

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. MED. G. RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die Effekte des Membranflusses und der Biokompatibilität von Dialysefiltern auf das Überleben
dialysepflichtiger Typ-2 Diabetiker

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Massoud Omar Popal

2011

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber

1. Berichtserstatter: Prof. Dr. med. Bernhard K. Krämer

2. Berichtserstatter: PD Dr. med. Stefan Farkas

Tag der mündlichen Prüfung: 21. April 2011

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<u>1.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	5
<u>2.</u>	<u>Einleitung</u>	6
<u>3.</u>	<u>Methoden</u>	8
<u>3.1.</u>	<u>Patienten</u>	8
<u>3.2.</u>	<u>Klinische Parameter</u>	8
<u>3.3.</u>	<u>Dialyseparameter</u>	9
<u>3.4.</u>	<u>Statistische Analysen</u>	9
<u>4.</u>	<u>Ergebnisse</u>	12
<u>4.1.</u>	<u>Patientencharakteristika bei Aufnahme in die Studie</u>	12
<u>4.2.</u>	<u>Überlebensanalysen</u>	12
<u>4.2.1.</u>	<u>Einfluss der Membranflüsse auf das Überleben</u>	12
<u>4.2.2.</u>	<u>Einfluss der Biokompatibilität auf das Überleben</u>	13
<u>5.</u>	<u>Diskussion</u>	14
<u>6.</u>	<u>Schlussfolgerung</u>	15
	<u>Tabellen</u>	16
	<u>Abbildungen</u>	17
	<u>Lebenslauf</u>	20
	<u>Danksagung/Acknowledgement</u>	22
	<u>Literaturverzeichnis</u>	23

1. Zusammenfassung

Einleitung: Der Einfluss des Membranflusses und der Biokompatibilität der Dialysefilter auf die Sterblichkeit in Dialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde bislang nur in Subgruppenanalysen untersucht, obwohl die diabetische Nephropathie die häufigste Ursache für terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist.

Methoden: Wir untersuchten den Einfluss von Membranfluss und Biokompatibilität der Dialysemembran auf das Gesamtüberleben in einer prospektiven Beobachtungsstudie von 1999 bis 2003 in insgesamt 402 prävalenten chronischen Dialysepatienten mit terminaler diabetischer Nephropathie. Entsprechend des bei Studienbeginn verwendeten Dialysefilters wurden die Patienten in eine Hoch-Fluss- [HF] (n=166) und eine Niedrig-Fluss-Gruppe [NF] (n=236), und in eine Gruppe mit hoher [HB] (n=300) und niedriger Biokompatibilität [NB] (n= 102) kategorisiert. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Die Todesursachen (kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen und „andere“) waren die sekundären Endpunkte.

Ergebnisse: Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für Gesamtmortalität zwischen der HF- und NF-Gruppe (multivariate Hazard Ratio HR 0.79; p = 0.08; Gesamtmortalität 63% in HF; 70% in NF-Gruppe) und zwischen den Gruppen unterschiedlicher Biokompatibilität (HR 1.00; p = 0.98; Gesamtmortalität 67% für HB; 66% für NB). In der Analyse der sekundären Endpunkte zeigte sich in der univariaten Analyse ein niedrigeres Risiko für Infektionen mit Todesfolge in der HF-Dialysegruppe (Kaplan Meier Analyse p = 0.03), welches sich in der multivariaten Analyse nicht bestätigte (HR 0.48; p = 0.07). Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Dialysemembraneigenschaften auf die anderen untersuchten Todesursachen.

Zusammenfassung: Unsere Daten zeigen, dass die Membraneigenschaften keinen Einfluss auf das Überleben dialysepflichtiger Typ 2 Diabetiker haben.

2. Einleitung

Die durchschnittliche jährliche Mortalitätsrate eines dialysepflichtigen Typ-2-Diabetikers beträgt 25%,¹ was dem Mortalitätsrisiko von Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom entspricht. Kardiovaskuläre Ereignisse sind hierbei für nahezu 50% der Todesfälle verantwortlich.²⁻⁵ Richtlinien empfehlen als Strategien zur Verbesserung des Überlebens die Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabstinenz, Einstellung des Blutdrucks < 130/80 mmHg, Optimierung der Blutfette mit einem Ziel-LDL < 100 mg/dl, stabile Einstellung des Blutzuckers mit einem HbA1c von < 7%, Gewichtsreduktion und körperliche Bewegung, sowie Empfehlung zur diätischen Ernährung mit Fett- und Natriumrestriktion und einer kontrollierten Proteinzufuhr und speziell bei dialysepflichtigen Patienten infolge diabetischer Nephropathie Optimierung des Dialyseregimes.⁶

Die Dialysedosis $\frac{K \cdot t}{V}$ mit K (in mL / min) für die Harnstoffclearance des Dialysators, t (in min) für die effektive Dialysezeit und V (in ml) für das Harnstoffverteilungsvolumen im Körper kann durch Steigerung der Variablen K und t erhöht werden. Die Zeit ist ein entscheidender Faktor für die Dialyseeffektivität. Üblich ist eine Mindestdialysedauer von dreimal 4 h pro Woche. Durch Veränderungen der Flusseigenschaften (Flux) und Biokompatibilität der Dialysemembranen wird ebenso versucht die Effektivität der Dialyse und somit die Dialysedosis zu steigern.

Bei den in dieser Untersuchung verwendeten Hochfluss (HF, englisch: high flux) bzw. Niedrigfluss (NF, englisch: low flux) Filtern bezeichnet „Fluss“ (englisch: flux) die Durchflussgeschwindigkeit, was wiederum einem pro Zeiteinheit durch eine gegebene Querschnittsfläche hindurchtretendes Volumen pro angewandtem Druck in ml/h/mmHg entspricht. HF-Dialysefilter bestehen aus nicht-zellulosehaltigen Membranen mit einer höheren Porendichte und damit einhergehender erhöhter Permeabilität. Verglichen mit NF-Dialysefiltern entfernen die HF-Dialysefilter mittelmolekulare Substanzen im Größenspektrum von 1000 bis 15000 Dalton effektiver. Diese mittelmolekularen Substanzen enthalten ein Spektrum von inflammatorischen Proteinen, Lipoproteinen und β -2-Mikroglobulin. Unter hoher Biokompatibilität (HB) versteht man, dass es zu keiner bzw. einer nur geringfügigen chemischen und/oder biologischen Wechselwirkung zwischen Filtermaterial und Patient kommt. Dies

bedeutet, dass bei einer solchen Dialysebehandlung die Patienten weniger inflammatorische Reaktionen zeigen. Es gibt jedoch bislang weder ein allgemeines Messverfahren noch einen standardisierten Surrogatparameter für Biokompatibilität.

In einer randomisierten italienischen Studie mit 380 Patienten aus 71 Zentren konnte kein Überlebensvorteil durch Verwendung einer biokompatiblen Dialysemembran gezeigt werden.⁷ Bezüglich der Durchflussgeschwindigkeit der Dialysefilter zeigen die fünf größten Studien im wesentlichen kein Überlebensvorteil bei Dialyse mit einer HF-Membran.⁷⁻¹¹ In der HEMO-Studie zeigte sich ein besseres Überleben in der HF-Gruppe in der Subgruppe mit mehr als 3.7 Jahren Dialysetherapie vor Einschluss in die Studie. Im Gegensatz zu der prospektiv angelegten und randomisierten Studie der italienischen Studiengruppe⁷ und der HEMO-Studiengruppe (n = 1,846),⁹ zeigte die retrospektiv angelegte französische Studiengruppe für „Nutrition in Dialysis“ (n = 650)¹⁰ und die Post-hoc-Analyse der deutschen 4D-Studie (n = 648)⁸ allerdings einen Überlebensvorteil für HF-Dialysen. In der „Membrane Permeability Outcome“ Studie (MPO-Studie) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied im Überleben zwischen HF und NF.¹¹ Lediglich in der Subgruppe von Patienten mit Serumalbumin <4 g/dL zeigte sich ein knapp signifikanter Unterschied zugunsten der HF-Dialyse.

Wir untersuchten den Einfluss der unterschiedlichen Membranflussgeschwindigkeiten und der unterschiedlichen Biokompatibilität der Dialysemembranen auf das Überleben und unterschiedliche Todesursachen in Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz infolge einer diabetischen Nephropathie.

3. Methoden

3.1. Patienten

GENDIAN (GENetics of DIAbetic Nephropathy) ist eine Fall-Kontroll-Studie der diabetischen Nephropathie.^{12,13} Fälle sind prävalente Hämodialysepatienten mit einer diabetischen Nephropathie als Grunderkrankung (n=477), die von August 1999 bis Januar 2000 in 30 Dialysezentren in Süddeutschland rekrutiert wurden, und n=99 Patienten mit bioptisch gesicherter diabetischer Nephropathie. Patienten mit Anzeichen einer systemischen oder lokalen Infektionserkrankung wurden ausgeschlossen. Insgesamt n=639 Kontrollen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne Nierenersatztherapie wurden von 2000 bis 2001 (n=482) und von 2004-2006 (n=67) in einer grossen süddeutschen Diabetesklinik (Diabetes Zentrum Mergentheim), und 2007 (n=90) in Diabetesschwerpunktpraxen in der Region Regensburg rekrutiert. Für die aktuelle Studie wurden von den n=477 Dialysepatienten nur jene analysiert, bei denen vollständige Daten zu dem eingesetzten Dialysefilter und der Dialysemodalität vorlagen. Die Patienten wurden bis zum 04. Dezember 2003 prospektiv beobachtet. Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und gaben ihre Einwilligung zur Teilnahme. (Ethik-Nr 97/38; GENDIAN: Genetic and clinical predictors of morbidity, mortality and diabetic nephropathy with end stage renal disease in diabetes mellitus type 2 – a prospective cohort study).

Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität. Die Kombination aus Tod durch Myokardinfarkt, zerebrale Ischämie, maligne Rhythmusstörungen, Gehirnblutung oder akutes Herzversagen wurde als kombinierter Endpunkt „kardio-vaskuläre Todesursache“ definiert, Tod durch Pneumonie oder Sepsis jedweder Ursache als „infektiöse Todesursache“ und Tod durch Trauma, gastrointestinale Blutung, Malignome oder Leberzirrhose als „andere Todesursache“ zusammengefasst.

3.2. Klinische Parameter

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte durch standardisierte Fragebögen und Einsichtnahme in die Patientenakten wie bereits beschrieben.¹⁴ Bei Studienbeginn wurden das kardiovaskuläre Risikoprofil, die regelmäßige Medikation, relevante Laborparameter, der Dialysefiltertyp und die wöchentliche Dialysedauer durch einen Fragebogen sowie Einsicht in die Patientenakte erhoben.

Wir überprüften die Diagnose des Diabetes mellitus, den Beginn der Dialysetherapie, die Dialysemodalität und die Mortalität mit dem Todesdatum sowie die Todesursache.

3.3. Dialyseparameter

Dialysefiltermembranen bestehend aus Polyamid und anderen synthetischen Membranen wurden als „Hohe Biokompatibilität“ (HB), Membranen aus Cuprammonium, Hämophane und Zelluloseacetat als „Niedrige Biokompatibilität“ (NB) kategorisiert. Hochfluss-Dialyse (HF) wurde definiert als Dialysefilter mit Ultrafiltrationskoeffizient > 20 ml/h/mmHg und Niedrig-Fluss-Dialyse (NF) als Dialysefilter mit Ultrafiltrationskoeffizient < 20 ml/h/mmHg.¹⁵⁻¹⁷

Die Filtertypen wurden bei Studieneinschluss bestimmt. Es erfolgte eine jährliche Beobachtung der Filterbenutzung. Während der gesamten Beobachtungszeit der Studie wechselten lediglich 5% der Patienten von hoher zu niedriger Biokompatibilität und von hohen zu niedrigen Membranflussfiltern. In den meisten Fällen wurde der Wechsel nur einmal durchgeführt. Während der gesamten Dauer der Studie wechselten lediglich 1% der Patienten vom niedrigen zum hohen Membranflussfilter und von niedriger zu hoher Biokompatibilität. Daher kann der Filtergebrauch während der gesamten Studienperiode als stabil betrachtet werden.

Die Dialysezeit pro Woche wurde zum Studienbeginn und im jährlichen Intervall gleichzeitig mit der Dialysefilterbestimmung erfasst. Die Dialysezeit wurde von weniger als 1% der Patienten gewechselt.

Eine Nierenrestfunktion im Sinne einer Restdiurese war bei 106 Patienten (26.9%) dokumentiert. 48 von ihnen hatten eine Restdiurese > 500 ml über die gesamte Dauer der Studie. 40 der in die Studie aufgenommenen Patienten hatten keine Restdiurese mehr. 18 Patienten hatten nur noch eine Restdiurese zwischen 0 und 500 ml über die gesamte Dauer der Studie.

Die Analyse der Wasserqualität für das Dialysat bezüglich der mikrobiologischen Untersuchung alle sechs Monate ist gesetzlich festgelegt. Während der gesamten Studie wurde keine Kontamination im Rahmen dieser standardisierten methodischen Untersuchungen aufgedeckt.

3.4. Statistische Analysen

Die Ergebnisse werden als Mittelwerte (± 1 Standardabweichung) dargestellt, wenn nicht anders

angegeben. Vergleiche kontinuierlicher Variablen zwischen den Gruppen wurden mittels Student-t-Test bzw. ANOVA durchgeführt. Vergleiche kategorialer Variablen erfolgten durch χ^2 oder Fishers Exact-Test. Die statistische Signifikanz wurde in allen Tests bei $p < 0.05$ angenommen.

Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurden Unterschiede in der Zeit zum Erreichen des primären und der sekundären Endpunkte zwischen a) Patienten mit HF und NF-Dialyse und b) HB und NB-Dialyse untersucht. Um die Kovarianten zu berücksichtigen, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, in der Patienten zensuriert wurden, die während des Beobachtungszeitraumes transplantiert wurden, am Ende der Beobachtung noch lebten oder die nicht mehr auffindbar waren. Die Dialysetherapiezeitdauer in Jahren ab Studienbeginn stellte die Zeitvariable dar.

Kovarianten in der Überlebensanalyse für den Vergleich der Patientengruppen waren:

log CRP, Alter bei Dialysebeginn, Dialyседauer vor Studienbeginn, Diabetesdauer vor Studieneinschluss, Body-Mass-Index = BMI, systolischer Blutdruck vor Dialysebehandlung bei Einschluss (in mmHg), Serum-Albumin (g/l) und HbA1c (%), Geschlecht, Medikation mit ACE- oder AT-II-Rezeptor Antagonisten, Thrombozytenaggregationsinhibitoren (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin), Betablocker, CSE-Hemmer und Kalziumantagonisten, Koronare Herzkrankheit, Zustand nach koronarer Intervention inklusive einer Bypassoperation, PTCA und/oder Stentimplantation, Zustand nach Myokardinfarkt und periphere arterielle Verschlusskrankung PAD Stadium IV.

In einer Subgruppenanalyse untersuchten wir Patienten mit einer Dialyседauer länger oder kürzer als die mittlere Dialyседauer des Kollektivs (Mittelwert=2.5 Jahre) getrennt voneinander. Statistische Analysen wurden mit der Software SPSS Version 11.5 (Chicago, USA) durchgeführt.

Die Berechnung des für die statistische Trennschärfe nötigen Stichprobenumfanges wurde mit „PS Power and Sample Size Calculations“, Version 2.1.30 durchgeführt.¹⁸ Die Analyse der Qualität des Membranflusses hatte eine statistische Trennschärfe von 0.8, um eine Hazard Ratio (HR) von 0.75 für den primären Endpunkt mit einer 0.05 Typ I Fehlerwahrscheinlichkeit zu ermitteln. Gegeben waren dabei eine Rekrutierungsdauer von 6 Monaten und eine Beobachtungsdauer von 48 Monaten, ein Verhältnis der Kontrollgruppe mit den NF-Membranen ($n = 236$) zur exponierten Gruppe mit den HF-Membranen ($n = 166$) von 1.4, und ein medianes

Überleben der Kontrollgruppe von 2.4 Jahren. Die Auswertung der Biokompatibilität der Membranen hatte eine Trennschärfe von 0.87, um eine Hazard Ratio (HR) von 0.7 für alle Todesursachen ACM mit einer 0.05 Typ I Fehlerwahrscheinlichkeit zu ermitteln, bei einem Verhältnis der Kontrollgruppe mit den NB-Membranen (n = 102) zur exponierten Gruppe mit den HB-Membranen (n = 300) von 0.34, und einem medianen Überleben der Kontrollgruppe von 2.5 Jahren.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika bei Aufnahme in die Studie

Die Patientencharakteristika für HF- und NF-Dialysefilter sind in Tabelle 1 aufgeführt. Folgende Unterschiede waren zwischen den Gruppen zu sehen: HF-Patienten (n = 166) waren signifikant jünger bei Studienbeginn und waren länger in Dialysebehandlung als NF-Patienten (n = 236). Zusätzlich hatten Patienten mit HF-Dialyse häufiger Betablocker und CSE-Hemmer eingenommen. Sie hatten zudem einen signifikant niedrigeren basalen Serum CRP-Spiegel, einen höheren Serum Albumin-Spiegel und einen höheren BMI.

Patienten in der höheren und der niedrigen Biokompatibilitätsgruppe zeigten keinen Unterschied in den Basisvariablen.

Die Materialien der Dialysemembranen waren wie folgt verteilt: 52% Polysulfon, 21.4% Hämophan, 11.6% Polyamid, 10.9% verschiedene Typen synthetischer Membranen, 4% verschiedene Typen Cellulose-Acetat Membranen.

4.2. Überlebensanalysen

270 (67.2%) der 402 Patienten waren bei der letzten Untersuchung am 4. Dezember 2003 bereits verstorben. Das mittlere Gesamtüberleben seit dem Studienbeginn betrug 2.5 ± 1.4 Jahre. Die Todesursachen waren: kardial und zerebrovaskulär (n= 108), infektiös (n= 47), „andere“ (n= 19) und unbekannt (n= 96).

4.2.1 Einfluss des Membranflusses auf das Überleben

In der Regressionsanalyse zeigte sich in der uni- und multivariaten Analyse kein Unterschied in der Gesamtmortalität bei einer Therapie mit HF-Dialyse gegenüber einer NF-Dialyse (Abbildung 1, Hazard Ratio für HF-Dialysen (HR) 0.79, 95% Konfidenzintervall 0.61-1.03, p= 0.08). Das mittlere Überleben betrug 2.7 ± 1.4 Jahre in der HF-Gruppe gegenüber 2.4 ± 1.4 Jahre in der NF-Gruppe (p= 0.04).

Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen die Kohorte stratifiziert wurde in

Gruppen mit oder ohne Erreichen eines HbA1c <6.5% oder mit oder ohne Erreichen eines prädialytischen systolischen Blutdruckes <130mmHg. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen den zwei Membranfluss-Gruppen .

In der Überlebensanalyse für die verschiedenen Todesursachen zeigte sich in der univariaten Analyse, dass bei der HF-Dialyse signifikant weniger Patienten aufgrund infektiöser Ursachen starben im Vergleich zu den Patienten der NF-Dialyse (Abb. 2, p= 0.03). In der multivariaten Analyse war dieser Effekt statistisch nicht signifikant (multivariate HR 0.48; p= 0.07; mittleres Überleben 1.9 ± 1.1 Jahr HF versus 1.7 ± 1.1 Jahr NF-Dialyse). In der Überlebensanalyse der anderen Todesursachen zeigten sich zwischen HF und NF keine signifikanten Unterschiede.

Die mittlere Dialysedauer vor Aufnahme der Patienten in die Studie betrug in der Gesamtgruppe 2.5 ± 2.1 Jahre. In der Langzeit-Hämodialysegruppe (> 2.5 Jahre vor dem Einschluss) zeigten Patienten in der HF-Dialyse in der univariaten Analyse eine längere Überlebensdauer als Patienten mit NF-Dialyse (Abb. 3, Kaplan Meier Analyse p= 0.006). Dieser Effekt war in der multivariaten Analyse statistisch nicht signifikant (HR 0.98 (0.65-1.49), p= 0.94).

In der Kurzzeit-Hämodialysegruppe konnte kein Unterschied bezüglich Überlebensdauer zwischen den zwei Membranflussgruppen festgestellt werden (< 2,5 Jahre).

4.2.2. Einfluss der Biokompatibilität auf das Überleben

Weder in der univariaten noch in der multivariaten Überlebensanalyse konnten Unterschiede zwischen den Gruppen mit Membranen mit hoher oder niedriger Biokompatibilität gezeigt werden (multivariate HR 1.00; p= 0.98; ACM: 67% hohe Biokompatibilität gegenüber 66% niedriger Biokompatibilität, mittleres Überleben 2.6 ± 1.4 Jahre HB gegenüber 2.4 ± 1.4 Jahre NB, p= 0.14).

Die Membranbiokompatibilität hatte keinen signifikanten Einfluss auf die sekundären Endpunkte. Auch in einer nach Geschlecht, Dauer der chronisch intermittierenden Hämodialyse und Erzielen eines HbA1c <6.5% stratifizierten Analyse konnte kein Unterschied bezüglich der Todesursachen gefunden werden.

5. Diskussion

Die aufgeführten Ergebnisse unserer Untersuchung ergaben keinen signifikanten Unterschied für das Überleben unter der Verwendung von HF- bzw. NF-Dialysefiltern sowie für unterschiedliche Grade von Membranbiokompatibilität. Lediglich eine Trend zur Reduktion der infektiösen Todesursachen konnte festgestellt werden.

Hingegen gab es in retrospektiven Studien einen günstigen Einfluss einer HF-Dialyse und hoher Biokompatibilität der Dialysemembranen auf die Überlebensdauer der dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.^{8,10,19,20} Unsere Daten stimmen mit den Ergebnissen dreier randomisierter Studien, der italienischen Untersuchungsgruppe, der HEMO-Studie und der MPO-Studie überein.^{7,9,11} Die Ergebnisse der italienischen Studie zeigten keinen statistischen Unterschied in Bezug auf das Überleben durch Verwendung biokompatibler Membranen. In Übereinstimmung mit der HEMO- und der MPO-Studie konnten wir kein längeres Überleben in der HF-Gruppe mit der längeren Dialysedauer nachweisen. Interessanterweise fanden wir keinen Unterschied zwischen HF und NF-Dialyse, obwohl die Patienten in der HF-Gruppe jünger waren, einen höheren Serum-Albumin-Spiegel und einen höheren BMI hatten. Wenn man berücksichtigt, dass unser Beobachtungszeitraum mit 4,5 Jahren im Vergleich zu dem der HEMO-Studiengruppe ähnlich war und sogar länger war als bei anderen Studien,^{7,10} kommen wir zu dem Ergebnis, dass Diabetiker keinen Vorteil von einer HF-Dialyse haben.

Diese Erkenntnis unserer Studie steht im Kontrast zu der Post-hoc-Analyse der deutschen 4-D-Untersuchungsgruppe.⁸ Hier fand man einen positiven Einfluss der HF- und HB-Dialysefilter auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskulären Ereignisse bei Hämodialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Dabei wurden jedoch lediglich 52% der beobachteten Patienten der 4-D-Studie hinsichtlich der Biokompatibilität der Membranen untersucht. Im Gegensatz dazu wurden in unserer Arbeit alle Patienten sowohl hinsichtlich des Membranflusses als auch der Biokompatibilität untersucht. Ähnlich zu unserer Beobachtungsstudie waren die Patienten in der HF-Gruppe in 4D signifikant jünger, hatten einen höheren Serum-Albumin-Spiegel und einen höheren BMI. Der CRP-Spiegel als ein wichtiger Prädiktor der Mortalität bei Hämodialysepatienten wurde in der 4D nicht berichtet.¹ Desweiteren hatten Patienten mit HF-Dialysefiltern eine signifikant längere Dialysedauer pro Woche. Diese höhere Dialysequalität verzerrt wahrscheinlich trotz Anpassung für unterschiedliche Kovarianten die Ergebnisse bezüglich der verringerten Sterblichkeit und der kardiovaskulären Ereignisse.

In unserer HF-Dialysegruppe konnte ein Trend für eine längere Gesamtüberlebensdauer im Hinblick auf den sekundären Endpunkt „Tod infektiöser Ursache“ festgestellt werden. Dies korreliert mit den Daten von anderen retrospektiven Studien^{19,20} und könnte durch eine bessere Neutrophilenfunktion beim Gebrauch der HF-Membranen erklärt werden.²¹

Unsere Studie hat kein randomisiertes und kontrolliertes Design. Demzufolge unterscheiden sich die Patientencharakteristika in den HF- und NF-Gruppen. Neben dem geringeren Alter und dem niedrigeren CRP-Spiegel, waren in der HF-Gruppe der basale Serum-Albumin-Spiegel und der BMI höher. Trotz dieser Unterschiede, welche auf eine grundlegend bessere Gesundheit der HF-Dialysepatienten hinweisen, wurde kein signifikanter Überlebensvorteil bei Einsatz von HF- im Vergleich zu NF-Dialysemembranen gefunden. Das ist potentiell ein weiterer Hinweis darauf, dass Membrantypen keinen Einfluss auf das Überleben in der Hämodialyse haben. Wie bereits bei den negativen Ergebnissen zweier großer Statinstudien bei Dialysepatienten gezeigt wurde,^{22,23} dürfte eine Intervention im Krankheitsverlauf der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz infolge einer diabetischen Nephropathie möglicherweise zu spät kommen.

6. Schlussfolgerung

In unserer Studie konnte weder ein signifikanter Überlebensvorteil bei Einsatz von HF- im Vergleich zu NF-Dialysemembranen noch bei Einsatz von biokompatiblen Membranen bei Typ 2 Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz infolge diabetischer Nephropathie gefunden werden.

Tabelle 1 Die Basischarakteristika der Studiengruppe für den Dialysefluss

Flusstyp	Hochfluss (HF)	Niedrigfluss (NF)	p
	Mittelwert ± Standardabweichung bzw. % (n= 166)	Mittelwert ± Standardabweichung, bzw.% (n= 236)	
männlich	54.8	54.7	n.s.
Alter bei Einschluss [Jahre]	66.1 ± 7.8	68.7 ± 8.3	0.002
Diabetesdauer bei Beginn der HD [Jahre]	14.6 ± 9.3	15.6 ± 9.8	n.s.
HD Dauer vor Einschluss [Jahre]	2.9 ± 2.1	2.3 ± 2.1	0.006
KHK [%]	52.5	59.1	n.s.
Myokardinfarkt [%]	27.2	28.7	n.s.
pAVK Stadium IV [%]	40.4	40.3	n.s.
Zerebrale Ischämie [%]	29.6	32.6	n.s.
Raucher oder Exraucher [%]	46.1	41.5	n.s.
Systolischer Blutdruck vor HD (mmHg)	138.6 ± 22.4	140.8 ± 22.4	n.s.
Aggregationshemmer [%]	51.2	57.9	n.s.
Betablocker [%]	32.5	21.7	0.021
ACE Hemmer/ ATII Receptor Antag.[%]	60.8	67.7	n.s.
Calciumantagonisten [%]	42.8	48.9	n.s.
CSE Hemmer [%]	33.7	23.7	0.032
CRP [mg/l]	10.9 ± 11.6	15.1 ± 17.8	0.004
Albumin [g/l]	43.5 ± 5.4	42.0 ± 5.1	0.008
HbA1c [%]	6.9 ± 1.1	6.9 ± 1.1	n.s.
BMI [kg/m ²]	27.4 ± 4.3	26.0 ± 4.6	0.003
Gesamtdialysezeit (Stunden pro Woche)	12.8 ± 1.8	12.3 ± 1.5	n.s.

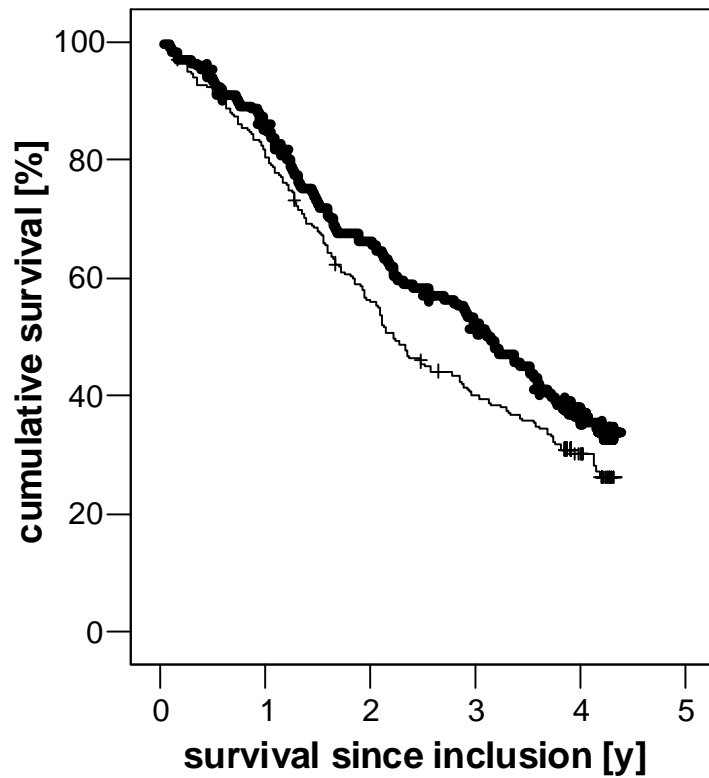


Abbildung 1: Kaplan Meier Analyse des Überlebens der Patientengruppen mit hohem und niedrigem Dialysemembranfluss

Dicke Linie = HF-Gruppe. Dünne Linie = NF-Gruppe. P= 0.06 (log rank).

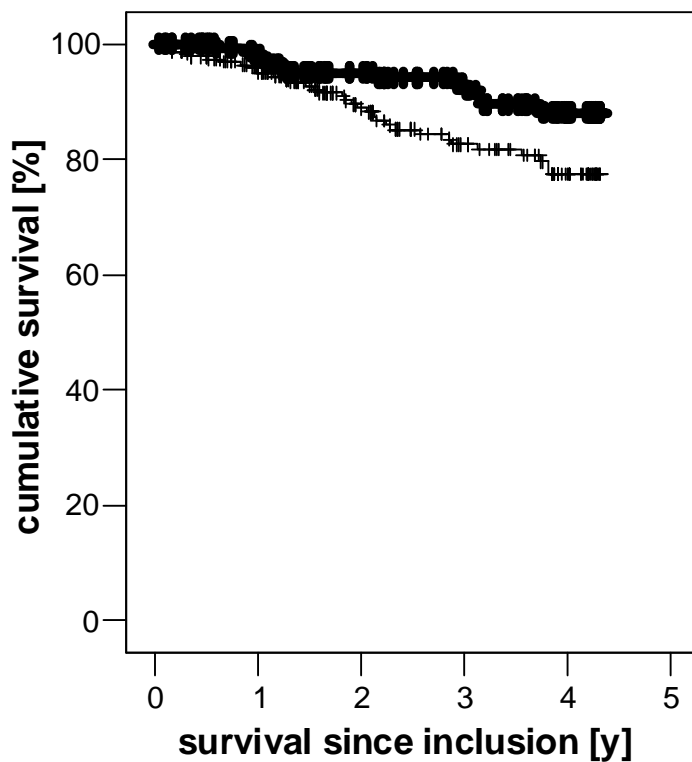


Abbildung 2: Kaplan Meier Analyse des Überlebens frei von infektiösen Todesursachen der Patientengruppen mit hohem und niedrigem Dialysemembranfluss

Dicke Linie = HF-Gruppe. Dünne Linie = NF-Gruppe. $p= 0.03$ (log rank). Multivariate HR 0.48; $p= 0.07$; mittleres Überleben 1.9 ± 1.1 Jahr HF versus 1.7 ± 1.1 Jahr NF Dialyse.

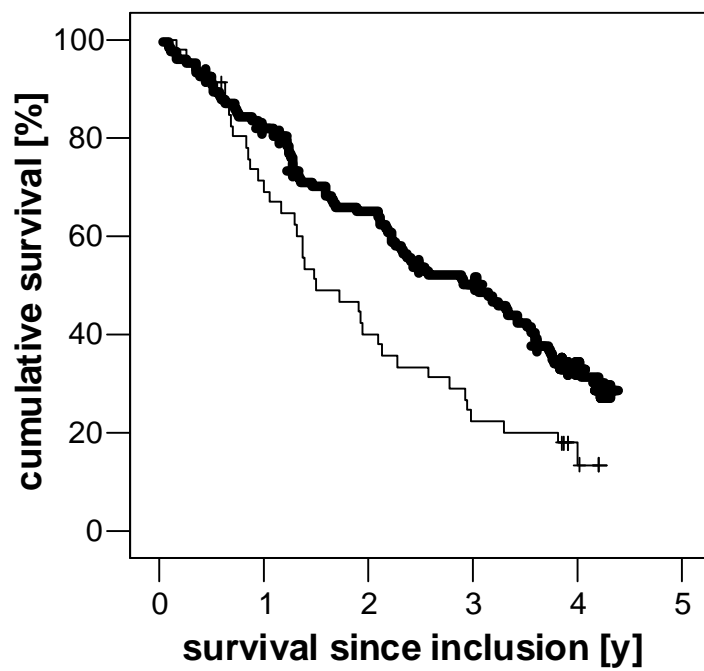


Abbildung 3: Überleben in der Subgruppe von Patienten mit einer Dialysedauer > 2.5 Jahre

Dicke Linie = HF Gruppe. Dünne Linie = NF Gruppe. Überleben in der HF Gruppe ist besser als in der NF Gruppe mit $p= 0.006$ (log rank).

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Massoud Omar Popal
Wohnort: Katharinenfriedhofstr. 84, 92224 Amberg
Tel.: 09621 - 320796
E-Mail: massoud.popal@web.de
Geburtsdatum: 08.05.1973
Geburtsort: Kabul, Afghanistan
Familienstand: verheiratet, ein Kind
Nationalität: deutsch seit 07.05.1999
Rückänderung des Familiennamens am 02.06.1999 auf Popal
(1975 von den damaligen Machthabern auf Mahmood geändert)

Schulische Ausbildung

1978 – 1986 Grundschule und Gymnasium bis 11. Klasse in Kabul – Afghanistan
(6. und 9. Klasse übersprungen)
1986 Ausreise aus Afghanistan in die ehemalige CSSR
1986 – 1988 11. und 12. Klasse des Gymnasiums in Prag – ehem. CSSR
Abschluss: Reifeprüfung am 03.07.1988

Studium

1988 – 1989 Institut für sprachliche und fachliche Vorbereitung zum
Medizinstudium der Karlsuniversität, Marienbad – ehem. CSSR
09/1989 Beginn des Medizinstudiums an der Karlsuniversität – Prag
24.09.1989 Einreise in die Bundesrepublik Deutschland
1990 – 1991 Staatliches Studienkolleg für ausländ. Studierende, Universität Münster
Abschluss: Feststellungsprüfung am 18.12.1991
07/ 1992 Beginn des Studiums der Humanmedizin, FAU – Erlangen-Nürnberg
Ärztliche Vorprüfung am 06.05.1994
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 19.09.1995
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 16.09.1997

Danksagung / Acknowledgement

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Bernhard K. Krämer für die Überlassung des Dissertationsthemas am Lehrstuhl für Innere Medizin II danken.

Bei Frau Dr. med. Angela Götz und Herrn PD Dr. med. Carsten Böger möchte ich mich herzlich für die Betreuung dieser Arbeit bedanken. Ihre Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung des methodischen Teils sowie der Korrektur meines Manuskripts waren für mich unersetzlich.

Meinen Eltern möchte ich danken, dass sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mich dabei immer unterstützt haben.

Die Daten meiner Inauguraldissertation stellen die Basis für folgende Publikation dar:

A.K. Götz, C.A. Böger, M.O. Popal, B. Banas, B.K. Krämer. Effect of membrane flux and dialyzer biocompatibility on survival in end-stage diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2008;109(3):c154-60.

Literaturverzeichnis

1. Böger CA, Götz A, Stubanus M, Banas B, Deinzer M, Krüger B, Holmer SR, Schmitz G, Riegger GA & Krämer BK: C-reactive protein as predictor of death in end-stage diabetic nephropathy: role of peripheral arterial disease. *Kidney Int* 68: 217-227, 2005
2. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F & Halimi S: End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 34: 795-808, 1999
3. Parving HH: Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 60: 2041-2055, 2001
4. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, Grimm R, Liu J, Louis T, Manning W, Matas A, McBean M, Murray A, St Peter W, Xue J, Fan Q, Guo H, Li S, Roberts T, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Johnson R, Sheets D, Forrest B, Berrini D, Constantini E, Everson S, Frederick P, Eggers P & Agodoa L: Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 45: A5-7, S1-280, 2005
5. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA & Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63: 225-232, 2003
6. KDOQI: KDOQI Guidelines.
http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_commentaries.cfm#guidelines,
7. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G & Orlandini G: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 50: 1293-1302, 1996
8. Krane V, Krieter DH, Olschewski M, März W, Mann JF, Ritz E & Wanner C: Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 49: 267-275, 2007
9. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP & Toto R: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347: 2010-2019, 2002
10. Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chene G, Azar R, Cano N, Canaud B, Fouque D, Laville M, Leverve X, Roth H & Aparicio M: Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: 565-571, 2005
11. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson SH, Czekalski S, Ronco C & Vanholder R: Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 20: 645-654, 2009
12. Böger CA, Haak T, Götz AK, Christ J, Ruff E, Hoffmann U, Riegger GA & Krämer BK: Effect of ACE and AT-2 inhibitors on mortality and progression to microalbuminuria in a nested case-control study of diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2: results from the GENDIAN study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 44: 364-374, 2006
13. Böger CA, Stubanus M, Haak T, Götz AK, Christ J, Hoffmann U, Riegger GA & Krämer BK: Effect of MTHFR C677T genotype on survival in type 2 diabetes patients with end-stage diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 22: 154-162, 2007

14. Böger CA, Götz AK, Krüger B, Hösl M, Schmitz G, Riegger GA & Krämer BK: Effect of genetic variation on therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in dialysis patients. *Eur J Med Res* 10: 161-168, 2005
15. Canivet E, Lavaud S, Wong T, Guenounou M, Willemin JC, Potron G & Chanard J: Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor-alpha levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 23: 41-46, 1994
16. Girndt M, Heisel O & Kohler H: Influence of dialysis with polyamide vs haemophan haemodialysers on monokines and complement activation during a 4-month long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 14: 676-682, 1999
17. Hoenich NA & Katopodis KP: Clinical characterization of a new polymeric membrane for use in renal replacement therapy. *Biomaterials* 23: 3853-3858, 2002
18. Dupont WD & Plummer WD, Jr.: Power and sample size calculations. A review and computer program. *Control Clin Trials* 11: 116-128, 1990
19. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J & Garber AM: A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1227-1237, 1992
20. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y & Nishi T: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 1096-1101, 1997
21. Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A & Hakim R: Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross sectional study. *Kidney Int* 39: 320-327, 1991
22. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G & Ritz E: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238-248, 2005
23. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E & Zannad F: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360: 1395-1407, 2009