

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiovaskuläre Mortalität und koronare Verkalkungen bei jungen
Erwachsenen mit Nierenersatztherapie seit der Kindheit: Retrospektive
Studie zum Einfluss der medikamentösen Therapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Sandra Arendt
aus Potsdam

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Querfeld
2. Prof. Dr. med. D. E. Müller - Wiefel
3. Prof. Dr. med. D. Haffner

Datum der Promotion: 18. 09. 2009

1. Einleitung	5
1.1. Chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter.....	5
1.1.1. Konservative Therapie der chronischen Niereninsuffizienz	5
1.1.2. Mortalität	6
1.1.3. Risikofaktoren der kardiovaskulären Erkrankungen.....	7
1.1.4. EBCT	8
1.1.5. Medikamente und Verkalkungen.....	8
2. Ziel der Arbeit	10
2.1. Aufgabenstellungen	11
2.2. Hypothesen	11
3. Patienten und Methoden	12
3.1. Gesamtpatientenkollektiv	12
3.1.1. Charakterisierung der Patientengruppe	12
3.1.2. Charakterisierung der Kontrollgruppe	12
3.2. Patientendaten und Medikamentendosierungen	13
3.2.1. Patientendaten.....	13
3.2.2. Medikamente	13
3.3. Untersuchungen	14
3.3.1. Zeitgang der Untersuchungen.....	14
3.3.2. Labor.....	15
3.3.3. Elektronenstrahl Computertomographie (EBCT).....	16
3.4. Statistik.....	16
4. Ergebnisse	18
4.1. Patienten	18
4.1.1. Gesamtpatientenkollektiv	18
<i>Todesursachen</i>	19
<i>Anzahl der verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum</i>	21
<i>Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Todes</i>	21
4.1.2. Studienpatienten	25
4.2. Medikamente	28
4.2.1. Phosphatbinder.....	29
<i>Kalziumhaltige Phosphatbinder</i>	30
<i>Aluminiumhaltige Phosphatbinder</i>	32
4.2.2. Vitamin D	33
<i>Aktives Vitamin D</i>	33
<i>Cholecalciferol</i>	35
4.2.3. Glukokortikosteroide	35
4.2.4. Cyclosporin A.....	38
4.3. Vergleich Dialyse- und transplantierte Patienten	40
4.3.1. Phosphatbinder.....	40
<i>Aluminiumhaltige Phosphatbinder</i>	40
<i>Kalziumhaltige Phosphatbinder</i>	41
4.3.2. Vitamin D	42
<i>Aktive Vitamin D-Metaboliten</i>	42
<i>Cholecalciferol</i>	42
4.3.3. Glukokortikosteroide	43
4.3.4. Cyclosporin A.....	44
4.4. Vergleich Patienten mit und ohne koronare Verkalkungen.....	44
4.4.1. Phosphatbinder.....	48
<i>Kalziumhaltige Phosphatbinder</i>	48

4.4.2. Vitamin D	49
<i>Aktive Vitamin D-Metaboliten</i>	49
<i>Cholecalciferol</i>	50
4.4.3. Glukokortikosteroide	50
4.4.4. Cyclosporin A.....	51
5. Diskussion.....	53
5.1. Mortalität.....	53
5.2. Laborauswertungen.....	54
5.3. Medikation	57
5.4. EBCT - Kalzifikationen.....	58
6. Zusammenfassung	62
7. Methodische Einschränkungen dieser Arbeit	64
8. Abkürzungen	65
9. Literaturverzeichnis	66
10. Tabellenverzeichnis	72
11. Abbildungsverzeichnis.....	75
12. Lebenslauf	76
13. Eidesstattliche Erklärung	77

1. Einleitung

1.1. Chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter

1.1.1. Konservative Therapie der chronischen Niereninsuffizienz

Die Therapie der chronischen Niereninsuffizienz hat sich durch die chronisch intermittierende Dialysebehandlung und Nierentransplantation in den letzten Jahren erheblich verbessert. Zur Vorbereitung der Nierenersatztherapie müssen präventive Maßnahmen frühzeitig eingesetzt bzw. geplant werden, um spätere Komplikationen zu vermeiden. Dies bedeutet u.a. schonende Behandlung der Armvenen, Blutdrucksenkung zur Verminderung von Herz- und Gefäßkomplikationen, Behandlung der Azidose und soweit möglich, Prophylaxe der renalen Osteopathie. Mit fortschreitender Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) treten häufig weitere Komplikationen, wie Malnutrition, Wachstumsstörungen, Anämie, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Osteopathie und Hyperparathyreoidismus in den Vordergrund.

Ein wichtiger Therapieansatz ist die Substitution der verminderten endokrinen Nierenfunktion. Durch die parenterale Gabe von rekombinantem Erythropoetin lässt sich die renale Anämie weitgehend beheben. Dabei muss ein Eisenmangel ausgeglichen werden. Bluttransfusionen sollten wegen der späteren Nierentransplantation und möglichen Bildung von Autoantikörpern nur bei strengster Indikation gegeben werden.

Weiterhin sollte wegen der möglichen Entwicklung einer renalen Osteopathie durch verminderte renale Bildung des aktiven Vitamin D-Metaboliten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ prophylaktisch mit der Substitution von 1-alpha-Hydroxycholecalciferol (1-alpha-OHD₃) oder Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) begonnen werden, auch wenn noch keine radiologischen oder biochemischen Veränderungen nachzuweisen sind. Einem erhöhten Phosphatspiegel bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder unter Dialysebehandlung muss durch eine streng phosphatarme Kost, Gabe von Phosphatbindern, wie Calciumcarbonat oder -acetat bzw. durch Verlängerung der Dialysezeit begegnet werden.

Eine Substitution von Wachstumshormon zur Vermeidung des renalen Kleinwuchses sollte ebenfalls schon in der präterminalen Niereninsuffizienzphase und vor

Pubertätsbeginn begonnen werden. Wichtig ist die konsequente Behandlung der renalen Hypertonie. Sind die konservativen Möglichkeiten erschöpft, muss rechtzeitig mit der Dialysebehandlung begonnen werden und, wenn möglich eine Transplantation durchgeführt werden [1].

1.1.2. Mortalität

Mortalitätsstatistiken zeigen immer wieder, dass Patienten mit terminalem Nierenversagen unter Nierenersatztherapie (Dialyse, Nierentransplantation) gegenüber der Normalpopulation eine höhere Mortalität aufweisen. Verantwortlich hierfür sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, die für die Mehrzahl der Todesfälle bei dialysierten und transplantierten Patienten verantwortlich sind [1, 2, 3, 4]. Normalerweise kommen kardiale Erkrankungen bei Kindern sehr selten vor. Aber gerade junge Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein sehr hohes Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben [2, 5].

In einer holländischen Studie zeigte sich, dass 25 Prozent der Patienten mit seit der Kindheit bestehender terminaler Niereninsuffizienz vor dem 36. Lebensjahr verstorben waren, überwiegend an kardiovaskulären Erkrankungen. Eine deutliche Zunahme der kardiovaskulären Todesursachen wurde vor allem bei Patienten mit über 10 Jahren Nierenersatztherapiedauer gefunden [6].

In deutschen Studien an Patienten aus Hannover und Heidelberg mit seit der Kindheit bestehender terminaler Niereninsuffizienz standen die kardio- und cerebrovaskulären Todesursachen mit 50 Prozent an den Gesamttodesursachen bei Dialysepatienten und mit 23 Prozent bei transplantierten Patienten an erster Stelle [7, 8].

Alle kardiovaskulären Ursachen zusammen ergaben bei einer Untersuchung kindlicher Transplantatempfänger im Alter von 0 - 19 Jahren in den USA einen Anteil von 35 Prozent an der Gesamtmortalität [5]. In einer amerikanischen retrospektiven Analyse von 1454 Kindern, die sich zwischen 1991-1996 in Dialysebehandlung befunden hatten, waren 32 Prozent an kardiovaskulären Erkrankungen verstorben [9]. Zusammenfassend zeigte sich eine höhere Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen als an Infektionen oder malignen Erkrankungen [7].

1.1.3. Risikofaktoren der kardiovaskulären Erkrankungen

In der Normalbevölkerung sind die kardiovaskulären Erkrankungen in der Mehrzahl Folge der Arteriosklerose und zählen zu den Veränderungen des höheren Lebensalters. Die Arteriosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung des Herzens und der großen und mittleren Arterien, gekennzeichnet durch das Auftreten von Plaques in der Intima-Media Grenze der Arterienwand. Klinische Manifestationen der Arteriosklerose sind vor allem die koronare Herzkrankheit, cerebrovaskuläre Komplikationen, Aortenaneurysmen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit.

In einer retrospektiven Analyse von 120 Autopsiefällen bei Kindern in Minnesota mit seit der Kindheit bestehender terminaler Niereninsuffizienz wurden bei 60 Prozent dieser jungen Patienten Verkalkungen in Blutgefäßen, Lungen, Nieren, Myokard, Koronararterien, Zentralnervensystem und Magenschleimhaut nachgewiesen [10].

Die bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ausgebildeten koronaren Plaques unterscheiden sich von der typischen Arteriosklerose in Zusammensetzung und Lokalisation. So finden sich die Plaques vor allem in der Media der Gefäßwände und haben einen deutlich höheren Kalziumanteil [11, 12, 13].

Für die Entstehung der Arteriosklerose spielen zahlreiche Risikofaktoren eine Rolle. Man unterteilt diese in klassische und in nichtklassische Risikofaktoren. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kommen spezielle sogenannte urämiespezifische Risikofaktoren hinzu. Hierzu gehören z.B. die renale Anämie, kardiale Volumenbelastung, chronische Entzündungsprozesse, Störungen des Mineralstoffwechsels sowie die kumulative Dauer der Dialysebehandlung bzw. der terminalen Niereninsuffizienz [2, 8, 15 - 30].

Als Folge dieser Risikoexposition entstehen Gefäßveränderungen, die mit einer veränderten arteriellen Funktion im Sinne einer erhöhten Gefäßrigidität und einer veränderten Morphologie einhergehen. So zeigten Studien bei erwachsenen niereninsuffizienten Patienten echokardiographische Veränderungen im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie, sowie vermehrt arterielle Verkalkungen in der Elektronenstrahl- Computertomographie (EBCT) [15, 26, 31, 32].

1.1.4. EBCT

In der Normalbevölkerung hat sich die Quantifizierung koronarer Verkalkungen mittels EBCT als sensitive nicht invasive Methode etabliert [33-37]. Dabei zeigt sich eine Assoziation zwischen Höhe des Kalziumscores und der kardialen Morbidität und Mortalität [34]. Braun et.al. [17] demonstrierten als erste, dass progrediente koronare Verkalkungen bei erwachsenen Dialysepatienten in einer hohen Prävalenz vorhanden sind. Weitere Studien mittels EBCT und Spiral CT an vor allem jungen, asymptomatischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, haben bei 36 Prozent bis 92 Prozent der Patienten massive Koronarverkalkungen nachweisen können [2, 8, 17, 38].

1.1.5. Medikamente und Verkalkungen

Um die Hyperphosphatämie zu kontrollieren ist es oft notwendig, Patienten mit präterminaler chronischer Niereninsuffizienz sowie Dialysepatienten hohe Dosen kalziumhaltiger Phosphatbinder zu verabreichen [2, 17]. Häufig führte der Gebrauch dieser Phosphatbinder im Verlauf zu Hyperkalzämiephasen, welche in Untersuchungen Assoziationen mit dem vermehrten Auftreten von koronaren Verkalkungen zeigten [30, 39]. Das Ausmaß der Gefäßverkalkungen stand in einem positiven Zusammenhang mit der Höhe der kumulativ eingenommenen Dosis an kalziumhaltigen Phosphatbindern [2, 17].

Weiterhin ist zur Prophylaxe der Rachitis und Sicherstellung des Knochenwachstums bei Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz insbesondere die Behandlung mit Vitamin D-Analoga, z.B. Calcitriol, notwendig. Häufig müssen diese in hohen Dosierungen verabreicht werden. Zwischen der Therapie mit Vitamin D zeigten sich in weiterführenden Untersuchungen eine enge Assoziation zu den nachgewiesenen koronaren Kalzifikationen [40].

Möglicherweise fördern aktive Vitamin D-Metabolite wie das Calcitriol die Gefäßverkalkung nicht nur durch intestinale Kalzium- und Phosphatabsorption bzw. Resorption aus dem Knochen, sondern auch durch direkte Effekte auf die glatten Muskelzellen der arteriellen Gefäße. So konnten in einem Tierexperiment unter Gabe von Calcitriol bei 5/6 – nephrektomierten Ratten, ohne Zeichen einer Hyperkalzämie im Blut, kardiovaskuläre Veränderungen sowie massive Verkalkungen der Aorta,

arterielle Hypertonie, Aortenaneurysma-Bildung und linksventrikuläre Hypertrophie nachgewiesen werden [41].

2. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch morphologische und funktionelle Untersuchungen das arterielle Gefäßsystem bei jungen Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehendem terminalen Nierenversagen näher zu charakterisieren und dabei traditionelle und nicht – traditionelle Risikofaktoren der Arteriosklerose zu untersuchen. Die Ergebnisse sollten verglichen werden mit einer Gruppe gesunder, gleichaltriger Probanden. Insbesondere sollten die kumulativ verschriebenen Dosen an Phosphatbindern und Vitamin D – Präparaten auf ihren Zusammenhang mit den morphologischen und funktionellen Gefäßveränderungen untersucht werden.

Die Arbeit ist ein Teil einer größeren Gesamtstudie, welche 2006 veröffentlicht wurde:

Briese S, Wiesner S, Will J C, Lembcke A, Opgen-Rhein B, Nissel R, Wernecke K D, Andrae J, Haffner D and Querfeld U, *Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset endstage renal disease- impact of calcium and vitamin D therapy*. Nephrol Dial Transplant (2006) 21:1906-1914

Insgesamt wurden 40 erwachsene Patienten (im mittleren Alter von 23,6 Jahren) untersucht, die im Alter von $11,5 \pm 4$ Jahren eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt hatten, sowie 40 gesunde Kontrollpersonen. Die Gesamtstudie umfasste zusätzlich die sonografische Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteriae carotides, die Messung des postischämischen Blutflusses mittels Plethysmographie, weiterhin erfolgte die Echokardiografie und eine EBCT-Untersuchung. Es wurde nach Korrelationen mit Veränderungen im Bereich der Arterien und des Herzens gesucht.

Die hier wiedergegebenen Untersuchungsergebnisse sind ein Teil der ausgedehnten Untersuchung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz seit der Kindheit und beschränken sich auf die von mir selbst durchgeführten Arbeiten somit ihrer Relevanz für das Auftreten von koronaren Verkalkungen (EBCT-Ergebnisse).

2.1. Aufgabenstellungen

Alle Patienten der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité sollten aufgelistet und nach Geburtsjahr sortiert werden. Ermittelt werden sollten jene Patienten, die zu Beginn der Studie das 18. Lebensjahr vollendet und das 40. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz seit der Kindheit, wurden definiert als Patienten mit Beginn der terminalen Niereninsuffizienz vor dem 18. Lebensjahr.

Die Gesamtheit der Patienten, die diese Definition erfüllte, wurde als Studienpopulation definiert und telefonisch oder brieflich kontaktiert. Es sollte ermittelt werden, ob diese Patienten noch lebten und ob sie bereit waren an der Studie teilzunehmen. Bei Patienten, die der Untersuchung zustimmten, sollten folgende Daten erhoben werden: das Alter bei Beginn der terminalen Niereninsuffizienz, Dialysedauer und –art, Nierentransplantationen, Risikofaktoren der Arteriosklerose, weitere Erkrankungen, die kumulative Dosis der verschriebenen kalziumhaltigen Phosphatbinder, der Vitamin D-Analoga, der Glukokortikosteroide und des Cyclosporin A.

2.2. Hypothesen

Die Hypothesen der Untersuchung lauteten:

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit Beginn vor dem 18. Lebensjahr weisen im EBCT signifikant mehr koronare Verkalkungen auf als gesunde alters- und geschlechts-gematchte Probanden, (publizierte Daten von Populationsstudien).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen den koronaren Verkalkungen dieser Patienten und der kumulativen Menge der verschriebenen kalziumhaltigen Phosphatbinder, der Vitamin D-Analoga, der Glukokortikosteroide und des Cyclosporin A.

3. Patienten und Methoden

3.1. Gesamtpatientenkollektiv

Retrospektiv wurden alle Patienten ermittelt, die aufgrund einer Nierenerkrankung oder angeborenen Fehlbildung mit terminaler Niereninsuffizienz vor Vollendung ihres 18. Lebensjahres in der kindernephrologischen Abteilung der Berliner Charité-Universitätsklinik in den Jahren zwischen 1964 und 2004 behandelt wurden. Das Einzugsgebiet erstreckte sich über Berlin und Umgebung sowie das gesamte Gebiet der ehemaligen DDR.

Das Patientengut umfasste 280 ehemalige Patienten, darunter 143 Männer und 137 Frauen. Das Alter lag zwischen 18 und 40 Jahren. Von den 280 Patienten konnten 124 telefonisch erreicht werden und 66 waren verstorben.

3.1.1. Charakterisierung der Patientengruppe

40 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren nahmen an der Studie freiwillig teil. Die Patientengruppe bestand aus 18 Frauen und 22 Männern. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine schwere Hypertonie bestand und das Absetzen der Antihypertensiva für 24 Stunden zu gefährlich war. Weitere Ausschlusskriterien waren Diabetes mellitus, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz gemäß der Kriterien der New York Heart Association (NYHA) Stadium III und IV, sowie Schwangerschaft. Alle Patienten wurden vor den Untersuchungen aufgeklärt und gaben zuvor schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab.

3.1.2. Charakterisierung der Kontrollgruppe

Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 40 Probanden im Alter zwischen 19 und 32 Jahren. Diese Probanden durften weder eine Nierenerkrankung noch eine andere aktuelle oder schwerwiegende Organ- und Systemerkrankungen aufweisen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine bekannte Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus. Diese Gruppe stimmte mit der Patientengruppe bezüglich des Alters und des Geschlechts weitestgehend überein. Es nahmen 22 Frauen und 18 Männer teil. Aus

ethischen Gründen (Strahlenexposition) wurde bei gesunden Kontrollpersonen kein EBCT durchgeführt.

Alle Teilnehmer wurden vor den Untersuchungen aufgeklärt und gaben zuvor schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab.

3.2. Patientendaten und Medikamentendosierungen

3.2.1. Patientendaten

Mit Hilfe eines Fragebogens wurden folgende Daten erfasst: Eigenanamnese, Familienanamnese, Risikofaktoren der Arteriosklerose, wie das Rauchen, bekannte Hypercholesterinämie, bestehende Hypertonie, andere Erkrankungen und Therapien.

Weiterhin wurde die aktuelle Nierenersatztherapie (Dialysebehandlung, Transplantation) vermerkt. Das Alter bei Beginn der terminalen Niereninsuffizienz (Alter bei Beginn der Dialysebehandlung bzw. präemptiver Transplantation) wurde erfragt, daraus wurde die Dauer der terminalen Niereninsuffizienz (die Zeit zwischen erster Dialysebehandlung bzw. präemptiver Transplantation und Untersuchungstag zum Zeitpunkt der Studie) berechnet. Des Weiteren wurden die Dauer der Dialyse und die Dauer der Transplantatfunktion berechnet sowie die aktuelle Medikation notiert.

3.2.2. Medikamente

Nach Aufsuchen und Akteneinsicht aller vom Patienten angegebenen mit- und weiterbehandelnden Zentren und unseren eigenen Unterlagen wurden dann die kumulativen Dosen der verschriebenen Medikamente berechnet. Es handelte sich um die kalziumhaltigen und aluminiumhaltigen Phosphatbinder, Vitamin D-Präparate, Glukokortikosteroide und Cyclosporin A.

Hierzu wurden alle Aufzeichnungen des Archivs der Charité, d.h. alle stationären und ambulanten Blätter, sowie Briefe der Kindernephrologie und anderer Fachrichtungen der Klinik durchgesehen und die Medikamentendosierungen vom Beginn der Behandlung bis zum Untersuchungstag herausgeschrieben. Dabei wurden alle

Veränderungen der Medikamentendosierungen verzeichnet und die Mengen summiert. Da die Mehrzahl der Patienten als Erwachsene in anderen Zentren in ganz Deutschland weiterbehandelt wurde, kontaktierten wir diese und erhielten nach Absprache Akteneinsicht. Somit war ein nahezu lückenloser Verlauf der Behandlungen auswertbar.

Um die Zusammenhänge zwischen den koronaren Verkalkungen dieser Patienten und der Medikamenteneinnahme im gesamten Behandlungszeitraum darstellen zu können, berechneten wir die kumulativ eingenommenen Medikamentenmengen.

Zur Berechnung der kumulativen Dosis der kalziumhaltigen Phosphatbinder wurde der Kalziumgehalt aller verwendeten Präparate aus der Roten Liste entnommen und somit die Gesamtmenge des aufgenommenen Kalziums über den gesamten Zeitraum für jeden Patienten berechnet. Die Angaben über die aluminiumhaltigen Phosphatbinder waren hinsichtlich der Menge sehr ungenau, da diese laut Aufzeichnungen in den Akten der Charité in Pulverform, d.h. in Form von Keksen, „Teelöffeln“ und „Esslöffeln“ verabreicht wurden. Aufgrund dessen entschieden wir uns in diesen Fällen, nur Angaben über die Behandlungsdauer zu machen.

Die aktiven Vitamin D-Metaboliten, d.h. Calcitriol ($1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$) und Alfacalcidol ($1\alpha \text{ (OH) D}_3$), wurde von den inaktiven Metaboliten, d.h. Cholecalciferol (Vitamin D_3) wegen ihrer unterschiedlichen Eingriffsorte im Vitamin D-Stoffwechsel getrennt ausgewertet. Um die kumulative Dosis der verschiedenen Glukokortikosteroid-Präparate berechnen zu können, wurden die Äquivalenzdosen der einzelnen Präparate bezogen auf die Wirksamkeit von Hydrocortison umgerechnet und dann summiert.

Die kumulative Dosis des Cyclosporin A wurde ebenfalls notiert.

3.3. Untersuchungen

3.3.1. Zeitgang der Untersuchungen

Der Ablauf gestaltete sich folgendermaßen:

Anamnese, Fragebogen, Körperliche Untersuchung und Blutentnahme	Dauer 15 min
Sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke (Aa. carotides)	Dauer 20 min
Plethysmographie Unterschenkel	Dauer 20 min
Flow-Mediated-Dilatation (FMD; A. brachialis)	Dauer 35 min
EKG und Echokardiographie	Dauer 20 min
Anthropometrie	Dauer 5 min
Elektronenstrahl-Computertomographie/ Koronarer Kalk Score (nur Patienten)	Dauer 15 min

Tab. 1 Zeitplan der nicht-invasiven Diagnostik

Es wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, die Körpergröße wurde mit einem Stadiometer der Firma Längenmaßtechnik GmbH (Limbach) bestimmt, das Gewicht wurde mit Hilfe einer elektronischen Standwaage ermittelt. Daraus wurde der Körpermassenindex (body mass index, BMI) berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körperlänge [m]})^2.$$

Blutdruck und Puls wurden anschließend mit dem Gerät der Firma CRITIKON DINAMAP „ Vital Daten Monitor 8100“ gemessen.

3.3.2. Labor

Bei allen Studienteilnehmern wurde nüchtern ein Gesamtblutvolumen von 25 ml (Lithium-Heparin-Blut und EDTA-Blut) entnommen und folgende Werte im Labor der Charité und in externen Labors mit Routinelabortechniken bestimmt: Elektrolyte, Kalzium, Phosphat, Albumin, CRP, Homocystein, PTH, ApoA-I, Lp(a), Cholesterin und Triglyzeride.

Die HDL-Fraktion wurde nach Mikropräzipitation des Apolipoprotein B enthaltenden LDL gemessen. LDL Cholesterin wurde errechnet mit Hilfe der Differenz (HDL/LDL Fraktion – HDL Fraktion), konjugierte Diene wurden quantitativ nach Ahoutupa bestimmt [42]. Um den Anteil der VLDL und LDL Fraktionen zu messen, wurden die Lipoproteine ultrazentrifugiert. Die quantitative Messung der oxidierten LDL (oxLDL) erfolgte mit Hilfe der ELISA (MERCODIA AB, Sylveniusgatan, Uppsala/Sweden).

3.3.3. Elektronenstrahl Computertomographie (EBCT)

In Zusammenarbeit mit der radiologischen Abteilung der Charité bekam jeder Patient eine Untersuchung mittels Elektronenstrahl Computertomographie (Evolution C-150 XP, Software Version 12.4 /GE Imatron, San Francisco, CA) entsprechend dem standardisiertem Protokoll mit 625 mA und 130 kV zur Bestimmung des koronaren Kalkgehaltes [43]. Non-Enhancement-Scans wurden im Einzelschicht-Mode mit einer Schichtdicke von 3 mm (keine Lücken oder Überlappungen der Schichten) und einer zeitlichen Auflösung von 100 ms pro Scan durchgeführt. Am Ende der Inspiration erfolgte bei angehaltenem Atem eine Reihe von kontinuierlichen Schichtaufnahmen beginnend in Höhe der Bifurkation der Trachea bis zum Zwerchfell (EKG-getriggert in der diastolischen Ruhephase des Herzens). Bei dieser Untersuchung kommt es zu einer Strahlenbelastung von ungefähr 1,0 bis 1,4 mSv für die Patienten. Die Bilder wurden dargestellt in einem Feld mit 26 cm² Fläche und einer Auflösung von 512 x 512, resultierend aus einer Bildpunktfläche von 0.258 mm². Die Auswertungen erfolgten mittels Standardsoftware.

Nach internationalen Richtlinien repräsentieren Veränderungen im CT-dichte Bereich von gleich oder mehr als 130 Hounsfield Einheiten (HU) und einer Fläche von 4 oder mehr benachbarten Bildpunkten (1.03 mm²) koronare Verkalkungen. Hieraus lässt sich der Kalzium Score nach Agatston berechnen [44, 45].

3.4. Statistik

Zur Datenanalyse und – erfassung wurden die Softwareprogramme Microsoft Excel 10 und SPSS Version 12 verwendet. Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven berechnet.

Der Mann-Whitney-Test wurde zum Vergleich der Merkmalsausprägungen zwischen zwei Gruppen ohne Normalverteilung, d.h. den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit und ohne koronare Kalzifikationen, sowie den gesunden Kontrollen angewandt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant bewertet. Regressionsanalysen stellen die gemessenen Variablen in Bezug zu den

Zielvariable, der Kalzifikationen dar. Univariate Korrelationen wurden mit Hilfe des Spearman Korrelationskoeffizienten berechnet.

Da es eine Reihe von Variablen mit potentielltem Einfluss auf die Zielvariable gibt, wurden alle gemessenen Variablen in 3 Kategorien gruppiert: (A) Patienten-bezogene Variablen wie Alter, BMI, kumulative Dialysezeit, Dauer der ESRD-Zeit, Pulsdruck definiert als systolischer minus diastolischer Blutdruck; (B) Laborergebnisse wie Triglyzeride, Cholesterin, HDL und LDL Cholesterin, VLDL und LDL Fraktionen, oxLDL, Lp(a), Homocystein, Kalzium Phosphat Produkt und PTH; (C) Medikation, wie Kalziumeinnahme durch Medikamente, Cholecalciferoleinnahme, aktive Vitamin D-Metaboliten und Glukokortikosteroide; diese wurden jeweils in Bezug auf die Gesamterkrankungsdauer und auf die Zeit der Therapie bezogen.

Die Kategorien A-C wurden in separaten Blocks auf Korrelation mit der Zielvariablen mittels linearer Regressionsanalyse getestet. Die signifikanten Variablen aus Block A-C wurden mittels multipler linearer Regression auf weitere Signifikanzen schrittweise getestet. Wahrscheinlichkeitswerte wurden als statistisch relevant und signifikant bewertet, wenn der p-Wert bei < 0.05 lag.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

4.1.1. Gesamtpatientenkollektiv

Das aus den Aufzeichnungen der Kindernephrologie ermittelte Gesamtpatientenkollektiv umfasste 280 Patienten, die das 18. Lebensjahr an dem von uns festgelegten Stichtag (01.01.2004) vollendet hatten, und die vor ihrem vollendeten 18. Lebensjahr in der Kindernephrologie der Berliner Charité Universitätsklinik behandelt wurden. Diese ehemaligen Patienten waren zwischen den Jahren 1964 und 1985 geboren worden. Die Patienten teilten sich in 143 Frauen und 137 Männer im Alter zwischen 18 - 40 Jahren auf. Davon konnten bei 90 Patienten (32,1 %) der momentane Aufenthaltsort sowie deren gesundheitlicher Zustand nicht bestimmt werden und 66 Patienten (23,6 %) waren verstorben. Mit 124 Patienten oder deren Angehörigen (44,3 %) nahmen wir telefonisch Kontakt auf (Tab. 2). Nach einem ausführlichen Gespräch waren 40 dieser Patienten (32,3 %) bereit, an der Studie teilzunehmen (Abb. 1).

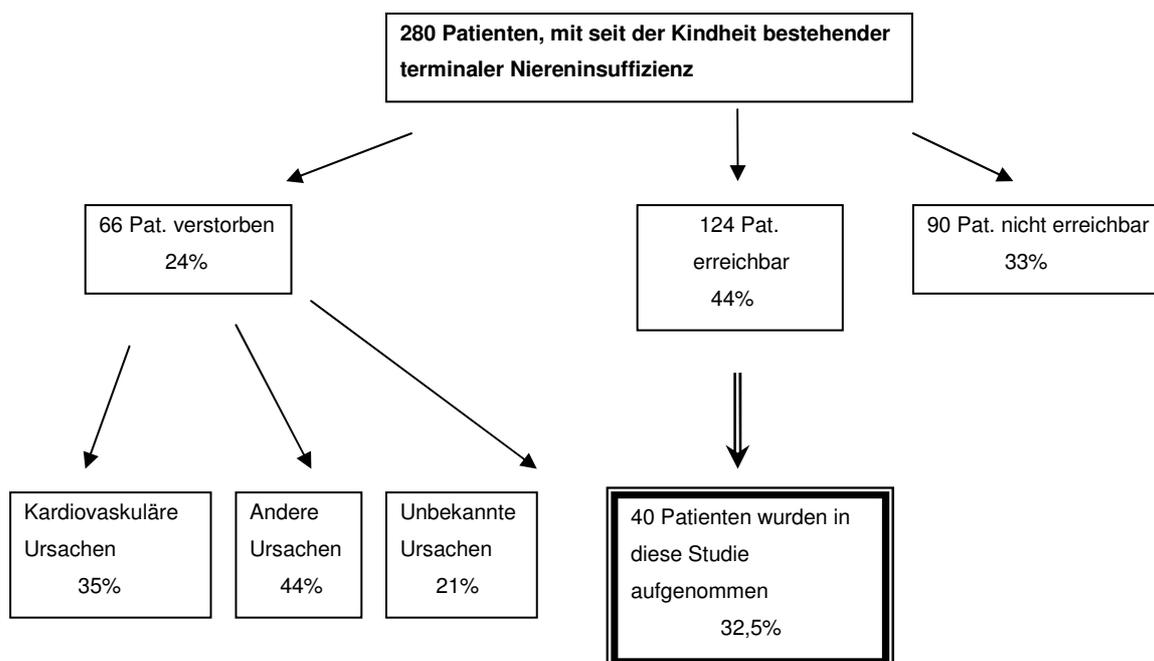


Abb. 1 Patientenpopulation

Geburtsjahr	behandelte Patienten gesamt	erreichbar	nicht erreichbar	verstorben
1964	9	1	1	7
1965	12	3	5	4
1966	8	1	5	2
1967	11	2	3	6
1968	6	1	3	2
1969	10	4	5	1
1970	8	0	5	3
1971	10	4	2	4
1972	9	1	5	3
1973	7	1	3	3
1974	18	6	8	4
1975	17	7	7	3
1976	18	9	4	5
1977	18	12	5	1
1978	16	9	4	3
1979	13	5	5	3
1980	17	10	4	3
1981	15	9	4	2
1982	18	15	3	0
1983	16	8	5	3
1984	13	9	2	2
1985	11	7	2	2
	280	124	90	66

Tab. 2 Patientenkollektiv der betrachteten Geburtsjahre zwischen 1964-1985, Erreichbarkeit, Zahl der Verstorbenen

Todesursachen

Von den 280 Patienten waren 66 Patienten verstorben (23,6 %). Um die Todesursachen genauer betrachten zu können, erfolgte die Einteilung der Todesursachen unsererseits in die kardiovaskulären Todesursachen einerseits und alle anderen Todesursachen andererseits. Die dritte Gruppe wurde von den Patienten gebildet, bei denen die Todesursache unbekannt war. Die Einteilung der Todesursachen in 3 Gruppen und die Anzahl der Verstorbenen für die jeweiligen Geburtsjahre stellt Tab. 3 dar.

Geburtsjahr	Zahl der verstorbenen Patienten gesamt	Todesursachen		
		kardiovaskulär	andere	unbekannt
1964	7	2	2	3
1965	4	2		2
1966	2	1	1	
1967	6	1	3	2
1968	2	1	1	
1969	1	1		
1970	3	1	2	
1971	4	2	2	
1972	3	3		
1973	3	1	2	
1974	4	1	3	
1975	3	1		2
1976	5	1	3	1
1977	1		1	
1978	3		1	2
1979	3	1	2	
1980	3	1	2	
1981	2	1		1
1982	0			
1983	3	1	1	1
1984	2		2	
1985	2	1	1	
	66	23	29	14

Tab. 3 Verstorbene Patienten der jeweiligen Geburtsjahre und Todesursachen

Den meisten Todesfällen (23 Patienten) in der Patientenpopulation lagen kardiovaskuläre Todesursachen zugrunde (Tab. 4). Dies entspricht einem relativen Anteil von 34,8% an den Gesamttodesfällen.

Kardiovaskuläre Todesursachen	
Herzstillstand/Herzversagen	14
Ischämische Hirnschädigung	2
Subdurales Hämatom	1
Ischämische Colonperforation	1
Akute Blutung: Arteria iliaca communis sinistra	1
Rupturiertes Aneurysma	1
Lungenödem bei dekompensierter Herzinsuffizienz	1
Lungenembolie	1
Thrombose der Vena Cava	1

Tab. 4 Kardiovaskuläre Todesursachen

Weitere 29 Patienten (43,9%) verstarben an verschiedenen, unter „andere Todesursachen“ zusammengefassten, Erkrankungen (Tab. 5).

Bei 14 Patienten war die Todesursache nicht bekannt (21,2%).

Andere Todesursachen	
Pneumonie,Sepsis,Meningitis	8
Akutes Nierenversagen	6
Intraoperative Blutung	4
Metastasen,Lymphom,Leukämie	3
Leberversagen	3
Encephalomalazie, malignes Hirnödem	2
Lungenblutung, Intrakranielle Blutung	2
Suizid	1

Tab. 5 Andere Todesursachen

Anzahl der verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum

Das Alter zum Zeitpunkt des Todes der insgesamt 66 Todesfälle konnte bei 59 Patienten (89,4%) aufgrund des bekannten Todestages bestimmt werden. Bei 7 Patienten war das Sterbedatum unbekannt.

Betrachtet man die Jahre zwischen 1975 und 2005, so stellt sich eine konstante 5-Jahres-Sterberate im gesamten Beobachtungszeitraum dar (Abb. 2). Es verstarben 23 Patienten in den Jahren 1975 bis 1984, 21 Patienten zwischen 1985 und 1994 und 15 Patienten in den Jahren 1995 bis 2004.

Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Todes

Bei Betrachtung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt des Todes zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten im Alter zwischen 10 und 20 Jahren verstarben (Abb. 3). Der jüngste Verstorbene im Beobachtungszeitraum war 0,35 Jahre und der älteste 34,1 Jahre alt.

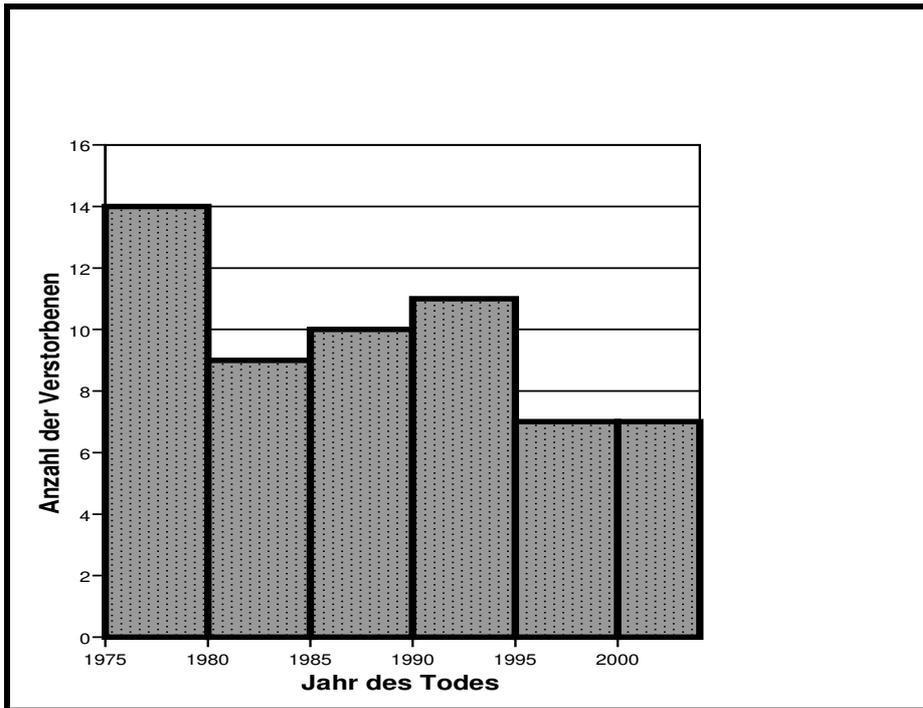


Abb. 2 Anzahl der Verstorbenen (n=59) mit bekanntem Sterbedatum im Zeitraum 1975 – 2005 (Quintilen). Bei 7 Verstorbenen war das Todesjahr unbekannt.

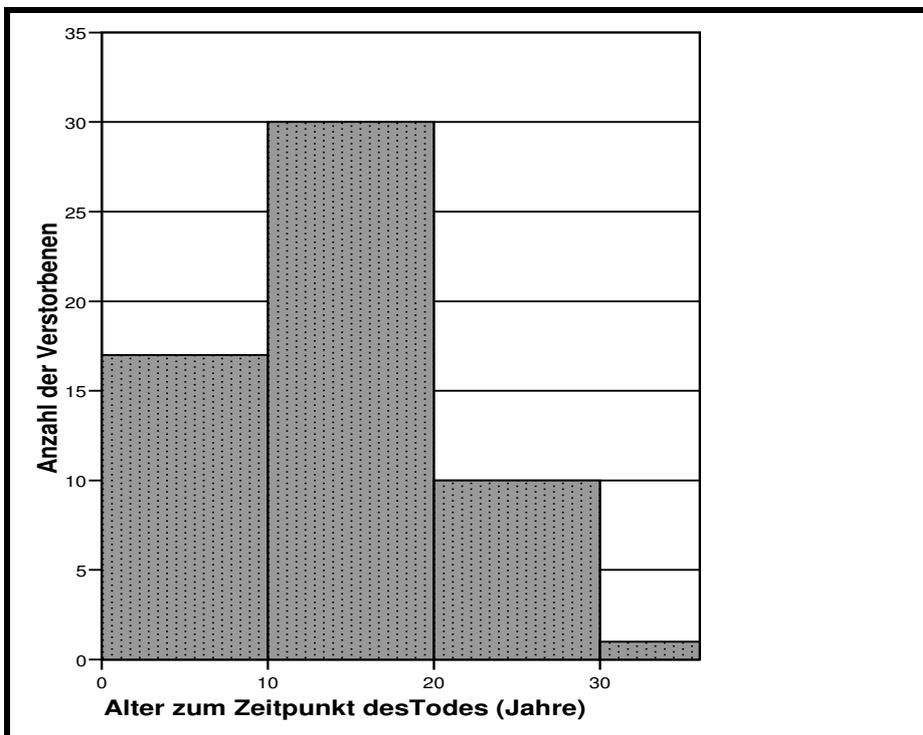


Abb. 3 Anzahl der verstorbenen Patienten(n=59) bezogen auf ihr Alter zum Zeitpunkt des Todes (Dekaden von 0 - 40 Jahren)

Bei Darstellung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt des Todes in Bezug auf die Behandlungsjahre 1975 – 2005 (Abb. 4) ergibt sich ein Trend zu einer erhöhten Lebenserwartung im Beobachtungszeitraum.

Lag das mittlere Sterbealter der Patienten in den Jahren 1975 bis 1985 bei 10 Jahren, 1985 bis 1995 bei 13 Jahren so sieht man einen Anstieg auf 22 Jahre zwischen 1995 und 2004. Dies könnte eine Folge der Fortschritte in der medikamentösen Therapie und zunehmender Erfahrung mit der Nierenersatztherapie sein.

Eine Bevorzugung einer Todesursache hinsichtlich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt des Todes oder der Behandlungsjahre fand sich nicht (Abb. 4). Alle Todesursachen fanden sich in allen Behandlungsjahren und Altersstufen wieder.

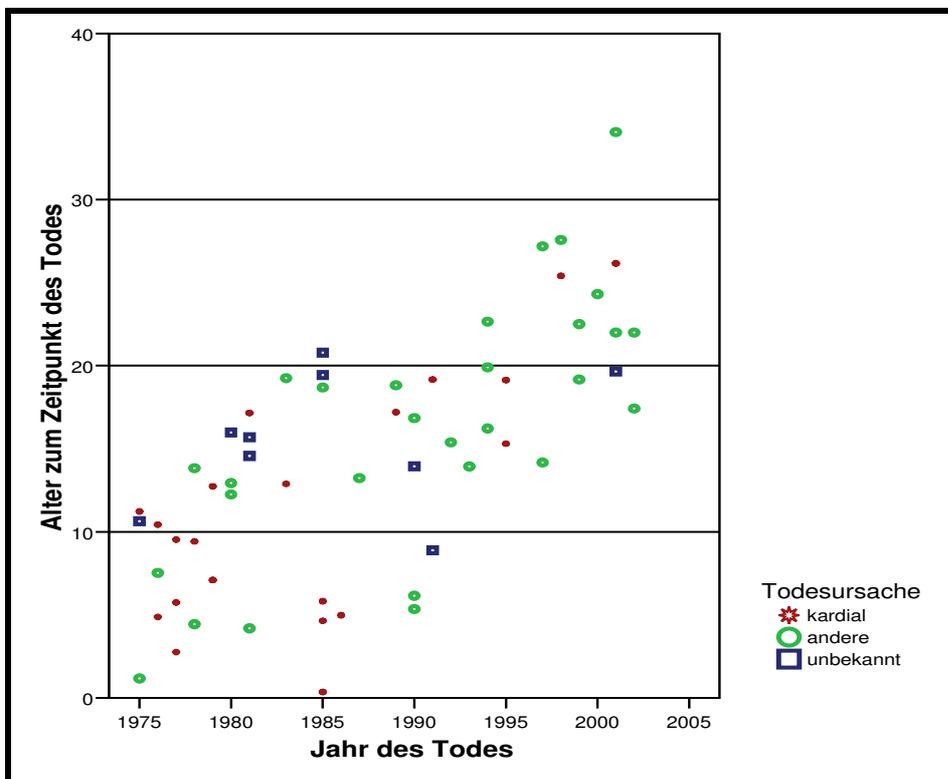


Abb. 4 Alter der Patienten (n=59) zum Zeitpunkt des Todes bezogen auf das Jahr des Todes mit Darstellung der Todesursachen

Weiterhin konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Todes und ihrem Geburtsjahrgang, der Lebenserwartung oder Todesursache festgestellt werden. Die kardialen und anderen Todesursachen fanden sich in allen Geburtsjahrgängen und in allen Altersstufen wieder (Abb. 5).

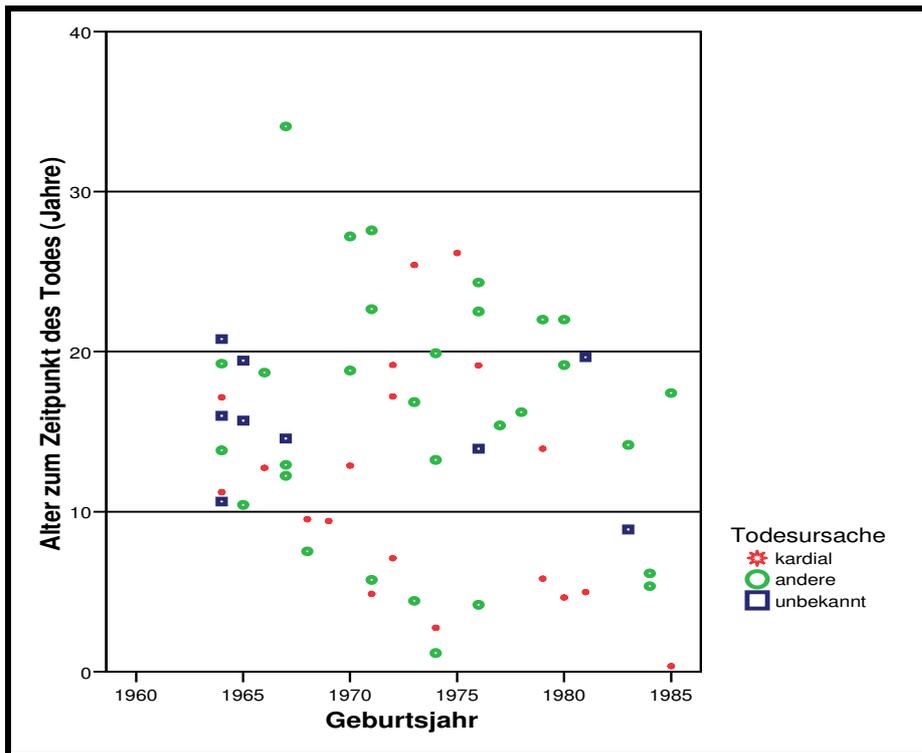


Abb. 5 Alter der Patienten (n=59) zum Todeszeitpunkt bezogen auf ihr Geburtsjahr mit Darstellung der Todesursachen

Die mittlere Überlebenszeit der Patientenpopulation mit verfügbaren Daten (n=190) betrug im Beobachtungszeitraum im Median 30,5 Jahre (Abb. 6).

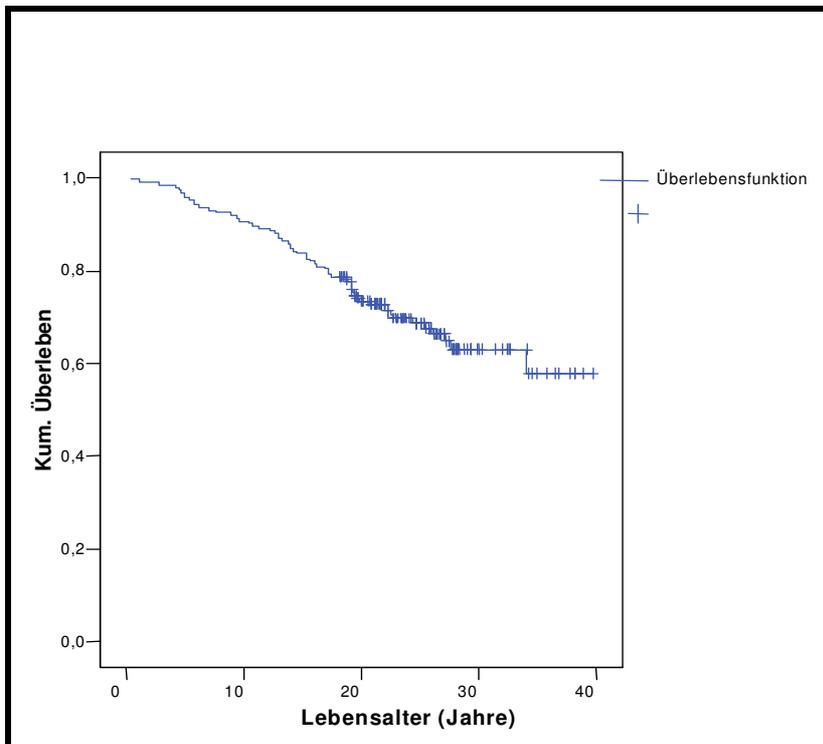


Abb. 6 Kumulative Überlebenszeit der Gesamtpopulation abzüglich nicht auffindbarer Patienten (n=190)

Vergleicht man die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität (Abb. 7) der Gesamtpopulation mit verfügbaren Daten (n=190), so zeigt sich eine signifikant frühere kardiovaskuläre Mortalität mit im Mittel 11,5 Jahren (Median 10,4 Jahren) verglichen zur Gesamtmortalität mit im Mittel 14,5 Jahren (im Median 14,6 Jahren).

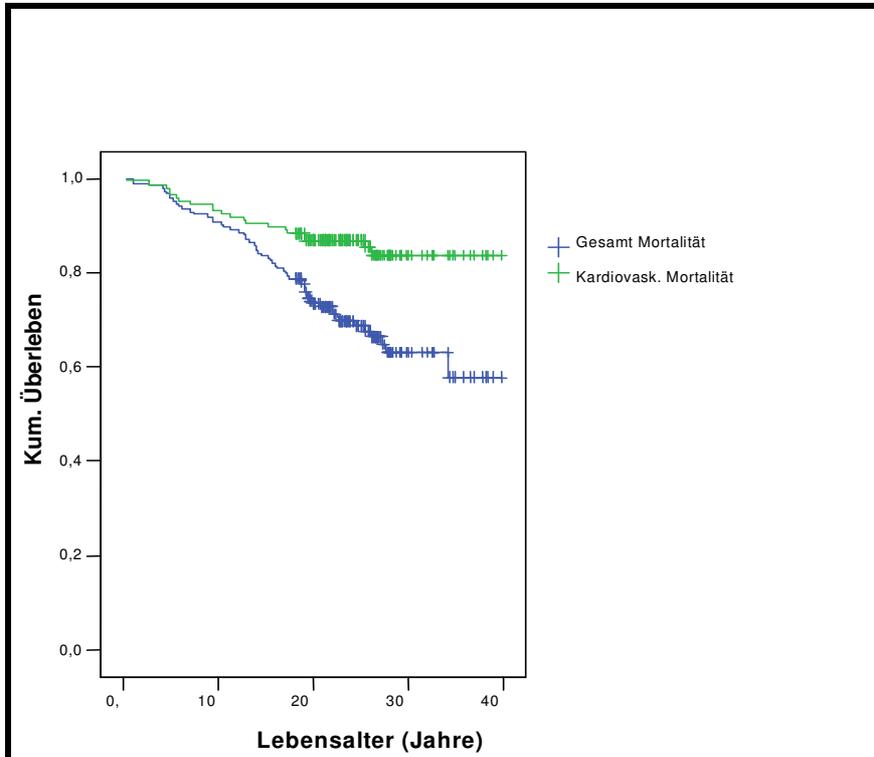


Abb. 7 Kumulatives Überleben bzw. Zeitpunkt des Todes in der Gesamtpopulation (n=190), Gesamtüberleben und kardiovaskuläres Überleben.

4.1.2. Studienpatienten

An unserer Studie haben 40 Patienten und 40 gesunde Kontrollpersonen teilgenommen.

Bei der Untersuchung waren alle Teilnehmer asymptomatisch. Auf Befragung gab keiner der Patienten Belastungsdyspnoe, Angina pectoris oder andere Beschwerden an. Bei einem Patienten war aufgrund von Angina pectoris- Symptomatik vor 3 Jahren eine Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation erfolgt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war auch dieser Patient beschwerdefrei. Anamnestisch fand sich bei 27 Patienten eine behandlungsbedürftige arterielle Hypertonie, bei 4 Patienten wurde eine Hypercholesterinämie behandelt, 19 Patienten waren Raucher.

Die der terminalen Niereninsuffizienz zugrundeliegenden Erkrankungen und die Anzahl der betroffenen Patienten sind in Tab. 6 dargestellt.

Fokal Segmentale Glomerulosklerose	4
Hypoplastische Nieren	4
Hämolytisch urämisches Syndrom	4
Obstruktive Uropathie	4
Schönlein Henoch Glomerulonephritis	3
Schrumpfnieren	3
Nephronophthise	2
Senior Løken Syndrom	2
Alport Syndrom	2
Nephrotisches Syndrom	2
Unklare Ursachen	2
Wegener Glomerulonephritis	1
Antibasalmembrannephritis	1
p-ANCA positive Polyarteriitis	1
Membranöse Glomerulonephritis	1
Amyloidose	1
Polyzystische Nierendegeneration	1
Wilmstumor	1
Xanthogranulomatöse Pyelonephritis	1

Tab. 6 Der terminalen Niereninsuffizienz zugrundeliegende Erkrankungen und Anzahl der betroffenen Patienten (n=40)

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 9 Patienten in Dialysebehandlung und 31 Patienten transplantiert. Hiervon waren 6 Patienten ausschließlich mit Hämodialyse, 2 Patienten waren ausschließlich mit Peritonealdialyse und 1 Patient war mit Hämodialyse und Peritonealdialyse behandelt worden.

Von den 31 transplantierten Patienten waren 4 Patienten zum zweiten Mal transplantiert worden. Bei 2 Patienten war bereits eine dritte Transplantation durchgeführt worden. Ein Patient wurde präemptiv nierentransplantiert, alle anderen transplantierten Patienten hatten eine Behandlungsphase mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse hinter sich.

Eine Zusammenstellung der ermittelten patientenbezogenen Daten und Laborwerte mit Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen findet sich in Tab. 7 und Tab. 8.

	Patienten gesamt (n=40)	Dialyse- Patienten (n=9)	Transplantierte Patienten (n=31)	Kontrollen (n=40)
Alter (Jahre)	23.57 ± 5.5*	24.7 ± 5	23.2 ± 5.7	27.1 ± 3.5
Geschlecht (m/f)	22/18	6/3	16/15	17/23
Größe (cm) Männer	167.3 ± 10.1*	170.5 ± 12.7	166.5 ± 9.4	184 ± 7.5
Größe (cm) Frauen	158.8 ± 8.8*	155.6 ± 7.7	159.6 ± 9.3	167.5 ± 5.5
Gewicht (kg)	58.7 ± 13.8*	56 ± 10.2	59.5 ± 14.7	67.9 ± 12.2
Körperoberfläche (m ²)	1.63 ± 0.2*	1.6 ± 0.2	1.63 ± 0.2	1.81 ± 0.2
BMI (kg/cm ²)	22.1 ± 4*	20.6 ± 2.7	22.5 ± 4.2	22.2 ± 2.3
Systolischer BD (mmHg)	131 ± 15.5*	139 ± 21.2	129 ± 13	118 ± 11.9
Diastolischer BD (mmHg)	80 ± 13.1*	90 ± 15.2	77 ± 11.1	70 ± 8.3
Alter bei terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (Jahre)	11.5 ± 4	11.9 ± 2.9	11.4 ± 4.3	
Dauer der ESRD (Jahre)	12.1 ± 5.2	14.1 ± 4.5	11.6 ± 5.4	
kumulative Zeit der Hämodialyse (Jahre)	3.5 ± 4.1 (n=26)	5.3 ± 3.7 (n=8)	2.7 ± 4.1 (n=18)	
kumulative Zeit der Peritonealdialyse (Jahre)	1.3 ± 1.4 (n=20)	1.5 ± 0.8 (n=3)	1.3 ± 1.5 (n=17)	
kumulative Zeit der Gesamtdialyse (Jahre)	2.9 ± 3.5	5.2 ± 3.4	2.2 ± 3.3	
kumulative Zeit der Transplantatfunktion (Jahre)	9.2 ± 4.3	8.9 ± 3.3	9.3 ± 4.6	

Tab. 7 Anamnestische und klinische Daten der Studienpatienten gesamt, gruppiert nach Dialyse- und transplantierten Patienten, sowie der gesunden Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)

*: signifikanter Unterschied von $p < 0,01$ zu den Kontrollen

Zusammenfassend fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe im Alter, Größe, Gewicht, BMI, KOF und systolischem und diastolischem Blutdruck (Tab. 7), sowie den Triglyzeriden, HDL-Cholesterin, Albumin, oxLDL, CRP, Homocystein (tHcy), PTH und der konjugierten Diene in der VLDL und LDL-Fraktion.

	Patienten gesamt (n=40)	Dialyse- Patienten (n=9)	Transplantierte Patienten (n=31)	Kontrollen (n=40)
PTH (pg/ml)	155 ± 256.3 ^b	358 ± 487.7	95.7 ± 77.3	36.7 ± 14.4
Kalzium (mmol/l)	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.4	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.1
Phosphat (mmol/l)	1.3 ± 0.6	1.8 ± 0.9	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.2
Kalzium-Phosphat Produkt	3.1 ± 1.3	4.4 ± 2.1	2.7 ± 0.5	3 ± 0.5
Albumin (g/dl)	4.3 ± 0.4 ^a	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.5 ± 0.3
Triglyzeride (mg/dl)	182 ± 188.2 ^b	177.6 ± 62.4	183 ± 212.1	98.6 ± 45.2
Cholesterin (mg/dl)	187.8 ± 43.6	169.1 ± 36.4	193.2 ± 44.5	174.5 ± 35.4
HDL -Cholesterin (mg/dl)	53.3 ± 16 ^a	44.2 ± 12.9	56.1 ± 15.9	62.2 ± 16.2
LDL -Cholesterin (mg/dl)	109.4 ± 28.5	98.3 ± 33.6	112.8 ± 26.6	100.8 ± 25.2
konjugierte Diene im VLDL-Bereich (µM)	16.8 ± 6.8 ^b	18.3 ± 4.3	16.4 ± 7.4	12.7 ± 4.2
konjugierte Diene im LDL-Bereich (µM)	18 ± 6 ^b	15.9 ± 6.4	18.6 ± 5.8	14.6 ± 4.2
Ox LDL (U/l)	57.4 ± 20.2 ^b	51.9 ± 15.6	59 ± 21.3	41.5 ± 15.7
Lp(a) (mg/dl)	23.6 ± 24.8	17.5 ± 13.4	25.5 ± 27.3	18.1 ± 22.4
Apo A-I (mg/dl)	147.2 ± 26.2	136.8 ± 24.2	150.3 ± 26.4	158.6 ± 33.8
CRP (mg/dl)	16.8 ± 6.8 ^b	18.3 ± 4.3	16.4 ± 7.4	0.1 ± 0.2
tHcy (µmol/l)	22.2 ± 14.6 ^b	29.4 ± 25.1	20.2 ± 9.5	11.9 ± 5.2

Tab. 8 Laborergebnisse der Studienpatienten gesamt, gruppiert nach Dialyse- und transplantierten Patienten, sowie der gesunden Kontrollgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung)

a: Signifikanter Unterschied p<0.05 zu den Kontrollen

b: Signifikanter Unterschied p<0.01 zu den Kontrollen

4.2. Medikamente

Die kumulativ verschriebenen Mengen der kalziumhaltigen Phosphatbinder, Vitamin D- Präparate und der immunsuppressiven Medikamente sind als Gesamtübersicht in Tab. 9 dargestellt.

Auf die jeweiligen Medikamentengruppen wird in den folgenden Abschnitten eingegangen.

	Patienten gesamt (n=40)	Dialyse- Patienten (n=9)	Transplantierte Patienten (n=31)
Kumulativ verschriebene Menge an kalziumhaltigen Phosphatbindern (kg)	4.0 ± 6.5	10.2 ± 11	2.2 ± 2.7
Kumulativ verschriebene Menge an kalziumhaltigen Phosphatbindern pro Therapiejahr (kg/Jahr)	0.8 ± 0.6	1.0 ± 0.5	0.8 ± 0.7
Kumulativ verschriebene Menge an Kalzium (kg)	1.4 ± 2.3	3.4 ± 4	0.8 ± 1
Kumulativ verschriebene Menge an Kalzium pro Therapiejahr (kg/Jahr)	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2
Calcitriol (µg)	374 ± 394	602 ± 416	307 ± 368
Calcitriol pro Therapiejahr (µg/Jahr)	130 ± 53	142 ± 62	127 ± 50
Alfacalcidol (µg)	9.9 ± 38.8	25.6 ± 77	5.3 ± 17
Alfacalcidol pro Therapiejahr (µg/Jahr)	92 ± 0.6	93 (n=1)	91.3 (n=3)
Aktive Vitamin D-Metaboliten (Calcitriol + Alfacalcidol) (µg)	383.6 ± 392.6	627.3 ± 397	312.8 ± 368
Aktive Vitamin D-Metaboliten pro Therapiejahr (µg/Jahr)	128.8 ± 52.2	141.8 ± 62	124.4 ± 49
Cholecalciferol (*10E6 I.E.)	12.9 ± 32.2	13.2 ± 21.5	12.8 ± 34.9
Cholecalciferol pro Therapiejahr (*10E6I.E./Jahr)	2.1 ± 2.3	2.1 ± 2.1	2.1 ± 2.5
Glukokortikosteroide (g)	349.9 ± 1582.4	151.4 ± 103.4	407.5 ± 1799.2
Glukokortikosteroide pro Therapiejahr (g/Jahr)	25.5 ± 74.6	17.8 ± 9.5	27.7 ± 84,8
Cyclosporin A (g)	444.6 ± 424.6	529.8 ± 382.7	419.9 ± 438.7
Cyclosporin A pro Therapiejahr (g/Jahr)	95.8 ± 39.3	101.8 ± 35.9	93.8 ± 41

Tab. 9 Kumulativ verschriebenen Medikamentenmengen der Studienpatienten gesamt, gruppiert nach Dialyse- und transplantierten Patienten (Mittelwerte ± Standardabweichung)

4.2.1. Phosphatbinder

Phosphatbinder wurden in der Charité, d.h. in der ehemaligen DDR, zu Beginn der 80 er Jahre eingeführt (S.Devaux, persönliche Mitteilung). Patienten, die ab 1980 terminal niereninsuffizient geworden waren, wurden mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern behandelt, die als Pulver, Gel, Tabletten und bei einigen Kindern als Kekse verabreicht wurden. Aufgrund dieser verschiedensten Einnahmearten

konnten wir keine quantitative Berechnung des aufgenommenen Aluminiums für diese Zeit vornehmen.

Ab 1982 rückten dann die kalziumhaltigen Phosphatbinder immer mehr in den Vordergrund. Aufgrund des gehäuften Auftretens von Enzephalopathien und Osteomalazien bei Kindern unter Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern wurden ab 1985 keine aluminiumhaltigen Phosphatbinder mehr verabreicht [46].

Kalziumhaltige Phosphatbinder

Von den 40 Patienten wurden 39 Patienten (97,5%) mit 9 verschiedenen kalziumhaltigen Phosphatbindern behandelt.

Als Präparate kamen Calcium carbonicum Granulat[®], Calciumacetat nefro[®], Calciumcarbonat Kautabletten[®], CalciGry[®], Calcipot[®], Calcium 500[®], Calcium Verla[®], Calcium beta[®] und Calcium effervescent zum Einsatz.

Fasst man die einzelnen Präparate nach ihren Wirkstoffen zusammen, ergibt dies eine überwiegende Behandlung der Patienten mit Calciumcarbonat über den Beobachtungszeitraum. Ca. 59% der Gesamtmenge an kalziumhaltigen Phosphatbindern wurde als Calciumcarbonat, 33 % als Calciumacetat und 9% als Kombinationspräparat Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat eingenommen.

Insgesamt erhielten über den gesamten Beobachtungszeitraum 34 Patienten (85%) Calciumcarbonat, 19 Patienten (48%) Calciumacetat und nur 6 Patienten (15%) bekamen Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat.

Hiervon erhielten 17 Patienten ausschließlich Calciumcarbonat. 15 Patienten erhielten Calciumcarbonat und Calciumacetat, 1 Patient Calciumcarbonat und Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat. 2 Patienten bekamen ausschließlich Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat, 1 Patient ausschließlich Calciumacetat, 2 Patienten Calciumacetat und Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat und 1 Patient alle drei Wirkstoffe im gesamten Beobachtungszeitraum.

Die kumulativ verschriebene Menge (Gesamteinnahme) für jeden Patienten aller kalziumhaltigen Phosphatbinder, die Mengen der einzelnen Wirkstoffe und die Summe des Kalziumgehalts der einzelnen Wirkstoffe und die entsprechenden Behandlungszeiten sind in Tab. 10 dargestellt.

Studien-Nr.	Calciumhydrogenphosphat/ Calciumcitrat (n=6)			Calciumacetat (n=19)			Calciumcarbonat (n=34)			Kalziumgehalt (n=39)	
	Präparat [kg]	Kalzium- menge [kg]	Behand- lungs- dauer [Tage]	Präparat [kg]	Kalzium- menge [kg]	Behand- lungs- dauer [Tage]	Präparat [kg]	Kalzium- menge [kg]	Behand- lungs- dauer [Tage]	Phosphat- binder gesamt [kg]	Behand- lungs- dauer gesamt [Tage]
1-01	0	0	0	0	0	0	0,510	0,204	173	0,204	173
1-02	0	0	0	1,565	0,396	349	4,105	1,642	1204	2,038	1553
1-03	0	0	0	0	0	0	3,821	1,528	2272	1,528	2272
1-05	0	0	0	0	0	0	0,590	0,236	444	0,236	444
1-06	0	0	0	0,339	0,086	377	2,216	0,886	1385	0,972	1762
1-07	4,287	0,925	3969	7,529	1,908	3006	0	0	0	2,832	6975
1-08	0,077	0,017	142	0	0	0	0	0	0	0,017	142
1-09	0	0	0	0,656	0,166	475	0,063	0,025	41	0,191	516
1-10	0	0	0	0,071	0,018	188	0,683	0,273	743	0,291	931
1-11	0	0	0	0	0	0	0,260	0,104	90	0,104	90
1-12	0	0	0	5,238	1,327	683	0,242	0,097	99	1,424	782
1-13	0	0	0	0	0	0	0,648	0,259	722	0,259	722
1-14	0	0	0	0,003	0,001	344	1,725	0,690	896	0,691	1240
1-15	0	0	0	0,206	0,052	137	0,440	0,176	587	0,228	724
1-16	4,355	0,939	4032	0,771	0,195	791	0,086	0,034	32	1,169	4855
1-17	0	0	0	0	0	0	0,799	0,320	286	0,320	286
1-18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000	0
1-20	0	0	0	0	0	0	0,294	0,118	201	0,118	201
1-21	0	0	0	0	0	0	1,739	0,696	888	0,696	888
1-22	0	0	0	0,512	0,130	125	9,592	3,837	5782	3,966	5907
1-23	0	0	0	0	0	0	0,674	0,270	186	0,270	186
1-24	0	0	0	0	0	0	0,083	0,033	56	0,033	56
1-25	0	0	0	4,635	1,175	1061	29,703	11,881	5639	13,056	6700
1-26	0	0	0	11,152	2,826	2735	7,820	3,128	1782	5,954	4517
1-27	0	0	0	1,650	0,418	1188	1,102	0,441	515	0,859	1703
1-28	0	0	0	0,006	0,002	2	2,225	0,890	2967	0,892	2969
1-29	0	0	0	0	0	0	0,119	0,048	106	0,048	106
1-30	0	0	0	0,109	0,028	172	0	0	0	0,028	172
1-31	0	0	0	0	0	0	0,899	0,360	304	0,360	304
1-32	0	0	0	0	0	0	0,472	0,189	284	0,189	284
1-33	0	0	0	0	0	0	5,490	2,196	3510	2,196	3510
1-34	0	0	0	0	0	0	1,579	0,632	929	0,632	929
1-35	0	0	0	0	0	0	7,533	3,013	886	3,013	886
1-36	0	0	0	0	0	0	6,225	2,490	1445	2,490	1445
1-37	0	0	0	0,021	0,005	14	1,047	0,419	349	0,424	363
1-38	0,205	0,044	285	0	0	0	1,395	0,558	874	0,602	1159
1-39	0	0	0	0,118	0,030	196	0,480	0,192	160	0,222	356
1-40	3,110	0,671	2880	3,606	0,914	1153	0	0	0	1,585	4033
1-41	0	0	0	9,219	2,336	2530	3,966	1,586	596	3,922	3126
1-42	1,232	0,266	666	0	0	0	0	0	0	0,266	666

Tab. 10 Kalziumhaltige Phosphatbinder, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungszeiten für jeden Patienten

Die daraus berechnete mittlere kumulativ verschriebene Gesamtkalziummenge aller Phosphatbinder, die kumulativ aufgenommene Gesamtmenge und Kalziummenge durch die verschiedenen Wirkstoffgruppen und die mittleren jeweiligen Behandlungszeiten sind in Tab. 11 übersichtlich dargestellt.

Wirkstoff	Menge (kg)	Behandlungsdauer (Jahre)
Gesamtkalziummenge aus allen Phosphatbindern (n=39)	1,4 ± 2,3	4,4 ± 5,2
Calciumacetat (n=19)	1,2 ± 2,7	1,1 ± 2,1
Kalziumgehalt	0,3 ± 0,7	
Calciumcarbonat (n=34)	2,1 ± 4,4	2,3 ± 3,6
Kalziumgehalt	0,9 ± 1,8	
Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat (n=6)	0,3 ± 1,1	0,8 ± 2,7
Kalziumgehalt	0,1 ± 0,2	

Tab. 11 Kalziumhaltige Phosphatbinder gesamt und die einzelnen Wirkstoffgruppen, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge, Kalziumgehalt und Behandlungsdauer (Mittelwert ± Standardabweichung)

Aluminiumhaltige Phosphatbinder

Von den 40 Patienten erhielten 11 Patienten (28 %) aluminiumhaltige Phosphatbinder. Dies waren vor allem Patienten, die vor 1980 terminal niereninsuffizient geworden waren. Im Beobachtungszeitraum erhielten 10 Patienten kalziumhaltige und aluminiumhaltige Phosphatbinder und 1 Patient ausschließlich aluminiumhaltige Phosphatbinder (Tab. 12).

Die mittlere Behandlungszeit mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern betrug $3,6 \pm 4,4$ Jahre. Dies ergab einen Therapieanteil mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern von 29% an der Gesamttherapiezeit mit Phosphatbindern dieser Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (n=40) entsprach die Behandlungsdauer mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern 18% der Gesamttherapiezeit.

Studien Nr.	Behandlungsdauer mit kalziumhaltigen Phosphatbindern	Anteil an der gesamten Behandlungszeit mit Phosphatbindern	Behandlungsdauer mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern	Anteil an der gesamten Behandlungszeit mit Phosphatbindern
	[Jahre]	[Prozent]	[Jahre]	[Prozent]
1-02	4,25	99,55	0,02	0,45
1-06	4,83	52,87	4,30	47,13
1-07	19,11	92,88	1,47	7,12
1-16	13,30	97,16	0,39	2,84
1-18	0	0,00	2,90	100,00
1-25	18,36	90,17	2,00	9,83
1-26	12,38	97,48	0,32	2,52
1-27	4,67	25,44	13,67	74,56
1-37	0,99	26,99	2,69	73,01
1-40	11,05	52,07	10,17	47,93
1-41	8,56	84,78	1,54	15,22

Tab. 12 Behandlungsdauer in Jahren mit aluminiumhaltigen und kalziumhaltigen Phosphatbindern und prozentualer Anteil an der Gesamtbehandlungsdauer mit Phosphatbindern

4.2.2. Vitamin D

Aktives Vitamin D

Von den 40 Patienten wurden 36 Patienten (90%) mit den metabolisch aktiven Wirkstoffen Calcitriol bzw. Alfacalcidol im Beobachtungszeitraum behandelt. Als Präparate kamen Rocaltrol[®], Bondiol[®] und EinsAlpha[®] zum Einsatz.

97 % der Gesamtmenge an aktivem Vitamin D wurde durch Calcitriol und 3% durch Alfacalcidol eingenommen.

Von den 36 Patienten, die mit einem aktiven Wirkstoff des Vitamin D₃ behandelt wurden, erhielten 35 Patienten Calcitriol (97%) und 4 Patienten Alfacalcidol (11%).

Hierbei erhielten 32 Patienten ausschließlich Calcitriol, 1 Patient ausschließlich Alfacalcidol und 3 Patienten beide Wirkstoffe im Beobachtungszeitraum.

Die kumulativ verschriebenen Mengen und die entsprechenden Behandlungszeiten mit Vitamin D-Präparaten sind für jeden Patienten in Tab. 13 dargestellt.

Studien-Nr.	Calcitriol (1,25(OH)2D3) (n=35)		Alfacalcidol (1alpha(OH)D3) (n=4)		Cholecalciferol (D3) (n=29)	
	Präparat [µg]	Behandlungsdauer [Tage]	Präparat [µg]	Behandlungsdauer [Tage]	Präparat [Mio. I.E.]	Behandlungsdauer [Tage]
1-01	121,25	478	0	0	0,042	31
1-02	1073,50	2264	0	0	0,017	31
1-03	691,50	2087	0	0	0,404	236
1-05	529,38	2019	37,50	150	8,334	2778
1-06	534,50	1859	0	0	11,428	4864
1-07	254,30	1991	0	0	51,550	4335
1-08	49,50	151	0	0	15,695	1456
1-09	408,00	826	59,20	237	0,682	918
1-10	67,00	268	0	0	0,509	529
1-11	539,75	1243	0	0	0	0
1-12	300,50	680	0	0	0,941	206
1-13	528,10	2735	0	0	33,391	2268
1-14	1155,00	2296	0	0	5,977	2465
1-15	442,18	753	0	0	0	0
1-16	311,75	1187	0	0	0,040	49
1-17	85,50	389	0	0	1,223	482
1-18	0	0	0	0	5,499	2034
1-20	58,00	206	0	0	0	0
1-21	569,00	1663	0	0	0	0
1-22	466,50	1065	0	0	8,457	4932
1-23	63,50	186	0	0	0	0
1-24	342,38	739	0	0	0	0
1-25	1039,00	1757	0	0	50,066	3992
1-26	387,42	622	0	0	2,215	2502
1-27	1868,85	4217	0	0	5,873	5360
1-28	0	0	68,50	274	1,211	439
1-29	39,00	106	0	0	0	0
1-30	0	0	0	0	0,302	140
1-31	68,00	276	0	0	0	0
1-32	167,02	253	0	0	0	0
1-33	551,25	1606	0	0	9,618	3206
1-34	538,50	929	0	0	0,000	0
1-35	335,55	1299	0	0	3,205	1772
1-36	0,00	0	0	0	16,536	2007
1-37	291,00	1164	0	0	0	0
1-38	39,42	596	0	0	9,720	874
1-39	3,75	15	0	0	0,531	177
1-40	785,00	3140	0	0	83,651	3564
1-41	242,50	970	230,12	908	7,740	589
1-42	0	0	0	0	180,344	8362

Tab. 13 Vitamin D-Präparate, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungszeiten für jeden Patienten

Die berechnete mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge an aktiven Vitamin D-Metaboliten, mittlere Menge der einzelnen Metaboliten und die mittlere Behandlungsdauer sind in Tab. 14 zusammengefasst.

Wirkstoff	Menge (µg)	Behandlungsdauer (Jahre)
Gesamtmenge an aktiven Vitamin D-Metaboliten (n=36)	383,6 ± 392,6	3 ± 2,7
Calcitriol (n=35)	373,7 ± 393,8	2,9 ± 2,7
Alfacalcidol (n=4)	9,9 ± 38,8	0,1 ± 0,4

Tab. 14 Vitamin D-Metabolite, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge und Behandlungsdauer (Mittelwert ± Standardabweichung)

Cholecalciferol

Mit Cholecalciferol wurden 29 der 40 Patienten (73%) behandelt. Hier kamen die Präparate Dekristol[®], Vigantoletten[®], Calcium effervescent[®] und Calcigen[®], Fluoretten[®] zum Einsatz.

Die kumulativ verschriebenen Mengen und die entsprechenden Behandlungszeiten mit Cholecalciferol sind für jeden Patienten in Tab. 13 dargestellt.

Nur 4 Patienten erhielten ausschließlich Cholecalciferol. 21 Patienten bekamen Cholecalciferol und Calcitriol, 1 Patient erhielt Cholecalciferol und Alfacalcidol und 3 Patienten erhielten alle 3 Wirkstoffe im Beobachtungszeitraum.

Die ermittelte mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge an Cholecalciferol und die mittlere Behandlungsdauer der Patienten zeigt Tab. 15.

Wirkstoff	Menge (Mio I.E.)	Behandlungsdauer (Jahre)
Cholecalciferol (n=29)	12,9 ± 32,2	4,2 ± 5,4

Tab. 15 Cholecalciferol, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge und Behandlungsdauer (Mittelwert ± Standardabweichung)

4.2.3. Glukokortikosteroide

Alle 40 Patienten erhielten Glukokortikosteroide im Beobachtungszeitraum. Als Präparate kamen Methylprednisolon[®], Urbason[®], Urbason solubile[®], Prednisolon[®],

Decortin H[®], Predni[®], Predni H[®], Prenisolut[®], Solu Decortin H[®], Calcort[®] zum Einsatz.

88% der verabreichten Gesamtmenge an Glukokortikosteroiden wurde als Prednisolon, 10% als Methylprednisolon und nur 2% als Deflazacort verabreicht. Von 40 Patienten wurden 37 Patienten (93%) mit Prednisolon, 35 Patienten (88%) mit Methylprednisolon und nur 7 Patienten (18%) mit Deflazacort behandelt.

Davon erhielten nur 4 Patienten ausschließlich Prednisolon, 26 Patienten Prednisolon und Methylprednisolon, 1 Patienten erhielt Prednisolon und Deflazacort. 3 Patienten bekamen ausschließlich Methylprednisolon und 6 Patienten erhielten alle 3 Wirkstoffe. Kein Patient wurde ausschließlich mit Deflazacort behandelt.

Um die einzelnen Kortisonpräparate vergleichen zu können, berechneten wir von jedem Präparat die Hydrocortison - äquivalente Dosis.

Die berechnete mittlere kumulativ verschriebene Hydrocortison - äquivalente Gesamtdosis, die Gesamtmenge der einzelnen Wirkstoffe und die Behandlungszeiten sind in Tab. 16 dargestellt.

Wirkstoff	Menge (g)	Behandlungsdauer (Jahre)
Gesamtmenge an Glukokortikosteroiden (Hydrocortisonäquivalente Dosis) (n=40)	349,9 ± 1582,3	8,8 ± 4,6
Prednisolon (n=37)	75,3 ± 387,7	6,4 ± 5
Methylprednisolon (n=35)	8 ± 12,5	1,8 ± 3,8
Deflazacort (n=7)	1,8 ± 5,3	0,7 ± 2

Tab. 16 Glukokortikosteroide, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge und Behandlungsdauer (Mittelwert ± Standardabweichung)

Die kumulativ verschriebenen Mengen und die entsprechenden Behandlungszeiten mit Glukokortikosteroiden für jeden Patienten sind in Tab. 17 dargestellt.

Studien-Nr.	Deflazacort (n=7)		Prednisolon (n=37)		Methylprednisolon (n=35)		Glukokortikosteroide Gesamt (n=40)	
	Präparat [g]	Behand- lungsdauer [Tage]	Präparat [g]	Behand- lungsdauer [Tage]	Präparat [g]	Behand- lungsdauer [Tage]	Summe der Äquivalenz- dosen [g]	Behand- lungsdauer [Tage]
1-01	0	0	11,116	2056	0,130	2	47,514	2058
1-02	12,026	723	21,712	1669	0,433	30	157,974	2422
1-03	0	0	10,326	3329	0,131	10	47,954	3339
1-05	0	0	0,355	28	0,347	3276	126,715	3304
1-06	19,236	3088	24,868	284	0,286	4	104,423	3376
1-07	0	0	57,375	4405	0,652	143	238,175	4548
1-08	0	0	22,640	5946	0	0	90,558	5946
1-09	0	0	10,521	1833	0,123	2	44,884	1835
1-10	0	0	16,135	3045	0,201	4	73,340	3049
1-11	0	0	8,298	1143	0,099	1	36,193	1144
1-12	0	0	21,377	3491	0,363	40	132,756	3531
1-13	0	0	14,375	3808	0,189	42	69,000	3850
1-14	0	0	2,147	607	0,036	18	13,031	625
1-15	0	0	18,909	3544	0,228	7	83,136	3551
1-16	0	0	22,310	3311	0,250	2	91,340	3313
1-17	3,003	1001	7,568	1594	0,097	3	35,472	2598
1-18	0	0	12,580	3713	0	0	51,720	3713
1-20	0	0	9,873	3616	0,121	5	44,292	3621
1-21	0	0	19,817	2076	0,285	15	104,166	2091
1-22	0	0	0	0	0,040	80	14,790	80
1-23	0	0	10,999	1932	0	0	43,996	1932
1-24	15,803	2034	21,537	106	0,322	19	117,596	2159
1-25	0	0	19,545	2675	0,352	1616	128,550	4291
1-26	0	0	0	0	0,422	2660	153,970	2660
1-27	21,264	2939	35,504	640	0,456	9	166,517	3588
1-28	0	0	6,335	319	0,221	1116	80,595	1435
1-29	0	0	14,333	2607	0,159	1	57,932	2608
1-30	0	0	18,276	4339	0	0	73,104	4339
1-31	0,072	10	12,969	2594	0	0	51,878	2604
1-32	0	0	17,740	3835	0,227	6	82,808	3841
1-33	0	0	14,328	3096	0,298	1537	109,027	4633
1-34	0,528	44	6,352	697	0,186	12	67,908	753
1-35	0	0	0	0	0,248	2777	90,515	2777
1-36	0	0	4,085	253	0,264	4588	96,530	4841
1-37	0	0	2,873	467	0,038	1	13,991	468
1-38	0	0	34,691	6175	0,414	40	151,090	6215
1-39	0	0	23,120	3349	0,997	266	364,288	3615
1-40	0	0	64,658	7137	0,783	26	286,100	7163
1-41	0	0	12,248	1665	0,424	1563	154,845	3228
1-42	0	0	2464,808	1739	27,645	5937	10097,485	7676

Tab. 17 Glukokortikosteroide, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungszeiten für jeden Patienten

4.2.4. Cyclosporin A

Von 40 Patienten wurden 32 Patienten (80%) mit Cyclosporin A behandelt. Als Präparate wurden Sandimmun® und Sandimmun optoral® eingesetzt

Die ermittelte mittlere kumulative Gesamtmenge an Cyclosporin A und die mittlere Behandlungsdauer zeigt Tab. 18.

Wirkstoff	Menge (g)	Behandlungsdauer (Jahre)
Cyclosporin A (n=32)	444,6 ± 424,6	5,5 ± 5,2

Tab. 18 Cyclosporin A, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge und Behandlungsdauer (Mittelwert ± Standardabweichung)

Die kumulativ verschriebenen Mengen und die entsprechenden Behandlungszeiten mit Cyclosporin A für jeden Patienten sind in Tab. 19 dargestellt.

Studien-Nr.	Cyclosporin A (n=32)	
	Präparat	Behandlungsdauer
	[g]	[Jahre]
1-01	671,45	5,88
1-02	275,08	2,29
1-03	630,05	11,45
1-05	1061,41	12,19
1-06	333,18	3,15
1-07	0	0
1-08	631,48	13,48
1-09	521,50	5,30
1-10	681,45	7,18
1-11	0	0
1-12	768,49	8,64
1-13	930,30	10,61
1-14	1024,21	11,36
1-15	0	0
1-16	111,95	1,22
1-17	628,30	10,51
1-18	845,16	12,07
1-20	874,11	9,91
1-21	81,05	0,69
1-22	21,85	0,22
1-23	20,98	0,20
1-24	0	0
1-25	395,91	7,42
1-26	473,36	3,01
1-27	81,38	0,44
1-28	152,45	2,45
1-29	4,80	0,05
1-30	740,45	11,78
1-31	0	0
1-32	630,73	5,39
1-33	655,24	8,96
1-34	0	0
1-35	7,34	0,03
1-36	751,96	13,25
1-37	0	0
1-38	1756,63	16,99
1-39	997,16	10,64
1-40	134,76	4,57
1-41	891,59	7,05
1-42	0	0

Tab. 19 Cyclosporin A, kumulativ verschriebene Mengen und die Behandlungszeiten für jeden Patienten

4.3. Vergleich Dialyse- und transplantierte Patienten

Es erfolgte unsererseits eine Untergruppierung der Patienten nach Art der Nierenersatztherapie zum Zeitpunkt der Datenerfassung. Einerseits in die Gruppe der Patienten, die sich in Dialysebehandlung befanden und andererseits in die Gruppe der transplantierten Patienten. Diese beiden Gruppen wurden in den folgenden Abschnitten getrennt betrachtet und ausgewertet.

Aufgrund der ungleich großen Gruppen - Dialysepatienten (n=31), transplantierten Patienten (n=9) - erfolgt ein Vergleich der Mittelwerte der eingenommenen Medikamentenmengen an kalziumhaltigen Phosphatbindern, Vitamin D-Präparaten und Immunsuppressiva in den folgenden Abschnitten durch die prozentuale Darstellung.

Zusammenfassend ergibt sich in den folgenden Abschnitten im Vergleich zwischen der Gruppe der transplantierten Patienten zu den Dialysepatienten eine nur halb so lange Behandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern, eine insgesamt deutlich höhere mittlere kumulativ verschriebene Menge an Glukokortikosteroiden bei längeren Behandlungszeiten. Eine deutlich geringere mittlere kumulativ verschriebene Menge an kalziumhaltigen Phosphatbindern, aktiven Vitamin D-Analoga und Cyclosporin mit entsprechend kürzeren Behandlungszeiten. Die verschriebene kumulative Menge an Cholecalciferol und die Behandlungszeiten unterschieden sich kaum.

4.3.1. Phosphatbinder

Aluminiumhaltige Phosphatbinder

Die mittlere Behandlungsdauer mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern betrug $1,9 \pm 2,2$ Jahre für die Dialysepatienten (n=3), sowie $4,2 \pm 4,9$ Jahre für die transplantierten Patienten (n=8). Die Dialysepatienten wurden nur halb so lang mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern behandelt.

Kalziumhaltige Phosphatbinder

Die mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge an Kalzium aus allen Phosphatbindern und den einzelnen Wirkstoffgruppen, die Gesamtmenge der Wirkstoffgruppen, sowie die Behandlungsdauern im Vergleich zwischen Dialysepatienten und transplantierten Patienten und deren prozentualer Vergleich sind in Tab. 20 dargestellt.

Wirkstoff	Transplantierte Patienten (n=31)	Dialysepatienten (n=9)	Anteil der transplantierten Patienten an der Therapiemenge bzw. -dauer der Dialysepatienten (Prozent)
Gesamtmenge an Kalzium aus allen Phosphatbindern, kg	0,8 ± 0,9	3,4 ± 4	24
Behandlungsdauer, Jahre	3,2 ± 4,1	8,4 ± 6,8	38
Calciumacetat, kg	0,4 ± 1,1	3,8 ± 4,5	11
Kalziumgehalt, kg	0,1 ± 0,3	1 ± 1,1	10
Behandlungsdauer, Jahre	0,5 ± 0,9	3,1 ± 3,5	16
Calciumcarbonat, kg	1,1 ± 2,1	5,5 ± 8	20
Kalziumgehalt, kg	0,5 ± 0,8	2,2 ± 3,2	23
Behandlungsdauer, Jahre	1,8 ± 3,4	3,8 ± 4,19	47
Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat, kg	0,3 ± 1	0,5 ± 1,4	60
Kalziumgehalt, kg	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,3	100
Behandlungsdauer, Jahre	0,7 ± 2,4	1,2 ± 3,6	29

Tab. 20 Kalziumhaltige Phosphatbinder, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert ± Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten transplantierte Patienten im Mittel deutlich weniger Kalzium insgesamt (24%) bei deutlich kürzerer Behandlungszeit (38%) verglichen mit den Dialysepatienten. Die transplantierten Patienten erhielten im Einzelnen an Calciumacetat nur 11% bei deutlich kürzerer Behandlungsdauer (16%), an Calciumcarbonat 20% bei nur halb so langer Behandlungsdauer (47%) und an Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat 60% der Menge bei deutlich kürzerer Behandlungsdauer (29%) im Vergleich zu den Dialysepatienten.

4.3.2. Vitamin D

Aktive Vitamin D-Metaboliten

Die mittlere verschriebene Gesamtmenge an aktiven Vitamin D-Metaboliten, die der Einzelwirkstoffe und die Behandlungszeiten, verglichen zwischen Dialyse- und transplantierten Patienten sowie der prozentuale Anteil der transplantierten Patienten an aktiven Vitamin D-Metaboliten und Behandlungsdauer sind in Tab. 21 dargestellt.

Wirkstoff	Transplantierte Patienten (n=31)	Dialysepatienten (n=9)	Anteil der transplantierten Patienten an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Dialysepatienten (Prozent)
Gesamtmenge an aktiven Vitamin D-Metaboliten, µg	312,8 ± 367,7	627,3 ± 397,5	50
Behandlungsdauer, Jahre	2,6 ± 2,8	4,4 ± 2,1	59
Calcitriol, µg	307,5 ± 367,9	601,8 ± 415,7	51
Behandlungsdauer, Jahre	2,5 ± 2,8	4,2 ± 2,2	60
Alfacalcidol, µg	5,3 ± 17,1	25,6 ± 76,7	21
Behandlungsdauer, Jahre	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,8	33

Tab. 21 Aktive Vitamin D-Metaboliten, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert ± Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten die transplantierten Patienten im Mittel nur halb soviel der Gesamtmenge an aktiven Vitamin D-Metaboliten (50%) bei kürzerer Behandlungsdauer (59%) verglichen mit den Dialysepatienten. Im Einzelnen entsprach dies an Calcitriol nur 51% der Menge bei kürzerer Behandlungsdauer (60%) und an Alfacalcidol nur 21 % der Menge bei 1/3 kürzerer Behandlungsdauer verglichen mit den Dialysepatienten.

Cholecalciferol

Die mittlere verschriebene Gesamtmenge an Cholecalciferol und die Behandlungszeiten im Vergleich zwischen Dialyse- und transplantierten Patienten sind in Tab. 22 dargestellt.

Wirkstoff	Transplantierte Patienten (n=31)	Dialysepatienten (n=9)	Anteil der transplantierten Patienten an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Dialysepatienten (Prozent)
Gesamtmenge an Cholecalciferol, Mio I.E.	12,8 ± 34,9	13,2 ± 21,5	97
Behandlungsdauer, Jahre	4,1 ± 5,7	4,4 ± 4,8	93

Tab. 22 Cholecalciferol, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert ± Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten die transplantierten Patienten im Mittel ca. gleiche Mengen an Cholecalciferol (97%) und wurden ähnlich lang behandelt (93%) im Vergleich zu den Dialysepatienten.

4.3.3. Glukokortikosteroide

Die mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge der Glukokortikosteroide, die Mengen der einzelnen Wirkstoffe und die entsprechende mittlere Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Dialyse- und transplantierten Patienten sind in Tab. 23 dargestellt.

Wirkstoff	Transplantierte Patienten (n=31)	Dialysepatienten (n=9)	Anteil der transplantierten Patienten an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Dialysepatienten (Prozent)
Gesamtmenge an Glukokortikosteroiden (Hydrocortisonäquivalente Dosis)	407,5 ± 1799,2	151,4 ± 103,4	269
Behandlungsdauer, Jahre	9 ± 4,9	8,2 ± 3,3	109
Prednisolon, g	92,2 ± 440,2	16,9 ± 17,2	545
Behandlungsdauer, Jahre	6,5 ± 5,3	6 ± 3,8	108
Methylprednisolon, g	5,9 ± 9,9	15,5 ± 17,8	38
Behandlungsdauer, Jahre	1,7 ± 4,1	1,9 ± 2,7	90
Deflazacort, g	1,9 ± 5,7	1,3 ± 4,0	146
Behandlungsdauer, Jahre	0,8 ± 2,3	0,2 ± 0,7	400

Tab. 23 Glukokortikosteroide, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert ± Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten transplantierte Patienten verglichen mit den Dialysepatienten deutlich mehr an Glukokortikosteroiden gesamt (269%) bei etwas längerer Behandlungszeit insgesamt (109%). Im Einzelnen erhielten sie im Mittel deutlich höheren Mengen an Prednisolon (545%), bei etwas längerer Behandlungsdauer (109%), mehr an Deflazacort (146%) bei deutlich längerer Behandlungsdauer (400%), und im Mittel weniger an Methylprednisolon (38%) über einen etwas kürzeren Therapiezeitraum (90%).

4.3.4. Cyclosporin A

Die mittlere kumulativ verschriebene Menge an Cyclosporin A, sowie die entsprechenden mittleren Behandlungszeiten im Vergleich zwischen Dialyse- und transplantierten Patienten sind in Tab. 24 dargestellt.

Wirkstoff	Transplantierte Patienten (n=31)	Dialysepatienten (n=9)	Anteil der transplantierten Patienten an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Dialysepatienten (Prozent)
Gesamtmenge an Cyclosporin A, g.	419,9 ± 438,7	529,8 ± 382,7	79
Behandlungsdauer, Jahre	5,3 ± 5,4	6,0 ± 4,6	88

Tab. 24 Cyclosporin A, kumulativ verschriebene Menge und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert ± Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten die transplantierten Patienten im Mittel weniger an Cyclosporin A (79%) bei kürzerer Behandlungsdauer (88%) verglichen mit den Dialysepatienten.

4.4. Vergleich Patienten mit und ohne koronare Verkalkungen

Von 40 Patienten ließen sich bei 33 Patienten keine koronaren Verkalkungen im EBCT nachweisen (Agatston Score 0), bei 3 Patienten lag der Agatston Score zwischen 1 und 10, und nur 4 Patienten (10%) hatten im EBCT koronare

Verkalkungen, die einem Agatston Score >100 (die Spannweite lag zwischen 133 und 2105) entsprachen.

Die patientenbezogenen Daten mit Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Verkalkungen zeigt Tab. 25.

	Patienten mit Verkalkungen (n=4)	Patienten ohne Verkalkungen (n=36)	Mann-Whitney-U Test p=
Alter	31,5 ± 5,1	22,7 ± 4,9	0.012
Dauer der terminalen Niereninsuffizienz (Zeit zwischen erster Dialyse bzw. präemptiver Transplantation und Untersuchungstag)	19,7 ± 6,4	11,3 ± 4,4	0.008
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	97 ± 10	78 ± 12	0.009
Kumulative Dialysezeit [Jahre]	9.5 ± 5.6	2.2 ± 2.4	0.006
Kumulative Hämodialysezeit [Jahre]	9.5 ± 5.6 (n=4)	2.4 ± 2.7 (n=22)	0.010
Kalziumphosphatbindereinnahme [kg]	8.4 ± 5.2	3.5 ± 6.5	0.024
Kalziumphosphatbindereinnahme pro Therapiejahr [kg/Jahr]	0.8 ± 0.5	0.9 ± 0.6	0.019
Absolut durch Medikamente aufgenommene Kalziummenge [kg]	2.3 ± 1.4	1.3 ± 2.4	0.047
Cholecalciferoleinnahme [* 10E6 I.E.]	37.2 ± 37.4	10.2 ± 30.9	0.023
Cholecalciferoleinnahme pro Therapiejahr [* 10E6 I.E./Jahr]	4.7 ± 3.1	1.7 ± 2.0	0.043

Tab. 25 Patientenbezogenen Daten und signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne koronare Verkalkungen

Alle Patienten mit einem Agatston Score >100 waren früher oder aktuell hämodialysiert worden und zeigten signifikante Unterschiede im Alter, der Dauer der terminalen Niereninsuffizienz, sowie Gesamtdialysezeit, Hämodialysejahre und diastolischem Blutdruck (nicht aber systolischem Blutdruck), der kumulativ verschriebenen Menge an kalziumhaltigen Phosphatbindern, der Gesamtkalziumaufnahme und der kumulativ verschriebene Menge an Cholecalciferol.

Bei gezielter Betrachtung der Höhe des Verkalkungsscore und dem Alter der Patienten, der Gesamtdialysezeit und der Dauer der terminalen Niereninsuffizienz zeigte sich zusammenfassend ein deutlicher Anstieg des Agatston Score mit zunehmendem Alter, mit längerer Dialysezeit und steigender Dauer der terminalen Niereninsuffizienz. Um dies zu verdeutlichen erfolgte die grafische Darstellung in den Abb. 8 – 10.

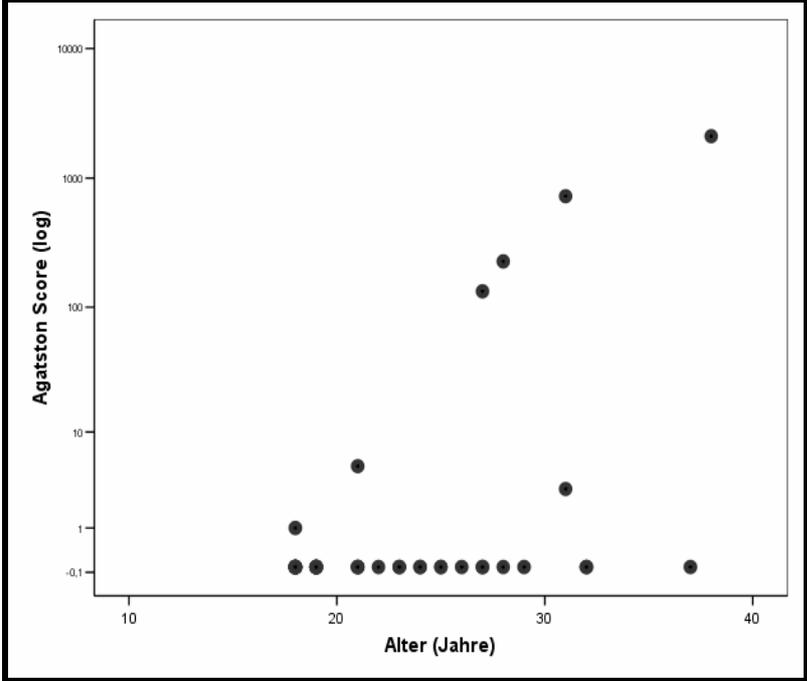


Abb. 8 Verkalkungsscore bezogen auf das Lebensalter (logarithmische Darstellung)

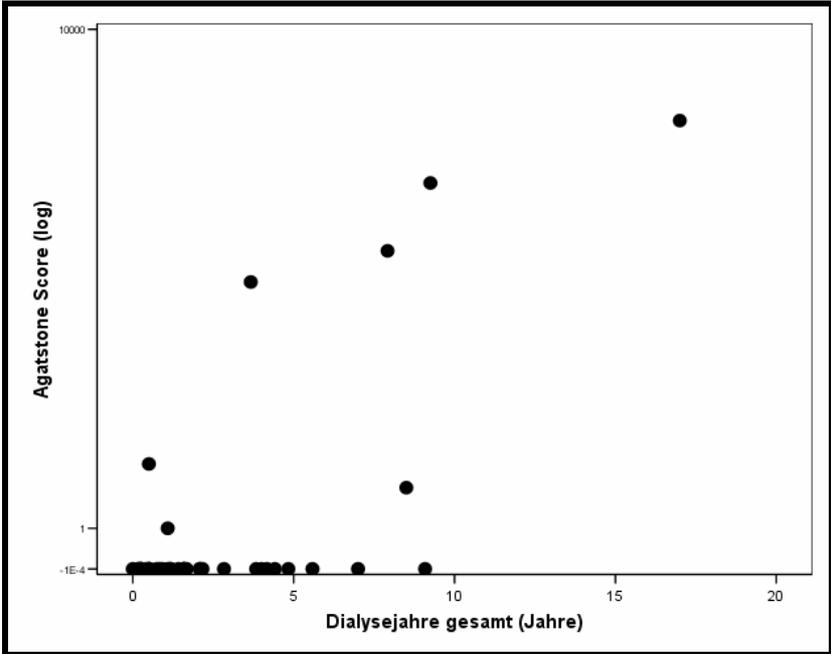


Abb. 9 Verkalkungsscore bezogen auf die Gesamtdialysezeit jedes Patienten (logarithmische Darstellung)

4.4.1. Phosphatbinder

Aluminiumhaltige Phosphatbinder

Die mittlere Behandlungsdauer mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern betrug $4,3 \pm 5$ Jahre für die Patienten mit koronaren Verkalkungen ($n=3$), sowie $3,2 \pm 4,4$ Jahre für die Patienten ohne Verkalkungen ($n=8$). Die Patienten mit koronaren Verkalkungen erhielten im Mittel etwas länger aluminiumhaltige Phosphatbinder als die Patienten ohne koronare Verkalkungen.

Kalziumhaltige Phosphatbinder

Die mittlere kumulative Menge an aufgenommenem Kalzium aus allen Phosphatbindern und den einzelnen kalziumhaltigen Phosphatbinder, sowie die jeweiligen Behandlungszeiten der Patienten mit und ohne Verkalkungen und sind in Tab. 26 dargestellt.

Wirkstoff	Patienten mit Verkalkungen (n=4)	Patienten ohne Verkalkungen (n=36)	Anteil der Patienten mit Verkalkungen an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Patienten ohne Verkalkungen (Prozent)
Gesamtkalziummenge aus allen Phosphatbindern, kg	$2,3 \pm 1,4$	$1,3 \pm 2,4$	177
Behandlungsdauer, Jahre	$10,5 \pm 6,5$	$3,7 \pm 4,7$	284
Calciumacetat, kg	$5,1 \pm 4,1$	$0,8 \pm 2,1$	638
Kalziumgehalt, kg	$1,3 \pm 1,0$	$0,2 \pm 0,5$	650
Behandlungsdauer, Jahre	$4,8 \pm 3,4$	$0,7 \pm 1,4$	686
Calciumcarbonat, kg	$1,4 \pm 1,9$	$2,2 \pm 4,6$	64
Kalziumgehalt, kg	$0,6 \pm 0,8$	$0,9 \pm 1,9$	66
Behandlungsdauer, Jahre	$1 \pm 1,2$	$2,4 \pm 3,8$	42
Calciumhydrogenphosphat / Calciumcitrat, kg	$1,9 \pm 2,2$	$0,2 \pm 0,8$	950
Kalziumgehalt, kg	$0,4 \pm 0,5$	$0,1 \pm 0,2$	400
Behandlungsdauer, Jahre	$4,7 \pm 5,6$	$0,4 \pm 1,9$	1175

Tab. 26 Kalziumhaltige Phosphatbinder, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert \pm Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten die Patienten mit koronaren Verkalkungen im Vergleich zu den Patienten ohne Verkalkungen im Mittel mehr Kalzium durch die kumulativ

verschriebene Menge an Phosphatbindern (177%) bei fast 3-mal längerer Behandlungsdauer (284%). Sie erhielten eine deutlich höhere durchschnittliche Menge an Calciumacetat (638%) mit entsprechender längerer Behandlungsdauer (686%), eine höhere mittlere Menge an Calciumhydrogenphosphat/ Calciumcitrat (950%) bei einer 12-mal längeren Behandlungsdauer (1175%). An Calciumcarbonat erhielten sie deutlich weniger (64%) bei kürzerer Behandlungsdauer (42%).

4.4.2. Vitamin D

Aktive Vitamin D-Metaboliten

Die mittlere aufgenommene Gesamtmenge an aktiven Vitamin D-Metaboliten, die Menge der einzelnen aktiven Vitamin D-Metaboliten und die Behandlungszeiten im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen sind in Tab. 27 dargestellt.

Wirkstoff	Patienten mit Verkalkungen (n=4)	Patienten ohne Verkalkungen (n=36)	Anteil der Patienten mit Verkalkungen an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Patienten ohne Verkalkungen (Prozent)
Gesamtmenge an aktiven Vitamin D-Metaboliten, µg	666,7 ± 391,7	352,1 ± 385,3	189
Gesamtbehandlungsdauer, Jahre	6,4 ± 1,6	2,6 ± 2,6	246
Calcitriol, µg	609,2 ± 443,2	347,5 ± 385,9	175
Behandlungsdauer, Jahre	5,8 ± 2,5	2,6 ± 2,6	223
Alfacalcidol, µg	57,5 ± 115,1	4,6 ± 15,9	1250
Behandlungsdauer, Jahre	0,6 ± 1,2	0,1 ± 0,2	690

Tab. 27 Aktive Vitamin D-Metaboliten, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert ± Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten die Patienten mit koronaren Verkalkungen im Vergleich zu den Patienten ohne Verkalkungen ca. die doppelte kumulativ verschriebene Menge an aktiven Vitamin D-Analoga (189%) bei 2,5-mal längerer Behandlungsdauer(246%). Eine vielfach höhere Menge erhielten sie an Alfacalcidol (1250%) bei deutlich längerer Behandlungsdauer (690%) und eine deutlich höhere Menge an Calcitriol (175%) bei längerer Behandlungszeit (223%).

Cholecalciferol

Die mittlere aufgenommene Gesamtmenge an Cholecalciferol und die Behandlungsdauern im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen sind in Tab. 28 dargestellt.

Wirkstoff	Patienten mit Verkalkungen (n=4)	Patienten ohne Verkalkungen (n=36)	Anteil der Patienten mit Verkalkungen an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Patienten ohne Verkalkungen (Prozent)
Cholecalciferol (Mio.I.E)	37,2 ± 37,5	10,2 ± 30,9	365
Behandlungsdauer (Jahre)	7,5 ± 4,5	3,8 ± 5,5	197

Tab. 28 Cholecalciferol, kumulativ verschriebene Menge und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert ± Standardabweichung, prozentualer Vergleich)

Zusammenfassend erhielten die Patienten mit koronaren Verkalkungen im Vergleich zu den Patienten ohne Verkalkungen eine deutlich höhere Menge an Cholecalciferol (365%) bei einer ca. doppelt so langen Behandlungszeit (197%).

4.4.3. Glukokortikosteroide

Die mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge der Glukokortikosteroide, die Menge der einzelnen Wirkstoffe und die entsprechende mittlere Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen sind in Tab. 29 dargestellt.

Wirkstoff	Patienten mit Verkalkungen (n=4)	Patienten ohne Verkalkungen (n=36)	Anteil der Patienten mit Verkalkungen an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Patienten ohne Verkalkungen (Prozent)
Gesamtmenge an Glukokortikosteroiden (Äquivalenzdosen), g	173 ± 119,7	369,5 ± 1668,8	46
Gesamtbehandlungsdauer, Jahre	10,7 ± 7,5	8,6 ± 4,3	124
Prednisolon, g	34,1 ± 31,59	79,8 ± 408,9	43
Behandlungsdauer, Jahre	9,5 ± 8	6 ± 4,6	158
Methylprednisolon, g	7,3 ± 9,5	8,1 ± 12,9	90
Behandlungsdauer, Jahre	1,2 ± 2,1	1,8 ± 3,9	67
Deflazacort, g	...	2 ± 5,6	0
Behandlungsdauer, Jahre	...	0,8 ± 2,1	0

Tab. 29 Glukokortikosteroide, kumulativ verschriebene Menge und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert + Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten die Patienten mit Verkalkungen im Vergleich zu den Patienten ohne koronare Verkalkungen insgesamt nur die Hälfte der Menge an Glukokortikosteroiden (46%) bei etwas längerer Behandlungszeit (124%).

Sie erhielten im Einzelnen deutlich weniger an Prednisolon (43%) bei 1,5-mal längerer mittlerer Behandlungsdauer (158%), weniger Methylprednisolon (90%) bei kürzerer Behandlungsdauer (67%) und kein Deflazacort.

4.4.4. Cyclosporin A

Die mittlere Menge an Cyclosporin A und die Behandlungszeiten im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen sind in Tab. 30 dargestellt.

Wirkstoff	Patienten mit Verkalkungen (n=4)	Patienten ohne Verkalkungen (n=36)	Anteil der Patienten mit Verkalkungen an der Therapiemenge bzw. -dauer verglichen mit den Patienten ohne Verkalkungen (Prozent)
Cyclosporin A (kg)	0,51 ± 0,52 kg	0,44 ± 0,42	116
Behandlungsdauer (Jahre)	5,7 ± 4,7	5,4 ± 5,3	106

Tab. 30 Cyclosporin A, kumulativ verschriebene Menge und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert + Standardabweichung), prozentualer Vergleich

Zusammenfassend erhielten die Patienten mit Verkalkungen, bei ca. gleich langer Behandlungsdauer (106%), im Mittel die gleiche Menge an Cyclosporin A (116%).

5. Diskussion

5.1. Mortalität

Diese Studie bestätigt die Daten aus früheren Studien einzelner Zentren [7, 8, 47]. Sie zeigt eine signifikant erhöhte Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen während des Kindes- und jungen Erwachsenenalters bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Nierenersatztherapie.

Mc Donald et.al. zeigten, dass gerade die Kinder und jungen Erwachsenen in Dialysebehandlung eine schlechtere Lebenserwartung als transplantierte Kinder hatten. Auch das Alter der Kinder bei Beginn der Dialysebehandlung spielte in dieser Studie [48] eine Rolle: Kinder unter einem Jahr hatten ein 4-mal höheres Risiko zu versterben als Kinder bzw. junge Erwachsene zwischen 15 und 19 Jahren.

Unsere retrospektive Analyse von jungen Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehender Niereninsuffizienz zeigte über den gesamten Beobachtungszeitraum eine konstante Mortalität [Abb. 2]. Die verstorbenen Patienten waren meist jünger als 30 Jahre mit einem hohen Anteil an Patienten zwischen 10 und 20 Jahren zum Zeitpunkt des Todes [Abb. 3]. Insgesamt stellte sich ein Anstieg der Lebenserwartung historisch, d.h. im Verlauf der letzten 30 Jahre, dar. Lag das mittlere Sterbealter in den Jahren 1976 bis 1980 im Median bei ungefähr 7 Jahren, so sah man, dass dies in den Jahren 2000 bis 2004 bei ungefähr 25 Jahren lag. Immer weniger Patienten starben in jungen Jahren. Der Anstieg des Alters der Patienten könnte das Ergebnis eines Lerneffektes im Bereich der medizinischen Betreuung und von Fortschritten in der Dialyse- und Transplantationsmedizin hinsichtlich der medikamentösen Weiterentwicklungen sowie technischer Verbesserungen sein [Abb. 4].

Die kardiovaskulären Todesursachen (35%) führten die Liste der Todesursachen an. Der plötzliche Herzstillstand stand hierbei an erster Stelle [Tab. 3, Tab. 4]. Einen Zusammenhang mit dem Alter der Patienten bzw. zum Behandlungszeitraum bestand hinsichtlich der kardiovaskulären Todesursachen nicht [Abb. 4, Abb. 5]. Dies entsprach einer Analyse der USRDS Daten von 1454 Kindern im Alter von 0 bis 19 Jahren, die sich in Dialysebehandlung befanden. Hier waren 31% der Patienten an

kardiovaskulären Todesursachen verstorben. Die häufigsten Ursachen in dieser Kohorte waren Arrhythmien, Klappenerkrankungen, Kardiomyopathien und Herzstillstand [9]. Entsprechend den USRDS Daten fanden sich die kardiovaskulären Todesursachen in allen Altersgruppen wieder [9] ohne ansteigende Tendenz mit zunehmendem Alter der Patienten.

Die hohe kardiovaskuläre Mortalität erwachsener Patienten in Hämodialysebehandlung, aber auch bei Kindern und jungen Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz, war in verschiedenen Studien assoziiert mit dem Nachweis von Verkalkungen im kardiovaskulären Gefäßsystem, vor allem der koronaren Gefäße [2, 10, 17]. Allein die traditionellen Risikofaktoren erklären nicht ausreichend das Entstehen der Verkalkungen in diesem frühen Lebensalter, treten diese Veränderungen in der Normalbevölkerung doch meist erst in höheren Lebensabschnitten in Erscheinung [3, 49]. Stattdessen fanden sich Assoziationen zu einer Reihe von Risikofaktoren, die gerade bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz das frühzeitige Entstehen von Veränderungen im Bereich des kardiovaskulären Systems zu fördern scheinen. Hierzu zählen vor allem Fettstoffwechselstörungen, erhöhte Homocysteinwerte, Störungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel durch die Einnahme von kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D-Präparaten, die Dauer der Dialysebehandlung sowie eine chronische Entzündungsaktivität [15, 16, 18, 23, 25, 26, 28, 39].

5.2. Laborauswertungen

Insgesamt zeigten sich bei den Studienpatienten verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe signifikante Erhöhungen zahlreicher laborchemischer Werte [Tab. 8]. Bei einigen Werten handelt es sich um nachgewiesene Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen bei Dialysepatienten und transplantierten Patienten. Allerdings ergaben sich keine Korrelationen zu den koronaren Gefäßverkalkungen. Dies ist am wahrscheinlichsten durch die kleine Zahl der betroffenen Patienten (n=4) zu erklären. Deshalb sollten diese Signifikanzen vorsichtig betrachtet werden, da es sich um eine sehr kleine Gruppe von Patienten mit koronaren Verkalkungen bzw. um nicht routinemäßig bestimmte Verlaufswerte handelt.

CRP

Entzündliche Mechanismen fördern nachweislich die Entstehung und Progredienz arteriosklerotischer Veränderungen bei erwachsenen Patienten unter der Hämodialyse- und Peritonealdialysebehandlung; der CRP Wert stellte sich dabei in zahlreichen Studien als ein signifikanter Prediktor für die Mortalität dar [29, 50 - 53]. Interessanterweise scheint das C-reaktive Protein vaskuläre Verkalkungsprozesse direkt zu stimulieren, wobei die Entzündungsreaktion selbst die Inhibitoren der Kalzifikation hemmt [54]. So fanden sich in den Studien von Oh et.al, Goodman et.al. und Guerin et.al. Assoziationen von erhöhten CRP - Werten mit dem Auftreten koronarer Verkalkungen [2, 8, 15]. In der Multivarianzanalyse waren CRP und Homocystein unabhängige Prediktoren bei der Entstehung von koronaren Verkalkungen. Wir fanden einen signifikant erhöhten CRP-Wert bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen [Tab 8], konnten aber keine Korrelation zwischen koronaren Verkalkungen und CRP-Wert nachweisen. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist die geringe Zahl von Patienten mit koronaren Verkalkungen (n=4) im Vergleich zum Heidelberger Patientengut mit einer deutlich größeren Prävalenz von Verkalkungen (92%).

Homocystein

Homocystein ist ein Prediktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [8, 14, 55]. In Studien von Oh et.al., Goodman et.al. und Guerin et.al. fanden sich Assoziationen mit erhöhten Homocystein - Werten und dem Auftreten von koronaren Verkalkungen [2, 8, 15].

Unsere Patienten zeigten eine signifikante Erhöhung des Homocysteinwertes. Es konnte jedoch keine Korrelation zu den koronaren Verkalkungen nachgewiesen werden. Möglicherweise liegt die Ursache hierfür in der einmaligen Bestimmung des Wertes zum Beginn der Studie. Während der Behandlung der Patienten in der Charité erfolgten keine Homocystein-Wert Bestimmungen. Somit kann keine Aussage über Verlauf bzw. Entwicklung des Wertes während der Krankheitsdauer gemacht werden.

Lipide , oxidierte Lipide und Lipoproteine (a)

Eine erhöhte LDL Konzentration ist ein bekannter atherogener Risikofaktor. Überschüssiges LDL wird in der Gefäßwand durch Oxidation chemisch modifiziert –

die Folge ist die Entwicklung atherosklerotischer Plaques. HDL sind verantwortlich für den Rücktransport von Cholesterin zur Leber. Eine verminderte Konzentration von HDL im Serum geht mit einer Erhöhung des KHK Risikos einher. Lipoprotein (a) entspricht im Aufbau dem LDL, wobei es außer dem B100 noch ein zusätzliches Apoprotein, Apo(a) trägt. Eine erhöhte Konzentration von Lp(a) ist als unabhängiger Risikofaktor für die frühzeitige Entstehung der Arteriosklerose durch zahlreiche Publikationen belegt [56-60].

Wir fanden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Triglyzeride, des HDL-Cholesterins, der konjugierten Diene im VLDL- und LDL Bereich und der oxidierten Lipide ohne signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte und des Lipoprotein (a) zwischen den gesunden Kontrollen und den Patienten. Eine Korrelation zu den koronaren Verkalkungen stellte sich ebenfalls nicht dar. Wie bereits zuvor erwähnt, müssen diese Signifikanzen vorsichtig betrachtet werden, da es sich um eine sehr kleine Gruppe von Patienten mit koronaren Verkalkungen bzw. um nicht routinemäßig bestimmte Verlaufswerte handelt.

Kalzium- und Phosphatstoffwechsel

Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus und der medikamentösen Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D-Präparaten führen häufig zu Hyperkalzämiephasen und in der Folge durch Ablagerungen des Kalziums im kardiovaskulären System zu morphologischen und funktionellen Veränderungen [28, 30, 39, 40, 61, 62]. In vitro resultiert aus der Erhöhung des Kalzium- als auch des Phosphatspiegels (im Medium von kultivierten glatten Muskelzellen) eine Aktivierung von Mineralisierungsprozessen in den Zellen [63, 64]. Mit steigender Konzentration des Serumphosphates und erhöhtem Kalzium-Phosphat-Produkt sowie einer Hyperkalzämie steigt die Mortalität deutlich an, gerade auch bei jungen Hämodialysepatienten, vor allem durch den Anstieg des relativen Risikos für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung [2, 8, 25, 28, 61, 65].

Es kommt vor allem zu einem vermehrten Auftreten von Mitralklappen- und Aortenklappenverkalkungen bei Hämodialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung [22].

In unserer laborchemischen Auswertung fanden wir eine signifikante Erhöhung des PTH –Wertes in der Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ohne signifikante Unterschiede beim Kalzium-Wert, Phosphat-Wert und Kalzium-Phosphat-Produkt. Eine Korrelation des PTH-Wertes zu den koronaren Verkalkungen, wie von Ribeiro et.al. beschrieben [22], konnte durch uns nicht bestätigt werden. Auch hier spielt die kleine Gruppe von Patienten mit koronaren Verkalkungen eine Rolle. Des Weiteren war dieser Wert während der Behandlung der Patienten nur sporadisch bestimmt worden.

5.3. Medikation

Kalziumhaltige Phosphatbinder

Frühere Studien deckten einen Zusammenhang zwischen dem Entstehen von Verkalkungen in den Koronararterien sowie ihrer Progression und der Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern auf [2, 39]. Chertow et.al. konnten bei Patienten unter kalziumhaltiger Phosphatbindertherapie mehr Verkalkungen nachweisen im Vergleich zu Patienten, die kalziumfreie Phosphatbinder erhalten hatten [66].

Gerade Kinder benötigten verhältnismäßig höhere Dosen an kalziumhaltigen Phosphatbindern als Erwachsene für eine adäquate Phosphatkontrolle [67] und erfahren häufiger Hyperkalzämiephasen [68]. Die während der Dialysezeiten aufgenommene Kalziummenge durch die entsprechenden kalziumhaltigen Phosphatbinder führt im Verlauf zu einer positiven Kalziumbalance [62].

Die mittlere kumulativ eingenommene Kalziummenge (durch die verschiedenen eingenommenen Phosphatbinder) unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne koronare Verkalkungen [Tab. 26]. Somit kann ein Zusammenhang mit der Einnahme von kalziumhaltigen Phosphatbindern und den Verkalkungen in den Koronararterien vermutet werden. Wegen der kleinen Zahl der Patienten mit koronaren Verkalkungen muss dies vorsichtig interpretiert werden.

Vitamin D

Es konnte schon früher gezeigt werden, dass die Behandlung mit Vitamin D-Präparaten durch eine Zunahme der intestinalen Kalzium- und Phosphatabsorption signifikant zur Ausdehnung der Gefäß- und Gewebekalzifikation beiträgt [10, 62].

In vitro fördert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Zunahme der alkalischen Phosphatase, einem Enzym, welches in die Osteogenese involviert ist. Dies führte dosisabhängig zu einer Kalziumdeposition [63] und Umbau der glatten Muskelzellen der Gefäße in osteoblastenähnliche Zellen. Diese Veränderungen sind weitere potentielle Mechanismen beim Gefäßremodeling. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Mediakalzifikation schon bei nicht hyperkalzämischen Dosen von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bei urämischen Ratten entstanden [41].

In unserer statistischen Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der kumulativ eingenommenen Menge an aktiven Vitamin D-Metaboliten zwischen Patienten mit und ohne koronare Verkalkungen. Somit bestehen auch hier Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin D-Metaboliten und dem Auftreten von koronaren Verkalkungen.

5.4. EBCT - Kalzifikationen

Koronare Verkalkungen bei jungen Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehendem terminalem Nierenversagen wurden erstmalig von Goodmann et al. nachgewiesen. Die Autoren untersuchten 39 Patienten zwischen 7 und 30 Jahren und fanden koronare Verkalkungen bei 14 Patienten (36%), die alle älter als 20 Jahre waren. Der Verkalkungsscore zeigte eine steile Zunahme während der 3. Lebensdekade [2].

Weitere Studien konnten ebenfalls zeigen, dass koronare Verkalkungen bei Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz vorkommen und sich nicht nur auf das Erwachsenenalter beschränken [38, 69]. In der Studie von Oh et al. wurden sogar bei 92 % der Dialysepatienten (n=13) und transplantierten Patienten (n=26) im Alter von 18 bis 39 Jahren koronare Verkalkungen nachgewiesen. Etwa 50% dieser Männer und Frauen waren jünger als 30 Jahre [8]. Vergleicht man die Daten mit den beiden Studien von Oh et.al. und Goodmann et.al. so zeigte sich, dass koronare Verkalkungen nur bei über 20-jährigen Patienten nachgewiesen wurden [2, 8]. In einer niederländischen Populationsstudie an 140 jungen Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehendem terminalem Nierenversagen konnten bei 19 % der Patienten Verkalkungen an der Aortenklappe nachgewiesen werden [70].

Verkalkungen der koronaren Arterien bei jungen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz				
Autor	Jahr	Alter der Patienten in Jahren	Methoden	Resultat
Eifinger	2000	14-39	EBCT	6/13 (46 %)
Goodmann	2000	7-30	EBCT	14/39 (36 %)
Oh	2002	19-39	Spiral CT	37/39 (92 %)
Briese	2006	18-39	EBCT	4/40 (10 %)

Tab. 31 Prävalenz von koronaren Kalzifikationen bei jungen Patienten mit Nierenersatztherapie

Insgesamt unterschieden sich bei Goodman et.al. die Patienten mit nachgewiesenen Verkalkungen von den Patienten ohne Verkalkungen unter anderem signifikant im Alter, der Dialysezeit, Serum-Phosphatkonzentration, Kalzium-Phosphat-Produkt und in der Höhe der Phosphatbindereinnahme. Die Patienten waren älter und hatten eine längere Behandlung mit Dialyse erfahren. Die Summe des mit den Phosphatbindern eingenommenen Kalziums war doppelt so hoch bei den Patienten mit Verkalkungen im Vergleich zu den Patienten ohne Verkalkungen. Allerdings wurde nur die Phosphatbindereinnahme der letzten 6 Monaten vor Studienbeginn betrachtet und keine Angaben der kumulativ verschriebenen Dosis während der gesamten Behandlungszeit gemacht [2].

Wir konnten mittels EBCT nur bei 10 % der untersuchten Patienten koronare Verkalkungen nachweisen. Im Vergleich zu den Patienten ohne koronare Verkalkungen waren die Patienten mit koronaren Verkalkungen im Mittel älter, hatten längere Dialysezeiten und eine 2- bis 3- mal höhere Einnahme von Kalzium und aktiven Vitamin D-Metaboliten aufzuweisen. Da es sich jedoch nur um eine kleine Gruppe von 4 Patienten mit einem Kalziumscore über 100 handelt, müssen diese Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Insgesamt lässt sich jedoch die gleiche Tendenz entsprechend den bereits erwähnten Studien erkennen.

Um eine Aussage zur kumulativ eingenommenen Medikamentenmenge der Patienten und nachgewiesenen koronaren Verkalkungen machen zu können, haben wir diesbezüglich unsere Daten mit denen der Publikationen von Oh et.al. verglichen [8].

Zusammenfassend zeigte sich im Vergleich zu Oh et al. ein etwas jüngeres Patientenkollektiv (23 vs. 27 Jahre), kürzere mittlere Dialysezeiten an Hämodialyse und Peritonealdialyse und eine kürzere Gesamtdauer der terminalen

Niereninsuffizienzphase mit entsprechender medikamentöser Behandlung. Weiterhin fanden sich deutliche Unterschiede in der Summe der verschriebenen kalziumhaltigen Phosphatbinder und der aktiven Vitamin D-Metaboliten. Diese könnten möglicherweise eine Erklärung der unterschiedlichen Ausprägungen der koronaren Verkalkungen sein (10% vs. 92%).

Insgesamt war unser Patientenkollektiv im Durchschnitt relativ jünger, d.h. der absolute Anteil der älteren Patienten war gering im Vergleich zu den jüngeren Patienten. Das Einbinden von älteren Patienten in die Studie war einerseits erschwert durch die geringe Anzahl an lebenden älteren Patienten und andererseits durch die Veränderungen im Bereich der medizinischen Betreuung vor allem durch die Wiedervereinigung Deutschlands. In der Gruppe der Studienteilnehmer spiegelte sich dies wider. Die Hälfte der Patienten, die an unserer Studie teilnahmen, waren zwischen 18 und 22 Jahre alt. Da wir davon ausgingen, dass trotz des deutlichen Einflusses der Vitamin D-Präparate und kalziumhaltigen Phosphatbinder gerade auch das Alter und die damit verbundene Gesamtzeit der Nierenersatztherapie eine Rolle spielte, könnte auch dies erklären, warum wir bei nur 4 Patienten Verkalkungen der Koronararterien fanden.

Hinsichtlich der Medikamentenverordnungen zeigte sich im Vergleich im Einzelnen eine mittlere kumulativ verschriebene Menge an kalziumhaltigen Phosphatbindern (ungeachtet des Kalziumgehaltes) in Heidelberg eine 2- bis 15-mal höhere Einnahme mit 20,3 kg bei Dialysepatienten und mit 31,2 kg bei den transplantierten Patienten im Vergleich zu den Patienten in Berlin (Dialysepatienten 10,2 kg und die transplantierten Patienten 2,2 kg). Die mittlere kumulativ eingenommene Menge an Calcitriol unterschied sich um ein Vielfaches von unseren Werten. In Heidelberg erhielten die Dialysepatienten 18,5 mg und die transplantierten Patienten 10,8 mg. Im Gegensatz dazu erhielten die Berliner Dialysepatienten 602 µg und die transplantierten Patienten 307 µg an Calcitriol.

Passend hierzu fanden sich Unterschiede in den Behandlungszeiten. Die Dauer der chronischen Nierenerkrankung, mit entsprechender Gesamtbehandlungszeit, belief sich in der Heidelberger Studie zwischen 18 und 19 Jahren. In Berlin im Vergleich dazu betrug diese jedoch nur 14,9 Jahre.

Betrachtete man die Medikamenteneinnahme auf die gesamte Behandlungszeit ergab sich in Heidelberg eine erheblich größere kumulativ eingenommene Menge an

kalziumhaltigen Phosphatbindern und Calcitriol bei den Patienten insgesamt. Dies führten wir auf unterschiedliche Behandlungsstrategien der jeweiligen Behandlungszentren zurück; es könnte möglicherweise eine Erklärung der geringen gefundenen Zahl von Patienten mit koronaren Verkalkungen in unserem Kollektiv sein. So erhielten gerade einige ältere Patienten (n=11, mittleres Alter 26,8 Jahre) über einen gewissen Therapiezeitanteil aluminiumhaltige Phosphatbinder, so dass sich die Menge der kalziumhaltigen Phosphatbinder reduzierte. Bei 5 Patienten entsprach dies 50 bis 75 Prozent der Gesamtbehandlungszeit an Phosphatbindern, 1 Patient erhielt sogar ausschließlich aluminiumhaltige Phosphatbinder.

Weiterhin könnte sich die Verschreibungsroutine infolge verschiedener Kontrollprotokolle unterschieden haben. So erfolgten bei den Patienten in Berlin „historisch“ bedingt keine regelmäßigen Bestimmungen von Laborparametern, wie Kalzium, Phosphat, PTH. Daraus resultierte eine eher „konservative“ Behandlung der renalen Osteodystrophie.

Zusammengefasst geben die Daten beider Studien aber im Kern dieselbe Aussage wider. Mit zunehmendem Alter, steigender Dauer der ESRD und zunehmender Dialysedauer mit resultierender Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D-Präparaten nehmen koronare Verkalkungen zu.

6. Zusammenfassung

Mehrere retrospektive Studien an jungen niereninsuffizienten Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehender terminaler Niereninsuffizienz haben eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zur gleichaltrigen Normalbevölkerung zeigen können.

Wir führten eine retrospektive Analyse der Überlebenszeit und der Todesursachen von 280 in der kindernephrologischen Abteilung der Charité behandelten Kindern durch. Es zeigte sich eine hohe Gesamtmortalität (24 %) vor allem zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr. Bei insgesamt ansteigendem Todesalter (auf bis zu 25 Jahre im Median) innerhalb der letzten 30 Jahre im Rahmen des immer weiter voranschreitenden medizinischen und technischen Fortschritts erreichten dennoch nur wenige Patienten das Alter von 30 Jahren. Die häufigste Todesursache waren kardiovaskuläre Erkrankungen (35%), die sich gleichermaßen in allen Altersstufen fanden, ohne steigende Tendenz mit zunehmendem Lebensalter.

Um die Einflussgrößen der Entstehung der kardiovaskulären Veränderungen bei Patienten mit seit der Kindheit bestehender terminaler Niereninsuffizienz besser einzuschätzen, untersuchten wir im Rahmen der Studie 40 Patienten (mittleres Alter 23,6 Jahre), welche im Mittel mit 11,5 Lebensjahren niereninsuffizient geworden waren, auf das Vorliegen von koronaren Verkalkungen mittels EBCT.

Diese Patienten zeigten im Vergleich zu einer gesunden gleichaltrigen Kontrollgruppe signifikant erhöhte Blutdruckwerte sowie erhöhte Laborwerte für PTH, Triglyzeride, HDL –Cholesterin, konjugierte Diene im VLDL- und im LDL- Bereich, oxidierte LDL, CRP und Homocystein. Korrelationen zwischen den erhöhten Laborwerten und den koronaren Verkalkungen fanden wir nicht. Innerhalb der Patientengruppe (9 Dialysepatienten, 31 transplantierte Patienten) zeigte die Gruppe der Dialysepatienten eine signifikant längere Gesamtbehandlungszeit und wies eine höhere eingenommenen Gesamtmenge an kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D-Präparaten im Vergleich zu den transplantierten Patienten auf. Koronare Verkalkungen (Agatston Score >100) im EBCT fanden wir nur bei 4 Patienten. Diese waren aktuell in Dialysebehandlung und gehörten zu den älteren Patienten. Wir erklärten uns die relativ geringe Zahl der Patienten mit koronaren Verkalkungen

(10%) vor allem durch den relativ hohen Anteil an jüngeren Patienten (50% waren 18-22 Jahre alt), sowie durch die deutlich geringeren Mengen an verschriebenen kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D Präparaten im Vergleich zu anderen Studien.

Zusammengefasst zeigte diese retrospektive Studie an jungen Erwachsenen, dass die Therapie der renalen Osteodystrophie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz in der gegenwärtigen Form mit einem hohen Risiko für das Auftreten von koronaren Verkalkungen assoziiert ist. Wegen der deutlichen Beeinträchtigung der Langzeitprognose durch kardiovaskuläre Komplikationen sind deswegen neue therapeutische Strategien dringend gefragt, die es erlauben, das kindliche Skelett vor den Folgen der renalen Osteodystrophie zu schützen, ohne das kardiovaskuläre System zu schädigen.

7. Methodische Einschränkungen dieser Arbeit

Die hier dargestellten Untersuchungsergebnisse sind durch einige methodische Probleme in ihrer Aussage limitiert. Infolge der historischen wirtschaftlichen Gegebenheiten wurden die Laborparameter unserer Patienten nicht regelmäßig bestimmt. Die Messungen des intakten PTH konnten erst ab den frühen 80er Jahren durchgeführt werden und wurden nicht routinemäßig zur Steuerung der Behandlung der renalen Osteodystrophie verwandt. Die Bestimmungen der Kalzium- und Phosphatspiegel im Serum waren sehr lückenhaft und nicht routinemäßig durchgeführt worden.

Der Gebrauch kalziumhaltiger Phosphatbinder begann in den 80er Jahren. Bis dahin wurden Patienten mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern behandelt. Die Darreichungsformen waren sehr variabel (Kekse, Esslöffel, Teelöffel) und die verwendeten Dosierungen konnten nicht genau ermittelt werden. Als kalziumhaltige Phosphatbinder wurden hauptsächlich Calciumcarbonat und – acetat, meist in fixen Dosierungen eingesetzt.

Einige der ehemaligen Patienten, vor allem ältere Patienten, konnten nicht mehr ausfindig gemacht werden. Das ist vor allem als Folge der Umstrukturierung im Gesundheitssystem durch die deutsche Wiedervereinigung anzusehen. Es konnten deutlich mehr jüngere Patienten ausfindig gemacht werden.

Zur Vervollständigung der Daten mussten alle Aufzeichnungen der langjährigen Krankheitsdauer, das heißt auch Akten anderer Häuser durchgesehen werden. Wir mussten uns auf die Vollständigkeit der uns vorgelegten Unterlagen verlassen. Die Aufzeichnungsroutine wich vor allem im ambulanten Bereich sehr von der im stationären Bereich ab, d.h. die Kontrollen erfolgten hier weniger engmaschig. Veränderungen in der Medikation wurden in dementsprechenden Abständen notiert.

8. Abkürzungen

IMT - Intima Media Dicke

EBCT - Elektronenstrahl Computertomografie

Mio I.E. - Millionen Internationale Einheiten

*10E6 I.E. - Millionen Internationale Einheiten

ESRD - endstage renal disease - terminale Niereninsuffizienz

BMI - Body mass index

KOF - Körperoberfläche

EDTA-Blut

CRP - C-reaktives Protein

tHcy - Homocystein

PTH - Parathormon

ApoA-I - Apolipoprotein A-I

Lp(a) - Lipoprotein a

HDL - high density lipoprotein

LDL - low density lipoprotein

VLDL - very low density lipoprotein

oxLDL - oxidierte Low density lipoprotein

GFR - Glomeruläre Filtrationsrate

Kum. - kumulativ

Abb. - Abbildung

Tab. - Tabelle

Nr. - Nummer

m - männlich

f - weiblich

9. Literaturverzeichnis

- 1 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW (1998) Association of the serum Phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study.(1998) Am J Kidney Dis 31:607-61
- 2 Goodman WG, Goldin J, Kuzion BD et al. (2000) Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who ar undergoing dialysis. N Eng J Med 342:1478-1483
- 3 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998) Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 32:112-119
- 4 Parfrey PS (2000) Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. Nephrol Dial Transplant 15 [Suppl 5]:58-68
- 5 Xcerpts from United States Renal Data System 1997 Annual Data Report (1997) Am J Kidney Dis 30:1-213
- 6 Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, et al. (2002) Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch chort study. Kidney Int 61: 621-629
- 7 Offner G, Latta K, Hoyer PF, Baum HJ, Ehrich JH, Pichlmayr R, Brodehl J (1999) Kidney transplanted children come of age. Kidney Int 55:1509-1517
- 8 Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. (2002) Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. Circulation 106:100-105.
- 9 Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA (2002) Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. Kidney Int 62:648-653
- 10 Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B (1990) Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney Int 38:931-936
- 11 Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. (2000) Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 15:218-223

- 12 Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K (2002) Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61:638-647
- 13 Davies MR and Hruska KA. (2001) Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney International* 60:472-479
- 14 Van Guldner C, Stam F, Stehouwer CD (2005) *Clin Chem Lab Med* 43 (10):1026-1031
- 15 Guérin AP, London GM, Marchais SJ, et al. (2000) Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014-1021
- 16 London GM, Pannier B, Marchais SJ et al. (2000) Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 11:778-783
- 17 Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. (1996) Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27:394-401.
- 18 Chavers B, Schnaper HW (2001) Risk factors for cardiovascular disease in children on maintenance dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 908:180-190
- 19 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE (1995) The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 5:2024-2031
- 20 Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM (2001) Impact of aortic stiffness attenuation on survival in end-stage renal failure. *Circulation* 103:987-992
- 21 Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, et al. (2003) Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 18:1152-1158
- 22 Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al. (1998) Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 13:2037-2040
- 23 Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ (2002) Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the choice study. *J Am Soc Nephrol* 13:1918-1927
- 24 Levin A (2001) Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16(Suppl2):7-11

- 25 Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK (2001) Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ Product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:2131-2138
- 26 Block GA (2000) Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54(4):318-324
- 27 Rostand SG, Drüeke TB. (1999) Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56:383-392
- 28 Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. (2002) Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 39:695-701
- 29 Groothoff JW, Lilien MR, van de Kar NC, Wolff ED, Davin JC (2005) Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 20 (3):374-379
- 30 Chertow GM, Raggi P, McCarthy JT, Schulman G, Silberzweig J, Kuhlik A, Goodman WG, Boulay A, Burke SK, Toto RD (2003) The effect of sevelamer and Calciumacetate on proxies of arteriosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 23:307-314
- 31 Savage T, Clarke AL, Giles M et al. (1998) Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 13:2004-2012
- 32 Gruppen MP, Groothoff JW, Prins M, van der Wouw P, Offringa M, Bos WJ, Davin JC, Heymans HSA (2003) Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood: a dutch cohort study. *Kidney Int* 63:1058-1065
- 33 Baumgart D, Schmermund A, George G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Groenemeyer D, Seibel R, Erbel R (1997) Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary arteriosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 30:57-64
- 34 Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, Sheedy II PF, Peyser PA, Schwartz RS (2001) Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 104:412-417
- 35 Schmermund A, Baumgart D, Georg G, Groenemeyer D, Seibel R, Bailey KR, Rumberger JA, Paar D, Erbel R (1998) Measuring the effect of risk factors on

- coronary atherosclerosis: coronary calcium score versus angiographic disease severity. *J Am Coll Cardiol* 31:1267-1273
- 36 Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser MF (1998) *Radiologe* 38:1006-1011
- 37 Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD (2000) Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 36:1253-1260
- 38 Eifinger F, Wahn F, Querfeld U, et al. (2000) Coronary artery calcification in children and adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 15:1892-1894
- 39 Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. (2002) Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney International* 62:245-252
- 40 Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H (1998) 1,25 Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98:1302-1306
- 41 Haffner D, Hocher B, Mueller D, Simon K, König K, Richter C-M et al. (2005) Systemic cardiovascular disease in uremic rats induced by 1,25(OH)2D3. *J Hypertens* 23(5):939-940
- 42 Ahoutupa M, Ruutu M, Mantyla E. (1996) Simple methods of quantifying oxidation products and antioxidant potential of low density lipoproteins. *Clin Biochem* 29(2):139-144. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. (1999) Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease 99:2434-2439
- 43 Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(4):827-832
- 44 Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(3):243-252
- 45 Nasir K, Raggi P, Rumberger JA, et al. (2004) Coronary artery calcium volume score on electron beam tomography in 12,936 asymptomatic adults. *Am J Cardiol* 93:1146-1149
- 46 Sedman A (1992) Aluminium toxicity in childhood. *Pediatr Nephrol* 6(4):383-93

- 47 Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, et al. (2002) Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol* 13: 2953-2961
- 48 Mc Donald SP, Craig JC (2004) Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 350 (26):2654-2662
- 49 Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. (1996) Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. *Circulation* 94:1175-1192
- 50 Ross R (1999) Atherosclerosis: an inflammatory disease *N Engl J Med* 34:115-126
- 51 deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, Christenson R, Uretsky B, Smiley M, Gold J, Muniz H, Badalamenti J, Herzog C, Henrich W (2003) Cardiac troponin T and C-reactive Protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis *JAMA* 290:353-359
- 52 Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T (2002) Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients *Kidney Int* 61 [Suppl 80]:99-102
- 53 Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui PK, Sanderson J (2003) Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 14:1871-1879
- 54 Moe SM, Chen NX (2005) Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif* 23(1):64-71
- 55 Ducloux D, Motte G, Challier B, et al. (2000) Serum total homocysteine and cardiovascular disease in chronic, stable renal transplant recipients : a prospective study *J Am Soc Nephrol* 11:134-137
- 56 Querfeld U, Lang M, Friedrich JB, Kohl B, Fiehn W, Schärer K (1993) Lipoprotein(a) Serum Levels and Apolipoprotein(a) Phenotypes in Children with chronic Renal Disease. *Int J Ped Res* 34(6):772-776
- 57 Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H (1990) Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 301:1248-51
- 58 Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M (1995) Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J* 74:365-369

- 59 Ohashi H, Oda H, Ohno M, Watanabe S, Sakata S (1999) Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 56(71): 242-244
- 60 Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D (1986) The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 62:249-257
- 61 Block G and Port FK (2003) Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis* 16(2):140-147
- 62 Hsu CH, (1997) Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 29:641-649
- 63 Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM (2000) Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87:E10-E17
- 64 Yang H, Curinga G, Giachelli CM (2004) Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 66:2293-2299
- 65 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD (1996) Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am j Nephrol* 16(5):386-93.
- 66 Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK (2004) Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1489-1496
- 67 Querfeld U (2004) The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease *Pediatr Nephrol* 19(5):478-484
- 68 Clark AG, Oner A, Ward G, Turner C, Rigden SP, Haycock GB, Chantler C (1989) Safety and efficacy of Calciumcarbonate in children with chronic renal failure *Nephrol Dial Transplant* 4:539-544
- 69 Sheth RD, Perez MD, Goldstein SL (2003) Cardiovascular calcifications in pediatric patients receiving maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol* 18(8):810-813
- 70 Gruppen MP, Groothoff JW, Prins M, van der WP, Offringa M, Bos WJ et al. (2003) Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 63(3):1058-1065

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Zeitplan der nicht-invasiven Diagnostik.....	15
Tab. 2 Patientenkollektiv der betrachteten Geburtsjahre zwischen 1964-1985, Erreichbarkeit, Zahl der Verstorbenen	19
Tab. 3 Verstorbene Patienten der jeweiligen Geburtsjahre und Todesursachen	20
Tab. 4 Kardiovaskuläre Todesursachen.....	20
Tab. 5 Andere Todesursachen.....	21
Tab. 6 Der terminalen Niereninsuffizienz zugrundeliegende Erkrankungen und Anzahl der betroffenen Patienten (n=40)	26
Tab. 7 Anamnestische und klinische Daten der Studienpatienten gesamt, gruppiert nach Dialyse- und transplantierten Patienten, sowie der gesunden Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)	27
Tab. 8 Laborergebnisse der Studienpatienten gesamt, gruppiert nach Dialyse- und transplantierten Patienten, sowie der gesunden Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm Standardabweichung)	28
Tab. 9 Kumulativ verschriebenen Medikamentenmengen der Studienpatienten gesamt, gruppiert nach Dialyse- und transplantierten Patienten (Mittelwerte \pm Standardabweichung)	29
Tab. 10 Kalziumhaltige Phosphatbinder, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungszeiten für jeden Patienten	31
Tab. 11 Kalziumhaltige Phosphatbinder gesamt und die einzelnen Wirkstoffgruppen, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge, Kalziumgehalt und Behandlungsdauer (Mittelwert \pm Standardabweichung).....	32
Tab. 12 Behandlungsdauer in Jahren mit aluminiumhaltigen und kalziumhaltigen Phosphatbindern und prozentualer Anteil an der Gesamtbehandlungsdauer mit Phosphatbindern.....	33
Tab. 13 Vitamin D-Präparate, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungszeiten für jeden Patienten	34
Tab. 14 Vitamin D-Metabolite, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge und Behandlungsdauer (Mittelwert \pm Standardabweichung).....	35
Tab. 15 Cholecalciferol, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge und Behandlungsdauer (Mittelwert \pm Standardabweichung).....	35

Tab. 16 Glukokortikosteroide, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge und Behandlungsdauer (Mittelwert \pm Standardabweichung).....	36
Tab. 17 Glukokortikosteroide, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungszeiten für jeden Patienten	37
Tab. 18 Cyclosporin A, mittlere kumulativ verschriebene Gesamtmenge und Behandlungsdauer (Mittelwert \pm Standardabweichung).....	38
Tab. 19 Cyclosporin A, kumulativ verschriebene Mengen und die Behandlungszeiten für jeden Patienten.....	39
Tab. 20 Kalziumhaltige Phosphatbinder, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungs-dauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert \pm Standardabweichung), prozentualer Vergleich	41
Tab. 21 Aktive Vitamin D-Metaboliten, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert \pm Standardabweichung), prozentualer Vergleich	42
Tab. 22 Cholecalciferol, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert \pm Standardabweichung), prozentualer Vergleich	43
Tab. 23 Glukokortikosteroide, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert \pm Standardabweichung), prozentualer Vergleich	43
Tab. 24 Cyclosporin A, kumulativ verschriebene Menge und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen transplantierten Patienten und Dialysepatienten (Mittelwert \pm Standardabweichung), prozentualer Vergleich	44
Tab. 25 Patientenbezogenen Daten und signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne koronare Verkalkungen	45
Tab. 26 Kalziumhaltige Phosphatbinder, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungs dauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert \pm Standard-abweichung), prozentualer Vergleich.....	48
Tab. 27 Aktive Vitamin D-Metaboliten, kumulativ verschriebene Mengen und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert \pm Standardabweichung), prozentualer Vergleich.....	49
Tab. 28 Cholecalciferol, kumulativ verschriebene Menge und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert \pm Standardabweichung, prozentualer Vergleich	50

Tab. 29 Glukokortikosteroide, kumulativ verschriebene Menge und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert + Standardabweichung), prozentualer Vergleich.....	51
Tab. 30 Cyclosporin A, kumulativ verschriebene Menge und Behandlungsdauer im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Verkalkungen (Mittelwert + Standardabweichung), prozentualer Vergleich	51
Tab. 31 Prävalenz von koronaren Kalzifikationen bei jungen Patienten mit Nierenersatztherapie.....	59

11. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Patientenpopulation	18
Abb. 2 Anzahl der Verstorbenen (n=58) mit bekanntem Sterbedatum im Zeitraum 1975 – 2005 (Quintilen).	22
Abb. 3 Anzahl der verstorbenen Patienten(n=58) bezogen auf ihr Alter zum Zeitpunkt des Todes (Dekaden von 0 - 40 Jahren).....	22
Abb. 4 Alter der Patienten (n=58) zum Zeitpunkt des Todes bezogen auf das Jahr des Todes mit Darstellung der Todesursachen	23
Abb. 5 Alter der Patienten (n=58) zum Todeszeitpunkt bezogen auf ihr Geburtsjahr mit Darstellung der Todesursachen	24
Abb. 6 Kumulative Überlebenszeit der Gesamtpopulation abzüglich nicht auffindbarer Patienten (n=190)	24
Abb. 7 Kumulatives Überleben bzw. Zeitpunkt des Todes in der Gesamtpopulation (n=190), Gesamtüberleben und kardiovaskuläres Überleben.....	25
Abb. 8 Verkalkungsscore bezogen auf das Lebensalter (logarithmische Darstellung)..	46
Abb. 9 Verkalkungsscore bezogen auf die Gesamtdialysezeit jedes Patienten (logarithmische Darstellung)	46
Abb. 10 Verkalkungsscore bezogen auf die Gesamtdauer der terminalen Niereninsuffizienzzeit (logarithmische Darstellung).....	47

12. Lebenslauf

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

13. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich die hier vorliegende Dissertationsschrift selbständig angefertigt habe, dass sie Arbeit auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und dass keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden.

Mir ist bewusst, dass eine nicht wahrheitsgemäße eidesstattliche Versicherung erhebliche strafrechtliche Konsequenzen für mich haben kann.

Potsdam, den 22.02.2009

Sandra Arendt