

Fakultät für Medizin – Fachgebiet Nephrologie (Abteilungsleiter univ.-Prof. Dr. Dr. hc Uwe Heemann) unter der Leitung von Prof. Dr. Lutz Renders

Vorkommen der Anämie bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu chronisch Nierenkranken

Lukas Zimmerhackl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Lutz Renders
2. apl. Prof. Dr. Robert A. J. Oostendorp

Die Dissertation wurde am 20.03.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.07.2018 angenommen.

**Vorkommen der Anämie bei nierentransplantierten Patienten im  
Vergleich zu chronisch Nierenkranken**

Dissertation von Lukas Zimmerhackl;

Nephrologische Abteilung des Klinikum Rechts der Isar,  
Technische Universität München,  
Abteilungsleiter univ.-Prof. Dr. Dr. hc Uwe Heemann

unter der Leitung von Prof. Dr. med. Lutz Renders  
und der Betreuung von PD Dr. med. Christoph Schmaderer

**Inhaltsverzeichnis:**

Vorkommen der Anämie bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu chronisch Nierenkranken.....	1
Inhaltsverzeichnis:.....	2
Abbildungsverzeichnis:.....	4
Abkürzungsverzeichnis:.....	6
Dissertation – Vorkommen der Anämie bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu chronisch Nierenkranken .....	7
Einleitung (gegenwärtiger Forschungsstand):.....	7
Allgemeines zur Nierenfunktion .....	7
Nierenfunktionsstörungen und deren Therapie – Allgemeines: .....	7
Pathophysiologie der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz (Erythropoetinpathway) .....	8
Anämie nach Nierentransplantation – Prävalenz, Ursachen und Folgen: .....	9
Ziele der Dissertation: .....	9
Material und Methoden: .....	10
Erhobene Daten aller Patienten: .....	10
Ausschluss von Patienten: .....	10
Statistik – Deskriptive Statistik und Signifikanzlevel:.....	11
Auswahl der Parameter und statistischen Tests:.....	11
Ergebnisse: .....	12
Univariate Analysen:.....	13
Grunderkrankungen:.....	13
Geschlechterverteilung:.....	14
Verteilung von Alter, BMI, Hb, eGFR und Dialysedauer vor der Datenerhebung: .....	14
Allgemein: .....	17
Art der Spende:.....	18
ESA-Therapie:.....	18
Auftreten einer Anämie im Vergleich: .....	20
Multivariate Regressionsanalyse zwischen den Nierentransplantierten und den chronisch Nierenkranken: .....	23
Allgemeine Ergebnisse:.....	23
Assoziation zwischen Hb und eGFR:.....	26
Assoziation zwischen Hb und RAAS-Inhibition:.....	28
Multivariate Regressionsanalyse zu den Nierentransplantierten im Verlauf: .....	29
Abnahme der Anämie-Prävalenz im Verlauf nach Transplantation:.....	30
Entwicklung der Hämoglobinwerte vor und nach der Transplantation:.....	31
Diskussion: .....	33
Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Grunderkrankung).....	33
Spezifische Gruppenmerkmale und Gruppendifferenzierung .....	33

Anämieuntersuchung in beiden Kohorten: .....	34
Assoziation zwischen RAAS-Inhibition und Hb-Wert .....	35
Assoziation zwischen Glomerulärer Filtrationsrate und Hb-Wert .....	36
Untersuchung der Anämieentwicklung im Verlauf bei den Transplantierten .....	36
Fazit .....	37
Literatur .....	39
Danksagung: .....	46

**Abbildungsverzeichnis:**

Tabelle 1 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich der Grunderkrankung zwischen Gruppe 1 und 2 (1: Diabetische Nephropathie, 2: Hypertensive Nephropathie, 3: Glomerulonephritiden, 4: Hereditäre Erkrankungen, 5: Postrenale Erkrankungen, 6: Sonstiges, 7: Unbekannt).....	13
Tabelle 2: Geschlechterverteilung in den Kohorten.....	14
Tabelle 3 Deskriptive Statistik von Alter, BMI, Hb-Wert, eGFR-Wert und Dialysedauer zu Analysebeginn .....	16
Tabelle 4 Mann-Whitney-U-Test zur univariaten Vergleichsanalyse zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 .....	17
Tabelle 5 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich der Art der Spende zwischen Gruppe 1 und 2 ....	18
Tabelle 6 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich der ESA-Therapie zwischen Gruppe 1 und 2.....	18
Tabelle 7 Vergleich der Mittelwerte des Hbs mit/ohne EPO-Substitution zwischen Gruppe 1 und 2..	19
Abbildung 1 Vergleich von EPO-Substitution zwischen den Gruppen 1 und 2 bezogen auf eGFR-Subgruppen .....	19
Tabelle 8 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich einer Anämie mit Grenzwert 12 g/dl für Frauen; 13 g/dl für Männer zwischen Gruppe 1 und 2 .....	20
Tabelle 9 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich einer Anämie mit Grenzwert 9 g/dl zwischen Gruppe 1 und 2.....	21
Abbildung 2 Anämie (<12 g/dl für Frauen; <13 g/dl für Männer) -Häufigkeit bei Transplantierten und Nicht-Transplantierten .....	21
Abbildung 3 Anämie (<9 g/dl) -Häufigkeit bei Transplantierten und Nicht-Transplantierten .....	22
Abbildung 4 Vergleich der Hb-Mittelwerte in den Gruppen 1 und 2 bezogen auf eGFR-Untergruppen .....	22
Abbildung 5 Vergleich der Anämie-Prävalenzen in der Gruppe 1 und 2 bezogen auf eGFR-Subgruppen .....	23
Tabelle 10 Multivariate Regressionsanalyse mit Hb-Wert nach neun Monaten bzw. aktueller Hb-Wert als abhängige Variable; adjustiert nach den Parametern: Tx vs. CKD, Alter, Geschlecht, BMI, ESA-Therapie, Eisensubstitution, RAAS-Inhibition, eGFR.....	24
Tabelle 11 Vergleich der Mittelwerte des Hbs mit/ohne Eisen-Substitution in den Gruppen 1 und 2	25
Abbildung 6 Hb-Mittelwerte in Gruppe 1 und 2 in Abhängigkeit der eGFR-Werte .....	26
Abbildung 7 eGFR-Mittelwerte der Gruppen 1 und 2 in Abhängigkeit der Hb-Werte.....	27
Abbildung 8 Hb-Mittelwerte in den Gruppen 1 und 2 in Abhängigkeit einer RAAS-Inhibition .....	28
Tabelle 12 Multivariate Regressionsanalyse mit Differenz zwischen dem Hb-Wert neun Monaten nach Transplantation und dem Hb-Wert einen Monat nach Transplantation als abhängige Variable;	

adjustiert nach den Parametern: Alter, Geschlecht, Art der Spende, vorangegangene Dialysedauer, ESA-Therapie, Eisensubstitution, Immunsuppressivum (Tacrolimus vs. Cyclosporin A), RAAS-Inhibition, eGFR.....	30
Abbildung 9 Vergleich der Hb-Mittelwerte einen Monat post-OP zu neun Monaten post-OP.....	31
Abbildung 10 Anzahl der Patienten mit Anämie im Vergleich ein Monat post-OP zu neun Monaten post-OP.....	31
Abbildung 11 Vergleich der Hb-Mittelwerte präoperativ, einen Monat post-operativ, neun Monate post-operativ.....	32
Abbildung 12 Anzahl der Patienten mit Anämie im Vergleich präoperativ, einen Monat post-operativ, neun Monate post-operativ.....	32

**Abkürzungsverzeichnis:**

AA-Amyloidose	-	Amyloid A - Amyloidose
ACE	-	Angiotensin Converting Enzym
ADPKD	-	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
AL-Amyloidose	-	Leichtketten - Amyloidose
APRTase-Mangel	-	Adenine-Phosphoribosyltransferase - Mangel
ARPKD	-	Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease
BMI	-	Body-Mass-Index
Bzw.	-	Beziehungsweise
Ca.	-	Circa
CKD	-	Chronic Kidney Disease
CKD-Ier	-	Chronic Kidney Disease Patients
CRP	-	C-reaktives Protein
dl	-	Deziliter
EPO	-	Erythropoetin
ESA	-	Erythropoetin Stimulating Agencies
FSGS	-	Fokal Segmentale Glomerulosklerose
g	-	Gramm
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrate
H <sup>+</sup>	-	Wasserstoffatom
Hb	-	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-	Bicarbonat-Ion
HELLP-Syndrom	-	Haemolysis, Elevator Liver-Enzymes, Low Platelets – Syndrom
Hkt	-	Hämatokrit
HUS	-	Hämolytisch-Urämisches Syndrom
ICD	-	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgA	-	Immunglobulin A
KDIGO	-	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	-	Kidney Disease: Outcomes Quality Initiative
kg	-	Kilogramm
MCH	-	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV	-	Mean Corpuscular Volume
min	-	Minute(n)
ml	-	Milliliter
mTOR	-	Mammalian Target of Rapamycin
OP/Op	-	Operation
PTA	-	Posttransplanted Anemia
p-value/p-Wert	-	Probability-Value/Wahrscheinlichkeits-Wert
RAAS	-	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RPGN	-	Rapid Progressive Glomerulonephritis
SPSS	-	Statistic Package for Social Sciences
T-SAT	-	Transferrin Saturation/Transferrin-Sättigung
Tx/Tx-Ier	-	Transplantation/Transplantierte Patienten
Vit	-	Vitamin
z.B.	-	zum Beispiel
%	-	Prozent

## **Dissertation – Vorkommen der Anämie bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu chronisch Nierenkranken**

### **Einleitung (gegenwärtiger Forschungsstand):**

#### Allgemeines zur Nierenfunktion

Die Nieren sind lebenswichtige Ausscheidungsorgane für körpereigene, wasserlösliche Substanzen. Als primäres Ausscheidungsorgan werden aus dem Blut ca. 200 Liter Primärurin mittels des glomerulären Filterapparates gefiltert. Diese enthalten alle im Blutplasma gelösten Bestandteile bis zu einer Teilchengröße von ca. 30.000 Dalton abhängig von der jeweiligen Ladung. Über das Tubulussystem können diese rückresorbiert und /oder eliminiert bzw. auch in das Tubulussystem sezerniert werden. Die Niere steuert so den Wasser- und Elektrolythaushalt (= Isovolumämie, Isoionie), die Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten (z. B. Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, ...), Medikamenten und deren Metabolite.

Zu den endokrinen Funktionen der Niere gehören die Bildung von Erythropoetin (EPO) als blutbildendes Hormon, die Aktivierung von Vitamin D-Vorstufen Calcidiol zu Calcitriol mit Effekten auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel und die Bereitstellung von Renin mit Effekten auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).

Darüber hinaus reguliert die Niere (neben der Lunge) den Säure-Base-Haushalt (= Isohydrie) über Sekretion und Resorption von alkalischen ( $\text{HCO}_3^-$ ) und sauren ( $\text{H}^+$ ) Valenzen (5, 12, 22, 29, 80).

#### Nierenfunktionsstörungen und deren Therapie – Allgemeines:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu Störungen durch Reduktion der metabolischen Funktionen und Pufferung kommen. Diese betreffen die Blutbildung (renale Anämie), führen zum Krankheitsbild des sekundären Hyperparathyreoidismus, zur metabolischen Azidose und können eine arterielle Hypertonie triggern. Darüberhinaus führen Einschränkungen in der Volumen- und Elektrolytelimination zu Überwässerung und Hyperkaliämie.

Davon ganz unabhängig davon können auch altersphysiologisch Einschränkungen der Nierenfunktion auftreten. So verringert sich die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) (Normwert:  $>90\text{ml/min}$ ) im Durchschnitt ab dem 45. Lebensjahr um ca.  $0,8\text{-}1,0\text{ml/min}$  pro Jahr (36).

Nierenfunktionseinschränkungen können akut oder chronisch verlaufen. Die chronische Nierenerkrankung ist dabei definiert als Einschränkung der Nierenfunktion für mehr als drei Monate mit einer Nierenfunktion  $<90\text{ml/min}$ .

In die aktuellen Einteilung seit 2012 fließt neben der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) auch der Grad der Proteinurie mit ein. Im Stadium Eins findet sich noch eine normale eGFR ( $\geq 90\text{ ml/min}$ ), bei der aber eine Proteinurie (Albuminurie  $>20\text{mg/gKreatinin}$ ) zusätzlich vorliegen muss (38). Ab dem Stadium zwei ergibt sich aus der eGFR die Zuordnung in die Stadien Zwei bis Fünf.



Stadium	eGfr (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	A1 = <30 (mgAlb./gKrea)	A2 = 30-300 (mgAlb./gKrea)	A3 = >300 (mg Alb./gKrea)
1	> 90			
2	60-89			
3a	45-59			
3b	30-44			
4	15-29			
5	< 15			

Zusätzlich wird der Grad der Proteinurie als Albuminurie in Bezug auf Kreatinin im Urin (mg Albuminwert pro Gramm Kreatinin (Einheit mg/g)) in allen Stadien miterfasst. (Stadium A1: <30mg/gKrea; Stadium A2: 30-300mg/gKrea; Stadium A3: >300mg/gKrea).

Die Therapie einer Niereninsuffizienz besteht – soweit möglich – in der Behandlung der Grunderkrankung. Bei familiären Erkrankungen (z.B. bei der ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease)) kann zum Teil nur eine symptomatische Therapie und im Endstadium die Dialyse oder die Nierentransplantation erfolgen (5, 12, 37).

Ziele der supportiven Therapie sind – unabhängig vom Grundleiden – die Progression der Niereninsuffizienz zu verzögern, Symptome und Komplikationen zu behandeln und frühzeitig lebenserhaltende Maßnahmen zu planen, sowie rechtzeitig eine Nierenersatztherapie einzuleiten (12).

Die symptomatische Therapie besteht in der Kontrolle und Therapie der Sekundärkomplikationen. Dazu gehören die Flüssigkeitsbilanzierung und Einstellung des Blutdrucks, häufig eine Bikarbonatsubstitution (bei metabolischer Azidose), eine ausreichend hohen Kalorienzufuhr bei eventuell gleichzeitiger Eiweißrestriktion und einer Dosisanpassung von Medikamenten mit renaler Elimination (5, 12, 48).

Zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus dienen dazu Phosphatbinder und eine Substitution von aktiven und inaktiven Vitamin D; die renale Anämie wird seit nunmehr 30 Jahren durch Erythropoetinanaloga behandelt (5, 12, 48).

Bei Terminalisierung werden Nierenersatzverfahren (Hämodialyse, Peritonealdialyse) oder die Nierentransplantation als Lebendnieren- oder Leichennierentransplantation eingesetzt (5, 12, 39, 48, 66).

Die häufigsten Ursachen für eine chronische Niereninsuffizienz in Deutschland sind der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie, Glomerulonephritiden und hereditäre Erkrankungen. Durch direkte Toxizität verschiedener Substanzen (z.B. Medikamente) kann ebenfalls die Funktion der Nieren eingeschränkt werden.

#### Pathophysiologie der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz (Erythropoetinpathway)

Erythropoetin ist ein Glykoprotein-Hormon, das die Bildung der Erythrozyten aus Vorgängerzellen im Knochenmark (Erythropoese) steuert. Es gehört zur Gruppe der Zytokine. Erythropoetin wird bei erwachsenen Menschen zu 85-90%, in den Nieren auf bestimmte Stimuli, z.B. Hypoxie (=verminderte Sauerstoffsättigung in den Nierenarterien) hin gebildet und in den Blutstrom ausgeschüttet. Anschließend bindet es im Knochenmark an Erythropoetin-Rezeptoren auf der Membranoberfläche von Erythroblasten, was zur Teilung und Reifung der Zellen führt. Pathophysiologisch zeigt sich eine herabgesetzte endokrine Aktivität der Niere mit einer mangelnden Sekretion von Erythropoetin in Abhängigkeit vom CKD-Stadium bei gleichzeitig vorhandener verringerter Ansprechbarkeit des Knochenmarks durch Urämietoxine, wodurch im Verlauf eine renale Anämie resultiert (33). Darüber hinaus

gibt es eine ganze Reihe unterschiedlicher medikamentös und nicht medikamentös bedingten Faktoren, die das Auftreten einer Anämie zusätzlich beeinflussen können. Bei CKD-Patienten nimmt der Anteil der Patienten mit renaler Anämie stadienunabhängig zu. So finden sich im Stadium fünf bei 68% der Patienten eine substitutionspflichtige renale Anämie. Im Stadium zwei bis drei dagegen nur etwa zehn bis zwanzig Prozent (15, 77).

### Anämie nach Nierentransplantation – Prävalenz, Ursachen und Folgen:

Eine Anämie findet sich häufig auch nach Nierentransplantation und kann ursächlich, wie beschrieben im Rahmen einer chronischen Transplantatdysfunktion auftreten. So zeigen nierentransplantierte Patienten zum Teil niedrigere Hämoglobinwerte als Patienten mit einer vergleichbaren chronischen Niereninsuffizienz. Auch ein Jahr nach Transplantation findet sich immer noch bei 50% der transplantierten Patienten eine Anämie (60, 83). In den ersten Monaten nach der Transplantation ist die Anämie nicht selten durch die Operation bedingt (83), die Prävalenz einen Monat nach Transplantation liegt bei über 72% und nach 12 Monaten bei 22% (42, 45). Es gibt Hinweise darauf, dass eine post-transplant Anämie mit schlechten klinischen Ergebnissen assoziiert ist. Dazu gehören eine eingeschränkte Transplantatfunktion, Infekte und ein persistierender Hyperparathyreoidismus (60). Eine Anämie nach Nierentransplantation ist ferner assoziiert mit erhöhter Mortalität (18% versus 12% über 4 Jahre), steigendem Risiko für vermehrte Abstoßungsreaktionen (24% versus 12% über 4 Jahre), und einem wachsenden Risiko für einen Transplantatverlust (17% versus 6% über 4 Jahre) (6, 47, 61). Die Auswirkungen einer Therapie der Anämie mit Erythropoese stimulierenden Agentien (ESA) auf Parameter wie Letalität und Transplantationsfunktion werden kontrovers diskutiert. Viele Nephrologen sind aufgrund der widersprüchlichen Datenlage zurückhaltend mit einer ESA-Therapie nach Nierentransplantation (31). Trotzdem gilt, dass transplantierte Patienten eine erhöhte Mortalität haben, sobald deren Hb-Werte unter 12,5g/dl fallen, unabhängig davon, ob diese mit oder ohne ESA behandelt wurden (56). Zwanzig Prozent der Patienten mit stabiler Transplantatfunktion haben darüber hinaus einen Eisenmangel (27), der ggf. ausgeglichen werden muss (63).

Nicht nur nach Nierentransplantation können auch Medikamente wie Immunsuppressiva (Mycophenolsäure, Azathioprin, Sirolimus/Everolimus) und ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten die Anämie verstärken. Ursächlich werden hier die Knochenmarkstoxizität/-suppression (direkte antiproliferative Wirkung), eine Inflammation, eine reduzierte Nierenfunktion und eine reduzierte Eisen-Verwertung als Hauptursachen für die Posttransplantations-Anämie diskutiert (3, 28, 49, 54, 67). Seltene Ursache ist eine hämolytische Anämie als Komplikation unter Immunsuppression (1).

### Ziele der Dissertation:

Aus den genannten Gründen liegen beim chronisch Nierenkranken und nach Nierentransplantation teilweise unterschiedliche Gründe für das Auftreten einer Anämie vor. Ziel dieser Dissertation ist es Patienten nach Nierentransplantation (Gruppe 1) und chronisch Nierenkranke (Gruppe 2) in Abhängigkeit vom CKD-Stadium hinsichtlich des Auftretens, des Schweregrades und der durchgeführten Therapie einer Anämie zu charakterisieren. Dabei sollen Gemeinsamkeiten und Unterschiede in beiden Gruppen herausgearbeitet werden, um gegebenenfalls das Anämiemanagement nach Nierentransplantation und bei chronischer Nierenfunktion optimieren zu können. Die Ergebnisse werden mit der bestehenden Literatur verglichen.

Zusätzlich werden bei den Transplantierten Verlaufsdaten über einen Zeitraum von 9 Monaten erhoben, um das Management in dieser Gruppe besser charakterisieren zu können.

### **Material und Methoden:**

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Untersuchung am Klinikum Rechts der Isar in München, Deutschland. Dabei wurden Patienten aus der nephrologischen Ambulanz und Nierentransplantationsambulanz mit chronischer Niereninsuffizienz in die Untersuchung aufgenommen. Für die Gruppenzugehörigkeit war nur entscheidend, ob eine Transplantation stattgefunden oder nicht, unabhängig davon, ob ein anderes Nierenersatzverfahren, wie die Dialyse, vor Transplantation oder im Verlauf der Untersuchung durchgeführt wurde.

#### Erhobene Daten aller Patienten:

Bei den Patienten wurden nach Aktenlage die Basisdaten Alter, Geschlecht, BMI, Grunderkrankung, sowie Begleiterkrankungen und gegebenenfalls die Dialysedauer vor Transplantation erhoben. Darüber hinaus wurde bei den transplantierten Patienten die Art der Transplantation (Leichen- oder Lebendspende) festgehalten (siehe Ergebnisse; Tabellen 1, 2) (36, 47, 61).

In beiden Patientengruppen wurde die Co-Medikation mit potentiellm Einfluss auf die Blutbildung erhoben. Dazu gehörte die Dokumentation der Gabe von RAAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptor-Blocker, Renininhibitoren), Immunsuppressiva (Leflunomid, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Glukokortikoide, Tacrolimus, Cyclosporin A,) sowie die Therapie einer Anämie mittels EPO- oder Eisensubstitution (siehe Ergebnisse; Tabelle 6 für die Anämie-Therapie). In der Gruppe 1 wurde die Co-Medikation bis neun Monate (+/- 100 Tage) nach der Transplantation erfasst.

An Laborwerten wurden erhoben: Blutbild, Ferritin, Transferrin-Sättigung (T-SAT), Kreatinin mit Berechnung der eGFR, Harnstoff, Natrium, Calcium, Phosphat, Albumin, CRP, Parathormon.

Die Daten wurden primär in Bezug auf die jeweiligen gleichen eGFR in beiden Gruppen ausgewertet. Die Daten der transplantierten Patienten wurden zusätzlich zum Zeitpunkt neun Monate nach Transplantation (+/- 100 Tage) ausgewertet und als absolute Änderung (Differenz) des „Neun-Monats-Wertes“ im Vergleich zum „Ein-Monats-Wert“ (+/-22 Tage) dokumentiert.

#### Ausschluss von Patienten:

Ausschlusskriterien von der Studie lagen vor, wenn entscheidende Werte (Parameter der Anämie (Hb, Hkt), Nierenfunktionswerte (eGFR), Basisangaben (Geschlecht, Alter, BMI, Grunderkrankung), Medikation (Immunsuppression, RAAS-Inhibitoren, ESA-/Eisentherapie)) nicht vorlagen.

### Statistik – Deskriptive Statistik und Signifikanzlevel:

Zunächst wurden die Basisdaten rein deskriptiv aufgearbeitet und dann Mittelwerte mit Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für die beiden Studiengruppen bestimmt. Der Datensatz wurde mittels SPSS (=Statistic Package for Social Sciences) ausgewertet. Signifikant waren Ergebnisse mit einem p-Wert  $<0,05$ .

### Auswahl der Parameter und statistischen Tests:

Es wurden zu einzelnen kategorialen Variablen (Geschlecht, Grunderkrankung, Art der Spende, Durchführung einer ESA- und/oder Eisentherapie, Art der Immunsuppression und antihypertensiven Therapie, Vorliegen einer Anämie (Grenzwert 12 g/dl für Frauen und 13 g/dl für Männer) oder einer ausgeprägteren Anämie (mit Grenzwert 9 g/dl für beide Geschlechter)) univariate Analysen durchgeführt. Die Grenzwerte für die Definition „Anämie“ mit einmal 9 g/dl für beide Geschlechter, 12 g/dl für Frauen und 13 g/dl für Männer wurden so gewählt, dass es eine „ausgeprägte“ (9 g/dl) und eine „milde“ (12 g/dl bzw. 13 g/dl) Definition der Anämie gibt, da im Allgemeinen weder nach Transplantation, noch bei Niereninsuffizienz normale Hämoglobinwerte angestrebt werden. Die Grenzwerte für die „milde“ Anämie-Definition wurden so gewählt, da laut der KDIGO (=Kidney Disease: Improving Global Outcomes) -Leitlinien per definitionem eine Anämie vorliegt, wenn der Hb bei Männern  $<13$  g/dl und bei Frauen  $<12$  g/dl ist (17). Als zweiter Grenzwert für die „ausgeprägte“ Definition der Anämie wurde der Grenzwert Hb  $<9$  g/dl für beide Geschlechter gewählt, da laut den KDIGO-Leitlinien eine ESA-Therapie begonnen werden sollte, wenn der Hb bereits zwischen 9 und 10 g/dl liegt, um den prognostisch ungünstigen Abfall des Hämoglobins auf unter 9 g/dl zu vermeiden (18).

Um auch nicht normverteilte Daten verwenden zu können, wurden für die univariaten Analysen nicht-parametrische Tests, wie der „Exakte Test“ nach Fisher oder der Likelihood-Quotient, verwendet. Die oben genannten Variablen wurden vorher logarithmiert, um die Voraussetzung für die Tests zu erfüllen. Wurde der „Exakte Test“ nach Fisher verwendet, wurde immer die zweiseitige, exakte Signifikanz angegeben. Beim Likelihood-Quotient hingegen wurde immer die zweiseitige, asymptotische Signifikanz angegeben.

Weiter wurden noch einzelne numerische Variablen, darunter das Alter, der BMI, der Hb-Wert und die eGFR mit einem ebenfalls nicht-parametrischen Test zum univariaten Vergleich zwischen transplantierten Patienten und nicht-transplantierten Patienten analysiert. Hierzu kam der Mann-Whitney-U-Test zur Verwendung, nachdem die Daten vor der Berechnung logarithmiert wurden. Beim Mann-Whitney-U-Test wurden immer die zweiseitige, asymptotische Signifikanz und die zweiseitige Monte-Carlo-Signifikanz genutzt.

Um den Einfluss einzelner Parameter zu analysieren wurde die multivariable, lineare Regression berechnet. Dabei wurde der Hämoglobin-Wert als abhängige Variable definiert und alle anderen Parameter (Transplantation gegenüber keiner Transplantation, Alter, Geschlecht, BMI, ESA- und Eisensubstitution, RAAS-Inhibition und die eGFR) als unabhängige, die abhängige Variable eventuell beeinflussende Variablen eingeschlossen. Bevor die Regression berechnet wurde, wurden alle kontinuierlichen Daten logarithmiert. Im Anschluss daran wurde berechnet, ob Parameter das Hämoglobin in beiden Studiengruppen signifikant beeinflussen.

An zweiter Stelle wurde der Hb-Verlauf nach Transplantation mittels einer multivariablen, linearen Regressionberechnung untersucht, um Einflussfaktoren nach der Transplantation auf

den Hb-Wert analysieren zu können. Als abhängige Variable wurde hier die absolute Differenz zwischen dem Hämoglobin-Wert nach neun Monaten nach Transplantation und dem Hämoglobin-Wert nach einem Monat nach Transplantation genommen. Da es hier einzelne Fälle gab, in denen der Hb-Wert im Laufe der acht Monate abnahm, sodass die Differenz einen negativen Wert ergab, konnten an dieser Stelle die Daten nicht logarithmiert werden, da der Logarithmus in den reellen Zahlen für nichtpositive Zahlen, also Null und negative Zahlen, nicht definiert ist, was somit zum Ausschluss des Patienten geführt hat. Die weiteren Parameter (Alter, Geschlecht, ESA- und Eisensubstitution, RAAS-Inhibition, Tacrolimus gegenüber Cyclosporin A als Immunsuppressivum, eGFR, Dialysedauer vor der Transplantation, sowie Art der Spende) wurden als unabhängige, die abhängige Variable eventuell beeinflussende Variablen eingeschlossen. Anschließend wurde berechnet, ob Parameter den Hämoglobin-Wert im Verlauf der acht Monate nach der Transplantation signifikant beeinflussen.

### **Ergebnisse:**

Es wurden Daten von 588 Patienten aus der nephrologischen Ambulanz und Nierentransplantationsambulanz aus dem SAP-System und den Patientenakten erhoben. 304 Patienten waren im Zeitraum von 03.01.2009 bis 09.06.2014 nierentransplantiert worden und bildeten die Gruppe 1, 284 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aus einem Beobachtungszeitraum Zeitraum von 05.02.2013 bis 22.12.2014 bildeten die Gruppe 2. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die Nierenkranken mit Transplantation teilweise auch als „Transplantierte“ und die Nierenkranken ohne Transplantation als „chronisch Nierenkranke“ aufgeführt.

Von diesen 588 primär gescreenten Patienten konnten 461 Patienten (192 transplantierte Patienten, 269 Patienten mit Niereninsuffizienz ohne Transplantation) in der Untersuchung retrospektiv ausgewertet werden, da hier alle zu untersuchenden Parameter vorhanden waren.

Univariate Analysen:Grunderkrankungen:

		Tx vs. CKD		Gesamt
		Tx.	CKD	
Grunderkrankungen (1-7)	1	27	5	32
	2	19	30	49
	3	68	62	130
	4	37	14	51
	5	7	12	19
	6	16	40	56
	7	18	96	114
Gesamt		192	259	451

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Likelihood-Quotient	90,708	6	,000
Anzahl der gültigen Fälle	451		

Tabelle 1 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich der Grunderkrankung zwischen Gruppe 1 und 2 (1: Diabetische Nephropathie, 2: Hypertensive Nephropathie, 3: Glomerulonephritiden, 4: Hereditäre Erkrankungen, 5: Postrenale Erkrankungen, 6: Sonstiges, 7: Unbekannt)

Der Übersichtlichkeit wegen wurden die diversen Grunderkrankungen in insgesamt sieben Gruppen zusammengefasst. Die folgende Zusammenfassung gibt einen Überblick über die erhobenen Grunderkrankungen und die jeweilige Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe.

## Grunderkrankung:

- 1 Nur diabetische Nephropathien mit gleichzeitig, gesichertem Diabetes Mellitus (unabhängig vom Typ)
- 2 (Globale) Glomerulosklerose/Nephrosklerose bei gleichzeitig gesichertem arteriellem Hypertonus; renal-vaskuläre Erkrankungen
- 3 Fokal, segmentale Glomerulosklerose (FSGS); Lupus Erythematodes; Purpura Schönlein-Henoch; mesangioproliferative Glomerulonephritis; IgA-Nephropathie; Minimal-change-Glomerulonephritis; Rapid, progressive Glomerulonephritis (RPGN) (alle Formen); Kleingefäßvaskulitiden; membrano-proliferative Glomerulonephritis; extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis; Goodpasture-Glomerulonephritis; Granulomatosis Polyangiitis (ehemals Morbus Wegener); nephrotische Nephropathie; membranöse Glomerulonephritis

- 4 Autosomal-Dominant Polycystic Kidney-Disease (ADPKD); Alport-Syndrom; Morbus Fabry; Nieren-Agenesie; Nieren-Dysplasie; Nieren-Dystopie; angeborener APRTase-Mangel; Nieren-Hypoplasie; Oligomeganephronic Hypoplasie; Zystenniere
- 5 Refluxnephropathie; chronische Pyelonephritiden; chronischer Harnverhalt; retroperitoneale Fibrose
- 6 Chronisch-interstitielle Nierenerkrankung; Großgefäßvaskulitis; Schwangerschaftsproblem (HELLP-Syndrom,...); Mikrovaskuläre Nierenerkrankung (HUS); tuberkulös-interstitielle Nierenerkrankung; Urothelzell-Carcinom; Nierenzell-Carcinom; Amyloidose (Typ AA, AL); Nierenarterienstenose; Nierenvenenstenose; nicht genauer differenzierte Vaskulitiden; Einnierigkeit (funktionell, Zustand nach Nephrektomie); prärenales Nierenversagen; Leichtketten-Erkrankung; undifferenzierte Kollagenose; Hyperaldosteronismus
- 7 Terminale Niereninsuffizienz ohne genauere Angabe; Schrumpfniere ohne genauere Angabe; akutes Nierenversagen ohne genau-bekannte Ursache; Transplantat-Versagen ohne genauere Angabe; medikamentös-toxisches Nierenversagen; Nephrokalzinose; chronischer Tubulusschaden/-atrophie

Im Hinblick auf die Grunderkrankungen zeigt sich, dass bei den nicht-transplantierten Patienten die Grunderkrankung deutlich häufiger im Vergleich zur Gruppe 1 nicht differenziert werden konnte. Ansonsten erkennt man, dass bei der Mehrzahl der Diagnosen Glomerulonephritiden unterschiedlichster Art diagnostiziert wurden, gefolgt von den hereditären, diabetischen und hypertensiven Nephropathien.

#### Geschlechterverteilung:

Insgesamt fanden sich in beiden Gruppen ein höherer Anteil von Männern im Verhältnis von ca. 2:1, ohne dass sich dieser in den zwei Gruppen unterschied (Gruppe 1 66,67 Prozent, in Gruppe 2 62,45 Prozent Männer (siehe Tabelle 2).

		Tx vs. CKD		Gesamt
		Tx.	CKD	
Geschlecht	Mann	128	168	296
	Frau	64	101	165
Gesamt		192	269	461

Tabelle 2: Geschlechterverteilung in den Kohorten

#### Verteilung von Alter, BMI, Hb, eGFR und Dialysedauer vor der Datenerhebung:

Hinsichtlich des Alters fanden sich signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen der Gruppe der Transplantierten und der Gruppe der chronisch nierenkranken Patienten (Tabelle 3 und 4). Der Mittelwert lag in der Gruppe 1 bei 54, in Gruppe 2 bei 62 Jahren (Tabelle 2).

Der BMI unterschied sich mit Werten um  $26,3 \text{ kg/m}^2$  (BMI-Mittelwert Gruppe 1:  $26,2 \text{ kg/m}^2$ ; BMI-Mittelwert der Gruppe 2:  $26,4 \text{ kg/m}^2$ ; Tabelle 3 und Tabelle 4) nicht und entspricht jeweils der Kategorie „Präadipositas“ (41, 75, 76).

Da sich diese Arbeit hauptsächlich auf den Vergleich der Hb-Werte in beiden Gruppen konzentriert und diese Werte mit der Nierenfunktion in Zusammenhang gebracht werden sollen, wurden in der Tabelle 3 auch die Werte des Hämoglobins und der eGFR deskriptiv beschrieben. Dabei fanden sich signifikante Unterschiede in beiden Gruppen sowohl beim Hb-Wert, als auch beim Wert der eGFR. Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ohne Transplantation haben trotz eines höheren eGFR-Mittelwertes einen niedrigeren Hb-Wert im Vergleich zu transplantierten Patienten. Der Mittelwert für den Hb-Wert lag in der Gruppe 1 bei  $12,6 (+/- 1,86)$  in der Gruppe 2 bei  $12,1 (+/- 2,20)$  g/dl. Der Mittelwert der eGFR lag in der Gruppe 1 bei  $33 (+/- 18,02)$ , in der Gruppe 2 um  $35 (+/- 25,23)$  ml/min (Tabelle 3 und Tabelle 4). Zusammenfassend zeigt sich, dass die nicht-transplantierten Patienten im Vergleich zu den Nierentransplantierten, trotz besserer Nierenfunktion, niedrigere Hb-Werte besitzen.

Die Dialysedauer vor Nierentransplantation wurde im Mittel mit 60 Monaten erfasst und entsprach der damaligen Wartezeit von ca. 5-6 Jahren (40). Interessanterweise fanden sich auch in der Gruppe der chronisch Nierenkranken Patienten mit einer Vorgeschichte einer Dialyse mit einem Mittelwert von ca. sechs Monaten (Tabelle 3).



Tx vs. CKD		Alter (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Hb 9M (g/dl)	eGFR nach CKD-EPI (ml/min)	Dialyse- dauer (Monate)
Tx.	Gesamtanzahl	192	190	192	185	191
	<b>Mittelwert</b>	<b>54,32</b>	<b>26,201</b>	<b>12,649</b>	<b>33,06</b>	<b>56,83</b>
	Standardabweichung	14,030	4,8522	1,8613	18,021	48,058
	Median	57,00	25,450	12,900	30,00	48,00
	Minimum	20	15,5	7,2	4	0
	Maximum	81	48,5	17,7	96	300
CKD	Anzahl	269	224	269	267	269
	<b>Mittelwert</b>	<b>61,87</b>	<b>26,416</b>	<b>12,154</b>	<b>35,09</b>	<b>6,40</b>
	Standardabweichung	15,765	5,5218	2,2047	25,227	20,046
	Median	64,00	25,450	12,300	33,00	,00
	Minimum	21	16,7	5,5	3	0
	Maximum	91	54,6	18,2	118	160
Insgesamt	Anzahl	461	414	461	452	460
	<b>Mittelwert</b>	<b>58,73</b>	<b>26,317</b>	<b>12,360</b>	<b>34,26</b>	<b>27,34</b>
	Standardabweichung	15,505	5,2201	2,0809	22,557	42,539
	Median	61,00	25,450	12,500	31,00	1,00
	Minimum	20	15,5	5,5	3	0
	Maximum	91	54,6	18,2	118	300

Tabelle 3 Deskriptive Statistik von Alter, BMI, Hb-Wert, eGFR-Wert und Dialysedauer zu Analysebeginn

		Alter (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Hb (g/dl)	eGFR nach CKD-EPI (ml/min)
Mann-Whitney-U		18351,500	21105,500	22158,000	22682,000
Wilcoxon-W		36879,500	46305,500	58473,000	62022,000
Z		-5,301	-,144	-2,600	-4,332
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000	,886	,009	,000
Monte-Carlo-Signifikanz (2-seitig)	Signifikanz	,000 <sup>b</sup>	,888 <sup>b</sup>	,000 <sup>b</sup>	,000 <sup>b</sup>
	99%- Konfidenzintervall				
	Untergrenze	,000	,000	,007	,000
	Obergrenze	,000	,000	,013	,001
Monte-Carlo-Signifikanz (1-seitig)	Signifikanz	,000 <sup>b</sup>	,446 <sup>b</sup>	,000 <sup>b</sup>	,000 <sup>b</sup>
	99%- Konfidenzintervall				
	Untergrenze	,000	,000	,002	,000
	Obergrenze	,000	,000	,006	,000

Tabelle 4 Mann-Whitney-U-Test zur univariaten Vergleichsanalyse zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Allgemein:

Zusätzlich erfolgten univariante Auswertungen für die Merkmale Geschlecht, Grunderkrankung, Art der Spende, ESA-/Eisentherapie, Immunsuppressivum (Tacrolimus vs. Cyclosporin A), RAAS-Inhibition, Prednisolon, Mycophenolat-Mofetil und Anämie mit den Grenzwerten „mild“ (Frauen < 12 g/dl, Männer < 13 g/dl) und „ausgeprägt“ (< 9 g/dl), um zu prüfen, bei welchen Faktoren grundsätzlich ein Unterschied zwischen den zwei Gruppen zu finden ist.

Parameter, bei welchen in dieser univariaten Vergleichsanalyse keine Signifikanz festgestellt werden konnte, werden im Folgenden nicht tabellarisch präsentiert. Zu diesen Parametern gehören das Geschlecht, die Eisensubstitution, sowie die RAAS-Inhibition (ca. 64% in Gruppe 1; ca. 65% in Gruppe 2).

Signifikante Unterschiede fanden sich bei folgenden Parametern: Grunderkrankung (Tabelle 1), Art der Spende (Tabelle 5), ESA-Therapie (Tabelle 6), Immunsuppressiva (Tacrolimus vs. Cyclosporin A), Prednisolongabe, Mycophenolat-Mofetil-Verordnung, Anämie mit Grenzwert 12g/dl für Frauen und 13 g/dl für Männer (Tabelle 8) und Anämie mit Grenzwert 9 g/dl (Tabelle 9).

Art der Spende:

		Tx vs. CKD		Gesamt
		Tx.	CKD	
Art der Spende	Keine	0	269	269
	Lebend	50	0	50
	Leiche	142	0	142
Gesamt		192	269	461

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Likelihood-Quotient	626,160	2	,000
Anzahl der gültigen Fälle	461		

Tabelle 1 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich der Art der Spende zwischen Gruppe 1 und 2

Bei der Analyse der Art der Transplantation zeigt sich, dass ca. 26% der Patienten eine Lebendspende erhalten haben. In der Gruppe der Patienten, die eine Lebendspende erhalten haben, lag der Hb-Wert im Durchschnitt bei 12,2 (+/- 2,11) g/dl, bei den Patienten, die eine Leichenspende erhalten haben, lag er im Durchschnitt bei 12,8 (+/- 1,73) g/dl.

ESA-Therapie:

		Tx vs. CKD		Gesamt
		Tx.	CKD	
ESA-Therapie erhalten	Nein	126	238	364
	Ja	64	31	95
Gesamt		190	269	459

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Likelihood-Quotient	33,068	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	459				

Tabelle 2 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich der ESA-Therapie zwischen Gruppe 1 und 2

Es zeigt sich, dass Transplantierte im Vergleich zu chronisch Nierenkranken im untersuchten Kollektiv deutlich häufiger Erythropoetin erhalten haben. Dazu passend finden sich niedrigere Hämoglobinausgangswerte in beiden Gruppen vor Erythropoetingabe (Tabelle 7; 18).

	Tx.	CKD
Hb-Mittelwert <b>mit</b> EPO-Substitution (g/dl)	<b>11,87</b>	<b>10,28</b>
Standardabweichung	5,38	1,52
Hb-Mittelwert <b>ohne</b> EPO-Substitution (g/dl)	<b>13,01</b>	<b>12,4</b>
Standardabweichung	6,57	3,6

Tabelle 3 Vergleich der Mittelwerte des Hbs mit/ohne EPO-Substitution zwischen Gruppe 1 und 2

Der Unterschied in der Gabe von EPO in den Gruppen 1 und 2 nochmal graphisch in Abbildung 1:

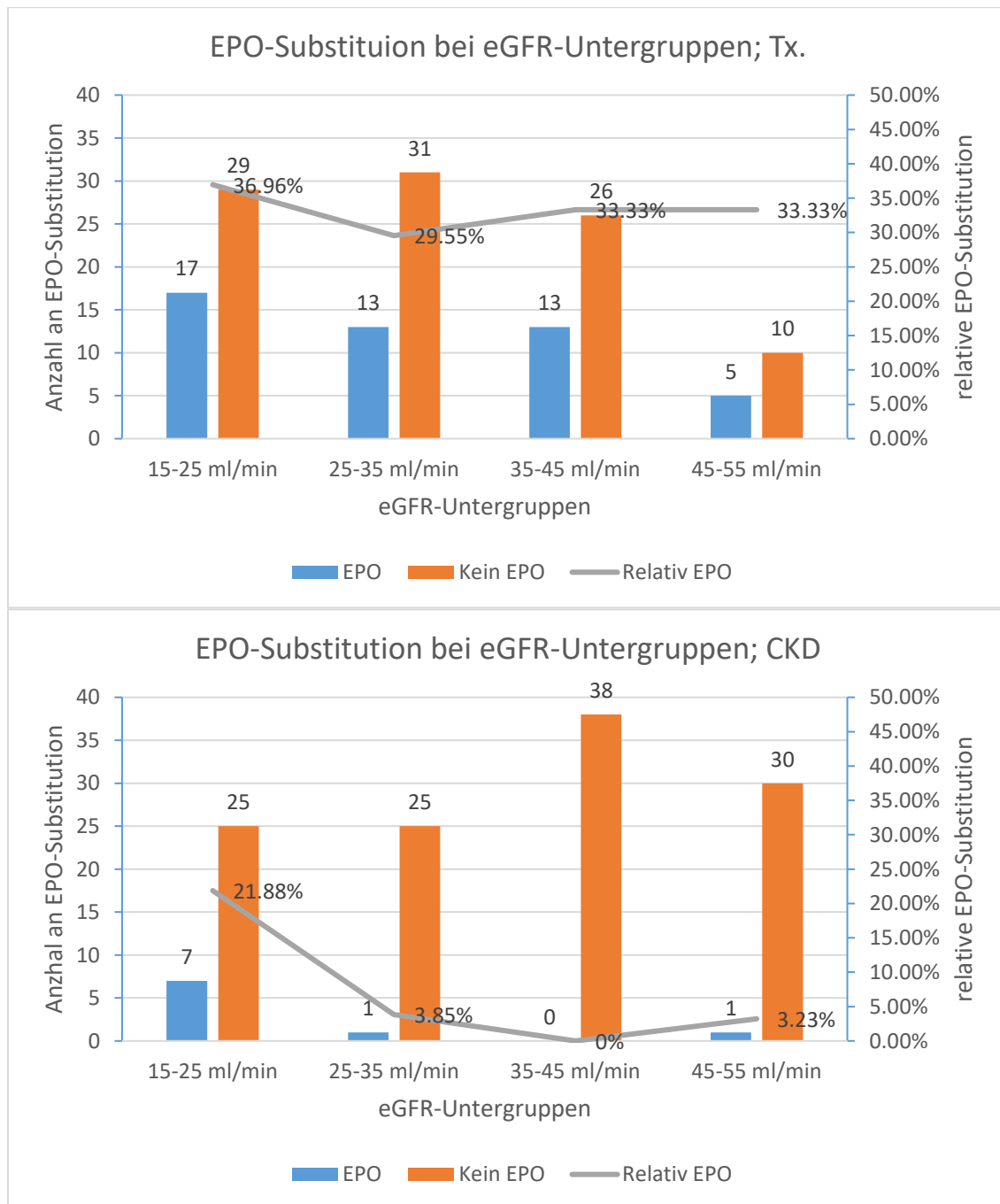


Abbildung 1 Vergleich von EPO-Substitution zwischen den Gruppen 1 und 2 bezogen auf eGFR-Subgruppen

In der Abbildung 1 sind die Patienten mit oder ohne EPO-Substitution gegen einzelne eGFR-Untergruppen aufgetragen. Orange ist jeweils die absolute Anzahl an Patienten, die keine Substitution von Erythropoetin bekamen; blau dagegen die Anzahl an Patienten mit EPO-Substitution. Zusätzlich ist mit einer grauen Linie noch der relative Anteil an EPO-Substitution aufgetragen. Patienten der Gruppe 1 (Nierentransplantierte) erhielten in allen eGFR-Untergruppen deutlich häufiger EPO, als die Patienten der Gruppe 2. Bei einer eGFR von 20 (+/- 5) ml/min waren dies knapp 37% der Transplantierten im Vergleich zu nur 22% in der Gruppe der chronisch Nierenerkrankten. Im CKD-Bereich Stadium 1-3 wurde hier nahezu nicht substituiert.

Auftreten einer Anämie im Vergleich:

Grenzwerte (12 g/dl für Frauen; 13 g/dl für Männer)		Tx vs. CKD		Gesamtsumme
		Tx.	CKD	
Anämie	Nein	103	121	224
	Ja	89	148	237
Gesamtsumme		192	269	461

	Wert	df	Asympt. Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Likelihood-Quotient	3,370	1	,066	,073	,041
Exakter Test nach Fisher				,073	,041
Anzahl der gültigen Fälle	461				

Tabelle 4 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich einer Anämie mit Grenzwert 12 g/dl für Frauen; 13 g/dl für Männer zwischen Gruppe 1 und 2

Grenzwert 9 g/dl	Tx vs. CKD		Gesamt
	Tx.	CKD	
Anämie	0	4	4
Nein	187	246	433
Ja	5	19	24
Gesamt	192	269	461

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Likelihood-Quotient	9,395	2	,009
Anzahl der gültigen Fälle	461		

Tabelle 5 Univariate Vergleichsanalyse hinsichtlich einer Anämie mit Grenzwert 9 g/dl zwischen Gruppe 1 und 2

Aus den Tabellen 8 und 9 geht hervor, dass Nierenkranke ohne Transplantation sowohl absolut, wie auch relativ gesehen häufiger eine Anämie aufweisen. In der Tabelle 8 (Anämie-Grenzwerte bei Frauen 12 g/dl und Männer 13 g/dl) erkennt man, dass der einseitige Test einen signifikanten Unterschied (p-Wert <0,05) zeigt, der zweiseitige Test liefert keinen signifikanten (p-Wert >0,05) Unterschied (hier gelb hervorgehoben).

Auch bei einem Grenzwert von 9 g/dl unabhängig vom Geschlecht findet sich die Anämie statistisch signifikant häufiger bei den nierenkranken Patienten der Gruppe 2, im Vergleich zur Gruppe 1 (siehe Tabelle 9).

In den folgenden Abbildungen 2 und 3 sind die Prävalenzen der Anämie in beiden Gruppen dargestellt:

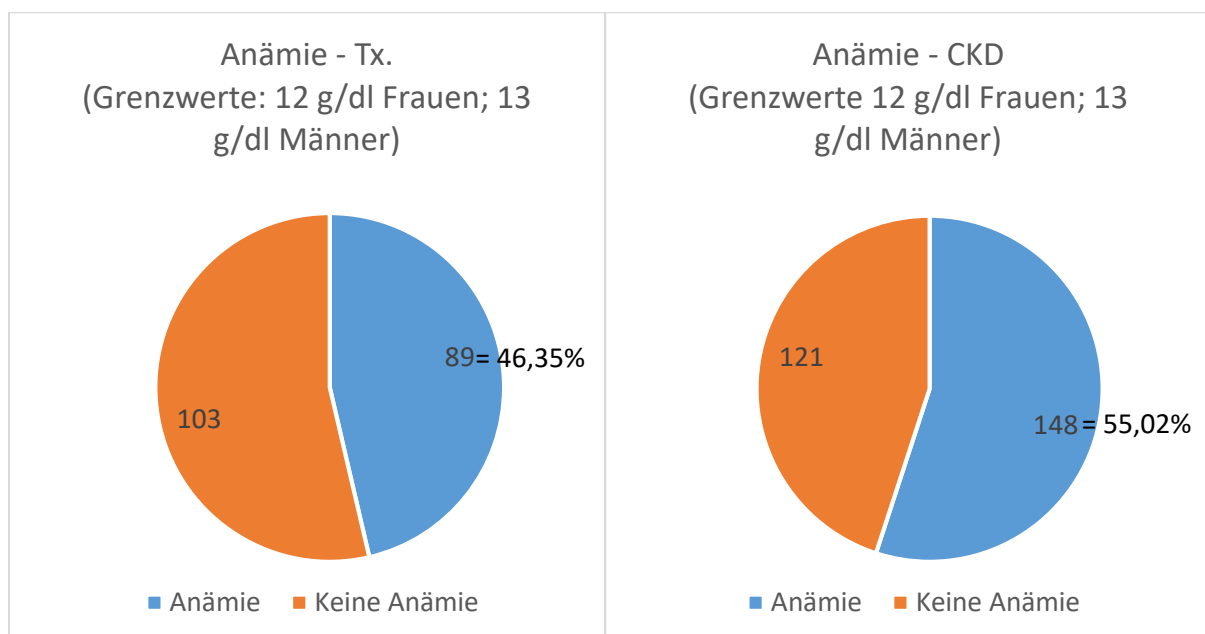


Abbildung 2 Anämie (<12 g/dl für Frauen; <13 g/dl für Männer) -Häufigkeit bei Transplantierten und Nicht-Transplantierten

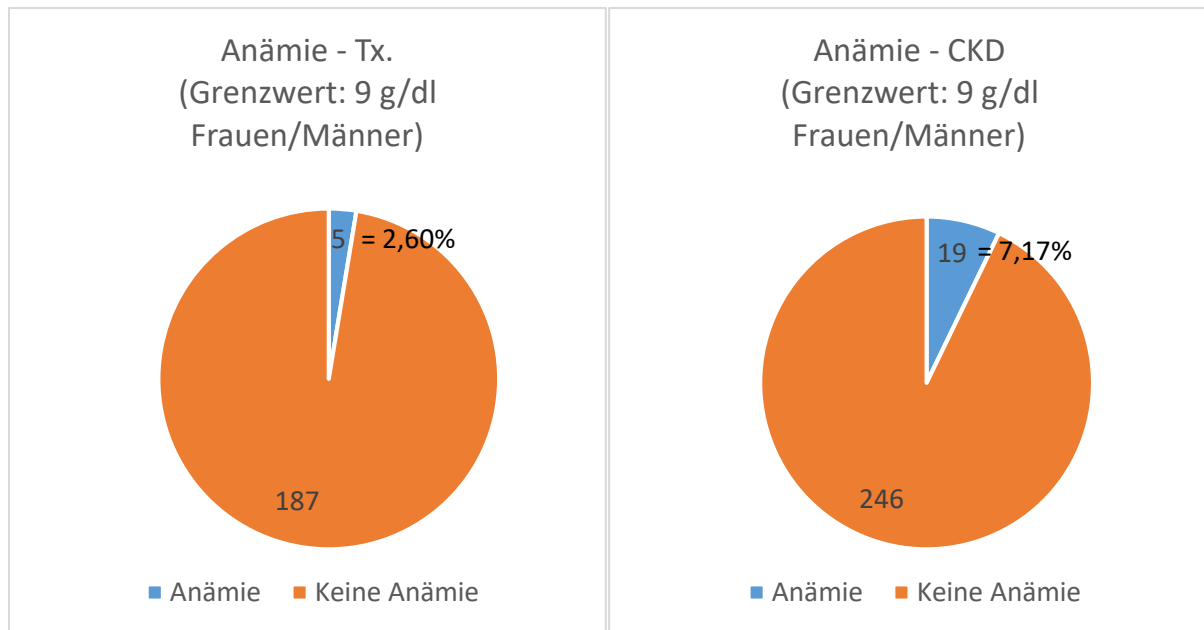


Abbildung 3 Anämie (<9 g/dl) -Häufigkeit bei Transplantierten und Nicht-Transplantierten

In den Abbildungen 4 und 5 wird der Unterschied in der Anämie-Prävalenz in einzelnen eGFR-Subgruppen in den Gruppen 1 und 2 dargestellt.

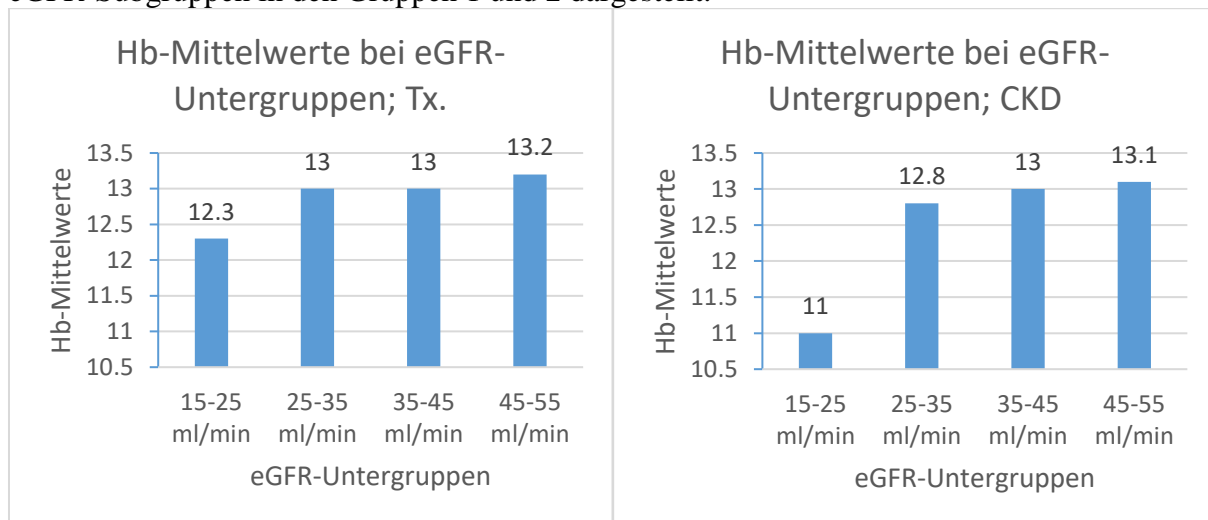


Abbildung 4 Vergleich der Hb-Mittelwerte in den Gruppen 1 und 2 bezogen auf eGFR-Untergruppen

In der Abbildung 4 sind die Hb-Mittelwerte der Gruppen 1 und 2 gegen die eGFR-Untergruppen aufgetragen. Im CKD-Stadium 4 findet sich im Mittel ein Hämoglobinwert von 12,3 (+/- 2,1) g/dl in Gruppe 1 im Vergleich zu 11,0 (+/- 1,51) g/dl in der Gruppe 2. In den CKD-Stadien 1 bis 3 (eGFR >29ml/min) ist der Hb-Mittelwert annähernd gleich.

In Abbildung 5 werden in der Ergänzung die prozentualen Anteile anämischer Patienten in Bezug auf die verschiedenen eGFR-Subgruppen beider Gruppen dargestellt. Aus der grauen Linie ergibt sich die Prävalenz der Anämie.

In der Zusammenfassung findet sich bei einer eGFR von 20 (+/- 5) ml/min bei 90% der chronisch Nierenkranken (Gruppe 2) eine Anämie, im Gegensatz zu 50% der Transplantierten (Gruppe 1). Ab einer eGFR von mindestens 30 (+/- 5) ml/min, entsprechend einem CKD-Stadium  $\leq 3$  liegt der Anteil der Patienten mit Anämie zwischen 38 und 41% in Gruppe 1 bzw. zwischen 34 und 36% in Gruppe 2.

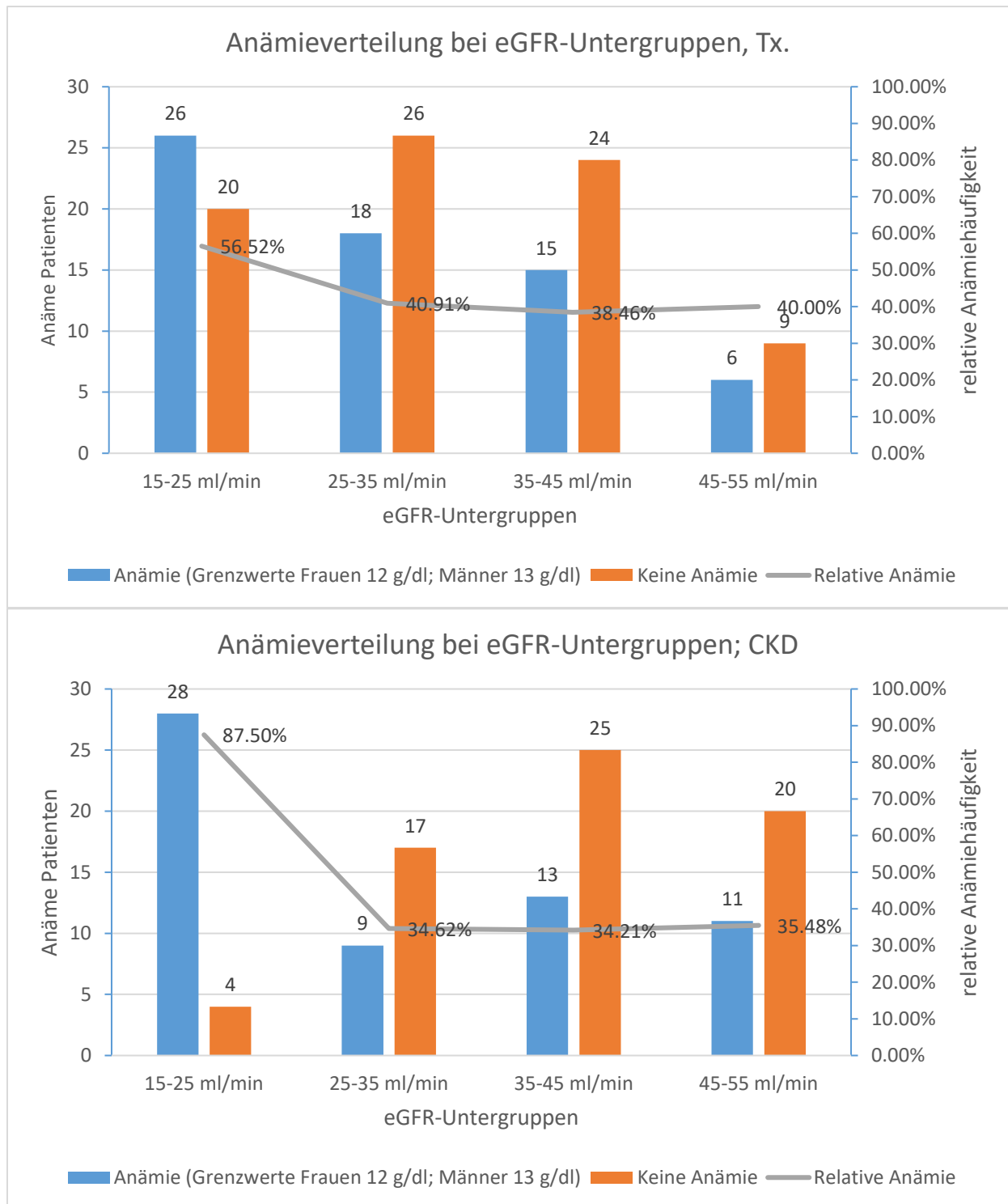


Abbildung 5 Vergleich der Anämie-Prävalenzen in der Gruppe 1 und 2 bezogen auf eGFR-Subgruppen

### Multivariate Regressionsanalyse zwischen den Nierentransplantierten und den chronisch Nierenkranken:

#### Allgemeine Ergebnisse:

Für die Analyse der Bedeutung weiterer Kofaktoren wurde eine multivariable Regressionsanalyse durchgeführt (siehe Tabelle 10).



Als abhängige Variable diente der Hb-Wert. Die Parameter, nach welchen adjustiert wurde, waren Transplantation vs. keine Transplantation, Alter, Geschlecht, BMI, EPO-/Eisensubstitution, RAAS-Inhibition und die eGFR.

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1 (Konstante)	1,108	,012		92,944	,000	1,085	1,131
Tx vs. CKD	-,011	,007	-,076	-1,536	,125	-,026	,003
2 (Konstante)	1,093	,027		40,511	,000	1,040	1,146
Tx vs. CKD	-,014	,007	-,094	-2,080	,038	-,027	-,001
Alter	,000	,000	-,045	-,956	,340	-,001	,000
Geschlecht	-,027	,007	-,176	-4,130	,000	-,040	-,014
BMI	,001	,001	,063	1,470	,142	,000	,002
ESA-Therapie	-,043	,008	-,240	-5,184	,000	-,059	-,027
Eisensubstitution	-,017	,015	-,048	-1,118	,264	-,047	,013
RAAS-Inhibition	,018	,007	,118	2,742	,006	,005	,032
eGFR	,001	,000	,330	6,940	,000	,001	,001

Tabelle 6 Multivariate Regressionsanalyse mit Hb-Wert nach neun Monaten bzw. aktueller Hb-Wert als abhängige Variable; adjustiert nach den Parametern: Tx vs. CKD, Alter, Geschlecht, BMI, ESA-Therapie, Eisensubstitution, RAAS-Inhibition, eGFR

Nicht signifikante (p-Wert >0,05) Einflussfaktoren auf den Hb-Wert waren das Alter und der BMI.

Nach Eisensubstitution fanden sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant höhere Hb-Werte im Vergleich zu Patienten ohne Eisengabe. Bei Transplantierten mit Eisen-Substitution lag der Hb-Wert ca. 0,5 g/dl höher. In der Gruppe chronisch Nierenkranker liegt dieser Unterschied mit Werten um 2 g/dl noch höher, ohne das hier statistisch signifikante Unterschiede erreicht werden.

(Tabelle 11).

	Tx	CKD
Hb-Mittelwert <b>mit</b> Eisen-Substitution (g/dl)	<b>13,2</b>	<b>14,4</b>
Standardabweichung	1,97	2,09
Hb-Mittelwert <b>ohne</b> Eisen-Substitution (g/dl)	<b>12,7</b>	<b>12,3</b>
Standardabweichung	1,84	2,13

*Tabelle 7 Vergleich der Mittelwerte des Hbs mit/ohne Eisen-Substitution in den Gruppen 1 und 2*

Anders sieht es dagegen bei den Parametern Geschlecht, ESA-Therapie, RAAS-Inhibition, eGFR und der Unterscheidung zwischen Transplantation versus keine Transplantation aus.

Dass der Parameter Geschlecht eine entscheidende Rolle bei der Analyse des Hämoglobin-Wertes spielt, ist in der Literatur bereits mehrfach beschrieben, weshalb es für das Geschlecht bereits seit langem anerkannte verschiedene Grenzwerte für die Definition einer Anämie gibt (17). Männer haben grundsätzlich einen höheren Hb-Wert als Frauen.

Der Parameter ESA-/EPO-Therapie beeinflusst den Hämoglobin-Wert ebenfalls signifikant. Eine ESA-/EPO-Therapie wird aber bei Patienten mit einer Transplantation signifikant häufiger durchgeführt, als bei Patienten der Gruppe 2 (siehe Abschnitt „ESA-Therapie“; Tabelle 7).

Ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf den absoluten Hb-Wert hat die eGFR. Da die Niere hauptverantwortlich für die endogene EPO-Produktion ist, ist auch mit abnehmender Nierenfunktion ein abnehmender Hb-Wert assoziiert (74).

Ein scheinbarer, weiterer Einflussfaktor auf die gemessenen Hb-Werte, ist der Parameter RAAS-Inhibition. Patienten mit einer RAAS-Inhibition – egal welcher Art – haben überraschender Weise signifikant höhere Hb-Werte, als Patienten ohne RAAS-Inhibition, obwohl man eher niedrigere Hb-Werte erwarten würde. Da beide Gruppen sich bezüglich des Einsatzes dieser Substanzgruppen nicht unterschieden, musste dieser Aspekt für die weiteren Analysen nicht berücksichtigt werden.

In den Abbildungen 6 bis 8 werden die beschriebenen Parameter mit einem signifikanten Einfluss (p-Wert <0,05; gelb hervorgehoben) im Einzelnen dargestellt.

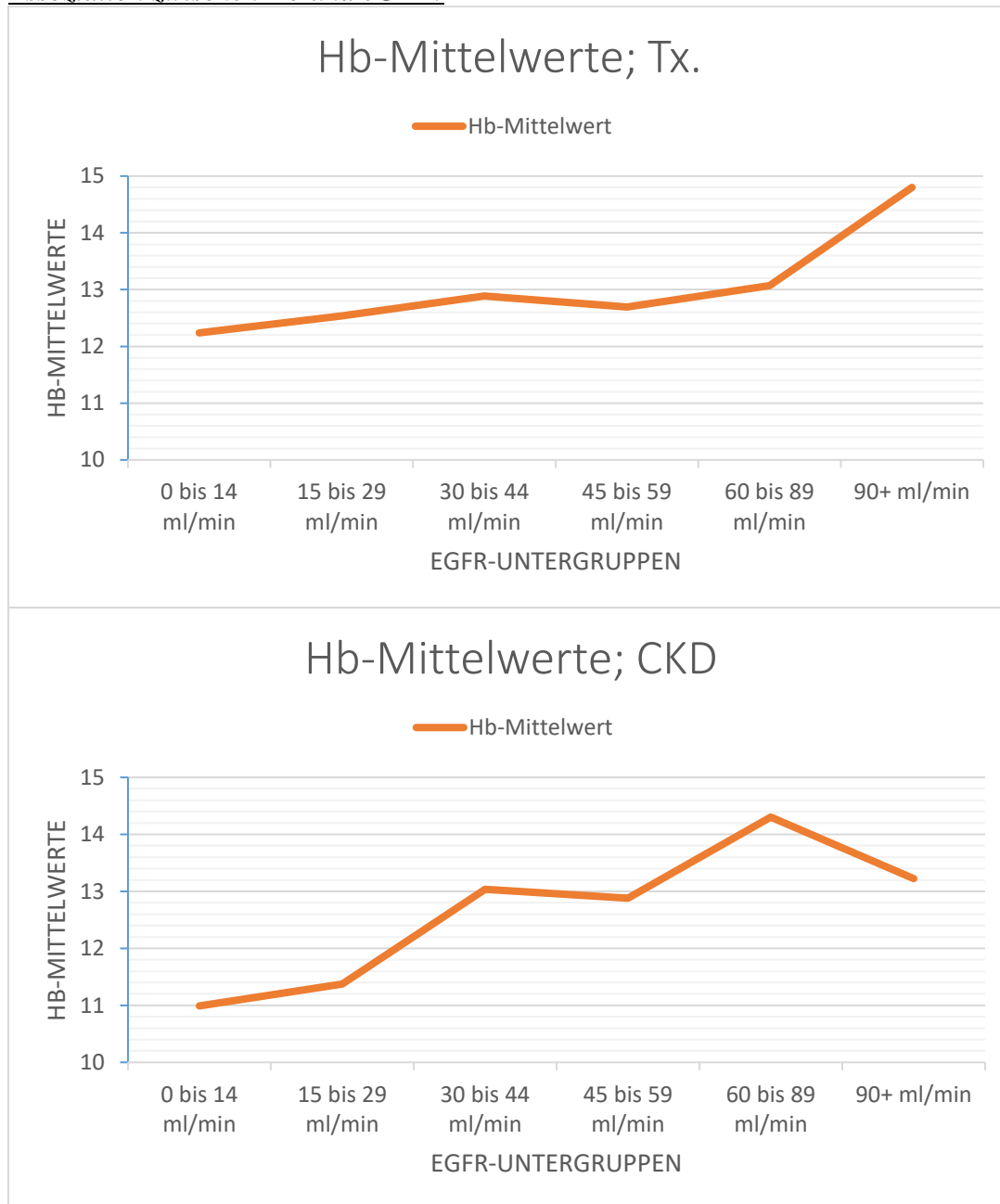
Assoziation zwischen Hb und eGFR:

Abbildung 6 Hb-Mittelwerte in Gruppe 1 und 2 in Abhängigkeit der eGFR-Werte

In der Abbildung 6 ist der Verlauf der Hb-Werte in Abhängigkeit der unterschiedlichen eGFR-Werte dargestellt. In beiden Gruppen erkennt man, dass mit steigenden eGFR-Werten auch die Mittelwerte des Hämoglobins ansteigen. Bei den Transplantierten steigt er von 12,2 (+/-1,51) g/dl (CKD 5) auf 14,8 (+/-1,3) g/dl (CKD 1 bzw. Normwerte)). Bei den Nicht-Transplantierten steigt der Hb-Wert von 11,0 (+/-1,72) g/dl (CKD 5) auf 13,2 (+/-2,2) g/dl (CKD 1 bzw. Normwerte). Der Anstieg ist in beiden Gruppen annähernd linear.

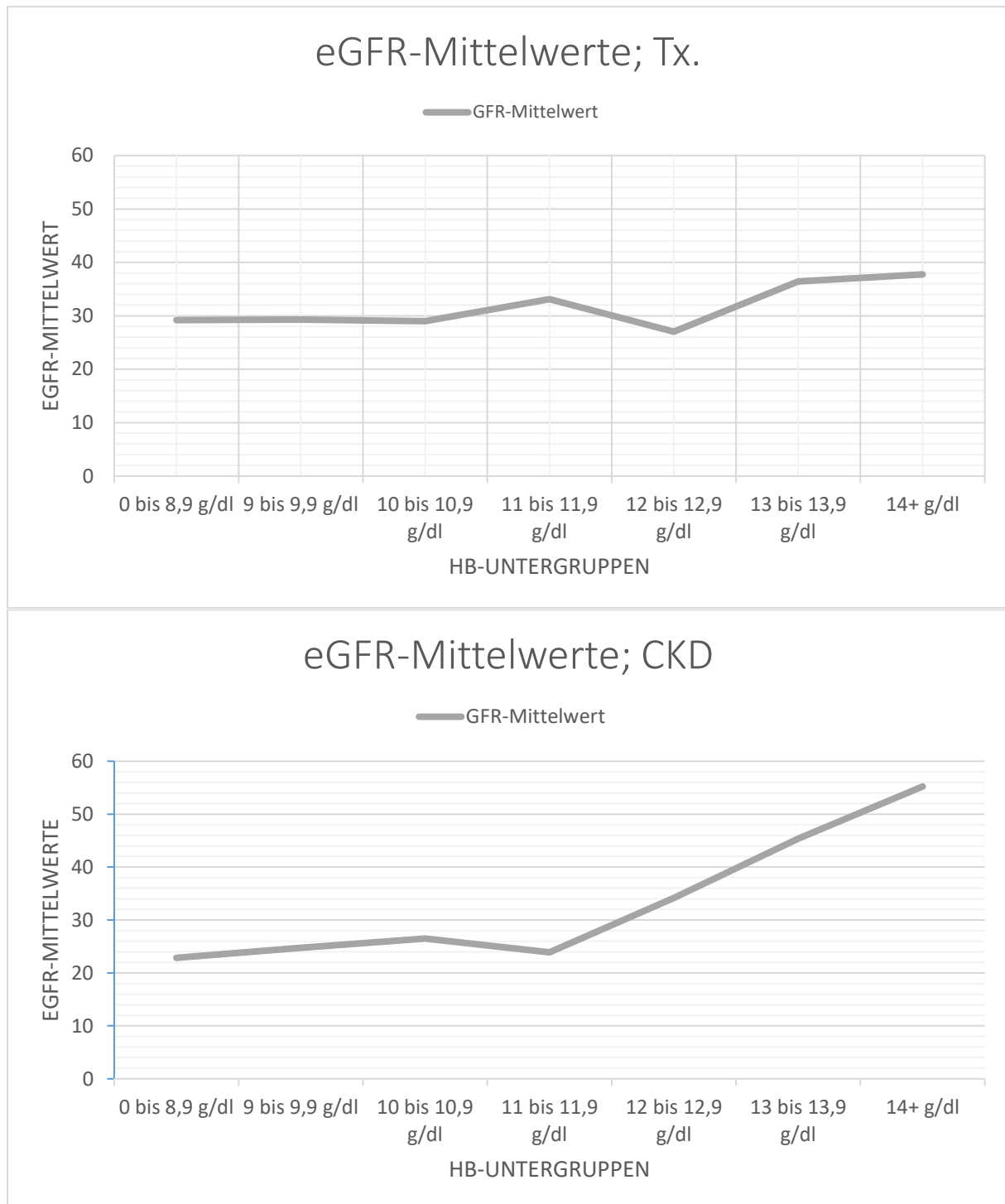


Abbildung 7 eGFR-Mittelwerte der Gruppen 1 und 2 in Abhängigkeit der Hb-Werte

In der Abbildung 7 sind die eGFR-Werte gegen die des Hämoglobin-Wertes aufgetragen (graue Linie). In beiden Gruppen erkennt man, dass mit steigenden Hb-Werten auch die Mittelwerte der glomerulären Filtrationsrate ansteigen. Wie zu erwarten steigen sie in der Gruppe der Transplantierten von 29,2 (+/- 17,83) ml/min (in der Hb-Untergruppe von 0 bis 8,9 g/dl) auf 37,7 (+/- 18,0) ml/min (in der Hb-Untergruppe mit mindestens 14 g/dl). Bei den Nicht-Transplantierten steigt der eGFR-Wert von 22,9 (+/- 21,31) ml/min (in der Hb-Untergruppe von 0 bis 8,9 g/dl) auf 55,2 (+/- 24,79) ml/min (in der Hb-Untergruppe mit mindestens 14 g/dl). Der Anstieg ist in beiden Gruppen annähernd linear.

Assoziation zwischen Hb und RAAS-Inhibition:

In der Abbildung 8 wird der Zusammenhang von Hb-Wert mit und ohne Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems dargestellt:

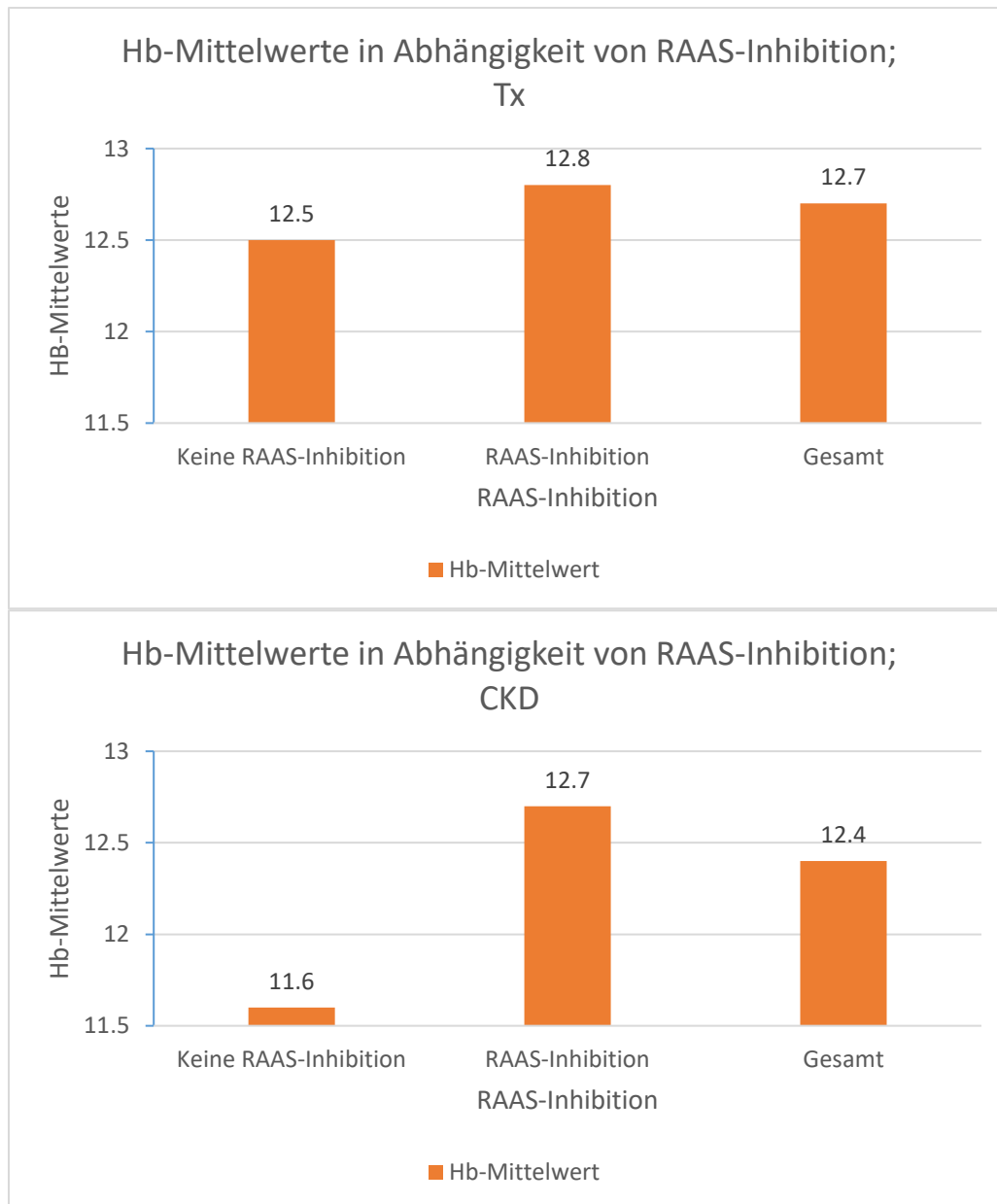


Abbildung 8 Hb-Mittelwerte in den Gruppen 1 und 2 in Abhängigkeit einer RAAS-Inhibition

Überraschender Weise ergaben die Analysen, dass der Hämoglobin-Wert signifikant höher ist, wenn eine RAAS-Inhibition erfolgte. Bei den Transplantierten lag der Hb-Mittelwert mit RAAS-Inhibition bei 12,8 (+/- 1,67) g/dl und ohne RAAS-Inhibition bei 12,5 (+/- 2,12) g/dl. In der Gruppe 2 lag der Hb-Mittelwert mit RAAS-Inhibition bei 12,7 (+/- 2,15) g/dl und ohne die RAAS-Inhibition bei 11,6 (+/- 1,99) g/dl.

Multivariate Regressionsanalyse zu den Nierentransplantierten im Verlauf:

Für die Untersuchung des Verlaufes nach Nierentransplantation wurde ebenfalls eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurde hier die Differenz zwischen dem Hb-Wert neun Monate nach Transplantation und dem Hb-Wert einen Monat nach Transplantation eingeführt. Für die Analyse wurden ausschließlich positive Differenzen verwendet. Als unabhängigen Variablen, nach welchen adjustiert wurde, sind neben den Basisdaten (Alter, Geschlecht), die Art der Spende, die vorangegangene Dialysedauer, die ESA-Therapie, eine Eisensubstitution, die Gabe von Immunsuppressiva (Tacrolimus vs. Cyclosporin A), die RAAS-Inhibition und die eGFR analysiert worden. Die Regressionsanalyse wird in Tabelle 12 aufgeführt.

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1 (Konstante)	3,151	1,020		3,090	,002	1,139	5,164
Alter	,000	,012	-,003	-,040	,968	-,025	,024
Geschlecht	-,404	,311	-,096	-1,302	,195	-1,017	,209
Art der Spende	-,685	,456	-,152	-1,500	,135	-1,585	,216
Dialysedauer	,001	,004	,032	,350	,726	-,006	,009
ESA-Therapie	,370	,315	,088	1,176	,241	-,251	,991
Eisen-substitution	-,574	,597	-,071	-,961	,338	-1,753	,605
Immunsuppressivum (Tac vs. CyA)	-,301	,226	-,100	-1,333	,184	-,746	,144
RAAS-Inhibition	,033	,318	,008	,103	,918	-,594	,660
eGFR	,015	,009	,129	1,649	,101	-,003	,032

Tabelle 12 Multivariate Regressionsanalyse mit Differenz zwischen dem Hb-Wert neun Monaten nach Transplantation und dem Hb-Wert einen Monat nach Transplantation als abhängige Variable; adjustiert nach den Parametern: Alter, Geschlecht, Art der Spende, vorangegangene Dialysedauer, ESA-Therapie, Eisensubstitution, Immunsuppressivum (Tacrolimus vs. Cyclosporin A), RAAS-Inhibition, eGFR

Das Ergebnis der multivariaten Regressionsanalyse erbrachte keine Signifikanzen innerhalb der untersuchten Parameter.

Auch die Art der Transplantation sowie die Dialysedauer vor Transplantation haben keinen Einfluss auf den Hb-Verlauf nach Transplantation. Der Hb-Wert neun Monate nach der Transplantation liegt im Durchschnitt immer zwischen 12,1 (+/- 1,95) g/dl (ohne Dialyse vor Transplantation) und 12,9 (+/- 1,85) g/dl (> acht Jahre Dialyse vor Transplantation).

#### Abnahme der Anämie-Prävalenz im Verlauf nach Transplantation:

Im Verlauf nach Transplantation verringerte sich der Anteil nierentransplantierte Patienten mit Anämie (Abbildungen 9, 10):

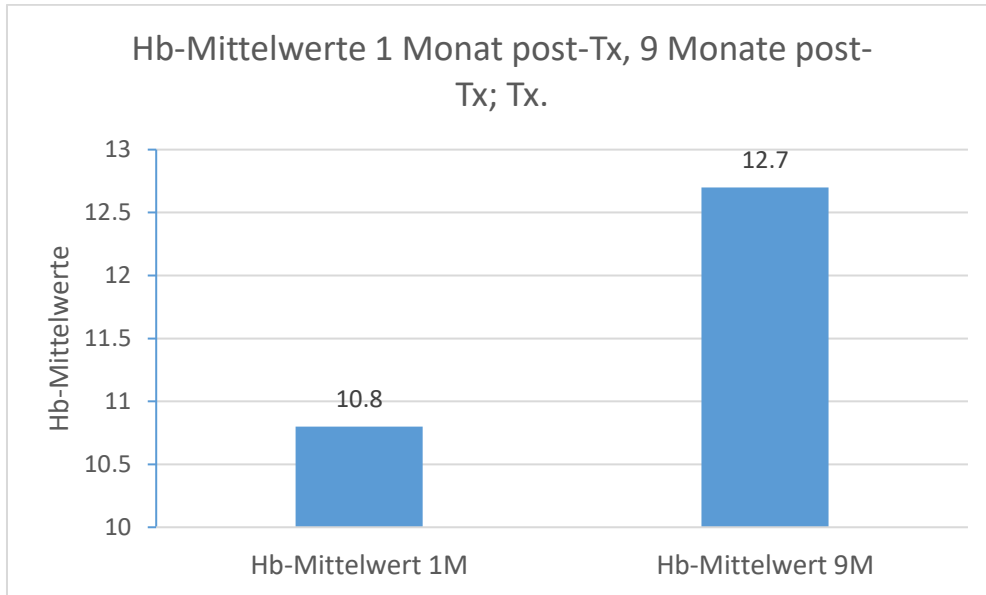


Abbildung 9 Vergleich der Hb-Mittelwerte einen Monat post-OP zu neun Monaten post-OP

Innerhalb dieser Zeit erhöht sich der Hämoglobin-Wert im Mittel um fast 2 g/dl (von 10,8 (+/- 1,74) g/dl auf 12,7 (+/- 1,86) g/dl).

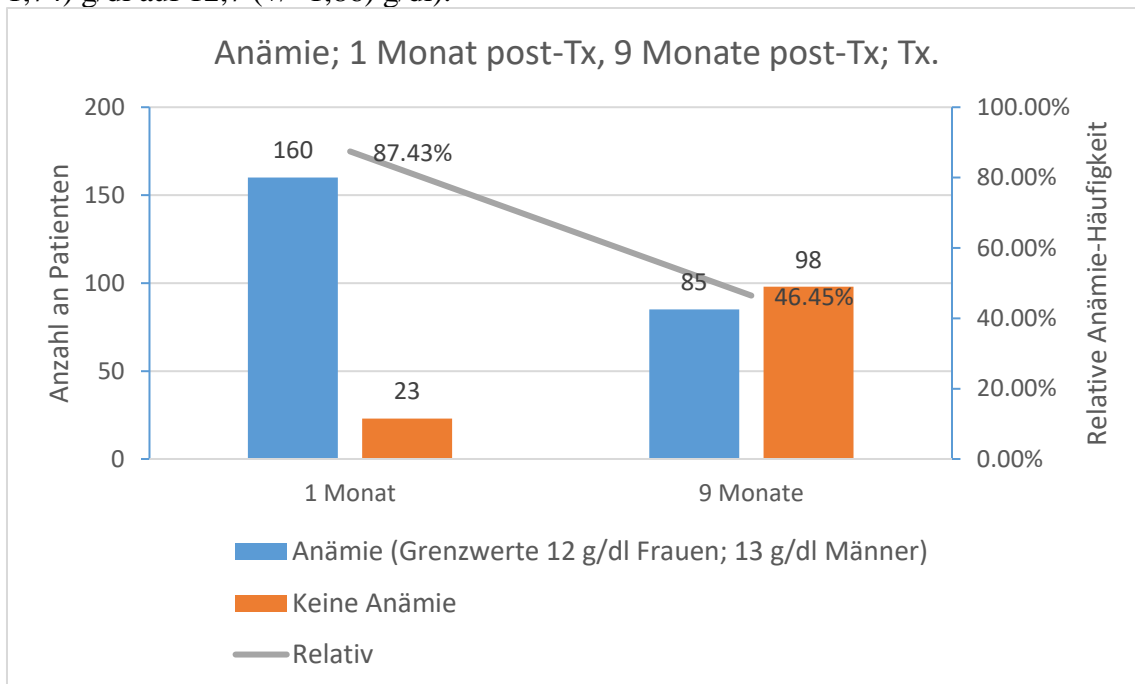


Abbildung 10 Anzahl der Patienten mit Anämie im Vergleich ein Monat post-OP zu neun Monaten post-OP

In Abbildung 10 sind in Ergänzung die prozentualen Veränderungen (graue Linie) dargestellt. Es finden sich auch nach 9 Monaten bei fast 50% der Patienten per Definition eine Anämie.

### Entwicklung der Hämoglobinwerte vor und nach der Transplantation:

In den folgenden Abbildungen 11 und 12 werden die Entwicklungen der Hb-Werte vor und kurz bzw. langfristig nach Nierentransplantation dargestellt.



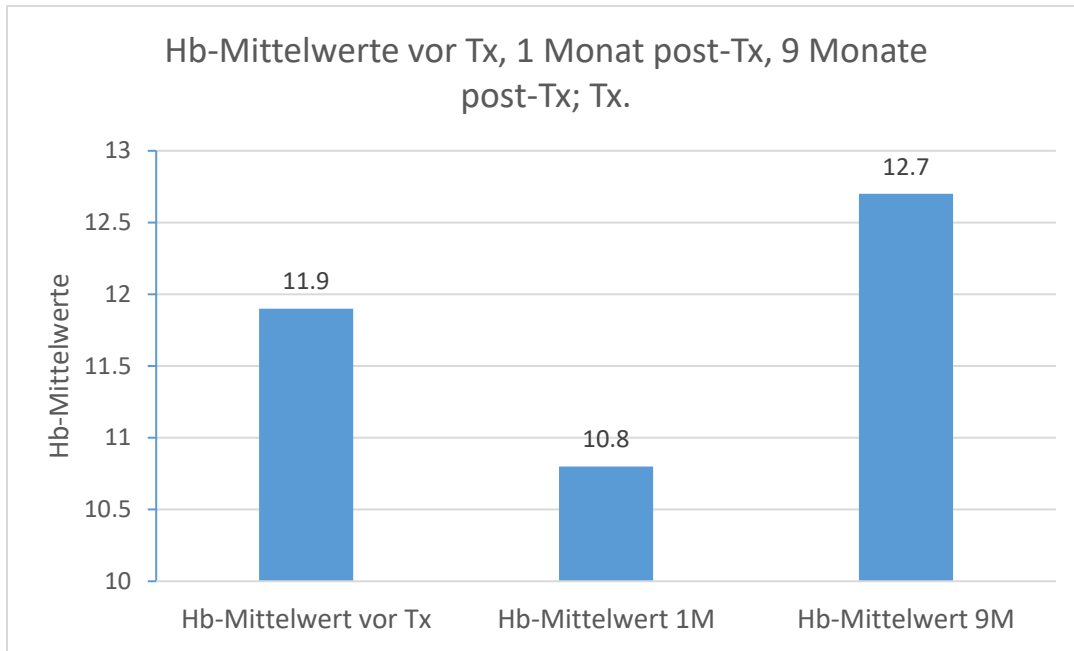


Abbildung 11 Vergleich der Hb-Mittelwerte präoperativ, einen Monat post-operativ, neun Monate post-operativ

In der Abbildung 11 sind die Mittelwerte des Hämoglobins zum Zeitpunkt vor der Transplantation und nochmals einen Monat und neun Monate nach der Transplantation angegeben. Der Hb-Mittelwert fällt also von vor der Transplantation ursprünglich 11,9 (+/- 1,74) g/dl auf zunächst 10,8 (+/- 1,74) g/dl und steigt in der Folge wieder auf 12,7 (+/- 1,86) g/dl an.

In Abbildung 12 werden die prozentualen Unterschiede dargestellt.

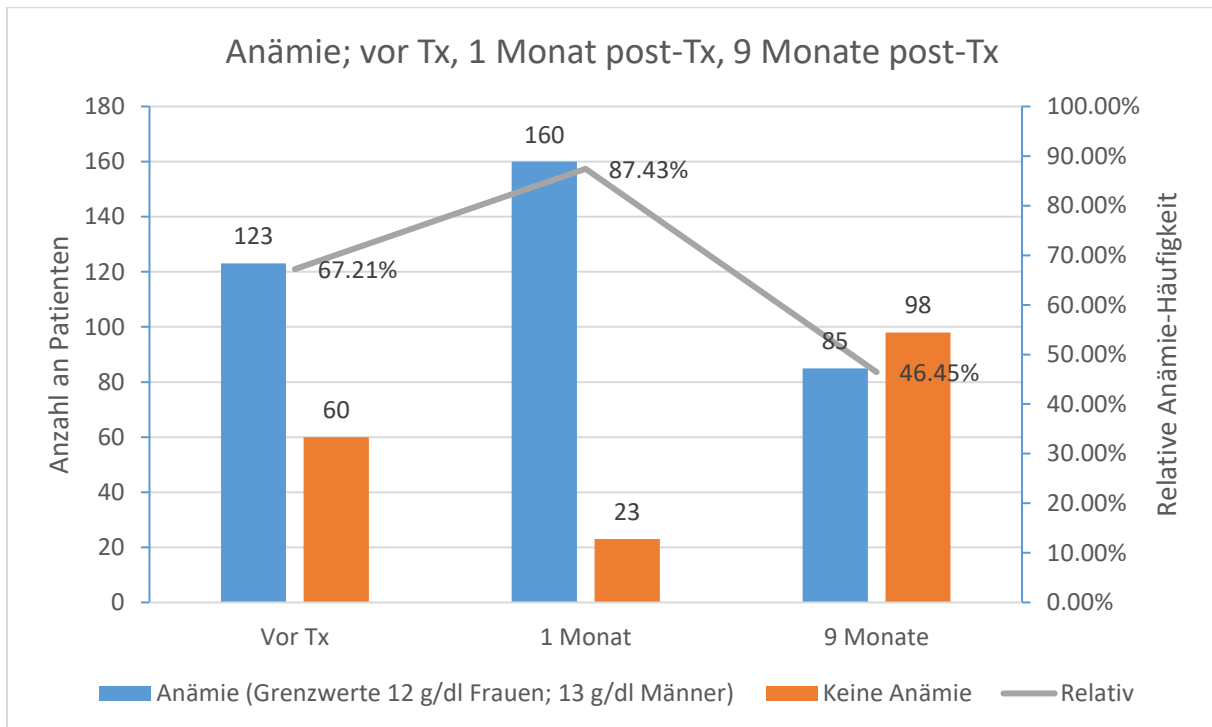


Abbildung 12 Anzahl der Patienten mit Anämie im Vergleich präoperativ, einen Monat post-operativ, neun Monate post-operativ

Knapp 70% der Patienten leiden bereits vor Transplantation an einer Anämie. Einen Monat nach Transplantation finden sich bei 160 Patienten, entsprechend 90% eine Anämie. Neun Monate nach der Transplantation verringert sich die Anzahl auf weniger als 50%.

## Diskussion:

### Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Grunderkrankung)

Die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen war nahezu identisch und beide Gruppen diesbezüglich vergleichbar.

Hinsichtlich des Alters unterschieden sich die Gruppen, wenn auf die eGFR justiert wurde im Mittel um 8 Jahre und lag dabei in der Gruppe der Nierentransplantierten signifikant niedriger. Auf den ersten Blick ist dies erstaunlich, da die nierentransplantierten Patienten ja erst präterminal/terminal werden müssen, um dann nach Wartezeit eine Niere erhalten zu können. Dies bedeutet, dass trotzdem eher „jüngere“ Patienten für die Transplantation selektiert wurden und im Umkehrschluss auch ältere Patienten mit langanhaltenden chronischen Verläufen rekrutiert wurden (10, 36, 64). Somit ergibt sich der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen (24, 25, 64).

Auch bundesweit gesehen sind die meisten Patienten, die transplantiert wurden im Mittel zwischen 40 und 64 Jahre alt, wie es auch anhand der Zahlen des BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung) Institut für Qualität und Patientensicherheit ersichtlich ist. So lagen im Jahr 2008 über 56% der Transplantierten in dieser Altersgruppe (8).

Die Verteilung der Grunderkrankungen unterscheidet sich signifikant zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2. Das lag in dieser Untersuchung daran, dass bei den Transplantierten deutlich häufiger eine Grunderkrankung bekannt und diagnostiziert wurde, als es bei den Patienten in der Gruppe 2 der Fall ist. Bei vielen chronisch Nierenkranken wurde oft nur ein Verdacht auf beispielsweise „hypertensive“ oder „diabetische Nephropathie“ angegeben, eine bioptische Abklärung erfolgte dann aus verschiedenen Gründen nicht immer. Diese Patienten wurden dann mit der Grunderkrankung „Unbekannt“ klassifiziert. Darüber hinaus unterscheiden sich die Daten dieser Arbeit bezüglich der Häufigkeit der Grunderkrankungen von anderen Registerdaten, was vielleicht auch durch die Größe der Stichprobe mit bedingt ist (38).

### Spezifische Gruppenmerkmale und Gruppendifferenzierung

Grundvoraussetzung für diese Arbeit war die Unterteilung der zwei Kohorten in transplantierte Patienten und nicht-transplantierte Patienten. In Gruppe 1 fanden sich zu 100% transplantierte Patienten (74% postmortale Nierenspende, 26% Lebendnierenspende). In der Gruppe 2 wurde kein Patient nierentransplantiert, weshalb sich der in den Ergebnissen im Unterpunkt „Art der Spende“ beschriebene signifikante Unterschied zwischen beiden Kohorten ergibt. Dass die Zahl der postmortalen Nierenspende diejenige der Lebendnierenspende übersteigt, liegt daran, dass die Verfügbarkeit an Leichennieren höher ist, als die der Lebendnierenspende, was teilweise medizinische aber auch gesetzlich bedingte Ursachen hat (z.B. Verbot der altruistischen Spende).

Ein weiteres gruppenspezifisches Merkmal ist die Immunsuppression: Ein Patient, der im Verlauf nierentransplantiert wird, wird immunsupprimiert,. Eingesetzt werden Präparate aus

den Gruppen der Calcineurininhibitoren (z.B. Tacrolimus bzw. Cyclosporin A), der Glukokortikoide (z.B. Prednisolon) und Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin, die solange eingesetzt werden müssen, wie das Transplantat funktioniert (70). Bei den nicht-transplantierten Patienten dagegen bekommen nur einige wenige, allenfalls aufgrund ihrer Begleiterkrankungen, Immunmodulatoren, wie die Glukokortikoide oder Immunsuppressiva.

### Anämieuntersuchung in beiden Kohorten:

#### Allgemein:

Die Patienten nach Transplantation hatten im Durchschnitt einen signifikant höheren Hb bei gleichzeitig im Vergleich eingeschränkterer Nierenfunktion, aber auch bei gleicher Nierenfunktion, als die Patienten aus der nicht-transplantierten Gruppe.

#### 1.

Ein Grund könnte die mit dem Alter in Verbindung stehende Multimorbidität sein. Wie oben beschrieben, sind die Patienten aus Gruppe 2 deutlich älter als die Transplantierten, mit dementsprechend erhöhter Morbidität. Deshalb ist bei einigen dieser multimorbiden Patienten die Anämie oft eine Begleiterkrankung mit unterschiedlichster Genese. Zusätzlich sind diese Patienten aufgrund ihrer Multimorbidität auch einer Polymedikation ausgesetzt. Mit der Anzahl der Medikamente steigt das Risiko für Arzneimittelreaktionen und Nebenwirkungen exponentiell an. Werden nun potenziell Anämie auslösende Medikamente aus bestimmten Indikationen heraus gegeben, entwickelt ein Teil der Patienten eine Anämie. Deshalb kann es sein, dass in dieser Arbeit Patienten eine Anämie entwickelt haben, ohne dass die passende Ursache (spezielle Medikamente mit den Nebenwirkungen „Anämie“, „Hämolyse“, „Blutarmut“, „medikamenten-induzierte, bzw. autoimmun-hämolytische Anämie“) in dieser Arbeit erfasst wurde. Zu diesen Medikamenten zählen zum Beispiel Antiepileptika (Carbamazepin, Felbamat), Antiinfektive Arzneimittel (Proguanil/Atovaquon) (7, 20), Antirheumatika/Analgetika (Diclofenac, Celecoxib), Antibiotika (Piperacillin, Cephalosporine (Ceftriaxon), Cotrimoxazol, Ciprofloxacin), Zytostatika (Oxaliplatin, Fludarabin), Beruhigungsmittel (Lorazepam) (23, 26, 58, 72) und die Digitalisglycoside (Digoxin) (53). Blutungen, welche durch bestimmte Medikamente, wie Antikoagulanzen, verstärkt und getriggert werden können (32), führen ebenfalls zu einem Hb-Abfall (50). So ist in der Literatur beschrieben, dass vor allem Patienten mit einer Anti-Vitamin K-haltigen Medikation (wie z.B. unter Marcumar®-Therapie) und einer Heparin-Therapie bei Zahnextraktionen vermehrt bluten (86). Warfarin und Apixaban führen ebenfalls zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von größeren Blutungen (mit Hb-Abfall >2 g/dl) und somit auch zu einer erhöhten Rate an Todesfällen, ischämische Schlaganfällen und Myokard-Infarkten (32). Eine vorbestehende Antikoagulation wurde in dieser Arbeit ebenfalls nicht erfasst.

#### 2.

Ein weiterer Punkt ist, dass Transplantierte signifikant mehr EPO erhielten als Patienten der Gruppe 2 und somit diesbezüglich der Hb-Wert nach Nierentransplantation direkt beeinflusst wurde. Dies wundert umso mehr, da nach einer Nierentransplantation bei einem Teil der Transplantierten (Literaturangaben zufolge zwischen 6,8% bis 20,2% aller Nierentransplantierten) die Rückkopplung der Erythropoietinsynthese durch die Sauerstoffmenge verloren geht, woraufhin sie durch eine unangemessene, endogene EPO-Synthese und zugleich eine erhöhte Sensitivität der erythropoetischen Vorläuferzellen auf EPO eine sogenannte PTE – Posttransplantations-Erythrozytose entwickeln (4, 16, 51, 52, 69,

79, 82). Das heißt, dass es neben der Nierenfunktion einen weiteren Parameter (EPO-Produktion ohne Rückkopplung über die Sauerstoffmenge im Blut) zu geben scheint, der bei transplantierten Patienten zu erhöhten endogenen EPO-Konzentrationen im Blut und folgend zu erhöhten Hämoglobin-Werten führt. Diese PTE ist größtenteils innerhalb der ersten 12-24 (bis spätestens 93) Monate post-transplantationem regredient bzw. remittierend (4, 16, 79). Allerdings wurde in dieser Arbeit der Verlauf nach der Transplantation auf die ersten 9 Monate eingeschränkt.

Der Einsatz von EPO sowohl nach einer Nierentransplantation, als auch bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ohne Transplantation ab einem Hb von unter 10 g/dl entspricht dabei den offiziellen KDIGO-Leitlinien (18). So führt eine EPO-Substitution/ESA-Therapie zu einem reduzierten Risiko für Bluttransfusionen im Verlauf, zu einer erhöhten Lebensqualität und zu einem höheren Hämoglobin-Wert (55, 62, 71, 84, 85).

3.

In der multivariaten Analyse zeigt sich, dass auch die Transplantation per se ein protektiver Faktor für einen höheren Hb-Wert darstellt, denn nach der Adjustierung der oben aufgezählten Parameter bleibt ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Gruppe 2 bestehen.

4.

Letztlich führt auch die häufig bessere Versorgung (klinische und laborchemische Kontrolle der Patienten, Medikationsanpassungen, ...) der Transplantierten zu niedrigeren Anämie-Fallzahlen. Ein Transplantiertes Patient wird ca. alle vier Wochen klinisch und meist auch laborchemisch gesehen und kontrolliert; ein nicht-transplantiertes Patient dagegen nur etwa alle drei bis vier Monate. Zudem wirkt ein (meistens jüngerer) transplantiertes Patient oft aktiver in seiner Lebensführung, was den Schluss zulassen würde, dass die Nephrologen genau bei diesen Patienten davon ausgehen, dass einer höherer Hämoglobin-Wert für eben diese aktive Lebensführung notwendig ist, als bei einem dialysepflichtigen, älteren und eventuell weniger aktiven Nicht-Transplantierten.

#### Assoziation zwischen RAAS-Inhibition und Hb-Wert

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, hatten Patienten mit RAAS-Inhibitoren einen signifikant höheren Hb-Wert in beiden Gruppen als Patienten ohne RAAS-Inhibitoren.

Dies widerspricht, der allgemeinen Erkenntnis, dass diese Medikamentengruppe potentiell knochenmarkstoxisch ist und eher eine Anämie begünstigt.

Gründe für dieses überraschende Ergebnis der Multivarianzanalyse könnten folgende Überlegungen erklären:

1.

Aus etlichen Studien ist schon seit langem bekannt, dass RAAS-Inhibitoren ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung einer bestehenden renalen Beteiligung reduzieren (34, 43, 68). Ob durch diese nephroprotektive Wirkung eine renale Anämie verhindert oder hinausgezögert werden kann, lässt sich mit der derzeitigen Datenlage nicht ausreichend beantworten. Es gibt wenige Studien, die diesen Effekt wahrgenommen haben (78) und deutlich mehr Studien, die sogar das Gegenteil beweisen (2, 21, 46).

2.

Zudem stellen Nierenfunktionsstörungen eine bekannte Kontraindikation für eine RAAS-Inhibition dar (34). Es könnte also sein, dass der signifikante Unterschied dadurch zustande gekommen ist, dass bei den Patienten, mit zunehmender Nierendysfunktion (diagnostiziert durch die eGFR), die RAAS-Inhibitoren abgesetzt wurden und folglich, dass diese Patienten, aufgrund der zunehmenden renalen Anämie, niedrigere Hb-Werte haben. Dieser Umstand erklärt die dann daraus resultierenden niedrigen Hb-Werte bei Patienten ohne RAAS-Inhibition.

Somit ist die RAAS-Inhibition kein positiver Einflussfaktor auf den Hb-Wert, sondern die Therapie mit RAAS-Inhibitoren wird abgesetzt, bei progredienten Hb- und eGFR-Werten.

Dieses Vorgehen entspricht den KDIGO-Leitlinien, in denen bei einem niedrigen Hb-Wert und schlechtem Ansprechen auf eine EPO-Therapie, die RAAS-Inhibition reduziert oder eventuell ganz abgesetzt werden sollte (19).

### Assoziation zwischen Glomerulärer Filtrationsrate und Hb-Wert

Nach den offiziellen Leitlinien der KDOQI (=Kidney Disease: Outcomes Quality Initiative) sollten Patienten mit einer eGFR von unter 60 ml/min bezüglich einer Anämie evaluiert werden (65). Diese positive Korrelation und Assoziation zwischen eGFR und Hb-Wert wurde auch in dieser Arbeit gefunden. Wie in den Ergebnissen präsentiert, nimmt synchron zur eGFR auch der Hb-Wert ab. Die eGFR besitzt dementsprechend einen unabhängigen und signifikanten Einflussfaktor auf den Hb-Wert.

### Untersuchung der Anämieentwicklung im Verlauf bei den Transplantierten

Zum Zeitpunkt vor der Transplantation leiden noch 70% der Patienten zusätzlich oder aufgrund ihrer Nierenerkrankung an einer Anämie. Einen Monat nach der Transplantation steigt die Prävalenz der Posttransplantationsanämie auf zunächst knapp 90%, sinkt dann aber in den nächsten acht Monaten wieder auf unter 50%. In anderen Studien finden sich ähnliche Daten, mit zum Teil sogar über 90% Posttransplantationsanämie (6).

Ursächlich ist unter anderem die Operation mit zu nennen, bei der es zu einem Blutverlust mit einem konsekutivem Abfall des Hämoglobin-Wertes kommen kann.

Die neu-implantierte Niere wird postoperativ innerhalb weniger Tage das gespeicherte EPO freisetzen und neues EPO nachbilden, was somit zu einem deutlichen Anstieg des Hämoglobin-Wertes führen müsste. Allerdings wird postoperativ die Therapie mit hochdosierten Immunsuppressoren initiiert, um die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat soweit wie möglich zu reduzieren. Aufgrund ihrer Knochenmarkstoxizität ist ein Hb-Abfall nahezu unumgänglich, was sich in den hohen Zahlen der Posttransplantationsanämie (von 90%) widerspiegelt. Im weiteren Verlauf (bei ausbleibender Host-versus-Graft Reaktion) wird die Dosierung der Immunsuppressoren reduziert, womit sich auch die Knochenmarkstoxizität weiter reduziert und sich folglich die Hb-Werte erholen. Die erhöhte EPO-Produktion bei gleichzeitig erhöhter eGFR (im Vergleich zum Dialysezeitpunkt vor der Transplantation) der neu-implantierten Niere gegenüber der explantierten Niere führt im langfristigen (acht Monate) Verlauf – nach Reduktion der immunsuppressiven Therapie – zu erhöhten Hb-Werten, weshalb – relativ gesehen – die Inzidenzen und Prävalenzen der Anämiefälle reduziert werden.

Ein weiterer Umstand für die zunächst hohen Zahlen in der Literatur und dieser Arbeit für eine PTA (Posttransplantations-Anämie) ist, dass es teilweise zu einer verspäteten Funktionsaufnahme des Transplantats kommt. So liegt die sofortige Funktionsaufnahme (d.h. max. eine postoperative Dialyse) bei Empfängern <65 Jahren bei 80% und bei Älteren sogar

nur bei 68,3% (9). Anderen Literaturangaben zufolge kommt es in bis zu 52% der transplantierten Patienten zu einer verspäteten Aufnahme der Transplantatsfunktion mit der Folge von postoperativen Hämodialysen (30, 44, 57). Da die EPO-Synthese und Freisetzung abhängig von der Transplantatsfunktion sind (82), ist somit auch der Hb-Wert von einer frühen suffizient arbeitenden Implantatsniere direkt abhängig.

Interessant hier ist der Vergleich zwischen Nieren- und Lebertransplantierten Patienten, da hier zwar ähnlich immunsupprimiert wird (35), aber die Lebertransplantierten im Allgemeinen eine bessere Nierenfunktion besitzen. Die Lebertransplantation ist nach der Nierentransplantation die in Deutschland am häufigsten durchgeführte Transplantation (35, 39). Literatur-Angaben zufolge haben Kinder und Jugendliche zehn Jahre nach einer Lebertransplantation eine Anämie-Prävalenz von 59% (73).

Die seltener auftretende Anämie überrascht, da medikamentös bedingt deutlich mehr knochenmarkstoxische Substanzen wie das Ribavirin bei Hepatitis C zumindest bis 2015 und vereinzelt noch heute eingesetzt werden (13, 59) und die Gabe von Ribavirin (laut Studien) in 57,7% der Therapien aufgrund einer schweren Anämie unterbrochen werden musste (11).

Zusammenfassend findet sich eine postoperative Anämie neben einer präoperativen Niereninsuffizienz und einem postoperativen Bedarf an Vasopressoren wiederum als Hauptfaktoren für die Entwicklung einer postoperativen renalen Dysfunktion (81). Die insgesamt im Vergleich zur Nierentransplantation seltener nach Lebertransplantation auftretende Anämie wurde auch in weiteren Studien nachgewiesen (14). Ursächlich fand sich hier bei sonst ähnlichen Faktoren die im Vergleich zur Nierentransplantation bessere Nierenfunktion, da die eGFR einen unabhängigen, positiven Einflussfaktor – unabhängig von den knochenmarkstoxischen Medikamenten – auf den Hämoglobin-Wert darstellt.

Es bleibt fest zu halten, dass die Posttransplantations-Anämie eine vor allem nephrologische Domäne bildet, aber auch andere Organtransplantationen, wie der Lebertransplantation, Ursachen dafür sind.

## Fazit

Die Anämie nach Nierentransplantation oder bei Niereninsuffizienten Patienten ist ein häufiges Phänomen. In dieser Arbeit waren die Parameter mit einem positiven Einfluss auf den Hb-Wert die im Vergleich erhöhte glomeruläre Filtrationsrate, das männliche Geschlecht und die Transplantation selbst. Dennoch spielt das Geschlecht keine entscheidende Rolle bei der Verteilung der Anämie-Prävalenz, da es bei Frauen einen niedrigeren Grenzwert für die Definition einer Anämie gibt.

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass bei vergleichbaren eGFR-Werten die transplantierten Patienten einen signifikant höheren Hb-Wert haben, als die Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ohne Transplantation. Dies könnte zum Einen an der besseren post-transplantationsären Versorgung, im Sinne einer öfter durchgeführten Therapie mit EPO, sowie regelmäßigeren, häufigeren, klinischen und laborchemischen Kontrollen, sowie zum Anderen teilweise an der Transplantation selbst liegen.

Das bedeutet aber gleichzeitig, dass gerade bei chronisch Nierenkranken ohne Transplantationsmöglichkeiten verstärkt auf die Anämie geachtet werden muss, um diese auszugleichen.

Interessanterweise zeigten sich die größten Unterschiede bezüglich des Hb-Wertes bei unseren Patienten bei niedrigeren eGFR-Werten (<30ml). Da der Hb-Wert mit der eGFR positiv korreliert, sollte daher eine an die eGFR angepasste Therapie initiiert werden, unabhängig davon, ob dieser Patient bereits transplantiert ist oder nicht; mit besonderen Augenmerk auf die Nicht-Transplantierten. Die Therapie besteht nach den KDIGO-

Guidelines aus der Gabe von EPO kombiniert mit Eisenpräparaten und in besonders schweren Fällen aus Transfusionen, sowie dem Absetzen von nierentoxischen Medikamenten.

Nichtsdestotrotz liegen die Hämoglobin-Werte bei beiden Gruppen formal im Zielbereich, welcher für den Hb-Wert bei chronisch nierenkranken Patienten mit renaler Anämie zwischen 10 und 12 g/dl liegt. Dass der Hb-Wert bei den Transplantierten um 1 g/dl höher ist, als bei den Nicht-Transplantierten liegt daran, dass für die Transplantierten anscheinend ein hochnormaler Zielbereich (eventuell aufgrund der aktiveren Lebensführung) von Seiten der Nephrologen gewünscht ist.

Zusammenfassend ist die Transplantation nach wie vor die Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz. Zusätzlich scheint die Transplantation selbst ein signifikanter Einflussfaktor mit positiver Auswirkung auf den Hämoglobin-Wert zu sein.

Somit sollten sich Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz nicht nur aus Sicht der Nierenerkrankung, sondern eben auch aus Sicht ihrer begleitenden, renalen Anämie transplantieren lassen. Gleichzeitig ist aber genauso wichtig, dass dem sehr hohen Bedarf an Transplantatnieren auch ein genügend hohes Angebot gegenübersteht. Dies ist im Moment in Deutschland nicht der Fall.

## Literatur

- 1) Abongwa C., Abusin G., El-Sheikh A. (2017). Successful treatment of tacrolimus-related pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a pediatric cardiac transplant patient. *Pediatr. Blood Cancer*. doi: 10.1002/pbc.26674.
- 2) Albitar S., Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. (1998). High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 13(5), 1206–1210.
- 3) Augustine JJ., Rodriguez V, Padiyar A, Bodziak KA, Schulak JA, Hricik DE. (2008). Reduction in erythropoietin resistance after conversion from sirolimus to enteric coated mycophenolate sodium. *Transplantation*. 86(4): 548-553. doi: 10.1097/TP.0b013e3181814a96.
- 4) Basri N., Gendo MZ, Haider R, Abdullah KA, Hassan A, Shaheen FA. (2007). Posttransplant erythrocytosis in renal transplant recipients at Jeddah Kidney Center, Kingdom of Saudi Arabia. *Exp Clin Transplant*. 5(1):607-9.
- 5) Beubler E. (2011). *Kompendium der Pharmakologie. – 3. Auflage*. New York, Wien: Springer Verlag. S. 173, 214
- 6) Bob A., Bob K. (2009). *Duale Reihe – Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. S. 846, 898, 960-962
- 7) Borrows R. Loucaidou M, Chusney G, Borrows S, Tromp JV, Cairns T, Griffith M, Hakim N, McLean A, Palmer A, Papalois V, Taube D. (2008). Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 23(5), 1728-1734. doi: 10.1093/ndt/gfm815
- 8) BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit. (2008). Basisauswertung. Basisdaten Empfänger. Retrieved 20.11.2017 from [http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/NTX/buaw/basis/0023\\_Basis.html](http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/NTX/buaw/basis/0023_Basis.html) archived at <http://www.webcitation.org/6v6vGO4DV>
- 9) BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit. (2008). Qualitätsindikator 2: Sofortige Funktionsaufnahme des Transplantats. Retrieved 29.07.2017 from [http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/NTX/buaw/index\\_html/0006\\_QI.html](http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/NTX/buaw/index_html/0006_QI.html) archived at <http://www.webcitation.org/6sJr9nuDy>
- 10) Chowdhury R., Peel NM., Krosch M., Hubbard RE. (2016). Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Archives of gerontology and geriatrics*. 68, 135-142. doi: 10.1016/j.archger.2016.10.007.
- 11) Ciesek S., Proske V, Otto B, Pischke S, Costa R, Lüttheghetmann M, Polywka S, Klempnauer J, Nashan B, Manns MP, von Hahn T, Lohse AW, Wedemeyer H, Mix H, Sterneck M. (2016). Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation. *Transplant infectious disease*. 8(3), 326-32. doi: 10.1111/tid.12524.
- 12) Classen M., Diehl V., Kochsiek K. (2004). *Innere Medizin*. Jena: Urban & Fischer Verlag München. Kapitel 18 „Nierenerkrankungen“ S. 6, 8, 9-14, 158, 167-176
- 13) Coilly A., Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Houssel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, Radenne S, Kamar N, D'Alteroche L, Leroy V, Canva V, Lebray P, Moreno C, Dumortier J, Silvain C, Besch C, Perre P, Botta-Fridlund D, Anty R, Francoz C, Abergel A,



- Debette-Gratien M, Conti F, Habersetzer F, Rohel A, Rossignol E, Danjou H, Roque-Afonso AM, Samuel D, Duclos-Vallée JC, Pageaux GP; ANRS C023 CUPILT study group. (2016). Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation - The CO23 ANRS CUPILT study. *Journal of hepatology*. 65(4), 711-718. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.039.
- 14) Cyganek A., Pietrzak B, Kociszewska-Najman B, Grzechocińska B, Songin T, Foroncewicz B, Mucha K, Wielgoś M. (2014). Intrauterine growth restriction in pregnant renal and liver transplant recipients: risk factors assessment. *Transplantation proceedings*. 46(8), 2794-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.001.
- 15) Dowling TC. (2007). Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *American journal of health-system pharmacy*. 64(13 Suppl 8), 3-7. doi: 10.2146/ajhp070181
- 16) Einollahi B., Lessan-Pezeshki M, Nafar M, Pour-Reza-Gholi F, Firouzan A, Farhangi F, Pourfarziani V. (2005). Erythrocytosis after renal transplantation: review of 101 cases. *Transplant Proc*. 37(7):3101-2. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.08.023
- 17) Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K-U. (2012). Kidney International Supplements/KDIGO/Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the international society of Nephrology*. 2(4), 283. doi: 10.1038/kisup.2012.41
- 18) Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K-U. (2012). Kidney International Supplements/KDIGO/Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the international society of Nephrology*. 2(4), 302-303. doi: 10.1038/kisup.2012.35
- 19) Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K-U. (2012). Kidney International Supplements/KDIGO/Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the international society of Nephrology*. 2(4), 307-308. doi: 10.1038/kisup.2012.35
- 20) Ellegast J. (2008). *BASICS Klinische Pharmakologie*. München: Elsevier GmbH. S. 68
- 21) Erturk S., Nergizoğlu G, Ateş K, Duman N, Erbay B, Karatan O, Ertuğ AE. (1999). The impact of withdrawing ACE inhibitors on erythropoietin responsiveness and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 14(8), 1912–1916.
- 22) Friedrich O. (2007). *Physiologie – GKI*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. S.169
- 23) Garbe E., Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, Hildebrandt M, Späth-Schwalbe E, Grüneisen A, Mayer B, Salama A, Kurtal H. (2011). Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br. J. Haematol*. 154(5):644-53. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08784.x.
- 24) Gjertson DW. (1992). Multifactorial analysis of renal transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. *Clin Transplant*. 299-317.
- 25) Gjertson DW. (2004). Explainable variation in renal transplant outcomes: a comparison of standard and expanded criteria donors. *Clin Transplant*. 303-314.

- 26) Goldstein JL., Chan FK, Lanas A, Wilcox CM, Peura D, Sands GH, Berger MF, Nguyen H, Scheiman JM. (2011). Haemoglobin decreases in NSAID users over time: an analysis of two large outcome trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 34(7):808-16. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04790.x.
- 27) Grimmelt AC., Cohen CD, Fehr T, Serra AL, Wuethrich RP. (2009). Safety and tolerability of ferric carboxymaltose (FCM) for treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients. *Clinical Nephrology.* 71(2), 125-129.
- 28) Guitard J., Ribes D, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B, Esposito L, Perron JM, Rostaing L. (2006). Predictive factors for anemia within the first year after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 38(7):2342-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.06.113
- 29) Hamsch D. (2009). *BASICS Physiologie*. München: Elsevier GmbH. S.60-63
- 30) Harrischandra PK., Jayatunge DN, Rambukwella UB, Sumithraarachchi IB, Karunadasa UI, Abeyagunawardena AS. (2017). First experience of cadaveric renal transplantation in Sri Lanka. *Ceylon Med. J.* 62(2):83-86. DOI: 10.4038/cmj.v62i2.8471.
- 31) Heinze G., Kainz A., Hörl WH., Oberbauer R. (2009). Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ.* 339: b4018. doi: 10.1136/bmj.b4018.
- 32) Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khalidi H, Alings M, Xavier D, Ansell J, Goto S, Ruzyllo W, Rosenqvist M, Verheugt FW, Zhu J, Granger CB, Wallentin L. (2015). Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal.* 36(20), 1264-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu463.
- 33) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.54
- 34) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.54, S.307-309
- 35) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.54, S.554-555
- 36) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.602-603
- 37) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.628
- 38) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.637-639
- 39) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.640-646
- 40) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.644-646
- 41) Herold G. (2014). *Innere Medizin 2014*. Köln: Herold Gerd Verlag. S.714-717
- 42) Huang Z., Song T., Fu L., Rao Z., Zeng D., Qiu Y., Wang X., Xie L., Wei Q., Wang L., Lin T. (2015). Post-renal transplantation anemia at 12 months: prevalence, risk factors, and impact on clinical outcomes. *International urology and nephrology.* 47(9), 1577-85. doi: 10.1007/s11255-015-1069-y.
- 43) Hugo C., Eckardt K-U. (2008). Neues aus der Nephrologie. *Bayerisches Ärzteblatt.* 760, 760-765. Retrieved from [http://www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2008/BAB\\_12\\_08\\_760\\_765.pdf](http://www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2008/BAB_12_08_760_765.pdf)

- 44) Ignacak E., Cieniawski D, Bętkowska-Prokop A, Osuch C, Kuźniewski M, Sułowicz W. (2017). Beneficial effect of kidney transplantation from a deceased donor on severe chronic refractory intradialytic hypotension - a case report. *BMC Nephrol.* 18(1):248. doi: 10.1186/s12882-017-0662-y.
- 45) Imoagene-Oyededeji AE., Rosas SE., Doyle AM., Goral S., Bloom RD. (2006). Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *Journal of the American Society of Nephrology.* 17(11), 3240-7. doi: 10.1681/ASN.2006010027
- 46) Ishani A., Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA. (2005). Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology.* 45(3), 391–399. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.038
- 47) Kamar N., Rostaing L. (2008). Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 85(8), 1120-1124. doi: 10.1097/TP.0b013e31816a8a1f
- 48) Karges W., Al Dahouk S. (2009). *Innere Medizin ... in 5 Tagen.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag. S.341, 343-345
- 49) Khosroshahi HT., Asghari A, Estakhr R, Baiaz B, Ardalan MR, Shoja MM. (2006). Effects of azathioprine and mycophenolate mofetil-immunosuppressive regimens on the erythropoietic system of renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 38(7):2077-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.06.043
- 50) Kim KS., Jeong WS, Park SY, Kim YT, Moon HS. (2015). The effect of two weeks of treatment with dutasteride on bleeding after transurethral resection of the prostate. *The world journal of men's health.* 33(1), 14-19. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.1.14.
- 51) Kiykim AA., Genctoy G, Horoz M, Tiftik NE, Gok E, Altun B, Arici M, Haznedaroglu I. (2009). Serum stem cell factor level in renal transplant recipients with posttransplant erythrocytosis. *Artif Organs.* 33(12):1086-90. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00823.x.
- 52) Lezaic V., Biljanovic-Paunovic L, Pavlovic-Kentera V, Djukanovic L. (2001). Erythropoiesis after kidney transplantation: the role of erythropoietin, burst promoting activity and early erythroid progenitor cells. *Eur J Med Res.* 6(1):27-32.
- 53) Lin Y., He S, Feng R, Xu Z, Chen W, Huang Z, Liu Y, Zhang Q, Zhang B, Wang K, Wu S. (2017). Digoxin-induced anemia among patients with atrial fibrillation and heart failure: clinical data analysis and drug-gene interaction network. *Oncotarget.* doi: 10.18632/oncotarget.18504.
- 54) Liu J, Liu D, Li J, Zhu L, Zhang C, Lei K, Xu Q, You R. (2017). Efficacy and Safety of Everolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 12(1). doi: 10.1371/journal.pone.0170246.
- 55) Locatelli F., Del Vecchio L. (2017). New Strategies for Anaemia Management in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 189:184-188. DOI:10.1159/000450779

- 56) Lorenz M., Kletzmayer J, Perschl A, Furrer A, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. (2002). Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 13(3), 794-797.
- 57) Mansour SG., Puthumana J, Reese PP, Hall IE, Doshi MD, Weng FL, Schröppel B, Thiessen-Philbrook H, Bimali M, Parikh CR. (2017). Associations between Deceased-Donor Urine MCP-1 and Kidney Transplant Outcomes. *Kidney Int. Rep.* 2(4):749-758. doi: 10.1016/j.ekir.2017.03.007.
- 58) Mayer B., Bartolmäs T, Yürek S, Salama A. (2015). Variability of Findings in Drug-Induced Immune Haemolytic Anaemia: Experience over 20 Years in a Single Centre. *Transfus Med. Hemother.* 42(5):333-9. doi: 10.1159/000440673.
- 59) Miura S., Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K. (2016). Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation. *Journal of interferon & cytokine research*. 36(6), 358-66. doi: 10.1089/jir.2015.0147.
- 60) Mix TC., Kazmi W., Kahn S., Ruthazer R., Rohrer R., Pereira BJ., Kausz AT. (2003). Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 3(11), 1426-1433.
- 61) Molnar MZ., Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Rempfort A, Novak M, Mucsi I. (2007). Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. *American Journal of Transplantation*. 7(4), 818-824. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01727.x
- 62) Molony JT., Monda KL, Li S, Beaubrun AC, Gilbertson DT, Bradbury BD, Collins AJ. (2016). Effects of Epoetin Alfa Titration Practices, Implemented After Changes to Product Labeling, on Hemoglobin Levels, Transfusion Use, and Hospitalization Rates. *Am J Kidney Dis*. 68(2):266-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.038.
- 63) Morath C., Beimler J, Opelz G, Scherer S, Schmidt J, Macher-Goeppinger S, Klein K, Sommerer C, Schwenger V, Zeier M, Süsal C. (2012). Living donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients enabled by peritransplant immunoadsorption and anti-CD20 therapy. *Transplant International*. 25(5); 506-517. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01447.x.
- 64) Neri F., Furian L, Cavallin F, Ravaioli M, Silvestre C, Donato P, La Manna G, Pinna AD, Rigotti P. (2017). How does age affect the outcome of kidney transplantation in elderly recipients?. *Clin Transplant*. doi: 10.1111/ctr.13036.
- 65) NKF KDOQI GUIDELINES. (o.J.). KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Retrieved 11.11.2016 from [http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/p6\\_comp\\_g8.htm](http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p6_comp_g8.htm)
- 66) Nowack R., Birck R., Weinreich T. (2003). *Dialyse und Nephrologie für Pflegeberufe*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. S. 103
- 67) Ott U., Busch M., Steiner T., Wolf G. (2008). Anemia after renal transplantation: an underestimated problem. *Transplant Proc.* 40(10); 3481-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.07.139.
- 68) o.V. (2011). Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und

- Prävention. *Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®*. 1-50. Retrieved from [https://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf](https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf)
- 69) Oymak O., Demiroğlu H, Akpolat T, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, Çağlar S, DüNDAR S, Kirazlı S. (1995). Increased erythropoietin response to venesection in erythrocytotic renal transplant patients. *Int Urol Nephrol*. 27(2):223-7.
- 70) Podlewski A.C., Zapp S., Decker J., Detzel C., Flothow D., Antwerpes F. (2004). Nierentransplantation. In *DocCheck Flexikon*. Retrieved 10.11.2016 from <http://flexikon.doccheck.com/de/Nierentransplantation> archived at <http://www.webcitation.org/6luZbQIzG>
- 71) Rineau E., Chaudet A, Chassier C, Bizot P, Lasocki S. (2016). Implementing a blood management protocol during the entire perioperative period allows a reduction in transfusion rate in major orthopedic surgery: a before-after study. *Transfusion*. 56(3):673-81. doi: 10.1111/trf.13468.
- 72) Salama A. (2009). Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Drug Saf*. 8(1):73-9. doi: 10.1517/14740330802577351.
- 73) Schlitt H. J. (2006). *Lebensqualität nach Transplantation*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. S. 7
- 74) Sonmez A., Yilmaz MI, Saglam M, Kilic S, Eyiletten T, Uckaya G, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Kutlu M, Kinalp C, Zoccali C. (2010). The Relationship between Hemoglobin Levels and Endothelial Functions in Diabetes Mellitus. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 5(1), 45-50. doi: 10.2215/CJN.05080709
- 75) Sousa MC., Paula CD, Tauil PL, Costa IM (2015). Correlation between nutritional, hematological and infectious characteristics and classification of the type of epidermolysis bullosa of patients assisted at the Dermatology Clinic of the Hospital Universitário de Brasília. *Anais brasileiros de dermatologia*. 90(6), 922-924. doi: 10.1590/abd1806-4841.20154575.
- 76) Traissac P., El Ati J, Gartner A, Ben Gharbia H, Delpuech F (2016). Gender inequalities in excess adiposity and anaemia combine in a large double burden of malnutrition gap detrimental to women in an urban area in North Africa. *Public Health Nutrition*. 19(8), 1428-1437. doi: 10.1017/S1368980016000689.
- 77) Valderrábano F., Hörl WH., Macdougall IC., Rossert J., Rutkowski B., Wauters JP. (2003). PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 18(1), 89-100.
- 78) Van der Putten K., Braam B, Jie KE, Gaillard CA. (2008). Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 4, 47-57. doi: 10.1038/ncpneph0655 zit. nach Mrug M. et al. (1997). Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *The Journal of clinical investigation*. 100(9), 2310-4. doi: 10.1172/JCI119769 Retrieved 11.11.2016 from <http://www.nature.com/nrneph/journal/v4/n1/full/ncpneph0655.html> archived at <http://www.webcitation.org/6lwO0MDqQ>
- 79) Vlahakos DV., Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. (2003). Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int*. 63(4):1187-94. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00850.x
- 80) Wesseler, C. (2007). *Physiologie 1 – Allgemeine Physiologie, Wasserhaushalt, Niere*. Marburg: MEDI-LEARN Verlag. S.21

- 81) Wiesen P., Massion PB, Joris J, Detry O, Damas P. (2016). Incidence and risk factors for early renal dysfunction after liver transplantation. *World journal of transplantation*. 6(1), 220-32. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.220.
- 82) Wolff M., Jelkmann W. (1991). Erythropoiesis and erythropoietin levels in renal transplant recipients. *Klin Wochenschr*. 69(2):53-8.
- 83) Yorgin, PD., Scandling JD., Belson A., Sanchez J., Alexander SR., Andreoni KA. (2002). Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem?. *American Journal of Transplantation*. 2(5), 429-435.
- 84) Zebrowski P., Mieczkowski M. (2016). [Erythropoietin stimulating agents in chronic kidney disease: indications and contraindications]. *Wiad Lek*. 69(5):753-755
- 85) Zhao Y., Jiang C, Peng H, Feng B, Li Y, Weng X. (2016). The effectiveness and safety of preoperative use of erythropoietin in patients scheduled for total hip or knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 95(27):e4122. doi: 10.1097/MD.00000000000004122.
- 86) Zirk M., Fienitz T, Edel R, Kreppel M, Dreiseidler T, Rothamel D. (2016). Prevention of post-operative bleeding in hemostatic compromised patients using native porcine collagen fleeces-retrospective study of a consecutive case series. *Oral and maxillofacial surgery*. 20(3), 249-254. doi: 10.1007/s10006-016-0560-7.

**Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei univ.-Prof. Dr. med. Dr. hc. Uwe Heemann, dass ich in seiner Klinik die Dissertation anfertigen konnte.

Großer Dank gilt meinen akademischen Leitern Herrn Prof. Dr. med. L. Renders für die Betreuung und Überlassung des Themas und auch PD Dr. med. C. Schmaderer sowie Dr. med. D. Steubl für die stets geduldige und motivierende Unterstützung und für die von Anfang an große Hilfsbereitschaft bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Zusätzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Familie und meiner Freundin N. Kraus, die mich ebenfalls alle von Anfang an tatkräftig unterstützt haben.