

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
der Medizinischen Fakultät der Martin- Luther- Universität Halle- Saale  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. M. Girndt)

## **Thema**

# **Der Einfluss der renalen Anämie auf die Mortalität und die Hospitalisierung von chronischen Hämodialysepatienten**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät  
der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg

von

Stefanie Dambeck

geboren am 06.04.1983 in Amberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. M. Girndt
2. PD. Dr. med. U. Sester
3. Prof. Dr. med. M. Hausberg

Tag der Eröffnung des Promotionsverfahrens: 11.09.2012

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.07.2013

Meinen Eltern und meinem Bruder gewidmet

## **Referat**

Eine häufige Komplikation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die renale Anämie. Auch in der Behandlung der Niereninsuffizienz spielt die renale Anämie eine große Rolle hinsichtlich der Prognose. Unsere retrospektive Datenanalyse beschäftigt sich mit den Anämieparametern Hämoglobin, Hämatokrit, Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung. Diese Marker haben sich bereits im klinischen Alltag zur Einschätzung der Anämie von Dialysepatienten etabliert. Ziel der Analyse war es, herauszufinden, inwieweit Rückschlüsse bei den von uns untersuchten Patienten auf Hospitalisation und Mortalität durch die oben genannten Marker gezogen werden können. In die Analyse gingen die Daten von 328 Patienten aus dem KfH Nierenzentrum Halle ein, die über einen Zeitraum von 36 Monaten nach Beginn der Dialyse beobachtet wurden. Anhand der errechneten Mittelwerte der oben genannten Marker erfolgte eine gleichmäßige Gruppierung der Patienten. Die Bedeutung der Parameter auf Mortalität und Hospitalisation wurde mittels Kaplan-Meier Analyse und Cox- Regressionsmodell getestet.

Patienten mit niedrigeren Hb- und Hk- Werten hatten eine signifikant ( $p < 0.001$ ) erhöhte Mortalität und erhöhte Hospitalisierung pro Jahr. Patienten mit Hb- Schwankungen (Cycling  $> 20\%$ ), sowie niedrigen Hb- Werten hatten ein eingeschränktes Überleben, die Krankenhaustage wurden jedoch nicht signifikant beeinflusst. Auch ein Eisenmangel mit niedrigen Eisenspiegeln, geringer Ferritinkonzentration und niedriger Transferrinsättigung zeigte bei unseren Patienten eine erhöhte Mortalität und längere Krankenhausaufenthalte. Bei Transferrinwerten war das Überleben signifikant ( $p < 0.05$ ) sowohl bei zu niedrigen, als auch bei erhöhten Werten eingeschränkt und die Hospitalisation verlängert.

Auf Grund der von uns gewonnenen Daten schlussfolgern wir, dass kontinuierlich niedrige, bzw. ebenfalls stark schwankende Hb- Konzentrationen durch eine adäquate Eisen- und EPO- Therapie zu vermeiden sind und somit die Mortalitäts- und Hospitalisationsrate der Dialysepatienten so gering wie möglich gehalten werden sollte. Gerade hinsichtlich des Hb- und Hk- Wertes ist ein Ausgleich in subnormale Bereiche anzustreben. Eine weitere Senkung erscheint auf Grund unserer Datenlage nicht sinnvoll und eventuell sogar schädlich.

Dambeck, Stefanie: Der Einfluss der renalen Anämie auf die Mortalität und Hospitalisierung von chronischen Hämodialysepatienten. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 54 Seiten, 31.07.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Renale Anämie.....	1
1.2 Entstehung der renalen Anämie.....	3
1.2.1 EPO- Metabolismus.....	3
1.2.2 Eisen- Stoffwechsel.....	4
1.2.3 Hämoglobin und kardiale Ereignisse.....	6
1.2.4 Anämie und Inflammation.....	8
1.3 Diagnostik der renalen Anämie.....	9
1.4 Therapie der renalen Anämie.....	11
1.4.1 Eisensupplementation.....	11
1.4.2 Epoetine.....	12
1.4.3 Transfusion.....	16
1.4.4 Neue therapeutische Ansätze.....	16
1.4.5 Bisherige und neue Zielwerte.....	17
1.5 Fragestellung.....	17
<b>2 Patienten und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1 Methodik der klinischen Untersuchung.....	18
2.2 Patientengruppen.....	19
2.2.1 Alter.....	19
2.2.2 Ursachen chronischer Niereninsuffizienz.....	20
2.2.3 Begleiterkrankungen.....	20
2.2.4 Todesursachen.....	21
2.2.5 Nierentransplantationen.....	22
2.3. Statistik.....	22
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1 Hämoglobin- Gruppen.....	23
3.1.1 Einfluss eines >20%- igen Hb- Cyclings.....	25
3.2 Hämatokrit- Gruppen.....	27
3.3 Eisengruppen.....	29

3.4 Transferrin- Gruppen.....	31
3.5 Ferritin- Gruppen.....	33
3.6 Transferrinsättigungs- Gruppen.....	35
3.7 Korrelationsanalysen.....	37
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>40</b>
4.1 Hb- und Hk- Wert: Auswirkung auf Hospitalisation und Mortalität..	40
4.2 Eisen, Ferritin und Transferrinsättigung: Auswirkung auf Hospitalisation und Mortalität.....	42
4.3 Transferrin: Auswirkung auf Hospitalisation und Mortalität.....	44
4.4 Allgemeine Aspekte und Limitationen.....	45
<b>5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....</b>	<b>47</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>49</b>
<b>7 Thesen.....</b>	<b>54</b>
<b>8 Lebenslauf</b>	
<b>9 Selbständigkeitserklärung</b>	
<b>10 Danksagung</b>	

## **Abkürzungsverzeichnis**

CERA	Continuous Erythropoietin Receptor Activator
CNI	chronische Niereninsuffizienz
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
EBPG	European Best Practice Guidelines
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiesis stimulating agents
Fe	Eisen
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HbA	adultes Hämoglobin
HbF	fetales Hämoglobin
HIF	Hypoxie- induzierender Faktor
HIV	humanes Immundefizienzvirus
Hk	Hämatokrit
K/DOQI	Dialysis Outcome Quality Initiative Guidelines
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	koronare Herzerkrankung
MCH	Mean corpuscular haemoglobin
MCP- 1	Monocyte chemoattractant protein 1
MCV	Mean corpuscular volume
NKF	National Kidney Foundation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RES	reticulo- endotheliales System
rhuEPO	rekombinantes humanes Erythropoetin
RNA	Ribunuclein Acid
Staw	Standardabweichung
STFR	Serum- Transferrin- Rezeptor
Tf	Transferrin
Tfs	Transferrinsättigung

# **1 Einleitung**

## **1.1 Renale Anämie**

Die renale Anämie ist eine häufige Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz. Sie kann bereits im Stadium III der chronischen Niereninsuffizienz (Kreatinin- Clearance  $< 60$  ml/min) manifest werden (Eckardt, 2001). Die Nierenfunktion nimmt mit der verminderten Anzahl funktionsfähiger Nephrone ab, dadurch sinkt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Den höchsten Grad der Nierenfunktionseinschränkung oder auch KDIGO- Stadium 5 (Kreatinin- Clearance  $< 15$  ml/min) bezeichnet man als terminale Niereninsuffizienz, bei der eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Nierentransplantation unumgänglich wird, da unbehandelt sonst der Tod eintritt (Renz- Polster et al., 2004 Kapitel 10; KDIGO- Work- Group, 2009). Aber selbst die behandelte chronische Urämie führt per se zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie koronarer Herzkrankheit, Vitien cordis, Herzinfarkt, plötzlichem Herztod und systemischer Atherosklerose, da insbesondere chronische Mikroinflammation, Azidose und Malnutrition bei diesen Patienten induziert werden (Toto, 2006).

Die renale Anämie ist typischerweise normochrom und normozytär. Charakteristisch für diese ist eine Reduktion der Blutzellmasse (Mann, 2001). Es kommt zu einer verminderten Sauerstofftransportkapazität des Blutes durch Verminderung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobin (Hb)- Gehaltes (Renz- Polster et al., 2004 Kapitel 3). Die Erythropoetin (EPO)- Konzentration ist erniedrigt und die Ferritinkonzentration normal bis leicht erhöht (Wick et al., 2002). Ursachen für die renale Anämie sind zum einen die gestörte Erythropoese, eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten sowie mögliche Blutverluste (Mann 2001). Unter Erythropoese versteht man die Bildung der roten Erythrozyten im hämatopoetischen Gewebe, also im Dottersack beim Embryo, in der Leber und Milz beim Feten und im roten Knochenmark der kurzen und platten Knochen beim Erwachsenen. Die zur Erythropoese notwendige EPO- Produktion ist bei allen Nierenerkrankungen, die mit einem Funktionsverlust einhergehen, trotz des chronischen Reizes eines Sauerstoffmangels gestört (Cotes et al., 1989; Schmidt et al., 2000, Kapitel V). Außerdem verkürzt sich mit progredienter Urämie durch die verminderte osmotische Resistenz der Erythrozyten auch deren Lebensdauer (normale Lebensdauer: 120 Tage) bis auf ein Drittel des Normwertes (Shaw, 1967;

Löffler und Petrides, 2003, Kapitel 13). Zu größeren Blutverlusten können die urämische Thrombozytenfunktionsstörung (Gerinnungsstörung) insbesondere an den Schleimhäuten sowie das therapeutische Nierenersatzverfahren Hämodialyse (Systemverschluss, Hämolyse) selbst führen.

EPO ist ein Glykoprotein mit 34 kDa, das zum größten Teil in der Niere, genauer gesagt von den peritubulären Fibroblasten im Nierenkortex gebildet wird und sowohl die Proliferation, als auch die Differenzierung der Stammzellen im Knochenmark stimuliert. Die Aufgabe des EPO ist es, als hämatopoetischer Wachstumsfaktor für die Erythrozytenbildung die Erythrozytenmasse des Körpers konstant zu halten (Wick et al., 2002).

Klinische Symptome der renalen Anämie sind oft uncharakteristisch und von Patient zu Patient sehr verschieden. Durch die sich oft langsam entwickelnde Anämie erscheinen die Patienten oft nahezu symptomlos. Typisch sind jedoch Blässe, Müdigkeit, Schwäche, Abnahme der Leistungsfähigkeit, verlängerte Ruhephasen, Kältegefühl, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Kurzatmigkeit und/oder Tachykardie. Auch Störungen im Menstruationszyklus, erektile Dysfunktion und vermehrte Infektanfälligkeit durch Abnahme der Immunantwort werden beschrieben (Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 10).

Durch den EPO- Mangel kommt es im Terminalstadium der chronischen Niereninsuffizienz meist zu einem Hb- Abfall  $< 10$  g/dl, falls keine Therapie mit rekombinantem humanen Erythropoetin (rhuEPO) eingeleitet wird. Begleiterscheinungen wie Eisen- und Vitaminmangel, Blutungen, unbehandelter Hyperparathyreoidismus, Mikroinflammation, Infekte und Malignome können diese Situation erheblich verschlechtern.

Nach der bisherigen Empfehlung der European Best Practice Guidelines (EBPG 2004) liegt der Therapiebeginn mit rhuEPO bei Hb-Werten  $< 11$  g/dl (European Best Practice Guidelines, Cameron, 1999).

Aktuell beschäftigt sich KDIGO mit der Neubewertung des Anämiemanagements bei niereninsuffizienten Patienten.

## 1.2 Entstehung der renalen Anämie

### 1.2.1 EPO- Metabolismus

Zur Entstehung der renalen Anämie trägt zum großen Teil der EPO- Stoffwechsel bei. Der Hauptgrund der Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist eine, durch die gestörte Nierenfunktion verursachte, verminderte Synthese von EPO (Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 10; Phrommintikul et al., 2007). EPO wirkt als zentraler hormoneller Regulator der Erythropoese hinsichtlich Differenzierung und Überleben der erythropoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark (Löffler und Petrides 2003, Kapitel 31).

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kommt es zu einer stark verminderten EPO- Bildung, da die EPO- produzierenden Zellen in den peritubulären Kapillaren geschädigt sind. Konsekutiv kann nicht mehr genügend EPO für die Aufrechterhaltung einer konstanten Hämoglobinkonzentration synthetisiert werden (Wick et al., 2002).

EPO ist ein auf Chromosom 7 kodierte Glykoprotein mit dem bereits erwähnten Molekulargewicht von 34 kDa. Durch Zuckerketten wird der Abbau des Hormons verzögert und damit die biologische Aktivität verlängert. EPO wirkt über die Bindung an einen spezifischen EPO- Rezeptor, welcher aus einem Homodimer besteht, die über die Bindung eines EPO- Moleküls zusammengeführt werden, als Wachstums- und Überlebensfaktor auf erythroide Vorläuferzellen (Wick et al., 2002), indem es deren Proliferation, Differenzierung und Ausreifung anregt (Dietzfelbringer et al., 2001). Auf diese Weise nimmt EPO Einfluss auf die Erythropoese, indem es die Reifungszeit vom Proerythroblasten, über den Erythroblasten bis hin zum Retikulozyten von fünf auf zwei Tage verkürzen kann. Retikulozyten enthalten keinen Kern mehr, verfügen aber noch über ribosomale RNA, die für die Hämoglobinsynthese genutzt wird. Die Freisetzung der Retikulozyten aus dem Knochenmark in die Blutbahn geschieht nach ca. 1-2 Tagen. Hier reifen sie nach weiteren 1-2 Tagen zu Erythrozyten (ohne RNA) heran. Die EPO- Rezeptoren befinden sich vor allem auf den erythroiden Progenitorzellen bis hin zum Erythroblasten, wohingegen orthochromatische Normoblasten kaum noch Rezeptoren aufweisen. Es wird angenommen, dass nach der Bindung von EPO am Rezeptor dieses in die Zelle aufgenommen und abgebaut wird. Der genaue Abbaumechanismus und die Funktionsfähigkeit der Rezeptoren nach Aufnahme des

Hormons in die Zelle sind unklar, zumal EPO zum Teil unverändert renal ausgeschieden wird.

Die Synthese des EPO- Hormons wird durch eine Gewebehypoxie stimuliert, sobald die Sauerstoffsättigung einen Schwellenwert unterschreitet. Die Bildung des Hormons findet zu 90% in peritubulären interstitiellen Fibroblasten im Nierenkortex und zu 10% im Knochenmark statt (Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 10; Wick et al., 2002). Die peritubulären Fibroblasten reagieren sehr sensibel auf den intrakapillären Sauerstoffgehalt. Fällt dieser in Folge einer Hypoxie oder Verminderung des renalen Blutflusses geringfügig ab, d. h., dass die Sauerstoffzufuhr zur Nierenrinde verringert ist, kommt es zur Proliferation der Fibroblasten und somit zu einem Anstieg der EPO- Synthese. Demzufolge steigt die EPO- Produktion bei arterieller Hypoxie (beispielsweise bei Höhenaufenthalt oder Gasaustauschstörungen in der Lunge) und bei Anämie. Da Zellen keinen EPO- Speicher anlegen, ist die Freisetzungsrate von EPO in den Blutkreislauf direkt von der Neubildungsrate abhängig (Wick et al., 2002; Löffler und Petrides 2003, Kapitel 31).

Weiterhin werden auch pleiotrope Wirkungen des EPO diskutiert, da der EPO- Rezeptor sich auch in anderen Organen (z. B. Herz) befindet. EPO hat somit auch trophische, antiapoptotische und angiogenetische Funktionen, aus denen eine direkte Relevanz hinsichtlich myokardialer Ischämie und vaskulärer Erkrankungen resultiert (Rao und Pereira, 2003). Eine weitere interessante Wirkung des EPO ist die Wundheilung, auf die unter Punkt *1.2.4 Inflammation* weiter eingegangen wird.

### **1.2.2 Eisen- Stoffwechsel**

Eisen ist für die Hämoglobinsynthese unabdingbar und spielt somit eine Schlüsselrolle im Sauerstofftransport (Coyne, 2006a; Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 3). Eisen muss daher zunächst regelmäßig über die Nahrung aufgenommen werden. Die Resorption des Eisens erfolgt als  $\text{Fe}^{2+}$  im Duodenum und oberen Jejunum. Da das Nahrungseisen vorrangig als dreiwertiges Eisen ( $\text{Fe}^{3+}$ ) vorliegt, muss es zunächst reduziert werden. Dieser Prozess geschieht z.B. durch eine Ferrireduktase oder durch Ascorbinsäure. Dies verdeutlicht, warum nur ca. 10% des täglichen Nahrungseisens, ungefähr 1 mg pro Tag, resorbiert werden. Verschiedene Faktoren können hemmend oder fördernd auf die Resorption wirken. Fördernden Effekt in Bezug auf die Resorption hat die Kombination von fleischreichen

Nahrungsmitteln mit hohem Eisenangebot und zugleich saurem, reduzierendem Obst- und Gemüse. Hemmend auf die Resorption wirkt eine verminderte Produktion an Magensaft, niedriger Anteil zweiwertigen Eisens durch einseitige Ernährung wie z.B. bei vegetarischer Kost, sowie übermäßiger Kaffee- oder Teekonsum. Die Eisenresorption kann in gewisser Weise dem tatsächlichen Eisenbedarf angepasst werden. Bei Eisenmangel, Anämie und Hypoxie kommt es beispielsweise über eine gesteigerte Transferrinsynthese zu einer Erhöhung der Transport- und Resorptionskapazität. Im umgekehrten Sinn erfährt der Körper durch die Mucosazellen, die nicht benötigtes Eisen als Ferritin speichern, einen Schutz vor einer Eisenüberladung (Wick et al., 2002; Löffler und Petrides, 2003, Kapitel 24).

Der Eisentransport erfolgt nach Oxidierung von  $Fe^{2+}$  zu  $Fe^{3+}$  in den Mucosazellen durch die Ferrioxidase im Serum durch Bindung des  $Fe^{3+}$  an das in der Leber gebildete  $\beta$ -Globulin Transferrin (Tf). Da das Eisen fast ausschließlich auf diesem Weg transportiert wird, korreliert die Transferrinkonzentration mit der Eisenbindungskapazität des Blutes, welche normal nur zu etwa 20-45 % ausgenutzt ist. Bei einem Eisenmangel kommt es zu einem Anstieg der Transferrinkonzentration bzw. der Eisenbindungskapazität, woraus sich eine erniedrigte Transferrinsättigung ergibt. Es kommt daher zu einem besseren Ausschöpfen des Nahrungseisens. Umgekehrt kommt es zu einem Absinken der Transferrinkonzentration bei Eisenüberladung, chronischer Entzündung, Hämolyse und Tumoranämie, wodurch sich die Transferrinsättigung erhöht. Diese Erhöhung kann vor einer weiteren Eisenüberladung schützen (Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 3). Eine Eisenüberladung kann, obwohl ausreichend Eisenspeicher vorhanden sind, durch eine inadäquat gesteigerte Eisenresorption zustande kommen. Auch iatrogene Eisenüberladungen, z. B. durch häufige Bluttransfusionen oder durch fehlerhafte Eisensubstitution, können entstehen (Wick et al., 2002).

Im Hämoglobin sind mehr als 60% des Körpereisenbestandes enthalten. In den Geweben liegt Eisen in Form von Speichereisen als Ferritin und Hämosiderin vor. Hämosiderin ist das Kondensationsprodukt von Ferritin. Diese Speicherung geschieht in Leber, Milz und Knochenmark. Ist der Eisengehalt der Mucosazellen erhöht, kommt es durch eine gesteigerte Ferritinsynthese zu einer vermehrten Eisenspeicherung, um einer oxidativen Schädigung der Zelle, die von ionisiertem Eisen ausgeht, vorzubeugen. Bei einem Mehrbedarf an Eisen wird dieses aus den Mucosazellen freigesetzt. Bei einem gedeckten Eisenbedarf geht das in den

Mucosazellen enthaltene Ferritin nach ca. 2-3 Tagen auf Grund physiologischer Desquamation des Darmepithels zugrunde. Durch fallenden Gesamtkörper-eisenbestand kommt es zu einer gesteigerten Resorption. Der Gesamtkörper-eisenbestand ist indirekt durch die Konzentration des im Plasma nachweisbaren Ferritins bestimmbar.

Wenn ein Eisenmangel durch die o. g. Mechanismen nicht behoben wird, dann sind die Verringerung der Hämoglobinsynthese und eine Anämie die Folge daraus. Ursachen der Eisenmangelanämie sind Blutverluste, ein erhöhter Eisenbedarf, wie es beispielsweise in der Schwangerschaft vorkommt, mangelnde Resorption, z.B. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und mangelnde Eisenzufuhr durch einseitige Ernährung (Herold, 2005; Renz-Polster et al., 2004, Kapitel 3). Des Weiteren haben maligne Neoplasien und chronische Entzündungen Einfluss auf den Eisenstoffwechsel. Auch im Rahmen der renalen Anämie ist ein Eisenmangel als Begleiterscheinung neben der EPO-Synthesestörung möglich. Hier können, ähnlich wie bei anderen chronischen entzündlichen Erkrankungen, eine Überladung der Eisenspeicher oder ein Mangel an Transport- und Funktionseisen entstehen (Wick et al., 2002).

Im Speziellen soll nun auf die Bedeutung des Eisenstoffwechsels im Rahmen der renalen Anämie eingegangen werden, der für die Ausprägung und Behandlung der renalen Anämie nicht vernachlässigt werden darf.

### **1.2.3 Hämoglobin und kardiale Ereignisse**

Durch erniedrigte Hämoglobin (Hb)-Werte kommt es zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, Energiemangel, Abnahme der neurokognitiven Funktionen, Depression und einer erhöhten Sterblichkeitsrate (Phrommintikul et al., 2007).

Neben der Hauptfunktion des Hämoglobins, dem Sauerstofftransport im Blut, ist es auch am Kohlendioxidtransport beteiligt. Gebildet wird das Hb in den Erythrozytenvorläuferzellen im Knochenmark (Kühn und Schirmeister, 1983). Das adulte Hb ist ein aus vier Untereinheiten bestehendes kugeliges Molekül. Beim Erwachsenen besteht der Hauptteil aus Hb-A1, das aus je zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Ketten besteht und ein kleiner Teil aus HbA2, bei dem die  $\beta$ -Ketten durch  $\delta$ -Ketten ersetzt sind. Das fetale Hb (HbF) besteht aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\gamma$ -Ketten. Jedes dieser Untereinheiten trägt eine Hämgruppe. An dieses Hämeisen wird Sauerstoff reversibel angelagert und kann im Gewebe wieder abgegeben werden. In

der Lunge wird das Hb mit Sauerstoff gesättigt. Dies geschieht auf Grund des dort herrschenden höheren Sauerstoffpartialdruckes. Da im Gewebe ein niedrigerer Sauerstoffpartialdruck vorliegt, kommt es hier zur Sauerstoffabgabe. Weiteren Einfluss auf den Sauerstoffaustausch hat auch die Affinität des Hb zum Sauerstoff, welche in der Lunge sehr stark und im Gewebe geringer ist (Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 3; Löffler und Petrides, 2003, Kapitel 32). Bei Herzinsuffizienz und erniedrigtem Blutfluss kann die niedrige Sauerstoffsättigung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Besteht diese länger, führt die Ischämie zur Nierenfibrose (Löffler und Petrides, 2003, Kapitel 32; Toto, 2006).

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien durchgeführt, die die Korrelation der Hb- Werte mit dem Überleben von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht haben. Neue Studien haben ergeben, dass Hb- Werte  $< 11$  g/dl über längere Zeit und Hb- Wert- Schwankungen Auswirkungen auf die Prognose und das Überleben von Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium haben (Dellanna et al., 2006). Nach bisherigen Erkenntnissen ist ein Hb- Wert zwischen 11 und 13 g/dl mit der höchsten Überlebenschance assoziiert (Regidor et al., 2006). Die Überschreitung der oberen Grenze ( $> 13$  g/dl) kann zu Nebenwirkungen (Hypertonie, Apoplexia cerebri und Herzinsuffizienz) führen (Philip und Marsden 2009). Dagegen stehen chronisch erniedrigte Hb- Konzentrationen in Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an Herzerkrankungen bis hin zum Herzstillstand. Es wird angenommen, dass es durch die Anämie, verursacht durch die Niereninsuffizienz, zu einer Gewebhypoxie kommt. Als Folge dieser Hypoxie kommt es zu einem vermehrten Sauerstoffbedarf und somit zu einer Leistungssteigerung des Herzens, was wiederum zu einer Linksherzhypertrophie und zu einer Ischämie des Herzens führt. Als Konsequenz der Linksherzhypertrophie und der Ischämie kann es zur Stauungsinsuffizienz, zum Myokardinfarkt und zu Arrhythmien kommen, was letzten Endes zum Tod führen kann. Somit kann durch die Therapie der Anämie durch die EPO- Gabe diesen Komplikationen vorgebeugt, bzw. die Risiken kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität verringert werden (Toto, 2006). Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den Hauptgründen der Morbidität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, unabhängig von dem Grad der Erkrankung. 50% der Todesursachen bei Dialysepatienten sind durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht und die Wahrscheinlichkeit, eine Herzkrankheit de novo innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Dialyse zu entwickeln liegt nahezu bei 80%. Auch die Mortalitätsraten nach einem Myokardinfarkt sind deutlich höher (ein Jahr nach

Myokardinfarkt 59% und nach 5 Jahren 90%), als in der Normalbevölkerung. Laut der 'National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease' gehören Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in die Höchststrisikogruppe für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Rao und Pereira, 2005).

#### **1.2.4 Anämie und Inflammation**

Die chronische Mikroinflammation ist ein zentraler Bestandteil der chronischen Niereninsuffizienz. Diese tritt bei Dialysepatienten nicht selten in Kombination mit einer Malnutrition und/oder einer erheblichen chronischen metabolischen Azidose auf. Auch die erhöhte Infektanfälligkeit und der oxidative Stress sind Faktoren, die die Entzündung verstärken (Agarwal, 2006; Coyne, 2006b). Durch die Inflammation kommt es zu einem dramatischen Anstieg der Ferritinsynthese und zu einer Reduktion des vorhandenen Eisens. Das Serumferritin korreliert mit dem C-reaktiven Protein, welches ein Marker für Inflammation ist. Das C-reaktive Protein ist häufig bei Dialysepatienten erhöht und zugleich ein Vorbote kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Weitere Mediatoren, wie das antiinflammatorische Zytokin Interleukin- 10, stimulieren die Ferritinexpression und die Makrophagen des retikuloendothelialen Systems. Durch diese Stimulation nehmen die Makrophagen Eisen auf, woraus ein Anstieg des vorhandenen biologischen Eisens resultiert. Des Weiteren führt die Inflammation zu einer getriggerten Expression des in der Leber produzierten Proteins Hepcidin (hepatic bactericidal protein). Letzteres blockt die gastrointestinale Aufnahme, fördert die Eisenretention im retikuloendothelialen System und hemmt dessen Freisetzung daraus (Coyne, 2006b; Ganz, 2003).

Aber nicht nur der Eisenblock sondern auch die EPO- Resistenz (Nachweis eines erhöhten EPO- Bedarfs) durch Inflammationsprozesse verstärken die renale Anämie. Die Erythropoese wird durch inflammatorische Zytokine unterdrückt. Möglicherweise kann die EPO- Resistenz mit der Gabe von exogenem EPO durchbrochen werden, denn EPO besitzt die Eigenschaften, proinflammatorische Zytokine zu antagonisieren und den Heilungsprozess zu fördern (Birnes und Cerami, 2006). Ein weiterer Mechanismus der Inflammation ist die erhöhte Erythrozyten- Sedimentationsrate, was zu einer Progredienz der Anämie führt. Die Erythrozyten- Sedimentationsrate korreliert negativ mit dem Hämatokrit (Hk) und dem Serumalbumin sowie positiv mit dem Alter, Plasmafibrinogen, C- reaktivem

Protein (CRP), Immunglobulin A und G, sowie Alfa- 1- Antitrypsin bei chronischen Hämodialysepatienten (Borawski und Mysliwiec, 2001).

### 1.3 Diagnostik der renalen Anämie

Die Diagnostik der renalen Anämie erfolgt mittels Untersuchung der Erythrozytengröße und des Hb- Gehaltes, einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchungen, sowie einer endgültigen Zuordnung durch weiterführende Laboruntersuchungen.

Das Blutbild umfasst routinemäßig Hb- Konzentration, Hämatokrit, Retikulozyten, MCV (mean corpuscular volume, das mittlere korpuskuläre Volumen), welches das Volumen des Einzelerythrozyten beschreibt, MCH (mean corpuscular haemoglobin), welches den Hb- Gehalt des Einzelerythrozyten beschreibt, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl, sowie eine morphologische Beurteilung (Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 3).

Die Normwerte dieser Parameter liegen in folgenden Referenzbereichen (Herold, 2005):

- Hb in g/dl: männlich / weiblich 13,5 - 17 / 12 - 16
- Hk in %: männlich / weiblich 40 - 52 / 37 - 48
- Retikulozyten/ 1000 Erys: 3 - 18 (männlich / weiblich)
- MCV fl: 85 - 98 (männlich / weiblich)
- MCH pg: 28 - 34 (männlich / weiblich)
- Leukozytenzahl/  $\mu$ l: 3800 - 10500 (bei Erwachsenen)
- Thrombozytenzahl/  $\mu$ l: 140 000 - 345000

#### *Parameter der renalen Anämie:*

Die wichtigsten Parameter der renalen Anämie sind der Hb- Wert, Hk, Eisen, Transferrin, Ferritin und die Transferrinsättigung. Die Normwerte dieser Parameter werden im Folgenden angeführt:

Tab. 1: Parameter der renalen Anämie (Herold, 2005)

Parameter	SI- Einheit	Normbereich	Geschlecht	Alter
<b>Hb</b>	g/dl	13,5 - 17	Männlich	-
	mmol/l	8,4 - 10,5		
<b>Hb</b>	g/dl	12 - 16	Weiblich	-
	mmol/l	7,5 - 9,9		
<b>Hb- A2</b>	quantitativ in % des Gesamt- Hb	bis 3	männlich/ weiblich	-
<b>Hb- F</b>	quantitativ in % des Gesamt- Hb	bis 0,5	männlich/ weiblich	-
<b>Hk</b>	%	40 – 52	Männlich	-
<b>Hk</b>	%	37 – 48	Weiblich	-
<b>Eisen</b>	µmol/l	9 – 29	Männlich	-
<b>Eisen</b>	µmol/l	9 – 27	Weiblich	-
<b>Ferritin</b>	µg/l (ng/ml)	7 – 142	männlich/ weiblich	2 – 17
<b>Ferritin</b>	µg/l (ng/ml)	10 – 220	Männlich	18 - 45
<b>Ferritin</b>	µg/l (ng/ml)	6 – 70	Weiblich	18 - 45
<b>Ferritin</b>	µg/l (ng/ml)	15 – 400	Männlich	ab 46
<b>Ferritin</b>	µg/l (ng/ml)	18 – 120	Weiblich	ab 46
<b>Transferrin</b>	g/l	2,0 - 3,6	männlich/ weiblich	-

Die Diagnostik eines Eisenmangels durch Bestimmung des Ferritins und der Transferrinsättigung ist allerdings in ihrer Sensitivität und Spezifität eingeschränkt, geeigneter erscheint die Messung des löslichen Transferrinrezeptors oder des Zinkprotoporphyrins. Ein neuer Marker ist der Hämoglobingehalt der Retikulozyten (Coyne, 2006).

Die Retikulozyten sind erniedrigt bei Bildungsstörungen wie aplastischer Anämie, sowie kompensatorisch erhöht bei chronischem Blutverlust. Das MCV ist erniedrigt (Mikrozytose) beispielsweise bei Eisenmangel, ist normal (Normozytose) beispielsweise bei Blutungen sowie renaler Anämie und ist erhöht (Makrozytose) bei Vitamin B12- und Folsäuremangel. Ein erniedrigtes MCH ist Ausdruck einer Hypochromie bei Eisenmangel. Normochromie (normales MCH) liegt bei Hämolyse und renaler Anämie vor, sowie Hyperchromie (erhöhtes MCH) bei

Vitamin B12- Mangel. MCV und MCH verhalten sich meist gleichsinnig. Eine Erniedrigung sowohl der Thrombozyten als auch der Leukozyten kommt durch aplastische Anämie und schweren Mangel an Vitamin B12 und Folsäure zustande.

Bei der weiterführenden Labordiagnostik sollten das Knochenmark durch eine Knochenmarkspunktion, sowie der Eisenstoffwechsel, bzw. Speicher- und Transporteisen (Ferritin und Transferrin) untersucht werden (Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 3).

## **1.4 Therapie der renalen Anämie**

### **1.4.1 Eisensupplementation**

Auf Grund eines Eisenmangels kann es zu einer ESA (Erythropoesis stimulating agents)- Resistenz kommen. Dies bedeutet, dass die Patienten schlechter auf Erythropoese- stimulierende Substanzen ansprechen. Viele Dialysepatienten leiden an einem funktionellen, manche an einem absoluten Eisenmangel. Ein funktioneller Eisenmangel entsteht beispielsweise bei chronischen Entzündungszuständen, weil es hierbei zu einer Sequestrierung von Eisen in das retikuloendotheliale System kommt. Ein absoluter Eisenmangel entsteht durch verminderte Zufuhr von Eisen via Nahrung. Daher ist bei Dialysepatienten der Eisenhaushalt sehr wichtig und ein Mangel an Eisen auszugleichen. Dies kann beispielsweise bei einem absoluten Eisenmangel mittels intravenöser Eisensubstitution erfolgen. Bei einem funktionellen Eisenmangel kann man zusätzlich zu der intravenösen Eisentherapie auch Vitamin C verabreichen. Durch Vitamin C kommt es nämlich zu einer vermehrten Freisetzung von Eisen aus dem retikuloendothelialen System (Ferritin). Ein adäquater Ausgleich des Eisenmangels verbessert somit die Wirkung der ESAs (Haufe, 2008; Fachinfo NeoRecormon und Erypo, 2011).

Es kann jedoch unter einer Eisensubstitution auch zu Negativeffekten kommen, wie z. B. eine anaphylaktische Reaktion auf Eisen- Dextran oder zu einer erhöhten Rate an Infektionen. Allerdings darf man nicht vergessen, dass eine Anämie an sich auch ein erhöhtes Risiko für Infektionen birgt. Es wird ebenfalls diskutiert, ob Eisen wegen der oxidativen Wirkung auf Lipide zu einem erhöhten Risiko an kardiovaskulären Ereignissen führt (Cavill, 2003; Zager et al., 2004). Letztlich ist

jedoch gesichert, dass Patienten mit einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, die mit Epoetinen behandelt werden, eine entsprechende Eisensupplimentierung oral, oder intravenös benötigen, um eine optimale Wirkung der ESAs zu erzielen (Cavill, 2003).

### **1.4.2 Epoetine**

Mit der Einführung der Substitution des rhuEPO gelang eine herausragende Innovation in der Anämiebehandlung von Dialysepatienten, wodurch die Zahl an Bluttransfusionen drastisch reduziert werden konnte.

Unter der Therapie (auf die unter Punkt 1.5 noch eingegangen wird) kommt es zu einem sogenannten Hb- Cycling. Dies beschreibt eine Schwankung der Hämoglobinwerte. Bei mehr als 90% der Patienten in der Studie von Fishbane and Berns kam es zu solch einer Hb- Variation. Diese Hb- Schwankungen erschweren das klinische Management der Therapie bei Dialysepatienten, da auf Grund der inkonstanten Hb- Werte auch die rhuEPO- Dosen stetig verändert und an die wechselnden Hb- Werte angepasst werden müssen. Der Hb- Cycle wird definiert als eine Serie gemessener Hb- Werte, die über eine gewisse Zeit schwanken, d. h. ansteigen, bzw. absteigen, dann jedoch plötzlich die Richtung wechseln und in die entgegengesetzte Bahn laufen. Das bedeutet, dass die Werte beispielsweise zunächst ansteigen, dann jedoch plötzlich wieder abfallen. Die Hb- Schwankungen stehen in Zusammenhang mit der Eisenaufnahme, Dosissteigerung bei Eisensubstitution und mit wechselnder rhuEPO- Therapie- Dosis (Fishbane und Berns, 2005).

Durch die Gabe von rhuEPO wurden die Prognose und die Lebensqualität von nierenkranken Patienten deutlich verbessert (Phrommintikul et al., 2007; Mann, 2001, Kapitel 3). Seit 1989 gehören rhuEPO zur Standardtherapie bei Patienten mit Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz (Rao und Pereira, 2005).

Laut den 'European Best Practice Guidelines for Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure' sollte mit der Behandlung einer renalen Anämie begonnen werden, wenn mindestens zweimal ein Hb- Wert unter 11 g/dl gemessen wird und die Diagnose der renalen Anämie sichergestellt ist. Doch in Europa liegt der Therapiebeginn erst bei einem Wert unter 9 g/dl (Phrommintikul et

al., 2007; Mann, 2001, Kapitel 3). Es besteht jedoch noch immer eine beträchtliche Uneinigkeit hinsichtlich der zu erzielenden Hämoglobinwerte. Daher werden in vielen Studien noch immer unterschiedliche Werte als Zielbereich angegeben. Nachteilige Effekte sind die Verschlechterung der arteriellen Hypertonie, eine erhöhte Rate an thromboembolischen Ereignissen an Dialyseshunts sowie kardio- und cerebrovaskulären Gefäßen (TREAT- Studie) (Phrommintikul et al., 2007; Mann, 2001, Kapitel 3; DGfN, 2011). Auch eine erhöhte Gesamtmortalität bei Patienten mit erhöhten Hb- Werten wurde an der Universität Melbourne herausgefunden (Phrommintikul et al., 2007). Dagegen erbringt eine adäquate Behandlung der renalen Anämie in den subnormalen Hb- Wertebereich eine signifikante Verbesserung der kardialen Funktion (Rao und Pereira, 2003, 2005). Einige andere Studien haben außerdem ergeben, dass es durch die rhuEPO-Therapie zu einer Verbesserung der Muskelspannung, des Fatigue- Syndroms, der neurokognitiven Funktion und der Depression kommt (Phrommintikul et al., 2007). Allgemein erhöht EPO die Lebensqualität.

## **Rekombinante humane Erythropoetine**

### *Epoetin $\alpha$ und Epoetin $\beta$*

Diese beiden Erythropoetine gehören zu den rekombinanten Erythropoetinen. Sie werden in den Eizellen von chinesischen Hamstern synthetisiert (Storring et al., 1998). Entscheidend für die Wirkung der Epoetine in vivo ist die terminale Sialinsäure und der Glykolysierungsgrad. Das bedeutet, dass ein höherer Sialinisierungsgrad zu einer erniedrigten Affinität des Epoetins zum Rezeptor führt und somit die Halbwertszeit verkürzt. Erythropoetin  $\alpha$  weist ein höheres Molekulargewicht auf, als Erythropoetin  $\beta$ . In der Halbwertszeit unterscheiden sich die beiden Erythropoetine insofern, dass Erythropoetin  $\beta$  einen niedrigeren Sialinisierungsgrad und eine geringfügig längere Serumhalbwertszeit aufweist (Sytkowski, 2006).

NeoRecormon (Epoetin  $\beta$ ) dient der Behandlung der renalen Anämie, indem es die Proliferation und Differenzierung von Erythrozytenvorläufern beeinflusst (Roche Medieninformation, 2003). Auch Erypo (Epoetin  $\alpha$ ) wird zur Therapie eingesetzt (Fachinfo 2011).

Der ursprüngliche Gedanke für die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit renaler Anämie mittels EPO war, dass es nebenwirkungsärmer ist, als die

Durchführung von wiederholten Bluttransfusionen. 1989 wurde das erste Epoetin  $\alpha$  auf den Markt gebracht (Sytkowski, 2006).

Beide Epoetine unterscheiden sich nicht in der klinischen Effektivität (Storring et al., 1998).

Epoetin kann intravenös oder auch subkutan verabreicht werden. Die Dosisanpassung ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Ziel ist laut Fachinformation derzeit die Anhebung des Hb- Wertes bei einer renalen Anämie auf Zielwerte von 10- 12 g/dl. Eine enge Kontrolle der Serum- Hb- Werte ist notwendig, um die niedrigste noch ausreichende EPO- Dosis individuell für den Patienten herauszufinden (Fachinfo, 2011).

### **Darbepoetin**

Aranesp® (Darbepoetin  $\alpha$ ) ist ein Analogon des humanen Erythropoetin durch das die Proliferation und Differenzierung von Erythrozyten- Vorstufen wie durch körpereigenes Glykoprotein angeregt werden (Pharmazeutische Zeitung online, 2007). Es ist somit ebenso ein Erythropoese- stimulierendes Protein (Rao und Pereira, 2005), eine Weiterentwicklung des rhuEPO. Durch seinen erhöhten Kohlenhydratanteil besitzt es eine verlängerte Halbwertszeit (21 Stunden nach intravenöser und 49 Stunden nach subkutaner Gabe). Durch den Austausch von 5 Aminosäuren enthält es weitere Zuckerseitenketten, was die Serumhalbwertszeit erhöht (Sytkowski, 2007). Hierdurch erhöht sich die Aktivität in vivo. Durch die längere Halbwertszeit muss es zudem seltener appliziert werden (Pharmazeutische Zeitung online, 2007) und wirkt etwa dreimal länger als rhuEPO (Rao und Pereira, 2005).

### **CERA**

Seine Wirkung basiert auf der kontinuierlichen Aktivierung der Rezeptoren auf erythroiden Vorläuferzellen, die für die Bildung der roten Blutkörperchen verantwortlich sind (Continuous Erythropoietin Receptor Activator, CERA) (Roche Medieninformation, 2006; Medknowledge, 2003). Für die Herstellung von CERA wurde ein rhuEPO (Epoetin  $\beta$ ) PEGyliert und erhält hierdurch eine wesentlich höhere Molekularmasse (66 kDa), als ein natives Erythropoetin (Sytkowski, 2006).

Es handelt sich hierbei um einen Erythropoese- stimulierenden Wirkstoff der dritten Generation. Seine Halbwertszeit ist beträchtlich länger. Durch diese lange Halbwertszeit erlaubt es ausgedehntere Dosisintervalle (Verabreichung einmal in vier Wochen), als bei Darbepoetin  $\alpha$  oder rHuEPO (Brandt et al., 2006). Eine CERA- Substitution einmal alle zwei, bzw. vier Wochen ist in der Anämiebehandlung genau so effektiv, wie die wöchentliche Gabe von Darbepoetin  $\alpha$  (Macdougall et al., 2008). Charakteristisch für CERA ist die schnelle Dissoziationsrate. Die Bindung an die EPO- Rezeptoren ist weniger fest, im Vergleich zu Epoetin  $\alpha$  (Rastogi, 2006; Brandt et al., 2006).

Bisherige EPO- Medikamente mussten auf Grund ihrer kurzen Wirkungsdauer den Patienten häufiger verabreicht werden. Ihre Wirkung basiert auf einer relativ kurzen, dafür aber starken Stimulation der Erythropoetin- Rezeptoren, was nicht dem physiologischen Vorgang im menschlichen Körper entspricht. CERA hingegen bindet langsam und locker an diese Rezeptoren, verweilt länger im Körper und bewirkt so eine nachhaltige Stimulierung der roten Blutkörperchen. Dieser Vorgang ähnelt dem der körpereigenen Produktion hingegen sehr (Brandt et al., 2006).

### **Biosimilars**

Bei den sogenannten Biosimilars handelt es sich um Biopharmazeutika, die sich in ihrer Art und im Umfang in ihrer posttranslationalen Modifikation unterscheiden. Bei den Epoetinen handelt es sich um komplexe glykosylierte Proteine. Das bedeutet, dass der Unterschied zwischen dem Patentprodukt und dem Biosimilar im Glykosylierungsmuster liegt. Somit kann es auch zu einer Variabilität von Epoetin zu Epoetin kommen, da die Chargen nicht komplett identisch sind. Das Patentprodukt und das Biosimilar sind sich also nicht vollkommen identisch, sondern nur annähernd gleich. Hinsichtlich der Kosten sind die Biosimilars gegenüber den Originalpräparaten günstiger (Lipp, 2010).

### **1.4.3 Transfusion**

Durch die Gabe von Erythropoetinen kann eine Bluttransfusion bei Anämiepatienten verhindert werden. EPO kann beispielsweise auch vor Operationen verabreicht werden, um homologe Transfusionen zu vermeiden (Fachinfo, 2011).

Auf Grund chronischer Dialysetherapie kommt es im Rahmen der Dialyse zu einem Blutverlust. Zusätzlich zur Dialysebehandlung kommen bei der chronischen Niereninsuffizienz häufig auch Blutentnahmen hinzu. Dies führt insgesamt zu einem Verlust an roten Blutkörperchen (Eisenhauer T, 2005). Um diesem Verlust entgegenzuwirken, bzw. auszugleichen hilft die Gabe von EPO (Fachinfo, 2011).

Auch die Zuführung von roten Blutkörperchen per Bluttransfusion ist möglich, meist in Akutsituationen, jedoch birgt die Transfusion noch immer eine Reihe von seltenen Risiken, wie eine allergische Reaktion, einen anaphylaktischen Schock, eine Graft- versus- Host- Krankheit, sowie eine Hepatitis- B/ -C oder HIV- Infektion (Medizininfo, 2012)

Allerdings ist auf Grund der Adaptation der Patienten bei chronischer Niereninsuffizienz an einen niedrigen Hb- Wert eine Transfusion erst bei sehr niedrigen Hb- Werten nötig (Medicoconsult, 2012).

### **1.4.4 Neue therapeutische Ansätze**

Ein neuer Ansatzpunkt ist der Einsatz des Hypoxie- induzierenden Faktors (HIF). HIF ist ein Transkriptionsfaktor, der das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung reguliert. HIF aktiviert bei einer Hypoxie verschiedenste Signalwege, wie beispielsweise die EPO- Synthese (Doccheck- Flexikon, 2012; Kapitsinou et al., 2010; Löffler und Petrides, 2003, Kapitel 31; Bunn, 2006). Dieser Faktor besteht aus einer alpha- und einer beta- Untereinheit. Durch Hemmung der Hydroxylase wird HIF- alpha vor dem Abbau geschützt. Bei Hypoxie kommt es eben genau zu einer Hemmung der Hydroxylase, weil diese Sauerstoff als Co- Substrat benötigt. Hierdurch kommt es zu einer vermehrten EPO- Synthese und einer verstärkten Erythropoese (Doccheck- Flexikon, 2012; Kapitsinou et al., 2010; Löffler und Petrides, 2003, Kapitel 31). Die Wirkung des HIF kann pharmakologisch angetrieben werden (Bunn, 2006).

Auch Epomimetics können die Signaltransduktion am EPO- Rezeptor effektiv triggern und somit die Produktion der roten Blutzellen, die für die Sauerstoffbindung und den Sauerstofftransport verantwortlich sind, verstärken (Bunn, 2006).

#### **1.4.5 Bisherige und neue Zielwerte**

Zielwerte für Hämoglobin- Werte bei renaler Anämie laut KDIGO (Stand 2007):

11- 12 g/dl, zu vermeiden sind Werte > 13 g/dl

Es gibt eine große Kontroverse hinsichtlich der Ziel- Hb- Werte. Wie bereits erwähnt, kommt es bei Unter- als auch bei Überschreiten zu diversen Problematiken, wie beispielsweise erhöhter Mortalität bei Überschreiten der Ziel- Hb- Werte, aber auch vermehrte Shuntthrombosen können auftreten. Auch erhöhte Blutdruckwerte konnten beobachtet werden (Phrommintikul et al., 2007). Geplante Änderungen auf Grund dieser Risiken zu niedrigeren Hb- Werten laut KDIGO werden noch dieses Jahr erwartet.

#### **1.5 Fragestellung**

Mit dieser Arbeit wurden zielführend folgende Fragen herausgearbeitet:

- Welchen Einfluss haben Hämoglobin, Hämatokrit, Eisen, Transferrin sowie die Transferrinsättigung auf die Hospitalisation von Hämodialysepatienten?
- Welchen Einfluss haben die oben genannten Laborparameter auf die Mortalität von Hämodialysepatienten?
- Beeinflusst ein Hb- Cycling die Hospitalisation und Mortalität stärker, als stabile Hb- Werte?

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Methodik der klinischen Untersuchung**

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Akten von 391 Patienten aus dem Patientenklitel des KfH Nierenzentrums Halle, die in den Jahren 1990- 2004 in das chronische Dialyseprogramm aufgenommen wurden, retrospektiv hinsichtlich ihres Überleben über maximal 3 Jahre (1096 Tage) evaluiert. In die endgültige Auswertung gingen die Daten von 328 Patienten ein, da diejenigen, die sich kürzer als 1 Monat im chronischen Hämodialyseprogramm befanden, ausgeschlossen wurden, um auf Grund zu weniger Messwerte einen analytischen Fehler zu vermeiden.

Es wurden das Alter bei Beginn der Dialyse, das Geschlecht, der Tag der ersten Dialyse, der Todestag bei Ableben in den ersten 3 Dialysejahren, die Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) sowie die verschiedenen Begleiterkrankungen der Patienten dokumentiert.

Für die Auswertung erfolgte die Analyse von 6 Blutparametern, die bei Dialysebeginn gemessen wurden. Zusätzlich wurde der Hämoglobinwert circa einmal pro Monat bestimmt, um das Hb-Cycling zu bewerten. Bei den untersuchten Laborparametern handelt es sich um Hämoglobin, Hämatokrit, Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung und Ferritin. Anhand der intraindividuellen Mittelwerte der einzelnen Parameter konnten die Patienten entsprechend in gleichgroße Gruppen eingeteilt werden. Patienten, bei denen ein erhöhtes Schwanken der Hb- Werte (> 20 % Variation vom intraindividuellen Mittelwert nach oben oder unten) im Studienverlauf festgestellt wurde (sogenanntes Hb- Cycling), sind außerdem gegen Patienten verglichen worden, die stabile Hb- Werte hatten (*siehe Tab. 2*).

Tab. 2 Gruppierung der Patienten nach den entsprechenden Parametern

	SI- Einheit	Normwerte	Gruppeneinteilung	Patientenzahl
<b>Hb</b>	mmol/l	6,9 - 9,2	<b>1:</b> < 6,17 <b>2:</b> 6,17 - 6,73 <b>3:</b> 6,74 - 7,3 <b>4:</b> > 7,3	83 82 82 81
<b>Hb- Cycling</b>	mmol/l	-	<b>1:</b> 6.69 ± 0.78 (kein Cycling) <b>2:</b> 6.71 ± 1.39 (> 20 % Cycling)	318 10
<b>Hk</b>	l/l	0,42 - 0,52	<b>1:</b> < 0,31 <b>2:</b> 0,32 - 0,33 <b>3:</b> 0,34 - 0,36 <b>4:</b> > 0,36	106 62 99 61
<b>Fe</b>	µmol/l	6,6 – 26	<b>1:</b> < 10,5 <b>2:</b> ≥ 10,5	164 164
<b>Tf</b>	g/l	2 - 3,6	<b>1:</b> < 1,78 <b>2:</b> 1,78 - 2,16 <b>3:</b> > 2,16	112 104 107
<b>Ferritin</b>	µg/l	30 – 300	<b>1:</b> < 264 <b>2:</b> 264 - 551 <b>3:</b> > 551	108 107 107
<b>Tfs</b>	%	16 – 45	<b>1:</b> < 17,3 <b>2:</b> 17,3 - 22,49 <b>3:</b> 22,5 - 28,15 <b>4:</b> > 28,15	81 81 81 80

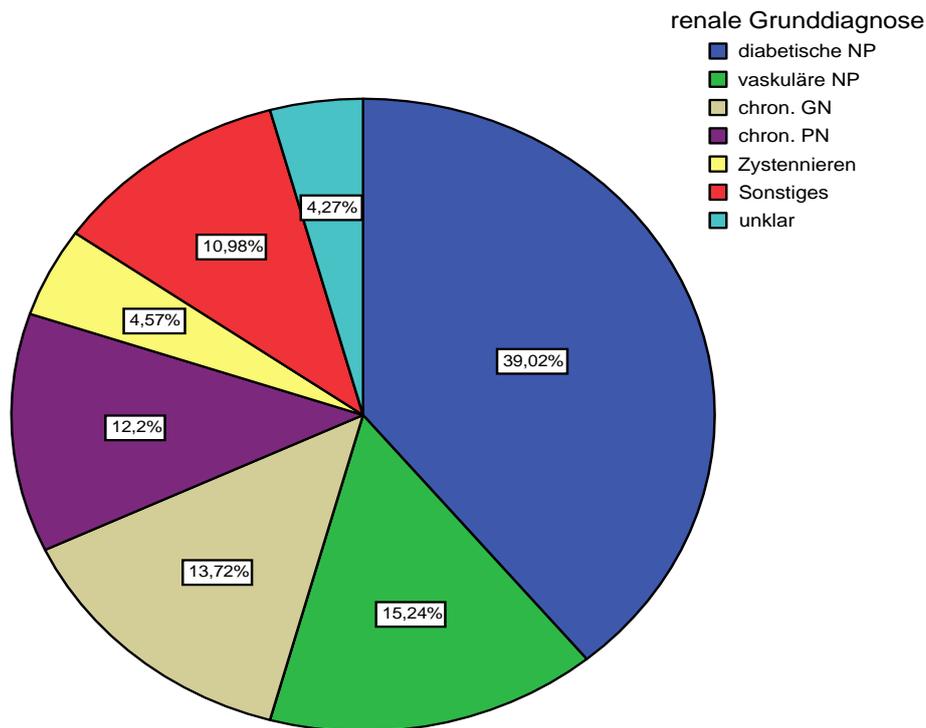
## 2.2 Patientengruppen

### 2.2.1 Alter und Geschlecht

Im erfassten Patientenkollektiv befanden sich 173 Männer und 155 Frauen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $61 \pm 15$  Jahre (Min: 17; Max: 90). Zwischen den Geschlechtern ergab sich kein signifikanter Altersunterschied (M:  $60 \pm 15$  Jahre; F:  $62 \pm 15$  Jahre).

### 2.2.2 Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz

Aus der *Abb. 1* ist ersichtlich, dass sich in Gruppe 1 (diabetische Nephropathie) 128 Patienten (39 %), in Gruppe 2 (vaskuläre Nephropathie) 50 Patienten (15,2 %), in Gruppe 3 (chronische Glomerulonephritis) 45 Patienten (13,7 %), in Gruppe 4 (chronische Pyelonephritis) 40 Patienten (12,2 %), in Gruppe 5 (Zystennieren) 15 Patienten (4,57 %), in Gruppe 6 (Sonstiges) 36 Patienten (11 %) und in Gruppe 7 (unklar) 14 Patienten (4,3 %) befanden.



*Abb. 1: Ursachen der CNI*

### 2.2.3 Begleiterkrankungen

Es wurden folgende Begleiterkrankungen in der Arbeit berücksichtigt: KHK (inklusive Myokardinfarkte), pAVK, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Apoplex, HIV, sowie Hepatitis B und C. Die größte Gruppe der Begleiterkrankungen mit einer Patientenzahl von 234 (71,3 %) ist die der arteriellen Hypertonie, gefolgt von der KHK- Gruppe mit einer Patientenzahl von 159 (48,5 %),

davon 12 % mit Myokardinfarkt), der Diabetes mellitus- Gruppe mit 157 Patienten (Typ 1: 10 Pat. = 3 %; Typ 2: 147 Pat. = 44,8 %), der pAVK- Gruppe mit 76 Patienten (23,2 %), der Apoplex- Gruppe mit 44 Patienten (13,4 %), den 36 Patienten mit Hepatitis B (11 %), den 20 Patienten mit Hepatitis C (6,1 %) und den 2 Patienten mit einer HIV- Infektion (0,6 %).

#### 2.2.4 Todesursachen

Insgesamt verstarben 162 Patienten (49 %) in einem Alter von  $66 \pm 13$  Jahre in dem untersuchten Zeitraum. Dabei war das Alter der verstorbenen Patienten signifikant ( $p < 0.001$ ) höher als das derer ( $56 \pm 16$  Jahre), die nach Beobachtungsphase noch lebten. Die häufigsten Todesursachen waren bei 50 Patienten (30,9 %) die Sepsis/Infektionen, gefolgt von den kardiovaskulären Erkrankungen bei 48 Patienten (29,6 %), 20 Patienten (12,4 %) hatten Malignome. Die restlichen Todesursachen waren entweder cerebrovaskulären (8 %), sonstigen (6,8 %) oder unklaren (12,4%) Ursprunges.

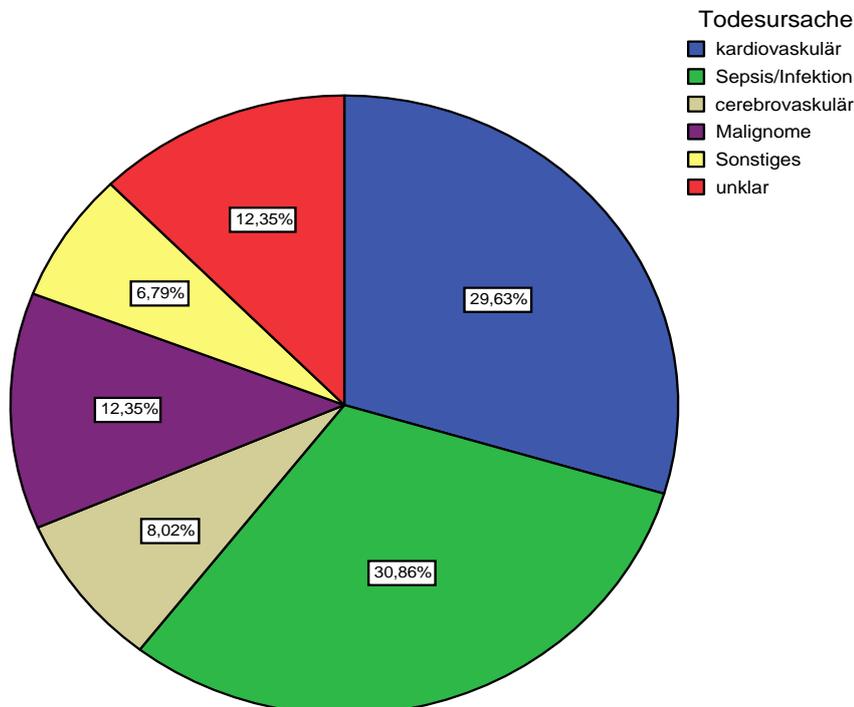


Abb. 2: Verteilung der Todesursachen

### **2.2.5 Nierentransplantationen**

Von den 328 Patienten erhielten 19 Patienten (5,8 %) im Zeitraum der Untersuchung eine Nierentransplantation. Jeweils 2 Patienten verstarben innerhalb von 6 Monaten nach Nierentransplantation oder mussten aufgrund eines Transplantatversagens wieder dialysiert werden.

### **2.3. Statistik**

Nach Aufnahme aller Daten wurde eine statistische Beschreibung für die klinischen Daten (Geschlecht, renale Grund- und Begleiterkrankungen, Diabetesstatus, Todesursache) durchgeführt. Neben dem Mittelwert wurden die Standardabweichung, das 95 %- ige Konfidenzintervall, sowie Minimum und Maximum ermittelt. Die Gruppierung der Patienten erfolgte anhand der intraindividuellen Mittelwerte durch visuelles Klassifizieren, wodurch relativ gleichgroße Gruppen gebildet werden konnten. Zum Vergleich von Mittelwerten des Lebensalters, des Überlebens, der nach dem Überleben korrigierten Hospitalisationstage sowie der einzelnen Laborparameter (Hb, Hk, Fe, Tf, Ferr und Tfs) wurde eine ANOVA- Datenanalyse angewendet. Für das Überleben wurde weiterhin ein Cox- Regressionsmodell verwendet. Dabei erfolgte eine Adjustierung der Werte hinsichtlich Lebensalter, Geschlecht und Diabetesstatus. Das Überleben der einzelnen Gruppen wurde in Kaplan- Meier- Überlebenskurven dargestellt. Außerdem wurde eine Korrelationsanalyse (nach Pearson) für alle untersuchten Anämieparameter durchgeführt. Als Statistikprogramm kam IBM SPSS 19 für Windows zur Anwendung, wobei ein p- Level  $<0.05$  als signifikant angenommen wurde.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1. Hämoglobin- Gruppen**

Die Hb- Werte der Patienten wurden, wie unter Punkt 2.1 aufgeführt, vier verschiedenen Gruppen zugeteilt, wie in Tab. 3 verdeutlicht.

Der mittlere Hb- Wert des gesamten Patientengutes lag bei 6,69 mmol/l. Der größte Anteil der untersuchten Patienten fiel in einen Wertebereich zwischen 6,17 und 7,3 mmol/l. Es befanden sich somit viele Patienten innerhalb oder knapp unterhalb des Normbereichs, der zwischen 6,9 und 9,2 mmol/l liegt.

Bei der Gruppeneinteilung ergab sich, dass mit zunehmendem Hb- Wert die Mortalität signifikant ( $p < 0.001$ ; Abb. 3) sank, bei einer mittleren Beobachtungsdauer von  $792 \pm 366$  Tagen. In der Auswertung der Daten zeigte sich auch bei den nach Überleben korrigierten Hospitalisationstagen, dass Patienten mit einem niedrigeren Hb- Wert signifikant mehr Hospitalisationstage aufwiesen ( $p < 0.001$ ), als Patienten mit höheren Werten, wie in Abb. 4 dargestellt. Ein niedriger Hb- Wert war also sowohl negativ mit dem Überleben als auch mit der Hospitalisation assoziiert.

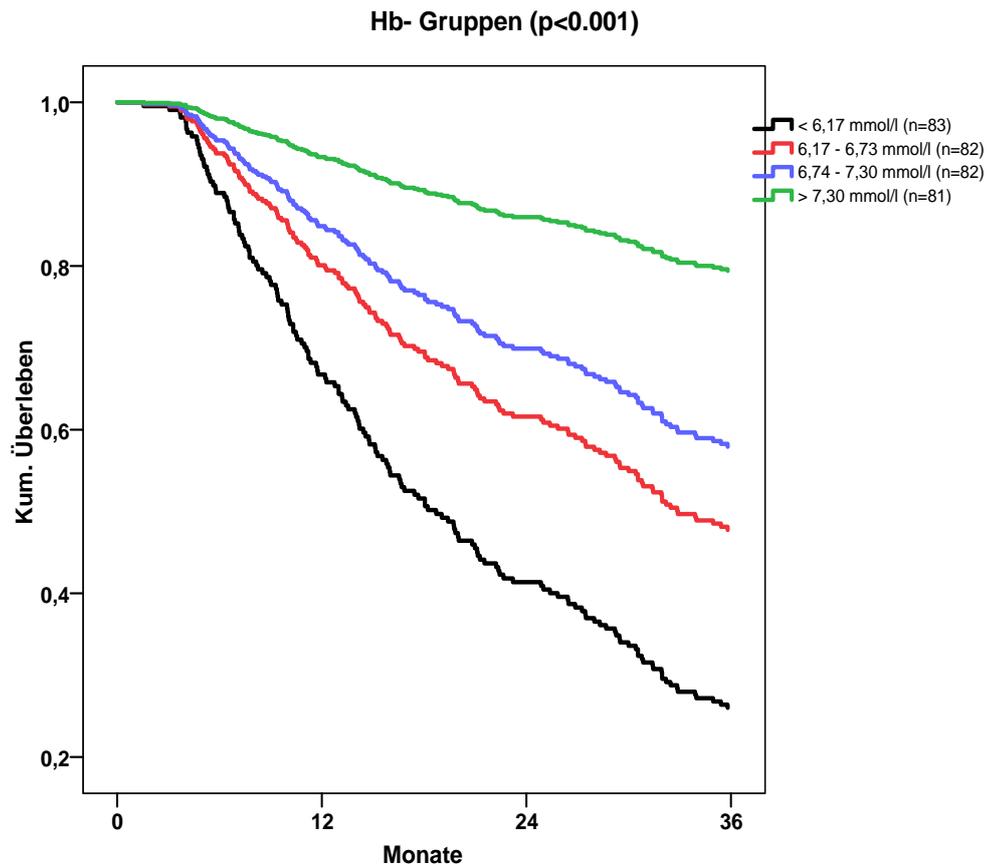


Abb. 3: Hb- Gruppen

(Gruppen: 1= < 6,17, 2= 6,17- 6,73, 3= 6,74- 7,30, 4= >7,3 mmol/l)

**Nach Überleben korrigierte Hospitalisationstage pro Jahr für Hb- Werte-Gruppen:**

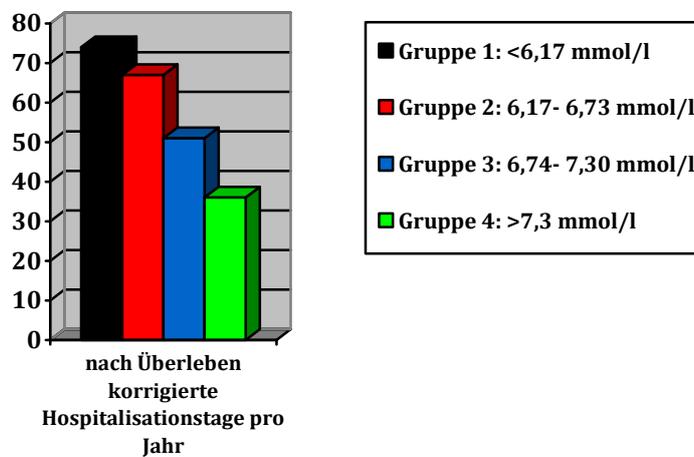


Abb. 4: Hospitalisationstage für Hb- Gruppen

Tab. 3: Gruppeneinteilung der Hb- Werte

Gruppe	1	2	3	4	Gesamt
<b>Hb- Wertbereich</b>	<6,17	6,17- 6,73	6,73- 7,3	>7,3	-
<b>MW</b>	5,63	6,49	7,00	7,65	6,69
<b>Hb- Minimum</b>	3,65	6,17	6,74	7,31	3,65
<b>Hb- Maximum</b>	6,16	6,73	7,3	9,14	9,14
<b>SI- Einheit</b>	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l
<b>Patientenzahl</b>	83	82	82	81	328
<b>%</b>	25,30	25,00	25,00	24,7	100
<b>Staw.</b>	± 0,47	± 0,17	± 0,17	± 0,31	± 0,8
<b>Beobachtungsdauer (MW)</b>	605,70	748,16	852,54	967,90	792,47
<b>Beobachtungsdauer (Staw)</b>	± 368,27	± 365,14	± 331,30	± 237,97	± 365,88

### 3.1.1 Einfluss eine >20%igen Hb- Cyclings

Es wurden auch die Patienten analysiert, die Hb- Schwankungen von > 20% aufwiesen und gegen den Rest der Patienten verglichen. Insgesamt fielen 10 Patienten in diese Cycling- Gruppe. Bei beiden Gruppen war der mittlere Hb- Wert (Tab. 4) vergleichbar. Es lässt sich erkennen, dass Patienten mit einem Hb- Cycling von > 20% eine signifikant ( $p < 0.05$ ) geringere 3- Jahres- Überlebensrate (Abb. 5) hatten. Allerdings statistisch nicht signifikant war, dass Patienten mit stabilen Hb- Werten (Hb- Cycling < 20%) geringfügig mehr Hospitalisationstage aufwiesen (Abb. 6).

**Hb- Cycling > 20 % (p<0.05)**

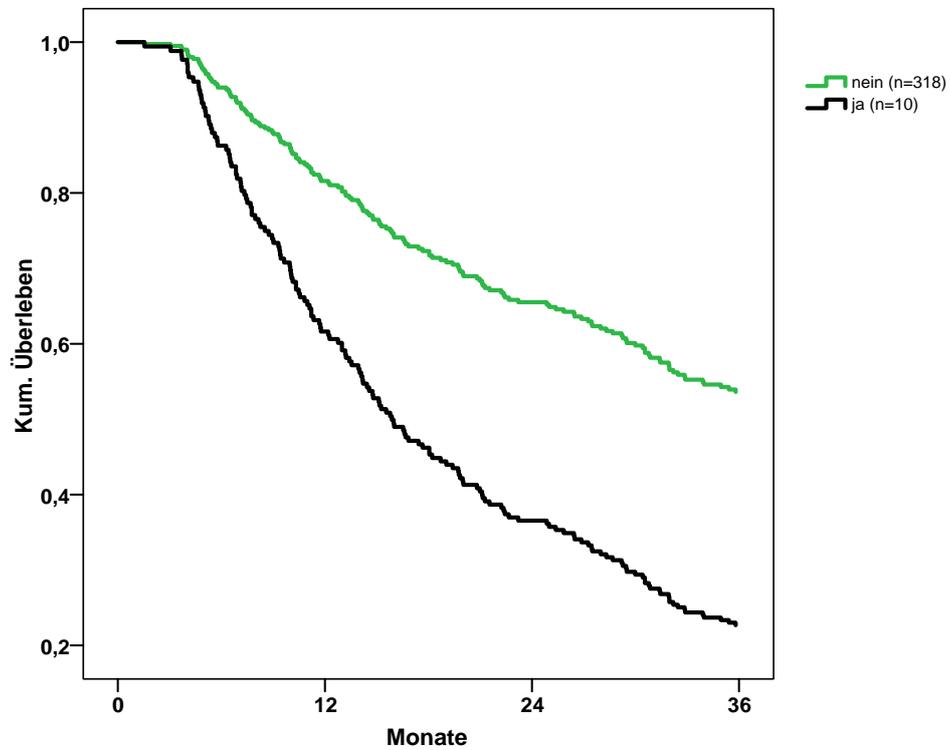


Abb.5: Hb- Cycling > 20%  
(Gruppe 1= Cycling nein, Gruppe 2= Cycling ja)

**Nach Überleben korrigierte Hospitalisationstage für Hb- Cycling- Gruppen:**

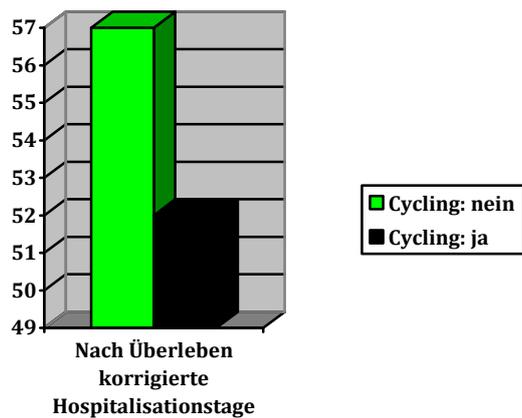


Abb. 6: Hospitalisationstage für Hb- Cycling- Gruppen

Tab. 4: Gruppeneinteilung für Patienten < oder > 20%- Hb- Cycling

Gruppe	1	2	Gesamt
<b>Hb- Wertebereich</b>	< 20%- Cycling	> 20%- Cycling	-
<b>Hb- MW</b>	6,69	6,71	6,69
<b>Hb- Minimum</b>	3,65	4,33	3,65
<b>Hb- Maximum</b>	9,14	8,85	9,14
<b>SI- Einheit</b>	mmol/l	mmol/l	mmol/l
<b>Patientenzahl</b>	318	10	328
<b>%</b>	96,05	3,05	100
<b>Staw.</b>	± 0,78	± 1,39	± 0,80
<b>Beobachtungsdauer (MW)</b>	798,25	608,70	792,47
<b>Beobachtungsdauer (Staw)</b>	± 365	± 364,11	± 365,88

### 3.2 Hämatokrit- Gruppen

Wenn man alle Gruppen zusammen betrachtet, war der, im kompletten Patientenkollektiv vorkommende, minimale Hk- Wert 0,19 l/l, der maximale Wert 0,61 l/l und der Mittelwert 0,33 l/l. Es wird also deutlich, dass die meisten der 382 Patienten unterhalb des Normbereiches lagen.

Aus den Daten ergibt sich, dass Patienten mit höheren Hk- Werten ein signifikant ( $p < 0.001$ ) längeres Überleben hatten, als Patienten mit niedrigeren Werten (Abb. 7).

Bei den untersuchten Patienten wurde auch ersichtlich, dass insbesondere das Unterschreiten des Ziel- Hk- Wertes von 0,36 - 0,39 zu einem signifikanten ( $p < 0.001$ ) Anstieg der Hospitalisationstage pro Jahr führte (Abb. 8).

Die Verteilung der Hk- Werte der verschiedenen Gruppen ist in Tab. 5 ersichtlich.

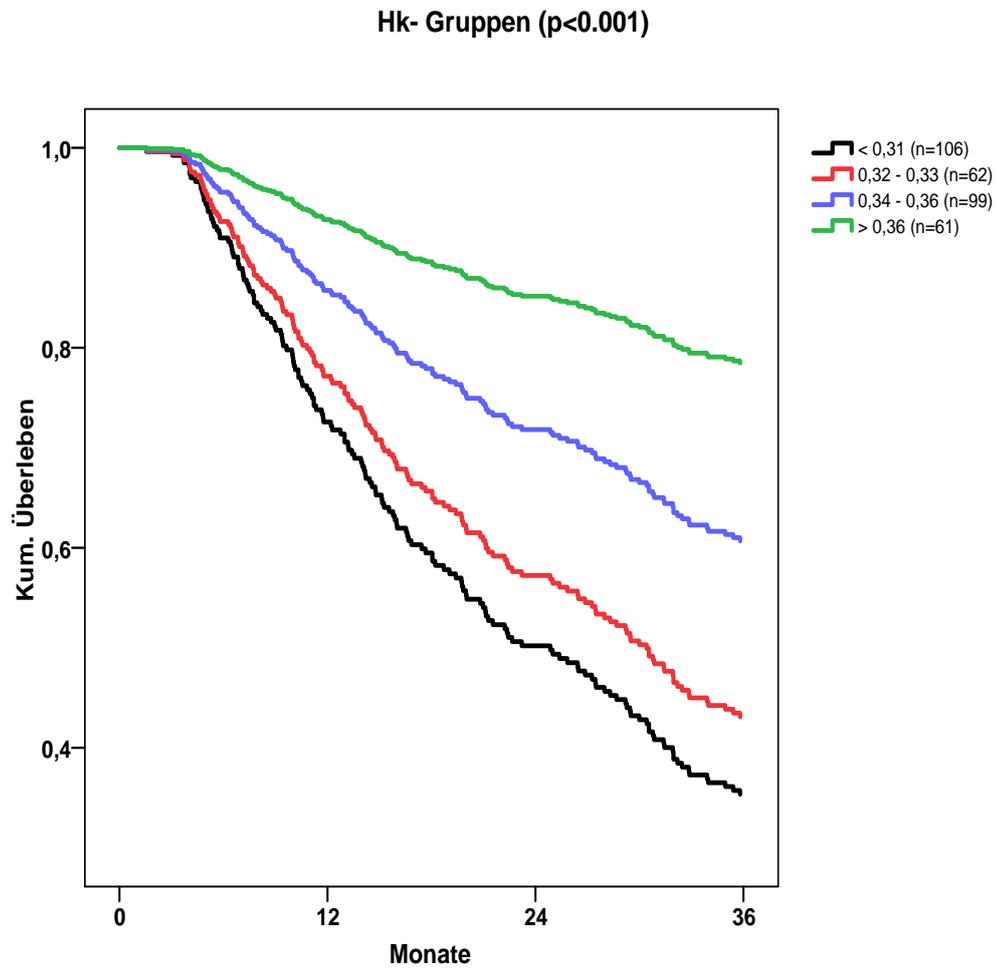


Abb. 7: Hk- Gruppen

(Gruppen: 1 =  $< 0,32$ , 2 =  $0,32 - 0,33$ , 3 =  $0,34 - 0,36$ , 4 =  $> 0,36$ )

### Nach Überleben korrigierte Hospitalisationstage der Hk- Werte- Gruppen:

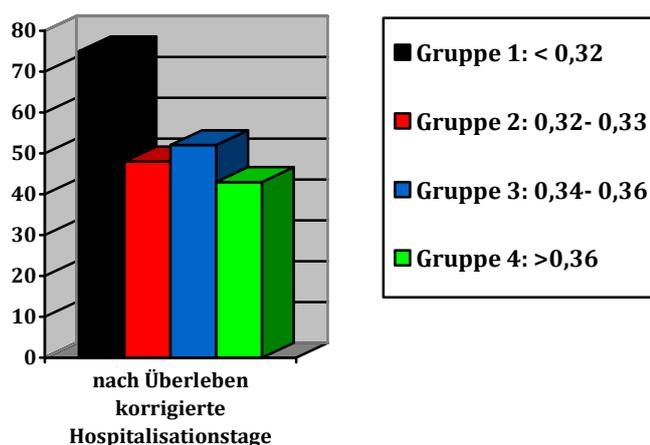


Abb. 8: Hospitalisationstage für Hk- Gruppen

Tab. 5: Hk- Gruppen

Gruppen	1	2	3	4	Gesamt
<b>Hk- Wertebereich</b>	<0,31	0,32- 0,33	0,34- 0,36	>0,36	-
<b>MW</b>	0,29	0,33	0,35	0,39	0,33
<b>Hk- Minimum</b>	0,19	0,32	0,34	0,37	0,19
<b>Hk- Maximum</b>	0,31	0,33	0,36	0,61	0,61
<b>SI- Einheit</b>	l/l	l/l	l/l	l/l	l/l
<b>Patientenzahl</b>	106	62	99	61	328
<b>%</b>	32,32	18,90	30,18	18,6	100
<b>Staw.</b>	± 0,02	± 0,00	± 0,00	± 0,04	± 0,04
<b>Beobachtungsdauer (MW)</b>	670,68	751,71	861,46	933,56	792,47
<b>Beobachtungsdauer (Staw)</b>	± 397,67	± 347,63	± 332,97	± 304,29	± 365,88

### 3.3 Eisen- Gruppen

Die mittlere Beobachtungsdauer lag in Gruppe 2 mit 920 Tagen deutlich über dem der Gruppe 1 mit 665 Tagen (Tab. 6). Letztere resultiert aus einer erhöhten Mortalität ( $p < 0.001$ ) für niedrige Fe- Werte (Gruppe 1), wie in Abb. 9 dargestellt. Außerdem ergab sich aus den gewonnenen Daten, dass Patienten mit höheren Fe-

Werten ein signifikant geringere Hospitalisation ( $p < 0.001$ ) aufwiesen, als Patienten mit niedrigen Werten (Abb. 10).

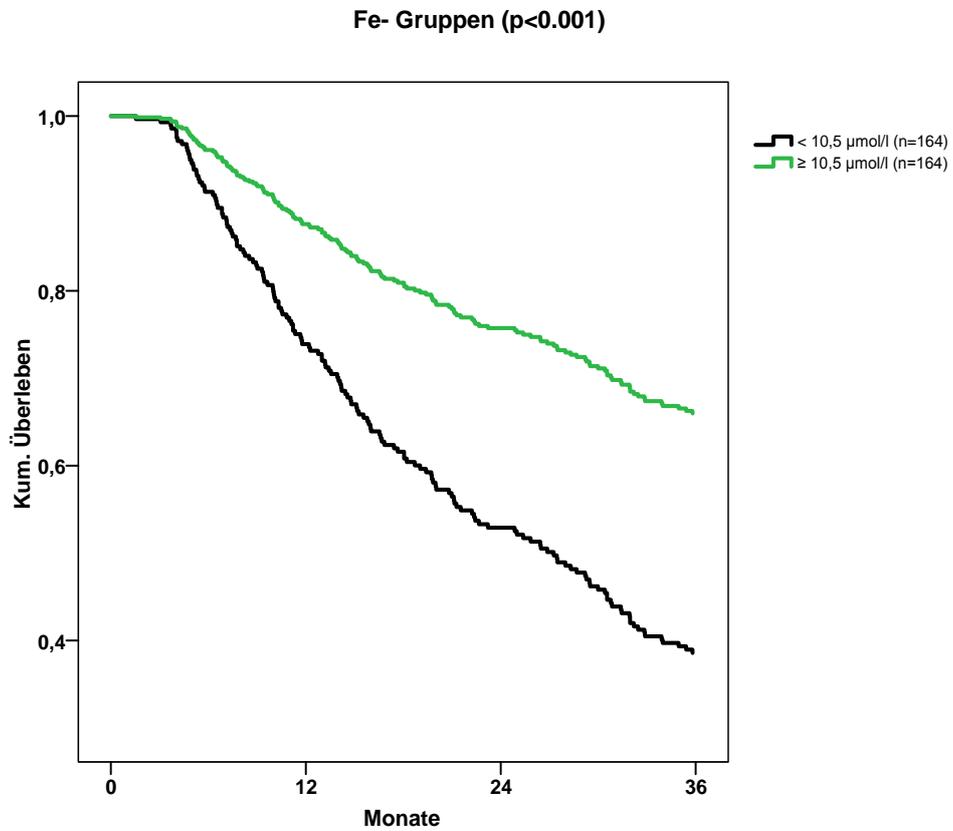


Abb. 9: Fe- Gruppen  
(Gruppen: 1 = < 10,5, 2 = ≥ 10,5 µmol/l)

**Nach Überleben korrigierte Hospitalisationstage der Fe- Gruppen:**

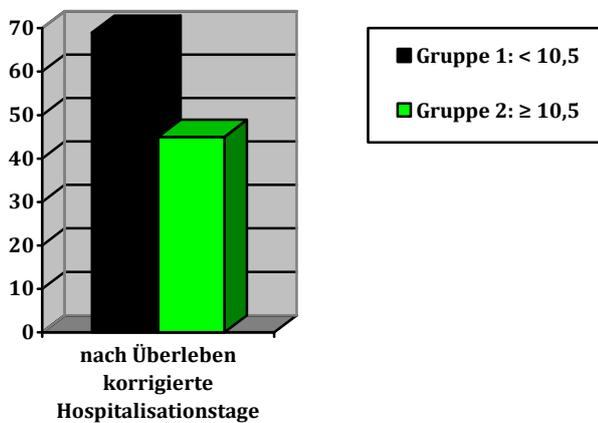


Abb. 10: Hospitalisationstage für Fe- Gruppen

Tab. 6: Fe- Gruppen

Gruppen	1	2	Gesamt
<b>Fe- Wertebereich</b>	<10,5	≥10,5	-
<b>MW</b>	7,94	13,27	10,61
<b>Fe- Minimum</b>	0,43	10,50	0,43
<b>Fe- Maximum</b>	10,49	24,28	24,28
<b>SI- Einheit</b>	μmol/l	μmol/l	μmol/l
<b>Patientenzahl</b>	164	164	328
<b>%</b>	50,00	50,00	100
<b>Staw.</b>	± 2,00	± 2,39	± 3,46
<b>Beobachtungsdauer (MW)</b>	665,35	919,59	792,47
<b>Beobachtungsdauer (Staw)</b>	± 382,63	± 299,39	± 365,88

### 3.4 Transferrin- Gruppen

In der Tab. 7 werden die Transferrinwerte und die mittleren Beobachtungszeiträume der untersuchten Gruppen dokumentiert, wobei die Patienten der Gruppe 2 (870 Tage) im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1 (743 Tage) und Patienten der Gruppe 3 (786 Tage) am längsten betrachtet wurden. Daraus ergibt sich, dass Patienten sowohl mit den höheren als auch mit den niedrigeren Transferrinwerten eine signifikant ( $p < 0.05$ ) gesteigerte Sterblichkeitsrate aufwiesen (Abb. 11). Die Patienten mit Transferrinwerten im mittleren Bereich hatten aber auch die geringste Hospitalisierungsrate (Abb.12). Dieses Ergebnis erreichte allerdings keine statistische Signifikanz.

### Transferrin-Gruppen (p<0.05)

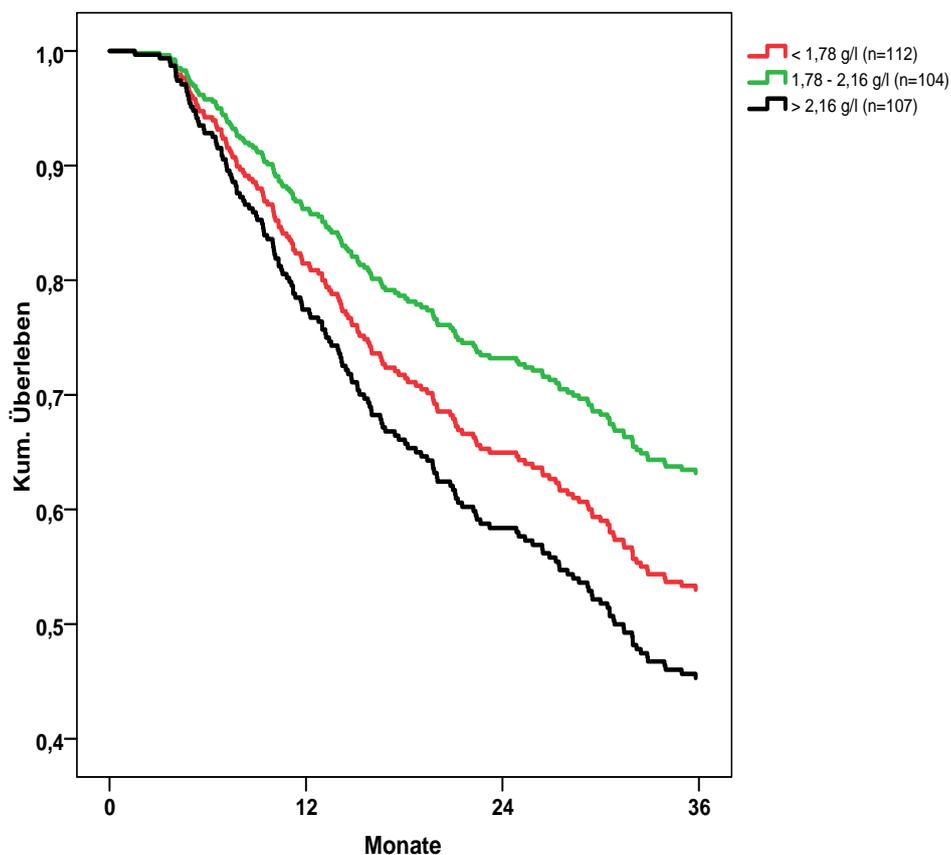


Abb. 11: Transferrin- Gruppen

(Gruppen: 1= <1,78, 2= 1,78- 2,16, 3= >2,16 g/l)

### Nach Überleben korrigierte Hospitalisationstage der Transferrin- Gruppen:

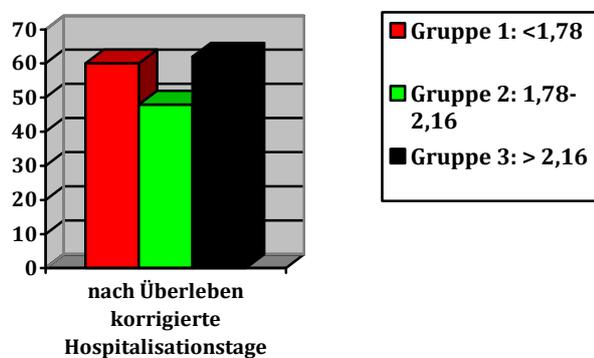


Abb. 12: Hospitalisationstage für Transferrin- Gruppen

Tab.7: Transferrin- Gruppen

Gruppen	1	2	3	Gesamt
<b>Tf- Wertebereich</b>	<1,78	1,78- 2,16	>2,16	-
<b>MW</b>	1,53	1,93	2,51	1,98
<b>Tf- Minimum</b>	0,66	1,78	2,17	0,66
<b>Tf- Maximum</b>	1,77	2,16	3,63	3,63
<b>SI- Einheit</b>	g/l	g/l	g/l	g/l
<b>Patientenzahl</b>	112	104	107	323
<b>%</b>	34,67	32,2	33,13	100
<b>Staw.</b>	± 0,21	± 0,10	± 0,30	± 0,46
<b>Beobachtungsdauer (MW)</b>	742,84	870,17	785,87	798,09
<b>Beobachtungsdauer (Staw)</b>	± 368,85	± 338,12	± 372,37	± 363,19

### 3.5 Ferritin- Gruppen

Die Charakteristik der Ferritin- Gruppen hinsichtlich der Gruppenstärke, der Werteverteilung und der Beobachtungsdauer ist der Tab. 8 zu entnehmen. Die Patienten der Gruppe 1 (niedriges Ferritin) hatten mit deutlichem Abstand zu den beiden anderen Gruppen sowohl die signifikant ( $p < 0.001$ ) höchste Mortalität (Abb. 13), als auch die signifikant ( $p < 0.01$ ) meisten Hospitalisationstage (Abb. 14).

Ferritin-Gruppen (p<0.001)

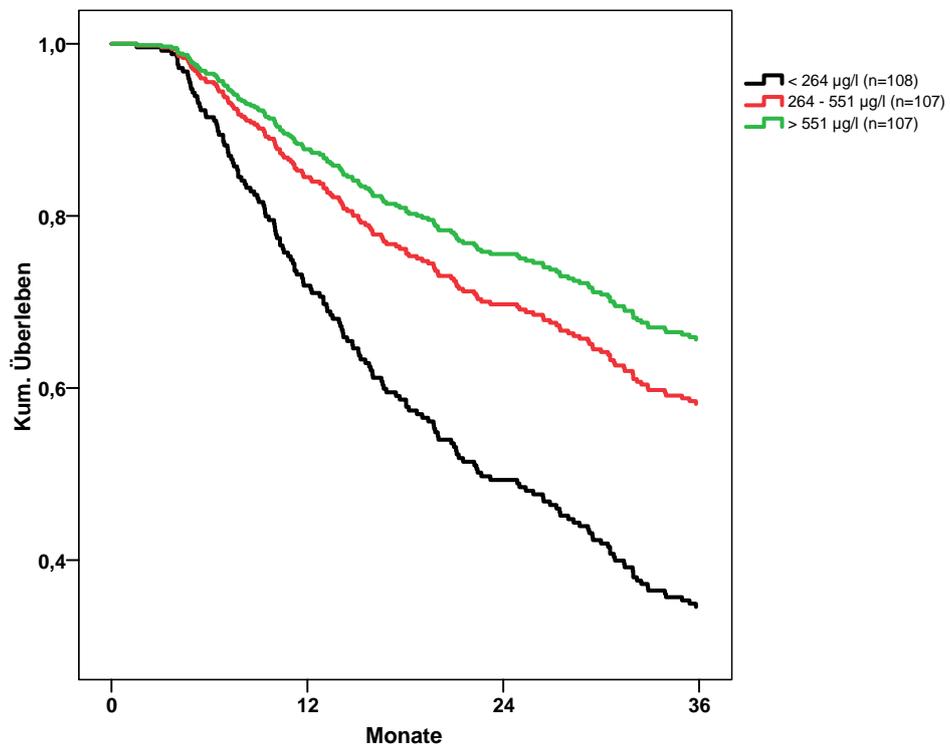


Abb. 13: Ferritin- Gruppen

(Gruppen: 1= <264, 2= 264- 551, 3= >551 µg/l)

**Nach Überleben korrigierte Hospitalisationstage der Ferritin- Gruppen:**

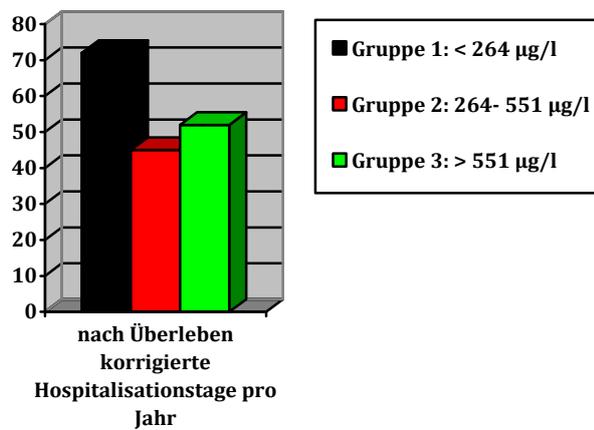


Abb. 14: Hospitalisationstage für Ferritin- Gruppen

Tab.8: Ferritin- Gruppen

<b>Gruppen</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Ferritin- Wertebereich</b>	<264	264- 551	>551	-
<b>MW</b>	150,01	399,64	893,16	479,93
<b>Ferritin- Minimum</b>	15,25	264,88	551,40	15,25
<b>Ferritin- Maximum</b>	263,86	550,64	2595,5	2595,5
<b>SI- Einheit</b>	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
<b>Patientenzahl</b>	108	107	107	322
<b>%</b>	33,54	33,23	33,23	100
<b>Staw.</b>	± 63,90	± 86,39	± 364,02	± 378,50
<b>Beobachtungsdauer (MW)</b>	702,55	836,88	854,54	797,69
<b>Beobachtungsdauer (Staw)</b>	± 392,77	± 337,75	± 338,11	± 362,60

### 3.6 Transferrinsättigungs- Gruppen

Die Eigenschaften der Transferrinsättigungs- Gruppen werden durch Tab. 9 gekennzeichnet. Die Patienten der Gruppe 4 hatten die höchsten Transferrinsättigungs- Werte. Diese waren signifikant mit dem besten Überleben ( $p < 0.001$ ; Abb. 15) und der kürzesten Hospitalisation ( $p < 0.01$ ; Abb. 16) assoziiert.

**Transferrinsättigung-Gruppen ( $p < 0.001$ )**

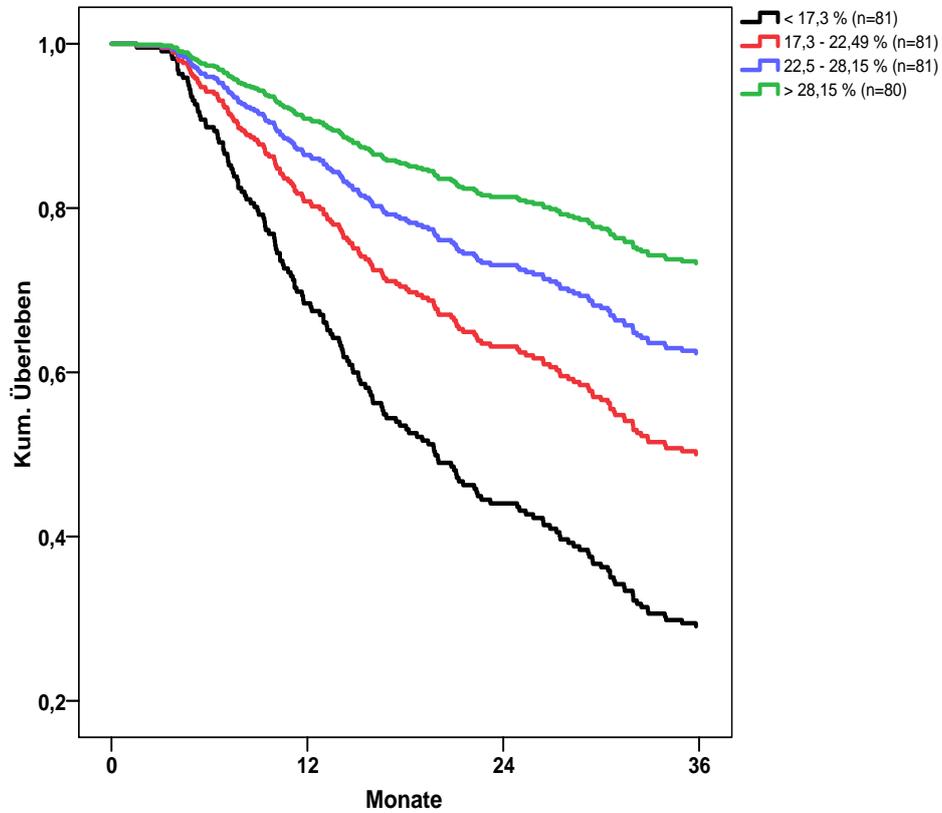


Abb. 15: Transferrinsättigungs- Gruppen  
(Gruppen: 1= <17,3, 2= 17,3- 22,49, 3= 22,5- 28,15, 4= >28,15%)

**Nach Überleben korrigierte Hospitalisationstage pro Jahr für Tfs- Gruppen:**

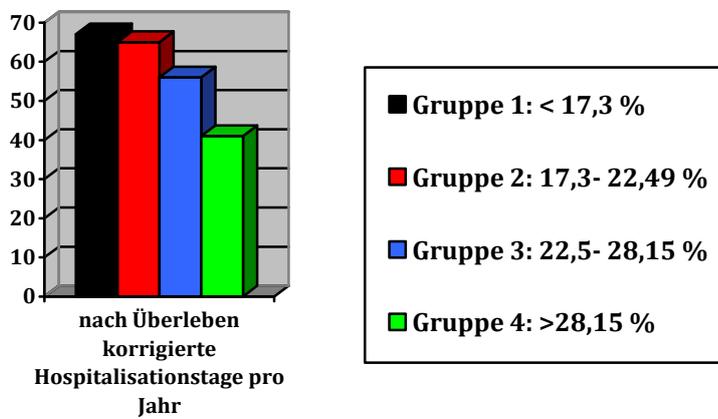


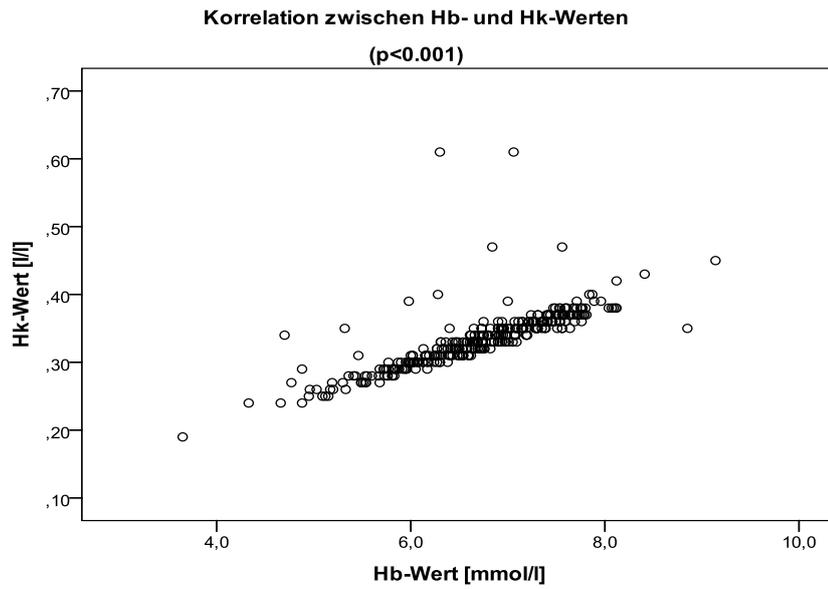
Abb. 16: Hospitalisationstage für Tfs- Gruppen

Tab.9:Transferrinsättigungs- Gruppen

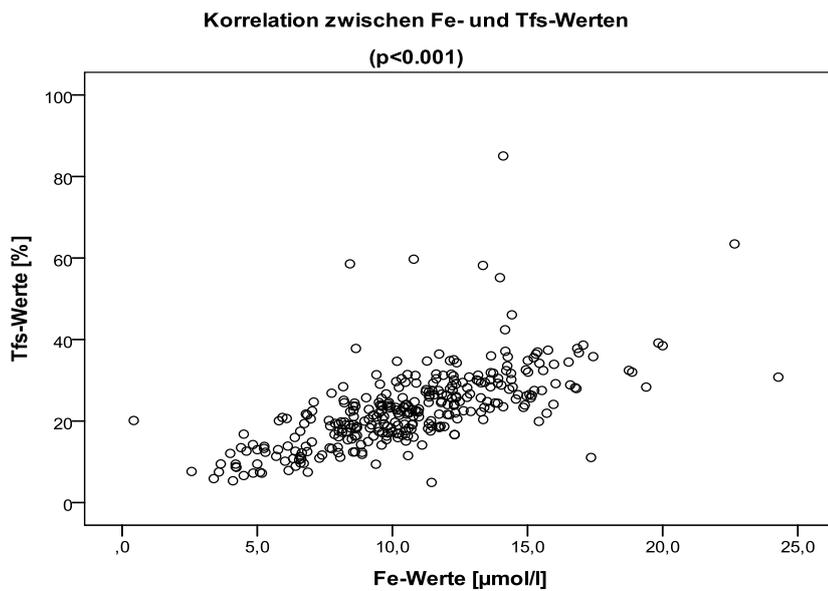
Gruppen	1	2	3	4	Gesamt
<b>Tfs- Wertebereich</b>	<17,3	17,3- 22,49	22,5- 28,15	>28,15	-
<b>MW</b>	12,5	19,91	25,00	34,9	23,04
<b>Tfs- Minimum</b>	4,94	17,35	22,52	28,19	4,94
<b>Tfs- Maximum</b>	17,21	22,48	28,15	85,03	85,03
<b>SI- Einheit</b>	%	%	%	%	%
<b>Patientenzahl</b>	81	81	81	80	323
<b>%</b>	25,08	25,08	25,08	24,77	100
<b>Staw.</b>	± 3,29	± 1,54	± 1,6	± 9,29	± 9,56
<b>Beobachtungsdauer (MW)</b>	634,42	735,14	883,31	941,28	798,09
<b>Beobachtungsdauer (Staw)</b>	382,68	383,06	309,59	289,74	363,19

### 3.7 Korrelationsanalysen

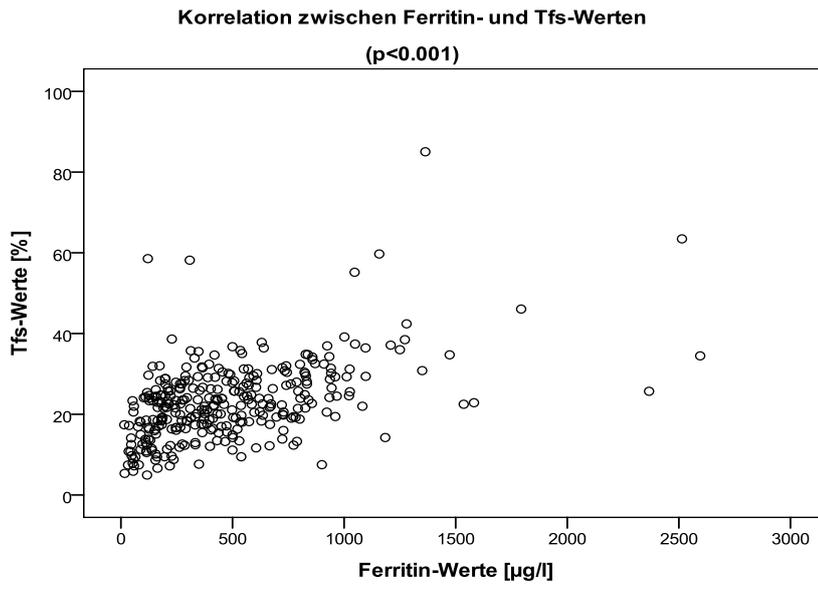
Zwischen allen untersuchten Anämieparametern wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Besonders starke Korrelationen (Pearson-Koeffizient  $\geq 0,5$ ) ergaben sich zwischen Hb- und Hk- Wert (Pearson R 0,77;  $p < 0,001$ ; Abb. 17), Fe- und Tfs- Wert (0,65;  $p < 0,001$ ; Abb. 18) sowie Ferritin- und Tfs-Wert (0,5;  $p < 0,001$ ; Abb. 19). Zwar signifikante, aber deutlich schwächere Korrelationen konnten für Hb- und Fe- Wert (0,38;  $p < 0,001$ ), Hb- und Tfs- Wert (0,28;  $p < 0,001$ ), Hk- und Fe- Wert (0,24;  $p < 0,001$ ), Hk- und Tfs- Wert (0,2;  $p < 0,001$ ), Fe- und Ferritin- Wert (0,29;  $p < 0,001$ ), Tf- und Ferritin- Wert (-0,4;  $p < 0,001$ ) sowie Tf- und Tfs- Wert (-0,48;  $p < 0,001$ ) festgestellt werden.



*Abb. 17: Korrelationsanalyse zwischen Hb- und Hk- Wert*



*Abb. 18: Korrelationsanalyse zwischen Fe- und Tfs- Wert*



*Abb. 19: Korrelationsanalyse zwischen Ferr- und Tfs- Wert*

## **4. Diskussion**

Die renale Anämie ist eine der häufigsten Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz (Eckardt, 2001). Die optimale Behandlung der Anämie bei diesen Patienten ist daher von zunehmender Bedeutung (Hörl et al., 2007). Um die Auswirkung der wichtigsten Laborparameter der Anämie auf die Hospitalisation und Mortalität der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz herauszufinden, wurden retrospektiv wie oben beschrieben folgende Laborparameter untersucht: Hämoglobin, Hämatokrit, Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung und Ferritin. Aus der verwendeten Datenbank gingen, wie bereits erwähnt, 328 Patienten in die Analyse ein, von denen 173 Patienten männlich und 155 weiblich waren.

### **4.1 Hb- und Hk- Wert: Auswirkung auf Hospitalisation und Mortalität**

Die Hb- und Hk- Werte werden nicht getrennt betrachtet, da unsere Studienresultate die bereits allgemein akzeptierte strenge Korrelation beider Parameter bestätigt. Der Hb- Normwert liegt in einem Wertebereich von 6,9 - 9,2 mmol/l, der Hk- Normwert zwischen 0,42 - 0,52. Seit Jahren gibt es Diskussionen über den Ziel- Hb/Hk- Wert bei Dialysepatienten. In unserer retrospektiven Arbeit hat sich gezeigt, dass eine große Zahl an Patienten einen Hb/Hk- Wert leicht unterhalb des Normbereiches durch die eingeleitete Anämietherapie erreicht hat. Dies entspricht den Zielkriterien der bisherigen Leitlinien. Es überraschte jedoch bei der Auswertung der Daten, dass für Patienten mit normwertigen Hb/Hk- Werten ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko eruiert wurde. Das widerspricht insbesondere den Studien (TREAT, CREATE, CHOIR), die herausfanden, dass das Ausgleichen der renalen Anämie mit einer höheren Zahl an Nebenwirkungen erkaufte wird. Diese Daten sollen gegenwärtig für die Erstellung einer neuen Leitlinie berücksichtigt werden. Unsere Analyse bestätigt dagegen eher die Daten von Regidor et al., die erst bei sehr hohen Hb/Hk- Werten eine Gefährdung für den Dialysepatienten sahen. Es gibt eine Reihe an Daten (Hampl, Robinson, Moreno, Valderrabano), die in kleinen klinischen Studien Vorteile für die Lebensqualität und auch nur geringe Nebenwirkungen zeigten, wenn der Anämieausgleich langsam über Monate umgesetzt wird. Es existieren weitere Studien (Dellana et al., 2006; Phrommintikul et al., 2007; Brookhart et al., 2010; Fort et al., 2010), die eine inverse Korrelation zwischen Hb- Wert und Sterblichkeit

evaluierten. In einer randomisierten, prospektiven Studie von Strippoli konnte ebenfalls ein deutlicher Überlebensvorteil für höhere Hb- Werte gezeigt werden. Hier wurden allerdings positive Effekte auf die Mortalität für Hb- Werte im subnormalen Bereich von 11 - 13 g/dl gefunden, die im Vergleich mit Hb- Werten zwischen 9 - 10 g/dl zu einem besseren Überleben und höherer Lebensqualität führten (Strippoli, 2010).

Es sollten daher die o.g. Studiendaten, die aktuell herangezogen werden, um den Hb- Zielwert (geplant: 9 - 11 g/dl) weiter zu senken, nicht überinterpretiert werden. Es wurden nämlich hier einerseits keine Dialysepatienten untersucht und andererseits wurden den Studienpatienten, die in den Hb-Normbereich therapiert wurden, relativ zügig über kurze Zeit hohe EPO- Dosen verabreicht.

Interessanterweise stellte sich ebenso heraus, dass Patienten mit einem niedrigen Hb/Hk- Wert signifikant mehr Hospitalisationstage aufwiesen als Patienten mit höheren Hb/Hk- Werten. Somit läßt sich aus den gewonnenen Ergebnissen der Arbeit ableiten, dass ein erhöhter Hb- Wert nicht nur einen positiven Effekt auf das Überleben hat, sondern sich auch positiv auf die Hospitalisationszeit auswirkt.

Es sind daher die Ursachen für die niedrigen Hb/Hk- Werte zu eruieren, denn es ist doch unwahrscheinlich, dass einem Dialysepatient eine Anämiebehandlung versagt wurde. Zu diskutieren sind nicht nur EPO-Resistenz, Blutverlust, Eisenmangel und ambulante Unterdialyse, sondern leider auch, von diesem Ergebnis ausgehend, ob nicht die höhere Zahl an Hospitalisationen für den stärkeren Anämiegrad der Patienten verantwortlich gemacht werden muss.

Unerwünschter Nebeneffekt einer Substitution von EPO ist das sogenannte Hb-Cycling. Diese Hb- Schwankungen führen zu einem erschwerten klinischen Management (Fishbane und Berns, 2005). Wenn die Hb- Konzentration jedoch stabil gehalten werden kann, führt dies laut Kainz et al. (Kainz et al., 2010) zu einer Reduktion der Mortalität bei Dialysepatienten. Auch in der Auswertung unserer Daten konnte dieser Effekt gezeigt werden. Patienten mit einem Hb-Cycling von > 20% hatten in der Analyse eine signifikant geringere 3- Jahres-Überlebensrate, als Patienten mit niedrigeren Schwankungen, bzw. Patienten mit einem stabilen Hb- Wert. Allerdings war ein Hb- Cycling > 20 % nicht mit einer höheren Hospitalisationsrate assoziiert. Das unterstützt die These, dass geringere und konstantere EPO- Gaben eher im Krankenhaus als im Dialysezentrum verabreicht wurden.

Als Ursachen für die erhöhte Sterblichkeit und Hospitalisierung unter einer ausgeprägten renalen Anämie kommen die kardiovaskulären Veränderungen in

Frage. Die Verminderung des Sauerstoffgehaltes im Blut wird durch eine Steigerung des Herzzeitvolumens kompensiert. Hieraus wiederum resultiert im Verlauf eine Volumenüberlastung mit letztlich nachfolgender linksventrikulärer Hypertrophie (Eckardt, 2007), die zusätzlich die koronararterielle Sauerstoffversorgung vermindert (Ayus et al., 2005). Die linksventrikuläre Hypertrophie ist bei Dialysepatienten eine wesentliche kardiovaskuläre Erkrankung, die die Mortalität entsprechend erhöht (Levin, 2002). In unserem Patientenkollektiv lag der Anteil an kardiovaskulären Erkrankungen als Todesursache bei ca. 30%, in der Literatur werden Daten bis 50 % (Levin, 2002) gefunden.

Da gerade der Hb/Hk- Wert starken Einfluss auf die linksventrikuläre Hypertrophie hat, wird deutlich, dass einerseits das Vermeiden zu niedrigerer Hb/Hk- Werte bei Dialysepatienten von großer Bedeutung ist, zumal andererseits eine EPO- Gabe das Risiko einer linksventrikulären Hypertrophie verringert (Ayus et al., 2005).

Problematisch könnten hohe Hb/Hk- Werte dann werden, wenn sich die Fließeigenschaft des Blutes durch die hohe Zelldichte verschlechtert. Insbesondere für Dialysepatienten mit einer kardialen und/oder vaskulären Grunderkrankung scheint bei einem Hb- Wert  $>12$  g/dl bzw. Hk- Wert  $> 0,40$  l/l, das thrombembolische Risiko zu steigen (Eckardt, 2001; Canadian Erythropoietin Study Group et al., 2004). Von daher ist es wichtig, die Komorbiditäten in die Anämiebehandlung mit einzubeziehen (Bárány und Müller, 2007).

Zu ergänzen ist noch, dass eine Analyse der EPO- Therapie (Dosis, Applikation) in unserer Studie aus diversen Gründen (u.a. Heterogenität, Studienziele) keinen Sinn machte.

#### **4.2 Eisen, Ferritin und Transferrinsättigung: Auswirkung auf Hospitalisation und Mortalität**

Gerade Dialysepatienten haben ein erhöhtes Risiko, einen Eisenmangel aufgrund von dialyseassoziierten Hämolysen und Blutverlusten zu erleiden (Eckardt, 2007). Eisen, Ferritin und Transferrinsättigung sind besonders gut geeignet, einen Eisenmangel abzuschätzen. Das hat sich in unserer Untersuchung sowohl in der Cox-Regression als auch in der Korrelationsanalyse gezeigt. Denn der verifizierte Eisenmangel mittels niedrigem Fe- Spiegel, niedrigem Ferritin und/oder erniedrigter Transferrinsättigung erbrachte für alle 3 Parameter das gleiche

Ergebnis, nämlich eine signifikant erhöhte Mortalität und Hospitalisation für die entsprechenden Patienten. Eisen ist, wie wir schon länger wissen, ein wichtiger Kofaktor für die Bildung von Hämoglobin (Coyne, 2006a; Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 3). Aus den erhobenen Daten zeigt sich eine, wenn sicherlich auch schwache, Korrelation zwischen beiden Parametern. Das bedeutet natürlich, dass eine eisenmangelgetriggerte Anämie genauso wie eine rein renale Anämie (durch EPO-Mangel) die Prognose des Patienten verschlechtert, eine Kombination aus beiden Anämieformen dürfte dann wohl einen noch größeren negativen Effekt auf die Prognose haben. In unserer Datenanalyse zeigte sich ein besseres Outcome für Patienten mit einem Eisenwert  $> 10 \mu\text{mol/l}$ , einem Ferritin  $> 264 \mu\text{g/l}$  und einer Transferrinsättigung  $> 22,5\%$ . Diese Parameter sollten deshalb durch eine Eisentherapie in den gewünschten Bereich gebracht werden. Beschrieben ist allerdings, dass Eisen in freier ionisierter Form eine schädigende Wirkung auf das Gewebe durch oxidative Prozesse (Herold, 2005; Renz- Polster et al., 2004, Kapitel 3) hat. Ein negativer Effekt durch erhöhte Eisenwerte, wie man aufgrund der eben erwähnten Effekte annehmen könnte, konnte in unserer Datenanalyse jedoch nicht festgestellt werden. Das könnte vielleicht daran liegen, dass die Eisentherapie bei den ausgewerteten Patienten sehr vorsichtig dosiert wurde und Patienten somit eher im Mangelbereich als im "Überdosisbereich" zu finden waren oder dass doch ein größeres therapeutisches Fenster für die Eisensubstitution besteht. Unsere Daten lassen schlussfolgern, dass eine Eisentherapie bei Eisenmangel obligat ist. In der Literatur lässt sich dies anhand von Studien (Coyne, 2006a; Sheashaa et al., 2005) beweisen. Dialysepatienten wurde enteral oder parenteral Eisen gegeben, das einen positiven Effekt durch den Anstieg des Hb- Wertes zur Folge hatte. Ebenso ist das Ansprechen von Erythropoetin bei einer gleichzeitigen Eisengabe für den Anstieg des Hb- Wertes effizienter und steigert sogar das Überleben im Vergleich zu EPO-behandelten Patienten ohne Eisenzufuhr (Coyne, 2006b). Regelmäßige Gaben von niedrigen i.v.- Eisen- Dosen beugen daher einem Eisenmangel vor, verbessern das Ansprechen auf EPO, minimieren Schwankungen des Hämoglobins, des Hämatokrits und der Eisenspeicherung (Besarab, 2004).

In der hier durchgeführten retrospektiven Datenanalyse wurde die Eisentherapie der untersuchten Patienten wegen diverser Gründe (Heterogenität, Studienziele) nicht ausgewertet.

Ferritin ist nicht nur ein Parameter für den Eisenmangel (niedriger Ferritin-Spiegel), er liefert ebenso Hinweise auf Eisenüberladung oder entzündliche Prozesse (erhöhte Werte) (Coyne, 2006b). Unabhängig von der Ursache einer

starken Ferritin- Erhöhung sollte die Eisensubstitution unterbleiben. Denn Eisenüberladung, akute und chronische Infektionen stehen in Zusammenhang mit erhöhter Sterblichkeit und Morbidität (Coyne, 2006b). Außerdem verringert eine Inflammation das Ansprechen auf die EPO- Therapie, wodurch es wiederum zu einer Verstärkung der Anämie kommt (Coyne, 2006b; Birnes und Cerami, 2006; Ganz, 2003).

In unserer Datenanalyse hatte nur ein geringer Teil der Patienten (n=25, 8%) letztendlich deutlich erhöhte Ferritin- Werte (> 1000 µg/l), so dass auch hier wiederum von einer adäquaten Eisentherapie und nicht so stark ausgeprägten dauerhaften Inflammation ausgegangen werden muss.

Weiterhin soll hier noch die Transferrinsättigung berücksichtigt werden. Diese wird aus dem Eisen- und Transferrin- Spiegel nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Tfs [\%]} = \text{Fe} [\mu\text{g/dl}] / \text{Transferrin} [\text{mg/dl}] \times 70,9$$

Mathematisch gesehen, korreliert die Transferrinsättigung somit direkt mit dem Eisenspiegel und indirekt mit dem Transferrin. Da der Eisenspiegel variabler als der Transferrinspiegel ist, verkörpert die Transferrinsättigung meist den Eisenhaushalt (Doccheck- Flexikon, 2012), wie auch durch die Resultate unserer Beobachtung bestätigt wird.

#### **4.3 Transferrin: Auswirkung auf Hospitalisation und Mortalität**

Transferrin ist zwar das Eisenbindungsprotein, verändert sich aber auch bei Inflammation, Tumorerkrankungen und Malnutrition. Dies bedeutet z.B., dass eine erhöhte Transferrinkonzentration für einen Eisenmangel, dagegen ein erniedrigter Transferrinspiegel nicht nur für eine Eisenüberladung (Eisenbindungskapazität schnell erschöpft), sondern sogar eher für eine chronische Inflammation, Tumorerkrankung und/oder Malnutrition (stärkerer Abregulationsmechanismus) spricht (Hakim und Levin, 1993). Bei Inflammation und Malnutrition kommt es auch zu einem Anstieg des Serum- Ferritins (Coyne, 2006a). In unserer Datenanalyse hat sich ergeben, dass sowohl ein erhöhter, als auch ein erniedrigter Transferrin- Wert bei den Patienten mit chronischer Hämodialyse zu einer erhöhten Mortalität und ebenso einer verlängerten Hospitalisation führt. Das größte

Überleben und die wenigsten Krankenhaustage hatten somit die Patienten mit einem Transferrin- Wert zwischen 1,78- 2,16 g/l, also die mittlere Patientengruppe. Wenn man bedenkt, dass erhöhte Transferrin- Spiegel Hinweise für einen Eisenmangel darstellen, dann lässt sich aus unserer Analyse die erhöhte Mortalität und Hospitalisation bei Hypertransferrinämie durch die erneute Bestätigung eines Eisenmangels erklären.

Die Hypotransferrinämie korreliert ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit (Hakim und Levin, 1993). Aus unseren Daten sollten als Beweis die Todesursachen Sepsis (31%) und Malignome (12 %) herangezogen werden. Inwieweit eine Malnutrition einen Effekt darstellt, kann nur vermutet werden, da weder Albuminwerte noch Ernährungsstatus konsekutiv flächendeckend dokumentiert waren. Aber durch eine Mangelernährung ist das Immunsystem geschwächt und der Patient damit infekt- und tumoranfälliger. Lange Krankenhausaufenthalte verstärken zudem das Risiko für die Entstehung einer Malnutrition (Meier et al., 2004; Verband für Ernährung und Diätetik e.V., 2011). Dass erniedrigte Transferrinspiegel hier durch eine toxische Eisenüberladung verursacht wurden, ist aufgrund der Eisen- und Ferritin- Werte wohl unwahrscheinlich, denn, wie bereits erwähnt, hatte nur eine geringe Anzahl an Patienten dauerhaft sehr stark erhöhte Werte (siehe auch Abb. 18 und 19).

#### **4.4 Allgemeine Aspekte und Limitationen**

Das Patientengut unserer retrospektiven Analyse umfasst insgesamt 328 Patienten. Die Aufteilung auf die Geschlechter ist mit 173 Männern und 155 Frauen relativ ausgeglichen. Das Durchschnittsalter lag bei  $61 \pm 15$  Jahren. Zwischen den Geschlechtern ergab sich hinsichtlich des Alters kein signifikanter Unterschied. Allerdings muss man berücksichtigen, dass es sich in der Analyse teils um multimorbide Patienten mit diversen renalen Grunderkrankungen und verschiedenen Komorbiditäten (ausgeprägte Heterogenität) handelt. Die Verteilung der renalen Grunderkrankungen entspricht aber ziemlich den zuletzt (2006) bekannten Daten des QuaSi- Niere- Registers (Frei und Schober- Halstenberg, 2005/2006). Die häufigen Begleiterkrankungen und die Todesursachen spielen in unserer Auswertung sicherlich eine bedeutende Rolle, denn sie sind im Vergleich mit einem normalen Dialysekollektiv stärker ausgeprägt (Coyne, 2006b; Hakin und Levin, 1993; Besarab, 2004; Kaysen, 2000; Quirin et al., 1973). Aufgrund der

Anbindung zum Universitätsklinikum wurden insgesamt mehr „kränkere“ Patienten zur Weiterbehandlung akquiriert, als aus der eigenen Ambulanz rekrutiert.

Jedoch die Aufteilung der Patienten erfolgte auf Gruppen mit annähernd gleicher Patientenzahl (visuelles Klassifizieren durch SPSS). Die Zielbereiche für die untersuchten Parameter konnten aber nicht alle komplett abgedeckt werden.

## **5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Die renale Anämie und ihre diversen Komponenten haben nicht nur große Bedeutung in der Diagnostik der chronischen Niereninsuffizienz, nein auch in der Behandlung spielen diese insbesondere für die Prognose (Mortalität, Hospitalisation) eine wesentliche Rolle. Es sind daher auch Zielkriterien zu befürworten, zu erarbeiten (ggf. auch zu überarbeiten) und umzusetzen. Die in dieser Studie untersuchten Anämiemarker Hämoglobin, Hämatokrit, Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung haben sich im klinischen Alltag etabliert und geben vor allem Hinweise auf ihre zum Teil nicht unerhebliche Vorhersagekraft, das Mortalitäts- und Hospitalisationsrisiko von Dialysepatienten zu definieren. Im Folgenden werden die gewonnenen Ergebnisse hier noch einmal übersichtlich und kurz zusammenfassend dargestellt:

Patienten mit den niedrigsten Hb- und Hk- Werten hatten eine signifikant ( $p < 0.001$ ) höhere Mortalität und deutlich mehr Hospitalisationstage pro Jahr, im Vergleich zu Patienten mit höheren Werten. Hämoglobinschwankungen (Cycling,  $> 20\%$ ) führten ebenso wie kontinuierlich niedrige Hämoglobinwerte zu einem eingeschränkten Überleben ( $p < 0.05$ ), allerdings wurde die Zahl der Krankenhausaufenthalte nicht signifikant beeinflusst.

Auch für den Eisenmangel, der durch niedrige Eisenspiegel ( $< 10,5 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.001$ ), geringe Ferritinkonzentrationen ( $< 264 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0.001$ ) und Transferrinsättigung ( $< 17,3\%$ ,  $p < 0.001$ ) verifiziert wurde, konnte eine erhöhte Mortalität und eine längere Hospitalisation gezeigt werden. Dagegen waren bei Transferrinwerten  $< 1,78 \text{ g/l}$  sowie  $> 2,16 \text{ g/l}$  das Überleben ( $p < 0.05$ ) signifikant eingeschränkt und die Hospitalisation tendenziell länger.

Aus dieser retrospektiven Analyse lässt sich schlussfolgern, dass kontinuierlich niedrige und/oder stark schwankende Hämoglobinkonzentrationen durch eine adäquate Eisen- und EPO- Therapie zu vermeiden sind, damit die Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate der Dialysepatienten so gering wie möglich gehalten wird. Anzustreben ist vor allem für die Hb-/Hk- Werte ein Ausgleich in den subnormalen Bereich, so wie es die aktuellen Leitlinien empfehlen. Eine weitere Senkung des Zielbereiches für Hämoglobin und Hämatokrit, welche durch diverse, umstrittene Studien befürwortet wird, erscheint aufgrund unserer Analysen eher kontraproduktiv und möglicherweise schädigend für den Patienten zu sein.

Die Bestimmung des Eisenhaushalts sollte mit den etablierten, in unserer Studie verwendeten Parametern weiterhin evaluiert werden, wobei sicherlich im Einzelfall

(bei atypischen Konstellationen) auch neue Spezialparameter, wie Retikulozyten (Zahl, Hb-Gehalt, Produktionsindex), löslicher Transferrinrezeptor oder Zinkprotoporphyrin zur Anwendung kommen können. Ein festgestellter Eisenmangel sollte auf alle Fälle durch eine Substitutionstherapie (intravenös wird präferiert) mit Eisen ausgeglichen werden. Transferrin ist in erster Linie ein negatives Akutphaseprotein, das auf chronische Entzündungsprozesse und Malnutrition hinweisen kann. Entsprechend sollte bei niedrigen Werten eine Ausschlussdiagnostik initiiert werden.

Generell gilt: Regelmäßige Kontrollen aller Anämieparameter sind obligat. Das Blutbild und die Eisenstoffwechselfparameter werden 1x pro Monat bzw. 1x pro Quartal empfohlen, wobei bei Infektionen oder chronischen Prozessen kürzere Abstände notwendig werden.

## **6 Literaturverzeichnis**

- Agarwal R (2006) Proinflammatory effects of iron sucrose in chronic kidney disease. *Kidney Int* 69 (2006) 1259-1263.
- Ayus et al (2005) Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dl; *Kidney Int*, Vol 68 (2005), pp. 788- 795.
- Bárány P, Müller H-J (2007) maintaining control over haemoglobin levels: optimizing the management of anaemia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22 [Suppl 4]: iv 10-iv18.
- Besarab A (2006) resolving the paradigm crisis in intravenous iron and erythropoietin management. *Kidney Int* (2006) 69, S13-S18.
- Birnes M, Cerami A (2006) Discovering erythropoietin's extra- hepatopoietic functions: Biology and clinical promise. *Kidney Int* 70 (2006), 246-250.
- Borawski J, Mysliwiec M (2001) The Hematocrit- corrected Erythrocyte Sedimentation Rate can be useful in diagnosing inflammation in haemodialysis patients. *Nephron* 2001, 89, 381-383.
- Brandt M et al (2006) different receptor binding activity of C.E.R.A (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) compared with Epoetin Beta. CERA- ESAs (Erythropoietin Stimulating Agents), 07/2006, [www.dopingnews.de/CERA.html](http://www.dopingnews.de/CERA.html).
- Brookhart et al (2010) Comparative mortality risk of anaemia management practices in incident haemodialysis patients. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):857-64.
- Bunn HF (2006) <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/109/3/868.full> 2006.
- Cameron JS (1999) European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Suppl 2): 61-65, 1999.
- Canadian Erythropoietin Study Group et al (2004): SECTION II. Targets for anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19 [Suppl 2]: ii6-ii15.
- Cavill I (2003) Intravenous iron as adjuvant therapy: a two- edged sword? *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18 [suppl 8]: viii24-viii28.
- Cotes PM et al (1989) Characterisation of the anaemia of chronic renal failure and the mode of its correction by a preparation of human erythropoietin (rHuEPO). An investigation of the pharmacokinetics of intravenous erythropoietin and its effects on erythrokinetics. *Quart J Med* 1989, 262: 113.137 UNI-MED S13-14.
- Coyne D (2006) Challenging the boundaries of anaemia management: a balance approach to i.v. iron therapy and EPO therapy. *Kidney Int* 69 (2006), 51-53.
- Coyne D (2006) Iron indices: What do they really mean? *Kidney Int* 69 (2006) 4-8.

Dellanna F et al (2006) Hb- variation on ESRD patients – association between risk factors and ESA dose. AMGEN 2006.

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (2011):  
[http://www.dgfn.eu/presse/aktuelles/meldungen.html?tx\\_ttnews%5Btt\\_news%5D=10&cHash=ef7773fd3c0851e3bc575d291a109f4a](http://www.dgfn.eu/presse/aktuelles/meldungen.html?tx_ttnews%5Btt_news%5D=10&cHash=ef7773fd3c0851e3bc575d291a109f4a).

Dietzfelbringer et al (2001) Erythropoetin. MANUAL Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie, 2001, München.

Doccheck- Flexikon (2012) Transferrinsättigung:  
<http://flexikon.doccheck.com/Transferrin-S%C3%A4ttigung>.

Doccheck- Flexikon (2012): <http://flexikon.doccheck.com/Hif>.

Eckardt K-U (2001) Anemia in end-stage renal disease: pathophysiological consideration. Nephrol Dial Transplant 16 (2001) [Suppl 7]: 2-8.

Eckardt K-U (2007) Therapie der renalen Anämie – mit welchem Ziel? Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1837-1841.

Eisenhauer T (2005):  
<http://www.medizininfo.de/haematologie/bluttransfusion/risiken.shtml>.

Eisenhauer T(2005): <http://www.nefro-cme.de/cmsmedia/NEFROcme-2-05-DP.pdf>.

Fishbane S, Berns JS (2005) Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Kidney Int 68 (2005) 1337-1343.

Fachinfo (2011): [http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep: NeoRecormon und Erypo](http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep:NeoRecormon+und+Erypo).

Fort J et al (2010) Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. Nephrol Dial Transplant. 2010 Aug;25(8):2702-10.

Ganz T (2003) Blood 102:783 (2003), DAR: Hpcidin, der neu entdeckte Hauptregulator des Eisenstoffwechsels, DAC-P-0148-02-00, [www.labor28.de/lab-ag/dez2004/hepcidin9.html](http://www.labor28.de/lab-ag/dez2004/hepcidin9.html).

Hakim RM, Levin N (1993) Malnutrition in haemodialysis patients; Am j kidney dis; [1993, 21(2):125-37].

Haufe C (2008) NEFROcme; Fortbildungsperiodikum für Klinik und Praxis (3/2008): integriertes Anämiemanagement.

Herold G (2005) Innere Medizin. Herold, Köln, 2005.

Hörl et al (2007) OPTA: optimal treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease (CKD). Nephrol Dial Transplant (2007) 22 [Suppl 3]: iii20-iii26.

Frei U, Schober- Halstenberg H-J (2005-2006) [http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht\\_2005-2006.pdf](http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2005-2006.pdf).

KDIGO- Work- Group 2009:  
[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD-MBD\\_GERMAN.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD-MBD_GERMAN.pdf).

Kainz et al (2010) Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with Mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Nov;25(11):3701-6.

Kapitsinou P et al (2010) Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic response to hypoxia in renal anemia. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):3039-48. Epub 2010 Jul 13.

Kaysen G (2000) Malnutrition and the acute- phase reaction in dialysis patients- how to measure and how to distinguish; *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15(10):1521-1524.

Kühn HA, Schirmeister J (Hrsg) (1982) *Innere Medizin*, 4. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, Thiel H, Kaboth W, Begemann H: Kapitel 8: Blutkrankheiten, I.3.: Morphologie und Funktion des Blutes und der Blut bildenden Organe – Morphologie und Physiologie einzelner Zellsysteme.

Levin A (2002) Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease population: A review of the current state of knowledge; *Kidney Int*, Vol 61, Supplement 80 (2002), pp S35-38.

Lipp H-P (2010) Biosimilars, Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit; *Dialyse aktuell* 2010; 14 (Suppl. 1): S15- 19.

Löffler G, Petrides P (Hrsg) (2003) *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York usw., 2003, V Stoffwechsel des Organismus: Bedeutung von Nahrungskomponenten; Petrides PE: Kapitel 24: Spurenelemente.

Löffler G, Petrides P (Hrsg) (2003) *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York usw., 2003, VI: Stoffwechsel des Organismus: spezifische Gewebe; Kurtz A : Kapitel 31:Funktion der Niere und Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

Löffler G, Petrides P (Hrsg) (2003) *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York usw., 2003, VI Stoffwechsel des Organismus: spezifische Gewebe; Petrides PE: Kapitel 32: Blut.

Macdougall et al (2008) C.E.R.A corrects anaemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *CJASN* 3/2008, Vol3, No2.

Mann J (2001) *Pathogenese und Therapie der renalen Anämie*. UNI-MED, Bremen, 2001, Eckardt K-U: Kapitel 1: Ätiologie und Pathogenese der renalen Anämie.

Mann J (2001): *Pathogenese und Therapie der renalen Anämie*. UNI-MED, Bremen, 2001, Hörl WH: Kapitel 2: Klinisches Bild und Therapie bei renaler Anämie.

Mann J (2001): Pathogenese und Therapie der renalen Anämie. UNI-MED, Bremen, 2001, Sunder- Plassmann G: Kapitel 3: Behandlung der renalen Anämie.

Medicoconsult (2012): <http://www.medicoconsult.de/wiki/Niereninsuffizienz>.

Medieninformation (2003) Europäische Zulassung für die Verabreichung von NeoRecormon alle zwei Wochen bei renaler Anämie, Basel 03/2003, [www.roche.com](http://www.roche.com).  
<http://www.roche.com/de/med-cor-2003-04-03>

Meier at al (2004) Ernährungs- und Infusiontherapie, Thieme 2004.

Pharmazeutische Zeitung online (2007) Darbopoetin-  $\alpha$  (Aranesp Injektion, Amgen), 2007 GOVI- Verlag, [www.pharmazeutische-zeitung.de](http://www.pharmazeutische-zeitung.de).

Philip A, Marsden M (2009) Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease- Strategies Based on Evidence; N Engl J Med (10/2009).

Phrommintikul A et al (2007) Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 369 (2007) 381-388.

Quirin H et al (1973) Serumtransferrin bei chronischen Hämodialysepatienten unter kontrollierter diätetischer Eiweißzulage; Journal of Molecular Medicine, ISSN 1432- 1440, Vol. 51 (5. 1973), p. 247-248.

Rao M, Pereira BJG (2005) optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. Kidney Int 68 (2005) 1432-1438.

Rao M, Pereira BJG (2003) prospective trials on anemia of chronic disease: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp® therapy (TREAT). Kidney Int 87 (2003) 12-19.

Rastogi A, Nissenson AR (2003) new approaches to the management of anemia of chronic kidney disease: beyond Epopo and Infed. Kidney Int 70 (2006) 14-16

Regidor DL et al. (2006) Association between Changes in Hemoglobin and Administered Erythropoiesis- Stimulating Agent and Survival in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol 17 (2006) 1181-1191.

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrsg) (2004) Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Aufl. URBAN & FISCHER, München, Jena, 2004, Braun J, Renz-Polster H: Kapitel 3: Blut und Blut bildende Organe.

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrsg) (2004) Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Aufl. URBAN & FISCHER, München, Jena, 2004, Krautzig S: Kapitel 10: Niere S931, S897, S260-261, S265, S267.

Roche- Medieninformation (2006), Basel 04/2006, [www.roche.com](http://www.roche.com).

- Schmidt F, Thews G, Lang F (Hrsg) (2000) Physiologie des Menschen. 28. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York usw., 2000, Weiss CH, Jelkmann W: Kapitel V: Blut und Blutkreislauf, 21: Funktion des Blutes, 21.3: Erythrozyten.
- Shaw AB (1967) Haemolysis in chronic renal failure. Br Med J (1967), 213-216.
- Sheashaa et al (2005) parenteral iron therapy in treatment of anemia in end- stage renal disease patients: a comparative study between iron saccharate and gluconate. Nephron Clin Pract 2005;99;c97-c101.
- Storring PL et al (1998) Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. Br J Haematol, 1998 Jan;100(1):79-89.
- Strippoli GF (2010) Clinical Evaluation of the Dose of Erythropoietins Study Group: Effects of the dose of erythropoiesis stimulating agents on cardiovascular events, quality of life, and health-related costs in hemodialysis patients: the clinical evaluation of the dose of erythropoietins (C.E.DOSE) trial protocol. Trials. 2010 Jun 9;11:70.
- Suchkatalog für Mediziner, 2003, CERA: Neues Erythropoetin gegen Anämie (Blutarmut), [www.medknowledge.de](http://www.medknowledge.de).
- Sytkowski AJ (2006) "Erythropoietin, Blood, Brain and Beyond"; Wiley & Sons, 2006.
- Toto RD (2006) Can higher hemoglobine prolongs life for patients with kidney disease? Kidney Int 70 (2006), 17-20.
- Verband für Ernährung & Diätetik e.V. (2012): [http://www.vfed.de/pdf/Von\\_Herz2.pdf](http://www.vfed.de/pdf/Von_Herz2.pdf): Mangelernährung von Dialysepatienten – erkennen und behandeln.
- Wick M, Pingerra W, Lehmann P (2002) Klinik und Labor, Eisenstoffwechsel und Anämie; Neue Konzepte bei Renalen- und Tumoranämien und Rheumatoider Arthritis, 7. Aufl. Springer, Wien, New York, 2002, S22-23, S19-21, S2-16, S4.
- Zager R et al (2004) Parenteral iron nephrotoxicity: Potential mechanisms and consequences; Kidney Int, Vol. 66 (2004), pp. 144-156.

## **7 Thesen**

1. Patienten im chronischen Hämodialyseprogramm haben eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung.
2. Die renale Anämie spielt dabei eine große Rolle. Anämieparameter haben große Bedeutung in der Diagnostik und der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. Einige Parameter haben Einfluss auf die Mortalität und die Hospitalisation von Hämodialysepatienten und sind ebenso wichtige Prognosefaktoren.
3. Niedrige Hb- und Hk- Werte sind signifikant mit einer erhöhten Mortalität und mehr Hospitalisationstagen assoziiert und sollten daher durch verschiedene therapeutische Maßnahmen wie beispielsweise durch eine EPO- Substitution ausgeglichen werden.
4. Auch ausgeprägte Hb- Schwankungen ( $> 20\%$ ) führen zu einem eingeschränkten Überleben.
5. Ebenfalls führen ein Eisenmangel, geringe Ferritinkonzentrationen und eine erniedrigte Transferrinsättigung zu einer erhöhten Mortalität und häufigeren Hospitalisation.
6. Sowohl erniedrigte, als auch erhöhte Transferrinwerte zeigten ein signifikant eingeschränktes Überleben und eine vermehrte Hospitalisation der Patienten.
7. Regelmäßige Kontrollen der Anämieparameter sind bei Patienten im chronischen Hämodialyseprogramm unabdingbar.

## **8 Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Name: Stefanie Dambeck  
Geburtsdatum: 06.04.1983  
Geburtsort: Amberg (Bayern)  
Staatsbürgerschaft: deutsch  
Familienstand: ledig  
Anschrift: Goethestrasse 21  
06114 Halle

### Beruflicher Werdegang:

Seit Oktober 2009: Assistenzärztin der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universität Halle (Angiologie, Kardiologie, internistische Intensivmedizin, Sportmedizin)

### Studium:

2009: 2. Ärztliche Prüfung und Erlangung der Approbation

2008/09: Ausübung des praktischen Jahres:

Innere Medizin: Universitätsklinikum Halle KIM III  
Chirurgie: Kantonsspital Baden (Schweiz)  
Anästhesie: Universitätsklinik Halle, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

2005: 1. Ärztliche Prüfung

2003- 2009: Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Martin- Luther- Universität Halle

### Famulaturen:

2007: Innere Medizin (Klinikum Brixen Südtirol)

2006: Unfallchirurgie (Klinikum Weiden Nordoberpfalz)  
Anästhesie (Klinikum Weiden Nordoberpfalz)

2005: Allgemeinmedizin (Weiden)

### Schulbildung:

1993- 2002: Elly- Heuss- Gymnasium Weiden

1989- 1993: Albert- Schweitzer- Grundschule Weiden

## **9 Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin- Luther- Universität vorgelegte Dissertation mit dem Titel

**„ Einfluss der renalen Anämie auf die Mortalität und die Hospitalisation von chronischen Hämodialysepatienten“**

Selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe, sowie keine weiteren, als in der Arbeit angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Ich habe bisher weder an dieser oder anderen in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch wurde diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Halle- Saale, den 31.07.2012

---

Stefanie Dambeck

## **10 Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Girndt bedanken, dass ich diese Arbeit in seiner Klinik anfertigen konnte. Zudem möchte ich mich sehr für die rasche und ausführliche Korrektur meiner Arbeit bedanken.

Herrn OA Dr. med. Roman Fiedler danke ich vor allem für die stets sehr aufbauenden Worte auch in Phasen der Verzweiflung. Ganz besonders dankbar bin ich für die freundliche Unterstützung während der kompletten Zeit der Erarbeitung meiner Dissertation und die sicher anstrengenden Korrekturen. Vielen Dank auch für die Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Auch dem Pflegepersonal des Kuratoriums für Hämodialyse möchte ich für die Bereitstellung der Akten danken.

Ein großes Dankeschön auch an meine besten Freunde, die immer ein offenes Ohr für mich hatten, wenn es mit der Arbeit nicht auf Anhieb so geklappt hat, wie ich mir das vorgestellt habe.

Zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern und meinem Bruder für die Unterstützung während meines gesamten Studiums danken.