u>C-reaktives Protein</u> (mg/dL)	
≤0.5	531 (75.5%)
0.5-1.0	86 (12.2%)
>1.0	86 (12.2%)
<u>Zugrundeliegende Nierenerkrankung</u>	
Diabetische Nephropathie	47 (6.6%)
Glomerulonephritis	243 (34.2%)
Interstitielle Nephritis	114 (16.1%)
Polyzystische Nierenerkrankung	97 (13.7%)
andere, spezifiziert	59 (8.3%)
nicht spezifiziert/unbekannt	150 (21.1%)

Von den 733 eingeschlossenen Patienten wurden sieben aus der Analyse ausgeschlossen, die ihre Routineverlaufstermine außerhalb Österreichs wahrnahmen. Bei 16 Patienten war die Information über ihre Spender bei Eurotransplant nicht vorhanden. Die verbleibenden 710 Patienten stellten die endgültige Studienpopulation dar. Im Durchschnitt hatten die Patienten ihr Transplantat fünf Jahre vor Studieneinschluß erhalten. Das Durchschnittsalter betrug 52.2 Jahre, und 60% waren männlich. Patienten hatten einen durchschnittlichen BMI von 25.4, und die geschätzte GFR betrug 55.8 ml/min/1.73m². Der durchschnittliche Wert für GC betrug 234 mg/dl, für TG 193 mg/dl. Alle übrigen Hauptcharakteristika sind in Tabelle 7 aufgelistet, und spezifische, die NTX betreffende Merkmale in Tabelle 8. HDL-Cholesterinwerte waren für 653 (92%) aller Patienten

vorhanden, LDL-Cholesterin für nur 618 (87%), da 34 Patienten einen TG-Spiegel von >400 mg/dl hatten, wodurch die Friedewald-Formel zur Berechnung von LDL-Cholesterin nicht mehr anwendbar war.

Tabelle 8: NTX-Charakteristika der 710 NTE

VARIABLE N (%) or Mittelwert (±SA)	Total
Immunsuppressives Regime	
Cyclo A + Corticosteroid + Aza	317 (44.7%)
Cyclo A + Corticosteroid	185 (26.1%)
Cyclo A + Corticosteroid + MMF	126 (17.8%)
Andere	82 (11.6%)
Zeit von erster RRT bis NTX (J)	3.2 (±3.6)
Zeit seit NTX (J)	5.0 (±4.0)
Anzahl früherer NTX	
0	576 (81.1%)
1	113 (15.9%)
2/3	21 (3.0%)
Organtyp (Lebend vs Kadaver)	33 (4.7%)
Spenderalter (Jahre)	38.4 (±15.6)
Spendergeschlecht (männlich)	449 (63.2%)
Anzahl der HLA-Mismatche	2.2 (±1.2)
kalte Ischämiezeit (Stunden)	20.8 (±7.7)
PRA (>50% vs ≤50%)	47 (6.9%)

Abkürzungen:

Cyclo A – Cyclosporin A; Aza – Azathioprin ; MMF – Mycophenolat Mofetil

HLA – humanes Leukozytenantigen; RRT – renal replacement therapy;

PRA – Panel reaktiver Antikörpertiter

Endpunkt: Sterblichkeit

Während eines medianen follow-up von 6.1 Jahren starben 154 Patienten. Aufgetragen auf Kaplan-Meier Kurven für kumulatives Überleben, stratifiziert nach TG- bzw. GC-Quartilen, konnten wir keinen Unterschied in der Sterblichkeit feststellen in Abhängigkeit von TG- (Wilcoxon $p=0.86$, Abbildung 2) oder GC-Konzentrationen (Wilcoxon $p=0.50$, Abbildung 3). Im univariaten Cox proportionalen Hazard Model waren TG-Spiegel auch in der höchsten Quartile nicht mit Mortalität assoziiert (HR, 0.96; 95% CI, 0.62-1.50), verglichen mit der niedrigsten Quartile. In der Multivarianzanalyse veränderte sich diese Assoziation nur geringfügig und blieb nicht signifikant (HR, 0.82; 95% CI, 0.51-1.30).

Ähnliches galt bzgl. einer Assoziation zwischen GC und Sterblichkeit. Auch hier hatten Patienten in der höchsten GC-Quartile eine ähnliche Sterblichkeit, verglichen mit Patientin in der niedrigsten Quartile (HR, 0.68; 95% CI, 0.42-1.10).

In der Subgruppe der 653 Patienten, für die auch HDL-Cholesterin zur Verfügung stand, wurden 146 Todesfälle registriert. Verglichen mit NTE in der niedrigsten HDL-Cholesterin-Quartile hatten Patienten in der 2. und 3. Quartile ein 47%, (HR, 0.53; 95% CI, 0.34-0.83), bzw. 41% (HR, 0.59; 95% CI 0.38-0.93) niedrigeres Risiko zu sterben. Diese Assoziation blieb allerdings nach Multivarianzanalyse nicht mehr bestehen. Auch für LDL-Cholesterin bestanden keine statistisch signifikanten Assoziationen (Daten nicht präsentiert).

Endpunkt: Transplantatverlust

Innerhalb von 3480 Personen-Jahren Nachbeobachtung wurde ein Transplantatversagen bei 259 Patienten beobachtet. Mit Hilfe der Kaplan-Meier Kurven war keine Assoziation zwischen Transplantatverlust und TG- (Wilcoxon $p=0.27$) oder GC-Quartilen (Wilcoxon $p=0.72$) zu sehen. Sowohl in der Univarianz-, als auch in der Multivariananalyse mittels Cox proportionaler Hazard Modelle zeigte sich, daß Patienten mit erhöhten TG- oder GC-Spiegeln kein erhöhtes Risiko hatten, ihr Transplantat zu verlieren (Tabelle 9). In der Subgruppe der Patienten, für die auch HDL-Cholesterin zur Verfügung stand, waren 236 Transplantatverluste zu verzeichnen. Auch hier waren keine signifikanten Assoziationen zu beobachten, genauso wenig zwischen LDL-Cholesterin und Transplantatversagen zu (Daten nicht präsentiert). Zu guter Letzt analysierten wir den Datensatz, indem wir den Tod als zensierende Variable benutzten, so daß der alleinige Endpunkt die Rückkehr zur Dialyse war, was bei 157 NTE der Fall war. Auch hier war in keiner Analyse eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten TG- oder Cholesterinwerten und einem Transplantatverlust zu verzeichnen.

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Mortalität, stratifiziert nach GC-Quartilen

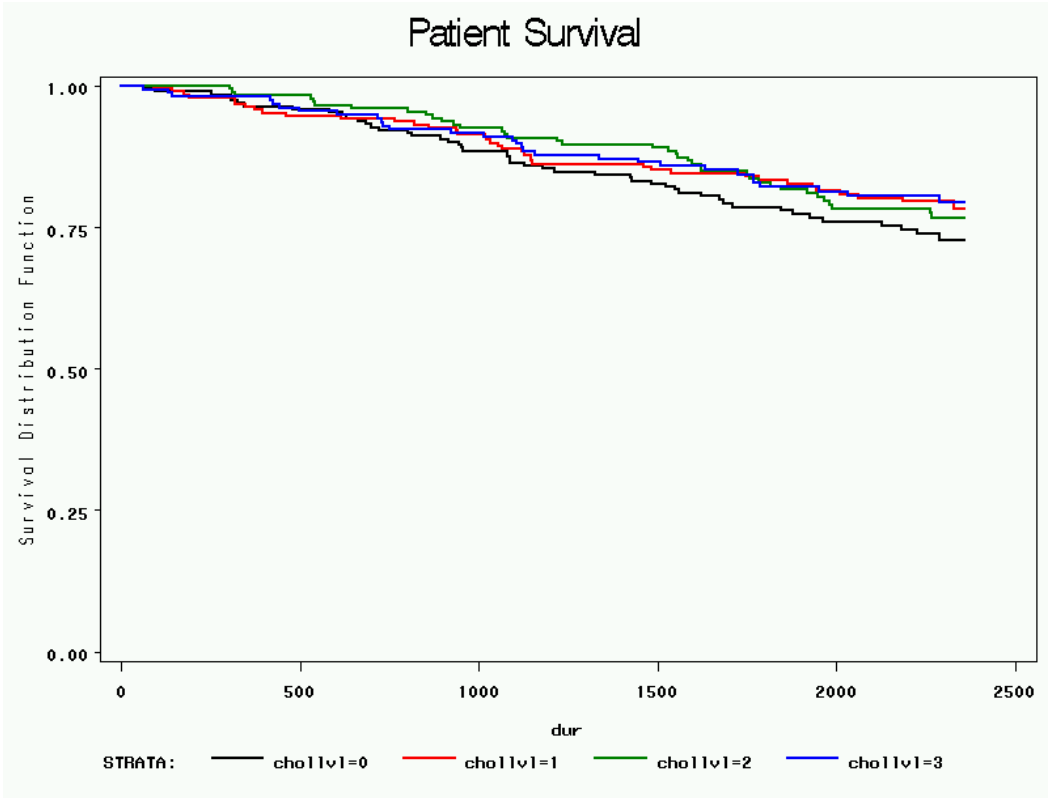


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Mortalität, stratifiziert nach TG-Quartilen

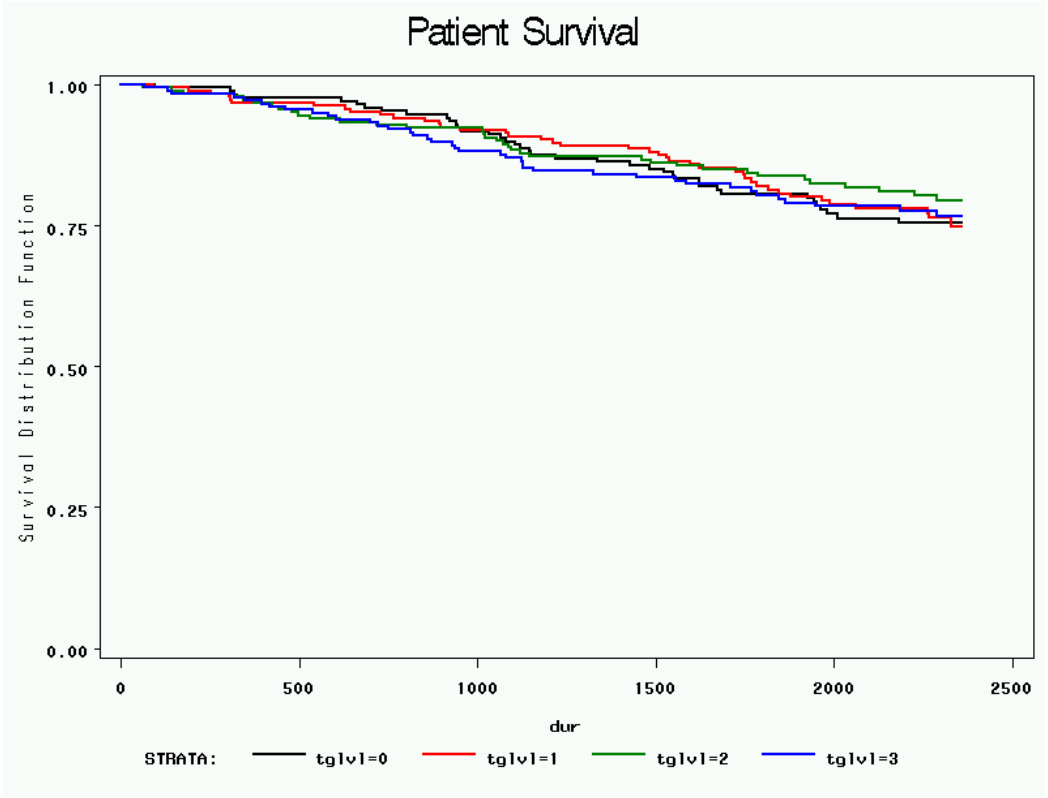


Tabelle 9: Assoziationen zwischen Lipid Konzentrationen und Transplantatverlust^a

Lipid Parameter		Univariat			Multivariat		
		HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Triglyzeride (mg/dL)	≤110	Referenz	-	-	Referenz	-	-
	111-157	0.87	0.61-1.22	0.41	0.75	0.53-1.07	0.12
	158-234	0.88	0.62-1.24	0.46	0.75	0.52-1.07	0.11
	>234	0.93	0.66-1.31	0.66	0.77	0.53-1.10	0.15
CC (mg/dL)	≤200	Referenz	-	-	Referenz	-	-
	201-235	0.72	0.51-1.01	0.06	0.77	0.54-1.10	0.15
	236-270	0.85	0.61-1.19	0.34	0.86	0.61-1.22	0.40
	>270	0.90	0.64-1.26	0.54	0.79	0.55-1.14	0.20
HDL-Cholesterin (mg/dL)	≤44	Referenz	-	-	Referenz	-	-
	45-55	0.59	0.42-0.85	<0.01	0.67	0.46-0.98	0.04
	56-68	0.65	0.45-0.93	0.02	0.78	0.53-1.15	0.22
	>68	0.74	0.53-1.04	0.08	0.92	0.63-1.35	0.68
LDL-Cholesterin (mg/dL)	≤108	Referenz	-	-	Referenz	-	-
	109-135	0.88	0.60-1.27	0.49	0.97	0.66-1.43	0.88
	136-165	0.92	0.64-1.33	0.67	0.91	0.62-1.33	0.61
	>165	0.98	0.68-1.41	0.91	0.90	0.61-1.31	0.57

^a Multivariate Modelle, zusätzlich adjustiert für Empfänger-Alter, Geschlecht, geschätzte GFR, C-reaktives Protein, Plasma Homozystein, BMI, diabetische Nephropathie, Geschlecht des Spenders, Zeit vom ersten Nierenersatzverfahren bis zur NTX; multivariate Modelle enthalten zu einem Zeitpunkt nur einen Lipidparameter (in Kategorien).

Zur Umrechnung der TG von mg/dL in mmol/L, muss mit 0.01129 multipliziert werden; zur Umrechnung von GC von mg/dL in mmol/L muß mit 0.02586 multipliziert werden; zur Umrechnung von HDL oder LDL-Cholesterin von mg/dL in mmol/L mit 0.0259 multipliziert werden.

s. Originalarbeit:

Schaeffner, E.S., Födinger, M., Kramar, R., Frei, U., Hörl, W.H., Sunder-Plassmann, G., Winkelmayr, W.C.: Prognostic associations between lipid markers and outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006, 47: 509-517

Schlußfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen, daß wir in unserer prospektiven Kohortenstudie von NTE keinerlei signifikanten Assoziationen zwischen Blutfetten und Mortalität, bzw. Transplantatversagen beobachten konnten. Unsere ‚Null-Findings‘ gehen aus einer Multivarianzanalyse hervor, in der auch für unsere Endpunkte für andere wichtige Prädiktoren adjustiert wurde, einschließlich Homozystein und C-reaktivem Protein.

Eine kontinuierliche positive Beziehung zwischen GC und KHK-Risiko ist sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in anderen Populationen eindeutig etabliert. Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, konnten wir anhand des PHS-Datensatzes ebenfalls eine direkte Beziehung zwischen GC und HDL-Cholesterin und CNI erkennen [113]. In direktem Kontrast zur Allgemeinbevölkerung konnten jüngere Studien zeigen, daß innerhalb der Population der Dialysepatienten eine inverse Assoziation zwischen Blutfetten und Mortalität besteht [49, 50, 114]! Die prognostische Bedeutung von Blutfetten bei NTE ist nach wie vor nicht geklärt. In gewisser Weise ähneln NTE Patienten mit CNI [115], andererseits erschweren anamnestiche Unterschiede, wie in der Vergangenheit liegende Nierenersatzverfahren und das Vorhandensein immunsuppressiver Therapie die Validität eines Extrapolierens von Ergebnissen aus der Allgemeinbevölkerung oder Population der chronisch Nierenkranken. Das heißt aber auch, daß die Frage nach dem Nutzen einer Lipid-senkenden Therapie in der Population der NTE nicht geklärt ist!

Bei Patienten mit nur geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion untermauern Daten der CARE-Studie die Annahme, daß Statine das Voranschreiten einer Nierenerkrankung bei Patienten mit KHK aufhalten können [51]. In einer post-hoc Subgruppenanalyse der ‚Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) senkte Gemfibrozil TG-Spiegel und erhöhte HDL-Cholesterinspiegel erfolgreich. Ein klinisch relevanter Effekt auf die Nierenfunktion konnte jedoch nicht beobachtet werden [116].

In der Population der Dialysepatienten scheint das Verhältnis wiederum ein anderes. Hier zeigten Beobachtungsstudien, daß eine niedrige GC-Konzentration sogar mit einem höheren Sterberisiko vergesellschaftet war [49, 114]! Interessanterweise scheint die Beziehung eine J-förmige zu sein, da sie bei sehr niedrigen GC-Konzentrationen ein steil ansteigendes Risiko demonstriert, darüber aber zu einem Plateau wird. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte das der ‚umgekehrten Ursache‘ (‚reverse causation‘) sein, worauf bereits im vorhergehenden Kapitel eingegangen wurde: daß nämlich aufgrund von Mangelernährung und Entzündung (beides bei Dialysepatienten häufig zu finden) ein erniedrigtes GC wahrscheinlicher bei Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten angetroffen

wird [50]. Die augenscheinlich abgeflachte Beziehung im Bereich höherer GC-Spiegel mag der Tatsache zuzuschreiben sein, daß nur für ein Viertel aller kardialen Todesfälle akute Herzinfarkte verantwortlich gemacht werden können, während der Rest mit Krankheitsbildern wie Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz vergesellschaftet ist, Krankheitsprozesse, die nicht in erster Linie mit Cholesterin zu tun haben [117]. Die Negativ-Ergebnisse der 4D-Studie, einer RCT, in der Atorvastatin bei Dialysepatienten mit Placebo verglichen wurde, wurden vor kurzem veröffentlicht [54]. Zwei andere RCTs bei Dialysepatienten sind noch nicht ganz abgeschlossen, ihre Ergebnisse jedoch bald zu erwarten [53, 55].

Die Wirkung von Fettsenkern im Zusammenhang mit einer akuten Abstoßung wurden in einer kleineren Studie (N=14) von Kasiske et al. untersucht. Er konnte zwar beobachten, daß Statine sicher und effektiv sowohl Gesamt- als auch LDL-Cholesterin senken, daß sie aber keinen Effekt auf die Inzidenz akuter Abstoßungen haben [118]. Statine bei NTE wurden auch im Rahmen der ALERT-Studie untersucht, in welcher 40-80 mg Fluvastatin/Tag versus Placebo bei 2102 Patienten mit funktionierendem Transplantat verglichen wurden [56]. Ein minimaler Nutzen durch die Statinbehandlung in Hinblick auf sekundäre Endpunkte war erst nach Verlängerung der Studiendauer zu verzeichnen [119], hinsichtlich des Transplantatüberlebens allerdings zu keinem Zeitpunkt.

Alle großen RCTs über Statinbehandlung bei Nierenpatienten haben gemein, daß Cholesterin zwar erfolgreich durch sie gesenkt wird, aber kein Einfluß auf Patienten- oder Transplantatmortalität zu verzeichnen ist [51, 54, 56-58].

Die Ergebnisse einer fehlenden Assoziation zwischen Blutfetten und Mortalität, bzw. Transplantatverlust kontrastieren einige frühere Beobachtungsstudien. Sie sind allerdings in Einklang mit erst kürzlich veröffentlichten RCTs, die bekanntlich einen höheren Evidenzlevel tragen. In diesen Studien, in denen Statine Surrogatparameter wie Cholesterinspiegel verbesserten, versagten diese Fettsenker darin, die Endpunkte vorteilhaft zu beeinflussen. Vor dem Hintergrund dieser neuen Daten ist die Validität der Cholesterin-Surrogatparameter nun noch fragwürdiger geworden, und unsere Untersuchung könnte dazu beitragen, die Rolle der Hyperlipidämie als Risikofaktor bei NTE zu überdenken.

2.3 Alkohol als Risikofaktor für das Entstehen einer chronischen Niereninsuffizienz bei initial Nierengesunden

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die aufzeigen, daß moderater Alkoholgenuß mit gesundheitlichem Nutzen, wie beispielsweise einem geringeren Risiko einer KHK [60] oder eines ischämischen Schlaganfalls [61] oder anderem [62, 63] einhergehen kann. Die Risikoreduktion ist in der Regel den vorteilhaften Effekten, die Alkohol auf Blutfette und hämostatische Faktoren hat, zuzuschreiben [64-67].

Pathogenese von Koronarsklerose und Nephrosklerose gelten als ähnlich [110], so daß postuliert werden könnte, ein moderater Alkoholgenuß könnte auch einen schützenden Effekt auf die Entstehung einer CNI haben [120].

Die PHS, deren Kohorte bereits in Kapitel 2.2 genauer beschrieben wurde, bot für die Fragestellung einer Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Entstehung einer CNI eine hervorragende Gelegenheit. In Tabelle 5, Kapitel 2.2 fiel bereits auf, daß Studienteilnehmer mit höherem Alkoholkonsum dazu tendierten, eine bessere Nierenfunktion zu haben.

Expositions-Variablen

Design und Durchführung der PHS wurden bereits im Kapitel 2.2, beschrieben. Die Information über die Alkoholexposition wurde mittels Fragebogen zu Studienbeginn erhoben, sowie erneut nach 84 Monaten. Antwortkategorien beinhalteten „selten/niemals“, „2-4 Gläser/Monat“, „1 Glas/Woche“, „2-4 Gläser/Woche“, „5-6 Gläser/Woche“, „täglich 2 oder mehr Gläser/Tag“. A priori kombinierten wir die drei untersten und die zwei obersten Kategorien und kategorisierten Alkoholkonsum somit in vier Kategorien.

Outcome Variablen

Outcome-Variabe dieser Analyse war wie in Kapitel 2.2 sowohl ein Serum-Kreatinin von ≥ 1.5 mg/dl (≥ 133 μ mol/l) als auch eine erniedrigte GFR (estimierte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault) [96]. „Erniedrigt“ wurde definiert als ≤ 55 ml/min. Da die geeignete Methode zur Einschätzung der Nierenfunktion in großen epidemiologischen Datensätzen nach wie vor nicht bekannt ist [121], evaluierten wir zusätzlich auch die Veränderung der Kreatininkonzentrationen bei den Studienteilnehmern, von denen Kreatininmessungen zu Studienbeginn (1982) und im Verlauf (1996) vorhanden waren (N=4497). Hierbei untersuchten wir verschiedene Grenzwerte für Kreatininkonzentrationsanstiege (von ≥ 0.3 bis ≥ 0.6 mg/dl [≥ 27 bis ≥ 53 μ mol/l]).

Tabelle 10. Alters-adjustierte* Hauptcharakteristika bei Männern (N=11,023) in der PHS nach Alkoholkonsumkategorien.

Charakteristika	Alkoholkonsum				P value†
	≤1/Woche N=4259	2-4/Woche N=2582	5-6/Woche N=1474	≥1/Tag N=2708	
Alter, J	52.4 (0.13)	52.0 (0.17)	52.5 (0.22)	54.6 (0.16)	<0.01
BMI, kg/m ²	25.1 (0.04)	24.9 (0.06)	24.7 (0.08)	24.6 (0.06)	<0.01
Systolischer Blutdruck, mmHg	124.6 (0.18)	124.7 (0.23)	125.2 (0.31)	126.1 (0.23)	<0.01
Diastolischer Blutdruck, mmHg	78.2 (0.12)	78.0 (0.15)	78.5 (0.21)	79.0 (0.15)	<0.01
Hypertonie‡, %					
Nie	65.5	66.1	62.9	59.5	<0.01
Studienbeginn	20.1	19.1	21.6	23.5	
Verlauf	14.4	14.8	15.5	17.0	
Diabetes, %					
Nie	92.9	95.6	95.1	95.4	<0.01
Studienbeginn	2.8	1.2	1.4	1.7	
Verlauf	4.2	3.2	3.5	3.0	
KHK im Verlauf, %	15.1	14.2	13.6	11.9	<0.01
Rauchen, %					
Nie	64.2	50.8	44.9	37.7	<0.01
Früher	29.4	41.2	46.3	49.8	
Momentan	6.4	8.0	8.8	12.6	
Sport, %					
Nie/selten	15.0	16.3	18.2	18.0	<0.01
< 5x/Woche	70.2	74.6	73.5	70.7	
≥ 5x/Woche	14.8	9.1	8.3	11.3	
Pos. Familienanamnese §	8.9	10.3	9.9	9.7	0.20
Erhöhtes GC (≥240 mg/dL)	11.5	11.4	12.9	13.6	<0.01

Zahlen sind Mittelwerte (Standardfehler) für kontinuierliche und Proportionen für kategoriale Variablen

*Adjustiert für Alter bei Studienbeginn (<45, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, and ≥70)

†P-Wert von "generalized linear models" für kontinuierliche und Mantel-Haenszel χ^2 Test mit "row mean score differences" für kategoriale Variablen

‡Hypertonie (definiert als selbst-berichteter systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg, oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg, oder aktuelle antihypertensive Medikation unabhängig vom Blutdruck)

§pos. Familienanamnese für Herzinfarkt vor dem 60. Lebensjahr

Von den 11,023 Studienteilnehmern berichteten 4259 (38.6%), Alkohol in einer Menge von 1 oder weniger Gläsern zu konsumieren, 2582 (23.4%) 2-4 Gläser pro Woche zu trinken, 1474 (13.4%) berichteten über 5-6 Gläser pro Woche und 2708 (24.6%) davon, 7 oder mehr Gläser pro Woche zu trinken. Die altersadjustierten Charakteristika sind nach Alkoholkonsum in Tabelle 10 zusammengefaßt. Männer, die mindestens 7 Gläser Alkohol pro Woche konsumierten, waren älter, schlanker, hatten höhere Blutdrücke sowie die höhere

Wahrscheinlichkeit, im Verlauf einen erhöhten Blutdruck zu entwickeln und rauchten häufiger. Andererseits trieben sie weniger Sport und entwickelten im Verlauf seltener eine KHK oder einen Diabetes mellitus. Nach 14.2 Jahren Verlauf hatten 473 (4.3%) Männer ein erhöhtes Kreatinin (≥ 1.5 mg/dl) entwickelt und 1296 (11.8%) eine erniedrigte GFR (≤ 55 ml/min).

Die Alters- und Multivarianz-adjustierten Odds Ratios (ORs) für erhöhtes Kreatinin nach den jeweiligen Alkoholkategorien sind in Tabelle 11 aufgezeigt. Das Risiko, ein erhöhtes Kreatinin von mindestens 1.5 mg/dl zu entwickeln, verringerte sich mit zunehmendem Alkoholkonsum. Verglichen mit Männern in der untersten „Konsumgruppe“, hatten Männer, die 2-4 Gläser pro Woche tranken, ein Risiko von 1.04 (95% CI, 0.81-1.32), diejenigen, die 5-6 Gläser pro Woche tranken eines von 0.92 (95% CI, 0.68-1.25) und Männer, die mindestens 7 Gläser pro Woche tranken eines von nur 0.71 (95% CI, 0.55-0.92). Es gab einen signifikanten inversen Trend innerhalb der ansteigenden Alkoholkategorien ($p=0.01$). Zusätzliches Adjustieren (Modell 2) änderte die Assoziationen nur geringfügig. Auch nach einer zusätzlichen Aufteilung der höchsten Alkoholgruppe in 7 Gläser pro Woche und 8 oder mehr Gläser pro Woche hielt dieser inverse Trend an ($p=0.08$) (Abbildung 4).

Die Multivarianz-adjustierten ORs für erniedrigte GFR zeigten die gleichen Tendenzen (Daten nicht präsentiert). Männer, die mindestens 7 Gläser Alkohol pro Woche konsumierten, hatten eine OR von 0.76 (95% CI, 0.46-0.91), verglichen mit Männern, die höchstens ein Glas Alkohol pro Woche zu sich nahmen. Auch hier zeigte sich ein inverser Trend innerhalb der Kategorien ($p=0.02$).

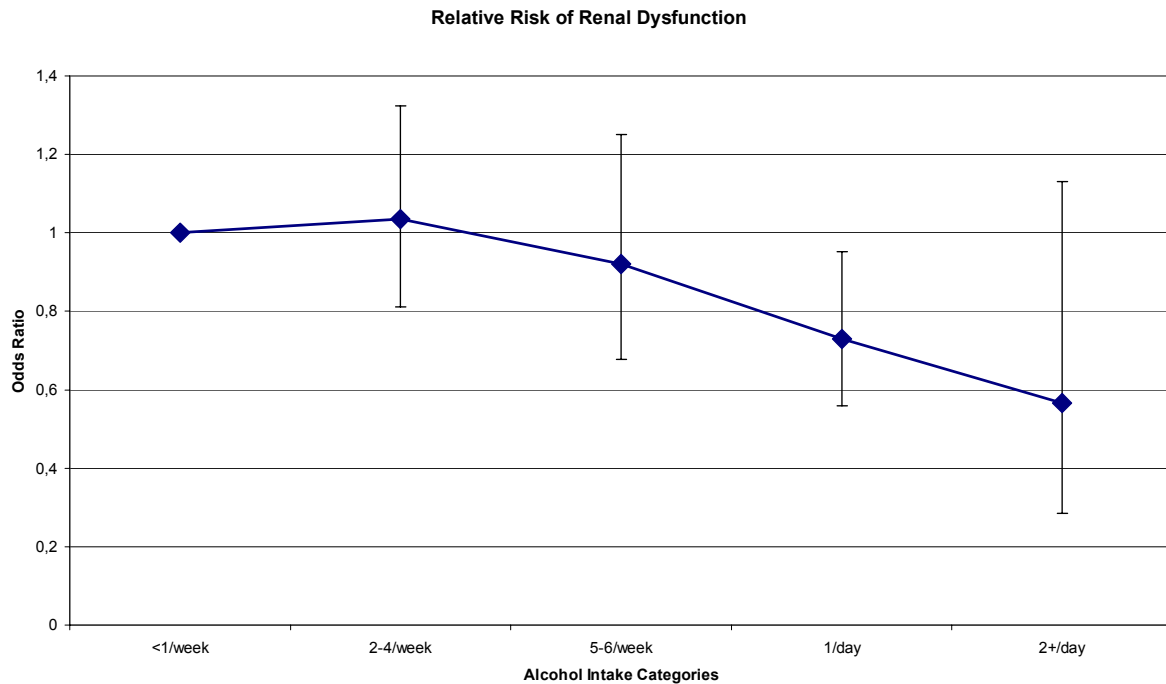
Tabelle 11. Alters-adjustierte und Multivarianz-adjustierte OR and 95% CI von erhöhten Kreatininspiegeln (≥ 1.5 mg/dl) 1996, nach Alkoholkonsum-Kategorien 1982

	Alters-Adjustiert OR (95% CI)	Modell 1† OR (95% CI)	Modell 2‡ OR (95% CI)
Alkoholkategorien			
≤ 1 /Woche	1.00	1.00	1.00
2-4/Woche	0.99 (0.78-1.26)	1.04 (0.81-1.32)	1.00 (0.77-1.31)
5-6/Woche	0.88 (0.65-1.18)	0.92 (0.68-1.25)	0.88 (0.62-1.23)
≥ 1 /Tag	0.70 (0.55–0.90)	0.71 (0.55-0.92)	0.75 (0.57-0.98)
P for trend	<0.01	0.01	0.03

†Modell 1: Adjustiert nach Alter (<45, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, and ≥ 70), BMI (in Quartilen), Rauchen (nie, früher, momentan), Sport (nie, <5 x/Woche, ≥ 5 x/Woche), Diabetes zu Studienbeginn, Familienanamnese für Myokardinfarkt vor dem 60. Lj, und randomisierte Therapie.

‡Modell 2: Adjustiert für alle Variablen in Modell 1, plus Anamnese für Hypertonie zu Studienbeginn (definiert als selbst-berichteter systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg, oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg, oder antihypertensive Medikation zu Studienbeginn unabhängig vom Blutdruck), der Entwicklung einer Hypertonie, Diabetes, oder KHK während des follow-up und Anamnese eines erhöhten Cholesterin zu Studienbeginn

Abbildung 4: Multivarianz-adjustierte OR für die Entstehung einer CNI (Kreatinin >1.5 mg/dl nach Alkoholkonsum-Kategorien. P for trend =0.08. Die Fehlerbalken stellen 95% CI dar.



Wie im Abschnitt „Outcome-Variablen“ beschrieben, untersuchten wir auch die Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der **Veränderung** der Kreatininkonzentration in Abhängigkeit von einem gewählten Grenzwert. Von den 4497 Teilnehmern, von denen Kreatininmessungen von 1982 und 1996 zur Verfügung standen, wurde keine Assoziation zwischen Alkoholkonsum und einem erhöhten Kreatinin beobachtet, wenn der gewählte Grenzwert des Anstiegs bei ≥ 0.3 mg/dl lag. Als wir jedoch den Grenzwert für Kreatininkonzentrationsveränderung auf ≥ 0.6 mg/dl hochsetzten, konnte eine inverse Assoziation beobachtet werden: So hatten Männer, die mindestens 7 Gläser pro Woche konsumierten, eine Alters-adjustierte OR von 0.49 (95% CI, 0.25-0.96), verglichen mit Männern, die nie oder nur selten tranken. In der Multivarianzanalyse erhöhte sich diese OR auf 0.54 (95% CI, 0.27-1.07).

Als zusätzliche „Untermauerung“ unserer Ergebnisse evaluierten wir noch die Assoziation zwischen Alkoholkonsum, wie er auf dem Fragebogen nach 84 Monaten

angegeben war, und erhöhtem Kreatinin 1996. Verglichen mit Männern, die höchstens 1 Glas pro Woche tranken, hatten in dieser Analyse Männer, die 2-4 Gläser pro Woche tranken eine OR von 1.08 (95% CI, 0.85-1.38), Männer, die 5-6 Gläser pro Woche tranken eine OR von 0.8 (95% CI, 0.59-1.09) und Männer, die mindestens 7 Gläser konsumierten, eine OR von 0.66 (95% CI, 0.49-0.87). Wie zu erwarten, war der Trend-Test signifikant mit einem P-Wert von 0.03. Erneut waren die Ergebnisse für die GFR sehr ähnlich. Diese zusätzlichen Analysen konnten die Aussage unserer gefundenen inversen Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Nierenfunktion untermauern.

s. Originalarbeit:

Schaeffner, E.S., Kurth, T., Jong, P.E., Glynn, R., Buring, J., and Gaziano, M.: Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Arch Intern Med* 2005, 165: 1048-1053

Schlußfolgerung

Unsere Daten legen somit eine inverse Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Nierenfunktion nahe, da Männer, die die größten Mengen Alkohol zu sich nahmen (mindestens 7 Gläser pro Woche), ein verringertes Risiko trugen, über den Zeitraum von 14 Jahren eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Diese inverse Beziehung hielt auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren Bestand. Die Assoziation zwischen Alkoholkonsum und einer **Kreatininveränderung** untermauerte unsere Ergebnisse. Wir interpretieren die Ergebnisse als einen Hinweis darauf, daß Alkohol einen protektiven Effekt auf die Nierenfunktion haben kann.

Wie in Studien der letzten 20 Jahre beobachtet werden konnte, hat geringer bis moderater Alkoholgenuß bei zahlreichen Erkrankungen vorteilhafte Auswirkungen: Er führt zu verringertem Risiko einer KHK, einschließlich Herzinfarkt [122], seltenerem Auftreten von peripherer Verschußkrankheit [123], Angina pectoris [124] und ischämischem Schlaganfall [61] und einem geringeren Risiko zu sterben [63]. Günstige Effekte durch moderaten Alkoholkonsum auf die Nierenfunktion erscheinen plausibel; in den letzten Jahren wurden die traditionellen Risikofaktoren für das Auftreten einer KHK auch mit dem Auftreten einer Niereninsuffizienz assoziiert [110, 113]. Außerdem legen Autopsie-Befunde [120] günstige Effekte durch Alkoholkonsum bezüglich der Hyalinisierung von Nierenarteriolen nahe. In einem Prädiktionsmodell für das Neuauftreten einer Niereninsuffizienz ergaben traditionelle KHK-Risikofaktoren signifikante Assoziationen [125]. In jener Studie wurde der Alkoholkonsum aber leider nicht berücksichtigt. Desweiteren gibt es Hinweise, daß geringer bis moderater Alkoholgenuß das Risiko für Typ II-Diabetes mellitus senkt [62] und präventive Wirkung auf die Entstehung von Arteriosklerose in diesen Patienten hat [126].

Unsere Analyse kontrastiert bisher veröffentlichte retrospektive Studien, die einen nachteiligen Effekt, also ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz im Konsum von Alkohol, sahen [25, 71]. Die einzige sonst existierende prospektive Studie, die die gleiche Fragestellung bei Frauen untersuchte und keine Assoziation beschrieb, mag bei einer vorab veranschlagten 20%igen Risikoreduktion eine zu kleine Fallzahl untersucht haben [70].

Es wurde argumentiert, daß Alkohol eventuell über das Induzieren einer Hypertonie zu Niereninsuffizienz führt [127]. In der Tat waren auch in unserer Studie Inzidenz und Prävalenz von Hypertonie bei Männern, die mindestens 7 Gläser Alkohol pro Woche tranken, höher. Dennoch besaß diese Gruppe ein erniedrigtes Risiko für die Entstehung einer Niereninsuffizienz! Männer, die am meisten tranken, hatten auch die höchsten Spiegel an HDL-Cholesterin, ein Ergebnis, das mit früheren Studien [64, 67] konsistent ist. Neben

antithrombotischen Eigenschaften [128], wird der Alkohol-induzierte Anstieg der HDL-Subfraktionen als möglicher Hauptmechanismus für den kardiovaskulären Benefit angesehen. Da wir in Kapitel 2.2 zeigen konnten, daß niedrige HDL-Cholesterinspiegel (<40 mg/dl), das Risiko für das Entstehen einer Niereninsuffizienz erhöhen [113], ist es nur plausibel, daß ein mit Alkoholkonsum verbundener Anstieg von HDL-Cholesterin den möglichen vorteilhaften Effekt auf die Nierenfunktion, den wir in unserer Studie sahen, unter anderem erklärt. Dieser potentiell vorteilhafte Effekt eines moderaten Alkoholgenusses auf die Nierenfunktion könnte auch durch den positiven Effekt auf die Inzidenz von Diabetes mellitus [62, 129, 130] und den bereits oben erwähnten protektiven Effekt auf die Entwicklung einer Arteriosklerose [126] bei diesen Patienten zustande kommen.

Heftiger Alkoholkonsum oder Alkoholintoxikation können durch Rhabdomyolyse zu akutem Nierenversagen führen [131]. Diese spezifische Frage konnten wir mittels unseres Datensatzes nicht bearbeiten, da sich in unserer Kohorte nur sehr wenige heftige Trinker fanden.

Über die Stärken der Studie durch prospektives Design, Größe des Datensatzes und Dauer der Nachbeobachtung berichteten wir bereits unter 2.2. Die Tatsache, daß wir für die Evaluierung unserer Assoziation mehrere Outcome-Variablen, einschließlich der Veränderung der Kreatininkonzentration, benützten, die alle das gleiche Ergebnis zeigen, bzw. in die gleiche Richtung weisen, ist ein zusätzlicher „Gütepunkt“.

Auf mögliche Schwächen der Studie, die aufgrund des gleichen Datensatzes, teilweise auch Kapitel 2.2 betreffen, sei an dieser Stelle etwas ausführlicher eingegangen. Männer, die bei der PHS partizipierten, unterscheiden sich möglicherweise von der Allgemeinbevölkerung in vielen Belangen. Daher können unsere Ergebnisse nicht notwendigerweise auf Frauen oder andere Populationen übertragen werden, auch wenn es momentan wenig biologische Grundlage zu der Annahme gibt, daß die Mechanismen, über die Alkohol die Nierenfunktion beeinflußt, bei anderen Populationen vollkommen unterschiedlich sind. Was die ethnische Herkunft betrifft, so lieferten jüngste Studien Daten, daß der am meisten ins Auge stechende Unterschied zwischen Afro-Amerikanern und Kaukasiern nicht die Prävalenz von moderater bis schwerer Niereninsuffizienz sei, sondern eher die Progression zum Nierenversagen unter Afro-Amerikanern. In der Tat gibt es eine höhere Prävalenz von Hauptrisikofaktoren für Niereninsuffizienz unter Afro-Amerikanern. Der Einschluß einer Indikator-Variable in unsere Multivarianz-Modelle änderte nichts an den Ergebnissen (nicht präsentiert). Da der Datensatz aber kaum Nicht-Kaukasier enthielt, waren wir nicht in der Lage, eine andere Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Niereninsuffizienz bei Afro-Amerikanern zu erkennen. Alle

Analysen wurde zusätzlich anstatt mit Cockcroft-Gault-Gleichung auch mit der MDRD-Gleichung [97] gerechnet (Daten nicht präsentiert), was zu sehr ähnlichen Ergebnissen führte.

Eine weitere Überlegung ist, daß sich Alkohol-Trinkgewohnheiten mit der Zeit ändern können. In unserer Sensitivitätsanalyse, in der wir die Information über Alkoholkonsum nach 84 Monaten benützten, waren die Ergebnisse ähnlich. Wie in den meisten anderen epidemiologischen Studien über Alkohol, waren wir auf die Verlässlichkeit der Fragebogenantworten angewiesen. Andere Studien über Alkoholkonsum [132] unter im Gesundheitswesen tätigen Personen konnten zeigen, daß diese Population verlässliche Angaben macht. Es sei außerdem bemerkt, daß, sollte die prospektive Datenerhebung zufällige Misklassifikationen beinhalten, sie damit zu einer möglichen **Unterschätzung** der Assoziation führte.

2.4. Mineral-Metabolismus als Risikofaktor bei Nierentransplantatempfängern

Erstaunlich wenig Aufmerksamkeit wurde bisher dem abnormen Mineral-Metabolismus gewidmet, der sowohl bei Patienten mit CNI als auch bei HD-Patienten häufig ist und bei einer rel. großen Anzahl von NTE bestehen bleibt. Sowohl Hyperphosphatämie als auch Hypercalcämie und Hyperparathyreoidismus (HPT) sind häufig bei Patienten mit ESRD. Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Phosphat oder erhöhtem Ca-PO_4 und erhöhtem Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten ist bekannt [72]. Eine erfolgreiche NTX, die zur Normalisierung des Urin-Phosphatausscheidung und der renalen Vitamin D-Produktion führt, kann einen HPT umkehren [133], indem die Nebenschilddrüsen sich wieder verkleinern. Dieser Prozeß dauert jedoch Monate bis Jahre, so daß sich viele NTE mit anhaltend hohen Calciumspiegeln vorstellen. Hyperplastische Nebenschilddrüsen verkleinern sich trotz Hypercalcämie unter Umständen nur langsam; ernstlich vergrößerte Drüsen kehren evtl. niemals mehr zu normaler Funktion und Größe zurück. Wenn man bedenkt, daß ein erhöhtes Ca-PO_4 mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Dialysepatienten und CNI-Patienten einhergeht und daß ein erhöhtes PTH ein unabhängiger Prädiktor für eine linksventrikuläre Hypertrophie ist [134], können auch NTE einem erhöhten Risiko für vaskuläre Kalzifikationen und Mortalität ausgesetzt sein.

Hypophosphatämie als Folge eines persistierenden HPT ist ebenfalls ein wohlbekanntes Problem während der ersten Wochen nach NTX [135]. Dieses Problem scheint noch verschlimmert zu werden bei Patienten mit Rapamycin-basierter Immunsuppression [136] und bleibt auch bei normaler Nierenfunktion oft monatelang nach NTX bestehen [137]. Abgesehen von den häufig beschriebenen muskuloskeletalen Komplikationen der Hypophosphatämie, fehlen Daten in Bezug auf den Einfluß von Hypophosphatämie auf Mortalität und Transplantatverlust.

Da die prognostische Bedeutung von Calcium- und Phosphatkonzentration und deren Produkt in Bezug auf Langzeitpatienten- und Transplantatüberleben bisher nicht etabliert ist, unternahmen wir diese prospektive Untersuchung. Ziel war es zu testen, ob Calcium- und Phosphatspiegel und/oder das Ca-PO_4 mit Mortalität und Transplantatverlust assoziiert sind.

Studienpopulation und Datenerhebung

Zwischen 1996 und 1998 wurden 733 NTE mit stabiler Transplantatfunktion eingeschlossen, die Routine-Verlaufstermine in der NTX-Ambulanz des Wiener Universitätsklinikum erhielten. Eine noch detailliertere Beschreibung der Kohorte kann an anderer Stelle nachgelesen werden [111], sowie unter Kapitel 2.2.1.

Die Studienendpunkte waren Mortalität und Transplantatverlust, wobei letzteres als kombinierter Endpunkt von Patientenversterben und dem Wiederbeginn eines chronischen Dialyseverfahrens definiert wurde. Zusätzliche Analysen, bei denen wir den Transplantatverlust als Hauptendpunkt wählten und Tod als zensierendes Ereignis definierten, wurden ebenfalls durchgeführt [111].

Hauptexpositionsvariablen und Kovariablen

Zu Beginn der Studie wurden von jedem Teilnehmer Serum Calcium und Serum Phosphat gemessen (in mmol/L). Davon wurde das Ca-PO₄ errechnet (in mmol²/L²). Die Patienten wurden in Quintilen dieser Expositionsvariablen kategorisiert. Die Kovariablen entsprechen denen aus Kapitel 2.2.1.

Endpunkt: All-Cause Mortalität

Während eines medianen follow-up von 6.1 Jahren (3,798 Personenjahre) starben 154 Patienten (Inzidenzrate 40.6/1,000 Personenjahre). In der univariaten Analyse der Cox proportionalen Hazard Modelle sahen wir, daß NTE in der obersten Quintile der Serum Calcium Konzentration (≥ 2.50 mmol/L) ein niedrigeres Risiko für "all-cause Mortalität" hatten, verglichen mit NTE in der niedrigsten Quintile (Ca ≤ 2.25 mmol/L; HR, 0.54; 95% CI: 0.32-0.92). Nach Adjustierung mittels Multivarianzanalyse jedoch wurde diese Assoziation abgeschwächt, bzw. nicht-signifikant (HR, 0.65; 95% CI: 0.38-1.13). Weder eine univariate noch eine multivariate Assoziation mit "all-cause Mortalität" war innerhalb der Quintilen von Serum Phosphat oder Ca-PO₄ Konzentration zu erkennen (Table 12).

Endpunkt: Transplantatverlust

Für die Beobachtung des kombinierten Endpunktes des Transplantatverlustes (lebend oder in Assoziation mit Tod), standen 3,480 Personenjahre Verlaufsbeobachtung zur Verfügung. Ein Transplantatverlust wurde bei 259 Patienten beobachtet (crude incidence rate 74.7/1000 Personenjahre). In univariaten Cox proportionalen Hazard Modellen, nahm das Risiko für Transplantatverlust mit steigender Calcium Konzentration ab, und es zeigten sich

statistisch signifikante Assoziationen zwischen einer Calcium Konzentration von ≥ 2.33 mmol/L und einem Transplantatverlust mit der niedrigsten HR für Patienten mit einem Serum Calcium von ≥ 2.5 mmol/L (HR, 0.45; 95% CI, 0.30-0.66). Nach multivariater Adjustierung wurden diese Assoziationen nur wenig abgeschwächt und blieben signifikant für die 3. und 5. Quintile (Table 13).

Im Gegensatz dazu fanden wir eine direkte Assoziation zwischen Serum Phosphat Konzentration und Transplantatverlust. Verglichen mit NTE in der niedrigsten Quintile (< 0.84 mmol/L), hatten Patienten mit einer Serum Phosphat Konzentration ≥ 1.09 mmol/L ein erhöhtes Risiko, einen Transplantatverlust zu erleiden (HR, 1.56; 95% CI, 1.01-2.42 für Phosphat zwischen 1.09 und 1.22 mmol/L; HR, 3.53; 95% CI, 2.37-5.26 für Phosphat ≥ 1.23 mmol/L). Die multivariate Adjustierung schwächte diese Assoziationen ab, wobei eine Serum Phosphat Konzentrationen ≥ 1.23 mmol/L mit dem Risiko für einen Transplantatverlust unabhängig assoziiert blieb (HR, 2.15; 95% CI, 1.36-3.40).

Ähnliche Ergebnisse konnten für die Ca-PO_4 Konzentration beobachtet werden mit statistisch signifikanten Assoziationen in univariater Analyse für ein erhöhtes Risiko für Konzentrationen ≥ 2.57 mmol^2/L^2 (HR, 1.73; 95% CI, 1.13-2.63 für Ca-PO_4 2.57-2.89 mmol^2/L^2 , und HR, 3.14; 95% CI, 2.11-4.67 für $\text{Ca-PO}_4 \geq 2.90$ mmol^2/L^2) und weniger starke, aber immer noch statistisch signifikante Assoziationen für Konzentrationen ≥ 2.9 mmol^2/L^2 nach multivariater Analyse (HR, 1.72; 95% CI, 1.10-2.71).

Tabelle 12. Assoziationen zwischen Serum Calcium Konzentration, Serum Phosphat Konzentration, and Ca-PO₄ Konzentration und „all-cause Mortalität“

Serum Calcium Konzentration (in mmol/L)	HR (95% CI)			
	univariat		multivariat	
Quintile 1 (≤ 2.25)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (2.26 – 2.32)	0.82	(0.51-1.33)	0.87	(0.54-1.45)
Quintile 3 (2.33 – 2.40)	0.86	(0.55-1.35)	0.95	(0.60-1.51)
Quintile 4 (2.41 – 2.49)	0.65	(0.39-1.06)	0.85	(0.50-1.44)
Quintile 5 (≥ 2.50)	0.54	(0.32-0.92)	0.65	(0.38-1.13)
Serum Phosphat Konzentration (in mmol/L)				
Quintile 1 (≤ 0.84)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (0.85 – 0.96)	1.29	(0.75-2.22)	1.46	(0.83-2.58)
Quintile 3 (0.97 – 1.08)	1.57	(0.93-2.64)	1.70	(0.99-2.91)
Quintile 4 (1.09 – 1.22)	1.36	(0.79-2.34)	1.28	(0.72-2.26)
Quintile 5 (≥ 1.23)	1.57	(0.93-2.66)	1.41	(0.78-2.57)
Serum Ca-PO₄ (in mmol ² /L ²)				
Quintile 1 (≤ 2.00)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (2.00 – 2.29)	1.36	(0.82-2.27)	1.58	(0.94-2.66)
Quintile 3 (2.29 – 2.57)	1.04	(0.60-1.77)	1.30	(0.74-2.26)
Quintile 4 (2.57 – 2.89)	1.32	(0.79-2.21)	1.20	(0.69-2.06)
Quintile 5 (≥ 2.90)	1.28	(0.77-2.14)	1.10	(0.61-2.00)

Tabelle 13. Assoziationen zwischen Serum Calcium Konzentration, Serum Phosphat Konzentration, and Ca-PO₄ Konzentration und Transplantatverlust

Serum Calcium Konzentration (in mmol/L)	HR (95% CI)			
	univariat		multivariat	
Quintile 1 (≤ 2.25)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (2.26 – 2.32)	0.70	(0.49-1.00)	0.89	(0.61-1.29)
Quintile 3 (2.33 – 2.40)	0.52	(0.37-0.75)	0.68	(0.47-0.99)
Quintile 4 (2.41 – 2.49)	0.50	(0.34-0.73)	0.75	(0.50-1.12)
Quintile 5 (≥ 2.50)	0.45	(0.30-0.66)	0.61	(0.40-0.93)
Serum Phosphat Konzentration (in mmol/L)				
Quintile 1 (≤ 0.84)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (0.85 – 0.96)	1.16	(0.74-1.85)	1.30	(0.81-2.09)
Quintile 3 (0.97 – 1.08)	1.51	(0.98-2.34)	1.41	(0.89-2.23)
Quintile 4 (1.09 – 1.22)	1.56	(1.01-2.42)	1.34	(0.84-2.12)
Quintile 5 (≥ 1.23)	3.53	(2.37-5.26)	2.15	(1.36-3.40)
Serum Ca-PO₄ (in mmol ² /L ²)				
Quintile 1 (≤ 2.00)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (2.00 – 2.29)	1.47	(0.95-2.27)	1.34	(0.86-2.08)
Quintile 3 (2.29 – 2.57)	1.10	(0.70-1.75)	1.11	(0.69-1.77)
Quintile 4 (2.57 – 2.89)	1.73	(1.13-2.63)	1.31	(0.84-2.04)
Quintile 5 (≥ 2.90)	3.14	(2.11-4.67)	1.72	(1.10-2.71)

Endpunkt: Tod-zensierter Transplantatverlust

Tabelle 14 zeigt erniedrigte Risiken für einen Tod-zensierten Transplantatverlust für Patienten in der höchsten Quintile der Serum Calcium Konzentration, verglichen mit denen in der niedrigsten. Diese Assoziationen blieben auch nach multivariater Adjustierung signifikant (HR, 0.59; 95% CI, 0.36-0.97).

Verglichen mit der Analyse des kombinierten Endpunktes (Tabelle 13), fanden wir noch deutlichere Assoziationen zwischen Serum Phosphat Konzentration und dem Risiko für einen Tod-zensierten Transplantatverlust mit einer Risikoverdopplung für NTE, deren Phosphat Konzentration zwischen 1.09 und 1.22 mmol/L (HR, 2.25; 95% CI, 1.19-4.25) war, und ein siebenfach erhöhtes Risiko für Patienten, deren Serum Phosphat Konzentration ≥ 1.23 mmol/l (HR, 7.08; 95% CI, 3.98-12.60) war. Das Ausmaß der Assoziation wurde durch die Multivarianzanalyse erneut verringert, wobei die höchste Quintile der Serum Phosphat Konzentration mit einem dreifach erhöhten Risiko für Tod-zensiertes Transplantatversagen assoziiert blieb, verglichen mit der niedrigsten Quintile (HR, 3.30; 95% CI, 1.75-6.23). Die Ergebnisse für die Ca-PO₄ Konzentrationen waren ähnlich mit deutlichen Assoziationen in univariater Analyse für Produkt Konzentrationen ≥ 2.57 mmol²/L², und einem 2.5-fachen Risiko für Patienten mit einer Produkt Konzentration ≥ 2.90 mmol²/L² nach multivariater Adjustierung (HR, 2.51; 95% CI, 1.35-4.66).

Tabelle 14. Assoziationen zwischen Serum Calcium Konzentration, Serum Phosphat Konzentration, and Ca-PO₄ Konzentration und Tod-zensiertem-Transplantatverlust

Serum Calcium Konzentration (in mmol/L)	HR (95% CI)			
	univariate		multivariate	
Quintile 1 (≤ 2.25)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (2.26 – 2.32)	0.61	(0.39-0.95)	0.90	(0.57-1.44)
Quintile 3 (2.33 – 2.40)	0.35	(0.21-0.57)	0.52	(0.31-0.87)
Quintile 4 (2.41 – 2.49)	0.45	(0.28-0.72)	0.68	(0.41-1.12)
Quintile 5 (≥ 2.50)	0.40	(0.25-0.65)	0.59	(0.36-0.97)
Serum Phosphat Konzentration (in mmol/L)				
Quintile 1 (≤ 0.84)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (0.85 – 0.96)	1.31	(0.65-2.63)	1.34	(0.66-2.72)
Quintile 3 (0.97 – 1.08)	1.88	(0.98-3.61)	1.60	(0.83-3.10)
Quintile 4 (1.09 – 1.22)	2.25	(1.19-4.25)	1.67	(0.87-3.23)
Quintile 5 (≥ 1.23)	7.08	(3.98-12.60)	3.30	(1.75-6.23)
Serum Ca-PO₄ (in mmol ² /L ²)				
Quintile 1 (≤ 2.00)	1.0	(referent)	1.0	(referent)
Quintile 2 (2.00 – 2.29)	1.58	(0.82-3.04)	1.37	(0.71-2.64)

Quintile 3 (2.29 – 2.57)	1.30	(0.66-2.55)	1.11	(0.56-2.22)
Quintile 4 (2.57 – 2.89)	2.45	(1.34-4.50)	1.71	(0.92-3.19)
Quintile 5 (≥ 2.90)	5.98	(3.41-10.49)	2.51	(1.35-4.66)

Multivariate Modelle, zusätzlich adjustiert für Empfänger-Alter, Geschlecht, geschätzte GFR, C-reaktives Protein, Plasma Homozystein, BMI, diabetische Nephropathie, Geschlecht des Spenders, Zeit vom ersten Nierenersatzverfahren bis zur NTX; multivariate Modelle enthalten zu einem Zeitpunkt nur einen Calcium/Phosphat-Parameter (in Kategorien).

s. Originalarbeit:

Schaeffner, E.S., Födinger, M., Kramar, R., Sunder-Plassmann, G., and Winkelmayr, W.C. Prognostic associations between serum calcium, serum phosphate and calcium x phosphate concentration product and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplant Int* 2007, 20: 247-255

Schlußfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen, daß wir in dieser prospektiven Studie bei stabilen NTE Assoziationen zwischen Konzentrationen von Serum Calcium, Phosphat und Ca-PO₄ Produkt und dem Risiko für Transplantatverlust fanden. Diese Beobachtungen sind die Ergebnisse einer sorgfältigen Multivarianzanalyse und blieben unabhängig der Transplantatfunktion oder anderer potentieller Confounding-Faktoren. Wogegen höhere Konzentrationen von Serum Calcium mit einem verringerten Risiko für Transplantatverlust assoziiert zu sein schienen, waren höhere Konzentrationen von Serum Phosphat sowie Ca-PO₄ mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Das Ausmaß dieser Assoziationen war noch größer, wenn die NTE zum Zeitpunkt des Todes zensiert wurden (Tod-zensierter Transplantatverlust). Im Gegensatz dazu wurden keine unabhängigen Assoziationen zwischen diesen Elektrolyten und „all-cause Mortalität“ gefunden. Unseres Wissens nach ist dies die erste Untersuchung eines Langzeit-Zusammenhanges zwischen Parametern des Mineral-Metabolismus und sog. „harten“ Endpunkten bei NTE.

Wie bereits erwähnt, ist Hyperphosphatämie bei HD-Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Block et al. untersuchte 6407 HD-Patienten und beobachtete ein RR zu sterben von 1.27 ab einem Phosphat von 6.5 mg/dL (=2.09 mmol/L), das sich auch nach multivariater Analyse nicht änderte [72]. In einer nachfolgenden Untersuchung von 12.833 HD-Patienten konnte man mit erhöhten Phosphatwerten verbundene Todesfälle kardialen Ursachen zuordnen [138]. So waren Phosphatwerte >6.5 mg/dl mit einem 41%-fach erhöhtem relativen Mortalitätsrisiko verbunden.

In einer neueren Analyse von Kestenbaum et al. wurde die Assoziation zwischen erhöhtem Serum Phosphat und Mortalität bei 3490 CKD-Patienten untersucht, eine Population mit hohem Anteil an Diabetes mellitus und KHK [139]. Hier waren bereits Phosphatwerte >3.5 mg/dl (=1.13 mmol/L) mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko verbunden. Das beobachtete Mortalitätsrisiko stieg linear mit jeder 0.5 mg/dl-Erhöhung des Phosphats an.

Eine erfolgreiche NTX kann endokrine und metabolische und die grundsätzlichen für sek. HPT typischen und mit Dialyse verknüpften Laborveränderungen innerhalb einiger Monate wieder korrigieren [140]. In einer signifikanten Anzahl von NTE persistieren diese Veränderungen jedoch und der sek. HPT bleibt bestehen. Erhöhtes PTH wird in bis zu 25% von NTE bis zu 1 Jahr nach NTX beobachtet trotz adäquater Transplantatfunktion [141], und eine Subgruppe dieser Patienten muß sogar parathyreoidektomiert werden. Akute

Transplantatverschlechterung nach Parathyreoidektomie aufgrund bisher unbekannter Mechanismen wurde beobachtet [142, 143].

Es gibt unzählige Berichte über Knochenstoffwechselstörungen, die in Knochenverlust sowie Frakturen münden, verbunden mit einem zugrundeliegenden gestörten Mineral-Metabolismus [135, 144, 145]. Daten über den Zusammenhang zwischen Serum Calcium, Phosphat und/oder Ca-PO_4 oder PHT als Risikofaktoren für Mortalität und Transplantatüberleben bei NTE sind äußerst limitiert. Abgesehen von einigen wenigen kleinen Fallserien, die tubulointerstitielle Kalzifikationen des Transplantates beschrieben haben [146-148], gibt es nur eine größere Studie, die Calcium als potentiellen Risikofaktor für eine verzögerte Transplantatfunktion bei 585 NTE untersucht hat [149]. Höheres Calcium war unabhängig assoziiert mit einer verzögerten Transplantatfunktion, allerdings nicht mit mikroskopischer Nephrokalzinose. Serum Phosphat oder Ca-PO_4 korrelierten nicht mit dem Auftreten einer verzögerten Funktionsaufnahme. Der einzige Endpunkt dieser Studie war "verzögerte Funktionsaufnahme", welche definiert war als Anstieg des Serumkreatinins, der bestehen blieb oder um weniger als 10% pro Tag abfiel in 3 aufeinanderfolgenden Tagen der ersten Woche nach NTX.

Abstoßungen treten häufiger in Assoziation mit verzögerter Funktionsaufnahme auf [150, 151]. Ob eine verzögerte Transplantatfunktion ohne akute Rejektionen Einfluß auf das Langzeitüberleben des Transplantates hat, wird derzeit diskutiert [150-152]. Eine aktuelle Analyse von Gwinner et al. [153] untersuchte Verkalkungen in 586 Protokollbiopsien von 213 Patienten und testete damit, ob Kalzifikation mit Parametern der Calcium-Homöostase verknüpft ist und ob es eine Beziehung zwischen Kalzifikation und Transplantatfunktion nach 1 Jahr gäbe. Die Autoren teilten die Patienten ein in solche, die nie Kalzifikationen gehabt hatten und solche mit Kalzifikationen in mind. einer der Biopsien. Fast 18% der Transplantate entwickelten eine tubulointerstitielle Kalzifikation innerhalb der ersten sechs Monate nach NTX. Patienten mit Kalzifikationen hatten signifikant höhere Serum Calcium- und PTH-Spiegel. Phosphatspiegel waren vergleichbar bei Patienten mit oder ohne Kalzifikationen. Die Abstoßungs-Inzidenz, Borderlineabstoßung, chronische Veränderungen oder akute tubuläre Läsionen unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Allerdings zeigten die Ergebnisse, daß die Transplantatverschlechterung nach einem Jahr bei Patienten mit Kalzifikation mit hohen PTH-Spiegeln korrelierten. Die Korrelation von Calcium und PTH ließ darauf schließen, daß ein HPT bei Patienten mit Kalzifikation keine sekundäre Antwort auf niedrige Calciumspiegel war, was erneut eine Dysregulation des PTH vermuten läßt [140]. In diesem Zusammenhang scheinen die Ergebnisse unserer Kohorte, in der hohes

Calcium nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war, die Assoziation mit Transplantatüberleben nach sechs Jahren Beobachtung allerdings eher eine protektive war, mit denen von Gwinner in Einklang zu stehen.

Die Limitationen unserer Untersuchung liegen vor allem darin, daß uns keine Informationen über Parameter der Calcium-Phosphat-Homöostase, wie z.B. PTH-Werte und Vitamin D-Metabolite zur Verfügung standen. Im weiteren Verlauf diese Faktoren zu evaluieren, erscheint daher notwendig, um die pathophysiologischen Mechanismen besser zu verstehen. Desweiteren hatten wir keine Information über Vitamin D-Medikation oder die Einnahme von Calcium- oder Phosphatsubstitution zu Beginn der Studie oder während der Verlaufszeit. Wiederholte Messungen der Nierenfunktion, Information über akute Abstoßungen oder Protokollbiopsien, durch die Aufschluß über Kalzifikation hätte gewonnen werden können, waren ebenfalls nicht vorhanden. Dies hinderte uns daran, Modelle zur Assoziation zwischen abnormem Mineral-Metabolismus und einer veränderten Nierenfunktion oder anderen wichtigen Endpunkten zu bilden. Obwohl prospektiv, ist unsere Analyse observativer Natur; daher ist die Gefahr eines residuellen Confounding durch nicht gemessene Faktoren möglich. Da wir prävalente anstelle von inzidenten NTE untersuchten, können wir einen Zeit-bezogenen „Bias“, wie z.B. „Überlebens-Bias“ nicht ausschließen. Wir hatten keine Information über Nikotinkonsum oder Blutdruck. Spezifische Angaben über kardiovaskuläre Todesursachen oder das Auftreten nicht-tödlicher Herzinfarkte waren nicht vorhanden. Das Einschließen nicht tödlicher Studienendpunkte hätte sicherlich die statistische Power erhöht, andere Assoziationen zu entdecken.

Eine weiterführende Untersuchung und Bestätigung dieser überraschenden Ergebnisse ist notwendig. Eine genauere Wahrnehmung der Prävalenz und ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen des post-Transplant Mineral-Metabolismus sollten den Weg für eine zielgerichtete Intervention, verbesserte Versorgung und damit verbesserte Langzeitergebnisse bei NTE ebnet.

3 Zusammenfassung und Ausblick

Die Anzahl der Patienten mit CNI wächst weltweit. Da die CNI in den meisten Fällen immer noch irreversibel ist und somit in das Stadium V der Niereninsuffizienz, einhergehend mit Dialysepflichtigkeit, übergeht, kommt der Präventivmedizin innerhalb niereninsuffizienter Patienten eine immer größere Bedeutung zu. Diese wachsende Bedeutung kommt zum einen durch die verkürzte Lebenserwartung sowie deutlich eingeschränkte Lebensqualität eines Dialysepatienten zustande. Zum anderen erleben präventive Strategien vor dem Hintergrund einer wachsenden Notwendigkeit der Kosteneinsparung in einem immer teurer werdenden Gesundheitssystem eine besondere Brisanz. Begriffe wie „Qualitätssicherung“, „standardisierte Behandlungsrichtlinien“ und „Kosteneffektivität“ machen deutlich, wie wichtig zielgerichtete Therapien sind.

Die Transplantation wird neben den anderen Nierenersatzverfahren (Hämo- und Peritonealdialyse) i.d.R. als beste Option angesehen, da sie im Vergleich zur Dialyse mit einer höheren Lebenserwartung und eindeutig verbesserten Lebensqualität einhergeht. Darüberhinaus ist sie trotz teurer Medikamente kostengünstiger als jedes Dialyseverfahren. Wieviel Aufklärung auch bei medizinischem Personal noch zukünftig notwendig ist, um den wieder wachsenden Spalt zwischen Organangeboten und Wartelistenpatienten zu verkleinern, zeigte unsere Fragebogenerhebung.

Das Transplantatüberleben so lange wie möglich zu sichern, bzw. alles dazu beizutragen, damit der NTE die bestmögliche Behandlung erfährt, ist somit eines der wichtigsten Ziele innerhalb der Transplantations-Nephrologie. Auch hier gilt es also, mit Hilfe präventiver Behandlungskonzepte alles zu verhindern, was zu einem Transplantatverlust, ob akut oder chronisch, beitragen könnte.

Um jedoch präventive Maßnahmen ergreifen zu können, müssen modifizierbare Risikofaktoren zunächst identifiziert werden. Die Liste der Ursachen für ein chronisches Nierenversagen wird in ca. 70% der Patienten, die mit der Dialyse beginnen, von Diabetes mellitus und art. Hypertonie angeführt. Die Rolle der Dys- oder Hyperlipidämie (häufig einhergehend mit Diabetes mellitus oder art. Hypertonie) in Verbindung mit „nephrologischen Patienten“, seien sie im Stadium der Prädialyse, Dialyse oder transplantiert, erfährt gerade eine aktuelle und kontroverse Diskussion. Besonders im Zusammenhang mit gerade kürzlich veröffentlichten Daten aus großen RCTs (4D-Studie bei diabetischen Dialysepatienten, ALERT bei NTE) konnten unsere beiden Datensätze in Form initial Nierengesunder und NTE dazu beitragen zu verdeutlichen, wie wichtig für die Festlegung einer Therapieindikation die

Differenzierung in verschiedene Populationen ist. So geben, vor dem Hintergrund der Ergebnisse eines marginalen Therapiebenefits durch Statine in der Extension-ALERT-Studie die „Null-Findings“ unserer Untersuchung Anlaß, über eine Kosteneffektivität einer Statintherapie bei NTE nachzudenken.

Daß erhöhte Blutfette mit der Entstehung einer Niereninsuffizienz vergesellschaftet sein können, ist ein neues Ergebnis und war bisher nicht untersucht worden. Das Ergebnis dieser Analyse ist ein weiteres Argument, Patienten mit erhöhten Blutfetten, v.a. aber auch erniedrigtem HDL, in Hinblick auf die Nierenfunktion großzügig präventiv mit Statinen zu behandeln.

Die potentiell protektive Wirkung eines moderaten Alkoholkonsums in Hinblick auf die Entwicklung einer Niereninsuffizienz ist ebenfalls ein neues Ergebnis, welches Aussagen retrospektiver Analysen konterkariert. Gesundheitspolitische Empfehlungen sind diesbezüglich delikat und mit sehr viel Um- und Vorsicht zu interpretieren und zu vertreten. Inhaltlich sind die „Alkohol-protektiven“ Ergebnisse jedoch konsistent, wenn man zum einen die erhöhten HDL-Spiegel bei vermehrtem Alkoholkonsum bedenkt, zum anderen den positiven Effekt sowohl auf die Inzidenz von Diabetes mellitus [62, 129, 130] als auch auf die Entwicklung einer Arteriosklerose [126].

Die Untersuchungen von Assoziationen zwischen erhöhtem Calcium, Phosphat und Ca-PO_4 und Transplantatüberleben, bzw. Mortalität sind ebenfalls neu und, besonders den Zusammenhang von erhöhtem Calcium und verringertem Risiko betreffend, erstaunlich.

Da neben Diabetes mellitus auch die art. Hypertonie als Hauptverursacher einer CNI geführt wird, sei auf die im Anhang befindliche Analyse hingewiesen, in der wir verschiedene Blutdruckentitäten wie systolischen und diastolischen Blutdruck, arteriellen Mitteldruck und Pulsdruck als Prädiktionsfaktoren im Sinne eines Prädiktionsmodells für die Entwicklung einer CNI an der Kohorte der PHS untersuchten. Entsprechende Multivarianz-adjustierte RR für die verschiedenen Blutdruckentitäten wurden per 10 mmHg-Anstieg berechnet. Obwohl Pulsdruck die stärkste Assoziation mit einer Niereninsuffizienz aufzeigte, hatte der systolische Blutdruck die höchste ‚likelihood ratio‘, und keine andere Blutdruck-Variable konnte signifikant zu dieser Assoziation beitragen. Diese Untersuchung könnte zukünftig für den klinischen Alltag Praktikabilität und Orientierungshilfe liefern.

Zusammenfassend untersuchten wir in zwei unterschiedlichen Populationen drei potentielle Risikofaktoren, wobei ihre Rolle anhand unserer Analysen teilweise neu interpretiert werden konnte. Weiterführende Untersuchungen, wie beispielsweise die Betrachtung unterschiedlicher Blutdruckentitäten bei Nierengesunden oder die zusätzlichen

Analysen über die Bedeutung von C-reaktivem Protein (s. Anhang) bei NTE werden hier mehr Aufschluß liefern. Wir denken, dass wir somit einen Beitrag zum besseren Verständnis renaler Risikofaktoren liefern konnten, der wiederum helfen kann, den Weg zu ebnen für präventive, zielgerichtete Interventionen.

4 Verzeichnis der zitierten Literatur

1. DOQI, N.K.F., *Guideline 4. Estimation of GFR*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(No 2, Suppl 1): p. 76-110.
2. Foundation, N.K., *Kidney Early Evaluation Program*. American Journal of Kidney Diseases, 2003. **42**(5, Suppl 4): p. S5-S15.
3. Collins, A., Xue, J.L., Ma, J.Z. et al., *Estimating the number of patients and medicare cost for end stage renal disease in the US to the year 2010*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**: p. 133 A.
4. Eknoyan, G., et al., *The national epidemic of chronic kidney disease. What we know and what we can do*. Postgrad Med, 2001. **110**(3): p. 23-9: quiz 8.
5. Meguid El Nahas, A. and A.K. Bello, *Chronic kidney disease: the global challenge*. Lancet, 2005. **365**(9456): p. 331-40.
6. Xue, J.L., et al., *Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(12): p. 2753-8.
7. Kannel, W.B. and M. Larson, *Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience*. Cardiology, 1993. **82**(2-3): p. 137-52.
8. McClellan, W.M. and W.D. Flanders, *Risk factors for progressive chronic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(7 Suppl 2): p. S65-70.
9. Bolton, W.K. and A.S. Kliger, *Chronic renal insufficiency: current understandings and their implications*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(6 Suppl 3): p. S4-12.
10. Perry, H.M., Jr., et al., *Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients*. Hypertension, 1995. **25**(4 Pt 1): p. 587-94.
11. Klag, M.J., et al., *Blood pressure and end-stage renal disease in men*. N Engl J Med, 1996. **334**(1): p. 13-8.
12. Klag, M.J., et al., *End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings*. Jama, 1997. **277**(16): p. 1293-8.
13. Haroun, M.K., et al., *Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(11): p. 2934-41.
14. Goetz, F.C., et al., *Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study*. Am J Epidemiol, 1997. **145**(2): p. 91-102.
15. Rodriguez-Puyol, D., *The aging kidney*. Kidney Int, 1998. **54**(6): p. 2247-65.
16. Rostand, S.G., *US minority groups and end-stage renal disease: a disproportionate share*. Am J Kidney Dis, 1992. **19**(5): p. 411-3.
17. Pugh, J.A., et al., *Excess incidence of treatment of end-stage renal disease in Mexican Americans*. Am J Epidemiol, 1988. **127**(1): p. 135-44.
18. Hoy, W.E. and D.M. Megill, *End-stage renal disease in southwestern Native Americans, with special focus on the Zuni and Navajo Indians*. Transplant Proc, 1989. **21**(6): p. 3906-8.
19. Neugarten, J., A. Acharya, and S.R. Silbiger, *Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(2): p. 319-29.
20. Lackland, D.T., et al., *Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States*. Arch Intern Med, 2000. **160**(10): p. 1472-6.
21. Perneger, T.V., P.K. Whelton, and M.J. Klag, *Race and end-stage renal disease. Socioeconomic status and access to health care as mediating factors*. Arch Intern Med, 1995. **155**(11): p. 1201-8.

22. Young, E.W., et al., *Socioeconomic status and end-stage renal disease in the United States*. *Kidney Int*, 1994. **45**(3): p. 907-11.
23. Byrne, C., J. Nedelman, and R.G. Luke, *Race, socioeconomic status, and the development of end-stage renal disease*. *Am J Kidney Dis*, 1994. **23**(1): p. 16-22.
24. Orth, S.R., E. Ritz, and R.W. Schrier, *The renal risks of smoking*. *Kidney Int*, 1997. **51**(6): p. 1669-77.
25. Perneger, T.V., et al., *Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption*. *Am J Epidemiol*, 1999. **150**(12): p. 1275-81.
26. Freedman, B.I., J.M. Soucie, and W.M. McClellan, *Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients*. *J Am Soc Nephrol*, 1997. **8**(12): p. 1942-5.
27. Lin, J.L., et al., *Environmental lead exposure and progressive renal insufficiency*. *Arch Intern Med*, 2001. **161**(2): p. 264-71.
28. McLaughlin, J.K., et al., *Analgesic use and chronic renal failure: a critical review of the epidemiologic literature*. *Kidney Int*, 1998. **54**(3): p. 679-86.
29. Norris, K.C., et al., *Cocaine use, hypertension, and end-stage renal disease*. *Am J Kidney Dis*, 2001. **38**(3): p. 523-8.
30. Rossert, J.A., McClellan, W.M., Roger, S.D., Verbeelen, D.L., Horl, W.H., *Contribution of anemia to progression of renal disease: A debate*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17** (Suppl 1): p. 60-66.
31. Manitius, J., et al., *The relationship between insulin, glucose and serum uric acid and their contribution to the progression of renal damage in patients with primary glomerulonephritis*. *J Int Med Res*, 1996. **24**(6): p. 449-53.
32. Fried, L.F., T.J. Orchard, and B.L. Kasiske, *Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis*. *Kidney Int*, 2001. **59**(1): p. 260-9.
33. Jafar, T.H., et al., *Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease*. *Kidney Int*, 2001. **60**(3): p. 1131-40.
34. Keane, W.F., *The role of lipids in renal disease: future challenges*. *Kidney Int Suppl*, 2000. **75**: p. S27-31.
35. Keane, W.F., B.L. Kasiske, and M.P. O'Donnell, *Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis*. *Am J Nephrol*, 1988. **8**(4): p. 261-71.
36. Kasiske, B.L., et al., *Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure*. *Circ Res*, 1988. **62**(2): p. 367-74.
37. Kasiske, B.L., et al., *Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats*. *Kidney Int*, 1990. **37**(3): p. 880-91.
38. Samuelsson, O., et al., *Complex apolipoprotein B-containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency*. *J Am Soc Nephrol*, 1998. **9**(8): p. 1482-8.
39. Samuelsson, O., et al., *Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency*. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. **12**(9): p. 1908-15.
40. Cappelli, P., et al., *Lipids in the progression of chronic renal failure*. *Nephron*, 1992. **62**(1): p. 31-5.
41. Syrjänen J, M.J., Pasternack A, *Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. **15**: p. 34-42.
42. Nankivell, B.J., et al., *The natural history of chronic allograft nephropathy*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(24): p. 2326-33.
43. Fellstrom, B., *Nonimmune risk factors for chronic renal allograft dysfunction*. *Transplantation*, 2001. **71**(11 Suppl): p. SS10-6.

44. Isoniemi, H., et al., *Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts*. Transplantation, 1994. **57**(1): p. 68-72.
45. Dimeny, E., et al., *Hyperlipidaemia in renal transplantation--risk factor for long-term graft outcome*. Eur J Clin Invest, 1995. **25**(8): p. 574-83.
46. Roodnat, J.I., et al., *Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation*. Transplantation, 2000. **69**(8): p. 1704-10.
47. Mihatsch, M.J., et al., *The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus*. Clin Nephrol, 1998. **49**(6): p. 356-63.
48. Mathis, A.S., et al., *Drug-related dyslipidemia after renal transplantation*. Am J Health Syst Pharm, 2004. **61**(6): p. 565-85; quiz 586-7.
49. Iseki, K., et al., *Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients*. Kidney Int, 2002. **61**(5): p. 1887-93.
50. Liu, Y., et al., *Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition*. Jama, 2004. **291**(4): p. 451-9.
51. Tonelli, M., et al., *Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(6): p. 1605-13.
52. Tonelli, M., et al., *Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency*. Ann Intern Med, 2003. **138**(2): p. 98-104.
53. Baigent, C. and M.J. Landray, *Study of Heart and Renal Protection (SHARP)*. Kidney Int, 2003. **63 (Suppl 84)**: p. S207-S210.
54. Wanner, C., et al., *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med, 2005. **353**(3): p. 238-48.
55. Fellstrom, B., H. Holdaas, and A. Jardine, *Why do we need a statin trial in hemodialysis patients?* Kidney Int, 2003. **63 (Suppl 84)**: p. S204-206.
56. Fellstrom, B., et al., *Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial*. Kidney Int, 2004. **66**(4): p. 1549-55.
57. Holdaas, H., et al., *Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet, 2003. **361**(9374): p. 2024-31.
58. Fellstrom, B., et al., *Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients - design and rationale of the AURORA study*. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2005. **6**(1): p. 9.
59. Alcoholism, N.I.o.A.A.a., *10th Special Report on the US Congress on Alcohol and Health*. 2000, US Dept of Health and Human Services: Rockville, Md.
60. Rimm, E.B., et al., *Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors*. Bmj, 1999. **319**(7224): p. 1523-8.
61. Berger, K., et al., *Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians*. N Engl J Med, 1999. **341**(21): p. 1557-64.
62. Ajani, U.A., et al., *Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians*. Arch Intern Med, 2000. **160**(7): p. 1025-30.
63. Gaziano, J.M., et al., *Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(1): p. 96-105.
64. Gaziano, J.M., et al., *Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction*. N Engl J Med, 1993. **329**(25): p. 1829-34.
65. Moore, R.D., et al., *Effect of low-dose alcohol use versus abstention on apolipoproteins A-I and B*. Am J Med, 1988. **84**(5): p. 884-90.

66. Doll, R., *One for the heart*. Bmj, 1997. **315**(7123): p. 1664-8.
67. Camargo, C.A., Jr., et al., *The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoproteins A-I and A-II. A controlled study*. Jama, 1985. **253**(19): p. 2854-7.
68. Curhan, G.C., et al., *Beverage use and risk for kidney stones in women*. Ann Intern Med, 1998. **128**(7): p. 534-40.
69. Dhote, R., et al., *Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention*. BJU Int, 2000. **86**(1): p. 20-7.
70. Knight, E.L., et al., *Moderate alcohol intake and renal function decline in women: a prospective study*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(8): p. 1549-54.
71. Savdie, E., G.M. Grosslight, and M.A. Adena, *Relation of alcohol and cigarette consumption to blood pressure and serum creatinine levels*. J Chronic Dis, 1984. **37**(8): p. 617-23.
72. Block, G.A., et al., *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study*. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(4): p. 607-17.
73. Prottas, J. and H.L. Batten, *Health professionals and hospital administrators in organ procurement: attitudes, reservations, and their resolutions*. Am J Public Health, 1988. **78**(6): p. 642-5.
74. Horton, R.L. and P.J. Horton, *Knowledge regarding organ donation: identifying and overcoming barriers to organ donation*. Soc Sci Med, 1990. **31**(7): p. 791-800.
75. Eurotransplant, *Tranplantation statistics by country*. 2003.
76. Stark, J.L., et al., *Attitudes affecting organ donation in the intensive care unit*. Heart Lung, 1984. **13**(4): p. 400-4.
77. Bartucci, M.R., *Organ donation: a study of the donor family perspective*. J Neurosci Nurs, 1987. **19**(6): p. 305-9.
78. Stocks, L.C., J.; Kress, T.; and Lewino D., *Dispelling myths regarding organ donation: the donor family experience*. Journal of Transplant Coordination, 1992. **2**: p. 147-152.
79. Norris, M., *Nurses' perceptions of donor families' opinions: implications for professional educational strategies*. Journal of Transplant Coordination, 1991. **1**: p. 42-46.
80. (DSO), D.S.O., *Jahresbericht 2004*. 2004.
81. Streiner, D.L. and G.R. Norman, *Health measurement scales: A practical guide to their development and care*. 1995, New York: Oxford University press.
82. Nunnally, J.C.B., I., *Psychometric Theory*. Vol. 3rd. 1994, New York: Mc Graw-Hill.
83. Youngner, S.J., et al., *'Brain death' and organ retrieval. A cross-sectional survey of knowledge and concepts among health professionals*. Jama, 1989. **261**(15): p. 2205-10.
84. Cleveland, S.E. and D.L. Johnson, *Motivation and readiness of potential human tissue donors and nondonors*. Psychosom Med, 1970. **32**(3): p. 225-31.
85. Garde, P.C., N., *Organ donation: knowledge and attitudes of nursing and college students*. Journal of Transplant Coordination, 1994. **4**: p. 48-52.
86. Weaver, M., et al., *Knowledge and opinions about organ donation among urban high school students: pilot test of a health education program*. Clin Transplant, 2000. **14**(4 Pt 1): p. 292-303.
87. Sheehy, E., S.L. Conrad, and B.L. E., *Estimating the numbers of potential organ donors in the United States*. N Engl J Med, 2003. **349**: p. 667-674.
88. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group, *Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study*. N Engl J Med, 1989. **321**: p. 129-135.

89. Manson, J.E., et al., *Baseline characteristics of participants in the Physicians' Health Study: a randomized trial of aspirin and beta-carotene in U.S. physicians*. Am J Prev Med, 1991. **7**(3): p. 150-4.
90. Hennekens, C.H., et al., *Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease*. N Engl J Med, 1996. **334**(18): p. 1145-9.
91. Colditz, G.A., et al., *Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women*. Am J Epidemiol, 1986. **123**(5): p. 894-900.
92. Rimm, E.B., et al., *Validity of self-reported waist and hip circumferences in men and women*. Epidemiology, 1990. **1**(6): p. 466-73.
93. Klag, M.J., et al., *Validity of physicians' self-reports of cardiovascular disease risk factors*. Ann Epidemiol, 1993. **3**(4): p. 442-7.
94. Youngman, L.D., Lyon, V., Collins, R., Peto, R., *Problems with mailed blood in large-scale epidemiologic studies and methods for correction*. FASEB J, 1993. **7**: p. 377.
95. Expert Panel on Detection, E., and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA, 2001. **285**: p. 2486-97.
96. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**: p. 31-41.
97. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
98. Virchow, R., *A more precise account for fatty metamorphosis*. Cellular pathology. Gryphonham Gryphon Editions. England, 1860. **2nd edition**: p. 324-366.
99. Avram, M.M., *Similarities between glomerular sclerosis and atherosclerosis in human renal biopsy specimens: a role for lipoprotein glomerulopathy*. Am J Med, 1989. **87**(5N): p. 39N-41N.
100. Moorhead, J.F., et al., *Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease*. Lancet, 1982. **2**(8311): p. 1309-11.
101. Mulec, H., et al., *Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy?* Am J Kidney Dis, 1993. **22**(1): p. 196-201.
102. Keane, W.F., *Lipids and the kidney*. Kidney Int, 1994. **46**(3): p. 910-20.
103. Maki, D.D., et al., *Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function*. Arch Intern Med, 1995. **155**(10): p. 1073-80.
104. Oda H, K.W., *Recent advances in statins and the kidney*. Kidney Int, 1999. **56**(Suppl. 71): p. S2-S5.
105. Muntner, P., et al., *Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study*. Kidney Int, 2000. **58**(1): p. 293-301.
106. Hsu, C.Y., et al., *Diabetes, hemoglobin A(1c), cholesterol, and the risk of moderate chronic renal insufficiency in an ambulatory population*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(2): p. 272-81.
107. Manttari, M., et al., *Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function*. Hypertension, 1995. **26**(4): p. 670-5.
108. Garg, A.X., et al., *Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III*. Kidney Int, 2002. **61**(6): p. 2165-75.
109. Jones, C.A., et al., *Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(3): p. 445-59.

110. Sarnak, M.J. and A.S. Levey, *Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(4 Suppl 1): p. S117-31.
111. Winkelmayr, W.C., et al., *Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients: a prospective study*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(1): p. 255-60.
112. Meier-Kriesche, H.U., J.A. Arndorfer, and B. Kaplan, *The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death*. Transplantation, 2002. **73**(1): p. 70-4.
113. Schaeffner, E.S., et al., *Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(8): p. 2084-91.
114. Coresh, J., et al., *Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12 Suppl): p. S24-30.
115. Bostom, A.G., et al., *Chronic renal transplantation: a model for the hyperhomocysteinemia of renal insufficiency*. Atherosclerosis, 2001. **156**(1): p. 227-30.
116. Tonelli, M., et al., *Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(5): p. 832-9.
117. System, U.S.R.D., *Annual Data Report*. 1999.
118. Kasiske, B.L., et al., *The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection*. Transplantation, 2001. **72**(2): p. 223-7.
119. Holdaas, H., et al., *Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study*. Am J Transplant, 2005. **5**(12): p. 2929-36.
120. Burchfiel, C.M., et al., *Cardiovascular risk factors and hyalinization of renal arterioles at autopsy. The Honolulu Heart Program*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(4): p. 760-8.
121. Hsu, C.Y., G.M. Chertow, and G.C. Curhan, *Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency*. Kidney Int, 2002. **61**(5): p. 1567-76.
122. Steinberg, D., T.A. Pearson, and L.H. Kuller, *Alcohol and atherosclerosis*. Ann Intern Med, 1991. **114**(11): p. 967-76.
123. Camargo, C.A., Jr., et al., *Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians*. Arch Intern Med, 1997. **157**(1): p. 79-85.
124. Camargo, C.A., Jr., et al., *Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians*. Ann Intern Med, 1997. **126**(5): p. 372-5.
125. Fox, C.S., et al., *Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population*. Jama, 2004. **291**(7): p. 844-50.
126. Wakabayashi, I., R. Kobaba-Wakabayashi, and H. Masuda, *Relation of drinking alcohol to atherosclerotic risk in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(7): p. 1223-8.
127. Parekh, R.S. and M.J. Klag, *Alcohol: role in the development of hypertension and end-stage renal disease*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001. **10**(3): p. 385-90.
128. Ridker, P.M., et al., *Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator*. Jama, 1994. **272**(12): p. 929-33.
129. deVeigt, F., et al., *Moderate alcohol consumption is associated with lower risk for incident diabetes and mortality: the Hoorn Study*. Diabetes Res Clin Pract, 2002. **57**(1): p. 53-60.

130. Wannamethee, S.G., et al., *Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes*. J Epidemiol Community Health, 2002. **56**(7): p. 542-8.
131. Muthukumar, T., et al., *Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis following binge drinking*. Ren Fail, 1999. **21**(5): p. 545-9.
132. Giovannucci, E., et al., *The assessment of alcohol consumption by a simple self-administered questionnaire*. Am J Epidemiol, 1991. **133**(8): p. 810-7.
133. Bonarek, H., et al., *Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation*. Kidney Int, 1999. **56**(2): p. 642-9.
134. Saleh, F.N., et al., *Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy*. Eur Heart J, 2003. **24**(22): p. 2054-60.
135. Moorhead, J.F., et al., *Hypophosphataemic osteomalacia after cadaveric renal transplantation*. Lancet, 1974. **1**(7860): p. 694-7.
136. Schwarz, C., et al., *Impaired phosphate handling of renal allografts is aggravated under rapamycin-based immunosuppression*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(2): p. 378-82.
137. Rosenbaum, R.W., et al., *Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone*. Kidney Int, 1981. **19**(4): p. 568-78.
138. Ganesh, S.K., et al., *Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(10): p. 2131-8.
139. Kestenbaum, B., et al., *Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(2): p. 520-8.
140. Messa, P., et al., *Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation*. Kidney Int, 1998. **54**(5): p. 1704-13.
141. Evenepoel, P., et al., *Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(5): p. 1281-7.
142. Evenepoel, P., et al., *Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(8): p. 1714-20.
143. Rostaing, L., et al., *Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism*. Clin Nephrol, 1997. **47**(4): p. 248-55.
144. Julian, B.A., L.D. Quarles, and K.M. Niemann, *Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment*. Am J Kidney Dis, 1992. **19**(2): p. 99-120.
145. Monier-Faugere, M.C., et al., *High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(6): p. 1093-9.
146. Iguchi, S., et al., *Intratubular calcification in a post-renal transplanted patient with secondary hyperparathyroidism*. Clin Transplant, 2001. **15 Suppl 5**: p. 51-4.
147. Hartmann, A., et al., *Interstitial nephritis with extensive calcium deposits as a cause of renal allograft failure*. Nephrol Dial Transplant, 1991. **6**(12): p. 984-8.
148. Leapman, S.B., et al., *Nephrolithiasis and nephrocalcinosis after renal transplantation: a case report and review of the literature*. J Urol, 1976. **115**(2): p. 129-32.
149. Boom, H., et al., *Calcium levels as a risk factor for delayed graft function*. Transplantation, 2004. **77**(6): p. 868-73.
150. Howard, R.J., et al., *Increased incidence of rejection in patients with delayed graft function*. Clin Transplant, 1994. **8**(6): p. 527-31.

151. Shoskes, D.A. and J.M. Cecka, *Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection*. Transplantation, 1998. **66**(12): p. 1697-701.
152. Troppmann, C., et al., *Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation*. Transplantation, 1996. **61**(9): p. 1331-7.
153. Gwinner, W., et al., *Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications*. Am J Transplant, 2005. **5**(8): p. 1934-41.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 08.3.2007

.....
Datum

.....
Unterschrift