

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

Einfluss von  
Dialysemembrancharakteristika  
auf Morbidität und Mortalität von  
hämodialysepflichtigen Typ-II- Diabetikern

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von  
Christoph Heiningger  
aus Würzburg

Würzburg, September 2006

**Referent** : Professor Dr. med. C. Wanner  
**Koreferent** : Privatdozent Dr. med. H. Kuhnigk

**Dekan** : Professor Dr. med. G. Ertl

**Tag der mündlichen Prüfung :**

20.03.2007

**Der Promovend ist Arzt**

Gewidmet  
Vera und Max  
und  
meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Permeabilität und Flux	1
1.2. Biokompatibilität	1
1.2.1. Allergisch/toxische Reaktionen	2
1.2.2. Transformation von Plasmaproteinen	2
1.2.2.1. Thrombogenität	2
1.2.2.2. Komplementaktivierung	3
1.2.2.3. Bradykininfreisetzung	3
1.2.3. Aktivierung zirkulierender Leukozyten	4
1.2.4. Zytokininduktion durch bakterielle Kontamination der Dialysierflüssigkeit	4
1.3. Permeabilität der Dialysemembran und ihr Einfluss auf die Mortalität chronisch hämodialysepflichtiger Patienten	7
1.4. Biokompatibilität der Dialysemembran und ihr Einfluss auf die Mortalität chronisch hämodialysepflichtiger Patienten	8
1.5. Diabetes mellitus und Hämodialyse	9
<b>2. Methoden</b>	<b>11</b>
2.1. Studienpopulation	11
2.2. Dialysefilter	11
2.3. Dialysedosis und Laborparameter	12
2.4. Statistische Analyse	12
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>14</b>
3.1. Patienten	14
3.2. Gesamtmortalität	14
3.2.1. Kaplan Meier Überlebenskurven	14
3.2.2. Cox Regressionsanalyse	16
3.3. Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt	18
3.3.1. Kaplan Meier Überlebenskurven	18
3.3.2. Multivariate Cox-Regressionanalyse	19

3.4. Confounder	21
<b>4. Diskussion</b>	<b>22</b>
4.1. Einfluss der Membranpermeabilität	23
4.1.1. Membranpermeabilität und klinische Studien	23
4.1.2. Erklärungsansätze: Membranpermeabilität und biologische Wirkungen	25
4.2. Einfluss der Biokompatibilität	25
4.2.1. Biokompatibilität und klinische Studien	26
4.2.2. Erklärungsansätze: Biokompatibilität und biologische Wirkungen	27
4.3. Grenzen der Auswertung	28
<b>5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b>	<b>30</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>32</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>39</b>

## 1. Einleitung

Permeabilität und Biokompatibilität sind Hauptcharakteristika von Dialysemembranen. Ob diese einen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität chronischer Hämodialysepatienten haben, ist bisher noch nicht abschließend geklärt.

### 1.1. Permeabilität und Flux

Die Permeabilität einer Dialysemembran wird anhand der Clearance von Mittelmolekülen definiert. Mittelmoleküle sind Substanzen, deren Molekulargewicht zwischen 500 und 5000 Dalton liegt. Üblicherweise wird anhand der  $\beta$ 2-Mikroglobulin-Clearance eine Einteilung in hoch permeable ( $\beta$ 2-Mikroglobulin-Clearance  $>20\text{ml/min}$ ) und niedrig permeable Membranen ( $\beta$ 2-Mikroglobulin-Clearance  $<10\text{ml/min}$ ) vorgenommen. Der "Flux" beschreibt die Rate des Wassertransfers über der Membran und wird anhand des Ultrafiltrationskoeffizienten festgelegt. Eine low-flux Membran hat einen Ultrafiltrationskoeffizienten, der  $<10\text{ml/h/mmHg}$  ist und high-flux Membranen haben einen Ultrafiltrationskoeffizienten von  $>20\text{ml/h/mmHg}$ . In der Regel korrelieren Flux und Permeabilität von Dialysemembranen positiv miteinander<sup>1</sup>.

### 1.2. Biokompatibilität

Die Biokompatibilität in der Nierenersatztherapie steht für das Fehlen biologischer Reaktionen im menschlichen Organismus bei direktem Kontakt von Blut oder Gewebe mit Fremdmaterial. Die Biokompatibilität ist die Eigenschaft eines Materials bei direktem Kontakt keine klinisch signifikante Reaktion beim Patienten hervorzurufen. Werden extrakorporale Nierenersatzverfahren therapeutisch eingesetzt, kommt es durch den Kontakt von Blut mit den nichtbiologischen Oberflächen des Dialysators oder durch den Durchtritt von Substanzen aus kontaminierter Dialysierflüssigkeit zu hochkomplexen Interaktionen, die die Biokompatibilität dieser Membranen bedingen. Die Wechselwirkungen zwischen

Dialysemembranmaterial und biologischem System werden im Wesentlichen in 4 Mechanismen unterteilt<sup>2</sup>:

### **1.2.1. Allergisch/toxische Reaktionen**

Allergische Reaktionen sind insgesamt selten. So kommt es mit Kapillardialysatoren zu 3,3 Reaktionen bei 1000 Patientenjahren und mit Plattendialysatoren zu 0,3 Reaktionen bei 1000 Patientenjahren. Ein Hauptauslöser ist Ethylen-Oxid, das häufig für den Sterilisationsprozess verwendet wird und in Rückständen im Dialysator zurückbleibt. Sobald sich dieses während der Behandlung mit Albumin verbindet, wird es zum wirksamen Allergen und zum Hauptauslöser allergischer Reaktionen während der Hämodialyse<sup>3</sup>.

### **1.2.2. Transformation von Plasmaproteinen**

#### **1.2.2.1. Thrombogenität**

Ohne die Verwendung von Antikoagulantien sind grundsätzlich alle Dialysemembranen thrombogen. Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren reagieren auf verschiedene Charakteristika der Dialysemembran und setzen die Gerinnungskaskade in Gang. Hieraus resultiert zunächst ein Fibrinfibrillennetz auf der Membranoberfläche, das die Thrombozytenaktivierung und –aggregation bewirkt und schließlich zur Formation einer zusätzlichen biologischen Membran auf der künstlichen Dialysatoroberfläche führt. Diese zusätzliche Membran ist nicht biologisch inaktiv, sondern enthält Substanzen wie Faktor XII, Fibrinogen, Vitronektin, high molecular weight kininogen und andere Proteine<sup>4,5,6,7</sup>, deren Aktivierung zu einer erneuten und gesteigerten Thrombozytenaggregation und Freisetzung von Plättchenfaktor 4 führen. Des Weiteren sind in diese prothrombotischen Reaktionen auch Leukozyten involviert, die Proteasen, Lactoferrin und Myeloperoxidase freisetzen und so eine zusätzliche proinflammatorische Komponente bewirken<sup>8,9</sup>.



#### 1.2.2.2. Komplementaktivierung

Der zentrale Parameter bei der Beurteilung der Biokompatibilität einer Dialysemembran ist das Ausmaß der Komplementaktivierung. Die Aktivierung erfolgt über den alternativen Weg. Der entscheidende Auslöser ist das Vorhandensein freier Hydroxylgruppen auf der Membranoberfläche. Während die Fähigkeit Faktor D und Komplementkomponenten zu adsorbieren und diese entsprechend dem Molekulargewicht in das Dialysat zu eliminieren eine Reduktion der Komplementfaktoren im Blut des Patienten bedingen. Cellulosemembranen besitzen multiple freie Hydroxylgruppen an der Oberfläche und führen dementsprechend zu einer ausgeprägten Komplementaktivierung. Sie sind die am wenigsten biokompatiblen Membranen. Demgegenüber haben hochpermeable, synthetische Membranen kaum freie Hydroxylgruppen an der Membranoberfläche, sie können Komplementfaktoren adsorbieren und auch in das Dialysat eliminieren. Somit sind diese aus z.B. Polyacrylonitril, Polyamid oder Polysulfon hergestellten Membranen die am besten Biokompatiblen. Semisynthetische Membranen aus modifizierter Cellulose wurden entwickelt um die Anzahl freier Hydroxylgruppen an der Oberfläche der Cellulosemembranen zu reduzieren und nehmen infolge dessen bezüglich ihrer Biokompatibilität eine Mittelstellung zwischen Cellulose und synthetischen Dialysemembranen ein<sup>2</sup>.

#### 1.2.2.3. Bradykininfreisetzung

Wenn Dialysemembranen negative Ladungen tragen, kommt es zur Aktivierung des Faktors XII, der gleichzeitig Teil des Gerinnungssystems ist und im Kininsystem die Bradykininbildung induziert. Bradykinin wird vom Angiotensin-Konversions-Enzym abgebaut. Bei gleichzeitiger Gabe von Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmern wird dieser Schritt blockiert und es kann durch die Akkumulation von Bradykinin zu schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen. Aus diesem Grund ist die Verwendung einer Polyacrylnitrilmembran, die eine starke Kininfreisetzung

bewirkt, und die gleichzeitige Gabe von Hemmern des Angiotensin-Konversions-Enzyms kontraindiziert. Die reine Polyacrylnitrilmembran wurde inzwischen mittels Polyethyleneimine modifiziert, so dass sie weniger negative Ladungen aufweist und auch weniger Bradykinin gebildet wird. Gleichzeitig haben sich auch Auswirkungen auf die Thrombogenität der Membran gezeigt. Neben der negativen Ladung der Dialysemembranoberfläche haben auch Plasmadilution und pH-Abfall bei Dialysebeginn mit isotoner Kochsalzlösung eine vermehrte Bradykininproduktion zur Folge<sup>2,3,10</sup>.

### **1.2.3. Aktivierung zirkulierender Leukozyten**

Durch direkten Kontakt von Blut und Dialysemembran kommt es zur Leukozytenaktivierung. Dementsprechend findet sich bei Dialyse mit Cellulosemembranen 2-15 Minuten nach Dialysebeginn eine Leukozytopenie, die bei 20-40% des Ausgangswertes liegt<sup>11</sup>. Dieser Abfall steht in engem Zusammenhang mit der Aktivierung des Komplementsystems<sup>12,13,14</sup>. Nach etwa 2 Stunden kehrt der Wert dann wieder zum Ausgangspunkt zurück. Die aktivierten Granulozyten werden entsprechend ihrer Expression von Adhäsionsmolekülen vor allem in der Lunge sequestriert. Dies wird durch Acetat-Dialyse verstärkt und kann zu pulmonalen Symptomen und Hypoxie führen<sup>15</sup>. Zusätzlich resultieren Degranulation und Mediatorfreisetzung. Stimulierte Monozyten produzieren Entzündungsmediatoren wie Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor und sind in ihrer Phagozytosefunktion gestört<sup>16</sup>.

### **1.2.4. Zytokininduktion durch bakterielle Kontamination der Dialysierflüssigkeit**

Die Dialysemembran ist nicht nur für Blutkomponenten, sondern auch für Bestandteile der Dialysierflüssigkeit durchlässig, die in das Blut übertreten können und im Körper des Patienten dann eine systemische Entzündungsreaktion verursachen können. Gramnegative Bakterien in wässriger Lösung setzen niedermolekulare Substanzen frei, die die

Dialysemembran passieren können. Hierzu zählen Fragmente von Endo- und Exotoxinen. High-flux Membranen wie z.B. Polysulfon sind trotz der höheren Permeabilität aufgrund ihrer großen Adsorptionsfähigkeit für Pyrogene weniger durchlässig als z.B. Cellulose. Entscheidend ist, dass die Kombination aus Lipopolysacchariden und Komplement im Gegensatz zu Komplement allein die Zytokininduktion bewirken<sup>2,9</sup>.

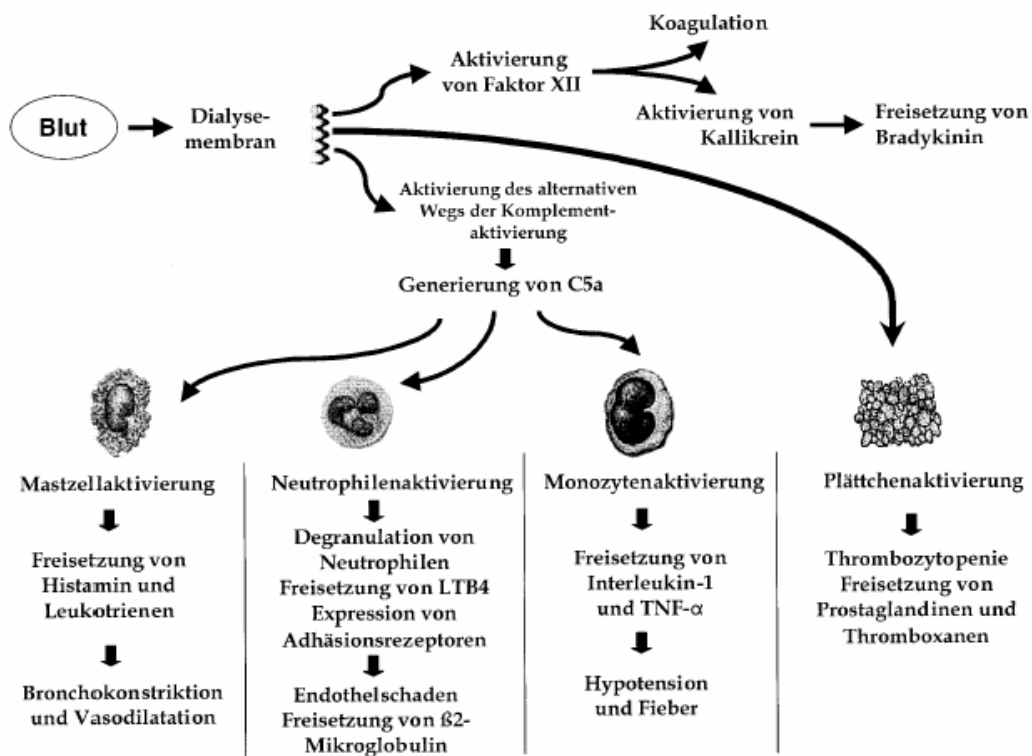


Abbildung 1:  
Bioinkompatibilität und Mechanismen der Blut-Membraninteraktionen bei Hämodialyse<sup>2</sup>.

Die Biokompatibilität einer Dialysemembran definiert sich primär durch das verwendete Membranmaterial. Im Wesentlichen können 3 Materialien unterschieden werden: Cellulose, substituierte Cellulose (entsprechend semisynthetischer Membranen) und synthetische Dialysemembranen<sup>2</sup>.

	<b>Membran-Typ</b>	<b>Beispiel Membran-Name</b>	<b>Flux</b>	<b>Biokom- patibilität</b>
<b>Cellulose</b>	Cellulose	Cuprophan	LF	-
<b>Semisynthetische Cellulosederivate</b>	Zellulosediazetat	Zellulosediazetat	HF/LF	+
	Zellulosetriazetat	Zellulosetriazetat	HF	++
	Diäthylaminoäthyl substituierte Zellulose	Hämophan	HF	+
<b>Synthetische Polymere</b>	Polyacrylnitrilmethallyl- sulfonat Copolymer	PAN/AN69	HF	++
	Polymethylmethacrylat	PMMA	HF/LF	++
	Polysulfon	PS	HF/LF	++ oder +

Abbildung 2:

Charakteristika gebräuchlicher Dialysemembranen. Biokompatibilität ist definiert auf der Basis der Komplementaktivierung (nachgewiesen durch in vivo Plasmaspiegel von C3a). HF: High-flux; LF: Low-flux; Das Minuszeichen zeigt an, dass die Membran bioinkompatibel ist, das Pluszeichen (+ bis ++) gibt den Grad der Biokompatibilität an<sup>2</sup>.

### **1.3. Permeabilität der Dialysemembran und ihr Einfluss auf die Mortalität chronisch hämodialysepflichtiger Patienten**

Retrospektive Beobachtungsstudien haben in der Vergangenheit den günstigen Einfluss von high-flux Membranen auf verschiedene Endpunkte insbesondere auch der Mortalität chronischer Hämodialysepatienten zeigen können<sup>17,18,19,20,21</sup>. Vor diesem Hintergrund waren die Ergebnisse der HEMO Studie<sup>1</sup>, die den Einfluss von Permeabilität und Dialysedosis auf das Überleben untersucht hat, überraschend. In diese Studie wurden 1846 chronische Hämodialysepatienten eingeschlossen, die prospektiv, randomisiert und kontrolliert im „2x2 factorial design“ untersucht wurden. Ziel war es zu prüfen, ob high-flux den low-flux Dialysemembranen überlegen sind, und gleichzeitig die Frage zu klären, ob ein „Mehr an Dialysedosis“ das Überleben chronischer Hämodialysepatienten verbessern kann. Für beide Interventionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität. Diese unerwarteten Ergebnisse waren Anlass zu einer ausgedehnten Diskussion über die allgemeine Validität der HEMO Studie, die noch nicht abgeschlossen ist<sup>22</sup>.

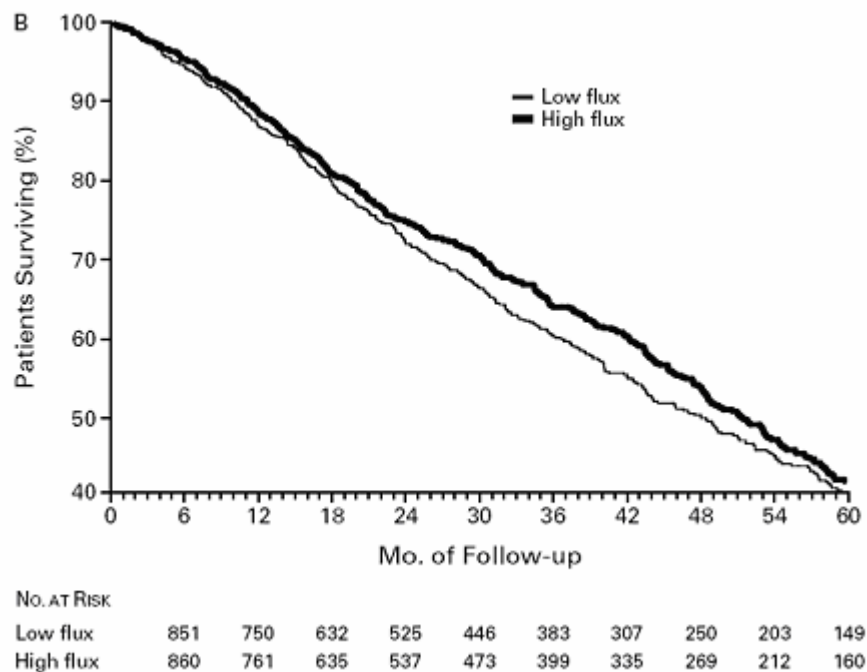


Abbildung 3:

Kaplan Meier Überlebenskurven für die Behandlung high-flux versus low-flux Dialysemembranen im Rahmen der HEMO Studie<sup>1</sup>.

#### 1.4. Biokompatibilität der Dialysemembran und ihr Einfluss auf die Mortalität chronisch hämodialysepflichtiger Patienten

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie fanden Hakim et al., dass der Gebrauch reiner Cellulosemembranen im Vergleich zu substituierter Cellulose und synthetischen Membranen mit einer um 20% höheren Mortalität chronischer Hämodialysepatienten verbunden war<sup>23</sup>. Diese Beobachtung wurde vor allem auf die geringere Biokompatibilität der Cellulosemembranen mit deutlich erhöhter Komplementaktivierung zurückgeführt. Mögliche andere Erklärungen sind Unterschiede in der Membranpermeabilität und der Mittelmolekülclearance, die beide bei Cellulosemembranen am niedrigsten sind<sup>2</sup>. In einer Metaanalyse wurde der Einfluss unterschiedlicher Dialysemembrantypen auf verschiedene dialyseassoziierte Nebenwirkungen (z.B. Hypotonie, Pruritus, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz) und zum Teil auch auf die Mortalität untersucht.

Es wurden insgesamt 32 Studien identifiziert. Darunter fanden sich 3 prospektive, randomisierte Studien, die den Einfluss von Cellulose und synthetischen Dialysemembranen auf die Mortalität untersucht haben. Bei den insgesamt 468 Patienten, die im Mittel zwischen 18 und 24 Monaten nachbeobachtet wurden, gab es keinen Unterschied im Überleben, das auf den Gebrauch unterschiedlicher Dialysemembranen hätte zurückgeführt werden können. Eine weitere Studie hat bei 211 Patienten und 7 Monaten Nachbeobachtungszeit semisynthetische Membranen mit synthetischen Hämodialysemembranen verglichen und keinen Unterschied in der Mortalität gefunden. Die Autoren der Metaanalyse schließen, dass keine allgemeine Empfehlung für den Gebrauch spezifischer Dialysemembranen gegeben werden kann und begründen dies mit der geringen Zahl und großen Heterogenität der durchgeführten Studien, den zusätzlichen Unterschieden in der Membranpermeabilität, den nicht vergleichbaren Patientenkollektiven und schließlich dem fehlenden Nachweis eines Benefits für die Patienten. So konnte insbesondere kein Einfluss auf die Mortalität chronischer Hämodialysepatienten gezeigt werden. Empfohlen wird aber die Durchführung großer prospektiver und randomisierter Studien, die insbesondere klinisch relevante Endpunkte evaluieren, multizentrisch sind, um eine adäquate Zahl von Patienten einschließen zu können, eine entsprechend lange Nachbeobachtungszeit gewährleisten und auch alte Patienten mit Komorbiditäten berücksichtigen<sup>24</sup>.

### **1.5. Diabetes mellitus und Hämodialyse**

Die Überlebensraten von Patienten mit Diabetes mellitus an der Dialyse unterscheiden sich deutlich von denen anderer Hämodialysepatienten. Entsprechend dem Bericht des United States Renal Data System aus dem Jahre 2005, waren die 5-Jahres-Überlebensraten in der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus am niedrigsten und betragen nur 27%. Im Vergleich hierzu lagen die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten, die aufgrund einer Hypertonie dialysepflichtig geworden sind, bei 38,2% und bei Patienten, die aufgrund einer Glomerulonephritis

dialysepflichtig geworden sind, bei 46,2%<sup>25</sup>. Ob Unterschiede in der Dialysetherapie dieser stetig wachsenden Patientengruppe einen Einfluss auf ihr Überleben haben ist, weitestgehend unbekannt<sup>1,18,20,21</sup>. In der HEMO Studie waren nur etwa 44% der Patienten an Diabetes mellitus erkrankt. Das bisher größte prospektiv untersuchte Kollektiv hämodialysepflichtiger Typ 2 diabetischer Patienten findet sich in der 4D (Die Deutsche Diabetes und Dialyse) Studie. Die 4D Studie hat untersucht, ob die Behandlung der Dyslipidämie hämodialysepflichtiger Typ 2 diabetischer Patienten mit Atorvastatin den primären Endpunkt bestehend aus kardialem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall zu senken vermag. In diese prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Studie wurden 1255 Typ 2 diabetische und hämodialysepflichtige Patienten in 178 Dialysezentren in Deutschland eingeschlossen<sup>26</sup>.

In dieser Arbeit wird nun die Datenbank der 4D Studie genutzt, um den Einfluss von Permeabilität/Flux und Biokompatibilität der Dialysemembran auf das Überleben und die kardiovaskuläre Ereignisrate in einem Hochrisikokollektiv zu untersuchen.



## **2. Methoden**

### **2.1. Studienpopulation**

Zwischen März 1998 und Oktober 2002 wurden insgesamt 1255 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus an der Hämodialyse in 178 deutschen Dialysezentren in die 4D Studie eingeschlossen und im Mittel etwa 4 Jahre nachbeobachtet. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie und die Basisdaten des 4D-Studienkollektivs sind im Anhang aufgeführt (siehe Anhang 1 und 2). Mit Ausnahme eines Patienten, der nicht bis zum Ende der Studie nachverfolgt werden konnte, liegen für alle Patienten Informationen über den primären Studienendpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt und Schlaganfall) und die Mortalität vor. Beide Endpunkte wurden zur Analyse der Dialysefilterdaten eingesetzt.

### **2.2. Dialysefilter**

Der Prüfarzt vor Ort hat die Dialysemembran frei gewählt und war in seiner Entscheidung keinen Limitationen von Seiten der Studie unterlegen. Dies führte dazu, dass insgesamt eine große Anzahl verschiedener Dialysefilter verwendet wurde. Aber es konnte auch ein Patient mit verschiedenen Filtern behandelt werden. Die eingesetzten Dialysefilter wurden im Abstand von 6 Monaten dokumentiert und zentral erfasst. Vor Analyse der Daten wurden die Patienten anhand der verordneten Dialysefilter in Gruppen eingeteilt. Ziel war es möglichst viele Patienten in möglichst wenig Gruppen zu erfassen. Entsprechend Permeabilität und Flux wurden low-flux (Ultrafiltrationskoeffizient von  $<10\text{ml/h/mmHg}$  und  $\beta_2$ -Mikroglobulin Clearance  $< 10\text{ ml/min}$ ) und high-flux (Ultrafiltrationskoeffizient von  $>20\text{ml/h/mmHg}$  und  $\beta_2$ -Mikroglobulin Clearance  $> 20\text{ ml/min}$ ) Membranen unterschieden.

Entsprechend ihrer Fähigkeit Komplement und Leukozyten zu aktivieren und auch entsprechend existierender Klassifikationen wurden 3 Bio-kompatibilitätsklassen definiert: Cellulosemembranen, semisynthetische Dialysemembranen (z.B. modifizierte Cellulose) und synthetische

Dialysemembranen (z.B. Polysulfon). Dialysefilter, die die Permeabilitäts- und Flux-Kriterien nicht erfüllten (z.B. Ultrafiltrationskoeffizient zwischen 10 und 20 ml/h/mmHg und eine  $\beta_2$ -Mikroglobulin Clearance zwischen 10 und 20 ml/min) und manchmal als mid-flux Filter bezeichnet werden, wurden nur bei der Biokompatibilitätsanalyse berücksichtigt.

### **2.3. Dialysedosis und Laborparameter**

Informationen bezüglich der Dialysedosis (Kt/V und Harnstoffreduktionsrate) waren nicht für alle Patienten verfügbar und wurden deshalb nicht in die Analyse miteinbezogen.

Die Bestimmung der Laborparameter (Calcium, Phosphat, Albumin, Hämoglobin, HbA1c und Lipide) erfolgte für alle Patienten gemeinsam im Zentrallabor der Studie bei Studieneinschluss und danach alle 6 Monate.

### **2.4. Statistische Analyse**

Die Patienten wurden entsprechend der Dialysemembranbiokompatibilität und des Flux gruppiert. Nur Patienten, die während des gesamten Studienzeitraumes mit dem gleichen Membrantyp dialysiert wurden, wurden in der Analyse berücksichtigt. Patienten, die mit verschiedenen Dialysefiltern unterschiedlicher Flux und/oder Biokompatibilitätsklassen behandelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen, da kein klinisch sinnvolles Ergebnis dieser Auswertung zu erwarten wäre und die Gruppen zum Teil aus sehr wenigen Patienten bestanden. Die quantitativen Ergebnisse werden in Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die Analyse der Ausgangsdaten erfolgte mit einem F-Test für stetige Variablen und  $\chi^2$ -Test für kategorieelle Variablen. Bei den stetigen Variablen wurden im Falle einer Signifikanz alle paarweisen Vergleiche getestet.

Die kumulativen Inzidenzen und Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität und den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt wurden für alle Patienten in den verschiedenen Dialysatorklassen berechnet.

Es erfolgte eine Cox Regressionsanalyse zur Berechnung der relativen Risiken und des korrespondierenden 95% Konfidenzintervalls der 4 Dialysatorklassen für die beiden Endpunkte Gesamtmortalität und den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt. Zusätzlich zu den Dialysatorklassen wurden die folgenden Variablen für den Einschluss in das Modell evaluiert: Alter, Geschlecht, Atorvastatin Behandlung, Ausgangslaborparameter: Phosphat, Calcium, LDL Cholesterin, HDL Cholesterin, Triglyceride, Hämoglobin, HbA1c, Albumin, Statin Vorbehandlung, Raucher, systolischer und diastolischer Blutdruck, Body Mass Index, Zeit der chronischen Dialysebehandlung, antithrombotische Therapie, kardiovaskuläre Vorerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke, Ultrafiltrationsvolumen. Durch eine schrittweise Selektion wurden die Variablen bestimmt, die in das finale Modell aufgenommen wurden. Diese Prozedur beginnt mit einem Modell ohne Kovariaten und fügt Schritt für Schritt einzelne Variablen hinzu, die abhängig vom errechneten p-Wert in das Modell eingefügt werden ( $p \leq 0.25$ ) und im Modell verbleiben ( $p \leq 0.15$ ). Am Ende errechnete und im Modell verbliebene Variablen waren: Alter, Geschlecht (nur für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt), kardiovaskuläre Vorerkrankung, peripher arterielle Verschlusskrankheit, antithrombotische Therapie (nur bei Analyse der Gesamtmortalität), diastolischer Blutdruck, Body Mass Index (nur bei Analyse des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes), Hämoglobin (nur bei Analyse der Gesamtmortalität), HbA1c, Phosphat, Triglyceride (nur bei Analyse der Gesamtmortalität) und Albumin. In der finalen Analyse, die mit dem Wald-Test erfolgte, wurde ein p-Wert  $\leq 0.05$  als signifikant betrachtet. Aufgrund der hohen Anzahl teilnehmender Dialysezentren (178) wurde auf die Analyse eines Zentrumseffektes verzichtet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Patienten**

Alle 1255 Patienten, die in die 4D Studie randomisiert wurden, wurden entsprechend der verordneten Dialysemembranen in 36 verschiedene Gruppen eingeteilt. 32 Gruppen bestanden aus Patienten, die im Verlauf der Studie mit verschiedenen Filtern, die in Biokompatibilität oder Permeabilität differiert haben, oder, die nicht klassifizierbar waren, behandelt worden waren. 648 der 1255 Patienten wurden mit demselben Dialysemembrantyp während des gesamten Studienverlaufs behandelt. Es resultierten 4 Gruppen: low-flux Cellulose (n=41), low-flux synthetisch (n=247), low-flux semisynthetisch (n=119) und Patienten, die mit high-flux synthetischen Dialysemembranen behandelt wurden (n=241).

Insgesamt zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der Ausgangsdaten zwischen den 4 Gruppen mit folgenden Ausnahmen: Patienten, die mit synthetischen high-flux Membranen behandelt wurden, waren insgesamt am jüngsten, hatten den höchsten Body Mass Index, waren 2-3 Monate länger an der Dialyse und hatten das höchste Ultrafiltrationsvolumen pro Dialysebehandlung. Die wöchentliche Dialysedauer war verglichen mit Patienten, die mit semisynthetischen low-flux oder synthetischen low-flux Membranen behandelt wurden, länger. Die niedrigsten Albumin, Cholesterin und Phosphatwerte fanden sich bei den Patienten, die mit synthetischen low-flux Dialysemembranen dialysiert wurden. (Siehe Anhang: Tabelle 3)

#### **3.2. Gesamtmortalität**

##### **3.2.1. Kaplan Meier Überlebenskurven**

Die geringste Rate an Todesfällen fand sich in der Patientengruppe, die mit synthetischen high-flux Membranen behandelt wurde. Die kumulative Inzidenz für Gesamtmortalität betrug 12% nach 1 Jahr und 33% nach 3 Jahren. Im Gegensatz hierzu war bei Dialyse mit Cellulose Membranen die Gesamtmortalität am höchsten mit einer kumulativen Inzidenz von 44%

nach 1 Jahr und 84% nach 3 Jahren. Die kumulativen Inzidenzen für Gesamtmortalität unterschieden sich auch dann signifikant, wenn die Behandlung mit synthetischen low-flux oder semisynthetischen Membranen erfolgte: 22 bzw. 28% nach 1 Jahr und 56 bzw. 65% nach 3 Jahren.

### Prozentualer Anteil überlebender Patienten

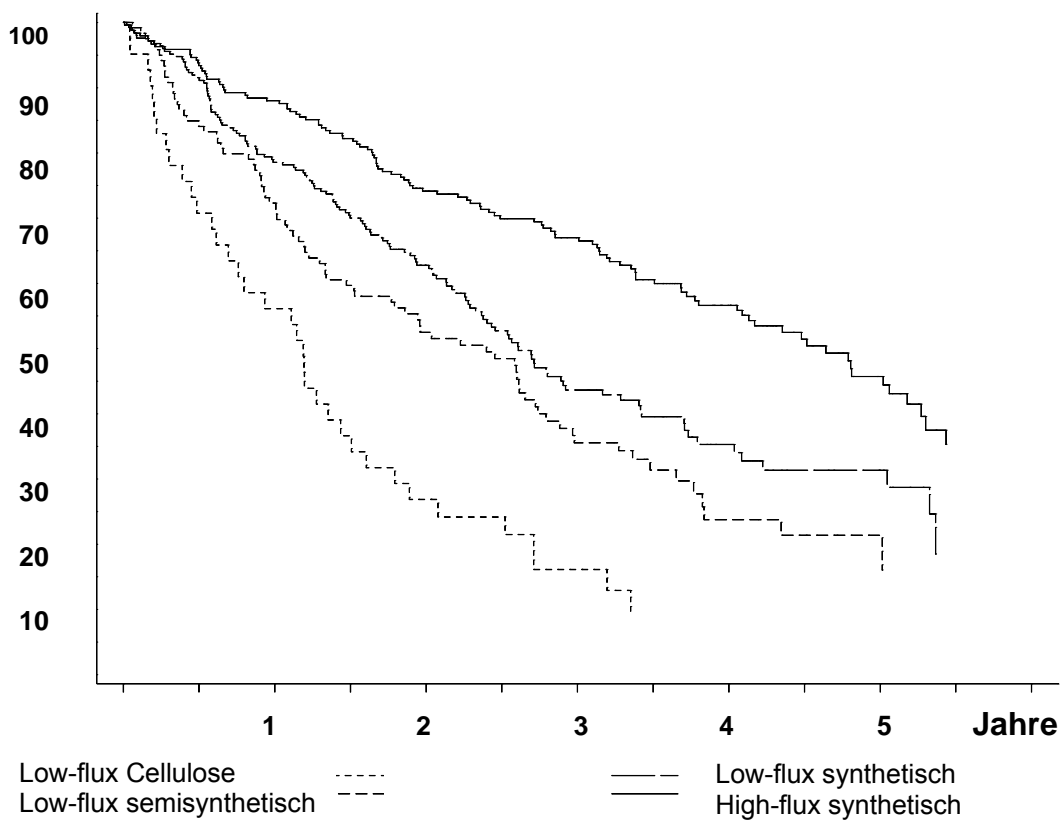


Abbildung 3:

Kumulative Inzidenzen für das Zeitintervall bis zum Tod der Patienten. High-flux synthetisch (N=241) versus low-flux synthetisch (N=247) versus low-flux semisynthetisch (N=119) versus low-flux Cellulose (N=41).

### 3.2.2. Cox Regressionsanalyse

In Bezug auf die Permeabilität zeigte sich in der multivariaten Cox Regressionsanalyse bei Gebrauch von synthetischen low-flux Membranen ein um 59% höheres relatives Risiko (RR) für Gesamtmortalität als bei Verwendung von high-flux Membranen gleicher Biokompatibilität (Relatives Risiko, 1,59; 95% Konfidenzintervall: 1,22 bis 2,07; P=0,0006). Auch bei Vergleich semisynthetischer low-flux Membranen und Cellulosemembranen mit synthetischen high-flux Dialysefiltern, zeigten sich ähnliche Ergebnisse: semisynthetische Membranen versus synthetische high-flux Membranen: Relatives Risiko: 2,24; 95% Konfidenzintervall: 1,66 bis 3,02; P<0,0001; low-flux Cellulose versus synthetische High-flux Membranen: Relatives Risiko: 4,14; 95% Konfidenzintervall: 2,79 bis 6,15; P<0,0001.

Bezüglich der Biokompatibilität war eine signifikant höhere Mortalität in der Gruppe der mit Cellulose und semisynthetischen Membranen gegenüber den mit synthetischen Dialysefiltern behandelten Patienten zu verzeichnen (low-flux Cellulose versus synthetische low-flux Membranen: Relatives Risiko: 2,61; 95% Konfidenzintervall: 1,80 bis 3,79; P<0,0001 und semisynthetische low-flux Membranen versus synthetische low-flux Membranen: Relatives Risiko: 1,41; 95% Konfidenzintervall: 1,07 bis 1,86; P=0,016). Ebenso fand sich ein um 85% höheres Risiko zu versterben bei Vergleich der mit Cellulose-Filtern dialysierten Patienten mit den mit semisynthetischen Membranen dialysierten Patienten (Relatives Risiko: 1,85; 95% Konfidenzintervall: 1,24 bis 2,76; P=0,0025). (Abbildung 4 und Anhang 4)

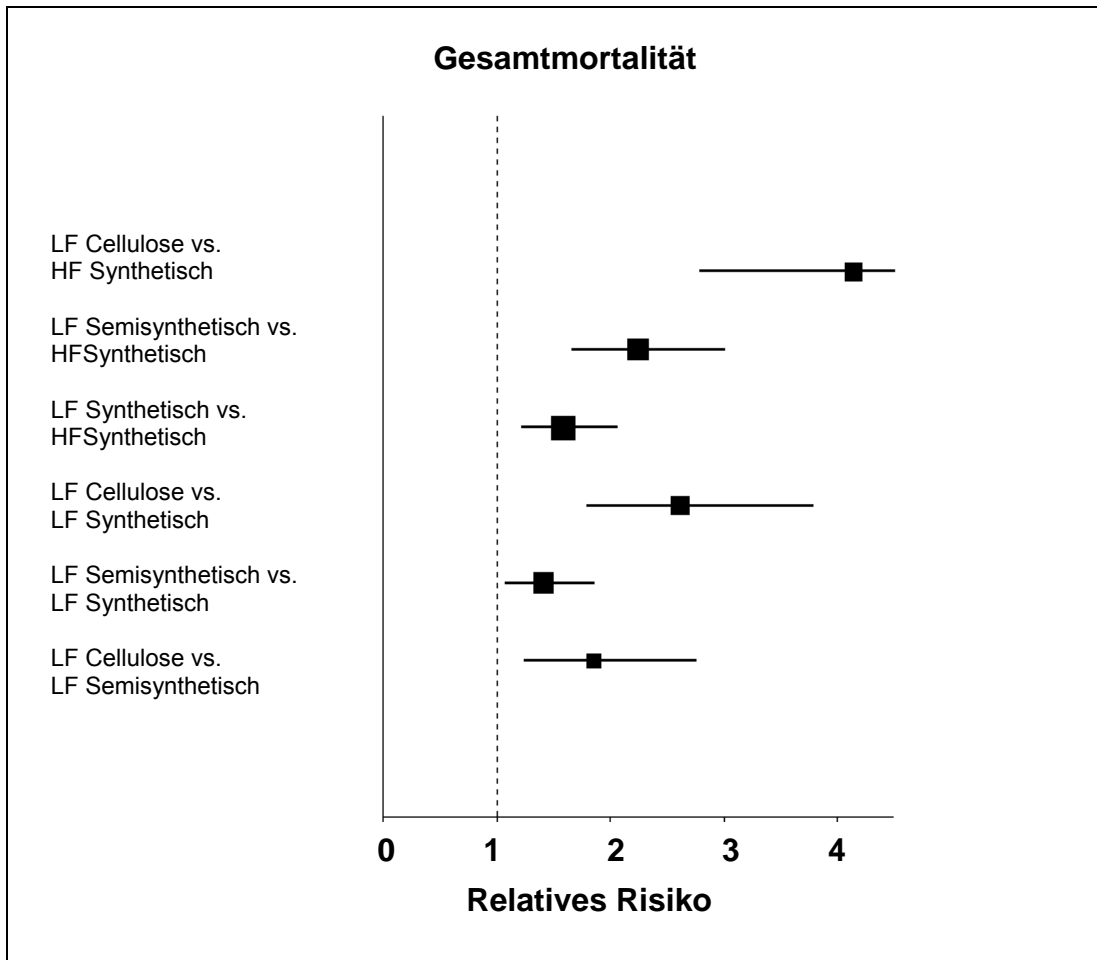


Abbildung 4:

Effekt der Dialysemembran auf die Gesamt mortalität. Die angegebenen Werte repräsentieren das relative Risiko und das zugehörige 95% Konfidenzintervall für die jeweils miteinander verglichenen Patientengruppen. LF: Low-flux, HF: High-flux . Die folgenden erklärenden Variablen wurden für den Einschluss in das Cox Regressions Modell evaluiert: Alter, Geschlecht, Atorvastatin Behandlung, Ausgangslaborparameter: Phosphat, Calcium, LDL Cholesterin, HDL Cholesterin, Triglyceride, Hämoglobin, HbA1c, Albumin, Statin Vorbehandlung, Raucher, systolischer und diastolischer Blutdruck, Body Mass Index, Zeit der chronischen Dialysebehandlung, antithrombotische Therapie, kardiovaskuläre Vorerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke, Ultrafiltrationsvolumen.

### 3.3. Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt

#### 3.3.1. Kaplan Meier Überlebenskurven

Die Kaplan-Meier Analysen zeigen, dass die Patienten, die mit synthetischen high-flux Membranen dialysiert werden, die geringste Zahl kardiovaskulärer Ereignisse aufweisen. Die kumulativen Inzidenzen betragen 12,3% nach 1 Jahr und 30,5% nach 3 Jahren. Bei Patienten, die mit synthetischen low-flux Membranen oder mit semisynthetischen low-flux Membranen behandelt wurden, lagen die kumulativen Inzidenzen nach 1 Jahr bei 19,3 und 21,3% und nach 3 Jahren bei 44,8% und 53,8%. Die höchsten kumulativen Inzidenzen finden sich wie auch bei der Gesamtmortalität in der low-flux Cellulose Gruppe mit 24,3% nach 1 Jahr und 60,8% nach 3 Jahren.

Prozentualer Anteil Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis

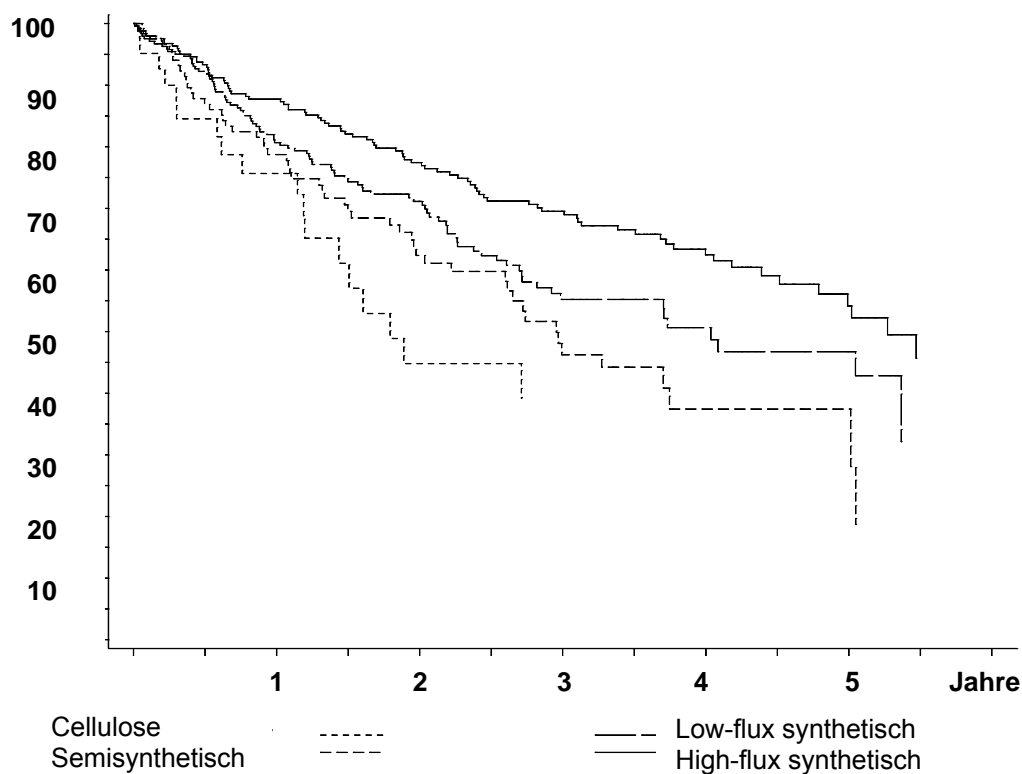


Abbildung 5: Kumulative Inzidenzen für das Zeitintervall bis zum Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses. High-flux synthetisch (N=241) versus low-flux synthetisch (N=247) versus low-flux semisynthetisch (N=119) versus low-flux Cellulose (N=41).



### 3.3.2. Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Bei gleicher Biokompatibilität aber unterschiedlicher Permeabilität zeigte sich für Patienten, die mit synthetischen low-flux Membranen dialysiert wurden, gegenüber den mit synthetischen high-flux Filtern behandelten Patienten, ein nur um 35% höheres relatives Risiko den kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen, was statistisch nicht signifikant war (Relatives Risiko: 1,35; 95% Konfidenzintervall: 0,99 bis 1,85;  $P=0,06$ ). Patienten in der Gruppe der Cellulose Membranen und semisynthetischen low-flux Membranen erreichten jedoch signifikant häufiger den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt. Das relative Risiko lag bei 2,33 (95 % Konfidenzintervall: 1,38 bis 3,94;  $P=0,0016$ ) bzw. 1,92 (95% Konfidenzintervall: 1,35 bis 2,73;  $P=0,0003$ ).

Betrachtet man die unterschiedlichen Biokompatibilitäten bei gleicher Permeabilität (low-flux Cellulose, low-flux semisynthetische Membranen und low-flux synthetische Membranen), zeigte sich erneut ein Vorteil für die synthetischen Dialysemembranen. Patienten, die mit Cellulose Membranen behandelt wurden, hatten ein um 73% höheres relatives Risiko und Patienten, die mit semisynthetischen Membranen behandelt wurden, hatten ein um 42% höheres Risiko den kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen, als Patienten, die mit synthetischen low-flux Membranen dialysiert wurden (Relatives Risiko: 1,73; 95% Konfidenzintervall: 1,04 bis 2,87;  $P=0,036$  and Relatives Risiko, 1,42; 95% Konfidenzintervall: 1,01 bis 2,00;  $P=0,043$ ). Kein signifikanter Unterschied fand sich bei Vergleich der mit Cellulosemembranen dialysierten Patienten mit den Patienten, die mit semisynthetischen Membranen behandelt wurden (Relatives Risiko: 1,22; 95% Konfidenzintervall: 0,71 bis 2,08;  $P=0,48$ ). (Abbildung 6 und Anhang 6)

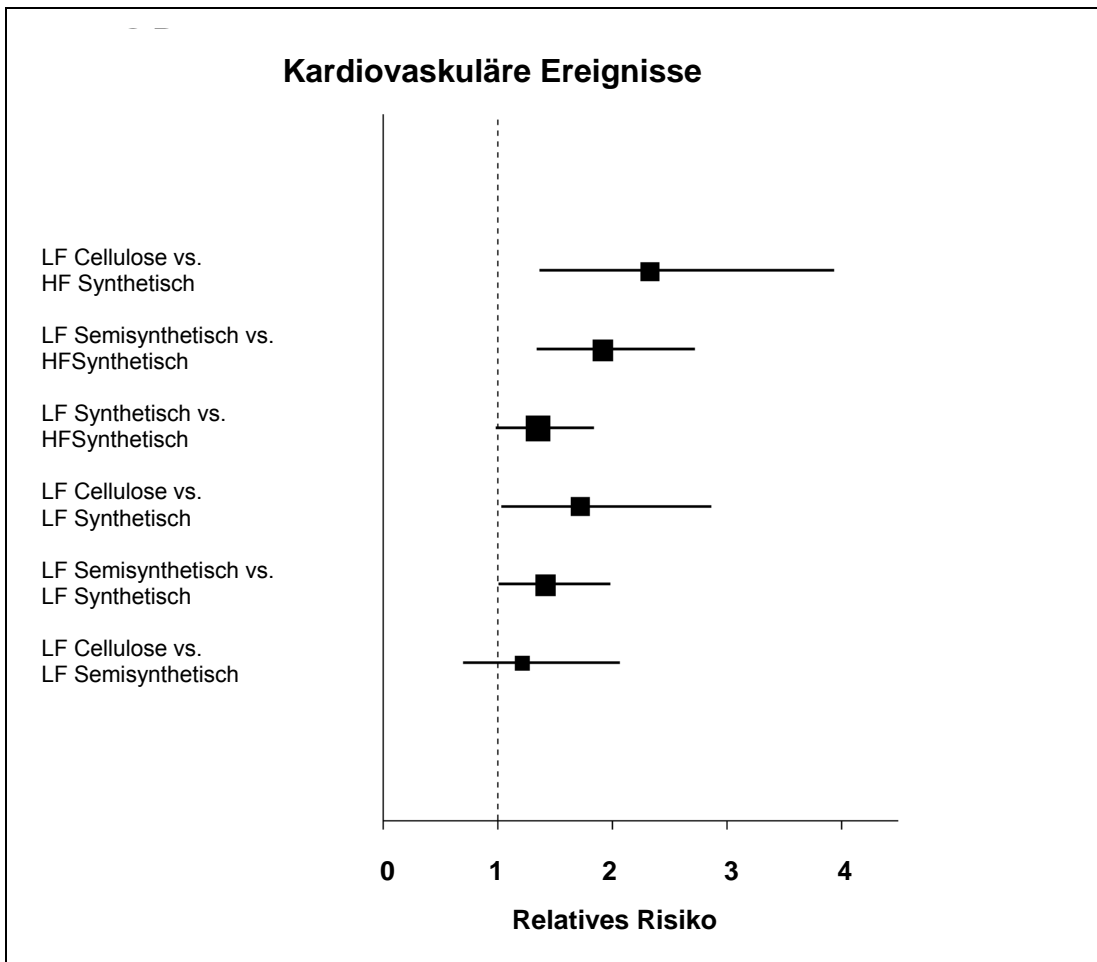


Abbildung 6: Effekt der Dialysemembran auf kardiovaskuläre Ereignisse. Die angegebenen Werte repräsentieren das relative Risiko und das zugehörige 95% Konfidenzintervall für die jeweils miteinander verglichenen Patientengruppen. LF= Low-flux , HF= High-flux . Die folgenden erklärenden Variablen wurden für den Einschluss in das Cox Regressions Modell evaluiert: Alter, Geschlecht, Atorvastatin Behandlung, Ausgangslaborparameter: Phosphat, Calcium, LDL Cholesterin, HDL Cholesterin, Triglyceride, Hämoglobin, HbA1c, Albumin, Statin Vorbehandlung, Raucher, systolischer und diastolischer Blutdruck, Body Mass Index, Zeit der chronischen Dialysebehandlung, antithrombotische Therapie, kardiovaskuläre Vorerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke, Ultrafiltrationsvolumen.

### **3.4. Confounder**

Alter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Body Mass Index, Phosphat und HbA1c waren signifikante „confounder“ bei Analyse beider Endpunkte. Bei der Gesamtmortalität war zusätzlich Albumin als „confounder“ nachweisbar.

#### 4. Diskussion

Die vorliegende post-hoc Analyse der 4D-Studie zeigt, dass Biokompatibilität und Permeabilität von Dialysemembranen das Überleben und die kardiovaskuläre Ereignisrate chronischer Hämodialysepatienten beeinflussen könnten. Alle bisherigen Studien zur Assoziation von Dialysemembrancharakteristika und Prognose chronischer Hämodialysepatienten wurden in nicht selektierten Patientenpopulationen durchgeführt<sup>17,18,19,20,21,22,23</sup>. Ob spezielle Patienten mit einem höheren Mortalitätsrisiko, insbesondere Patienten mit Diabetes mellitus einer spezifischen Behandlung bedürfen, ist nicht bekannt. Diabetes mellitus ist die häufigste Diagnose von Patienten, die neu in das Hämodialyseprogramm aufgenommen werden und der Anteil dieser Patienten steigt weiter an<sup>25</sup>. Deshalb ist es von Interesse herauszufinden, ob diese Patientengruppe von einer besseren Biokompatibilität oder höheren Permeabilität der Dialysemembran profitiert.

In dieser post-hoc Analyse der 4D-Studie, einer prospektiven randomisierten Untersuchung, an der 1255 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und chronischer Hämodialysebehandlung teilgenommen haben, wurde der Einfluss der Dialysemembran auf die Prognose untersucht.

Die Endpunkte waren Gesamtmortalität und ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus kardialem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall.

Die Ergebnisse legen nahe, dass sowohl die Biokompatibilität als auch die Permeabilität einer Dialysemembran Einfluss nehmen auf die kardiovaskuläre Ereignisrate und das Überleben von Patienten mit Typ 2 Diabetes an der Hämodialyse. Patienten, die mit synthetischen high-flux Membranen behandelt wurden, hatten das geringste Risiko den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen und zeigten die besten Überlebensraten, während Patienten, die mit Cellulosemembranen dialysiert wurden, die höchste kardiovaskuläre Ereignisrate aufwiesen und auch häufiger verstarben. Für Patienten, die mit synthetischen low-flux

Membranen dialysiert wurden, war das relative Risiko zu versterben um 58,7% höher und das relative Risiko den kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen um 35% höher. Letzteres war jedoch nicht statistisch signifikant. Patienten, die mit semisynthetischen low-flux Membranen behandelt wurden, hatten ein um 123,9% bzw. 91,8% höheres relatives Risiko zu versterben oder ein kardiovaskuläres Ereignis zu erreichen als die mit synthetischen high-flux Membranen behandelten Patienten.

#### **4.1. Einfluss der Membranpermeabilität**

Um den Einfluss der Permeabilität einer Dialysemembran auf die Gesamtmortalität und den kardiovaskulären Endpunkt herauszuarbeiten, wurden die Patienten, die mit synthetischen high-flux Membranen behandelt wurden, mit den Patienten verglichen, die mit low-flux Membranen gleicher Biokompatibilität dialysiert wurden. Hierbei wurde davon ausgegangen, dass die Biokompatibilität synthetischer Dialysemembranen vergleichbar ist, auch wenn eine Vielzahl unterschiedlicher Materialien zum Einsatz gekommen ist.

##### **4.1.1. Membranpermeabilität und klinische Studien**

Verschiedene Beobachtungsstudien haben ähnlich wie die hier vorliegende Analyse einen Vorteil für Patienten, die mit high-flux Membranen dialysiert wurden, gegenüber den mit low-flux Membranen behandelten Patienten zeigen können<sup>17,18,19,20</sup>. Die einzige prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie zu dieser Fragestellung, die HEMO (Hemodialysis) Studie, zeigte unterschiedliche Ergebnisse<sup>27</sup>. Während eine Subgruppenanalyse den Vorteil von high-flux Membranen für Hämodialysepatienten, die seit mehr als 3,7 Jahren behandelt wurden, erbrachte, sah die Hauptanalyse keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen den mit high-flux und den mit low-flux Membranen behandelten Patienten. Unabhängig vom Studiendesign kann dies auch auf Unterschiede der Patientenpopulation zurückzuführen sein; so ist zunächst das Kollektiv der HEMO Studie nur sehr eingeschränkt mit dem der 4D Studie vergleichbar. Die Patienten der HEMO Studie sind ca 8 Jahre jünger,

zu 61-64% Amerikaner afrikanischen Ursprungs und nur in ca 44% der Fälle an einem Diabetes mellitus erkrankt. Die mittlere Dialysedauer bei Studieneinschluss betrug 3,7 Jahre in der HEMO Studie und nur 8 Monate in der 4D Studie. Die Nachbeobachtungszeit lag bei 2 Jahren in der HEMO Studie und bei 4 Jahren in der 4D Studie. Bei diesen deutlichen Unterschieden der Patientenpopulation ist es denkbar, dass Therapieeffekte, die in einem jüngeren und gesünderen Kollektiv mit insgesamt besserer Prognose nach nur 2 Jahren Beobachtungszeit nicht ins Gewicht fallen, in einer anderen, kränkeren Patientenpopulation nach 4 Jahren Nachbeobachtungszeit nun sichtbar werden. Die Kritiker der HEMO Studie sprechen zusätzlich von einem möglichen Selektionsbias. Patienten mit einem Serumalbumin von  $<2,6$  mg/deciliter, waren von der Studie ausgeschlossen. Die mittlere Dialysedauer bei Einschluss in die Studie betrug 3,7 Jahre. Der Kt/V musste auf 1,3 gesteigert werden können, sonst wurden die Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Höherer Kt/V und höheres Albumin sind mit besseren Überlebensraten assoziiert. Bei Patienten, die die ersten 3,7 Jahre an der Hämodialyse überlebt haben, ist es denkbar, dass es sich um ein ausgewähltes Krankengut mit besserer Langzeitprognose handelt. Zusätzlich wurden bereits 60% der Patienten vor Studienbeginn mit high-flux Dialysemembranen dialysiert. Der mittlere Kt/V lag bereits vor Studienbeginn bei  $1,43 \pm 0,21$ . Es wäre somit denkbar, dass ein „carry-over“ Effekt stattgefunden hat. Patienten, die während der Studie auf low-flux Membranen oder die Standarddialysedosis randomisiert wurden, könnten im weiteren Studienverlauf von der zuvor angewandten high-flux Dialysemembran und dem höheren Kt/V profitiert haben. Außerdem wird die Wiederverwendung der Dialysefilter als Kritikpunkt aufgeführt, die zu einer Minderung des Therapieeffektes in der high-flux Gruppe beigetragen haben könnte. Dem entgegen die Autoren der HEMO Studie, dass die Überlebensraten der Patienten in der HEMO Studie in etwa den erwarteten Überlebensraten entsprochen haben und somit ein Selektionsbias nicht wahrscheinlich erscheint und der mögliche „carry over“ Effekt in der Datenanalyse berücksichtigt wurde<sup>1,22</sup>.

#### **4.1.2. Erklärungsansätze: Membranpermeabilität und biologische Wirkungen**

Die wahrscheinlichste Erklärung für die mit high-flux Membranen assoziierte Mortalitätsreduktion ist, dass Substanzen mit höherem Molekulargewicht, die die low-flux Membranen nicht passieren können, von diesen herausgefiltert werden und mögliche urämische Toxine beinhalten. Kürzlich wurden 2 Studien publiziert, die diese Hypothese unterstützen, indem sie einen Überlebensvorteil der mit Hämodiafiltration behandelten Patienten gegenüber Patienten, die „nur“ hämodialysiert wurden, zeigen<sup>28,29</sup>. Hämodiafiltration, eine mehr konvektive Therapie, ist in der Lage größere Moleküle noch effektiver zu entfernen als Hämodialyse mit high-flux Membranen.

Neben vielen anderen denkbaren Wirkmechanismen, können diese Toxine mit kardiovaskulären Risikofaktoren interferieren<sup>30,31</sup>, Einfluss nehmen auf die linksventrikuläre systolische Funktion<sup>32</sup> und den Ernährungsstatus<sup>33</sup> oder auch immunosuppressive Wirkungen entfalten<sup>34</sup>.

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes an der Hämodialyse sind Proteine vermehrt der Oxidation und Glycosylierung ausgesetzt<sup>35,36</sup>. Die entstehenden Metaboliten (advanced glycosylated end-products und oxidiertes low-density Lipoprotein) werden bei Behandlung mit großporigen Dialysemembranen besser eliminiert<sup>37,38</sup>. Auch wenn eine Assoziation zwischen diesen Substanzen und dem Überleben bisher fraglich ist<sup>39,40</sup>, scheinen, wie hier gezeigt, insbesondere diabetische Patienten von high-flux Dialysemembranen zu profitieren. Dies wird zusätzlich durch den persistierenden Einfluss des HbA1c auf beide Endpunkte in der multifaktoriellen Analyse nahegelegt.

#### **4.2. Einfluss der Biokompatibilität**

Um den Einfluss der Biokompatibilität einer Dialysemembran auf die Gesamtmortalität und den kardiovaskulären Endpunkt herauszuarbeiten, eignete sich ein Vergleich der Patienten, die mit verschiedenen Membranen gleicher Permeabilität dialysiert wurden. Hier insbesondere die Gruppen der

Patienten, die mit synthetischen und semisynthetischen Membranen dialysiert wurden, da nur wenige Patienten mit Cellulose Membranen behandelt wurden. Mit diesem Vorgehen konnten Permeabilitätseinflüsse in der Analyse vermieden werden.

#### **4.2.1. Biokompatibilität und klinische Studien**

Betrachtet man die Assoziation von Biokompatibilität und Mortalität, so bestätigt die dargestellte Analyse die Ergebnisse einer Untersuchung von Hakim et al.<sup>23</sup>. Während diese jedoch synthetische und semisynthetische Membranen in einer Gruppe ähnlicher Biokompatibilität zusammengefasst haben, ohne auf Permeabilitätsdifferenzen zu achten, wurden in der von uns durchgeführten Analyse 3 Biokompatibilitätsklassen unterschieden und auch Flux-Unterschiede berücksichtigt. Der Einfluss der Biokompatibilität auf das Patientenüberleben wurde analysiert, indem Patientengruppen, die mit gleich permeablen aber unterschiedlich biokompatiblen Filtern behandelt wurden, verglichen wurden. So wurden die Patienten, die mit Cellulose, semisynthetischen und synthetischen low-flux Membranen dialysiert wurden untereinander verglichen. Hiermit konnte eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Permeabilitätsunterschiede ausgeschlossen werden. Die zuverlässigsten Daten zum Thema Biokompatibilität von Hämodialysemembranen und klinischen Endpunkten sind von McLeod et al.<sup>24</sup> in Form einer Metaanalyse von 32 randomisierten, quasi randomisierten und cross over Studien publiziert worden. Auch hier wurden 3 verschiedene Biokompatibilitätsklassen definiert: Cellulose, modifizierte Cellulose und synthetische Dialysemembranen. Erfasst wurden dialyseassoziierte Nebenwirkungen und zum Teil auch das Patientenüberleben. 3 Studien untersuchten bei insgesamt 468 Patienten über einen Zeitraum von 18-24 Monaten den Effekt von Cellulose und synthetischen Dialysemembranen auf das Überleben. 2 dieser Studien hatten keine ausreichende „Power“, um Unterschiede in der Mortalität aufzudecken. Eine andere Studie analysierte den Effekt modifizierter Cellulose gegenüber synthetischen Dialysemembranen auf die Mortalität bei 211 Patienten über einen Zeitraum



von 7 Monaten. Keine Untersuchung fand einen signifikanten Unterschied im Patientenüberleben, der auf die Biokompatibilität der Dialysemembran hätte zurückgeführt werden können.

Sicherlich kann die von uns dargestellte Analyse nicht die Kriterien einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie erfüllen, aber die von den Autoren genannten Forschungsempfehlungen finden erstmals Berücksichtigung, indem auf Endpunkte wie Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse fokussiert wird, eine ausreichende Zahl von Patienten in die Untersuchung Eingang findet, die bereits ein fortgeschrittenes Alter und viele Komorbiditäten aufweisen und auch die Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren liegt weit über den bisher veröffentlichte Studien.

#### **4.2.2. Erklärungsansätze: Biokompatibilität und biologische Wirkungen**

Da die Permeabilität der 3 verschiedenen low-flux Membranen vergleichbar ist, erscheint die plausibelste Erklärung für die Unterschiede im Patientenüberleben die Interaktion zwischen Dialysemembran und humoralen bzw. zellulären Systemen im Blut des behandelten Patienten zu sein. So führen Cellulose Membranen zu einer starken Aktivierung des Komplementsystems, von Blutzellen und zu einer vermehrten Produktion reaktiver Sauerstoffradikale<sup>41</sup>. Semisynthetische und synthetische Membranen haben grundsätzlich denselben Effekt, aber in weit geringerem Ausmaß.

Die Aktivierung humoraler und zellulärer Systeme kann ein Trigger systemischer Inflammation bei Hämodialysepatienten sein. Zeichen der Inflammation wie ein erhöhtes C-reaktives Protein wurden als prädiktiv für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse im Hämodialysekollektiv identifiziert<sup>42</sup>. Zusätzlich sind Inflammationsmarker wie C-reaktives Protein und Interleukin 6 prädiktiv für Mangelernährung<sup>43</sup>. Diesem Befund entspricht, dass biokompatible low-flux Membranen unabhängig von Unterschieden in der Membranpermeabilität mit einem besseren Ernährungsstatus verbunden sind als bioinkompatible Cellulose

Membranen<sup>44</sup>. In Übereinstimmung mit diesen Analysen blieb auch in der von uns dargelegten multifaktoriellen Regressionsanalyse Albumin prädiktiv für Gesamtmortalität.

Unabhängig von direkten Membran-Blut-Interaktionen könnten auch Unterschiede in der Pyrogenpermeabilität einer Dialysemembran Einfluss auf das Patientenüberleben nehmen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass chronische Inflammation aufgrund bakterieller Kontamination des Dialysats Einfluss auf das Patientenüberleben nimmt<sup>45</sup>. Synthetische Dialysemembranen zeigen, verglichen mit Cellulose, eine bessere Adsorption von Pyrogenen aus dem Dialysat<sup>46</sup>, so dass diese nicht mehr in das Blut übertreten und dort zu einer systemischen Inflammation führen können. Auch wenn bisher noch keine Assoziation dieser Faktoren mit dem Patientenüberleben beschrieben wurde, so legen doch die hier dargelegten Daten einen Benefit durch high-flux Dialyse für Patienten mit Typ 2 Diabetes an der Hämodialyse nahe.

### **4.3. Grenzen der Auswertung**

Trotzdem die Unterschiede groß und meistens statistisch signifikant sind, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Zunächst limitiert das Studiendesign die Aussagekraft der Analyse. Post-hoc Subgruppenanalysen wie diese können nicht die Validität prospektiver, randomisierter und kontrollierter Studien erreichen. Des Weiteren kann auch wenn in der multivariaten Analyse für viele wichtige Variablen adjustiert wurde, ein Selektionsbias zugunsten der Patienten, die mit synthetischen high-flux Filtern dialysiert wurden, nicht ausgeschlossen werden. Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte, Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit, Body Mass Index, Phosphat und HbA1c waren signifikante confounder für beide Endpunkte, Albumin zusätzlich bei Analyse der Gesamtmortalität.

Während die meisten confounder in den Gruppen gleich verteilt waren, waren Patienten, die mit synthetischen high-flux Membranen dialysiert wurden, am jüngsten und hatten den höchsten Body Mass Index. Phosphat

und Albumin waren am niedrigsten in der Patientengruppe, die mit synthetischen low-flux Membranen behandelt wurden. Während ein niedriges Phosphat prognostisch von Vorteil ist, sind niedrige Albuminwerte mit schlechterem Patientenüberleben im Hämodialysekollektiv verbunden. Schließlich fehlen ausführliche Informationen über die tatsächlich verabreichte Dialyседosis (Urea reduction ratio und Kt/V), die wiederum mit dem Patientenüberleben assoziiert sind, so dass sie nicht in das statistische Modell miteinbezogen werden konnten. Die durchschnittliche Dialyседauer pro Woche betrug aber 11.9-12.8 Stunden und bewegte sich damit in vernünftigen Bereichen. Trotz der genannten Einschränkungen sind die Assoziationen zwischen Dialysemembrancharakteristika und kardiovaskulären Endpunkten und dem Patientenüberleben so stark, dass ein zufälliger Effekt unwahrscheinlich erscheint.

## 5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Analyse wird der Einfluss von Dialysemembrancharakteristika auf die kardiovaskuläre Ereignisrate und das Überleben von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus an der Hämodialyse untersucht.

Die Anzahl von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus nimmt stetig zu. Schätzungen der Deutschen Diabetes Union besagen, dass in Deutschland im Jahre 2010 etwa 10 Millionen Menschen an Typ 2 Diabetes mellitus leiden werden. Auch die Anzahl der dialysepflichtigen Patienten steigt stetig an. So werden laut USRDS in den USA etwa 600 000 Menschen im Jahre 2010 dialysepflichtig sein. Von den 86 450 Patienten die im Jahre 2002 chronisch dialysepflichtig wurden, waren 41 048 an Diabetes mellitus erkrankt, das entspricht 47,5%.

Grundlage für die hier dargestellte Auswertung sind die in der 4D-Studie erhobenen Angaben zur Verwendung spezifischer Dialysemembranen. Die 4D Studie hat prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebo-kontrolliert untersucht, ob die Behandlung mit Atorvastatin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes an der Hämodialyse den primären Endpunkt bestehend aus Herzinfarkt, kardialem Tod und Schlaganfall zu senken vermag. Eingeschlossen wurden 1255 Patienten in 178 deutschen Dialysezentren. Die Dialysefilterdaten wurden 6 monatlich erhoben. In einer post-hoc Analyse mit Hilfe eines multivariaten Cox'schen Regressionsmodells zeigten sich überraschende Ergebnisse. So war eine höhere Membranpermeabilität und verbesserte Biokompatibilität mit einem besseren Überleben assoziiert. Ob hier die Entfernung größerer Urämietoxine oder die geringere Interaktion von Blut und Dialysemembran eine Rolle spielen, bleibt spekulativ. Bezüglich des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes zeigten synthetische Dialysemembranen die besten Ergebnisse. Unterschiede in der Membranpermeabilität waren hier von untergeordneter Bedeutung. Die Stärken der hier dargelegten Analyse sind in der langen Beobachtungsdauer von circa 4 Jahren, der großen Anzahl untersuchter Patienten, der Fokussierung auf klinisch relevante Endpunkte und der hohen Ereignisrate

(etwa 50% der Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben, da es sich um ältere, multimorbide Patienten handelte) zu sehen. Ob diese die Schwächen im Studiendesign aufzuheben vermögen, kann nicht abschließend beantwortet werden. Diesbezüglich wäre eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie, von ausreichender Dauer und Fallzahl wünschenswert.

## 6. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002, 347: 2010-2019
- <sup>2</sup> H. Schiffl, M. Fischereder, T. Sitter: Biokompatibilität der Nierenersatztherapie. *Der Internist* 1999, 40: 37-48
- <sup>3</sup> Opatrny K Jr: Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 5: 41-44.
- <sup>4</sup> Lonnemann G, Schindler R, Lufft V, Mahiout A, Shaldon S, Koch KM: The role of plasma coating on the permeation of cytokine-inducing substances through dialyzer membranes. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10(2): 207-11.
- <sup>5</sup> Henderson L.: Biophysics of ultrafiltration and hemofiltration. In: Jacobs C, Kjellstrand C, Kock K, Winchester J (eds): *Replacement of Renal Function by Dialysis*, 4<sup>th</sup> Ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands:1996:114-145
- <sup>6</sup> Adam A, Blais C Jr, Loute G: Kinins: their nature and their potential role in the cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrologie.* 2000; 21(4): 163-72.
- <sup>7</sup> Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Brosstad F: Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(5): 987-93.

- <sup>8</sup> Tetta C, David S, Mariano F, De Nitti C, Panichi V: Alterations of the cytokine network in hemodialysis. *J Nephrol*. 2001; 14 Suppl 4: 22-29.
- <sup>9</sup> Chanard J, Lavaud S, Randoux C, Rieu P : New insights in dialysis membrane biocompatibility: relevance of adsorption properties and heparin binding. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(2): 252-257.
- <sup>10</sup> Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantard G: Activation of the kallikrein-kinin system in hemodialysis: role of membrane electronegativity, blood dilution, and pH. *Kidney Int*. 1999; 55(3): 1097-1103.
- <sup>11</sup> Kaplow LS, Goffinet JA: Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. *JAMA*. 1968; 203(13): 1135-1137.
- <sup>12</sup> Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS: Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leucostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest*. 1977; 59(5): 879-888.
- <sup>13</sup> Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med*. 1977; 296(14): 769-774.
- <sup>14</sup> Henderson LW, Chenoweth DE: Cellulose membranes--time for a change? *Contrib Nephrol*. 1985; 44: 112-126.
- <sup>15</sup> Klock JC, Bainton DF: Degranulation and abnormal bactericidal function of granulocytes procured by reversible adhesion to nylon wool. *Blood*. 1976; 48(1): 149-161.
- <sup>16</sup> Horl WH: Hemodialysis membranes: interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 Suppl 1: 62-71.

<sup>17</sup> Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096-1101

<sup>18</sup> Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D: Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. Kidney Int* 1999; 55: 286-293

<sup>19</sup> Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones C, Orzol SM, Held PJ: Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 276-286

<sup>20</sup> Woods HF, Nandakumar M: Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 Suppl 1: 36-42

<sup>21</sup> Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chene G, Azar R, Cano N, Canaud B, Fouque D, Laville M, Lerverve X, Roth H, Aparicio M: French Study Group for Nutrition in Dialysis: Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 565-571

<sup>22</sup> Scribner B. H., Blagg C. R., Friedman E. A., Hoenich N. A., Locatelli F., Greene T., Cheung A. K., Eknoyan G., the Hemodialysis (HEMO) Study Group, Himmelfarb J.: Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis *N Engl J Med* 2003; 348: 1491-1494,



- <sup>23</sup> Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L: Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 566-570
- <sup>24</sup> Macleod AM, Campbell M, Cody JD, Daly C, Donaldson C, Grant A, Khan I, Rabindranath KS, Vale L, Wallace S: Cellulose, modified cellulose and synthetic membranes in the haemodialysis of patients with end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003234
- <sup>25</sup> Renal Data System. *USRDS 2005 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States*. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2005. (at <http://www.usrds.org>)
- <sup>26</sup> Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 238-248.
- <sup>27</sup> Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypoldt JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G: Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 3251-3263.
- <sup>28</sup> Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-2093.

- <sup>29</sup> Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N: The impact of on-line haemodiafiltration (HDF) on patient survival: results from a large network database. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl. 5: 18-19.
- <sup>30</sup> Josephson MA, Fellner SK, Dasgupta A: Improved lipid profiles in patients undergoing high flux dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 361-366.
- <sup>31</sup> Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg IJ, Levin NW: Improvement of plasma lipoprotein profiles during high flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1409-1415.
- <sup>32</sup> Churchill DN, Taylor DW, Tomlinson CW, Beecroft ML, Gorman J, Stanton E: Effect of high-flux hemodialysis on cardiac structure and function among patients with end-stage renal failure. *Nephron* 1993; 65: 573-577.
- <sup>33</sup> Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Audrain J, Landt M: High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1031-1035.
- <sup>34</sup> Haag-Weber M, Mai B, Cohen G, Hörl WH: GIP and DIP: a new view of uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 34-37.
- <sup>35</sup> Dursun E, Timur M, Dursun B, Suleymanlar G, Ozben T: Protein oxidation in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 142-146.
- <sup>36</sup> Mera K, Anraku M, Kitamura K, Nakajou K, Maruyama T, Tomita K, Otagiri M: Oxidation and carboxy methyl lysine-modification of albumin: possible involvement in the progression of oxidative stress in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2005; 28: 973-980.

- <sup>37</sup> Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA, Wu YC, Deoreo PB, Araki A, Glomb MA, Monnier VM: Mechanisms for the formation of glycoxidation products in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57: 2571-2585.
- <sup>38</sup> Wanner C, Bahner U, Mattern R, Lang D, Passlick-Deetjen J: Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2570-2575.
- <sup>39</sup> Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62(1): 301-310.
- <sup>40</sup> Wagner Z, Molnar M, Molnar GA, Tamasko M, Laczy B, Wagner L, Csiky B, Heidland A, Nagy J, Wittmann I. Serum carboxymethyllysine predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47(2): 294-300.
- <sup>41</sup> Hakim RM: Influence of the dialysis membrane on outcome of ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 32 Suppl 1998; 4: 71-75.
- <sup>42</sup> Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T: Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 80 Suppl.: 99-102.
- <sup>43</sup> Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B.: Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 139-48.
- <sup>44</sup> Parker TF 3rd, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim RM: Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 551-556.
- <sup>45</sup> Ward RA: Ultrapure dialysate. *Semin Dial*. 2004; 17: 489-497.

<sup>46</sup> Laude-Sharp M, Caroff M, Simard L, Pusineri C, Kazatchkine MD, Haeffner-Cavaillon N: Induction of IL-1 during hemodialysis: transmembrane passage of intact endotoxins (LPS). *Kidney Int* 1990; 38: 1089-1094.

<sup>47</sup> Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus HG, Kramer W, Kuhn KW, Kutemeyer H, Mann JF, Ruf G, Ritz E: Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie (4D) Study Group. 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):259-266.

## 7. Anhang

## **Anhang 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten der 4D Studie<sup>47</sup>.**

### **Einschlusskriterien**

Typ II Diabetiker (Männer und Frauen) an der Hämodialyse

1. Einschluss innerhalb von 24 Monaten nach erfolgreichem Dialysebeginn
2. Alter: 18-80 Jahre

### **Ausschlusskriterien**

Patienten mit jeglichem der folgenden Merkmale werden von der Studie ausgeschlossen:

1. LDL-Cholesterin <80 mg/dl oder >190 mg/dl.
2. Nüchtern Triglyzeride >1000 mg/dl.
3. Abnormale Leberfunktion mit SGOT- und SGPT-Werten 3-fach den oberen Normalwert überschreitend.
4. Bekanntes positives Ergebnis für HBs-Ag oder HIV. Bekannte Hepatitis C.
5. Cholestase oder symptomatische Gallensteinerkrankungen.
6. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Studienmedikament oder anderer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren.
7. Hepatische oder hämatopoetische Erkrankung oder Systemerkrankung, die nicht in Verbindung zur terminalen Niereninsuffizienz stehen, exklusive Urämie-bedingte Anämie.
8. Nicht-amenorrhoeische Frauen im gebärfähigen Alter, die keine medizinisch relevante Kontrazeption betreiben.
9. Vaskuläres Ereignis (z.B. ACVB, PTCA, Carotis-TEA), dekompensierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt während der letzten 3 Monate vor Aufnahme in die Studie und/oder bereits vor Aufnahme in die Studie geplante vaskuläre Intervention (ACVB, PTCA, Carotis-TEA).
10. Vorausgegangene nicht-erfolgreiche Nierentransplantation.

11. Therapierefraktäre Hypertonie (systolischer Blutdruck konstant größer 200 mm Hg oder diastolischer Blutdruck konstant größer als 110 mm Hg).
12. Unverträglichkeit gegenüber oraler Medikation oder signifikante gastrointestinale Erkrankung inklusive chronische Pankreatitis mit Malabsorption oder das Vorliegen einer zurückliegenden gastrointestinalen Operation mit Malabsorption.
13. Notwendigkeit der antiepileptischen Therapie.
14. Bekannte Alkoholanamnese ( $\geq 3$  alkoholische Getränke pro Tag; 1 Getränk = 45 ml eines 45%igen alkoholischen Getränks oder Äquivalenz) oder Drogenabhängigkeit.
15. Teilnahme an einer weiteren Studie mit Prüfmedikation während der letzten 30 Tage vor Studienaufnahme.
16. Jeglicher medizinische Grund, der nach Meinung des Untersuchers nicht zum Wohle des Patienten ist, um die Teilnahme an der Studie fortzusetzen.
17. Bekannte Myopathie.

Anhang 2: Ausgangsdaten der Patienten der 4D Studie<sup>26</sup>.

<b>Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Placebo and Atorvastatin Groups.*</b>		
<b>Characteristic</b>	<b>Placebo Group (N=636)</b>	<b>Atorvastatin Group (N=619)</b>
Age — yr	65.7±8.3	65.7±8.3
Female sex — no. (%)	292 (45.9)	286 (46.2)
Known duration of diabetes — yr	18.7±8.8	17.5±8.7
Time receiving dialysis — mo	8.4±6.9	8.2±6.9
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	145±22	146±22
Diastolic	76±11	76±11
Current smoker — no. (%)	58 (9.1)	50 (8.1)
Former smoker — no. (%)	188 (29.6)	211 (34.1)
History of cardiovascular disease and intervention (%) <sup>†</sup>		
Myocardial infarction	17.3	17.9
Myocardial infarction, either CABG or PTCA, or coronary heart disease <sup>‡</sup>	28.1	30.7
Myocardial infarction or either CABG or PTCA	22.5	23.7
CABG or PTCA	11.8	14.2
Congestive heart failure <sup>§</sup>	34.9	35.9
Cardiac-valve disorder	7.7	7.3
Peripheral vascular disease	43.6	45.7
Stroke or TIA	18.2	17.4
Body-mass index <sup>¶</sup>	27.5±5.0	27.6±4.6
Hemoglobin — g/dl	10.9±1.4	10.9±1.3
Glycosylated hemoglobin — %	6.8±1.3	6.7±1.2
Albumin — g/liter	3.8±0.3	3.8±0.3
Calcium — mg/dl	9.2±0.8	9.2±0.8
Phosphate — mg/dl	6.1±1.6	6.0±1.6



<b>Table 1. (Continued.)</b>		
<b>Characteristic</b>	<b>Placebo Group (N=636)</b>	<b>Atorvastatin Group (N=619)</b>
Lipid values — mg/dl		
Total cholesterol	220±42	218±43
LDL cholesterol	127±30	125±29
HDL cholesterol	36±14	36±13
Triglycerides	267±168	261±165
LDL cholesterol levels — no. (%)		
<100	120 (18.9)	122 (19.7)
100–129	241 (37.9)	252 (40.7)
130–159	186 (29.2)	169 (27.3)
≥160	89 (14.0)	76 (12.3)
Antihypertensive medication — %		
ACE inhibitors	47	49
Angiotensin II–receptor antagonists	12	12
Beta-blockers	38	37
Calcium antagonists	40	41
Antiplatelet therapy	50	54
Use of erythropoietin — %		
Dose per wk — IU	6.225	6.202

\* Plus–minus values are means ±SD. To convert hemoglobin values to millimoles per liter, multiply by 0.6206. To convert values for calcium to millimoles per liter, multiply by 0.250. To convert values for phosphate to millimoles per liter, multiply by 0.3229. To convert values for total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. CABG denotes coronary-artery bypass grafting, PTCA percutaneous transluminal coronary angioplasty, TIA transient ischemic attack, and ACE angiotensin-converting enzyme.

† Types of disease and intervention are not mutually exclusive.

‡ Disease was documented by coronary angiography.

§ Most of the patients had New York Heart Association class II heart failure.

¶ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Tabelle 3: Patientencharakteristika bei Beginn der Studie in den unterschiedlichen Dialysemembrangruppen.

	Low-flux Cellulose Membranen (N=41)	Low-flux semisynthetische Membranen (N=119)	Low-flux synthetische Membranen (N=247)	High-flux synthetische Membranen (N=241)	p-Wert
Alter – Jahre	68,5 ± 6,2	66,2 ± 7,8	6,5 ± 7,6	63,5 ± 8,3	<0,0001 *
Weiblich - Anteil (%)	18 (43,9)	53 (44,5)	121 (49,0)	89 (36,9)	0,0625
Dialysedauer – Monate	7,8 ± 6,0	8,7 ± 7,2	7,3 ± 6,6	10,5 ± 7,6	<0,0001 #
Raucher	9 (22,0)	12 (10,1)	14 ( 5,7)	19 ( 7,9)	0,0066 §
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Interventionen <sup>1</sup> :					
Myocardinfarkt, Bypass Operation, PTCA oder koronare Herzerkrankung <sup>2</sup> - Anzahl (%)					
	16 (39,0)	38 (31,9)	74 (30,0)	76 (31,5)	0,7154
Herzinsuffizienz <sup>3</sup> – Anteil (%)	14 (34,1)	41 (34,5)	105 (42,5)	85 (35,3)	0,2855
Periphere arterielle Verschlusskrankheit - Anteil (%)					
	23 (56,1)	53 (44,5)	122 (49,4)	118 (49,0)	0,6201
Schlaganfall oder TIA - Anteil (%)					
	11 (26,8)	26 (21,8)	43 (17,4)	37 (15,4)	0,2079

Fortsetzung Tabelle 3

	Body Mass Index - kg/m <sup>2</sup>	25,9 ± 4,0	26,8 ± 4,6	27,0 ± 4,6	28,2 ± 4,7	0,0017 &
	Hämoglobin - g/dL	10,7 ± 1,2	10,8 ± 1,3	10,9 ± 1,4	11,1 ± 1,3	0,1679
	HbA1c - %	6,7 ± 1,3	6,8 ± 1,3	6,8 ± 1,2	6,9 ± 1,3	0,2919
	Albumin - g/dL	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,3	0,0095 ¶
	Calcium - mg/dL	9,3 ± 0,9	9,2 ± 0,7	9,2 ± 0,8	9,2 ± 0,8	0,3752
	Phosphat - mg/dL	6,0 ± 1,4	6,0 ± 1,4	5,7 ± 1,6	6,2 ± 1,7	0,0050 Ø
	Gesamtcholesterin - mg/dL	232 ± 52	219 ± 42	212 ± 39	221 ± 45	0,0207 Ж
	Triglyceride - mg/dL	277 ± 189	250 ± 169	249 ± 148	264 ± 187	0,6552
♠	Erythropoietingabe - Anteil (%)	35 (85,4)	96 (80,7)	207 (83,8)	184 (76,3)	0,1721
	Erythropoietindosis pro Woche– IU	6143 ± 2767	6203 ± 3389	5928 ± 3984	6332 ± 4174	0,7802
	Dialysedauer pro Woche (h)	12,3 ± 1,8	11,9 ± 1,8	12,2 ± 2,3	12,8 ± 1,8	0,0005 Ψ
	Arterio-venöse Fistel, nativ – Anzahl (%)	34 (82,9)	100 (84,7)	189 (76,5)	211 (87,6)	0,0133 ξ

<sup>1</sup>Vorerkrankungen und Interventionen schließen sich nicht unbedingt gegenseitig aus; PTCA, perkutane transluminale koronare Angioplastie; <sup>2</sup>Dokumentation durch Koronarangiographie; <sup>3</sup>Die meisten Patienten litten an Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse II; TIA, transitorisch ischämische Attacke. Angabe der Daten in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Um Hämoglobin in Millimol pro Liter umzurechnen muss mit 0,62 multipliziert werden. Um Calcium in Millimol pro Liter umzurechnen, muss mit 0,25 multipliziert werden. Um Phosphat in Millimol pro Liter umzurechnen, muss mit 0,32 multipliziert werden. Um Gesamtcholesterin in Millimol pro Liter umzurechnen, muss mit 0,03 multipliziert werden. Um Triglyzeride in Millimol pro Liter umzurechnen, muss mit 0,01 multipliziert werden.

\* High-flux niedriger als alle anderen

# High-flux höher als alle anderen

§ unterschiedlicher Anteil von Rauchern in den Gruppen

& High-flux höher als alle anderen

¶ Low-flux synthetisch niedriger als low-flux semisynthetisch und high-flux synthetisch

Ø Low-flux synthetisch niedriger als high-flux synthetisch

Ж Low-flux synthetisch niedriger als low-flux Cellulose und high-flux

Ψ High-flux synthetisch höher als low-flux semisynthetisch und low-flux synthetisch

ξ unterschiedliche Verteilung zwischen den Gruppen

## Anhang 4: Cox Regressionsanalyse für Gesamtmortalität:

47

Erklärende Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Relatives Risiko(RR)	95% Konfidenz intervall (CI)	p-Wert (Wald Test)	RR	95% CI	p-Wert
LF Cellulose (vs HF synthetisch)	2,857	2,021 - 4,040	<0,0001	4,140	2,789 - 6,146	<0,0001
LF semisynthetisch (vs HF synthetisch)	1,544	1,205 - 1,978	0,0006	2,239	1,662 - 3,016	<0,0001
LF synthetisch (vs HF synthetisch)	1,152	0,931 - 1,426	0,1931	1,587	1,217 - 2,070	0,0006
LF Cellulose (vs LF synthetisch)	2,857	2,021 - 4,040	<0,0001	2,608	1,795 - 3,789	<0,0001
LF semisynthetisch (vs LF synthetisch)	1,544	1,205 - 1,978	0,0006	1,410	1,068 - 1,863	0,0155
LF Cellulose (vs LF semisynthetisch)	2,857	2,021 - 4,040	<0,0001	1,849	1,241 - 2,757	0,0025
Atorvastatinbehandlung	0,963	0,785 - 1,183	0,7213			
Phosphat (mmol/L)	1,238	1,023 - 1,497	0,0280	1,493	1,235 - 1,805	<0,0001
Calcium (mmol/L)	0,784	0,463 - 1,328	0,3662			
Koronare Herzerkrankung	1,489	1,204 - 1,842	0,0002	1,332	1,065 - 1,664	0,0119
Geschlecht: Weiblich	1,117	0,909 - 1,373	0,2939			
Alter (Jahre)	1,042	1,028 - 1,057	<0,0001	1,035	1,020 - 1,051	<0,0001
Statinvorbehandlung	0,905	0,692 - 1,184	0,4671			
Raucher	1,105	0,898 - 1,358	0,3457			
Low density Lipoprotein (mg/dL)	1,000	0,997 - 1,004	0,8831			
Systolischer Blutdruck(mm Hg)	1,002	0,997 - 1,007	0,3553			
Diastolischer Blutdruck(mm Hg)	1,001	0,991 - 1,011	0,8299	1,008	0,997 - 1,019	0,1469
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	0,950	0,927 - 0,974	<0,0001			
Zeit an Dialyse (Monate)	0,992	0,978 - 1,007	0,2811			
Hämoglobin (g/dL)	0,875	0,810 - 0,947	0,0008	0,932	0,862 - 1,008	0,0778
HbA1c (%)	1,033	0,954 - 1,118	0,4234	1,116	1,028 - 1,213	0,0092
Albumin (g/dL)	0,543	0,389 - 0,758	0,0003	0,667	0,474 - 0,940	0,0208
Antithrombotische Therapie	1,040	0,847 - 1,276	0,7103	0,844	0,682 - 1,046	0,1215
Herzinsuffizienz	1,843	1,498 - 2,267	<0,0001	1,603	1,293 - 1,988	<0,0001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1,855	1,505 - 2,287	<0,0001	1,807	1,454 - 2,246	<0,0001
Schlaganfall/transitorisch isch. Attacke	1,024	0,782 - 1,342	0,8615			
Triglyceride (mg/dL)	1,000	0,999 - 1,000	0,2175	0,999	0,999 - 1,000	0,0689
High density Lipoprotein(mg/dL)	1,002	0,994 - 1,009	0,6497			
Ultrafiltrationsvolumen(kg)	0,986	0,909 - 1,069	0,7260			

LF: low-flux, HF: high-flux

## Anhang 5: Cox Regressions Analyse für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt.

Erklärende Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Relatives Risiko(RR)	95% Konfidenz intervall (CI)	p-Wert (Wald test)	RR	95% CI	p-Wert
LF Cellulose (vs HF synthetisch)	1,807	1,117 - 2,923	0,0160	2,329	1,377 - 3,941	0,0016
LF semisynthetisch (vs HF synthetisch)	1,485	1,098 - 2,009	0,0102	1,918	1,346 - 2,731	0,0003
LF synthetisch (vs HF synthetisch)	1,103	0,853 - 1,425	0,4553	1,350	0,987 - 1,847	0,0605
LF Cellulose (vs LF synthetisch)	1,807	1,117 - 2,923	0,0160	1,725	1,036 - 2,873	0,0360
LF semisynthetisch (vs LF synthetisch)	1,485	1,098 - 2,009	0,0102	1,420	1,011 - 1,995	0,0428
LF Cellulose (vs LF semisynthetisch)	1,807	1,117 - 2,923	0,0160	1,215	0,709 - 2,080	0,4788
Atorvastatinbehandlung	0,886	0,692 - 1,134	0,3366			
Phosphat (mmol/L)	1,478	1,187 - 1,841	0,0005	1,739	1,395 - 2,168	<0,0001
Calcium (mmol/L)	0,667	0,354 - 1,255	0,2094			
Koronare Herzerkrankung	1,635	1,268 - 2,109	0,0001	1,608	1,235 - 2,094	0,0004
Geschlecht: Weiblich	1,269	0,991 - 1,625	0,0595	1,282	0,976 - 1,685	0,0740
Alter (Jahre)	1,031	1,014 - 1,048	0,0003	1,026	1,007 - 1,045	0,0062
Statinvorbehandlung	0,810	0,582 - 1,128	0,2130			
Raucher	1,117	0,870 - 1,433	0,3848			
Low density Lipoprotein (mg/dL)	0,999	0,995 - 1,003	0,6727			
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	1,000	0,995 - 1,006	0,9129			
Diastolischer Blutdruck(mm Hg)	1,004	0,992 - 1,016	0,5061	1,011	0,998 - 1,024	0,0943
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	0,955	0,928 - 0,983	0,0018	0,969	0,941 - 0,999	0,0437
Zeit an Dialyse (Monate)	0,988	0,971 - 1,006	0,1927			
Hämoglobin (g/dL)	0,894	0,814 - 0,981	0,0184			
HbA1c (%)	1,092	0,995 - 1,198	0,0649	1,148	1,044 - 1,262	0,0043
Albumin (g/dL)	0,575	0,385 - 0,859	0,0069	0,692	0,453 - 1,057	0,0886
Antithrombotische Therapie	1,164	0,909 - 1,492	0,2292			
Herzinsuffizienz	1,548	1,204 - 1,991	0,0007	1,334	1,028 - 1,731	0,0302
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1,437	1,121 - 1,841	0,0042	1,365	1,060 - 1,759	0,0160
Schlaganfall/transitorisch isch. Attacke	1,080	0,780 - 1,496	0,6416			
Triglyceride (mg/dL)	1,000	0,999 - 1,000	0,4871			
High density Lipoprotein (mg/dL)	1,002	0,993 - 1,011	0,6160			
Ultrafiltrationsvolumen pro Dialyse (kg)	0,964	0,875 - 1,062	0,4579			

LF: low-flux, HF: high-flux

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. C. Wanner für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Betreuung der Arbeit bedanken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Kuhnigk danke ich ebenfalls herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. V. Krane für die intensive Betreuung und stetige Unterstützung.





## Lebenslauf

Geburtstag und –ort

17.02.1967 in Alzenau – Wasserlos

### Schulische Ausbildung

1973 - 1977

Grundschule Alzenau - Hörstein

1977 - 1986

Kreuzburggymnasium Großkrotzenburg

Juni 1986

Abitur

1986 - 1988

Zivildienst als Rettungsdiensthelfer in Alzenau

### Medizinische Ausbildung

November 1988 - Juni 1996

Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

September 1990

Physikum

September 1991

1. Staatsexamen

Februar - Juli 1992

Medizinstudium in Caen, Frankreich

September 1994

2. Staatsexamen

1995/1996

Praktisches Jahr:

Anästhesie an der Universitätsklinik Würzburg,

Chirurgie und Innere Medizin am

Universitätsklinikum Grenoble, Frankreich

Juni 1996

3. Staatsexamen

01.11.1996 – 13.11.1998

Arzt im Praktikum und Assistenzarzt in der

Anästhesiologischen Tagesklinik

Dres. Gatzenberger in Würzburg

14.11.1998 - 30.06.2000

Assistenzarzt am Institut für Anästhesie am

Klinikum Weiden

01.07.2000 - 28.02.2001

Assistenzarzt der Abteilung für Anästhesie im

Kreiskrankenhaus Kitzingen

seit 1.3.2001

Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für

Anästhesiologie der Universität Würzburg

seit 15.12.2005

Facharzt für Anästhesiologie

Würzburg, den 15.09.2006