

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I**

**(Abteilung für Nephrologie)**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Frantz**

**„Charakterisierung von Langzeitüberlebenden in einem Kollektiv  
hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes“**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Susanne Triebswetter**

**aus Würzburg**

**Würzburg, November 2018**

**Referentin:** Priv.-Doz. Dr. Vera Krane

**Korreferent:** Prof. Dr. Martin Fassnacht

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 24.10.2019

**Die Promovendin ist Ärztin**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Methoden</b> .....	<b>6</b>
2.1. 4D- Studie: Studiendesign und Datenerhebung.....	6
2.1.1. In-Trial-Phase.....	6
2.1.2. Post-Trial-Phase.....	8
2.2. Endpunkte.....	9
2.3. Auswahl Parameter.....	10
2.4. Statistische Analysen.....	18
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
3.1. Deskriptive Statistik.....	22
3.2. Endpunkt Gesamtmortalität: Überlebenszeitanalysen.....	27
3.3. Endpunkt Gesamtmortalität: Stratifizierung nach Alter.....	29
3.4. Endpunkt Gesamtmortalität: Stratifizierung nach Diabetesdauer.....	32
3.5. Geschlechtsspezifische Analysen.....	36
3.5.1. Endpunkt Gesamtmortalität: Stratifizierung nach Geschlecht.....	36
3.5.2. Allgemeine deskriptive Statistik.....	39
3.5.3. Deskriptive Statistik: Dialyseparameter.....	42
3.5.4. Deskriptive Statistik: Pflegebedürftigkeit.....	44
3.6. Endpunkt Nierentransplantation.....	47
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>49</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>57</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>59</b>

**Anhang**

**Danksagung**

**Lebenslauf**

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Flussdiagramm der Teilnehmer der 4D-Studie .....	4
Abbildung 2: Flussdiagramm der Teilnehmer der 4D-Studie unter Berücksichtigung des Erhalts oder Nicht-Erhalts einer Nierentransplantation .....	10
Abbildung 3: Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand von Komorbiditäten .....	26
Abbildung 4: Mortalitätsrisiko von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.....	28
Abbildung 5: Mortalitätsrisiko von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, stratifiziert nach Alter .....	30
Abbildung 6: Mortalitätsrisiko von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, stratifiziert nach Diabetesdauer.....	34
Abbildung 7: Mortalitätsrisiko von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, stratifiziert nach Geschlecht .....	37
Abbildung 8: Stratifizierung nach Geschlecht – deskriptive Statistik kontinuierliche Baselineparameter .....	40
Abbildung 9: Stratifizierung nach Geschlecht – deskriptive Statistik kategoriale Baselineparameter.....	41
Abbildung 10: Stratifizierung nach Geschlecht - Dialyseparameter .....	43
Abbildung 11: Stratifizierung nach Geschlecht - Pflegestufen .....	44
Abbildung 12: Stratifizierung nach Geschlecht – Ursache der Pflegebedürftigkeit.....	45
Abbildung 13: Stratifizierung nach Geschlecht – Versorgungsart bei Pflegebedürftigkeit.	46

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Einteilung der 10 untersuchten Parameter in thematische Blöcke und Darstellung der Zusammensetzung der Kombinationsvariablen.....	17
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand ausgewählter kontinuierlicher Baselineparameter (Aufteilung nach Überleben).....	23
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand ausgewählter kategorialer Baselineparameter (Aufteilung nach Überleben).....	24
Tabelle 4: Uni- und multivariable Analyse der Wahrscheinlichkeit, als hämodialysepflichtiger Patient mit Typ 2 Diabetes mellitus eine Nierentransplantation zu erhalten.....	47

## **ANHANGSVERZEICHNIS**

Tabelle A1: Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand kategorialer Baselineparameter (Aufteilung nach Überleben).....	I
Tabelle A2: Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand kontinuierlicher Baselineparameter (Aufteilung nach Überleben).....	IV
Tabelle A3: Uni- und multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.....	VIII
Tabelle A4: Stratifizierung nach Alter - univariable Analyse des Mortalitätsrisikos von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.....	IX
Tabelle A5: Stratifizierung nach Alter - multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. ....	X
Tabelle A6: Stratifizierung nach Diabetesdauer - univariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. ....	XI
Tabelle A7: Stratifizierung nach Diabetesdauer - multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. ....	XII
Tabelle A8: Stratifizierung nach Geschlecht- univariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. ....	XIII
Tabelle A9: Stratifizierung nach Geschlecht - multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. ....	XIV
Tabelle A10: Anzahl der Pflegebedürftigen in Deutschland 2013, aufgeteilt nach Geschlecht, Pflegestufe und Versorgungsart .....	XV

## 1. EINLEITUNG

Chronische Nierenschäden bedeuten aufgrund der damit verbundenen Einschränkungen und Lebensqualitätsminderung eine große Belastung für Betroffene. Die weltweit steigende Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen und die dadurch entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem stellen zunehmend auch ein erhebliches sozioökonomisches Problem dar. 2010 wurden weltweit 2.618 Millionen Menschen mit einem Nierenersatzverfahren behandelt und die Tendenz ist weiter steigend. Statistische Modelle gelangen zu dem Ergebnis, dass diese Zahl bis 2030 auf 5.439 Millionen ansteigen wird [1]. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die Diabetesprävalenz stetig zunimmt. Während es 2010 weltweit 415 Millionen Diabetiker gab, wird diese Zahl Schätzungen zufolge 2040 bereits bei 642 Millionen liegen [2] und mit 22 % der Fälle ist der Diabetes mellitus eine der Hauptursachen für eine terminale Niereninsuffizienz [3].

Durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und den resultierenden Hypertonus kommt es auch zu einer Druckerhöhung in den Glomeruli. Die Glomeruli hypertrophieren, die ganze Niere vergrößert sich und oft tritt außerdem eine Hyperfiltration auf. Hinzu kommt, dass Diabetiker oft zusätzlich noch atherosklerotische Veränderungen der Gefäße aufweisen und dass die Hyperglykämie das Mesangium direkt schädigen kann. Zusammen genommen führen diese Faktoren zu einer diffusen Glomerulosklerose. Die Gefäße büßen an Funktionsfähigkeit ein, wodurch es zur Albumin- und zur Proteinurie kommt. Im Frühstadium liegt zunächst eine Mikro-, dann eine Makroalbuminurie vor, die Funktion der Niere ist klinisch jedoch noch nicht merklich beeinträchtigt. Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kann sogar zunächst ansteigen. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einem nachweisbaren Abfall der Nierenfunktion und der GFR bis hin zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz [4, 5]. Die Kombination aus beiden Krankheiten, das heißt das Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, ist trotz aller Fortschritte und Errungenschaften der modernen Medizin leider immer noch mit einem extrem hohen Letalitätsrisiko verbunden. Herzkreislauferkrankungen führen in den



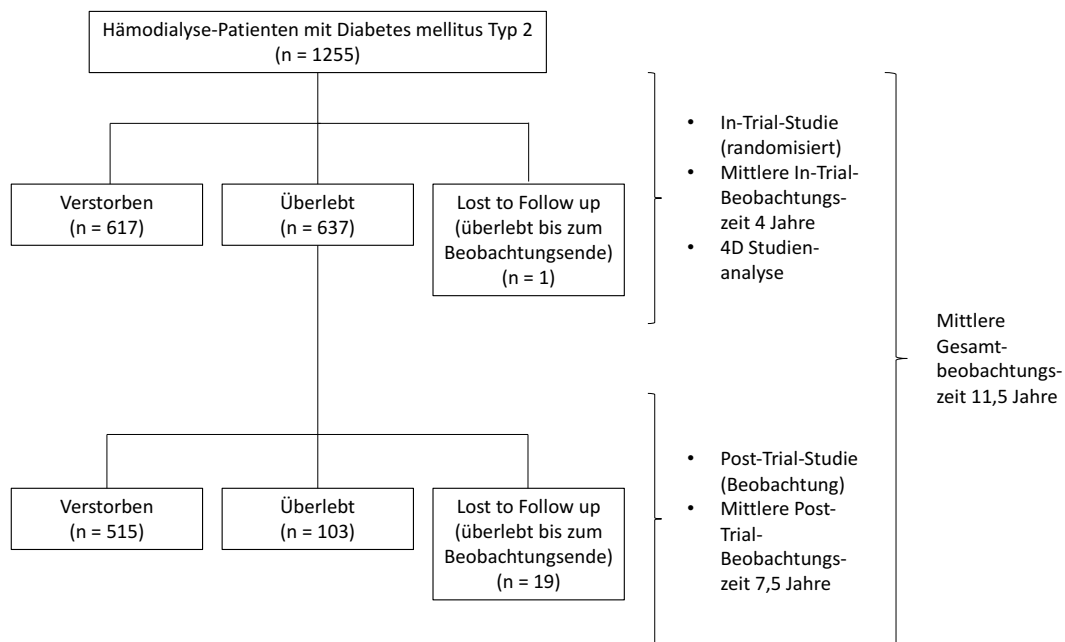
Industrienationen nach wie vor die Rangliste der Todesursachen an. Dies gilt auch für DiabetikerInnen. Lebenserwartung und auch -qualität eines Diabetikers hängen weniger von dem oft so gefürchteten Coma diabeticum ab, sondern vielmehr von den vaskulären Komplikationen, die mit dieser Erkrankung einhergehen. Etwa 50 % der Diabetiker versterben an den Folgen chronischer vaskulärer Komplikationen [6]. Diese Komplikationen können in Form von makrovaskulären Erkrankungen wie KHK (Koronare Herzkrankheit), Herzinfarkt, Schlaganfall und pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder von mikrovaskulären Erkrankungen wie der Retinopathie, der Neuropathie und der Nephropathie auftreten. Hinzu kommt, dass ein dialysepflichtiger Typ 2 Diabetiker in der Regel nicht nur eine Vielzahl der klassischen Ursachen für Atherosklerose wie Übergewicht, Hypertonus und Fettstoffwechselstörung, sondern darüber hinaus meist auch noch zusätzliche Risikofaktoren wie zum Beispiel eine chronische Entzündung aufweist [7]. Es handelt sich bei diesen Patienten also um ein Risikokollektiv, das einer intensiven sowie interdisziplinären Therapie und medizinischen Betreuung bedarf.

Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D-Studie) hat genau dieses Risikokollektiv näher untersucht. Es handelt sich dabei um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, die den Effekt einer Atorvastatingabe von 20 mg pro Tag bei hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes (T2DM) analysiert hat [8]. Ein gestörter Serumlipidspiegel in Kombination mit einer Nierenerkrankung stellt einen starken Risikofaktor für eine beschleunigte Entstehung einer Atherosklerose dar [9]. Jedoch sind die Ergebnisse zu diesem Zusammenhang widersprüchlich. Iseki et al. [10] zum Beispiel stellten in ihrer Studie fest, dass weniger eine Hyper-, als vielmehr eine Hypocholesterinämie die Sterblichkeit bei Hämodialysepatienten erhöht. Es gibt jedoch auch mehrere Studien (zum Teil auch mit Typ 2 Diabetikern durchgeführt), die zeigen konnten, dass die Gabe von Statinen deutlich protektiv wirkt hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse [11, 12]. Sowohl die CARDS-Studie (Collaborative Atorvastation Diabetes Study) als auch die U.S. Renal Data System Morbidity and

Mortality Study, Wave 2, konnten belegen, dass die Gabe von Statinen zu einem Rückgang der Sterblichkeit an kardiovaskulären Ursachen führt [13, 14].

Ob dies auch bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt, wurde in der 4D-Studie untersucht. Dort zeigte sich nach einer mittleren Follow-up-Dauer von vier Jahren kein signifikanter Effekt der Statingabe auf den primären Endpunkt (bestehend aus: Tod durch kardiale Ursachen, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall). Jedoch konnte für die Atorvastatingruppe eine Reduktion des Risikos für eine Kombination aller kardialen Ereignisse (Tod durch kardiale Ursachen, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, perkutane transluminale koronare Angioplastie (ggf. inkl. Stentanlage) [PTCA], Koronarbypass-Operation [CABG], andere Interventionen zur Behandlung einer KHK) gezeigt werden. Das Risiko, einen tödlichen Schlaganfall zu erleiden, war dagegen in der Therapiegruppe um das Doppelte erhöht [15].

Nach Abschluss der eigentlichen 4D-Studie (In-Trial-Phase) wurden die überlebenden Patienten gebeten, an einer Follow-up-Studie teilzunehmen. Denn obwohl es mehrere Studien zu den Langzeiteffekten einer Statintherapie bei Patienten ohne Nierenerkrankung und auch bei Patienten mit einer Spenderniere gibt [9, 16-20], lagen keine Langzeitdaten für die Effekte einer Statingabe bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz vor. Mit Hilfe des Langzeit-Follow-ups der 4D-Studie konnten die Langzeiteffekte einer vierjährigen, randomisierten Behandlung mit Atorvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse beurteilt werden. Nach Abschluss dieser Follow-up-Studie (durchschnittliche Beobachtungszeit: 11,5 Jahre) waren von den ursprünglich rekrutierten 1255 Patienten noch 103 am Leben (1132 Patienten verstorben und 20 lost to follow up) (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Flussdiagramm der Teilnehmer der 4D-Studie und des dazugehörigen Post-Trial-Follow ups. Übersicht über die Zahl der Überlebenden, der Verstorbenen und der Patienten, die während der In- oder der Post-Trial-Phase lost to Follow up waren.

Unabhängig von den Effekten der Statingabe stellte sich nun die Frage, was diese 103 Überlebenden auszeichnet, das den Verstorbenen fehlte. Die Tatsache, dass bereits nach Abschluss der In-Trial-Phase etwa die Hälfte der Studienteilnehmer verstorben ist, zeigt, wie hoch das Mortalitätsrisiko dieser Patienten ist. Im Zeitalter der personalisierten Medizin liegt die Überlegung nahe, dass man durch eine genaue Charakterisierung der überlebenden Patienten Hypothesen für weitere Studien generieren könnte mit dem Ziel, Therapie und Betreuung noch individueller zu gestalten. Dies ist bei diesem Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung. Zum einen weil Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ein extrem hohes kardiovaskuläres Risiko haben (etwa 50 % versterben an kardialen und/oder vaskulären Ursachen [6]), zum anderen weil dieses Patientenkollektiv aufgrund seiner Größe zwangsläufig immer noch sehr heterogen ist. Darüber hinaus kommt es laut Chantrel et al. bei etwa einem Drittel der Betroffenen zu vermeidbaren Verschlechterungen des gesundheitlichen Zustandes aufgrund suboptimaler Therapie [21]. Es gibt bereits

zahlreiche Studien, in denen versucht wird, aus einer mehr oder weniger geringen Anzahl an Parametern ein Modell oder sogar einen Score zu entwickeln, der das Mortalitätsrisiko von Dialysepatienten anhand verschiedener Parameter voraussagen kann [22-26]. Diese Modelle wurden bisher jedoch meist an kleineren Patientenkollektiven entwickelt und kaum jemals über eine so lange Beobachtungszeit wie bei den dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten der 4D-Studie. Zudem gibt es kein vergleichbares Studienkollektiv dialysepflichtiger Patienten, in dem ausschließlich Diabetiker untersucht werden.

Ziel dieser Dissertation ist daher zum einen, durch die Charakterisierung der Langzeitüberlebenden der 4D-Studie Hypothesen für weitere Studien zu generieren. Zum anderen, mögliche Risikofaktoren für die erhöhte Mortalität von hämodialysepflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen, um die Behandlung und Betreuung dieser Patienten auf lange Sicht weiter optimieren zu können.

## **2. METHODEN**

### **2.1. 4D- Studie: Studiendesign und Datenerhebung**

#### **2.1.1. In-Trial-Phase**

Bei der 4D-Studie handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie, für die von März 1998 bis Oktober 2002 deutschlandweit in 178 Dialysezentren Typ 2 Diabetiker rekrutiert wurden. Zielgruppe waren Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren, die seit höchstens zwei Jahren dialysepflichtig sein durften.

Weitere Ausschlusskriterien waren ein Serum-LDL-Spiegel (Low Density Lipoprotein) von weniger als 80 mg/dl (entspricht 2,1 mmol/l), ein Triglycerid-Level von mehr als 1000 mg/dl (entspricht 11,3 mmol/l) und Leberwerte, die über dem Dreifachen des oberen Normgrenzwertes lagen oder wie sie bei Patienten mit symptomatischen hepatobiliären cholestatischen Erkrankungen zu finden sind. Darüber hinaus wurden keine Patienten aufgenommen, die zusätzlich zum Typ 2 Diabetes und der Nierenerkrankung an einer hämatopoetischen oder einer anderen systemischen Erkrankung litten, die nicht mit der Nierenerkrankung in Zusammenhang stand. Ebenso zum Ausschluss aus der Studie führten das Vorhandensein von Gefäßinterventionen, die Manifestation einer Herzinsuffizienz und/oder ein Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Monate vor der Rekrutierungsphase. Auch Patienten mit erfolgloser Nierentransplantation in der Vorgeschichte und therapieresistentem Bluthochdruck (definiert als ein dauerhafter systolischer Blutdruck über 200 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck höher als 110 mmHg) konnten nicht in die Studie aufgenommen werden.

Im Rahmen der Rekrutierung wurde jegliche eventuell vorbestehende lipidsenkende Medikation abgesetzt und die Teilnehmer erhielten für vier Wochen (Run-in-Phase der Studie) ein Placebo. Danach wurden die Patienten, die den Aufnahmekriterien entsprachen, mittels eines computergenerierten

Randomisierungsalgorithmus (entwickelt von der Firma Pfizer) in Experimental- und Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Experimentalgruppe bekam 20 mg Atorvastatin täglich, die Kontrollgruppe eine entsprechende Menge Placebo. Die Tabletten wurden in jedem Dialysezentrum in Packungen für jeweils vier Patienten verpackt. Jedem neuen Teilnehmer wurde die nächstmögliche Randomisierungsnummer zugeteilt und die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Experimental- und Kontrollgruppe verteilt. Eine einzige Person im Zentrallabor hatte Zugang zum Randomisierungscode und konnte, wenn nötig, die Medikationsdosis kontrollieren. Im Falle eines Abfalls des LDL-Spiegels auf unter 50 mg/dl (entspricht 1,3 mmol/l) wurde die Atorvastatindosis auf 10 mg täglich angepasst. Um die Verblindung weiter zu gewährleisten, wurde bei einem Teilnehmer der Kontrollgruppe die Placebodosis ebenfalls entsprechend reduziert. Sobald ein Patient der Kontrollgruppe einen der Endpunkte erreichte, bestand die Möglichkeit ihn auf ein Statin umzustellen.

Akademische Studienleiter organisierten und koordinierten die Studie und die akademischen Hauptstudienleiter entwarfen das Studienprotokoll und erstellten das Manuskript. Patientendaten wurden zur Baseline, nach Woche 2, 3, zur Randomisierung, nach vier Wochen und dann alle sechs Monate gesammelt. Jedes Follow-up nach Randomisierung beinhaltete eine Blutuntersuchung und ein Elektrokardiogramm. Das Blut wurde vor Durchführung der Dialyse und vor Gabe der Medikamente entnommen und wurde umgehend zentrifugiert, in Aliquots aufgeteilt und tiefgefroren. Der Transport zum Labor erfolgte auf Trockeneis. Albumin wurde mit Hilfe des Farbstoffs Bromkresolgrün in einem Roche Modular Clinical Chemistry Analyzer (Roche Diagnostics, [www.roche.com](http://www.roche.com)) photometrisch gemessen. HbA1c-Werte wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie gemessen. Die Variationskoeffizienten für die Prüfung der Interassay-Präzision betrugen <5%. Im Rahmen der Follow-up-Visiten erfolgte auch eine Überprüfung der Compliance durch eine Befragung der Patienten und eine Kontrolle der verbliebenen Tabletten. Die letzte Studienvisite der randomisierten 4D Studie fand im März 2004 statt.

Das Studienprotokoll und weitere Studienunterlagen wurden von allen zuständigen Ethikkommissionen überprüft und genehmigt (AZ 242/10 104/97). Auch die Aufnahme einer Kontrollgruppe, die lediglich mit Placebo behandelt wurde, obwohl theoretisch eine lipidsenkende Medikation zur Verfügung stünde, wurde gutgeheißen und alle Patienten wurden umfassend aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

Nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase (In-Trial-Phase) wurden die Patienten nicht standardmäßig darüber informiert, zu welcher Gruppe sie gehört hatten, Entblindung war jedoch nach Rücksprache möglich. Außerdem wurde den Teilnehmern das Ergebnis der Studie mitgeteilt und sie wurden dazu angehalten, mit ihrem Nephrologen eine eventuelle zukünftige Einnahme von Statinen zu besprechen.

### **2.1.2. Post-Trial-Phase**

Alle überlebenden Patienten wurden eingeladen, an der Follow-up-Studie teilzunehmen. Die Visiten erfolgten durch Zuschicken von Fragebögen an die behandelnden Nephrologen in den Jahren 2006 und 2011. Falls der zuständige Nephrologe nicht in der Lage war, alle Fragen zu beantworten, wurden zusätzliche Informationen bei Hausärzten, Pflegeheimen, Verwandten, Krankenhäusern und Standesämtern eingeholt. Abgefragt wurden Vitalstatus, Todesursache, zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, perkutane koronare Intervention, Koronarbypass-Operation, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke [TIA], prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit [PRIND]), sowie die Einnahme lipidsenkender Medikamente, der Serum-LDL-Spiegel (gemessen vor Ort) und ob eine Rhabdomyolyse aufgetreten war. Die ausgefüllten Unterlagen wurden in der Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg gesammelt und ausgewertet.

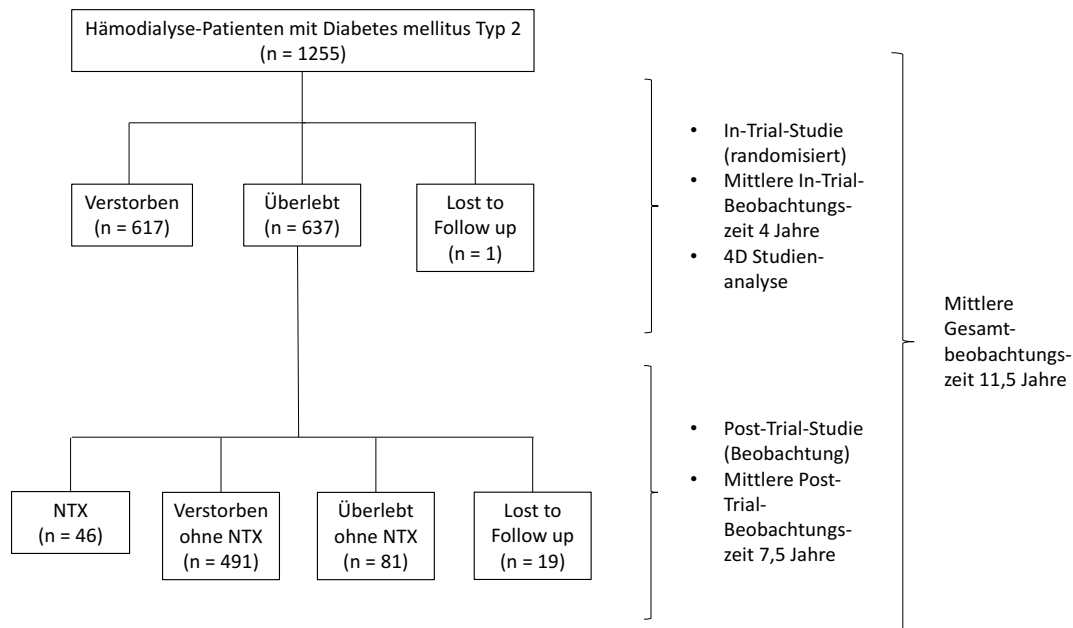
## 2.2. Endpunkte

Der primäre Endpunkt, der für die vorliegende Dissertation durchgeführten Analysen, war die Mortalität (unabhängig von der Ursache) im Gesamtzeitraum (In-Trial und Post-Trial). Dieser galt nur dann als erreicht, wenn der Tod des Patienten aus den erhaltenen Unterlagen eindeutig hervorging.

Als Überlebende galten diejenigen, für die das Ereignis Tod bis zum Ende des Beobachtungszeitraums sicher nicht eingetreten ist. Die Überlebenszeit wurde entsprechend bis zu dem Zeitpunkt berechnet, an dem die letzten Daten über den Vitalstatus vorlagen und die Beobachtung folglich endete. Patienten, die lost to follow up waren, also vor Ende der Studie nicht mehr erreicht werden konnten und über die auch keine Informationen eingeholt werden konnten, wurden für die Überlebenszeitanalysen also der Gruppe der Überlebenden zugeordnet, wobei das Ende der Beobachtungszeit in diesem Fall dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes entspricht.

Darüber hinaus wurde das Ereignis Nierentransplantation entsprechend den Empfehlungen von Noordzij et al. [27] als konkurrierendes Ereignis (Competing Risk) behandelt und die Ereigniszeitanalysen wurden deshalb ergänzend für den Endpunkt Transplantation durchgeführt. So ergaben sich am Ende folgende Zahlen (siehe Abbildung 2): Von insgesamt 1255 Patienten, die ursprünglich für die 4D-Studie randomisiert wurden, waren nach Abschluss der In-Trial-Phase 617 gestorben, 637 hatten überlebt und ein Teilnehmer war lost to follow up. Während der Post-Trial-Phase starben weitere 515 Patienten, so dass am Ende 103 Patienten überlebt hatten (19 weitere waren lost to follow up). Insgesamt erhielten 46 Patienten während des Gesamtzeitraums eine Nierentransplantation.





**Abbildung 2:** Flussdiagramm der Teilnehmer der 4D-Studie und des dazugehörigen Post-Trial-Follow ups. Übersicht über die Zahl der Überlebenden, der Verstorbenen und der Patienten, die während der In- oder der Post-Trial-Phase lost to Follow up waren unter Berücksichtigung des Erhalts oder Nicht-Erhalts einer Nierentransplantation (NTX).

### 2.3. Auswahl Parameter

Entscheidungsgrundlage für die Auswahl der zehn Parameter (siehe Tabelle 1) waren zum einen klinische Erfahrung und bisherige Erkenntnisse der medizinischen Forschung, zum anderen aber auch praktische Gründe: Es sollten nicht zu viele Parameter sein, um einen möglichen klinischen Einsatz praktikabler zu gestalten. Und es sollten Daten sein, die entweder einfach zu erfragen beziehungsweise zu berechnen oder aber Teil der Routine Blutuntersuchungen eines jeden Dialysepatienten mit T2DM sind.

Ein bei Dialysepatienten weit verbreitetes Phänomen ist das sogenannte Protein Energy Wasting (PEW), das zu einer Erhöhung sowohl der Morbidität als auch der Mortalität führt. Etwa 30 % der Dialysepatienten in Europa sind mangelernährt [28-30]. Zusätzlich zur Mangelernährung kommt es beim PEW zu

einer Störung des Stoffwechselgleichgewichts. Diese Veränderungen sind zum einen bedingt durch Faktoren wie eine verringerte Nahrungsaufnahme (u.a. ausgelöst durch mangelnden Appetit, Depression, Diätauflagen) und verringerte körperliche Aktivität. Zum anderen aber auch durch einen Hypermetabolismus (bedingt unter anderem durch erhöhten Energieverbrauch, chronische Entzündung, endokrinologisches Ungleichgewicht), einen reduzierten Anabolismus und die Dialyse selbst [31]. Besteht zusätzlich noch ein Diabetes mellitus wie bei unserem Patientenkollektiv, wird der Proteinhaushalt noch zusätzlich aus dem Gleichgewicht gebracht. Um ein PEW zu diagnostizieren, müssen laut der International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) [32] folgende Kriterien erfüllt sein: Ein Absinken des BMI, eine Verringerung der Muskelmasse und ein niedriger Serumspiegel von Albumin, Transthyretin oder Cholesterol. In mehreren Studien wurde versucht, mit Hilfe dieser und auch weiterer Parameter das Mortalitätsrisiko eines Dialysepatienten vorherzusagen [23-25, 33-36]. Ein niedriges Serumalbumin korreliert dabei fast durchweg mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Der Effekt des BMI ist nicht ganz so eindeutig, ein mäßig hoher BMI scheint sich positiv auf die Überlebenschancen auszuwirken, die Ergebnisse zum Effekt eines im Bereich der Adipositas liegenden BMI sind nicht ganz einheitlich. Kalantar-Zadeh et al. stellen für einen hohen BMI eine protektive Wirkung fest, jedoch haben sie eine Einteilung nach BMI vorgenommen, bei der die höchste Gruppe einem BMI über 20 kg/m<sup>2</sup> entspricht, womit in dieser Gruppe noch eine große Bandbreite von Normalgewicht bis Adipositas Grad III zu finden ist [23]. Andere Studien kamen dagegen zu dem Ergebnis, dass sich lediglich ein mäßig erhöhter BMI positiv auf die Überlebenschancen auswirkt, während eine manifeste Adipositas gerade bei Dialysepatienten mit Diabetes zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führt [34, 37]. Darüber hinaus liefern auch Parameter wie Energiezufuhr und Muskelmasse signifikante Hinweise auf das Mortalitätsrisiko. Für die vorliegende Dissertation wurden der BMI – in der Regel auf einen Blick grob abschätzbar - und das bei Dialysepatienten standardmäßig gemessene Serumalbumin ausgewählt. Berechnet wurde der BMI nach der üblichen Formel: Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat.

Dass Diabetes das Mortalitätsrisiko durch zum Beispiel kardiovaskuläre Ereignisse erhöht, ist seit Langem bekannt. Um zu überprüfen, wie gut eine Diabeteserkrankung eingestellt ist, wird meistens der prozentuale Anteil des glykosylierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin bestimmt, das sogenannte HbA1c. Wie sinnvoll die Messung dieses Werts bei Patienten mit Behandlung durch Hämodialyse ist, ist umstritten, da dieses Verfahren zu einem beschleunigten Abbau der Erythrozyten führt und so mit der Höhe des HbA1c interferiert. Es wurden zahlreiche Studien dazu durchgeführt, doch inwieweit sich ein hohes HbA1c, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem Diabetes und oft zahlreichen Komorbiditäten, auf die Sterblichkeit auswirkt und entsprechend als Mortalitätsprädiktor fungieren kann, darüber herrscht in der Literatur noch immer geteilte Meinung. Mehrere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass ein hohes HbA1c einen signifikanten Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit darstellt und manche sehen sogar einen „dosisabhängigen“ Effekt des HbA1c [26, 38-43]. Es gibt jedoch genauso zahlreiche Studien, die zu dem gegenteiligen Ergebnis kommen, dass ein hohes HbA1c keinerlei Auswirkungen auf die Sterblichkeit hat oder dass ein höherer HbA1c-Wert möglicherweise sogar eine bessere Prognose zur Folge hat als ein zu niedriger [33, 44-46]. Interessanterweise gibt es auch ein paar Studien, in denen die untersuchten Patienten noch weiter in Subgruppen aufgeteilt wurden. Dort zeigt sich dann, dass die Aussagekraft des HbA1c-Wertes auf die Mortalität von anderen Faktoren abhängt, wie zum Beispiel dem Alter [38, 42]. Dies steht allerdings wieder im Widerspruch dazu, dass in mehreren der oben genannten Studien für die Überlebenszeitanalysen unter anderem auf das Alter adjustiert wurde und trotzdem gegenteilige Ergebnisse herauskamen. Für die vorliegende Dissertation wurde deshalb ebenfalls noch einmal, diesmal an einem sehr großen Kollektiv und über eine sehr lange Beobachtungszeit, die Aussagekraft des HbA1c hinsichtlich der Gesamtmortalität untersucht, zunächst allgemein, dann in Subgruppen aufgeteilt nach Alter bzw. Diabetesdauer. Zusätzlich wurde die Diabetesdauer als weiterer einfach zu bestimmender Parameter aufgenommen. Hierfür gibt es ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse. Catalano et al. zum Beispiel konnten keinen negativen Einfluss auf die Mortalität nachweisen [47], während van Diepen et al. in ihrem, mittels Backward Selection erstellten, Modell durchaus

einen signifikanten Effekt der Diabetesdauer auf die Sterblichkeit zeigen konnten [26].

Da belegt ist, dass das Alter sowohl die Aussagekraft anderer Parameter beeinflusst, als auch für sich genommen Einfluss auf Morbidität und Mortalität eines Patienten hat, wurde es sowohl als eigener Parameter, als auch für eine Stratifizierung in die Analysen aufgenommen. Zusätzlich kann durch die Aufnahme des Alters in multivariable Analysen eine Confounder-Rolle dieses Parameters ausgeschlossen bzw. ggf. aufgedeckt werden. Es handelt sich dabei außerdem, wie bei den anderen Werten, um einen Basisparameter, der Teil einer jeden Anamnese ist und standardmäßig erfragt wird. Es gibt zum einen mehrere Studien, die das Alter als potentiellen Prädiktor für verschiedene Endpunkte bei Dialysepatienten (mit oder ohne Diabetes) untersucht haben. Dabei steht ein höheres Alter immer auch für ein höheres Mortalitätsrisiko. Zum andern gibt es Arbeitsgruppen, die mittels statistischer Methoden eine Kombination verschiedener Parameter ermitteln, die einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität haben. Das Alter erweist sich bei diesen Berechnungen praktisch immer als relevanter Faktor [26, 27, 33, 34, 47-49]. Darüber hinaus gibt es auch deutliche Anhaltspunkte dafür, dass abhängig vom Alter unterschiedliche Faktoren als Prädiktoren für die Gesamtmortalität fungieren [38, 50]. Deshalb erscheint es sinnvoll, das untersuchte Patientenkollektiv dem Alter nach in Gruppen aufzuteilen und diese hinsichtlich der Aussagekraft und des Einflusses der verschiedenen Parameter zu untersuchen.

Steigendes Alter der Patienten geht mit einem höheren Anteil an Pflegebedürftigkeit einher. Die Pflegebedürftigkeit wurde dennoch als eigener Parameter aufgenommen. Für Pflegebedürftigkeit im Sinne einer Genehmigung einer offiziellen Pflegestufe gibt es bisher wenig Literatur, jedoch existieren mehrere Studien zur Mortalität von Dialysepatienten, die die Selbstständigkeit der Patienten, gemessen anhand verschiedener Indices, als möglichen Prädiktor untersucht haben. McClellan et al. haben zum Beispiel festgestellt, dass in einem Kollektiv von Dialysepatienten, die sie etwa eineinhalb Jahre nachverfolgt haben, die Überlebenden nicht nur im Durchschnitt signifikant weniger auf Unterstützung

angewiesen waren (gemessen mittels Karnofsky Index), sondern dass die Höhe des Karnofsky Indexes, der die selbstständige Durchführung von Alltagsaktivität bewertet (je selbstständiger der Patient, desto höher die Punktzahl), darüber hinaus indirekt mit dem Mortalitätsrisiko korreliert [51]. Ifudu et al. konnten mit Hilfe einer Überlebenszeitanalyse ebenfalls zeigen, dass ein hoher Karnofsky Index mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko einhergeht [49]. Im Gegensatz dazu kamen Jassal et al. bei Verwendung des Karnofsky Indexes zum gegenteiligen Ergebnis, konnten dafür jedoch eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei geringerer Selbstständigkeit gemessen am Barthel-Index (BI) feststellen, der ebenfalls die Durchführung von Alltagsfunktionen ohne Unterstützung bewertet [48]. Diese Studien wurden jedoch nicht ausschließlich an Diabetikern durchgeführt. Van Diepen et al. entwickelten daher mittels Backward Selection an einer Kohorte von 394 dialysepflichtigen Diabetikern ein Modell, um deren 1-Jahres-Mortalität vorauszusagen, und auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein niedriger Karnofsky Index das Mortalitätsrisiko signifikant erhöht [26]. Hier können wir mit der vorliegenden Arbeit ergänzende Ergebnisse einer Kohorte liefern, die sowohl mehr Patienten beinhaltet, als auch länger nachverfolgt wurde und so einen Vergleich zwischen Kurz- und Langzeiteffekt anstellen. Eine Pflegebedürftigkeit lag per Definition dann vor, wenn der betroffene Patient vom medizinischen Dienst der Krankenversicherung als pflegebedürftig anerkannt und einer der bis 2017 geltenden Pflegestufen von 1-3 zugeordnet war.

Ein weiterer Parameter, der auf seinen Einfluss auf die Mortalität hin untersucht werden soll, ist das Geschlecht. In der zu Beginn durchgeführten deskriptiven Statistik zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Männern bei den Überlebenden. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich, mit einigen Ausnahmen [27, 52], auch in der Literatur. Mehrere Studien konnten belegen, dass der in der Allgemeinbevölkerung „übliche“ Überlebensvorteil der Frauen bei Dialysepatienten aufgehoben ist [26, 47, 53-55] oder sich sogar umkehrt und in einen Nachteil verwandelt. Diese Umkehrung zeigte sich in der Regel dann, wenn es sich um Patienten handelte, die gleichzeitig an einem Diabetes mellitus leiden [54-57]. Und dies in einer Studie sogar, obwohl gleichzeitig eine niedrigere

Belastung der untersuchten Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen zur Baseline Visite nachgewiesen wurde [55]. Es wurde jedoch nur in einer dieser Studien ein reines Diabetiker-Kollektiv, bestehend aus 394 Patienten, untersucht [26], in den anderen wurde lediglich nach Interaktionen mit Diabetes gesucht. Deshalb erscheint es sinnvoll vergleichbare Analysen an einem Kollektiv durchzuführen, das ausschließlich aus dialysepflichtigen Diabetikern besteht.

Wie in der Einleitung bereits geschildert, handelt es sich bei Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen Niereninsuffizienz um ein Risikokollektiv hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen. Die klassischen Risikofaktoren einer Atherosklerose sind in dieser Subpopulation weit verbreitet. Darüber hinaus bringen diese Patienten jedoch noch zusätzliche, spezielle Risikofaktoren mit, wie chronische Inflammation, Hypalbuminämie und ein erhöhtes Kalzifizierungsrisiko. Dementsprechend sind kardiovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten hoch prävalent und stellen die Haupttodesursache in diesem Patientenkollektiv dar [21, 58, 59]. Daher gibt es auch zahlreiche Studien, die die prädiktive Aussagekraft bestimmter Vorerkrankungen auf die Sterblichkeit von Dialysepatienten untersuchen. Zwar wurden in keiner dieser Studien genau dieselben Parameter untersucht wie in der vorliegenden Dissertation, jedoch wurde eine große Bandbreite an Erkrankungen abgedeckt. Darunter KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, pAVK und Ulzerationen der Beine. Die Ergebnisse sind sowohl in den reinen Diabetikerkollektiven als auch bei den Dialysepatienten ohne Diabetes mellitus eindeutig: All diese Vorerkrankungen erhöhen die Gesamtmortalität der Patienten, sowohl kurz- als auch langfristig [26, 33, 34, 48, 60-66]. Die überwiegende Zahl dieser Studien wurde jedoch an eher kleinen Patientenkollektiven und/oder nur über eine relativ kurze Zeitdauer durchgeführt. Ebenso handelt es sich nur in wenigen Fällen um eine reine Diabetikerpopulation, obwohl genau diese Patienten ein besonders hohes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen haben. Darum werden in dieser Dissertation die folgenden drei Parameter in die Analysen aufgenommen: kardiovaskuläre Vorerkrankungen (KVE), zerebrovaskuläre Vorerkrankungen (ZVE) und periphere vaskuläre Erkrankungen (PVE), jeweils bestehend aus einer Kombination mehrere

Krankheitsbilder. Der Parameter kardiovaskuläre Vorerkrankungen beinhaltete folgende Krankheitsbilder, von denen mindestens eines vorliegen musste: Myokardinfarkt, CABG, PTCA ( $\pm$  Stentanlage), Arrhythmie, Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankung, Herzinsuffizienz und KHK. Die zerebrovaskulären Vorerkrankungen fassen folgende Ereignisse zusammen, von denen mindestens eines vorliegen musste: Schlaganfall, TIA, PRIND. Der Parameter periphere vaskuläre Erkrankung beinhaltet das Vorhandensein einer pAVK und/oder einer Gangrän.

Die aus diesen Vorüberlegungen resultierende Liste von zehn Parametern (siehe Tabelle 1) sollten auf ihre Aussagekraft und Auswirkungen hinsichtlich der Gesamtmortalität der Patienten untersucht werden.

Um eventuelle Komorbiditäten deskriptiv darzustellen, wurden die Vorerkrankungen anschließend noch weiter in Gruppen zusammengefasst. Die Variable Komorbiditäten<sup>2</sup> galt für diejenigen Patienten als erfüllt, die in zwei der drei vorher beschriebenen Vorerkrankungsgruppen (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre, periphere vaskuläre Erkrankungen) mindestens ein Ereignis hatten. Die Variable Komorbiditäten<sup>3</sup> war entsprechend definiert als das Vorhandensein von mindestens einem Ereignis aus jeder der drei Gruppen.

Für alle untersuchten Parameter wurden die zur Baseline vorliegenden Daten und Werte verwendet.

Tabelle 1: Einteilung der 10 untersuchten Parameter in thematische Blöcke und Darstellung der Zusammensetzung der Kombinationsvariablen.

<b>Allgemein</b>	
Alter	
Geschlecht	
Pflegebedürftigkeit	
<b>Protein Energy Wasting</b>	
Body Mass Index	
Serumalbumin	
<b>Diabetes mellitus</b>	
Diabetesdauer	
HbA1c	
<b>Vorerkrankungen</b>	
<b>Kardiovaskuläre Erkrankungen</b>	Myokardinfarkt
	CABG
	PTCA
	Herzrhythmusstörungen
	Vorhofflimmern
	Herzklappendefekt
	Herzinsuffizienz
	KHK
<b>Zerebrovaskuläre Erkrankungen</b>	Schlaganfall
	TIA
	PRIND
<b>Periphere vaskuläre Erkrankungen</b>	pAVK
	Diabetische Gangrän

(CABG: Koronarbypass-Operation, PTCA: perkutane transluminale koronare Angioplastie (± Stentanlage), KHK: koronare Herzkrankheit, TIA: transitorische ischämische Attacke, PRIND: prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit)



## 2.4. Statistische Analysen

Zunächst wurden mittels deskriptiver Statistik die beiden Gruppen Überlebende und Verstorbene hinsichtlich über 100 Baselineparameter der 4D-Studie verglichen. Im Anschluss daran wurden zehn (Kombinations-)Parameter ausgewählt, anhand derer die Überlebenszeiten der Patienten mittels Cox-Regression analysiert werden sollten: Alter, Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index (BMI), Serumalbumin, Diabetesdauer, HbA1c, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, zerebrovaskuläre Vorerkrankungen und periphere vaskuläre Erkrankungen.

Es wurden für alle 1255 randomisierten Patienten für den Gesamtzeitraum von In-Trial- und Post-Trial-Phase Ereigniszeitanalysen für die gewählten Endpunkte (Mortalität (alle Ursachen) und Nierentransplantation) durchgeführt. Beide Endpunkte wurden in einer Time-to-first-event-Analyse (Zeit bis zum ersten Ereignis) untersucht. Mit Hilfe von Ereigniszeitanalysen versucht man zu berechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient, bei Vorliegen bestimmter Bedingungen zu Beginn der Studie, im zeitlichen Verlauf ein bestimmtes Ereignis erfahren wird oder nicht. Bei Überlebenszeitanalysen ist dieses Ereignis der Tod des Patienten. Es wird eine Gruppe von Individuen untersucht und beobachtet, für die das Risiko besteht, dieses Ereignis zu erfahren (sogenanntes Risikokollektiv). Zu diesem Risikokollektiv gehören all die Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt dem entsprechenden Risiko ausgesetzt sind und noch nachverfolgt werden.

Die Ereigniszeit für den Endpunkt Mortalität wurde berechnet ab Randomisierungsdatum bis zum Enddatum. Als Enddatum wurde bei den Verstorbenen das Todesdatum, bei den Überlebenden das Datum des Endes der Nachverfolgung gewählt. Bei den Patienten, die lost to follow up waren, wurde das Datum, an dem der Patient laut Arztbrief, Bericht der Verwandten o. ä. sicher noch am Leben war als Enddatum gewählt.

Das Ereignis Nierentransplantation wurde als konkurrierendes Ereignis (Competing Risk) behandelt und betroffene Patienten bei Erhalt einer

Spenderniere zensiert und der Gruppe der Überlebenden zugeordnet. Konkurrierende Ereignisse sind Ereignisse, die bei den beobachteten Patienten ebenso auftreten können wie der eigentliche Endpunkt und die die Interpretation der durchgeführten Ereigniszeitanalysen verfälschen können. Ein Patient, der dieses konkurrierende Ereignis erlebt hat, hat möglicherweise kein oder zumindest nur noch ein geringeres Risiko den eigentlichen Endpunkt zu erfahren. So führt der Erhalt einer Spenderniere normalerweise dazu, dass der Patient nicht mehr dialysepflichtig ist. Damit ist sein Risiko zu sterben, während er dialysepflichtig ist, gleich Null. Patienten, die während der 4D-Studie eine Spenderniere erhalten haben, wurden deshalb der Gruppe der Überlebenden zugeordnet und die Nachverfolgungszeit wurde mit dem Datum der Transplantation beendet. In einigen wenigen Fällen konnte für das Enddatum oder das Datum der Transplantation kein genaues Datum eruiert werden. Waren lediglich Monat und Jahre angegeben, wurde der 15. des Monats gewählt, war nur das Jahr bekannt wurde der 01.01. dieses Jahres festgelegt. In Fällen, in denen für die Nierentransplantation ein Zeitraum angegeben war, wurde der Beginn dieses Zeitraums als Datum für die Transplantation festgelegt. Die Ereigniszeitanalysen wurden ergänzend für den Endpunkt Transplantation durchgeführt und entsprechend wurden verstorbene Patienten zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Multivariabel wurden hier aufgrund der niedrigen Anzahl an Transplantationen jedoch nur drei der zehn Parameter in die Analyse mitaufgenommen. Die Entscheidung fiel auf Alter, Geschlecht und kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Das Geschlecht, weil es Studien gibt, die belegen, dass weibliches Geschlecht die Wahrscheinlichkeit, eine Spenderniere zu erhalten, signifikant verringert [27, 67]. Die Hinzunahme des Alters dient dem Ausschluss eines eventuellen Confounder-Effekts mit dem Geschlecht. Und die kardiovaskulären Vorerkrankungen wurden untersucht, weil deren Prävalenz bei Typ 2 DiabetikerInnen extrem hoch ist. Für den Endpunkt Nierentransplantation wurden die Ereigniszeiten in entsprechender Weise berechnet.

Das relative Risiko (inklusive 95 % Konfidenzintervall), den jeweiligen Endpunkt zu erreichen, wurde mit Hilfe des Cox Proportional Hazards Modells abgeschätzt. Als Grenzwert für Signifikanz wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt.

Zu beachten bei der Auswahl der genannten Parameter war jedoch, dass die Gefahr von Korrelationen, Beeinflussung und Abhängigkeiten der einzelnen Variablen untereinander besteht. Rajagopalan et al. stellten zum Beispiel fest, dass das Auftreten einer peripheren arteriellen Erkrankung eng mit dem Alter, dem (männlichen) Geschlecht, einem Diabetes und einem Hypertonus korreliert [61]. Eine zu ausgeprägte Abhängigkeit verschiedener Variablen voneinander wurde deshalb für diese Arbeit mit Hilfe des Varianzinflationsfaktors überprüft und konnte ausgeschlossen werden. Um eine mögliche Confounder-Rolle verschiedener Parameter aufzudecken, wurden sämtliche Überlebenszeitanalysen sowohl uni-, als auch multivariabel durchgeführt.

Nach Auswertung dieser Ergebnisse und Durchsicht bisheriger Veröffentlichungen wurden einzelne Parameter (Geschlecht, Alter, Diabetesdauer) ausgewählt und zusätzlich Überlebenszeitanalysen an einem hinsichtlich dieser Parameter stratifizierten Patientenkollektiv vorgenommen. Denn es fällt auf, dass die Ergebnisse bisher veröffentlichter Studien oft sehr widersprüchlich sind. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das untersuchte Patientenkollektiv in sich noch zu heterogen ist, um für alle Patienten gültige Aussagen treffen zu können. Um also beurteilen zu können, ob sich verschiedene Subgruppen des Patientenkollektivs hinsichtlich der Auswirkungen der untersuchten Parameter auf das Überleben unterscheiden, wurden weitere Berechnungen durchgeführt.

Die Gesamtpopulation wurde jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt: anhand des Geschlechts, des Alters und der Diabetesdauer. Für die letzten beiden Parameter wurde als Cut off jeweils der Median gewählt. Dieser lag für das Alter bei 66 Jahren, für die Diabetesdauer bei 18,17 Jahren. Anschließend wurden in den so entstandenen Subgruppen ebenfalls mit dem Cox Proportional Hazards Modell Hazard Ratios (inklusive 95 % Konfidenzintervall) berechnet und die Analysen erfolgten auch hier sowohl uni- als auch multivariabel. Anschließend wurden

Interaktionsanalysen durchgeführt mittels Bildung von Produkttermen bestehen aus Alter, Geschlecht bzw. Diabetesdauer und den jeweils verbleibenden 9 Parametern sowie anschließender Überlebenszeitanalyse. Die Berechnungen erfolgten wiederum mit dem Cox Proportional Hazards Modell. Jeder Interaktionsterm wurde zunächst univariabel untersucht, signifikante Terme wurden anschließend in ein multivariablen Modell aufgenommen. Als Grenzwert für Signifikanz wurde hier ein niedrigerer p-Wert von 0,01 gewählt, um eine hohe Anzahl von falsch positiven Ergebnissen zu vermeiden.

Darüber hinaus wurden sämtliche aus der 4D-Studie vorliegenden Baseline-Parameter sowie die oben beschriebenen Komorbiditätsvariablen mittels deskriptiver Statistiken untersucht. Für die beiden Gruppen Überlebende und Verstorbene wurden für die kontinuierlichen Parameter Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Zum Testen eines Mittelwertunterschieds zwischen den beiden Gruppen wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben p-Werte ermittelt. In Fällen, in denen der Wert der Standardabweichung größer war als der des Mittelwerts, wurde stattdessen der Median bestimmt und ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Bezüglich der kategorialen Variablen wurden die beiden Gruppen anhand der relativen Häufigkeiten und des Chi-Quadrat-Tests (bzw. wenn nötig anhand des Exakten Tests nach Fisher) verglichen. Darüber hinaus wurden die nach Geschlecht aufgeteilten Subgruppen für mehrere Parameter, wie oben beschrieben, hinsichtlich Mittelwerte und relativer Häufigkeiten verglichen.

Zur Veranschaulichung verschiedener Ergebnisse wurden einfache oder gruppierte Balkendiagramme (bei Mittelwerten inklusive Standardabweichung) sowie Forest Plots erstellt.

Sämtliche Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics 22 oder IBM SPSS Statistics 25 durchgeführt.

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1. Deskriptive Statistik**

Ab März 1998 wurden insgesamt 1255 hämodialysepflichtige Typ 2 Diabetiker rekrutiert und randomisiert in eine Behandlungs- (n = 619) und eine Kontrollgruppe (n = 636) eingeteilt. Die Nachbeobachtung im Rahmen der In-Trial-Phase dauerte im Durchschnitt vier Jahre, die letzte Visite fand im März 2004 statt. Zu Beginn der Post-Trial-Phase hatten 51 % der Patienten (n = 637) überlebt (ein Patient war lost to follow up) und wurden im Durchschnitt weitere siebeneinhalb Jahre nachverfolgt. Am Ende ergab sich so eine durchschnittliche Gesamtbeobachtungszeit von elfeinhalb Jahren. Nach Abschluss der Post-Trial-Phase waren noch 103 Patienten am Leben, 20 waren lost to follow up und 1132 waren verstorben (siehe Abbildung 1). Die Rücklaufquote der Fragebögen während der Post-Trial-Phase lag bei 97 %.

Die beiden Gruppen (Überlebende und Verstorbene) zeigten bei zahlreichen Variablen deutliche und häufig auch signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Die Überlebenden waren mit einem Altersdurchschnitt von  $59,3 \pm 8,8$  Jahren signifikant jünger als die Verstorbenen mit einem Altersdurchschnitt von  $66,3 \pm 8,0$  Jahren ( $p < 0,001$ ).

Außerdem überlebten vor allem Patienten, die weniger lange an Diabetes erkrankt waren ( $16,3 \pm 8,2$  Jahre im Vergleich zu  $18,3 \pm 8,9$  Jahre bei den Verstorbenen;  $p = 0,034$ ) und deren HbA1c niedriger war ( $6,4 \pm 1,2$  % bei den Überlebenden im Gegensatz zu  $6,8 \pm 1,3$  bei den Verstorbenen;  $p = 0,004$ ).

Darüber hinaus unterschieden sich die beiden Gruppen auch hinsichtlich der Protein-Energy-Wasting-Parameter. Die Überlebenden hatten zur Baseline Visite im Durchschnitt einen um  $1,6 \text{ kg/m}^2$  höheren Body Mass Index ( $29,0 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich zu  $27,4 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$  bei den Gestorbenen;  $p = 0,001$ ) und auch ein etwas höheres Serumalbumin ( $3,9 \pm 0,29 \text{ g/dl}$  verglichen mit  $3,8 \pm 0,30$  bei den Verstorbenen;  $p = 0,072$ ).

**Tabelle 2: Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand ausgewählter kontinuierlicher Baselineparameter (Aufteilung nach Überleben).**

	<b>Überlebende [MW ± SD] (n = 103)</b>	<b>Verstorbene [MW ± SD] (n = 1132)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter [Jahre]	59,27±8,848	66,29±7,979	< 0,001*
Diabetesdauer [Jahre]	16,32±8,248	18,31±8,868	0,034*
Body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	29,03±4,999	27,41±4,796	0,001*
HbA1c [%]	6,38±1,246	6,76±1,264	0,004*
Albumin [g/dl]	3,87±0,294	3,81±0,304	0,072

Angabe der Daten als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen wurden mittels t-Test untersucht (\*p ≤ 0,05).

Ein deutlicher Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen zeigt sich auch beim Geschlecht. Während das Geschlechterverhältnis bei den Verstorbenen nahezu bei 1:1 Männer zu Frauen liegt, sind bei den Überlebenden weit mehr als die Hälfte (68 %, p = 0,003) Männer.

Auch bei der Pflegebedürftigkeit zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei den Verstorbenen war fast ein Viertel der 1132 Patienten pflegebedürftig (24,6 %), bei den Überlebenden waren es dagegen nur 8,7 % (p = 0,001).

Die Gruppe der verstorbenen Patienten war zudem deutlich häufiger von kardiovaskulären Vorerkrankungen und Interventionen betroffen. Besonders auffällig sind hier der Herzinfarkt, die Herzinsuffizienz und die Herzrhythmusstörungen. Während beinahe ein Fünftel der Verstorbenen (18,8 %) mindestens einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatte, galt dasselbe nur für etwa 5 % der Überlebenden (4,9 %; p < 0,001).

**Tabelle 3: Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand ausgewählter kategorialer Baselineparameter (Aufteilung nach Überleben).**

	<b>Überlebende (n = 103)</b>	<b>Verstorbene (n = 1132)</b>	<b>p-Wert</b>
Geschlecht [%männlich]	68,00%	52,90%	0,003*
Pflegebedürftigkeit [% ja]	8,70%	24,60%	0,001*
Myokardinfarkt [% ja]	4,90%	18,80%	< 0,001*
PTCA [% yes]	5,80%	6,20%	0,885
Vorhofflimmern [% ja]	1,00%	10,20%	0,002*
KHK [% ja]	15,50%	21,60%	0,151
CABG [% ja]	5,80%	8,30%	0,377
Herzinsuffizienz [% ja]	16,50%	37,50%	< 0,001*
Herzklappendefekt [% ja]	4,90%	7,70%	0,295
Arrhythmien [% ja]	4,90%	20,40%	< 0,001*
Zerebrovaskuläre Vorerkrankung [% ja]	14,60%	18,10%	0,368
Diabetische Gangrän [% ja]	6,80%	14,90%	0,024*
Periphere arterielle Verschlusskrankheit [% ja]	26,20%	46,30%	< 0,001*

Angabe der Daten als relative Häufigkeit in %. Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht (\* $p \leq 0,05$ ). (PTCA: perkutane transluminale koronare Angioplastie ± Stentanlage, KHK: koronare Herzkrankheit, CABG: Koronarbypass-Operation)

Ein ähnlich deutlicher Unterschied zeigt sich bei der Herzinsuffizienz. 37,5 % der verstorbenen Patienten hatten vor Beginn der Studie die Diagnose Herzinsuffizienz bekommen, während nur 16,5 % der Überlebenden davon betroffen waren ( $p < 0,001$ ). Auch die Herzrhythmusstörungen waren bei den verstorbenen Patienten signifikant häufiger zu finden als bei den Überlebenden. 20,4 % der Verstorbenen litten allgemein an Herzrhythmusstörungen, 10,2 % an

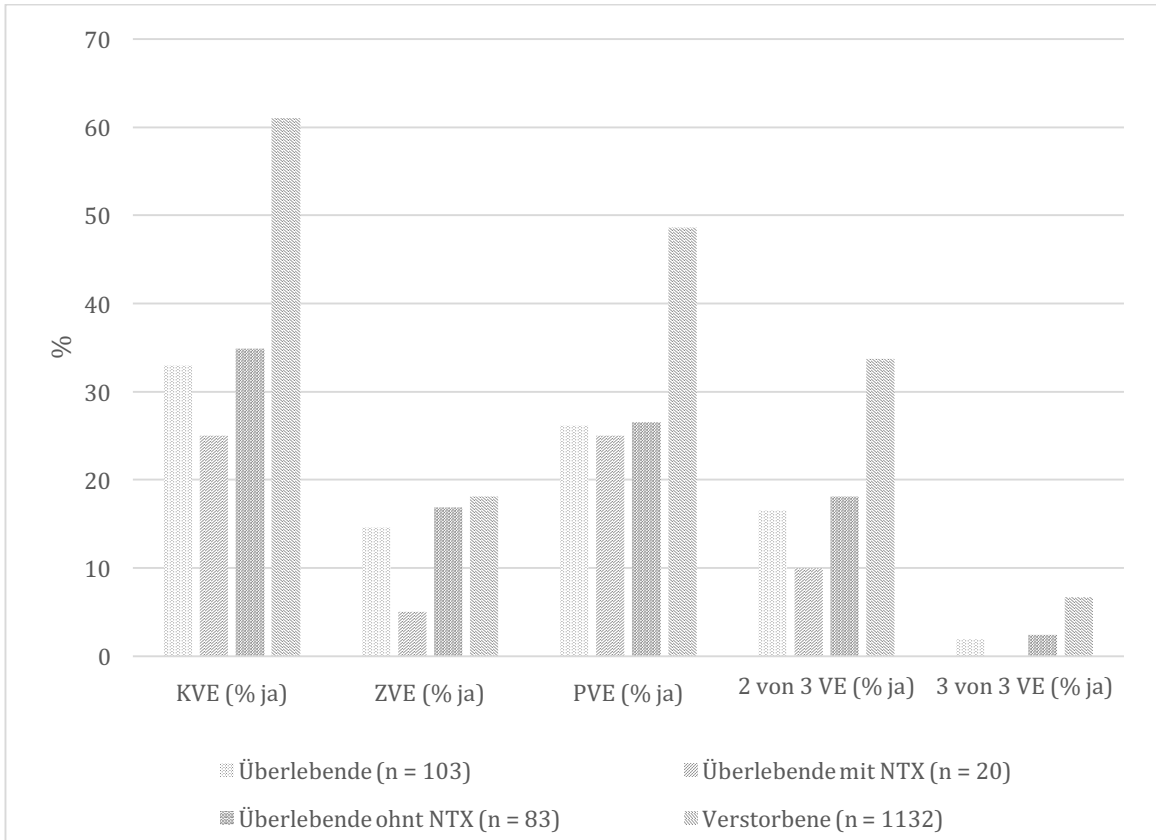
Vorhofflimmern. Bei den Überlebenden waren es lediglich 4,9 %, beziehungsweise 1,0 % ( $p < 0,001$  beziehungsweise = 0,002).

Bei den zerebrovaskulären Erkrankungen zeigt sich ein weniger starker Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Verstorbenen. 14,6 % der Überlebenden und 18,1 % der Verstorbenen hatten zur Baseline-Visite mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall, TIA oder PRIND) in der Vorgeschichte ( $p = 0,368$ ).

Bei den peripheren vaskulären Erkrankungen finden sich ähnlich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen wie bei den kardiovaskulären Erkrankungen. Von den Patienten, die den Gesamtzeitraum überlebt haben, leiden 26,2 % an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Bei den verstorbenen Patienten hatten 46,3 % eine pAVK ( $p < 0,001$ ). Eine diabetische Gangrän wurde bei 6,8 % der Überlebenden und 14,9 % der Verstorbenen in der Vorgeschichte diagnostiziert ( $p = 0,024$ ).

Um das Ausmaß an Belastung der Patienten durch vaskuläre Erkrankungen noch genauer einschätzen zu können, wurden zusätzlich Kombinationsparameter erstellt (siehe Abbildung 3). 33 % der Überlebenden hatten zur Baseline-Visite mindestens eine der oben aufgeführten kardiovaskulären Erkrankungen. Bei den Verstorbenen waren es dagegen fast zwei Drittel der Patienten (61 %). Auch bei den peripheren vaskulären Erkrankungen fällt eine starke Diskrepanz zwischen den zwei Gruppen auf. 48,6 % der Verstorbenen hatten eine pAVK und/oder eine diabetische Gangrän (im Gegensatz zu 26,2 % der Überlebenden). Zusätzlich waren die verstorbenen Patienten häufiger multimorbid: 33,7 % der Verstorbenen hatten Erkrankungen aus zwei der drei oben genannten Kategorien (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre, periphere vaskuläre Erkrankungen) und 6,7 % hatten sogar mindestens eine Erkrankung aus jeder der drei Kategorien. Bei den Überlebenden waren es lediglich 16,5 %, die Erkrankungen aus zwei und 1,9 %, die Erkrankungen aus drei von drei Kategorien hatten.





**Abbildung 3: Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand von Komorbiditäten (Aufteilung nach Überleben und Erhalt bzw. Nicht-Erhalt einer Nierentransplantation [NTX]). Angabe der Daten als relative Häufigkeit (in %). (KVE: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen, ZVE: zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, PVE: peripher vaskuläre Vorerkrankungen, VE: Vorerkrankungen)**

Im Rahmen der Analyse der Komorbiditäten wurde zusätzlich noch unterschieden zwischen Überlebenden, die eine Spenderniere erhalten hatten (n = 20) und mit dieser weiter nachverfolgt wurden und denjenigen, die ohne Spenderniere sowohl die In-Trial- als auch die Post-Trial-Phase überlebt hatten (n = 83) (siehe Abbildung 3). Die Häufigkeit der peripheren vaskulären Erkrankungen war für beide Gruppen vergleichbar (25 % bei den Überlebenden mit, 26,5 % bei den Überlebenden ohne Nierentransplantation). Alle anderen Erkrankungen waren bei den Transplantatempfängern, zum Teil deutlich, weniger vorhanden.

Die Ergebnisse für die restlichen untersuchten Baseline-Parameter befinden sich im Anhang (siehe Tabellen A1 und A2).

### 3.2. Endpunkt Gesamtmortalität: Überlebenszeitanalysen

Im Anschluss an die deskriptive Statistik wurden für alle Parameter Hazard Ratios hinsichtlich der Gesamtmortalität berechnet (siehe Abbildung 4 und Tabelle A3).

Die kardiovaskulären Vorerkrankungen fallen auch bei den Überlebenszeitanalysen als ein wichtiger prädiktiver Parameter für die Gesamtmortalität auf. In der univariablen Analyse zeigt sich für Patienten, die zur Baseline durch mindestens eine kardiovaskuläre Erkrankung vorbelastet waren, ein um etwa 60 % erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR = 1,63, 95 % KI = 1,45 – 1,85;  $p < 0,001$ ). Multivariabel ist die HR mit 1,42 etwas niedriger, jedoch immer noch deutlich erhöht (HR = 1,42, 95 % KI = 1,25 – 1,62;  $p < 0,001$ ).

Auch das Vorhandensein einer peripheren vaskulären Erkrankung führt zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko. In der univariablen Analyse ergibt sich ein um 60 % erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Vorhandensein einer pAVK und/oder einer diabetischen Gangrän (HR = 1,61, 95 % KI = 1,43 – 1,81;  $p < 0,001$ ). Auch im multivariablen Modell lag das Risiko noch bei 55% über dem der Patienten ohne eine periphere vaskuläre Erkrankung (HR = 1,55, 95 % KI = 1,36 – 1,76;  $p < 0,001$ ).

Ebenfalls auffällig sind die Ergebnisse für den Geschlechtervergleich. In den univariablen Analysen ergibt sich für Frauen im Vergleich zu Männern eine Hazard Ratio von 1,13 (95 % KI = 1,01 – 1,28;  $p = 0,04$ ), somit also ein um etwa 13 % erhöhtes Mortalitätsrisiko. In einer bivariablen Analyse mit den beiden Variablen Alter und Geschlecht verringerte sich dieser Effekt jedoch stark, was darauf schließen lässt, dass das stark erhöhte Risiko vor allem durch das höhere Alter der Frauen bedingt ist. Dennoch fällt, sowohl in der multivariablen Analyse mit Alter und Geschlecht, als auch in der multivariablen Analyse mit allen zehn Parametern, auf, dass der in der Gesamtpopulation übliche Überlebensvorteil der Frauen aufgehoben zu sein scheint. Die Hazard Ratio liegt bei 1,02 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,89 bis 1,17 und einem p-Wert von 0,789. Es ist also kein Überlebensvorteil der Frauen mehr nachzuweisen. Aus diesem Grund wurden zusätzlich weitere Analysen zu diesem Thema durchgeführt: Einerseits Überlebenszeitanalysen mit einem nach Geschlecht stratifizierten

Patientenkollektiv und andererseits einige deskriptive Analysen (siehe 3.5. Geschlechtsspezifische Analysen)

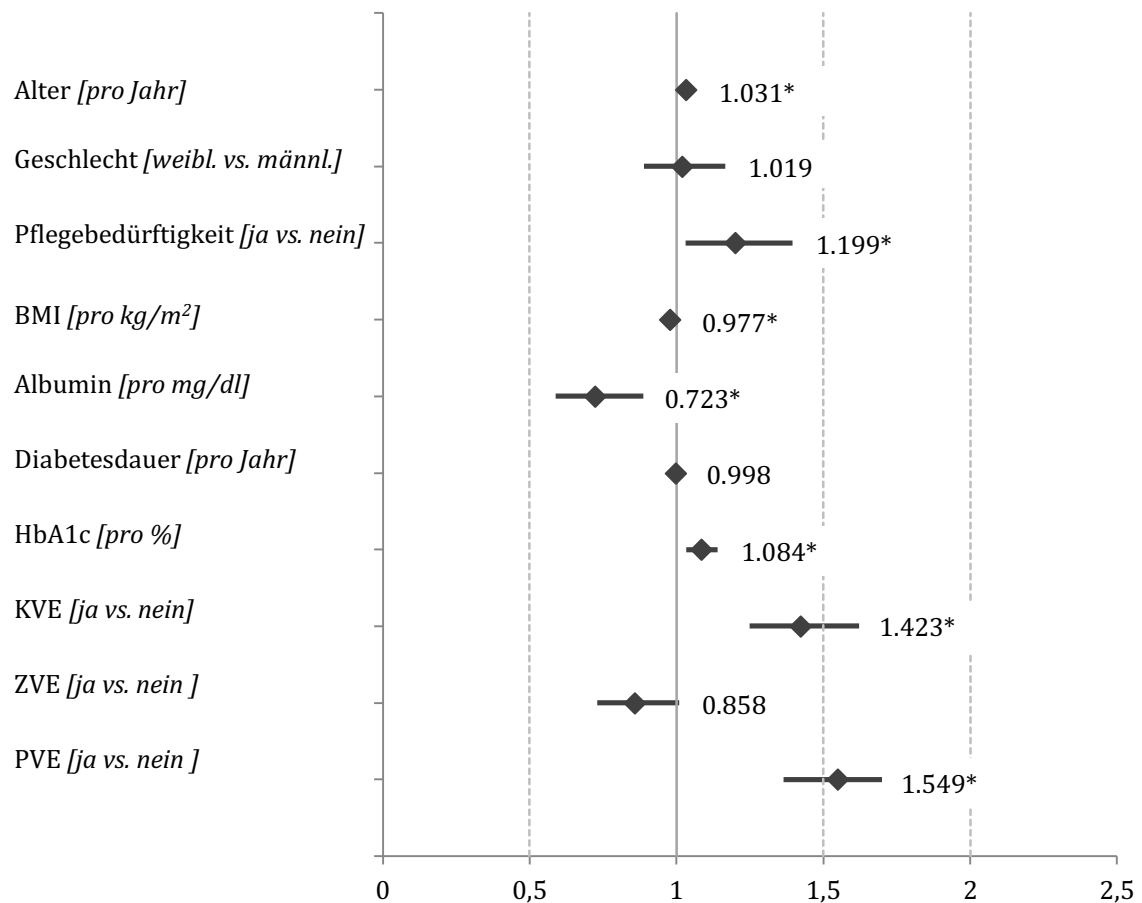


Abbildung 4: Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio) von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Assoziation der Mortalität mit Alter, Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c und kardiovaskulären (KVE), zerebrovaskulären (ZVE) sowie peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\* $p \leq 0.05$ ).

Ein weiterer Parameter, der eine starke Assoziation mit der Gesamtmortalität zu haben scheint, ist das Serumalbumin. In den univariablen Berechnungen ergibt sich für einen Anstieg des Serumalbumins um 1 g/dl ein um 35 % gesenktes

Mortalitätsrisiko (HR = 0,64, 95 % KI = 0,53 – 0,78;  $p < 0,001$ ). Dieser Effekt ist auch multivariabel ähnlich ausgeprägt (HR = 0,72, 95 % KI = 0,59 – 0,89;  $p = 0,002$ ).

Auch ein höherer BMI scheint protektiv zu wirken hinsichtlich des Mortalitätsrisikos (HR<sub>multi</sub> = 0,98, 95 % KI = 0,96 - 0,99;  $p = 0,002$ ), der Effekt ist jedoch nicht ganz so ausgeprägt wie beim Serumalbumin. Was den Diabetes angeht, scheint ein niedriges HbA1c das Mortalitätsrisiko zu senken (HR<sub>multi</sub> = 1,08, 95 % KI = 1,03 - 1,139;  $p = 0,001$ ), während die Diabetesdauer nicht als Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit fungieren kann. Das Vorhandensein einer Pflegebedürftigkeit steigert, auch in der multivariablen Analyse mit den verschiedenen Vorerkrankungen, das Mortalitätsrisiko um 20 % (HR<sub>multi</sub> = 1,20, 95 % KI = 1,03 - 1,39;  $p = 0,02$ ). Eine zerebrovaskuläre Vorerkrankung in der Vorgeschichte scheint jedoch keine Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität zu haben.

### **3.3. Endpunkt Gesamtmortalität: Stratifizierung nach Alter**

Wenn man das Patientenkollektiv am Median (66 Jahre) teilt, zeigen sich zum Teil deutliche Unterschiede in den Hazard Ratios (siehe Abbildung 5) der so entstehenden Subgruppen (beschrieben werden ausschließlich die Hazard Ratios aus den multivariablen Analysen. Für die Ergebnisse der univariablen Analysen und eine tabellarische Auflistung der Konfidenzintervalle siehe Tabellen A4 und A5 im Anhang). Die zusätzlich durchgeführten Interaktionsanalysen zeigen jedoch, dass die Auswirkungen der verschiedenen Parameter auf das Überleben für beide Altersgruppen größtenteils vergleichbar sind (siehe Abbildung 5).

Während sich für das Geschlecht bei unter 66-Jährigen eine HR von 1,19 errechnet (95 % KI = 0,97 - 1,46;  $p = 0,104$ ), liegt die HR für Ältere bei 1,02 (95 % KI = 0,86 - 1,22;  $p = 0,822$ ). Der  $p$ -Wert der Interaktionsanalysen ist jedoch nicht signifikant (Interaktions- $p = 0,676$ ).

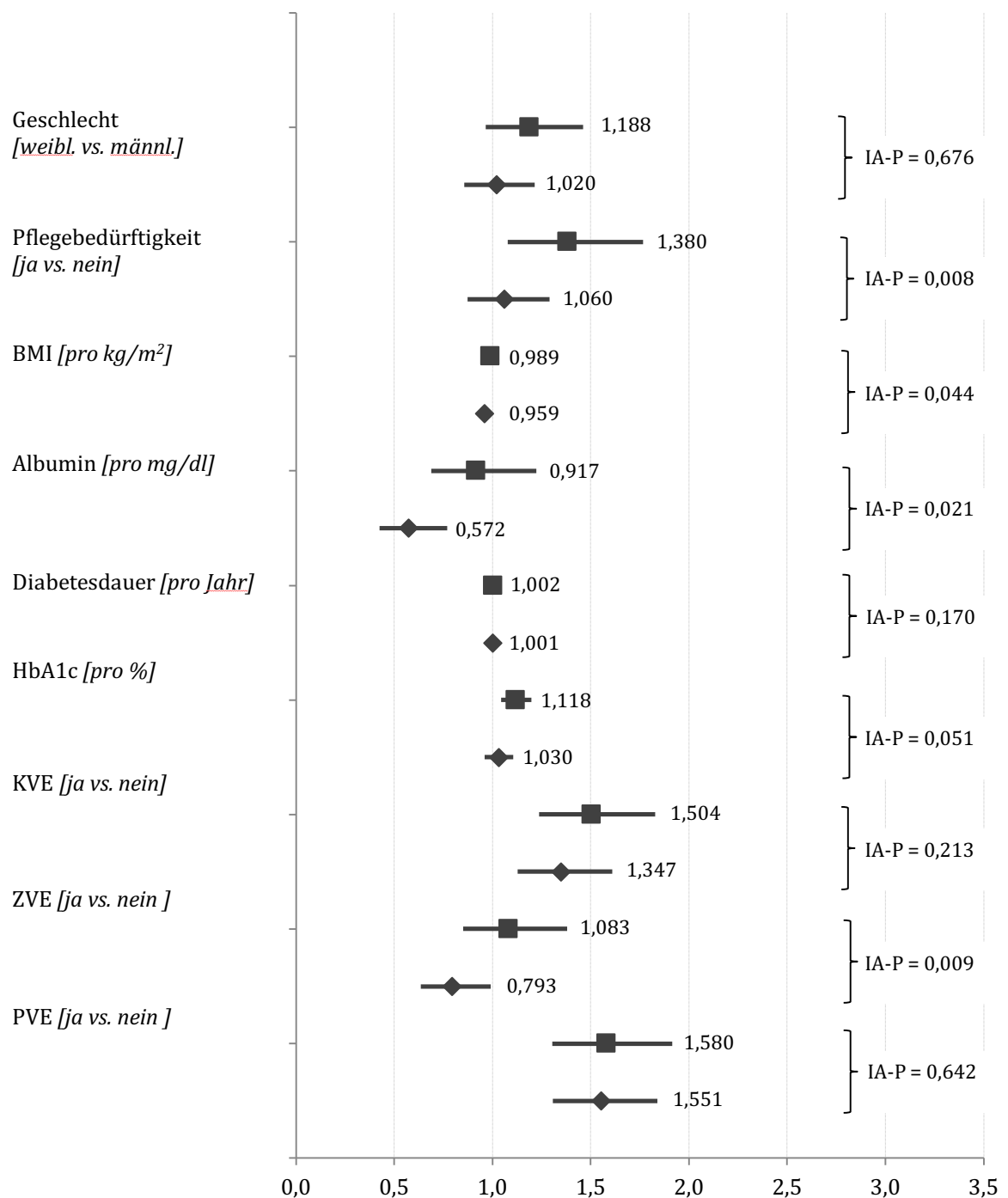


Abbildung 5: Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio) von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, stratifiziert nach Alter. Assoziation der Mortalität mit Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c und peripheren (PVE), kardiovaskulären (KVE) sowie zerebrovaskulären (ZVE) Vorerkrankungen bei Patienten  $\geq 66$  Jahre (Rauten) bzw.  $< 66$  Jahre (Quadrate). (IA-P: P-Wert der Interaktionsanalyse).

Auch für die PEW-Parameter BMI und Albumin ergaben sich keine signifikanten Werte in der Interaktionsanalyse. Das Hazard Ratio für den BMI liegt bei den unter 66-Jährigen bei 0,99 (95 % KI = 0,97 - 1,01;  $p = 0,255$ ) und bei den mindestens 66-Jährigen bei 0,96 (95 % KI = 0,94 - 0,98;  $p < 0,001$ ). Der  $p$ -Wert der entsprechenden Interaktionsanalyse beträgt 0,044. Für das Serumalbumin zeigt sich ein deutlicherer Unterschied bei den Hazard Ratios mit 0,92 bei den Jüngeren (95 % KI = 0,69 - 1,22;  $p = 0,555$ ) und 0,57 bei den Älteren (95 % KI = 0,43 - 0,77;  $p < 0,001$ ). Doch die Interaktionsanalyse spricht auch hier nicht für einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen (Interaktions- $p = 0,021$ ).

Auch hinsichtlich der Auswirkungen der Diabetesparameter sind beide Altersgruppen vergleichbar. Für die Diabetesdauer haben beide Gruppen praktisch identische Werte (< 66 Jahre: HR = 1,002, 95 % KI = 0,99 - 1,01;  $p = 0,784$ ;  $\geq 66$  Jahre: HR = 1,001, 95 % KI = 0,99 - 1,01;  $p = 0,893$ ) und ein Interaktions- $p$  von 0,17. Bezüglich des HbA1c, haben Patienten unter 66 Jahren rein rechnerisch pro 1 % Anstieg ein um etwa 12 % erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR = 1,12, 95 % KI = 1,04 - 1,20;  $p = 0,002$ ). Bei Patienten, die mindestens 66 Jahre alt sind beträgt die HR dagegen 1,03 (95 % KI = 0,96 - 1,10;  $p = 0,407$ ). Die Interaktions-Analysen zeigen jedoch, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Aussagekraft für das Überleben nicht signifikant unterscheiden (Interaktions- $p = 0,051$ ).

Auch die Hazard Ratio für das Vorhandensein einer Pflegebedürftigkeit unterscheidet sich stark in den zwei Altersgruppen. Bei den unter 66-Jährigen liegt sie bei 1,38 (95 % KI = 1,08 - 1,77;  $p = 0,011$ ), bei den über 65-Jährigen dagegen nur bei 1,06 (95 % KI = 0,87 - 1,29;  $p = 0,557$ ). Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Parametern liegt der  $p$ -Wert der Interaktionsanalyse für die Pflegebedürftigkeit jedoch bei unter 0,01 (Interaktions- $p = 0,008$ ). Der zusätzlich errechnete Koeffizient von -0,38 spricht dafür, dass eine Pflegebedürftigkeit bei jüngeren Patienten stärker ins Gewicht fällt.

Ähnliches gilt für die zerebrovaskulären Vorerkrankungen. Die Hazard Ratio für die Gruppe der jüngeren Patienten liegt bei 1,08 (95 % KI = 0,85 - 1,38;  $p = 0,518$ ) während die für die Gruppe ab 66 Jahren bei 0,79 liegt (95 % KI = 0,64 - 0,99;

$p = 0,042$ ). Das Interaktions- $p$  liegt univariabel bei 0,009 und der zugehörige Koeffizient bei  $-0,408$ . Da die Bezugsgruppe bei den Berechnungen die Gruppe der unter 66-Jährigen ist, spricht dies dafür, dass die ZVE, genauso wie die Pflegebedürftigkeit, sich bei Jüngeren stärker auf das Überleben auswirkt.

Aufgrund der Tatsache, dass der Interaktions- $p$ -Wert in der multivariablen Analyse für Pflegebedürftigkeit nur noch bei 0,028 und für zerebrovaskuläre Vorerkrankungen nur noch bei 0,07 liegt, wurde zusätzlich eine Berechnung mit einem Dreifach-Interaktionsterm bestehend aus Pflegebedürftigkeit, ZVE und Alter durchgeführt. Der zugehörige  $p$ -Wert liegt bei 0,007, so dass eine Mehrfach-Interaktion der drei Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann.

Für die kardiovaskulären und peripheren vaskulären Vorerkrankungen konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen ermittelt werden. Bei Patienten unter 66 Jahren führt das Vorhandensein mindestens einer kardiovaskulären Vorerkrankung multivariabel zu einer Hazard Ratio von 1,50 (95 % KI = 1,24 – 1,83;  $p < 0,001$ ). Bei Patienten, die mindestens 66 Jahre alt sind ergibt sich eine Hazard Ratio von 1,35 (95 % KI = 1,13 – 1,61;  $p = 0,001$ ). Der  $p$ -Wert der Interaktionsanalysen liegt bei 0,213. Das HR für periphere vaskuläre Erkrankungen ist in den multivariablen Analysen für beide Altersgruppen annähernd gleich (Patienten  $< 66$  Jahren: HR = 1,58, 95 % KI = 1,30 - 1,92;  $p < 0,001$ ; Patienten  $\geq 66$  Jahren: HR = 1,55, 95 % KI = 1,31 - 1,84;  $p < 0,001$ ) und der  $p$ -Wert der Interaktionsanalyse beträgt 0,642.

### **3.4. Endpunkt Gesamtmortalität: Stratifizierung nach Diabetesdauer**

Wenn man das Patientenkollektiv anhand der Diabetesdauer aufteilt und in den entstehenden Subgruppen ( $< 18,17$  bzw.  $\geq 18,17$  Jahre an Diabetes erkrankt) Überlebenszeitanalysen durchführt, zeigen sich zum Teil starke Abweichungen zwischen den Hazard Ratios (siehe Abbildung 6) der beiden Gruppen (beschrieben werden ausschließlich die Hazard Ratios aus den multivariablen Analysen. Für die Ergebnisse der univarablen Analysen und eine tabellarische Auflistung der

Konfidenzintervalle siehe Tabellen A6 und A7 im Anhang). Die zusätzlich durchgeführten Interaktionsanalysen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen bestätigen (siehe Abbildung 6).

Höheres Alter führt in beiden Gruppen zu nahezu identischen Ergebnissen. Die Hazard Ratio für die Gruppe mit der kürzeren Diabetesdauer liegt bei 1,032 (95 % KI = 1,02 - 1,04;  $p < 0,001$ ), die für die Patienten mit längerer Diabetesdauer bei 1,030 (95 % KI = 1,02 - 1,04;  $p < 0,001$ ). Für die Interaktionsanalyse ergibt sich ein p-Wert von 0,084.

Für das Geschlecht unterscheiden die Hazard Ratios sich etwas stärker mit 0,88 (95 % KI = 0,72 - 1,07;  $p = 0,186$ ) bei kürzerer Diabetesdauer und 0,95 (95 % KI = 0,79 - 1,15;  $p = 0,582$ ) bei längerer Diabetesdauer. In den Interaktionsanalysen konnte jedoch auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Interaktions- $p = 0,157$ ).

Ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt sich bei der Pflegebedürftigkeit. In der Gruppe der Patienten, die weniger als 18,17 Jahre T2DM haben führt eine Pflegebedürftigkeit rein rechnerisch zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos um mehr als 30 % (HR = 1,32, 95 % KI = 1,05 - 1,65;  $p = 0,019$ ). Bei Patienten, die schon länger an Diabetes leiden, zu einer Erhöhung um 12 % (HR = 1,12, 95 % KI = 0,91 - 1,35;  $p = 0,308$ ). Der p-Wert der Interaktionsanalyse spricht mit 0,109 wiederum gegen einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen.

Für den BMI zeigen sich in beiden Subgruppen ähnliche Ergebnisse. Die Patienten, die seit weniger als 18,17 Jahren an Diabetes leiden, haben pro 1 kg/m<sup>2</sup> BMI-Erhöhung statistisch eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um etwa 3 % (HR = 0,97, 95 % KI = 0,95 - 0,99;  $p = 0,003$ ). Bei den Patienten, die seit mindestens 18,17 Jahren an T2DM leiden, liegt die Reduktion bei 1,5 % (HR = 0,99, 95 % KI = 0,96 - 1,01;  $p = 0,147$ ). Der Unterschied zwischen den Gruppen wird jedoch statistisch nicht signifikant (Interaktions- $p = 0,191$ ).



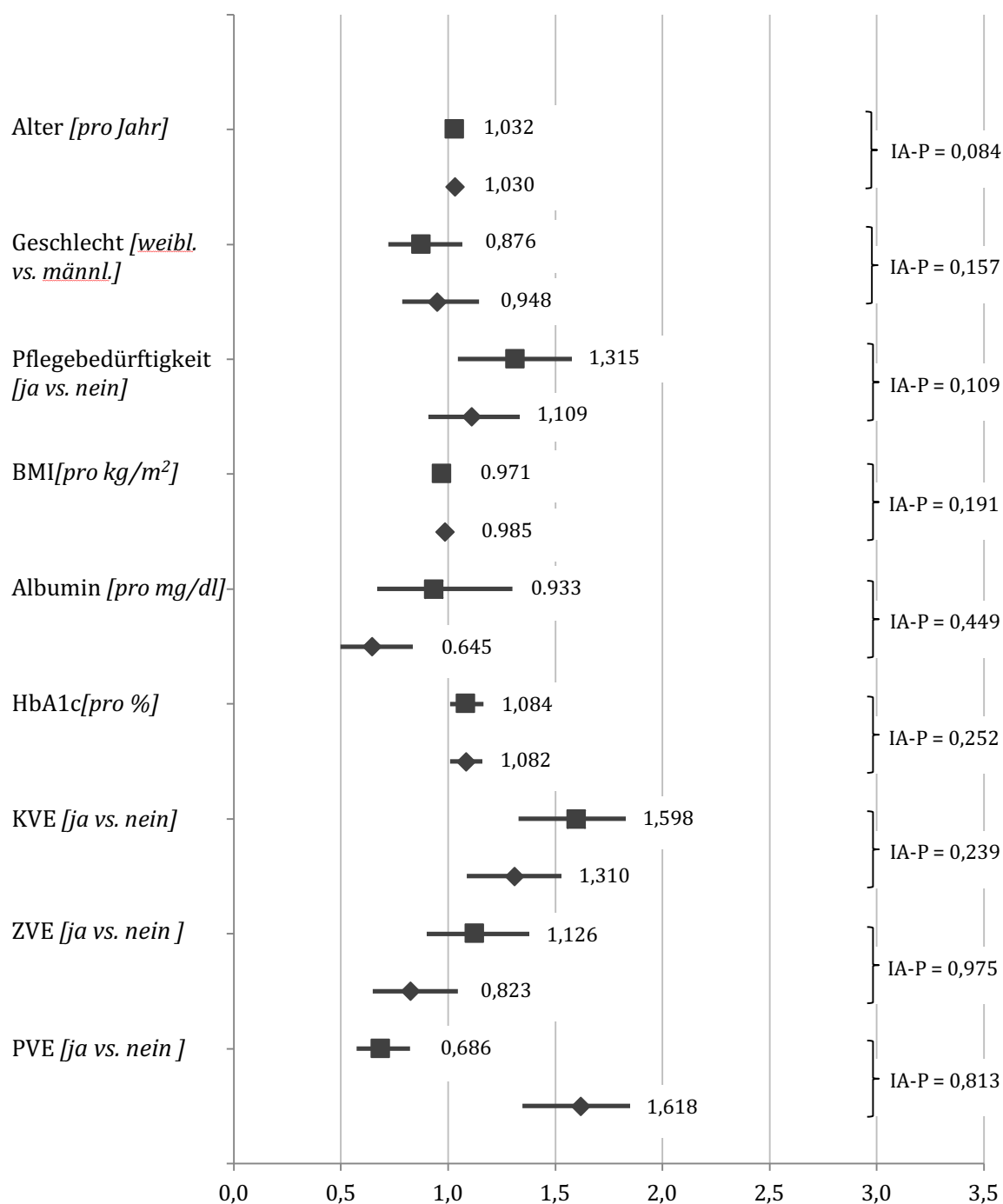


Abbildung 6: Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio) von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, stratifiziert nach Diabetesdauer. Assoziation der Mortalität mit Alter, Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, HbA1c und kardiovaskulären (KVE), zerebrovaskulären (ZVE) sowie peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen bei Patienten mit Diabetesdauer  $\geq 18,17$  Jahre (Rauten) bzw.  $< 18,17$  Jahre (Quadrate) (IA-P: P-Wert der Interaktionsanalyse).

Auch für das Serumalbumin konnte kein Unterschied zwischen den Subgruppen festgestellt werden. Die Hazard Ratio liegt in der Gruppe mit kürzerer Diabetesdauer bei 0,93 (95 % KI = 0,67 - 1,30;  $p = 0,684$ ), in der Gruppe mit längerer Diabetesdauer bei 0,65 (95 % KI = 0,50 - 0,84;  $p = 0,001$ ). Der  $p$ -Wert aus den Interaktionsanalysen beträgt 0,449.

Bezüglich des HbA1c ergibt sich für Patienten, die weniger als 18,17 Jahre an einem T2DM leiden eine Hazard Ratio von 1,084 (95 % KI = 1,01 - 1,17;  $p = 0,026$ ). Bei Patienten, die die Diagnose bereits 18,17 Jahre oder noch länger vor Beginn der 4D-Studie erhalten haben, zeigt sich eine praktisch identische Hazard Ratio von 1,082 (95 % KI = 1,01 - 1,16;  $p = 0,025$ ). Das statistische Mortalitätsrisiko ist in beiden Gruppen vergleichbar (Interaktions- $p = 0,252$ ).

Für das Vorliegen mindestens einer kardiovaskulären Vorerkrankung zur Baseline-Visite beträgt das Hazard Ratio bei den Patienten, die weniger lange vom T2DM betroffen sind, 1,60 (95 % KI = 1,33 - 1,92;  $p < 0,001$ ) und bei den Patienten, die schon länger an T2DM leiden 1,31 (95 % KI = 1,09 - 1,58,  $p = 0,005$ ). Das Interaktions- $p$  liegt bei 0,239 und ist somit nicht signifikant.

In der multivariablen Analyse errechnet sich für Patienten mit weniger als 18,17 Jahren T2DM und mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis eine Hazard Ratio von 1,13 (95 % KI = 0,90 - 1,41;  $p = 0,301$ ), für Patienten mit mindestens 18,17 Jahren Diabetesdauer und mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis dagegen eine Hazard Ratio von 0,82 (95 % KI = 0,65 - 1,05;  $p = 0,110$ ). Der  $p$ -Wert der Interaktionsanalyse beträgt 0,97 und spricht nachher nicht für einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen.

Für die peripheren vaskulären Erkrankungen zeigt sich zwischen den Patienten der beiden Subgruppen ein starker Unterschied zwischen den Hazard Ratios mit 0,69 (95 % KI = 0,57 - 0,82;  $p < 0,001$ ) bei kürzerer und 1,62 (95 % KI = 1,35 - 1,94;  $p < 0,001$ ) bei längerer Diabetesdauer. Doch auch hier konnte in den zusätzlichen Berechnungen mit den Produkt-Termen keine signifikante Interaktion nachgewiesen werden (Interaktions- $p = 0,813$ ).

## 3.5. Geschlechtsspezifische Analysen

### 3.5.1. Endpunkt Gesamtmortalität: Stratifizierung nach Geschlecht

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs in männliche und weibliche Studienteilnehmer ergeben sich für die beiden Geschlechter zum Teil deutliche Unterschiede in den Hazard Ratios (siehe Abbildung 7) für die restlichen neun Parameter (im Text beschrieben werden ausschließlich die Hazard Ratios aus den multivariablen Analysen. Für die Ergebnisse der univariablen Analysen und eine tabellarische Auflistung der Konfidenzintervalle siehe Tabellen A8 und A9 im Anhang). Die zusätzlich durchgeführten Interaktionsanalysen zeigen jedoch auch bei dieser Stratifizierung, dass die Auswirkungen der verschiedenen Parameter auf das Überleben für beide Subgruppen vergleichbar sind (siehe Abbildung 7).

Ein höheres Alter führt bei Männern gemäß den Berechnungen zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 4 % pro zusätzlichem Jahr Lebensalter (HR = 1,04, 95 % KI = 1,03 - 1,05;  $p < 0,001$ ), bei Frauen um 1,8 % (HR = 1,02, 95 % KI = 1,00 - 1,03;  $p = 0,014$ ). Der p-Wert der Interaktionsanalysen liegt bei 0,072.

Bei Vorliegen einer Pflegebedürftigkeit zur Baseline-Visite ergab sich für Männer ein um etwa 16 % erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR = 1,16, 95 % KI = 0,93 - 1,44;  $p = 0,184$ ) für Frauen dagegen ein um über 25 % erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR = 1,26, 95 % KI = 1,01 - 1,56;  $p = 0,037$ ). Betrachtet man die Interaktionsanalyse zeigt sich jedoch, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ist (Interaktions- $p = 0,263$ ).

Auch die Aussagekraft der PEW-Faktoren scheint für beide Geschlechter vergleichbar zu sein. Für Frauen liegt die Hazard Ratio für den BMI bei 0,97 (95 % KI = 0,95 - 0,99;  $p = 0,004$ ) und für das Serumalbumin bei 0,67 (95 % KI = 0,48 - 0,95;  $p = 0,022$ ). Bei Männern zeigt sich ein ähnliches Bild mit einer Hazard Ratio von 0,98 für den BMI (95 % KI = 0,96 - 1,00;  $p = 0,052$ ) und von 0,76 für das Albumin (95 % KI = 0,59 - 1,00;  $p = 0,046$ ). Das Interaktions- $p$  beträgt 0,677 (BMI) bzw. 0,592 (HbA1c).

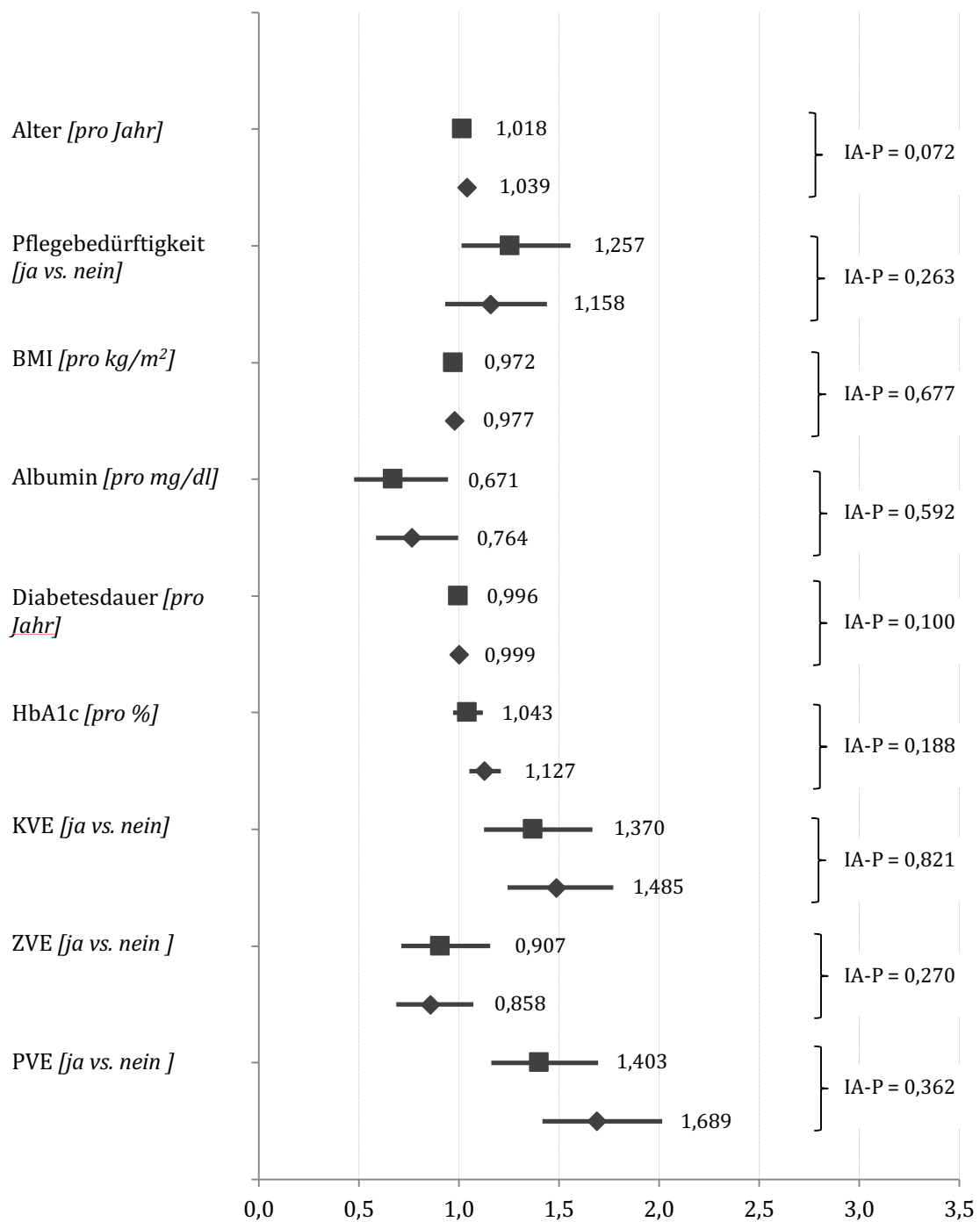


Abbildung 7: Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio) von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, stratifiziert nach Geschlecht. Assoziation der Mortalität mit Alter, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c und kardiovaskulären (KVE), zerebrovaskulären (ZVE) sowie peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen bei männlichen (Rauten) bzw. weiblichen (Quadrate) Patienten (IA-P: P-Wert der Interaktionsanalyse).

Bei den Diabetesparametern zeigen sich ebenfalls keine deutlichen Unterschiede. Die multivariabel errechnete Hazard Ratio für die Diabetesdauer ist mit 0,999 (95 % KI = 0,99 - 1,01;  $p = 0,871$ ) bei den Männern und 0,996 bei den Frauen (95 % KI = 0,98 - 1,01;  $p = 0,452$ ) nahezu identisch zwischen den beiden Geschlechtern. Für das HbA1c ergibt sich in der multivariablen Analyse pro 1 % Anstieg für Männer eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos um etwa 13 % (HR = 1,13, 95 % KI = 1,05 - 1,21;  $p = 0,001$ ), für Frauen eine Risikoerhöhung um etwa 4 % (HR = 1,40, 95 % KI = 0,97 - 1,12;  $p = 0,244$ ). Die Interaktionsanalysen zeigen weder für die Diabetesdauer (Interaktions- $p = 0,100$ ), noch für das HbA1c (Interaktions- $p = 0,188$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Für die Subgruppe der Männer errechnet sich bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte ein fast 50 % (HR = 1,49, 95 % KI = 1,24 - 1,77;  $p < 0,001$ ) höheres Mortalitätsrisiko als für Männer ohne diese Vorerkrankung. Bei den Frauen beträgt die Hazard Ratio bei Vorliegen einer KVE multivariabel 1,370 (95 % KI = 1,125 - 1,668;  $p = 0,002$ ). Die Interaktionsanalysen zeigen jedoch, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Auswirkungen einer KVE auf das Langzeitüberleben gibt (Interaktions- $p = 0,921$ ).

Bei den peripheren vaskulären Erkrankungen verhält es sich ähnlich. Das Vorliegen einer solchen Erkrankung führt bei Männern zu einer Hazard Ratio von 1,69 (95 % KI = 1,42 - 2,02;  $p < 0,001$ ), bei den Frauen liegt diese bei 1,40 (95 % KI = 1,16 - 1,70;  $p < 0,001$ ). Das Interaktions- $p$  spricht jedoch auch hier nicht für eine signifikante Interaktion mit dem Geschlecht (Interaktions- $p = 0,362$ ).

Auch das Vorhandensein einer zerebrovaskulären Vorerkrankung scheint bei beiden Geschlechtern einen vergleichbaren Einfluss auf die Gesamtmortalität zu haben. Bei den Männern liegt die Hazard Ratio bei 0,86 (95 % KI = 0,69 - 1,07;  $p = 0,176$ ), bei Frauen bei 0,91 (95 % KI = 0,71 - 1,16;  $p = 0,429$ ). Das Interaktions- $p$  beträgt 0,270.

### 3.5.2. Allgemeine deskriptive Statistik

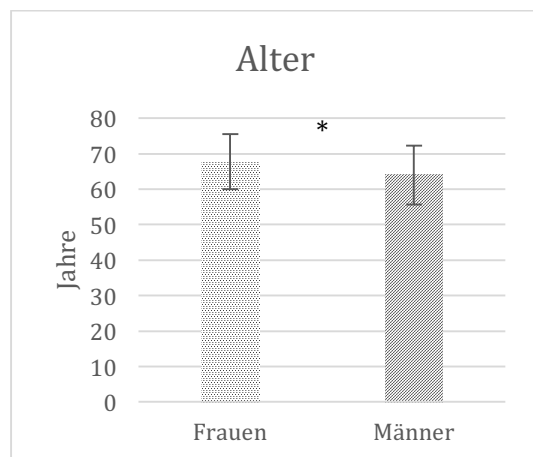
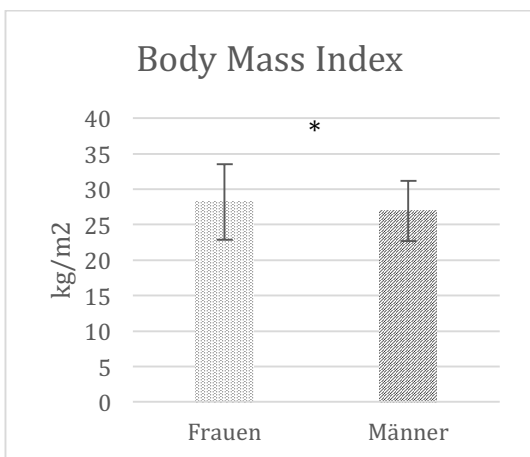
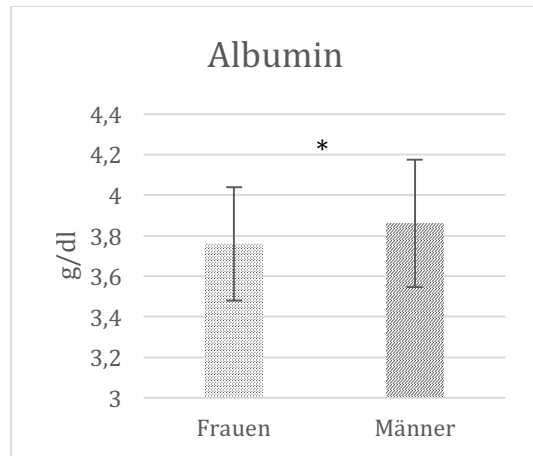
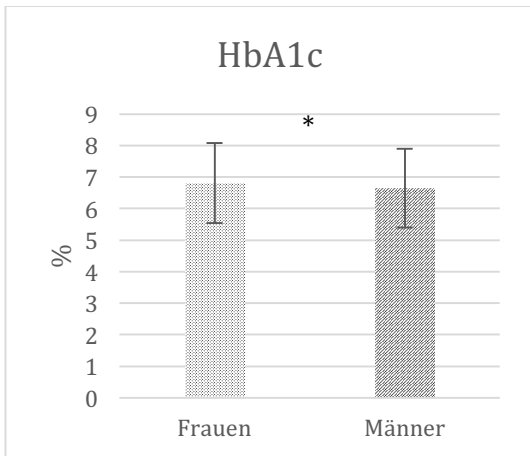
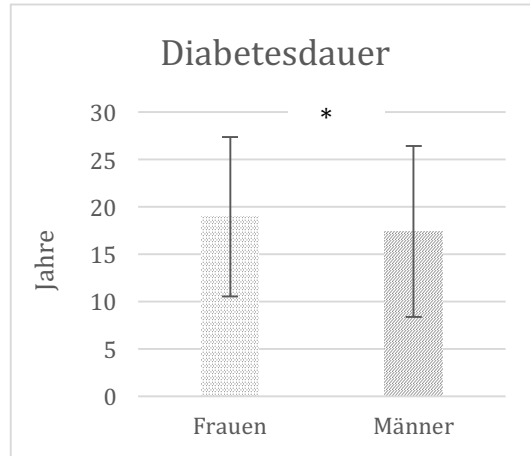
Um zu überprüfen, ob der Verlust des Überlebensvorteils der Frauen möglicherweise auf eine ungleiche Verteilung zwischen den Geschlechtern zum Beispiel hinsichtlich der Schwere der Komorbiditäten zurückzuführen ist, wurden zusätzlich zu den Überlebenszeitanalysen noch deskriptive Statistiken für das nach Geschlecht aufgeteilte Patientenkollektiv berechnet. Es wurden für die entsprechenden Parameter Mittelwerte und relative Häufigkeiten ermittelt und mittels t-Test beziehungsweise Chi-Quadrat-Test verglichen (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).

Es fällt zunächst der signifikante Unterschied beim Alter auf. Die Frauen sind im Mittel fast vier Jahre älter. Der Altersdurchschnitt bei den Männern beträgt 64,0 Jahre ( $\pm 8,3$  Jahre Standardabweichung), der der Frauen liegt bei 67,7 Jahren ( $\pm 7,7$  Jahre Standardabweichung).

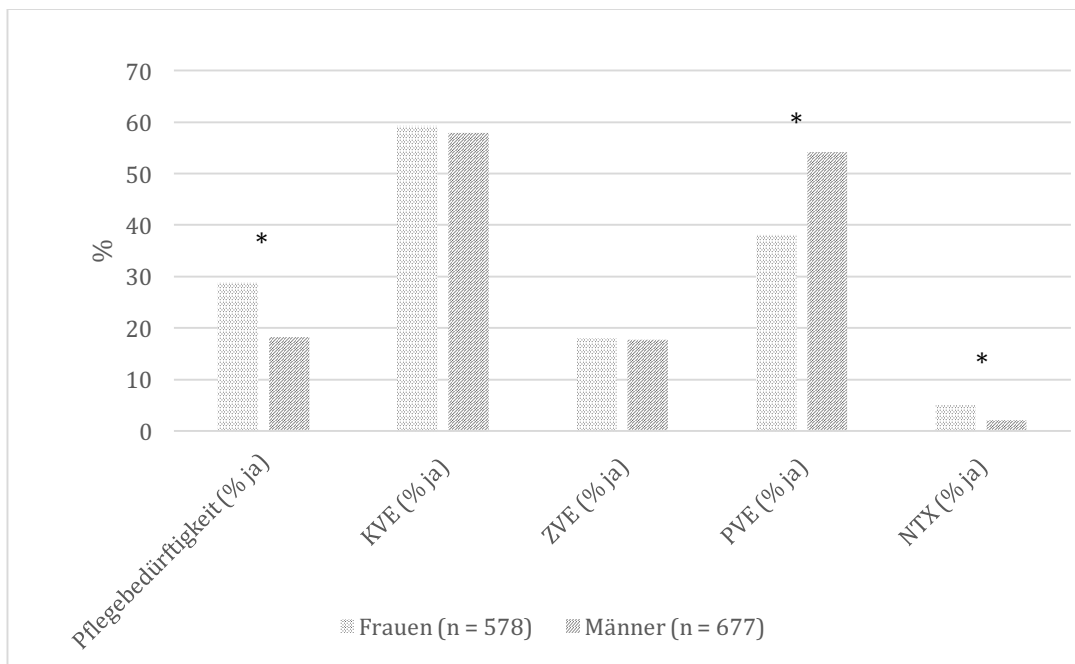
Auch die ungleichmäßige Verteilung der Pflegebedürftigkeit zwischen den Geschlechtern sticht ins Auge. Eine Pflegebedürftigkeit liegt bei den weiblichen Studienteilnehmern mit einem Anteil von 28,9 % deutlich häufiger vor als bei den männlichen (18,2 %). Um mögliche Ursachen hierfür zu eruieren, wurden zusätzlich weitere Pflegeparameter untersucht (siehe 3.5.4. Deskriptive Statistik: Pflegebedürftigkeit).

Eine nähere Betrachtung der Diabetesparameter zeigt außerdem, dass die Frauen im Schnitt sowohl ein etwas schlechter eingestelltes HbA1c ( $6,8 \pm 1,26$  %), als auch eine längere Diabetesdauer ( $19,0 \pm 8,4$  Jahre) haben als die Männer (HbA1c  $6,7 \pm 1,25$  %; Diabetesdauer  $17,4 \pm 9,1$  Jahre).

Hinsichtlich der vaskulären Vorerkrankungen ist von der Normalbevölkerung bekannt, dass Männer in der Regel häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen leiden als Frauen. Im 4D-Patientenkollektiv dagegen haben beide Geschlechter einen etwa gleich hohen Anteil an PatientInnen mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung. Bei den Männern sind es 57,9 %, bei den Frauen 59,2 % ( $p = 0,688$ ).



**Abbildung 8: Stratifizierung nach Geschlecht – deskriptive Statistik kontinuierliche Baselineparameter.** Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand ausgewählter kontinuierlicher Baselineparameter (Aufteilung nach Geschlecht). Angabe der Daten als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden mittels t-Test untersucht (\* $p \leq 0,05$ ).



**Abbildung 9: Stratifizierung nach Geschlecht – deskriptive Statistik kategoriale Baselineparameter.** Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand ausgewählter kategorialer Baselineparameter (Aufteilung nach Geschlecht). Angabe der Daten als relative Häufigkeit in %. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht (\* $p \leq 0,05$ ). (KVE: kardiovaskuläre Vorerkrankungen, ZVE: zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, PVE: periphere vaskuläre Vorerkrankungen, NTX: Nierentransplantation)

Auch die zerebrovaskulären Vorerkrankungen sind bei den Frauen und Männern unseres Kollektivs etwa gleich häufig mit 17,7 % bei den Männern und 18,0 % bei den Frauen ( $p = 0,941$ ). Von peripheren vaskulären Erkrankungen dagegen sind die männlichen Studienteilnehmer mit 54,1 % häufiger betroffen als die weiblichen (38,1 %;  $p < 0,001$ ).

Bei den Wasting-Parametern zeigt sich deskriptiv ein gemischtes Bild. Das Serumalbumin ist im Mittel bei den Männern mit  $3,9 \pm 0,31$  g/dl signifikant höher als bei den Frauen ( $3,8 \pm 0,28$  g/dl). Der Mittelwert des BMI liegt dagegen bei den Frauen ( $28,2 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>) signifikant höher als bei den Männern mit  $27,0 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Da die Nierentransplantation als Competing Risk und folglich als zweiter Endpunkt in die Analysen mit aufgenommen wurde und sich dort zudem, zumindest univariabel, ein auffälliger Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern gezeigt



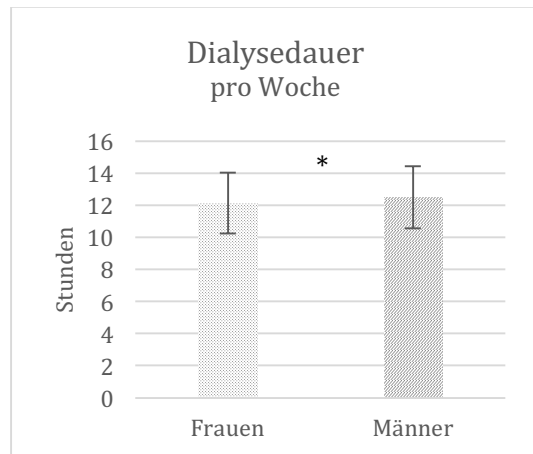
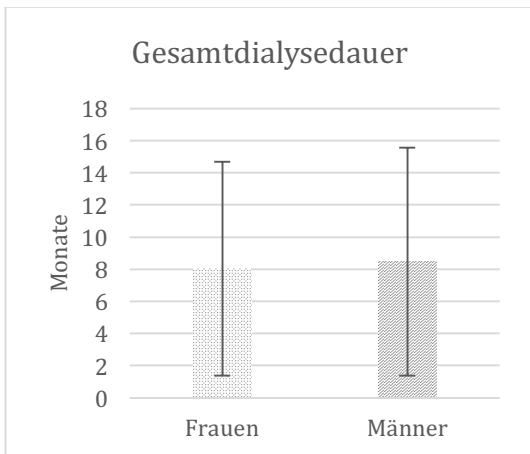
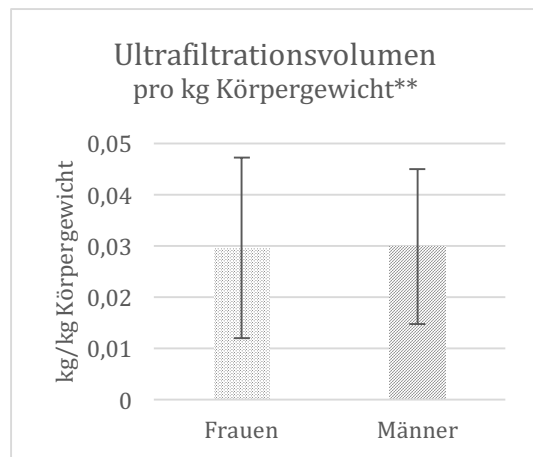
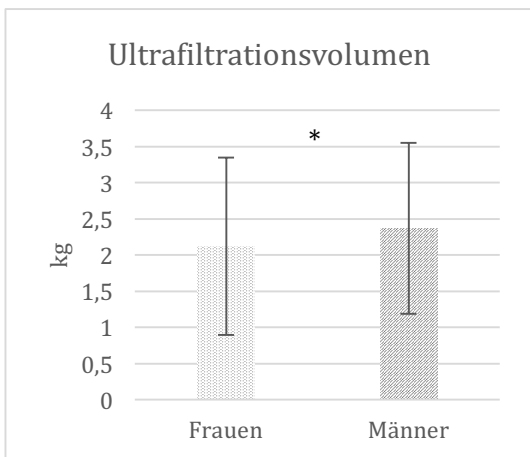
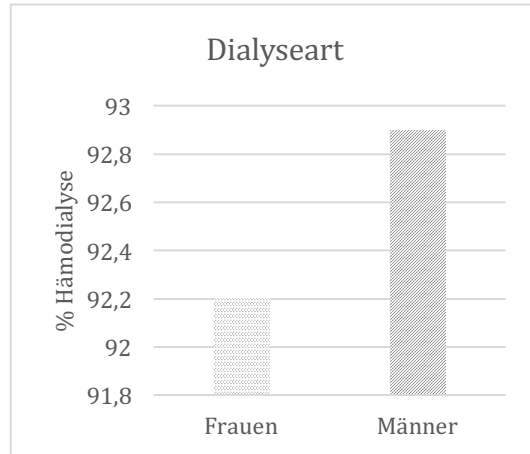
hatte (siehe 3.6. Endpunkt Nierentransplantation), wurde zusätzlich noch die relative Häufigkeit von Nierentransplantationen zwischen den beiden Geschlechtern ermittelt und verglichen. Bei den männlichen Studienteilnehmern erhielten 5,0 % eine Spenderniere, bei den Frauen nur 2,1 % ( $p = 0,006$ ).

### **3.5.3. Deskriptive Statistik: Dialyseparameter**

Eine weitere Erklärung für die angegliche Überlebensdauer zwischen den Geschlechtern wäre, dass Frauen - aus welchem Grund auch immer - schlechter beziehungsweise unzureichender therapiert werden. Daher wurden auch die Dialyseparameter deskriptiv untersucht. Es wurden Mittelwerte beziehungsweise relative Häufigkeiten berechnet und beide Geschlechter mittels t-Test beziehungsweise Chi-Quadrat-Test verglichen (siehe Abbildung 10).

Patienten beider Geschlechter wurden zu 92 % ausschließlich mit Hämodialyse behandelt ( $p = 0,633$ ). Weitere Behandlungsmodalitäten waren Hämodiafiltration, Hämofiltration und andere. Die Dauer der Dialysepflichtigkeit bei Studienbeginn war laut Studienprotokoll auf maximal zwei Jahre begrenzt worden und lag bei den Männern im Durchschnitt bei  $8,5 \pm 7,1$  Monaten, bei Frauen bei  $8,0 \pm 6,6$  Monaten ( $p = 0,259$ ). Die wöchentliche Dialysedauer dagegen war bei Männern mit  $12,5 \pm 1,9$  Stunden signifikant höher als bei Frauen mit  $12,2 \pm 1,9$  Stunden ( $p = 0,001$ ).

Das Ultrafiltrationsvolumen war ebenfalls bei den Männern höher, sowohl das Gesamtvolumen, als auch das Volumen pro Kilogramm Körpergewicht. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich jedoch nur für das Gesamtvolumen. Bei den Männern lag das Gesamtultrafiltrationsvolumen bei  $2,4 \pm 1,2$  kg, bei Frauen bei  $2,1 \pm 1,3$  kg ( $p < 0,001$ ). Bezogen auf das Körpergewicht der PatientInnen ergab sich mit einem Volumen von  $0,03 \pm 0,015$  kg pro kg Körpergewicht bei den Männern und bei den Frauen  $0,03 \pm 0,018$  kg pro kg Körpergewicht kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p = 0,804$ ).

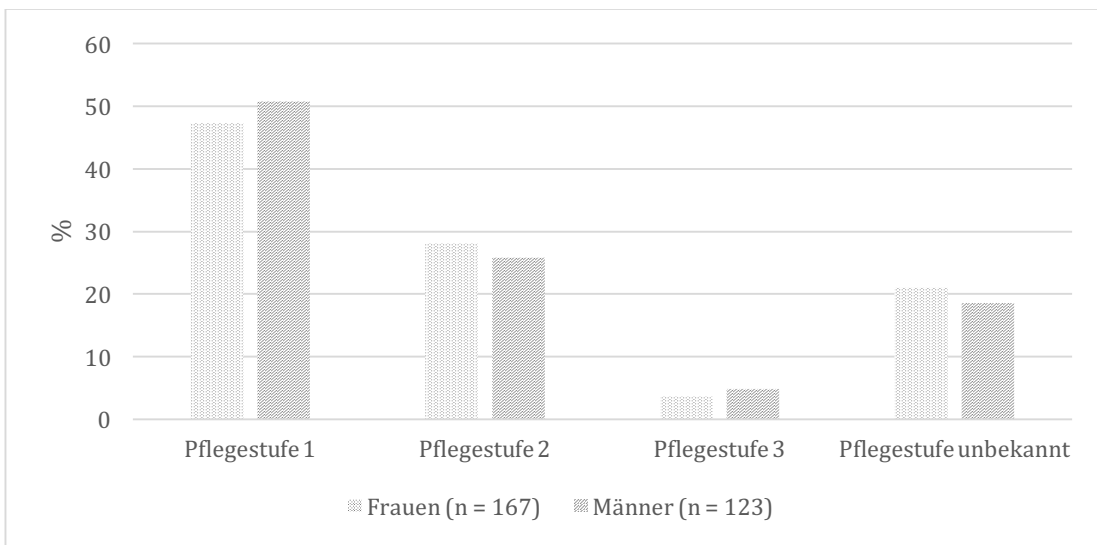


**Abbildung 10: Stratifizierung nach Geschlecht - Dialyseparameter.**  
 Charakterisierung der Studienteilnehmer anhand ausgewählter Dialyseparameter zur Baseline (Aufteilung nach Geschlecht). Angabe der Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, bzw. relative Häufigkeit in %. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden mittels t-Test bzw. Chi-Quadrat-Test untersucht (\* $p \leq 0,05$ ; \*\*Abweichendes n: n(Frauen) = 575, n(Männer) = 672).

### 3.5.4. Deskriptive Statistik: Pflegebedürftigkeit

Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Geschlechtern hatte sich hinsichtlich der Pflegebedürftigkeit gezeigt. Die Frauen waren anteilig sehr viel häufiger pflegebedürftig (siehe 3.5.1. Endpunkt Gesamtmortalität: Stratifizierung nach Geschlecht). Um herauszufinden, ob es überdies ein Ungleichgewicht zum Beispiel hinsichtlich der Schwere der Pflegebedürftigkeit gibt, so dass die Frauen zufälligerweise überwiegend eine höhere gesetzliche Pflegestufe hatten als die Männer, wurden auch die verschiedenen Baseline-Parameter zur Pflegebedürftigkeit noch genauer untersucht und mittels deskriptiver Statistik dargestellt (siehe Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13).

Die Darstellung der Pflegestufen in Abbildung 11 zeigt die Häufigkeitsverteilung zwischen den einzelnen gesetzlich festgelegten Stufen.

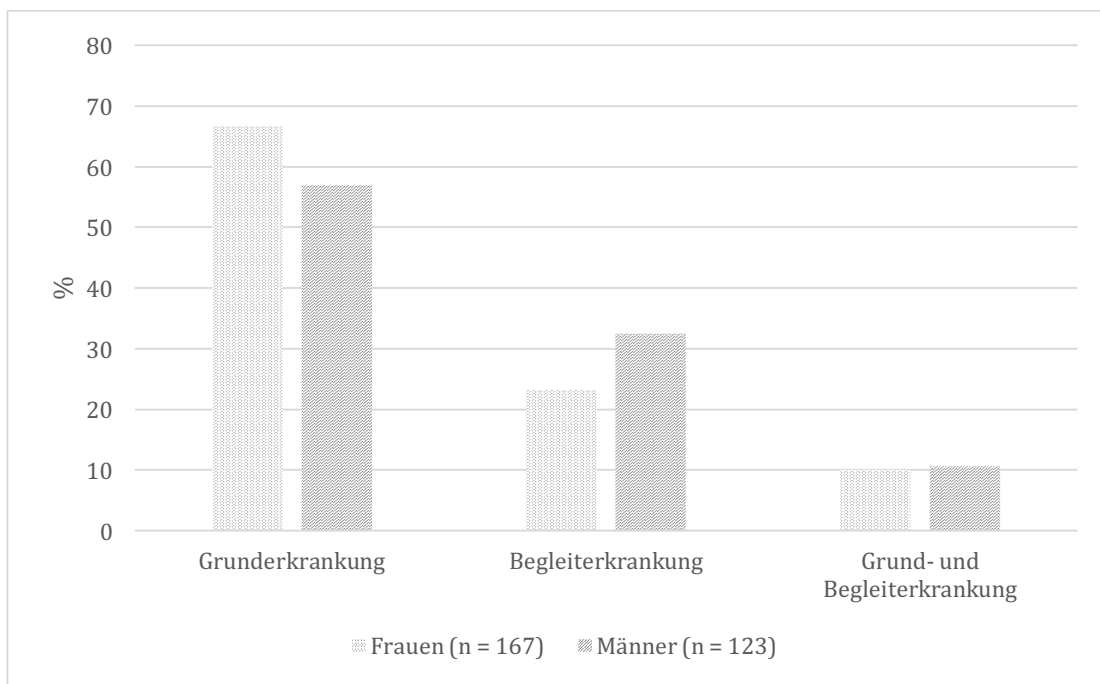


**Abbildung 11: Stratifizierung nach Geschlecht - Pflegestufen.**

Charakterisierung der pflegebedürftigen Studienteilnehmer anhand der Pflegestufe zur Baseline (Aufteilung nach Geschlecht). Angabe der Daten als relative Häufigkeit in %. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht ( $p = 0,850$ ).

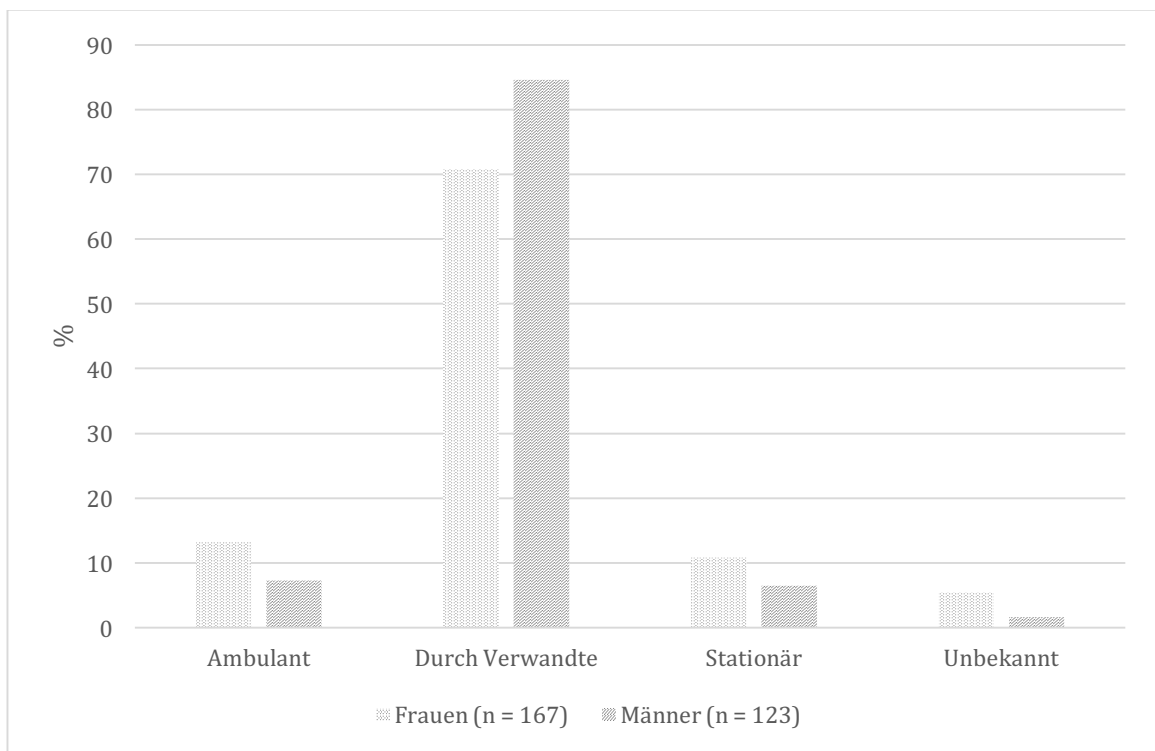
Man sieht, dass es bei den PatientInnen, bei denen eine Pflegestufe bekannt ist, keinen deutlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern gibt. Insgesamt sind die niedrigeren Pflegestufen häufiger vertreten als die höheren. Bei den Männern sind 50,8 % der Pflegebedürftigen in Stufe 1, 25,8 % in Stufe 2, 4,8 % in Stufe 3 und bei 18,5 % ist die Stufe unbekannt. Bei den Frauen sieht die Verteilung ähnlich aus: 47,3 % in Stufe 1, 28,1 % in Stufe 2, 3,6 % in Stufe 3, 21,0 % unbekannt ( $p = 0,850$ ).

Auch was die Ursachen der Pflegebedürftigkeit (siehe Abbildung 12) betrifft, lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen. 66,7 % der Frauen sind aufgrund ihrer Grunderkrankung pflegebedürftig, 23,2 % aufgrund einer Begleiterkrankung und bei 10,1 % ist es eine Kombination aus beidem. Bei den Männern stellt sich die Situation ähnlich da. Die Grunderkrankung ist bei 56,9 % die Ursache der Pflegebedürftigkeit, Begleiterkrankungen bei 32,5 % und in 10,6 % der Fälle handelt es sich um eine Kombination aus beidem.



**Abbildung 12: Stratifizierung nach Geschlecht – Ursache der Pflegebedürftigkeit**  
 Charakterisierung der pflegebedürftigen Studienteilnehmer anhand des Grunds ihrer Pflegebedürftigkeit zur Baseline (Aufteilung nach Geschlecht). Angabe der Daten als relative Häufigkeit in %. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht ( $p = 0,186$ ).

Wo es jedoch signifikante Unterschiede ( $p = 0,045$ ) zwischen den Geschlechtern gibt, ist die Art der Versorgung (siehe Abbildung 13). Es wurde berechnet, wieviel Prozent der Frauen und Männer stationär, durch ambulante Pflegedienste oder von Verwandten gepflegt wurden. Von den Männern werden 84,6 % durch Verwandte gepflegt. Nur 7,3 % werden durch ambulante Pflegedienste betreut, 6,5 % werden stationär gepflegt und bei 1,6 % ist die Versorgungsart nicht bekannt. Von den Frauen wird ein fast doppelt so großer Anteil der Pflegebedürftigen in einer stationären Einrichtung betreut (13,2 %), während nur 70,7 % durch Verwandte versorgt werden. 10,8 % werden von einem ambulanten Dienst gepflegt und bei 5,4 % ist die Art der Versorgung unbekannt.



**Abbildung 13: Stratifizierung nach Geschlecht – Versorgungsart bei Pflegebedürftigkeit.**  
 Charakterisierung der pflegebedürftigen Studienteilnehmer anhand der Versorgungsart zur Baseline (Aufteilung nach Geschlecht). Angabe der Daten als relative Häufigkeit in %. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht ( $p = 0,045$ ).

### 3.6. Endpunkt Nierentransplantation

Da die Nierentransplantation als Competing Risk in die Berechnungen aufgenommen wurde, wurden hierfür zusätzlich Ereigniszeitanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 4).

Für den Faktor Alter ergaben sich sowohl univariabel als auch multivariabel signifikante Ergebnisse. Mit jedem Jahr, das man älter wird, sinkt die Wahrscheinlichkeit, eine Nierentransplantation zu erhalten um 7 % ( $HR_{\text{multi}} = 0,93$ , 95 % KI = 0,90 - 0,96;  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 4: Uni- und multivariable Analyse der Wahrscheinlichkeit, als hämodialysepflichtiger Patient mit Typ 2 Diabetes mellitus eine Nierentransplantation zu erhalten**

	Univariabel		Multivariabel	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter [Jahre]	0,919 (0,893 - 0,946)	< 0,001*	0,926 (0,899 - 0,955)	< 0,001*
Geschlecht**	0,429 (0,222 - 0,829)	0,012*	0,620 (0,315 - 1,221)	0,167
Pflegebedürftigkeit	0,036 (0,002 - 0,841)	0,039*		
BMI [ $kg/m^2$ ]	0,977 (0,918 - 1,040)	0,461		
Albumin [g/dl]	2,800 (1,028 - 7,628)	0,044*		
Diabetesdauer [Jahre]	1,005 (0,971 - 1,040)	0,790		
HbA1c [%]	0,861 (0,671 - 1,104)	0,239		
KVE	0,601 (0,331 - 1,089)	0,093	0,734 (0,402 - 1,342)	0,315
ZVE	0,333 (0,103 - 1,072)	0,065		
PVE	1,232 (0,685 - 2,215)	0,486		

Angegeben als Hazard Ratios inkl. 95 % Konfidenzintervall und p-Wert in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c sowie kardio- (KVE), zerebro- (ZVE) und peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\* $p \leq 0,05$ , \*\*Referenz: männliches Geschlecht)

Ebenfalls auffällig ist, wie oben bereits erwähnt, das Geschlecht. In der univariablen Analyse ergibt sich für Frauen ein um über 50 % geringeres „Risiko“, eine Nierentransplantation zu erhalten (HR = 0,43, 95 % KI = 0,22 - 0,83; p = 0,012). In der multivariablen Analyse zusammen mit dem Alter und den kardiovaskulären Vorerkrankungen, verliert sich die Signifikanz (p = 0,167) jedoch.

Wird ein Patient pflegebedürftig, sinkt seine Wahrscheinlichkeit, eine Transplantation zu erhalten gemäß den univariablen Analysen um etwa 95 % (HR<sub>uni</sub> = 0,04, 95 % KI = 0,002 - 0,84; p = 0,039).

Ein hohes Serumalbumin zur Baseline ist entsprechend der univariablen Analyse mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine spätere Nierentransplantation assoziiert (HR<sub>uni</sub> = 2,80, 95 % KI = 1,03 - 7,63; p = 0,044). Der BMI zu Beginn der Studie scheint hingegen keine große Aussagekraft zu haben mit einer univariabel errechneten Hazard Ratio von 0,98 (95 % KI = 0,92 - 1,04; p = 0,461).

Bei den Diabetesparametern HbA1c und Diabetesdauer zeigt sich keine Assoziation hinsichtlich einer Nierentransplantation. Die Hazard Ratio für die Diabetesdauer liegt univariabel bei 1,01 (95 % KI = 0,97 - 1,04; p = 0,790), die Hazard Ratio für das HbA1c bei 0,86 (95 % KI = 0,67 - 1,10; p = 0,239).

Für das Vorliegen mindestens einer kardiovaskulären Vorerkrankung zeigt sich weder uni- (HR = 0,60, 95 % KI = 0,33 - 1,09; p = 0,093) noch multivariabel (HR = 0,73, 95 % KI = 0,40 - 1,34; p = 0,315) eine signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit, eine Nierentransplantation zu erhalten.

Auch für das Vorliegen einer zerebrovaskulären (HR = 0,33, 95 % KI = 0,10 - 1,07; p = 0,065) oder peripheren vaskulären (HR = 1,23, 95% KI = 0,69 - 2,24; p = 0,486) Erkrankung bei Studienbeginn zeigt sich in den univariablen Analysen kein signifikanter Zusammenhang mit dem späteren Erhalt einer Spenderniere.

#### 4. DISKUSSION

Für die vorliegende Dissertation wurde am Beispiel der 1255 Patienten der 4D-Studie (inklusive Post-Trial-Phase mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 11,5 Jahren) untersucht, was einen durchschnittlichen langzeitüberlebenden hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes auszeichnet und welche Faktoren deren Überleben beeinflussen. Alter, kardiovaskuläre und periphere vaskuläre Vorerkrankungen sowie HbA1c, Pflegebedürftigkeit, Albumin und BMI zeigten eine signifikante Assoziation mit dem Langzeitüberleben. Für Geschlecht, Diabetesdauer und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen dagegen konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die Überlebenszeitanalysen zeigen, dass ein höheres Alter sowie das Vorliegen einer Pflegebedürftigkeit zur Baseline das Mortalitätsrisiko deutlich erhöhen. Dies steht auch im Einklang mit anderen Studien, die ebenfalls nachweisen, dass sich sowohl ein höheres Alter als auch ein niedriger funktioneller Status nachteilig auf das Überleben auswirken [26, 27, 33, 34, 47-49, 51]. Auffällig dabei ist, dass eine eventuelle Pflegebedürftigkeit bei Jüngeren (unter 66) möglicherweise stärker ins Gewicht fällt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ältere Patienten grundsätzlich häufiger pflegebedürftig sind, während der Grund für eine Pflegebedürftigkeit bei einem jüngeren Menschen vermutlich eine relativ gesehen ungewöhnlich schwerwiegende Erkrankung ist. Von Bedeutung könnte die Unterscheidung der Patienten nach Alter auch hinsichtlich des Einflusses zerebrovaskulärer Vorerkrankungen auf die Überlebenszeit sein. Diese scheinen ebenfalls bei jüngeren Patienten zu einem höheren Mortalitätsrisiko zu führen als bei älteren. Aufgrund der Ergebnisse der multivariablen Interaktionsanalyse sowie der Berechnungen mit dem Dreifach-Interaktionsterm muss auch eine Mehrfachinteraktion in Betracht gezogen werden.

Zu beachten ist jedoch, dass für Interaktionsanalysen zum Teil ein noch strengerer p-Wert empfohlen wird, da sich mit steigender Zahl der Analysen auch das Risiko erhöht, falsch positive Ergebnisse zu erhalten. Lagakos [68] empfiehlt daher, für die Festlegung des p-Werts die Formel  $0,05/n$  anzuwenden, wobei n der Zahl der



durchgeführten Analysen entspricht. In der vorliegenden Arbeit ergäbe sich so ein p-Wert von etwa 0,001 statt der ursprünglich festgelegten 0,01, so dass keiner der Interaktionsterme signifikant würde.

Dass eine Aufteilung des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs nach Alter dennoch sinnvoll sein könnte, zeigen die Ergebnisse einiger anderer Studien, die Unterschiede für zum Beispiel Geschlecht, HbA1c und Dialysedauer (insgesamt und pro Woche) zeigen konnten [42, 50, 54, 56].

Ob und, wenn ja, wie genau sich die Faktoren Alter, Pflegebedürftigkeit und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Überlebenszeit gegenseitig beeinflussen, kann in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden und sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

Auch für das Vorliegen kardio- und peripherer vaskulärer Vorerkrankungen zum Studienbeginn ergibt sich in den allgemeinen Überlebenszeitanalysen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die Hazard Ratio von KVE war höher bei Männern und Patienten mit niedrigerem Alter und/oder kürzerer Diabetesdauer, das für PVE höher nach längerer Diabeteserkrankung. Ersteres könnte auf das Vorliegen einer primären kardiovaskulären Erkrankung hindeuten, letzteres ließe sich durch Komplikationen des diabetischen Fußsyndroms erklären. Da die Interaktionsanalysen jedoch keine signifikanten Ergebnisse brachten, lässt sich ein solcher Zusammenhang nicht mit Sicherheit nachweisen. Für zerebrovaskuläre Vorerkrankungen dagegen fand sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Gesamtmortalität, wohingegen z.B. Wetmore et al. [69] eine deutliche Verkürzung der Lebenszeit nach Schlaganfall nachweisen konnten. Dies könnte daran liegen, dass ZVE in dieser Arbeit nicht nur als Schlaganfall, sondern auch als TIA bzw. PRIND definiert wurde. Eine weitere Erklärung könnte die Tatsache sein, dass die Mortalität laut Wetmore et al. [69] in den ersten sechs Monaten nach dem Akutereignis am höchsten ist und dann bis zum Ablauf von 48 Monaten kontinuierlich abnimmt. Falls ein Teil der Patienten mit Schlaganfall in der Vorgeschichte diesen bereits mehr als 48 Monate vor Eintritt in die 4D Studie erlitten haben, könnte dies der Grund für die abweichenden Ergebnisse sein.

Auffällig ist auch, dass sich für die zerebrovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall, TIA und PRIND, als auch für die peripheren vaskulären Erkrankungen wie pAVK und Gangrän in einigen Analysen scheinbar „protektive“ Hazard Ratios von unter 1 ergeben. Diese werden jedoch nicht signifikant und/oder beziehen sich auf Subgruppen, für die die Interaktionsanalysen keinen eindeutigen Unterschied nachweisen konnten. Hinzu kommt, dass durch die Stratifizierung des Patientenkollektivs bei einer ohnehin kleinen Zahl an Überlebenden zum Teil Untergruppen mit einer Fallzahl von weniger als zwanzig oder sogar zehn entstehen, so dass es sich bei diesen Ergebnissen auch um Artefakte handeln könnte. In anderen Studien zur Auswirkung von vaskulären Vorerkrankungen auf die Gesamtmortalität zeigt sich meist eine Risikoerhöhung [26, 33, 34, 48, 60-66].

Die Ergebnisse für das Geschlecht waren in zweierlei Hinsicht auffällig. Frauen mit T2DM und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz scheinen ihren Überlebensvorteil zu verlieren. Dies stimmt überein mit der Mehrzahl der Studien in der Literatur, die bei weiblichen Dialysepatienten ebenfalls einen aufgehobenen Überlebensvorteil oder sogar einen Überlebensnachteil zeigen konnten [53, 55-57]. Carrero et al. [55] konnten in einer Kohortenstudie mit 1577 Dialysepatienten zeigen, dass Frauen, die eine Dialysebehandlung beginnen trotz einer niedrigeren Inzidenz an kardiovaskulären Vorerkrankungen das gleiche Mortalitätsrisiko haben wie Männer. Zwar gibt es auch Studien, die zeigen, dass Männer an der Dialyse, wie in der Gesamtpopulation, einen Überlebensnachteil haben [27, 52], diese untersuchen jedoch nicht auf das Vorliegen eines Diabetes, während sich in der Studie von Carrero et al. eine starke Interaktion zwischen dem Geschlecht und einer Diabeteserkrankung nachweisen ließ. So lag das Mortalitätsrisiko bei Frauen mit Diabetes mellitus deutlich höher ist als bei Männern mit Diabetes mellitus. Interessanterweise scheinen Frauen zumindest laut den hier vorliegenden univariablen Daten und Analysen auch seltener eine Spenderniere zu erhalten. Zu diesem Thema ist die Studienlage widersprüchlich. Noordzij et al. und Nyberg et al. kommen zu dem Ergebnis, dass Männer signifikant mehr Spendernieren bekommen [27, 67]. Nyberg et al. führen dies in ihrer Studie auf einen höheren Bedarf zurück. Weng et al. untersuchen ebenfalls Prädiktoren für den Erhalt einer

Spenderniere und kommen zu dem Ergebnis, dass zwar höheres Alter ein Hinderungsgrund ist, das Geschlecht jedoch keine Rolle spielt [70]. Es stellt sich also die Frage, warum Frauen ihren Überlebensvorteil einbüßen und zudem möglicherweise niedrigere Chancen haben, eine Spenderniere zu erhalten. Um Hinweise auf mögliche Ursachen zu erhalten, wurden zusätzliche deskriptive Analysen durchgeführt. Zwar erlaubt deskriptive Statistik allein nicht das Ziehen von Kausalschlüssen, sie kann jedoch wichtige Hinweise auf mögliche Zusammenhänge liefern und so Hypothesen für weitere Studien generieren.

Beim Vergleich der zehn gewählten Parameter zwischen den Geschlechtern zeigte sich ein deutlicher Altersunterschied. Eine mögliche Confounder-Rolle des Alters wurde durch die multivariablen Analysen jedoch ausgeschlossen. Auffällig war außerdem, dass die Frauen in 4D deutlich häufiger pflegebedürftig sind als die Männer. Vergleicht man die Pflegestufe und den Grund für die Pflegebedürftigkeit, zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Eine stärkere Ausprägung der Pflegebedürftigkeit bei den Frauen scheint also keine Ursache für die Angleichung der Überlebensdauer zwischen den Geschlechtern zu sein. Interessant ist jedoch, dass die männlichen Studienteilnehmer deutlich häufiger zuhause durch Verwandte gepflegt werden als die weiblichen. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen des statistischen Bundesamtes für die Gesamtbevölkerung 2013 [71] (siehe Tab. A10). Auch aus einem Genderreport des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend [72, 73] zu diesem Thema, der sich auf Daten des Statistischen Bundesamtes aus 2004 beruft, geht hervor, dass Männer im Verhältnis zu ihrem Anteil an allen Pflegebedürftigen häufiger zuhause versorgt werden, wohingegen Frauen sowohl absolut als auch anteilig gesehen häufiger stationär betreut werden. Es wurden zusätzlich die Wohn- und Lebensverhältnisse alter Menschen untersucht und festgestellt, dass im Alter mehr Männer als Frauen noch mit ihrem Ehepartner zusammenleben, der die Pflege übernehmen könnte. Das heißt, meistens sind es die Ehefrauen, die ihre Ehemänner pflegen. Auch insgesamt sind angehörige Pflegepersonen meist Frauen, entweder Partnerinnen oder Töchter. Das bedeutet, das möglicherweise beide Geschlechter gleich häufig pflegebedürftig

sind, dass dies jedoch in der Statistik nicht deutlich wird, weil die pflegenden Frauen keine Pflegestufe für ihre Männer/Väter beantragen.

Männer und Frauen wurden außerdem hinsichtlich der erfassten Dialyseparameter verglichen. Die Frauen verbrachten signifikant weniger Zeit pro Woche an der Dialyse und hatten ein geringeres Ultrafiltrationsvolumen. Hecking et al. [53] kamen bei ihren Analysen zu dem Ergebnis, dass Männer nicht nur häufiger Hämodialyse bekommen als Frauen, sondern diese auch bereits mit einer höheren verbliebenen GFR beginnen. Es ist jedoch nicht bekannt, ob dies Zeichen einer unterschiedlichen Behandlung der Geschlechter ist oder lediglich den Willen der Patienten widerspiegelt. Inwieweit dies zum verminderten Überlebensvorteil der Frauen beiträgt, ist ebenfalls fraglich.

Es gibt also Hinweise darauf, dass Frauen an der Dialyse, vor allem wenn sie zusätzlich an T2DM leiden, ihren Überlebensvorteil verlieren. Dies scheint jedoch nicht auf eine Interaktion des Faktors Geschlecht mit einem der von uns untersuchten 9 Parameter zurückzuführen zu sein. Die durchgeführten deskriptiven Analysen dagegen ergaben die oben genannten Auffälligkeiten in Bezug auf Pflegebedürftigkeit und Dialyseparameter. Da ein Vergleich zwischen den Geschlechtern nicht das Ad hoc Ziel der 4D Studie war, bleibt unklar, ob diese Ergebnisse nun die tatsächliche Versorgungssituation widerspiegeln oder lediglich auf eine ungleichmäßige Verteilung der untersuchten Parameter zwischen den Geschlechtern in diesem Studienkollektiv zurückzuführen ist. Auf diesem Gebiet besteht weiter Forschungsbedarf. Es gibt in letzter Zeit auffallend mehr Studien zu Geschlechterunterschieden bei Dialysepatienten und die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie hat eine eigene Gender-Datenbank ins Leben gerufen.

Der Einfluss des BMI und des Serumalbuminspiegels auf das Überleben von Dialysepatienten ist Gegenstand zahlreicher Studien. Dass sich ein hohes Albumin positiv auf das Überleben auswirkt, darin stimmt die überwiegende Mehrheit der Studien überein [23, 33, 34]. Die Effekte des Body Mass Index sind jedoch, zumindest wenn dieser sehr hohe Werte annimmt, umstritten. Die hier durchgeführten Berechnungen zeigten für beide Parameter eine längere

Überlebensdauer bei höheren Werten. Deger et al. konnten in ihrer Studie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für einen BMI über 30 nachweisen [37]. Auch Segall et al. kommen zu dem Schluss, dass nur ein mäßig erhöhter BMI von Vorteil ist [34]. Um einen solchen U- oder J-förmigen Zusammenhang zwischen BMI und Überleben auszuschließen, wurde der BMI, wie alle anderen kontinuierlichen Variablen, für die vorliegende Arbeit zunächst in Quartile aufgeteilt. Anschließend wurde mit dem Cox Proportional Hazards Modell eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt und ein annähernd linearer Zusammenhang nachgewiesen (Daten nicht gezeigt). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Konsens darüber herrscht, dass ein hohes Albumin und ein mäßig erhöhter BMI das Mortalitätsrisiko senken. Zu den Effekten eines sehr hohen BMI und dem sogenannten Adipositas-Paradoxon besteht dagegen noch Klärungsbedarf.

Bei den Diabetesparametern zeigt sich vor allem für den HbA1c-Wert ein signifikanter Zusammenhang mit der Gesamtmortalität, und das obwohl Dialyse den Erythrozyten-Turnover erhöht und die Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Medikamenten die Zeit, in der Glykosylierung auftreten kann, verkürzt. Faktoren wie eine reduzierte Insulin-clearance und Veränderungen der Insulinsensitivität können ebenfalls Einfluss auf die Kontrolle des Blutzuckers nehmen. Die Diabetesdauer zeigt sich in keiner der multivariablen Analysen signifikant, obwohl sie zum Beispiel in der Studie von van Diepen et al. [26], in der mittels Backward Selection ein Modell zur Vorhersage des Mortalitätsrisikos bei hämodialysepflichtigen Diabetikern erstellt wurde, sogar einen deutlichen Effekt zeigt. Die Ergebnisse für das HbA1c stehen jedoch in Einklang mit der Mehrzahl anderer Studien, die ebenfalls eine Assoziation mit der Gesamtmortalität im Sinne einer Risikoerhöhung bei erhöhtem HbA1c zeigen konnten [38-43]. Unterschiede zwischen den nach Diabetesdauer aufgeteilten Subgruppen hinsichtlich der Auswirkung verschiedener Parameter auf das Überleben konnten jedoch nicht festgestellt werden. Lediglich einige wenige Studien konnten keinen konsistenten Zusammenhang eines erhöhten HbA1c mit der Mortalität finden [33, 45, 46].

Potentielle Einschränkungen dieser Dissertation ergeben sich aus der Tatsache, dass es sich um eine Post hoc Analyse handelt, die keine sicheren kausalen

Schlüsse zulässt. Darüber hinaus wurden sämtliche Berechnungen mit Baseline-Parametern durchgeführt, die natürlich lediglich eine Momentaufnahme des gesundheitlichen Zustands der Studienteilnehmer darstellen. Eine weitere Schwierigkeit ergab sich daraus, dass sich - trotz einer großen Gesamtzahl an Studienteilnehmern - nach Stratifizierung des Patientenkollektivs in einzelnen Untergruppen weniger als 20 Patienten befanden, was die Validität der Ergebnisse reduzieren und zu Artefakten führen kann. Darüber hinaus kann die relativ große Anzahl an durchgeführten Analysen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten Fehler 1. Art erhöhen.

Die Stärken der Arbeit liegen in der Größe des untersuchten Patientenkollektivs (> 1200), der Tatsache, dass dieses ausschließlich aus Patienten mit Typ 2 Diabetes besteht und einer sehr langen Beobachtungsdauer von durchschnittlich 11,5 Jahren. Es finden sich in der Literatur zahlreiche Studien, die das Überlebensrisiko von Dialysepatienten in Abhängigkeit verschiedener Parameter abzuschätzen versuchen, jedoch keine, die gleichzeitig über eine vergleichbare Beobachtungsdauer und ein ähnlich großes Patientenkollektiv verfügt. Außerdem wurden nur wenige dieser Studien an reinen Diabetikerkollektiven durchgeführt und nicht alle nehmen die Nierentransplantation als konkurrierendes Ereignis auf. Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Arbeit eine große Bandbreite an Diabetes-spezifischen Parametern untersucht, die sowohl Vorerkrankungen und Eigenschaften als auch Laborparameter abdecken und im klinischen Alltag einfach zu erheben sind. Eine weitere Stärke der vorliegenden Studie ist die Stratifizierung des Kollektivs und die Durchführung von Interaktionsanalysen, wodurch Subgruppeneffekte aufgedeckt bzw. ausgeschlossen werden können.

Die Charakterisierung der Langzeitüberlebenden der 4D-Studie und die anschließenden Überlebenszeitanalysen ermöglichen zum einen die Generierung von Hypothesen für zukünftige Studien, zum anderen eine schnelle klinische Einschätzung des Risikoprofils hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes. Das könnte es ÄrztInnen auf lange Sicht ermöglichen, einfacher zu entscheiden, welche potentiellen Risikofaktoren es unbedingt zu verbessern gilt und welche eventuell weniger streng behandelt werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich der durchschnittliche Überlebende der 4D-Studie wie folgt beschreiben: Er oder sie ist jung, hat keine vaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte, bedarf keiner Pflege, sondern kann seine Alltagstätigkeiten selbstständig erledigen und hat einen gut eingestellten HbA1c-Wert sowie gute Reserven in Form eines (mäßig) hohen BMI und eines hohen Serumalbumins.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Mortalitätsrate von Dialysepatienten ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht; im Besonderen bei Patienten, die zugleich an einem Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Dies ist vor allem auf das stark erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. Es gibt zahlreiche Studien, die versuchen, Prädiktoren für das Kurz- und Langzeitüberleben von Dialysepatienten zu ermitteln. Studien, die dasselbe für hämodialysepflichtige Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus versuchen, sind jedoch noch selten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Überlebenden der Deutschen Diabetes Dialyse Studie (4D Studie) zu charakterisieren und Überlebenszeitanalysen durchzuführen, um Hypothesen für zukünftige Studien zu generieren und mögliche Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität zu ermitteln.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe der Daten der 4D-Studie Überlebenszeitanalysen für 1255 hämodialysepflichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus 178 Dialysezentren in Deutschland durchgeführt (mittlere Beobachtungsdauer: 11,5 Jahre). Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Eine Nierentransplantation wurde als konkurrierendes Ereignis betrachtet und entsprechend als zweiter Endpunkt in die Analysen aufgenommen. Mit dem Cox Proportional Hazards Modell wurden Hazard Ratios für zehn ausgewählte Parameter (Alter, Geschlecht, Pflege, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c, und kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre, periphere vaskuläre Vorerkrankungen) sowohl für das gesamte Kollektiv als auch für nach Geschlecht, Alter und Diabetesdauer aufgeteilte Subgruppen berechnet. Anschließend wurden für alle drei Subgruppen Interaktionsanalysen durchgeführt.

Die Überlebenden des gesamten Studienzeitraumes von 11,5 Jahren sind im Durchschnitt jünger und häufiger männlich, haben weniger Vorerkrankungen und sind seltener pflegebedürftig, sind kürzer an Diabetes mellitus erkrankt, das HbA1c ist besser eingestellt und BMI und Serumalbumin liegen höher als bei den Verstorbenen. Pflegebedürftigkeit (HR = 1,199, p = 0,018), ein niedriges Serumalbumin (HR = 0,723, p = 0,002) sowie kardiovaskuläre (HR = 1,423,



$p < 0,001$ ) und periphere vaskuläre Erkrankungen ( $HR = 1,549$ ,  $p < 0,001$ ) erhöhen das Mortalitätsrisiko signifikant. Weibliche Patienten verlieren ihren, in der Gesamtbevölkerung üblichen, Überlebensvorteil ( $HR = 1,019$ ,  $p < 0,79$ ).

Vergleicht man die Geschlechter mittels deskriptiver Statistik, zeigt sich, dass in der 4D-Studienpopulation signifikant weniger Frauen als Männer eine Nierentransplantation erhalten haben (5,0 % bei den Männern, 2,1 % bei den Frauen;  $p = 0,006$ ) und dass sich die Geschlechter auch hinsichtlich Pflegebedürftigkeit (Häufigkeit und Versorgungsart) sowie einiger Dialyseparameter (wöchentliche Dialysedauer, Ultrafiltrationsvolumen) unterscheiden. Ob dies die Situation in der Gesamtpopulation widerspiegelt oder lediglich auf eine ungleichmäßige Verteilung zwischen Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen zurückzuführen ist, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden.

Teilt man das Kollektiv weiter auf, zeigen sich zwar zum Teil deutliche Abweichungen in den Hazard Ratios der verschiedenen Subgruppen, doch zusätzlich durchgeführten Interaktionsanalysen konnten jedoch keine eindeutig signifikanten Unterschiede nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich der durchschnittliche Überlebende der 4D-Studie wie folgt beschreiben: Er oder sie ist jung, hat keine vaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte, bedarf keiner Pflege, sondern kann seine Alltagstätigkeiten selbstständig erledigen und hat einen gut eingestellten HbA1c-Wert sowie gute Reserven in Form eines (mäßig) hohen BMI und eines hohen Serumalbumins.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Liyanage, T., et al., *Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review*. Lancet, 2015. **385**(9981): p. 1975-82.
2. Chatterjee, S., K. Khunti, and M.J. Davies, *Type 2 diabetes*. Lancet, 2017.
3. ERA-EDTA, *ERA-EDTA Registry Annual Report 2013*. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. Amsterdam, The Netherlands: 2015.
4. Arastéh, K., H.-W. Baenkler, and C. Bieber, *Duale Reihe - Innere Medizin. 3. Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2001, 2013: p. 683-684.
5. Arastéh, K., H.-W. Baenkler, and C. Bieber, *Duale Reihe - Innere Medizin. 3. Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2001, 2013: p. 902-903.
6. DGfN, *Nierenerkrankung bei Blutzuckerkrankheit: Diabetische Nephropathie*. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, 2014: p. <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/diabetes-und-niere.html> (Zugriff 13.09.2015).
7. Akchurin, O.M. and F. Kaskel, *Update on inflammation in chronic kidney disease*. Blood Purif, 2015. **39**(1-3): p. 84-92.
8. Wanner, C., et al., *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med, 2005. **353**(3): p. 238-48.
9. Strandberg, T.E., et al., *Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet, 2004. **364**(9436): p. 771-7.
10. Iseki, K., et al., *Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients*. Kidney Int, 2002. **61**(5): p. 1887-93.
11. Armitage, J. and L. Bowman, *Cardiovascular outcomes among participants with diabetes in the recent large statin trials*. Curr Opin Lipidol, 2004. **15**(4): p. 439-46.
12. Cheung, B.M., et al., *Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes*. Br J Clin Pharmacol, 2004. **57**(5): p. 640-51.
13. Colhoun, H.M., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9435): p. 685-96.
14. Seliger, S.L., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients*. Kidney Int, 2002. **61**(1): p. 297-304.
15. Wanner, C., et al., *Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics*. Kidney Blood Press Res, 2004. **27**(4): p. 259-66.
16. Sever, P.S., et al., *The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure*. Eur Heart J, 2008. **29**(4): p. 499-508.
17. Bulbulia, R., et al., *Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial*. Lancet, 2011. **378**(9808): p. 2013-20.
18. Ford, I., et al., *Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study*. N Engl J Med, 2007. **357**(15): p. 1477-86.

19. Holdaas, H., et al., *Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study*. Am J Transplant, 2005. **5**(12): p. 2929-36.
20. LIPID, Study Group. *Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up*. Lancet, 2002. **359**(9315): p. 1379-87.
21. Chantrel, F., et al., *Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(1): p. 129-36.
22. Detsky, A.S., et al., *What is subjective global assessment of nutritional status?* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1987. **11**(1): p. 8-13.
23. Kalantar-Zadeh, K., et al., *A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(6): p. 1251-63.
24. Rambod, M., et al., *Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(2): p. 298-309.
25. Janardhan, V., et al., *Prediction of Malnutrition Using Modified Subjective Global Assessment-dialysis Malnutrition Score in Patients on Hemodialysis*. Indian J Pharm Sci, 2011. **73**(1): p. 38-45.
26. van Diepen, M., et al., *Predicting mortality in patients with diabetes starting dialysis*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e89744.
27. Noordzij, M., et al., *When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology?* Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(11): p. 2670-7.
28. Jansen, M.A., et al., *Renal function and nutritional status at the start of chronic dialysis treatment*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(1): p. 157-63.
29. Yeun, J.Y., et al., *C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(3): p. 469-76.
30. Zoccali, C., et al., *Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients*. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens, 2000. **18**(9): p. 1207-13.
31. Carrero, J.J., et al., *Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)*. J Ren Nutr, 2013. **23**(2): p. 77-90.
32. Fouque, D., et al., *A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease*. Kidney Int, 2008. **73**(4): p. 391-8.
33. Freedman, B.I., et al., *Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(7): p. 1635-43.
34. Segall, L., et al., *Protein-energy wasting, as well as overweight and obesity, is a long-term risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients*. Int Urol Nephrol, 2014. **46**(3): p. 615-21.
35. Leal, V.O., et al., *Is a body mass index of 23 kg/m(2) a reliable marker of protein-energy wasting in hemodialysis patients?* Nutrition, 2012. **28**(10): p. 973-7.
36. Araujo, I.C., et al., *Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients*. J Ren Nutr, 2006. **16**(1): p. 27-35.
37. Deger, S.M., et al., *Obesity, diabetes and survival in maintenance hemodialysis patients*. Ren Fail, 2014. **36**(4): p. 546-51.
38. Park, J.I., et al., *Glycemic Control and Mortality in Diabetic Patients Undergoing Dialysis Focusing on the Effects of Age and Dialysis Type: A Prospective Cohort Study in Korea*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0136085.
39. Li, X., et al., *HbA1c and survival in maintenance hemodialysis patients with diabetes in Han Chinese population*. Int Urol Nephrol, 2014. **46**(11): p. 2207-14.

40. Ishimura, E., et al., *Glycemic control and survival of diabetic hemodialysis patients--importance of lower hemoglobin A1C levels*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009. **83**(3): p. 320-6.
41. Peng, F., et al., *The Effect of Glycated Hemoglobin and Albumin-Corrected Glycated Serum Protein on Mortality in Diabetic Patients Receiving Continuous Peritoneal Dialysis*. *Perit Dial Int*, 2014.
42. Adler, A., et al., *Association between glycemia and mortality in diabetic individuals on renal replacement therapy in the U.K.* *Diabetes Care*, 2014. **37**(5): p. 1304-11.
43. Oomichi, T., et al., *Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study*. *Diabetes Care*, 2006. **29**(7): p. 1496-500.
44. Kim, Y., et al., *Correlates of low hemoglobin A1c in maintenance hemodialysis patients*. *Int Urol Nephrol*, 2013. **45**(4): p. 1079-90.
45. Williams, M.E., et al., *Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(9): p. 1595-601.
46. Okada, T., et al., *Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease*. *Intern Med*, 2007. **46**(12): p. 807-14.
47. Catalano, C., M. Postorino, and C. Marino, *The impact of diabetes on patients' survival in dialysis patients with non-diabetic renal disease and in patients who develop diabetes during chronic dialysis*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11**(6): p. 1124-8.
48. Jassal, S.V., J.F. Douglas, and R.W. Stout, *Prognostic markers in older patients starting renal replacement therapy*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11**(6): p. 1052-7.
49. Ifudu, O., et al., *Predictive value of functional status for mortality in patients on maintenance hemodialysis*. *Am J Nephrol*, 1998. **18**(2): p. 109-16.
50. Dimkovic, N., et al., *Achievement of guideline targets in elderly patients on hemodialysis: a multicenter study*. *Int Urol Nephrol*, 2015. **47**(9): p. 1555-63.
51. McClellan, W.M., et al., *Functional status and quality of life: predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease*. *J Clin Epidemiol*, 1991. **44**(1): p. 83-9.
52. Bloembergen, W.E., et al., *Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences*. *J Am Soc Nephrol*, 1994. **5**(5): p. 1231-42.
53. Hecking, M., et al., *Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. *PLoS Med*, 2014. **11**(10): p. e1001750.
54. Carrero, J.J., et al., *Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. **6**(7): p. 1722-30.
55. Carrero, J.J., et al., *Sex differences in the impact of diabetes on mortality in chronic dialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. **26**(1): p. 270-6.
56. Villar, E., S.H. Chang, and S.P. McDonald, *Incidence, treatments, outcomes, and sex effect on survival in patients with end-stage renal disease by diabetes status in Australia and New Zealand (1991 2005)*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(12): p. 3070-6.
57. Joss, N., et al., *Vascular disease and survival in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2002(2).
58. de Jager, D.J., et al., *Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis*. *JAMA*, 2009. **302**(16): p. 1782-9.
59. System, U.R.D., *USRDS 1995 Annual Report*. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995.

60. Schiller, A., et al., *Vitamin D deficiency--prognostic marker or mortality risk factor in end stage renal disease patients with diabetes mellitus treated with hemodialysis--a prospective multicenter study*. PLoS One, 2015. **10**(5): p. e0126586.
61. Rajagopalan, S., et al., *Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. Circulation, 2006. **114**(18): p. 1914-22.
62. Al-Thani, H., et al., *Implications of foot ulceration in hemodialysis patients: a 5-year observational study*. J Diabetes Res, 2014. **2014**: p. 945075.
63. Otani, Y., et al., *Effects of the ankle-brachial blood pressure index and skin perfusion pressure on mortality in hemodialysis patients*. Intern Med, 2013. **52**(21): p. 2417-21.
64. Otsubo, S., et al., *Association of peripheral artery disease and long-term mortality in hemodialysis patients*. Int Urol Nephrol, 2012. **44**(2): p. 569-73.
65. Orimoto, Y., et al., *The prognosis of patients on hemodialysis with foot lesions*. J Vasc Surg, 2013. **58**(5): p. 1291-9.
66. de Mutsert, R., et al., *Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(9): p. 2957-64.
67. Nyberg, G., I. Blohme, and G. Norden, *Gender differences in a kidney transplant population*. Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(3): p. 559-63.
68. Lagakos, S.W., *The challenge of subgroup analyses--reporting without distorting*. N Engl J Med, 2006. **354**(16): p. 1667-9.
69. Wetmore, J.B., et al., *Relationship between stroke and mortality in dialysis patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2015. **10**(1): p. 80-9.
70. Weng, F.L., et al., *Barriers to living donor kidney transplantation among black or older transplant candidates*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(12): p. 2338-47.
71. DESTATIS, *Pflegebedürftige nach Versorgungsart, Geschlecht und Pflegestufe 2013*. Statistisches Bundesamt.  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Pflege/Tabellen/PflegebeduerftigePflegestufe.html>(Zugriff: 23.09.2015 12:57).
72. BMFSFJ, *Gender Datenreport: Lebensformen von Frauen und Männern im Alter*. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend.  
<http://www.bmfsfj.de/doku/Publikationen/genderreport/4-Familien-und-lebensformen-von-frauen-und-maennern/4-8-lebensformen-von-frauen-und-maennern-im-alter.html>(Zugriff: 23.09.2015 13:01).
73. BMFSFJ, *Gender Datenreport: Soziale Pflegeversicherung*. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend.  
<http://www.bmfsfj.de/doku/Publikationen/genderreport/7-Soziale-sicherung/7-7-Frauen-und-maenner-in-der-kranken-und-in-der-pflegeversicherung/7-7-2-soziale-pflegeversicherung.html>(Zugriff: 23.09.2015 13:05).

## ANHANG

Tabelle A1: Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand kategorialer Baselineparameter (Aufteilung nach Überleben).

	Überlebende (n = 103)	Verstorbene (n = 1132)	p-Wert	Abweichendes n [Überlebende/ Gestorbene]
Geschlecht [%männlich]	68,00%	52,90%	0,003 *	
Randomisierte Behandlung [% Atorvastatin]	50,50%	49,40%	0,830	
Ischämiezeichen [%ja]	15,50%	32,20%	< 0,001 *	
Myokardinfarkt (MI) [%ja]	4,90%	18,80%	< 0,001 *	
PTCA [%ja]	5,80%	6,20%	0,885	
Schlaganfall/TIA [%ja]	14,60%	18,10%	0,368	
Koronarbypassoperation (CABG) [%ja]	5,80%	8,30%	0,377	
Koronare Herzkrankheit (KHK) [%ja]	15,50%	21,60%	0,151	
CABG oder PTCA [%ja]	10,70%	13,20%	0,483	
Mi, CABG, PTCA [%ja]	12,60%	24,00%	0,009 *	
MI, CABG, PTCA, KHK [%ja]	17,50%	30,50%	0,006 *	
Instabile Angina pectoris [%ja]	1,90%	2,10%	1,000 **	
Bluthochdruck [%ja]	86,40%	89,00%	0,433	
Herzinsuffizienz [%ja]	16,50%	37,50%	< 0,001 *	
Herzklappendefekt [%ja]	4,90%	7,70%	0,295	
Herzrhythmusstörungen [%ja]	4,90%	20,40%	< 0,001 *	
Periphere vaskuläre Erkrankung [%ja]	26,20%	46,30%	< 0,001 *	
Anderere kardiovaskuläre Erkrankung [%ja]	22,30%	36,20%	0,005 *	103/1131

	<b>Überlebende (n = 103)</b>	<b>Verstorbene (n = 1132)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Abweichendes n [Überlebende/ Gestorbene]</b>
Einnahme von Statinen in der Vorgeschichte [% ja]	34,00%	17,80%	< 0,001*	
Dialyseverfahren [% Hämodialyse]	97,10%	92,10%	0,067	
Nikotinabusus [% Raucher/Ex-Raucher]	43,70%	40,40%	0,512	
Retinopathie [% ja]	64,10%	71,80%	0,097	
Blindheit linkes Auge [% ja]	7,10%	6,70%	0,880	98/1112
Blindheit rechtes Auge [% ja]	6,10%	5,90%	0,914	98/1110
Nephrotisches Syndrom [% ja]	33,00%	31,50%	0,752	103/1127
Polyneuropathie [% ja]	53,40%	60,40%	0,164	
Diabetische Gangrän [% ja]	6,80%	14,90%	0,024*	
EKG - Sinusrhythmus [% ja]	98,00%	87,80%	0,002*	102/1131
EKG - AV-Block Grad 1-3 [% ja]	10,80%	6,90%	0,146	102/1131
EKG - Linkstyp [% ja]	58,80%	63,60%	0,341	102/1131
EKG - Indifferenz-/Steiltyp [% ja]	35,30%	27,90%	0,115	102/1131
EKG - Rechtstyp [% ja]	2,90%	3,10%	1,000**	102/1131
EKG - kompletter Rechts-/Linksschenkelblock [% ja]	8,80%	8,80%	0,981	102/1131
EKG - linksventrikuläre Hypertrophie [% ja]	7,80%	13,00%	0,133	102/1131
EKG - Repolarisationsstörung rechts/links [% ja]	45,10%	64,40%	< 0,001*	102/1131
EKG - Infarktzeichen [% ja]	11,80%	14,40%	0,463	102/1131

	<b>Überlebende (n = 103)</b>	<b>Verstorbene (n = 1132)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Abweichendes n [Überlebende/ Gestorbene]</b>
EKG - Vorhofflattern/-flimmern [% ja]	1,00%	10,20%	0,002*	102/1131
EKG - kompletter Rechtsschenkelblock [% ja]	8,70%	6,30%	0,330	
EKG - kompletter Linksschenkelblock [% ja]	0,00%	2,50%	0,162**	
EKG - AV-Block Grad 2-3 [% ja]	0,00%	0,10%	1,000**	
ACE-Hemmer (inkl. Kombinationspräparate) [% ja]	44,70%	48,10%	0,509	
β-Blocker (inkl. Kombinationspräparate) [% ja]	50,50%	36,60%	0,005*	
Diuretika [% ja]	83,50%	79,60%	0,344	
Gerinnungshemmer [% ja]	44,70%	52,30%	0,138	
Vitamin D und Multivitamine [% ja]	52,40%	51,00%	0,777	
AT-2-Rezeptor-Antagonisten [% ja]	19,40%	11,40%	0,017*	
Calcium-Antagonisten [% ja]	40,80%	40,70%	0,992	
Phosphatbinder [% ja]	78,60%	76,70%	0,651	
Herzglykoside [% ja]	11,70%	19,20%	0,060	
Nitrate [% ja]	12,60%	22,30%	0,021*	
Pflegebedürftigkeit [% ja]	8,70%	24,60%	0,001**	

Angabe der Daten als relative Häufigkeit in %. Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht (\*p ≤ 0,05; \*\*Exakter Test nach Fisher).



Tabelle A2: Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand kontinuierlicher Baselineparameter (Aufteilung nach Überleben).

	Überlebende [MW ± SD] (n = 103)	Verstorbene [MW ± SD] (n = 1132)	p-Wert	abweichendes n [Überlebende/ Gestorbene]
Alter [Jahre]	59,27±8,848	66,29±7,979	< 0,001*	
Diabetesdauer [Jahre]	16,32±8,248	18,31±8,868	0,034*	96/1046
Dialysedauer [Monate]	7,19±5,711	8,31±6,921	0,064	
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	29,03±4,999	27,41±4,796	0,001*	
Systolischer Blutdruck (SBP) [mmHg]	144,3±21,382	145,68±22,114	0,544	
Diastolischer Blutdruck (DBP) [mmHg]	76±10,116	75,76±11,076	0,829	
Gesamtcholesterin [mg/dl]	213,84±38,23	219,45±42,808	0,200	
LDL-Cholesterin [mg/dl]	120,64±31,227	125,87±29,699	0,089	
HDL-Cholesterin [mg/dl]	36,03±12,738	36,22±13,259	0,886	
Triglyzeride [mg/dl]	259,33±143,106	263,47±166,608	0,807	
Hämoglobin [g/dl]	11,06±1,434	10,89±1,342	0,209	
HbA1c [%]	6,38±1,246	6,76±1,264	0,004*	
Albumin [g/dl]	3,87±0,294	3,81±0,304	0,072	
Calcium [mmol/l]	2,3±0,205	2,3±0,219	0,826	
Phosphat [mg/dl]	5,8±1,265	6,05±1,639	0,064	
Gewicht [kg]	83,68±14,724	76,66±14,772	< 0,001*	102/1126
Größe [cm]	169,81±8,619	167,2±8,88	0,004*	103/1123

	<b>Überlebende [MW ± SD] (n = 103)</b>	<b>Verstorbene [MW ± SD] (n = 1132)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>abweichendes n [Überlebende/ Verstorbene]</b>
Blutdruckamplitude (SBP-DBP) [mmHg]	68,3±17,097	69,92±18,901	0,401	
Ultrafiltrationsvolumen [kg]	2,19±1,266	2,27±1,198	0,507	103/1130
Wöchentliche Dialysedauer [Stunden]	12,9±2,168	12,28±1,894	0,002*	
Alkalische Phosphatase [u/l]	113,61±46,749	126,22±62,418	0,046*	
Alpha-LP [%]	17,33±6,591	17,13±6,762	0,772	
Beta-LP [%]	56,3±9,291	57,61±8,792	0,152	
Blut-Harnstoff-Stickstoff [mg/dl]	145,49±37,887	142,62±36,151	0,444	
Creatinkinase [u/l]	88,12±69,449	67,15±56,759	< 0,001*	
Erythrozyten [10 <sup>6</sup> /μl]	3,59±0,54	3,57±0,478	0,649	103/1131
Homogenes HDL-Chol. [mg/dl]	41,76±11,409	41,47±11,277	0,807	
Hämatokrit [%]	34,89±4,641	34,78±4,459	0,801	103/1131
Serumkreatinin [mg/dl]	7,37±2,082	6,87±2,298	0,033*	
Friedewald LDL-Chol. [mg/dl] <sup>2</sup>	120,90 (99,60-145,10)	124,70 (105,30-148,20)	0,252	95/1055
Leukozyten [10 <sup>3</sup> /μl]	7,43±2,078	8,19±2,461	0,003*	103/1131
Mean corpuscular hemoglobin (MCH) [pg]	30,94±2,078	30,6±1,963	0,092	103/1131
Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) [g/dl]	31,74±1,5	31,37±1,681	0,029*	103/1131
Mean corpuscular volume (MCV) [fl]	97,64±7,933	97,73±7,108	0,908	103/1131

	<b>Überlebende [MW ± SD] (n = 103)</b>	<b>Verstorbene [MW ± SD] (n = 1132)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>abweichendes n [Überlebende/ Verstorbene]</b>
Prä-beta-LP [%]	26,57±11,493	25,38±11,89	0,327	
VLDL-Cholesterin [mg/dl]	57,37±31,009	57,5±33,879	0,971	
SGOT [U/l]	15,15±7,721	13,91±10,561	0,245	
SGPT [U/l]	19,15±13,85	16,2±10,784	0,037*	
Gesamtblirubin [mg/dl]	0,41±0,121	0,41±0,154	0,586	
Thrombozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	251,48±70,922	257,4±81,969	0,425	103/1131
Glucose [mg/dl]	133,66±57,146	158,56±64,579	< 0,001*	98/1029
Adiponektin [mg/l]	13,65±6,867	16,51±10,049	< 0,001*	102/1127
Beta-Crosslaps [ng/ml]	1,09±0,66	1,16±0,649	0,316	102/1127
Pro BNP [pg/ml] <sup>2</sup>	1524,00 (746,75-3702,00)	3634,00 (1532,00-10003,00)	< 0,001*	102/1127
Freies T3 (Trijodidthyronin) [pmol/l]	4,06±0,875	3,79±1,021	0,009*	101/1115
Heparin induzierte Thrombozytopenie [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	0,32±0,159	0,33±0,258	0,604	101/1115
Osteocalcin [ $\mu\text{g/l}$ ] <sup>2</sup>	70,01 (36,49-145,08)	73,73 (44,47-139,63)	0,392	102/1126
PAF-AH [U/l]	525,96±136,25	545,45±149,868	0,206	102/1127
Parathormon [pg/ml] <sup>2</sup>	67,62 (33,09-138,08)	70,18 (35,91-127,40)	0,867	102/1126
CRP [mg/l] <sup>2</sup>	3,75 (1,88-11,75)	5,10 (2,40-12,70)	0,069	102/1127
Troponin T quantitativ [ng/ml] <sup>2</sup>	0,04 (0,02-0,07)	0,06 (0,03-0,10)	< 0,001*	102/1127

	Überlebende [MW ± SD] (n = 103)	Verstorbene [MW ± SD] (n = 1132)	p-Wert	abweichendes n [Überlebende/ Verstorbene]
ADMA [ $\mu\text{mol/l}$ ]	0,85±0,136	0,87±0,158	0,191	103/1122
H-Arginin [ $\mu\text{mol/l}$ ]	1,38±0,571	1,15±0,479	< 0,001*	103/1121
SDMA [ $\mu\text{mol/l}$ ]	2,56±0,744	2,56±0,816	0,983	103/1122
Osteoprotegerin [ $\mu\text{mol/l}$ ]	9,13±3,665	11,57±4,808	< 0,001*	91/951
Fetuin [ $\text{ng/ml}$ ]	37,07±9,967	34,67±12,156	0,072	89/933
EKG - Herzfrequenz [1/min]	77,34±14,46	79,12±15,443	0,265	101/1099
EKG - Herzfrequenz [1/min] bei Sinusrhythmus	77,34±14,533	78,22±14,331	0,557	100/993
EKG - Herzfrequenz [1/min] bei Vorhofflimmern	77	88,55±21,571	0,596	1/95
EKG - Herzfrequenz [1/min] bei Vorhofflattern <sup>1</sup>		78,45±22,686		0/11
Apo AI [ $\text{mg/dl}$ ]	128,69±24,64	126,08±23,62 <sup>5</sup>	0,285	103/1128
Apo AII [ $\text{mg/dl}$ ]	30,08±5,911	28,04±5,725	0,001*	103/1128
Apo B [ $\text{mg/dl}$ ]	107,01±28,089	109,9±29,677	0,343	103/1128
Apo CII [ $\text{mg/dl}$ ]	6,62±3,242	6,3±2,998	0,306	103/1128
Apo E [ $\text{mg/dl}$ ]	11,56±3,613	11,85±4,052	0,477	103/1128
Apo CIII [ $\text{mg/dl}$ ]	20,85±9,244	20,35±9,49	0,602	103/1128

Angabe der Daten als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Unterschiede zwischen den Überlebenden und Verstorbenen wurden mittels t-Test untersucht (\*p ≤ 0,05; <sup>1</sup>Keine Angabe in der Gruppe der Überlebenden; <sup>2</sup>Median (IQR: Q25-Q75) statt [MW±SD] und Mann-Whitney-U-Test statt t-Test)

**Tabelle A3: Uni- und multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.**

	Univariabel		Multivariabel	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Alter [Jahre]	1,038 (1,030 - 1,046)	< 0,001*	1,031 (1,022 - 1,040)	< 0,001*
Geschlecht**	1,133 (1,007 - 1,275)	0,038*	1,019 (0,890 - 1,165)	0,789
Pflegebedürftigkeit	1,470 (1,282 - 1,684)	< 0,001*	1,199 (1,031 - 1,394)	0,018*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,965 (0,953 - 0,978)	< 0,001*	0,977 (0,964 - 0,992)	0,002*
Albumin [g/dl]	0,644 (0,532 - 0,781)	< 0,001*	0,723 (0,589 - 0,887)	0,002*
Diabetesdauer [Jahre]	1,011 (1,003 - 1,018)	0,004*	0,998 (0,991 - 1,006)	0,685
HbA1c [%]	1,075 (1,028 - 1,124)	0,002*	1,084 (1,032 - 1,139)	0,001*
KVE	1,633 (1,445 - 1,845)	< 0,001*	1,423 (1,249 - 1,621)	< 0,001*
ZVE	1,077 (0,925 - 1,254)	0,341	0,858 (0,729 - 1,009)	0,063
PVE	1,610 (1,430 - 1,814)	< 0,001*	1,549 (1,364 - 1,759)	< 0,001*

Angegeben als Hazard Ratios inkl. 95 % Konfidenzintervall und p-Wert in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c sowie kardio- (KVE), zerebro- (ZVE) und peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\*p ≤ 0,05, \*\*Referenz: männliches Geschlecht).

Tabelle A4: Stratifizierung nach Alter - univariable Analyse des Mortalitätsrisikos von hämodialysepflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.

	Alter < 66 Jahre (n = 586)		Alter ≥ 66 Jahre (n = 669)	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Geschlecht**	1,045 (0,866 - 1,261)	0,646	0,986 (0,842 - 1,154)	0,859
Pflegebedürftigkeit	1,737 (1,391 - 2,169)	< 0,001*	1,161 (0,976 - 1,381)	0,092
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,985 (0,967 - 1,003)	0,104	0,960 (0,941 - 0,979)	< 0,001*
Albumin [g/dl]	0,830 (0,625 - 1,102)	0,198	0,522 (0,395 - 0,691)	< 0,001*
Diabetesdauer [Jahre]	1,014 (1,003 - 1,025)	0,016*	1,003 (0,994 - 1,012)	0,560
HbA1c [%]	1,134 (1,064 - 1,208)	< 0,001*	1,033 (0,969 - 1,101)	0,326
KVE	1,692 (1,410 - 2,031)	< 0,001*	1,416 (1,200 - 1,671)	< 0,001*
ZVE	1,340 (1,071 - 1,677)	0,011*	0,887 (0,721 - 1,093)	0,260
PVE	1,689 (1,409 - 2,025)	< 0,001*	1,562 (1,334 - 1,829)	< 0,001*

Angegeben als Hazard Ratios inkl. 95 % Konfidenzintervall und p-Wert in Abhängigkeit von Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c sowie kardio- (KVE), zerebro- (ZVE) und peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\*p ≤ 0,05, \*\*Referenz: männliches Geschlecht).

Tabelle A5: Stratifizierung nach Alter - multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.

	Alter < 66 Jahre (n = 586)		Alter ≥ 66 Jahre (n = 669)	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Geschlecht**	1,188 (0,965 - 1,462)	0,104	1,020 (0,857 - 1,215)	0,822
Pflegebedürftigkeit	1,380 (1,078 - 1,766)	0,011*	1,060 (0,872 - 1,289)	0,557
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,989 (0,969 - 1,008)	0,255	0,959 (0,939 - 0,979)	< 0,001*
Albumin [g/dl]	0,917 (0,687 - 1,223)	0,555	0,572 (0,425 - 0,770)	< 0,001*
Diabetesdauer [Jahre]	1,002 (0,990 - 1,014)	0,784	1,001 (0,991 - 1,011)	0,893
HbA1c [%]	1,118 (1,043 - 1,198)	0,002*	1,030 (0,960 - 1,105)	0,407
KVE	1,504 (1,237 - 1,828)	< 0,001*	1,347 (1,127 - 1,609)	0,001*
ZVE	1,083 (0,851 - 1,379)	0,518	0,793 (0,635 - 0,991)	0,042
PVE	1,580 (1,304 - 1,915)	< 0,001*	1,551 (1,307 - 1,840)	< 0,001*

Angegeben als Hazard Ratios inkl. 95 % Konfidenzintervall und p-Wert) in Abhängigkeit von Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c sowie kardio- (KVE), zerebro- (ZVE) und peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\*p ≤ 0,05, \*\*Referenz: männliches Geschlecht).

**Tabelle A6: Stratifizierung nach Diabetesdauer - univariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.**

	Diabetesdauer < 18,17 Jahre (n = 581)		Diabetesdauer ≥ 18,17 Jahre (n = 578)	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter [Jahre]	1,043 (1,032 - 1,055)	< 0,001*	1,026 (1,014 - 1,039)	< 0,001*
Geschlecht**	1,238 (1,035 - 1,480)	0,019*	1,023 (0,862 - 1,215)	0,793
Pflegebedürftigkeit	1,614 (1,295 - 2,013)	< 0,001*	1,255 (1,037 - 1,519)	0,02*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,960 (0,942 - 0,978)	< 0,001*	0,979 (0,959 - 0,999)	0,038*
Albumin [g/dl]	0,698 (0,507 - 0,960)	0,027*	0,623 (0,483 - 0,804)	< 0,001*
HbA1c [%]	1,090 (1,015 - 1,171)	0,018*	1,024 (0,959 - 1,094)	0,479
KVE	1,756 (1,465 - 2,105)	< 0,001*	1,480 (1,237 - 1,770)	< 0,001*
ZVE	1,047 (0,842 - 1,303)	0,678	1,048 (0,833 - 1,319)	0,687
PVE	1,593 (1,334 - 1,902)	< 0,001*	1,623 (1,364 - 1,932)	< 0,001*

Angegeben als Hazard Ratios inkl. 95 % Konfidenzintervall und p-Wert in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, HbA1c sowie kardio- (KVE), zerebro- (ZVE) und peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\*p ≤ 0,05, \*\*Referenz: männliches Geschlecht).



**Tabelle A7: Stratifizierung nach Diabetesdauer - multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.**

	Diabetesdauer < 18,17 Jahre (n = 581)		Diabetesdauer ≥ 18,17 Jahre (n = 578)	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter [Jahre]	1,032 (1,020 - 1,044)	< 0,001*	1,030 (1,016 - 1,044)	< 0,001*
Geschlecht**	0,876 (0,721 - 1,066)	0,186	0,948 (0,786 - 1,145)	0,582
Pflegebedürftigkeit	1,315 (1,046 - 1,654)	0,019*	1,109 (0,909 - 1,354)	0,308
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,971 (0,952 - 0,990)	0,003*	0,985 (0,964 - 1,006)	0,147
Albumin [g/dl]	0,933 (0,670 - 1,300)	0,684	0,645 (0,498 - 0,835)	0,001*
HbA1c [%]	1,084 (1,010 - 1,165)	0,026*	1,082 (1,010 - 1,159)	0,025*
KVE	1,598 (1,328 - 1,923)	< 0,001*	1,310 (1,087 - 1,579)	0,005*
ZVE	1,126 (0,899 - 1,408)	0,301	0,823 (0,648 - 1,045)	0,110
PVE	0,686 (0,573 - 0,822)	< 0,001*	1,618 (1,348 - 1,942)	< 0,001*

Angegeben als Hazard Ratios inkl. 95 % Konfidenzintervall und p-Wert in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, HbA1c sowie kardio- (KVE), zerebro- (ZVE) und peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\*p ≤ 0,05, \*\*Referenz: männliches Geschlecht).

**Tabelle A8: Stratifizierung nach Geschlecht- univariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.**

	Frauen (n = 578)		Männer (n = 677)	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter [Jahre]	1,031 (1,019 - 1,043)	< 0,001*	1,045 (1,034 - 1,056)	< 0,001*
Pflegebedürftigkeit	1,583 (1,314 - 1,908)	<0,001*	1,331 (1,086 - 1,632)	0,006*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,964 (0,947 - 0,980)	< 0,001*	0,960 (0,941 - 0,980)	< 0,001*
Albumin [g/dl]	0,603 (0,440 - 0,826)	0,002*	0,693 (0,539 - 0,891)	0,004*
Diabetesdauer [Jahre]	1,002 (0,992 - 1,013)	0,664	1,015 (1,005 - 1,025)	0,003*
HbA1c [%]	1,037 (0,973 - 1,106)	0,264	1,102 (1,034 - 1,175)	0,003*
KVE	1,631 (1,366 - 1,949)	< 0,001*	1,636 (1,382 - 1,936)	< 0,001*
ZVE	1,195 (0,959 - 1,490)	0,113	1,002 (0,811 - 1,238)	0,983
PVE	1,575 (1,320 - 1,879)	< 0,001*	1,735 (1,470 - 2,048)	< 0,001*

Angegeben als Hazard Ratios inkl. 95 % Konfidenzintervall und p-Wert in Abhängigkeit von Alter, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c sowie kardio- (KVE), zerebro- (ZVE) und peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\*p≤0,05).

**Tabelle A9: Stratifizierung nach Geschlecht - multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos hämodialysepflichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.**

	Frauen (n = 578)		Männer (n = 677)	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter [Jahre]	1,018 (1,003 - 1,032)	0,014*	1,039 (1,028 - 1,051)	< 0,001*
Pflegebedürftigkeit	1,257 (1,014 - 1,558)	0,037*	1,158 (0,932 - 1,439)	0,184
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,972 (0,954 - 0,991)	0,004*	0,977 (0,955 - 1,000)	0,052
Albumin [g/dl]	0,671 (0,477 - 0,945)	0,022*	0,764 (0,586 - 0,996)	0,046*
Diabetesdauer [Jahre]	0,996 (0,984 - 1,007)	0,452	0,999 (0,989 - 1,010)	0,871
HbA1c [%]	1,043 (0,972 - 1,120)	0,244	1,127 (1,051 - 1,208)	0,001*
KVE	1,370 (1,125 - 1,668)	0,002*	1,485 (1,244 - 1,772)	< 0,001*
ZVE	0,907 (0,711 - 1,156)	0,429	0,858 (0,687 - 1,071)	0,176
PVE	1,403 (1,161 - 1,696)	< 0,001*	1,689 (1,416 - 2,016)	< 0,001*

Angegeben als Hazard Ratios inkl. 95 % Konfidenzintervall und p-Wert in Abhängigkeit von Alter, Pflegebedürftigkeit, Body Mass Index, Albumin, Diabetesdauer, HbA1c sowie kardio- (KVE), zerebro- (ZVE) und peripheren vaskulären (PVE) Vorerkrankungen (\*p ≤ 0,05).

**Tabelle A10: Anzahl der Pflegebedürftigen in Deutschland 2013, aufgeteilt nach Geschlecht, Pflegestufe und Versorgungsart [71].**

Pflege	Pflegebedürftige		Pflegestufe			Bisher ohne Zuordnung	Anteil an Pflegebedürftigen insgesamt
	insgesamt	darunter weiblich	I	II	III <sup>1</sup>		
	Anzahl	%					
Insgesamt	2 860 293	64,0	57,2	31,1	11,3	0,3	100,0
Pflegebedürftige zu Hause versorgt	2 076 877	61,1	64,2	27,9	7,9	-	72,6
davon							
allein durch Angehörige <sup>2</sup>	1 384 604	58,3	66,7	26,4	6,9	-	48,4
zusammen mit/durch ambulante(n) Pflegedienste(n)	692 273	66,7	59,1	31,1	9,8	-	24,2
Pflegebedürftige vollstationär in Heimen	783 416	71,8	38,8	39,6	20,5	1,1	27,4

<sup>1</sup> Einschließlich Härtefälle.

<sup>2</sup> Entspricht den Empfängern/Empfängerinnen von ausschließlich Pflegegeld nach § 37 SGB XI.

Empfänger/-innen von Kombinationsleistungen nach § 38 SGB XI sind dagegen in den ambulanten Pflegediensten enthalten.

- = Nichts vorhanden.

## **DANKSAGUNG**

Ich hatte das große Glück eine Dissertation erstellen zu dürfen, die zum einen mehrere meiner Interessen vereint (Nephrologie, Endokrinologie, Mathematik) und zum anderen auf eine hervorragend durchgeführte Studie aufbauen konnte. Deshalb möchte ich an dieser Stelle all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Zuerst gebührt mein Dank meiner Doktormutter Frau PD Dr. Vera Krane, die meine Arbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit sowie die Ermunterung, meine Ergebnisse im Rahmen eines Posters und eines Papers zu veröffentlichen, möchte ich mich herzlich bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich, der mir als Drittbetreuer zur Seite stand und der meine Arbeit mit seinem nicht-ärztlichen Blickwinkel sehr bereichert hat.

Ein besonderer Dank gilt Lena Gutjahr-Lengsfeld, die mir bei statistischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand und im Lauf der Erstellung dieser Dissertation zu einer Freundin geworden ist.

Bei Prof. Dr. Christoph Wanner möchte ich mich dafür bedanken, dass er mir diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat, mit vielen guten Ideen am Entstehungsprozess mitgewirkt hat und dafür, dass ich mich bei Fragen jederzeit an ihn wenden konnte.

Ein weiteres Dankeschön gilt Dr. Kay-Renke Schmidt, der ebenfalls viel Zeit investiert, diese Arbeit korrektur gelesen und sich mit vielen konstruktiven Vorschlägen eingebracht hat.

Frau PD Dr. Dr. Christiane Drechsler gilt mein Dank für wertvolle Anregungen bei der Ausarbeitung des Dissertationsthemas und dessen Umsetzung sowie statistischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. Martin Fassnacht danke ich herzlich für die Übernahme der Aufgabe des Koreferents.

Ebenso gilt mein Dank meiner Familie, die mich auf meinem Weg durch's Studium begleitet hat und einfach immer für mich da ist; sowie meinen Freunden, die wesentlichen Anteil daran hatten, dass ich meine Studienzeit in so guter Erinnerung behalten werde.

Schließlich danke ich den Mitarbeitern der Zentrale für Klinische Studien der Universität Würzburg, die mir für die Erstellung dieser Dissertation einen Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt haben und mich so freundlich in ihrem Kreis aufgenommen haben.