

**Einfluss von humanem rekombinantem
Erythropoetin auf die Entzündungsreaktion und
Thrombozytenaktivierung bei Patienten mit
chronischer dialysepflichtiger Niereninsuffizienz**

Renzo Filomeno Opromolla

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Ilka V. Ott

2. Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

Die Dissertation wurde am 12.11.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.10.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	8
1.1 Einführung.....	8
1.2 Chronische Niereninsuffizienz.....	9
1.2.1 Definition.....	9
1.2.2 Stadieneinteilung.....	10
1.2.3 Epidemiologie.....	12
1.2.4 Ätiologie.....	14
1.2.5 Klinik und Komplikationen.....	15
1.2.6 Terminale Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren.....	16
1.3 Renale Anämie.....	22
1.3.1 Pathogenese.....	22
1.3.2 Erythropoetin.....	23
1.3.2.1 Effekte von Erythropoetin im Knochenmark.....	25
1.3.2.2 Extraerythropoetische Wirkung.....	25
1.3.3 Eisenstoffwechselstörung.....	26
1.3.4 Verkürzte Erythrozytenlebensdauer.....	27
1.3.5 Erythropoese stimulierende Agenzien.....	28
1.3.5.1 Unerwünschte Wirkungen.....	29
1.3.5.2 Alternative Erythropoese stimulierende Agenzien.....	30

1.4 Fragestellung	31
2 Material und Methoden	33
2.1 Studiendesign	33
2.2 Methoden	34
2.2.1 Blutbild und C-reaktives Protein	34
2.2.2 Myeloperoxidase	34
2.2.3 Thrombospondin 1	34
2.2.4 Plättchenfaktor 4	35
2.2.5 Statistische Auswertung	35
3 Auswertung der Ergebnisse.....	36
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	36
3.1.1 Alter der Patienten	36
3.1.2 Geschlecht der Patienten	36
3.1.3 Dialyseverfahren	36
3.1.4 Dialysedauer	37
3.1.5 Antikoagulation während der Dialyse	37
3.1.6 Blutverdünnende Medikation	37
3.1.7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	37
3.1.8 Blutbild.....	37
3.1.9 Ätiologie der chronischen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.....	38
3.2 Plasmamarker.....	39
3.2.1 Myeloperoxidase	39
3.2.1.1 Subgruppenanalyse.....	39
3.2.2 Plättchenfaktor 4	40

Inhaltsverzeichnis

3.2.3	Thrombospondin 1	41
3.2.4	Hochsensitives C-reaktives Protein.....	41
4	Diskussion.....	42
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	42
4.2	Diskussion der Methoden.....	43
4.3	Myeloperoxidase.....	44
4.4	Thrombospondin 1	46
4.5	Plättchenfaktor 4.....	48
4.6	Hochsensitives C-reaktives Protein	51
4.7	Ausblick.....	52
5	Zusammenfassung	53
6	Abbildungsverzeichnis.....	54
7	Tabellenverzeichnis	55
8	Literaturverzeichnis	56
9	Anhang	66
9.1	Tabellen	66
9.2	Danksagung.....	68

Abkürzungsverzeichnis

AAA	abdominelles Aortenaneurysma
ACR	Albumin Kreatinin Ratio
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	arteriovenös
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Da	Dalton
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	Erwartete glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbend Assay
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese stimulierende Agenzien
et al.	et alii
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HF	Hämofiltration
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor

Abkürzungsverzeichnis

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRE	Hypoxia-Responsive Element
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
HCIO	hypochlorige Säure
IGF-Beta	Insulin-like Growth Factor Beta
k	Kilo
K	Kalium
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
l	Liter
m	Meter
m²	Quadratmeter
MCH	mean corpuscular hemoglobin / mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	mean corpuscular volume / mittleres korpuskuläres Volumen
mg	Milligramm
min	Minute
MPO	Myeloperoxidase
Na	Natrium
NO	Stickstoffmonoxid
NT-pro-BNP	N-terminales-pro-Brain-Natriuretic-

Abkürzungsverzeichnis

	Peptide
PD	Peritonealdialyse
PF-4	Plättchenfaktor 4
QOL	Quality of life
r-hu-EPO	Rekombinantes humanes Erythropoetin
Scr	Serum-Kreatinin
TSP-1	Thrombospondin 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Zahl der Patienten, die 2018 in Deutschland aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz eine Nierenersatztherapie erhielten, belief sich auf 91.914 [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019]. Bei einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 83.019.200 [Statistisches Bundesamt, 2019] entspricht dies einem Anteil von ca. 0,11% der deutschen Gesamtbevölkerung. Aller Voraussicht nach wird durch den demographischen Wandel und die daraus resultierende Alterung der Bevölkerung die Anzahl der dialysepflichtigen Patienten in Zukunft ansteigen. Die Dialysekosten pro Patient betragen jährlich etwa 40.000 Euro [Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V., 2019]. Insgesamt wird hierdurch die große gesundheitsökonomische Relevanz dieses Krankheitsbildes verdeutlicht, welche zukünftig weiter an Bedeutung zunehmen wird.

Die dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist als Endstrecke vielfältiger Erkrankungen anzusehen. Vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus stellen beispielsweise einen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz dar. [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018b]

Mit dem Verlust der Nierenfunktion sind diverse Begleiterkrankungen assoziiert. Unter anderem kommt es zum Krankheitsbild der renalen Anämie, welche pathophysiologisch durch mehrere Faktoren verursacht wird. Ein wichtiger Pathomechanismus ist die verminderte Produktion von Erythropoetin (EPO), die konsekutiv zu einer mangelnden Stimulation der Erythropoese im Knochenmark führt. [Babitt et al., 2012]

Zusätzlich kommt es durch Retention von harnpflichtigen Substanzen bei terminaler Niereninsuffizienz zum urämischen Syndrom, sowie zu schweren Störungen des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts. Da dies auf Dauer nicht mit dem Leben vereinbar wäre, ist die Einleitung einer Nierenersatztherapie unumgänglich. Neben der in Deutschland am weitesten verbreiteten Hämodialyse (HD) gibt es alternative Verfahren wie die Peritonealdialyse (PD)

oder die Nierentransplantation.

Heutzutage ist der Einsatz von rekombinantem humanem Erythropoetin (r-hu-EPO) in der Anämietherapie weit verbreitet. Jedoch ist über die extraerythropoetischen Effekte des r-hu-EPO noch wenig bekannt. In den letzten Jahren kamen vermehrt Zweifel über die Sicherheit dieser Präparate auf. Mehrere Studien [Singh et al., 2006, Solomon et al., 2010] zeigten sowohl eine Assoziation zwischen hohen Dosen von r-hu-EPO und einem gehäuften Auftreten von kardiovaskulären sowie thrombotischen Ereignissen, als auch eine erhöhte Sterblichkeit bei terminal niereninsuffizienten Patienten. Die Mortalität bei dialysepflichtigen Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen ohnehin stark erhöht [Sarnak, 2003]. Es ist daher von besonderem Interesse, die zugrundeliegenden Zusammenhänge zu verstehen, um Komplikationen vorbeugen zu können.

1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Mit alternder Bevölkerung steigt die Zahl der Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion an. Im Folgenden soll näher auf dieses gesundheitsökonomisch relevante Krankheitsbild eingegangen werden, wobei der Schwerpunkt auf der terminalen Niereninsuffizienz und der renalen Anämie liegen soll.

1.2.1 Definition

Eine chronische Niereninsuffizienz liegt bei einer anormalen renalen Funktion oder Struktur vor, welche länger als drei Monate anhält.

Folgende Kriterien werden von der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) vorgegeben. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, 2013]

Tabelle 1: Kriterien für das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (mindestens ein Kriterium muss länger als drei Monate vorliegen) [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, 2013]

Marker der Nierenschädigung (ein Kriterium oder mehrere)	Albuminurie (Urin-Albuminausscheidung >30 mg/24 Stunden bzw. Albumin Kreatinin Ratio (ACR) >30 mg/g Kreatinin)
	Anomalitäten des Urin-Sediments
	Anomalitäten durch tubuläre Störung
	Histologische Anomalitäten
	Strukturelle Anomalitäten durch bildgebende Verfahren
	Zustand nach Nierentransplantation
Eingeschränkte Nierenfunktion	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60 ml/min/1,73 m ²

1.2.2 Stadieneinteilung

In der Literatur existieren mehrere Einteilungen der chronischen Niereninsuffizienz. Im Folgenden soll die Einteilung nach KDIGO dargestellt werden.

Die Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt neben der ursächlichen Erkrankung (C = Cause) anhand der glomerulären Filtrationsrate (= G) und der Albuminurie (= A). Hieraus ergibt sich das Risiko, ein progredientes Nierenversagen zu erleiden [Kirsztajn et al., 2014].

Die glomeruläre Filtrationsrate gibt das Volumen an, welches pro Zeiteinheit durch die Glomeruli der Nieren gefiltert wird. Die GFR wird in ml/min angegeben. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate wird im klinischen Alltag mittels Formeln errechnet und stellt somit einen Schätzwert dar (erwartete glomeruläre Filtrationsrate eGFR). Nach den aktuellen KDIGO-Leitlinien von 2012 soll die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel (CKD-EPI-Formel) zur Berechnung herangezogen werden. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, 2013] In diese Formel fließen Serum-Kreatinin, Alter und Geschlecht der Patientin oder des Patienten mit ein.

Tabelle 2: Berechnung der GFR nach der CKD-EPI-Formel, übersetzt nach [Levey et al., 2010]. Serum-Kreatinin (Scr)

Rasse und Geschlecht	Serum-Kreatinin $\mu\text{mol/l}$	
Schwarz		
weiblich	≤ 62 (≤ 0.7)	$GFR = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
	> 62 (> 0.7)	$GFR = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
männlich	≤ 80 (≤ 0.9)	$GFR = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
	> 80 (> 0.9)	$GFR = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
Weiß oder andere		
weiblich	≤ 62 (≤ 0.7)	$GFR = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
	> 62 (> 0.7)	$GFR = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
männlich	≤ 80 (≤ 0.9)	$GFR = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
	> 80 (> 0.9)	$GFR = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Alter}}$

Diese Berechnung hat jedoch Limitationen. Es gibt zum einen eine interindividuelle Variabilität der tubulären Kreatininsekretion. Zum anderen wird der Kreatinstoffwechsel durch verschiedene Faktoren wie Muskelmasse, Fleischkonsum oder körperliche Aktivität beeinflusst. Dies kann sowohl zu einer Überschätzung als auch zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Nierenfunktion führen.

Falls Zweifel an den Kreatinin-basierten Berechnungen bestehen, empfiehlt die KDIGO die Anwendung von Cystatin-C-basierten Schätzformeln, welche ebenfalls mit der GFR korrelieren. Cystatin C ist eine Proteinase und scheint von allen kernhaltigen Zellen produziert und kontinuierlich in die Blutbahn abgegeben zu werden. Cystatin C wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus metabolisiert. [Shlipak et al., 2013]

Die Cystatin-C-Konzentration wird unter anderem durch ein höheres Lebensalter, Über- und Unterfunktion der Schilddrüse sowie Diabetes mellitus beeinflusst. [Knight et al., 2004, Stevens et al., 2009]

Tabelle 3: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO, modifiziert nach [Kirsztajn et al., 2014]

Ursache (= C)	Kategorie	eGFR (= G)*	Albuminurie (= A)**		
			A1 (< 30)	A2 (30-300)	A3 (> 300)
Glomeruläre Erkrankung	G1	≥ 90	A1 (< 30)	A2 (30-300)	A3 (> 300)
Tubulointerstitielle Erkrankung	G2	60-89	-	+	++
Vaskuläre Erkrankung	G3a	45-59	+	++	+++
	G3b	30-45	++	+++	+++
Kongenitale Erkrankung	G4	15-29	+++	+++	+++
Zystische Erkrankung	G5	< 15	+++	+++	+++

*eGFR (erwartete glomeruläre Filtrationsrate) in ml/min/1.73 m² (= G)

** in mg/g Kreatinin (ACR)

Risiko für eine progrediente Nierenfunktionseinschränkung: (-): niedriges Risiko (wenn keine anderen Zeichen einer Nierenerkrankung und keine bekannte chronische Niereninsuffizienz vorliegt); (+): Moderat erhöhtes Risiko; (++): Hohes Risiko; (+++): Sehr hohes Risiko.

1.2.3 Epidemiologie

Im Jahr 2017 waren nach Schätzungen etwa 860,8 Millionen Menschen weltweit von einer Nierenerkrankung betroffen (beinhaltet akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz sowie dialysepflichtige Niereninsuffizienz). Diese Zahl entspricht etwa dem Doppelten der weltweiten Diabetespatienten und etwa dem 20-fachen der Patienten, welche an einer Humanen-Immundefizienz-Virus-(HIV)-Infektion leiden. [Jager et al., 2019]

In Deutschland wird die Prävalenz der nicht dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz (GFR: 89 – 15ml/min) im Alter zwischen 18 und 79 Jahren auf etwa 2,3 % geschätzt. Werden Menschen über 80 Jahren in die Schätzung inkludiert, würden etwa zwei Millionen Menschen eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von <60 ml/min aufweisen. Eine Albuminurie > 30 mg/g Kreatinin weisen etwa 11,5 % der deutschen Bevölkerung auf. [Girndt et al., 2016] Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Nierenerkrankungen häufig sind und das Wissen zur Diagnostik und Therapie von großer medizinischer und gesellschaftlicher Relevanz ist.

Die Zahl der dialysepflichtigen Patienten in Deutschland beläuft sich nach Angaben des Jahresberichts des Gemeinsamen Bundesausschusses im Jahre 2018 auf 91.914. Hiervon erhielten 94,15% eine Heim- oder Zentrumshämodialyse und 5,85% eine Peritonealdialyse. [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019]

Die Patientenzahl, die eine Nierenersatztherapie benötigt, steigt jährlich an. In den vergangenen Jahren ist die Zahl der Dialysepatienten um etwa 1,5 % bis 2,5 % pro Jahr angestiegen. Von den genannten 91.914 Dialysepatienten im Jahr 2018 wurden 12.462 Patienten erstmalig einem Nierenersatzverfahren zugeführt. [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019] Aufgrund steigender Lebenserwartung und zunehmender Alterung der Gesellschaft ist in Zukunft mit einer weiteren Zunahme an dialysepflichtigen Patienten zu rechnen.

Im Jahr 2018 wurden in Deutschland insgesamt 2291 Nierentransplantationen durchgeführt. Hiervon wurden 1653 (72,2%) Nieren postmortal gespendet. 638 (27,8%) Nieren wurden als Lebendspende transplantiert. Im Vergleich zum Vorjahr stieg die Zahl der Nierentransplantationen um 370 leicht an. Auf der Warteliste zur Nierentransplantation befanden sich zum 31.12.2018 12.031 Patienten, wovon jedoch nur 7526 Patienten als transplantabel eingestuft

wurden. [Organtransplantation, 2018] Aufgrund der, im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, niedrigeren Zahl an Transplantationen, kam es mehrmals zu politischen Debatten. Zuletzt beschloss der Bundestag am 16.01.2020 eine Neuregelung der Organspende. Die Zustimmungslösung wurde von der Mehrheit der Abgeordneten angenommen. Das heißt, dass wie bisher eine aktive Zustimmung nötig ist, um als potenzieller Organspender in Frage zu kommen. Jedoch soll die Entscheidungsbereitschaft der Bürgerinnen und Bürger durch vermehrte Information und Befragungen gesteigert werden. [Deutscher Bundestag, 2020]

Insgesamt ist zukünftig davon auszugehen, dass die chronische Niereninsuffizienz das Gesundheitssystem vor neue Herausforderungen stellen wird.

1.2.4 Ätiologie

Die chronische Niereninsuffizienz kann als Endstrecke diverser renaler und extrarenaler Erkrankungen gesehen werden. Ätiologisch sind deshalb primäre von sekundären Nierenerkrankungen zu unterscheiden. Bei den primären Nierenerkrankungen ist die Ursache aufgrund erworbener oder angeborener Pathologien der Nieren selbst bedingt. Bei sekundären Nierenerkrankungen liegt eine extrarenale Pathologie vor, welche eine Nierenerkrankung hervorruft.

Die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz stellt die diabetische Nephropathie dar (24,12 %). Hierauf folgen vaskuläre Nierenerkrankungen (21,83 %), welche durch eine bestehende arterielle Hypertonie verursacht werden.

Primäre Nierenerkrankungen, wie glomeruläre oder interstitielle Nierenerkrankungen, sind zusammen für etwa 22,75 % der terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz verantwortlich. [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018b] Die nachfolgende Graphik gibt einen Überblick über die Ursachen der chronischen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.

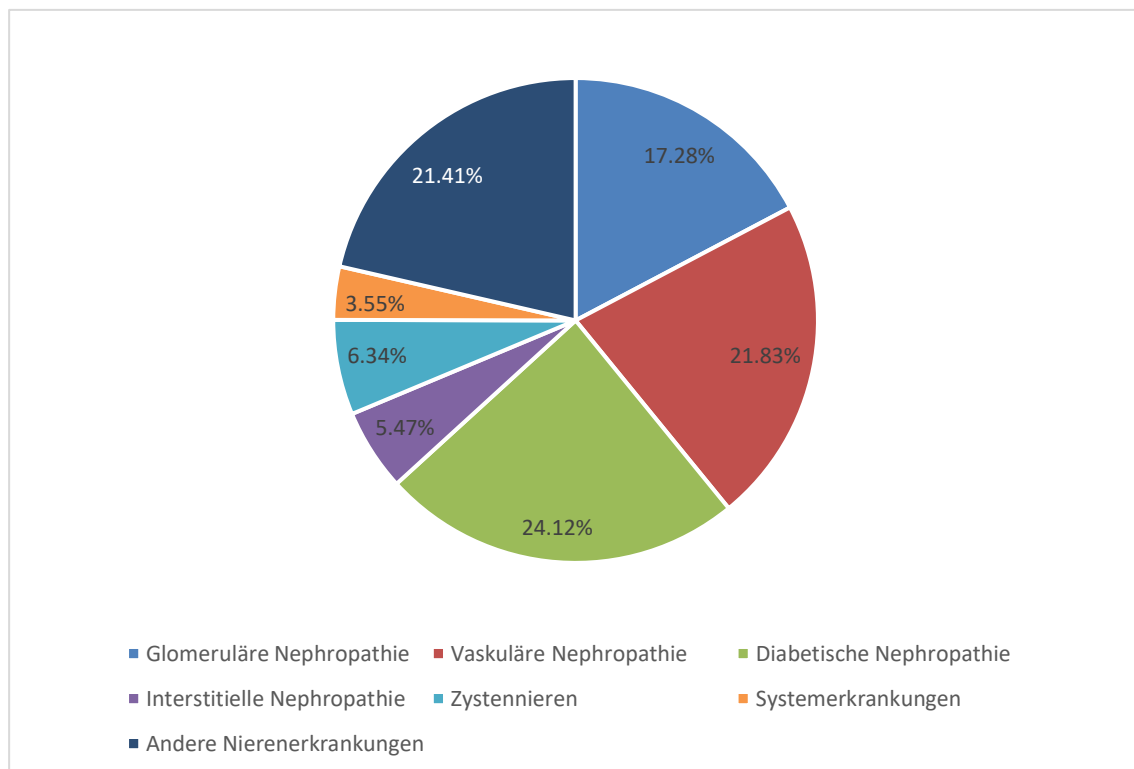


Abbildung 1: Ätiologie der terminalen Niereninsuffizienz, modifiziert nach [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018b]

1.2.5 Klinik und Komplikationen

Aufgrund diverser komplexer Aufgaben können bei Nierenfunktionsverlust folgende Störungen verschiedener Organsysteme auftreten:

Tabelle 4: Organkomplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz, modifiziert nach [Kuhlmann, 2015b]

Störung des Wasser- und Elektrolythaushalts	<ul style="list-style-type: none"> - Hypervolämie - Hyperkaliämie
Störung des Säure-Base-Haushalts	<ul style="list-style-type: none"> - Metabolische Azidose
Störungen der Blutdruckregulation	<ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie - Arterielle Hypotonie
Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels	<ul style="list-style-type: none"> - Störungen des Calcium-Phosphat-Haushalts und sekundärer Hyperparathyreoidismus - Renale Osteopathie
Hämatologische Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Renale Anämie - Renale Thrombopathie mit Blutungsneigung
Kardiovaskuläre Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod - Koronare Herzerkrankung - Herzinsuffizienz - Endokarditis und Klappenfehler - Perikarditis - Schlaganfall - Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Neurologische Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Urämische Enzephalopathie - Dysäquilibriumssyndrom

	<ul style="list-style-type: none"> - Kognitive Dysfunktion und Demenz - Periphere Polyneuropathie - Restless-Legs-Syndrom
Dermatologische Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Pruritus - Urämische Xerosis
Metabolische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> - Fettstoffwechselstörungen - Protein- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen - Energy-Wasting-Syndrom
Gastrointestinale Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit, Erbrechen - Gastroparese - Obstipation
Hormonelle Störungen	<ul style="list-style-type: none"> - Gestörte Sexualfunktion
Störung der Immunkompetenz und Inflammation	<ul style="list-style-type: none"> - Infektanfälligkeit
Gelenkerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Im Rahmen der Grunderkrankung - Kristallarthropathien

1.2.6 Terminale Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren

Als Endstrecke verschiedener Erkrankungen kommt es im Verlauf zu einem progredienten Funktionsverlust des Nierengewebes und schließlich zur terminalen Niereninsuffizienz. Diese tritt im Stadium G5 nach KDIGO auf, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 15 ml/min gesunken ist. Damit einhergehend wird eine Nierenersatztherapie notwendig

Es gibt verschiedene Dialysemodalitäten. Die in Deutschland am häufigsten angewandte ist die Hämodialyse mit einem Anteil von ca. 94 %. Hierbei wird entweder über einen großlumigen zentralvenösen Katheter oder eine arteriovenöse (AV) Fistel ein extrakorporaler Blutkreislauf gebildet. Über einen Dialysator, welcher aus tausenden feiner Kapillaren besteht, findet über ein

Gegenstromprinzip der Austausch harnpflichtiger und kleinmolekularer Substanzen sowie Elektrolyte per Diffusion, Filtration und Konvektion statt. Die intermittierende konventionelle Hämodialysetherapie wird dreimal pro Woche für je drei bis fünf Stunden durchgeführt [Tattersall et al., 2007].

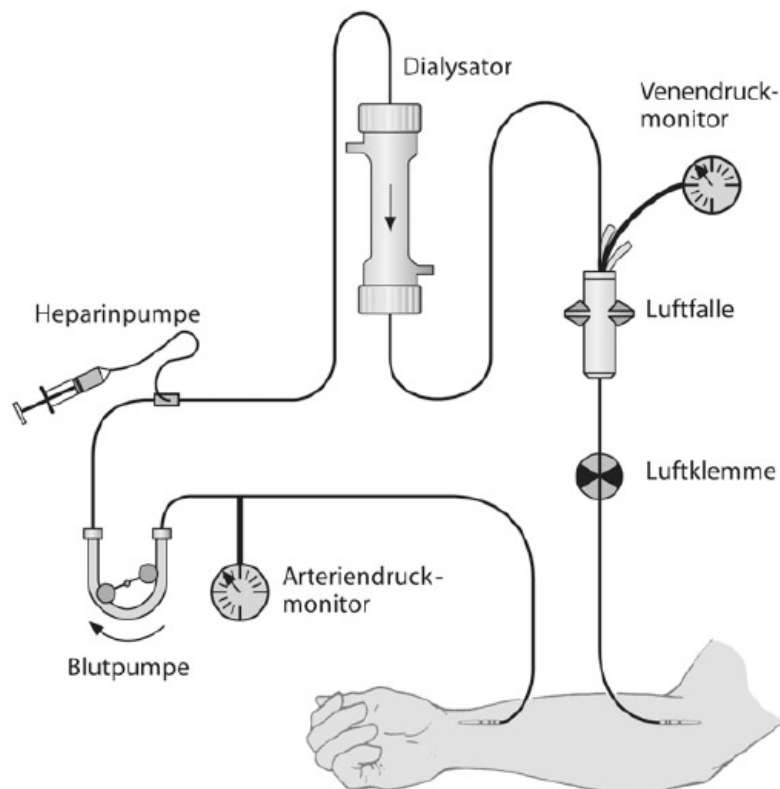


Abbildung 2: Prinzip der Hämodialyse. Extrakorporaler Kreislauf mit zwischen geschaltetem Dialysator [Geberth et al., 2011]

Ein alternatives Verfahren stellt die Peritonealdialyse dar. Hierbei wird das Peritoneum genutzt, um den Stoffaustausch zwischen Körper und Dialysat zu erreichen. Über einen intraperitoneal platzierten Katheter wird die Peritonealdialyselösung eingebracht. [Geberth et al., 2011] Das Peritoneum fungiert als Dialysemembran. Der Stofftransport erfolgt durch Diffusion, Ultrafiltration und Konvektion. Nach Ende der Verweildauer wird die Dialysatlösung aus der Peritonealhöhle per Katheter drainiert. Dieses Verfahren wird aktuell von ca. 6 % der Dialysepatienten in Deutschland genutzt. Als Heimdialyseverfahren ist dies je nach Lebenslage besser mit dem eigenen Lebensstil zu vereinbaren. Jedoch wird dem Patienten ein hohes Maß an

Eigenverantwortung sowie ein striktes hygienisches Arbeiten abverlangt.

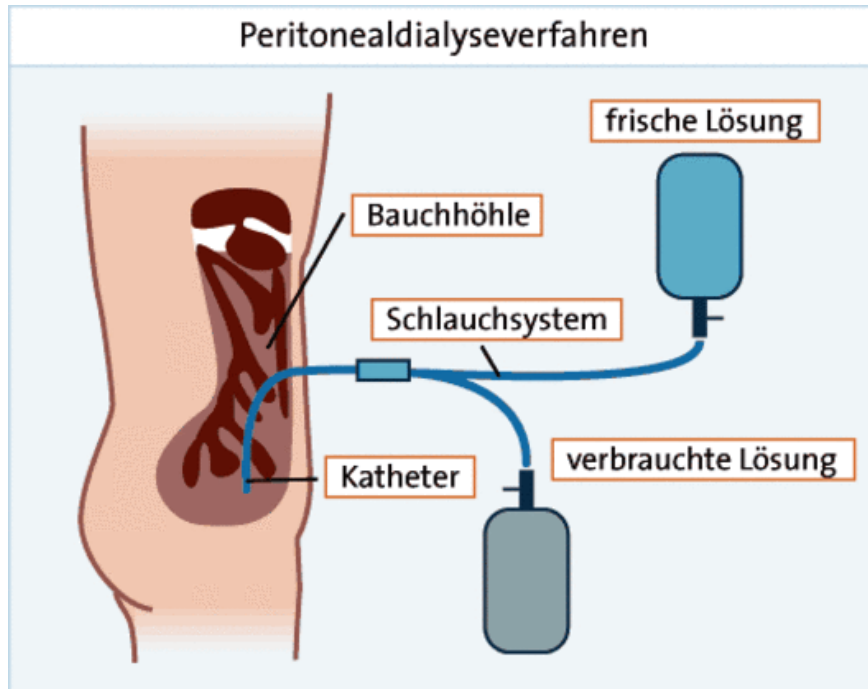


Abbildung 3: Prinzip der Peritonealdialyse [PHV-Der Dialysepartner]

In mehreren Studien wurde die Mortalität von Häm- und Peritonealdialysepatienten verglichen. McDonald et al. kamen zum Ergebnis, dass die Mortalität im ersten Jahr nach Dialysebeginn unter Peritonealdialyse geringer sei, als bei der Hämodialyse. Nach dieser Zeit steigt das Mortalitätsrisiko an der Peritonealdialyse an, jedoch ist dieses von mehreren Faktoren abhängig, wie zum Beispiel Alter oder Komorbiditäten. Die Abbildung 4 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Maier-Kurven. Hier fällt auf, dass die Patienten, welche jünger als 60 Jahre alt waren und keine Komorbiditäten aufwiesen, einen größeren Überlebensvorteil an der Peritonealdialyse hatten als die anderen drei Patientengruppen. [McDonald et al., 2009]

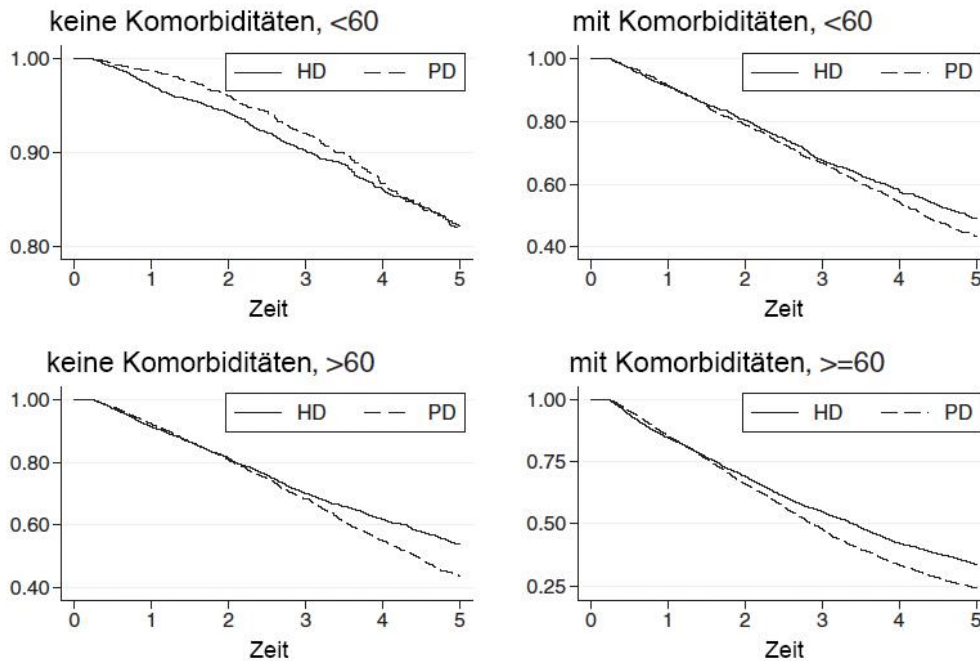


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven. Vergleich zwischen HD und PD mit Unterteilung in vier Gruppen nach Alter und Komorbiditäten, übersetzt nach [McDonald et al., 2009]

Die dritte Möglichkeit besteht darin, eine allogene Nierentransplantation durchzuführen. Hierbei wird von einem anderen Individuum das Spenderorgan entweder als Lebend- oder Leichenspende in den Organismus eingesetzt. Das Transplantat wird extraperitoneal in die rechte oder linke Fossa iliaca eingebracht. Unter immunsuppressiver Therapie wird das Transplantat die Funktion der Niere übernehmen. [Kuhlmann, 2015a]

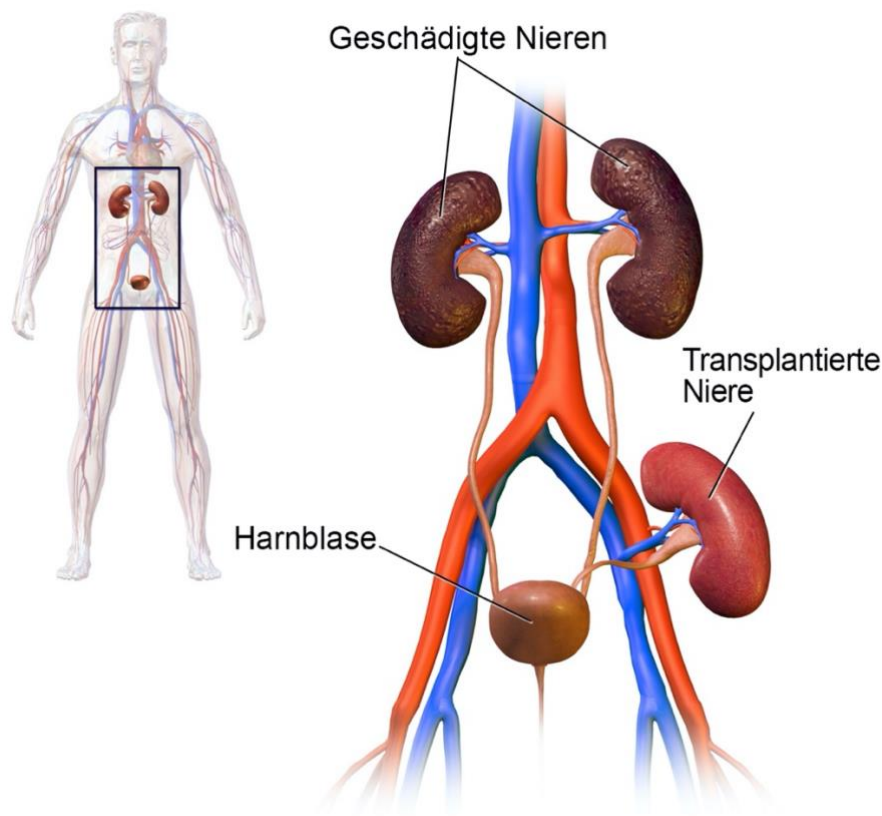


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Nierentransplantation. Das Transplantat wird entweder in die rechte oder in die linke Fossa iliaca implantiert, übersetzt nach [BruceBlaus, 2015]

Die Nierenersatztherapie ist zwar für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz lebenserhaltend, jedoch ist der Einfluss auf die Lebensqualität nicht unerheblich. Änderungen im täglichen Leben, wie zum Beispiel Trinkmengenrestriktion oder Einschränkungen in der Ernährung sind hier vor allem zu nennen. Jesus et al. untersuchten in einer Studie den Unterschied in der Lebensqualität von Patienten unter Hämodialyse mit einer Kontrollgruppe ohne relevante Erkrankungen. Die Lebensqualität (Quality of life, QOL) war in der Dialysegruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Besonders im Hinblick auf körperliche und psychische Aspekte waren signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Beispielsweise ist die Situation für Dialysepatienten im Berufsleben schwieriger, da mehrere Stunden pro Woche an der Dialyse verbracht werden müssen. Außerdem ist durch Symptome der Grunderkrankung, wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit, die Leistungsfähigkeit im Alltag stark eingeschränkt. Dies kann auch psychische Störungen wie Depressionen, Angststörungen oder ein verringertes Selbstwertgefühl hervorrufen. [Jesus et al., 2019]

Die Dialysepflichtigkeit greift tief in das Leben der Menschen ein und sollte im täglichen Umgang mit den Patienten mitbedacht werden.

Die Mortalität der chronischen Niereninsuffizienz ist im Vergleich zur Normalbevölkerung stark erhöht. Beispielsweise ist die kardiovaskuläre Mortalität bei jungen Patienten bis zu 500-fach im Vergleich zur gleichaltrigen Normalbevölkerung erhöht. Ursächlich sind in den meisten Fällen kardiale Erkrankungen wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen, akutes Koronarsyndrom oder plötzlicher Herztod. [Sarnak, 2003] Die optimale Einstellung und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen ist somit ein wichtiger Aspekt in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. Die Abbildung 7 vergleicht die jährliche Mortalität von Dialysepatienten mit denen der Normalbevölkerung.

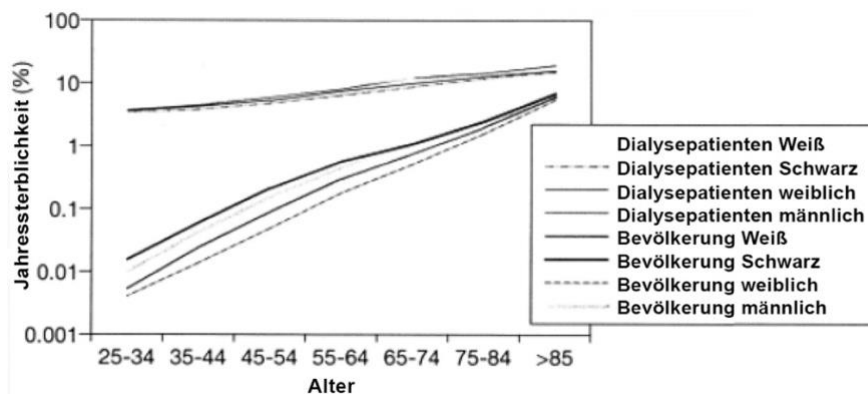


Abbildung 6: Jährliche Mortalität von Dialysepatienten unterschiedlicher Gruppen im Vergleich zur jeweiligen Normalbevölkerung ohne relevante Erkrankungen, übersetzt nach [Sarnak, 2003]

1.3 Renale Anämie

Mit Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz zeigt sich bei den meisten Patienten eine Anämie. Die Pathogenese der Anämie scheint komplex und bisher nicht vollständig verstanden zu sein. Die Definition der renalen Anämie erfolgt analog zu Anämien anderer Ursache nach dem Hämoglobin-Wert (Hb). Sie ist typischerweise hyporegenerativ, normochrom und normozytär (Retikulozyten erniedrigt, mean corpuscular hemoglobin (MCH) und mean corpuscular volume (MCV) normwertig). Für Frauen liegt der Grenzwert bei <12 g/dl, für Männer bei <13,5 g/dl [Drueke et al., 2012].

Floey et al. konnten in einer Studie zeigen, dass das Vorliegen einer renalen Anämie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz, sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. [Foley et al., 1996]

1.3.1 Pathogenese

Die Pathogenese der renalen Anämie ist multifaktoriell; pathophysiologisch relevant sind folgende Punkte:

- Erythropoetinmangel und folglich verminderte Erythropoese im Knochenmark
- Eisenstoffwechselstörung mit funktionellem Eisenmangel
- Erythrozytenverlust mit absolutem Eisenmangel
- Verkürzte Erythrozytenlebenszeit

[Babitt et al., 2010]

1.3.2 Erythropoetin

Erythropoetin ist ein Glykoprotein mit einem geschätzten Molekulargewicht von 30 kDa und wird auf Chromosom 7 in der Region q11 - q22 kodiert [Watkins et al., 1986]. Es besteht aus 165 Aminosäuren [Imai et al., 1990] und besitzt zwei Disulfidbrücken: Zum einen zwischen dem Cystein an Position 6 und dem Cystein in Position 161, zum anderen zwischen Position 29 und 33 [Lappin, 2003]. Abbildung 7 zeigt schematisch die chemische Struktur von Erythropoetin. Die Erythropoetinsynthese findet zu mehr als 90% in der Niere statt und zwar in den peritubulären Fibroblasten des Nierenkortex [Bachmann et al., 1993]. Die extrarenale Erythropoetinsynthese in anderen Organen, wie zum Beispiel Leber, Milz, Hoden oder Uterus ist gering und für die Erythropoese zu vernachlässigen.

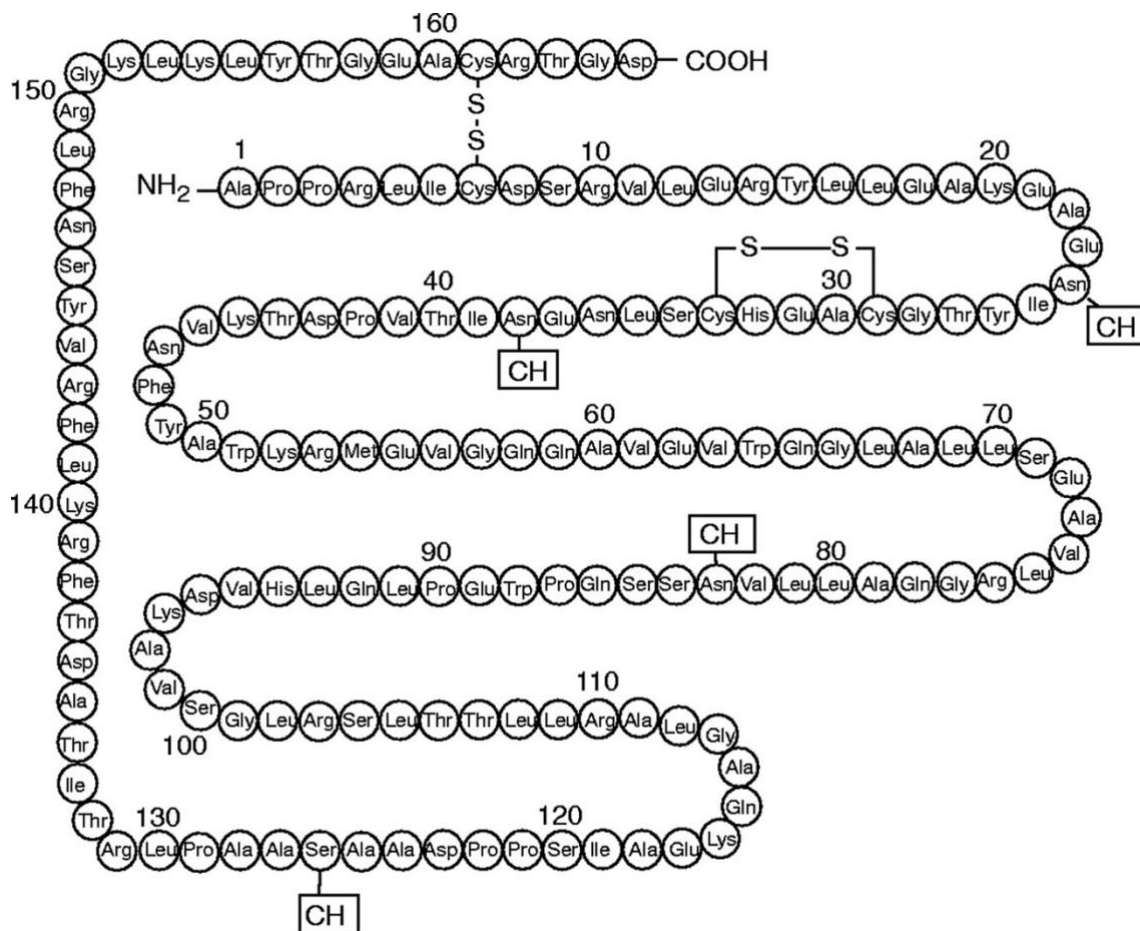


Abbildung 7: Chemische Struktur von Erythropoetin [Lappin, 2003]

Für die Regulation der Erythropoetinproduktion ist ein Komplex aus Hypoxie-induziertem Faktor (HIF) und Prollyhydroxylase zuständig.

Unter Normoxie wird das HIF-1-alpha durch die Prollyhydroxylase im Zytoplasma hydroxyliert. Nach Bindung an den Von-Hippel-Lindau-Komplex und Ubiquitinierung wird dieses im Proteasom abgebaut. Bei Eintreten einer Hypoxie kommt es zu einer Reduktion der Prollyhydroxylase-Aktivität, wodurch das HIF-1-alpha in den Zellkern transloziert und sich mit der Beta-Einheit verbindet. Das HIF-1 (Komplex aus Alpha- und Beta-Einheit) bindet nun an das Hypoxia-Responsive Element (HRE) des Erythropoetin-Gens, so dass es in der Folge zur Transkription und zur Synthese von Erythropoetin kommt. [Cernaro et al., 2019]

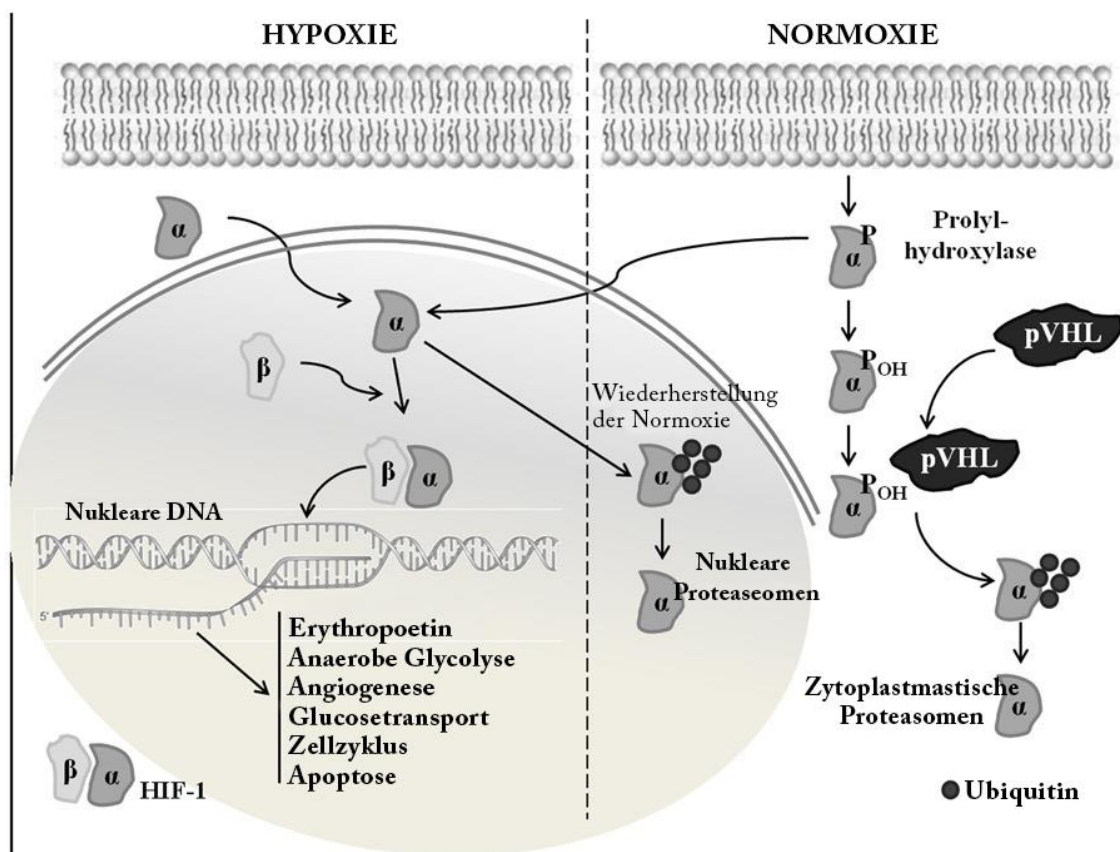


Abbildung 8: Mechanismus der Erythropoetinsynthese, übersetzt nach [Cernaro et al., 2019]

1.3.2.1 Effekte von Erythropoetin im Knochenmark

Die biologischen Effekte von Erythropoetin werden über die Interaktion mit dem Erythropoetinrezeptor vermittelt. Dieser ist unter anderem auf den erythrozytären Vorläuferzellen im Knochenmark exprimiert. Der Erythropoetinrezeptor gehört zur Klasse-1 der Zytokinrezeptor-Superfamilie [Jelkmann et al., 2008] und besteht aus drei Anteilen: einer extrazellulären, transmembranen und intrazellulären Domäne [Lappin, 2003]. Die Aktivierung des Erythropoetinrezeptors erfolgt durch Bindung eines Erythropoetinmoleküls an zwei transmembrane Erythropoetinrezeptoren. Dies führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors und zur Phosphorylierung des Erythropoetinrezeptors und der Januskinase mit konsekutiver Aktivierung von Signalkaskaden [Elliott et al., 2012].

1.3.2.2 Extraerythropoetische Wirkung

In den letzten Jahre wurde erkannt, dass Erythropoetin abseits der Erythropoese ebenfalls an anderen Zelltypen wirkt. In der folgenden Tabelle sind einige Beispiele für extraerythropoetische Wirkungen des Erythropoetins aufgeführt.

Tabelle 5: Extraerythropoetische Effekte von Erythropoetin [Anagnostou et al., 1990], [Ammarguella et al., 2001], [Ehrenreich et al., 2002], [Reinbothe et al., 2014], [Hanlon et al., 2005], [Annese et al., 2019], [Haroon et al., 2003]

Quelle	Zelltyp	Wirkung
Anagnostou et al. [Anagnostou et al., 1990]	Endothelzellen	Proliferation, Migration
Ammarguella et al. [Ammarguella et al., 2001]	Glatte Muskelzellen	Proliferation, Migration
Ehrenreich et al. [Ehrenreich et al., 2002]	Neuronen, Astrozyten	Gehirnentwicklung, Schutz vor Neurotoxinen, Immunmodulation

Reinbothe et al. [Reinbothe et al., 2014]	Östrogenrezeptor positive Brustkrebszellen	Proliferation
Hanlon et al. [Hanlon et al., 2005]	Kardiomyozyten	Protektion gegen Ischämie
Annese et al. [Annese et al., 2019]	Tumorzellen	Angiogenese
Haroon et al. [Haroon et al., 2003]	Fibrininduzierte Wundheilung	Angiogenese

1.3.3 Eisenstoffwechselstörung

Neben der verminderten Erythropoese aufgrund eines Erythropoetinmangels wird angenommen, dass eine Eisenstoffwechselstörung eine bedeutende Komponente in der Pathogenese der renalen Anämie darstellt. Eisen ist ein zentraler Baustein zur Bildung von Hämoglobin und somit auch der Erythrozyten. Die Ursachen für einen absoluten Eisenmangel bei chronisch niereninsuffizienten Patienten sind vielfältig:

1. Chronischer Blutverlust

- Gastrointestinaler Blutverlust
- Menstruationsblutung
- Regelmäßige Blutentnahmen
- Blutverlust über den Harntrakt
- Operative Prozeduren

2. Gesteigerter Eisenumsatz

- Erhöhter Eisenbedarf durch Therapie mit Erythropoese stimulierenden Agenzien

3. Resorptionsstörungen

- Funktionelle Achlorhydrie

- Chronisch atrophe Gastritis
- Urämie
- Medikamentös bedingt, z.B. durch Phosphatbinder

[Hoyer, 2015]

Der absolute Eisenmangel wird außerdem durch einen funktionellen Eisenmangel aggraviert.

Hierbei spielt das Protein Heparin eine zentrale Rolle. Heparin wird in der Leber synthetisiert und ist ein wichtiger Regulator im Eisenstoffwechsel. Heparin bindet an Ferroportine, die in intestinalen Mukosazellen, Zellen des retikuloendothelialen Systems und Hepatozyten, Eisen aus den Zellen heraustransportieren. Durch Bindung von Heparin an Ferroportine werden diese internalisiert und intrazellulär abgebaut. Hierdurch wird sowohl die intestinale Eisenresorption als auch die Eisenabgabe von Zellen des retikuloendothelialen Systems inhibiert. Bei chronischer Niereninsuffizienz steigt aufgrund mangelnder Ausscheidung die Konzentration von Heparin an. Folglich kommt es zu einer gestörten Freisetzung von Eisen aus den Eisenspeichern und letztendlich zu einem funktionellen Eisenmangel. Verstärkt wird die Heparinsynthese durch inflammatorische Botenstoffe, wie sie bei chronischen Erkrankungen vermehrt synthetisiert werden. [Babitt et al., 2010]

1.3.4 Verkürzte Erythrozytenlebensdauer

Mehrere Studien belegen eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer bei chronischer Niereninsuffizienz. [Vos et al., 2011] Die Gründe sind vielfältig: Hypochrome Erythrozyten, welche aufgrund eines Eisenmangels entstehen, werden unter anderem frühzeitig phagozytiert [Handelman et al., 2010]. Die Erythrozytenzellmembran chronisch dialysepflichtiger Patienten haben im Vergleich zu Gesunden eine veränderte Proteinstruktur mit einer Reduktion von Spektrin, sowie verschobene Verhältnisse diverser anderer Membranproteine [Costa et al., 2008]. Außerdem ist die Zellmembran der Erythrozyten bei Dialysepatienten wenig verformbar und durch Peroxidierung in der chemischen Struktur modifiziert. [Besarab, 2011]. Insgesamt sind unter anderem diese molekularen Veränderungen für eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer

verantwortlich.

In Abbildung 9 werden die beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge zusammengefasst.

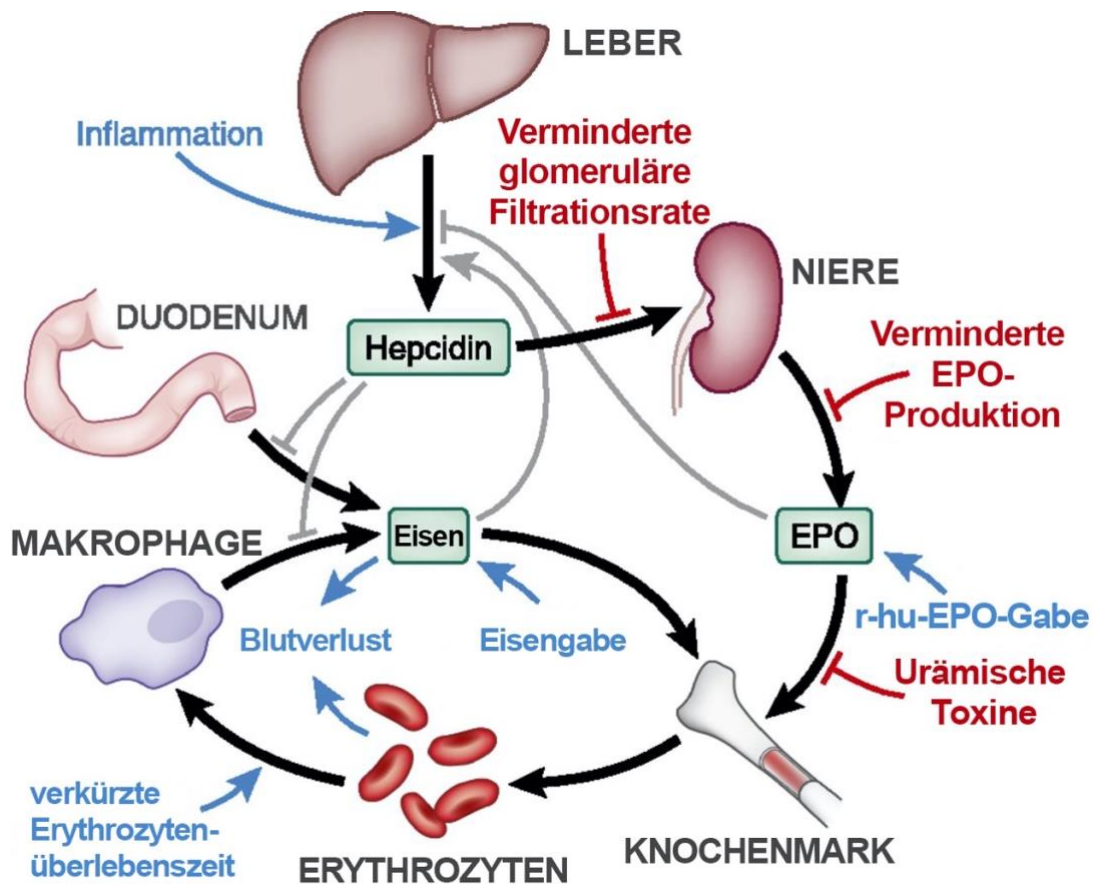


Abbildung 9: Pathogenese der renalen Anämie, übersetzt nach [Babitt et al., 2010]

1.3.5 Erythropoese stimulierende Agenzien

Neben der Eisensubstitution werden zur Behandlung der renalen Anämie humanes rekombinantes Erythropoetin (r-hu-EPO) eingesetzt. Die übergeordnete Bezeichnung Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA) hat sich hierfür etabliert.

Das erste humane rekombinante Erythropoetinpräparat für Dialysepatienten, Epoetin alpha, wurde 1989 von der Firma Amgen unter dem Handelsnamen

Epogen in den Vereinigten Staaten vertrieben. Aufgrund einer geschätzten Halbwertszeit der Erstgenerationspräparate von circa acht Stunden, wurden durch Modifizierungen der chemischen Struktur im Verlauf Zweitgenerationspräparate wie Darbopoetin hergestellt. Hierdurch konnte eine Dosisreduktion des Erythropoetins zur Aufrechterhaltung des Ziel-Hämoglobinwertes erreicht werden. Bevor ESA Mitte der 1980er Jahre eingeführt wurden, mussten Anämien durch regelmäßige Bluttransfusionen behandelt werden. Schwerwiegende Komplikationen wie eine Eisenüberladung oder die Gefahr einer Hepatitisinfektion, bei damals noch fehlender Möglichkeit zur Hepatitisimpfung, waren die Folge. Somit kann die Einführung von ESA in der Behandlung der renalen Anämie als revolutionär bezeichnet werden. [Kalantar-Zadeh, 2017]

Im Jahr 2017 wurden 82,80 % der Dialysepatienten in Deutschland mit ESA therapiert. Die durchschnittliche Dosis betrug im Jahr 2017 7688,57 Einheiten Erythropoetin pro Woche [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018a]. Schätzungsweise belaufen sich die Kosten für die einjährige Therapie eines Dialysepatienten mit Erythropoetin-alpha auf 8021,52 € [Bundesausschuss, 2010].

1.3.5.1 Unerwünschte Wirkungen

Trotz des großflächigen Einsatzes von r-hu-EPO in der Therapie der renalen Anämie, kamen in den vergangenen Jahren auch Zweifel bezüglich der Sicherheit auf. Mehrere Studien zeigten nämlich einen Zusammenhang zwischen hohen Dosen an r-hu-EPO und einem erhöhten Risiko, kardiovaskuläre oder thrombotische Komplikationen zu erleiden.

Singh et al. führten eine randomisierte Studie an 1432 nicht dialysepflichtigen, chronisch niereninsuffizienten Patienten durch. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt einen Ziel-Hämoglobinwert von 13,5 g/dl, die andere Gruppe einen Ziel-Hämoglobinwert von 11,3 g/dl. Die jeweilige Erythropoetindosis wurde an das Ziel-Hämoglobin angepasst und war dementsprechend in der Gruppe mit dem höheren Zielwert höher. In der Gruppe mit dem höheren Ziel-Hämoglobin waren signifikant mehr kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, im Krankenhaus behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, Schlaganfall) zu verzeichnen. Die Lebensqualität in beiden Gruppen war dabei vergleichbar. [Singh et al., 2006]

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Solomon et al. . Eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie an insgesamt 1872 Patienten mit chronisch eingeschränkter, nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2 sowie Anämie wurde durchgeführt. Initial wurde eine randomisierte Gruppeneinteilung in eine Darbopoetin und eine Placebogruppe durchgeführt. Die Darbopoetingruppe wurde wiederum je nach Ansprechen auf die anfängliche Darbopoetintherapie in zwei Gruppen eingeteilt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem initial schlechten Ansprechen auf Darbopoetin, einen signifikant niedrigeren Hämoglobin-Wert aufwiesen. Im weiteren Studienverlauf konnte eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen in dieser Gruppe gezeigt werden. Eine mögliche Erklärung war die erhebliche höhere Darbopoetindosis, welche den Patienten verabreicht werden musste, um den Ziel-Hämoglobinwert zu erreichen. [Solomon et al., 2010]

1.3.5.2 Alternative Erythropoese stimulierende Agenzien

In den letzten Jahren wurden alternative Pharmaka entwickelt, die ebenfalls die Erythropoese stimulieren sollen. Wie zuvor beschrieben spielen Hypoxie-induzierte Faktoren (HIF) für die Regulation der Synthese von endogenem Erythropoetin eine große Rolle.

Hier setzen die HIF-Stabilisatoren an. HIF-Stabilisatoren sind Prolyl-Hydroxylase-Inhibitoren und bewahren das HIF-alpha vor dem Abbau und können so einen Zustand der Hypoxie imitieren und somit die endogene Produktion von Erythropoetin stimulieren. Im Gegensatz zu r-hu-EPO werden HIF-Stabilisatoren oral eingenommen. Das erste Präparat FG-2216 der Firma FibroGen Inc. musste nach Auftreten eines Falles einer letalen Hepatitis zurückgezogen werden.

Daraufhin entwickelte die selbe Firma das Präparat Roxadustat, das bereits in mehreren Studien sowohl einen Anstieg des Hb-Wertes als auch eine Reduktion der Serum-Hepcidinkonzentration zeigen konnte. Wie zuvor beschrieben ist eine erhöhte Hepcidinkonzentration für eine Eisenverwertungsstörung verantwortlich, die ebenfalls an der Pathogenese der renalen Anämie beteiligt ist. Den zusätzlichen positiven Effekt auf die Eisenverwertung scheint vielversprechend zu sein.

Ein negativer Effekt der Prolyl-Hydroxylase-Hemmung könnte darin bestehen, dass die HIF-Transkriptionsfaktoren in der Regulation von diversen anderen biochemischen Prozessen beteiligt sind. Effekte auf den Blutglukosespiegel, den

Cholesterin- und Fettstoffwechsel sowie auf die Angiogenese sind möglich. Gefürchtet ist die Förderung oder Begünstigung von Tumorwachstum über diverse Wachstumsstoffe wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). [Bonomini et al., 2016]

Zum aktuellen Zeitpunkt ist unklar, ob diese neue Stoffgruppe Einzug in den klinischen Alltag finden wird, jedoch wäre die Stimulierung der Erythropoese unter physiologischen Erythropoetinkonzentrationen im Serum ein Vorteil gegenüber den rekombinanten Erythropoetinpräparaten.

Zur Überprüfung der Sicherheit dieser neuen Präparate sind noch weitere Studien bis zur endgültigen Zulassung notwendig. [Bonomini et al., 2016]

1.4 Fragestellung

Mit Fortschreiten des demographischen Wandels und kardiovaskulären Erkrankungen steigt aktuell die Zahl der Patienten, die eine Nierenersatztherapie benötigen, rapide an. Eine wichtige Komorbidität dialysepflichtiger Patienten stellt die renale Anämie dar. Durch die Einführung der Therapie mittels rekombinatem humanem Erythropoetin konnte nicht nur der Hämoglobinwert erhöht, sondern auch eine verbesserte Lebensqualität mit erhöhter Leistungsfähigkeit und einer Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie erreicht werden. In den letzten Jahren kamen, trotz routinemäßigen Einsatzes, Bedenken über Nebenwirkungen von r-hu-EPO auf. Studien zeigten eine Assoziation zwischen hohen Dosen an r-hu-EPO und einem erhöhten kardiovaskulären sowie thrombotischen Risiko. Ebenso konnte eine erhöhte Mortalität festgestellt werden. (Singh 2006, Druke 2006, Solomon 2010). Darüber hinaus wurden Erythropoetinrezeptoren nicht nur auf erythrozytären Vorläuferzellen, sondern unter anderem auch auf glatten Muskelzellen von Gefäßen, Endothelzellen, Myozyten und renalen Zellen nachgewiesen. ([Anagnostou et al., 1990], [Ammarguella et al., 2001], [Hanlon et al., 2005]). In Tierversuchen wurde angenommen, dass Erythropoetin weitere pleiotrope Effekte auf den Organismus zeigt. Antiapoptotische, antiinflammatorische, angiogenetische und zytoprotektive Effekte ([Annese et al., 2019], [Ehrenreich et al., 2002], [Hanlon et al., 2005], [Haroon et al., 2003]) wurden beschrieben, welche einen günstigen, jedoch auch einen möglichen ungünstigen Einfluss auf den Organismus darstellen könnten. Die Effekte von r-hu-EPO abseits der Erythropoese wurden jedoch bisher in klinischen Studien nur

wenig untersucht. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss von r-hu-EPO auf die systemische Entzündungsreaktion und Thrombozytenaktivierung bei chronisch dialysepflichtigen Patienten zu untersuchen. Insbesondere ist dies von Interesse, da die häufigste Todesursache dialysepflichtiger Patienten kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs stellten sich nach Literaturrecherche folgende vier Plasmamarker als geeignet dar: hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP), Myeloperoxidase (MPO), Thrombospondin 1 (TSP-1) und Plättchenfaktor 4 (PF-4).

Hierzu sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Hat die Therapie mit rekombinantem humanem Erythropoetin bei chronisch dialysepflichtigen Patienten einen Einfluss auf die Serumkonzentrationen von MPO, PF-4, TSP-1 und hs-CRP vor und nach der Dialyse?
- Falls ja, sind die beobachteten Änderungen mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion und Thrombozytenaktivierung assoziiert?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Um den Effekt von rekombinantem humanem Erythropoetin auf die Thrombozytenaktivierung und Entzündungsreaktion bei chronisch dialysepflichtigen Patienten zu untersuchen, wurde folgende Studie durchgeführt. Im Zeitraum zwischen März 2012 und Dezember 2013 wurden insgesamt 67 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Nierenersatztherapie (HD oder Hämofiltration (HF)) in der Klinik für Nephrologie des Klinikum Rechts der Isar mit oder ohne Erythropoetintherapie für mindestens drei Monate. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. 47 Patienten erhielten r-hu-EPO zur Behandlung der renalen Anämie, 20 Patienten wurden nicht mit r-hu-EPO behandelt. Die Blutentnahme erfolgte durch den Dialysezugang vor Dialyse und am Ende der Dialysebehandlung. Es wurden jeweils 3,0 ml Citratplasma (S-Monovette® Gerinnung, Citrat, Sarstedt), 4,9 ml Plasma (S-Monovette®, Lithium-Heparin-Gel, Starstedt), und 2,7 ml Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) (S-Monovette® EDTA, Sarstedt) entnommen. Das Plasma wurde unmittelbar zentrifugiert und innerhalb von 45 min analysiert oder bei -80°C eingefroren. Ausschlusskriterien stellten Patienten unter immunsuppressiver Therapie, klinisch instabile Patienten sowie die Ablehnung an der Teilnahme dar. Die Indikation zur r-hu-EPO-Therapie, die r-hu-EPO-Dosis und der Ziel-Hämoglobin-Wert oblag dem behandelnden Arzt. Alle Patienten erhielten eine dreimal wöchentliche HD oder HF nach klinischem Standard. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München erteilte die Erlaubnis zur Durchführung dieser Studie. Von allen Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung das schriftliche Einverständnis eingeholt.

2.2 Methoden

2.2.1 Blutbild und C-reaktives Protein

Aus EDTA-Vollblut wurde im Institut für Klinische Chemie des Deutschen Herzzentrums München durch automatische Routineanalyse (Siemens BCS® System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn) die Erythrozytenzahl und die Erythrozytenindices (Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen, mittleres korpuskuläres Hämoglobin und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration) sowie die Thrombozyten- und Leukozytenzahl bestimmt.

Das C-reaktive Protein wurde aus dem Serum durch automatische Routineanalyse (Siemens BCS® System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn) bestimmt.

2.2.2 Myeloperoxidase

Die Bestimmung der Myeloperoxidase erfolgte im Department of Clinical Chemistry and Hematology des University Medical Center Utrecht in den Niederlanden. Hierbei wurde der halbautomatische Enzyme-linked Immunosorbend Assay (ELISA) Roboter (TECAN freedom EVO robot, Männedorf, Schweiz) verwendet.

2.2.3 Thrombospondin 1

Die Bestimmung von Thrombospondin 1 erfolgte im Department of Clinical Chemistry and Hematology des University Medical Center Utrecht in den Niederlanden. Hierbei wurde der halbautomatische ELISA Roboter (TECAN freedom EVO robot, Männedorf, Schweiz) verwendet.

2.2.4 Plättchenfaktor 4

Die Bestimmung von Plättchenfaktor 4 erfolgte im Department of Clinical Chemistry and Hematology des University Medical Center Utrecht in den Niederlanden. Es wurde auch hier der halbautomatische ELISA Roboter (TECAN freedom EVO robot, Männedorf, Schweiz) verwendet.

2.2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics. Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung für kontinuierliche Variablen mit einer Gauß'schen Normalverteilung dargestellt. Kategorische Daten wurden als exakte Nummern und Prozentsätze angegeben. Kontinuierliche Daten wurden mit Hilfe des T-Testes verglichen. Dichotome Daten wurden mittels Chi-Quadrat- Test ausgewertet. Der Unterschied zwischen zwei Parametern wurde als signifikant betrachtet, wenn der p-Wert $< 0,05$ betrug.

3 Auswertung der Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 67 Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in die Studie eingeschlossen. 47 Patienten erhielten eine mittlere r-hu-EPO-Dosis von $9363,6 \pm 4563,1$ Einheiten pro Woche (2000 – 18000 Einheiten/Woche). Die restlichen 20 Dialysepatienten wurden nicht mit r-hu-EPO behandelt. Die Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 6 (S. 66) zusammengefasst.

3.1.1 Alter der Patienten

Das mittlere Alter lag in der Kontrollgruppe bei 64 ± 15 Jahren, in der EPO-Gruppe bei 63 ± 4 Jahren. Zwischen den zwei Gruppen gab es somit keinen signifikanten Unterschied.

3.1.2 Geschlecht der Patienten

In der Kontrollgruppe waren 75 % männlich ($n = 15$), in der EPO-Gruppe 81% ($n = 38$). In der Geschlechterverteilung zeigt sich somit kein signifikanter Unterschied.

3.1.3 Dialyseverfahren

In beiden Gruppen lag der Anteil der Hämodialyse bei 85%, die Hämofiltration wurde bei jeweils 15% der Patienten in beiden Gruppen angewendet.

3.1.4 Dialysedauer

In beiden Gruppen betrug die mittlere Dialysedauer 4,2 Stunden.

3.1.5 Antikoagulation während der Dialyse

Als Antikoagulans wurde während der Dialyse entweder Heparin oder Citrat verwendet. In beiden Gruppen lag der Anteil an Heparindialysen (Kontrollgruppe: 64%, EPO-Gruppe: 79%) höher als die Citratdialysen ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Antikoagulanzen. Die Auswahl der Antikoagulation oblag dem behandelnden Arzt.

3.1.6 Blutverdünnende Medikation

Im Vergleich beider Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen blutverdünnenden Medikationen Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und Phenprocoumon.

3.1.7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In beiden Gruppen lag ein vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil vor. Der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Nikotinabusus zeigten keine signifikanten Unterschiede.

3.1.8 Blutbild

In der Gruppe mit r-hu-EPO-Therapie zeigte sich mit $11,0 \pm 1,9$ g/l ein geringfügig erniedrigter Hämoglobinwert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hier betrug der Hb $11,9 \pm 1,8$ g/dl. Die Thrombozytenzahlen waren in der r-hu-EPO-Therapie-Gruppe

nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

3.1.9 Ätiologie der chronischen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz

Es zeigt sich eine deutliche Heterogenität bezüglich der Ätiologie der chronischen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Die Ursache der chronischen Niereninsuffizienz in der Kontrollgruppe waren in absteigender Reihenfolge: unklare Ursache (n=6; 30 %), diabetische Genese (n=3; 15 %), nicht diabetische Glomerulopathie (n=3; 15 %), hereditäre Nephropathie, (n=3; 15 %) , tubulointerstitielle Nephropathie (n=1; 5 %), und renal-vaskuläre Erkrankungen (n=2; 10 %).

Die Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz der r-hu-EPO-Gruppe waren in absteigender Reihenfolge: nicht diabetische Glomerulopathie (n=12; 25 %), unklare Ursache (n=10; 21 %), diabetische Genese (n=8; 17 %) , renal-vaskuläre Erkrankungen (n=6; 13 %), Zustand nach Nephrektomie (n=5; 11 %), tubulointerstitielle Nephropathie (n=1; 5 %) und hereditäre Nephropathie (n=1, 2 %).

3.2 Plasmamarker

Die Ergebnisse der Plasmamarkerkonzentrationen sind in Tabelle 7 (S.67) dargestellt. Zum einen erfolgte die gruppengetrennte Bestimmung, als auch die vor Dialyse bestimmten Basiswerte und die Werte nach Dialyse.

3.2.1 Myeloperoxidase

Vor der Dialyse zeigten sich vergleichbare MPO-Spiegel in beiden Gruppen. Nach Dialyse wurde ein signifikanter MPO-Anstieg in der r-hu-EPO-Gruppe gemessen (vor HD $52,9 \pm 37,8$ ng/ml, nach HD $97,2 \pm 62,3$ ng/ml, $p = 0,0001$). In der Kontrollgruppe zeigte sich vor und nach der Dialyse kein signifikanter Unterschied in der MPO-Konzentration.

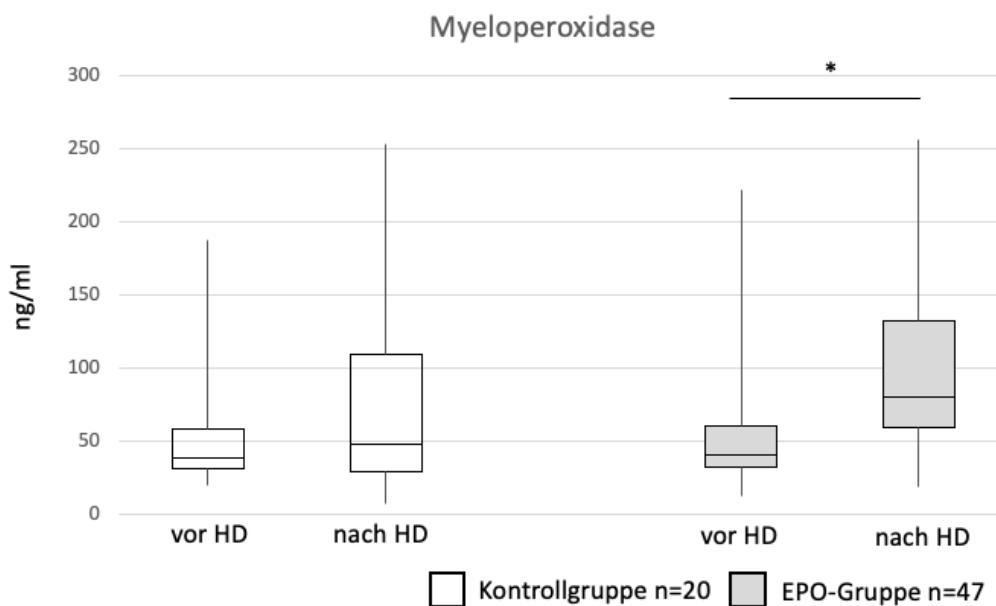


Abbildung 10: Myeloperoxidasespiegel jeweils vor und nach Dialyse in der Kontrollgruppe und der Erythropoetingruppe. *: $p=0.0001$

3.2.1.1 Subgruppenanalyse

Um den Effekt von Heparin auf die Myeloperoxidasekonzentration zu

Auswertung der Ergebnisse

untersuchen, wurde die mit r-hu-EPO therapierten Patienten in zwei Subgruppen unterteilt. 37 Patienten erhielten Heparin als Antikoagulans während der Dialyse, zehn Patienten hingegen Citrat. Der beobachtete Anstieg der MPO-Konzentration nach einer Dialyse war unabhängig von der Antikoagulation in beiden Gruppen signifikant (Heparin-Gruppe vor HD 53.3 ± 41.9 ; nach HD 90.0 ± 54.5 $p=0.003$; Citrat-Gruppe vor H 51.6 ± 15.7 ; nach HD: 121.9 ± 78.6 , $p=0.03$).

Eine Subgruppenanalyse in der Kontrollgruppe konnte aufgrund der zu kleinen Studienpopulation nicht durchgeführt werden.

3.2.2 Plättchenfaktor 4

Die Serumkonzentration von Plättchenfaktor 4 war vor Dialyse in beiden Gruppen vergleichbar. Nach Dialyse zeigte sich ein signifikanter Abfall von PF-4 in der r-hu-EPO-Gruppe (vor HD $13,9 \pm 19,4$ ng/ml, nach HD $7,8 \pm 7,6$ ng/ml, $p = 0,048$). In der Kontrollgruppe war keine signifikante Änderung der PF-4-Konzentration nachzuweisen.

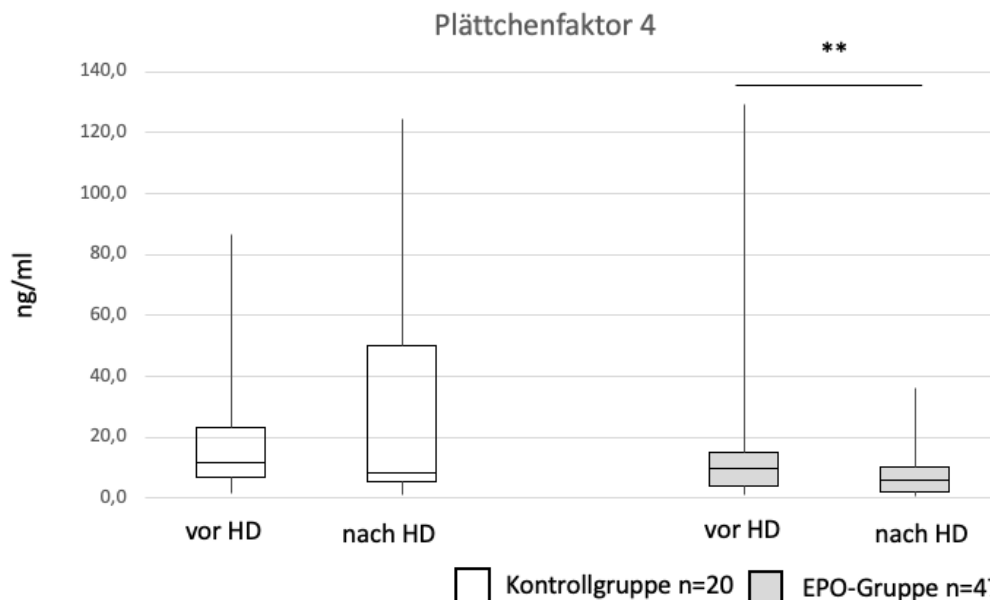


Abbildung 11: Konzentration von Plättchenfaktor 4 vor und nach Dialyse in der Kontrollgruppe und der Erythropoetingruppe. **: $p=0,048$

3.2.3 Thrombospondin 1

Vor Dialyse waren die Werte von Thrombospondin 1 in beiden Gruppen vergleichbar. Nach Dialyse sieht man in der r-hu-EPO-Gruppe einen signifikanten Abfall der Thrombospondin-1-Konzentration (vor HD $335 \pm 233,3$ ng/ml, nach HD $235,4 \pm 173,7$ ng/ml, $p = 0,03$). In der Kontrollgruppe gab es keine signifikante Änderung der TSP-1-Konzentration nach der Dialyse

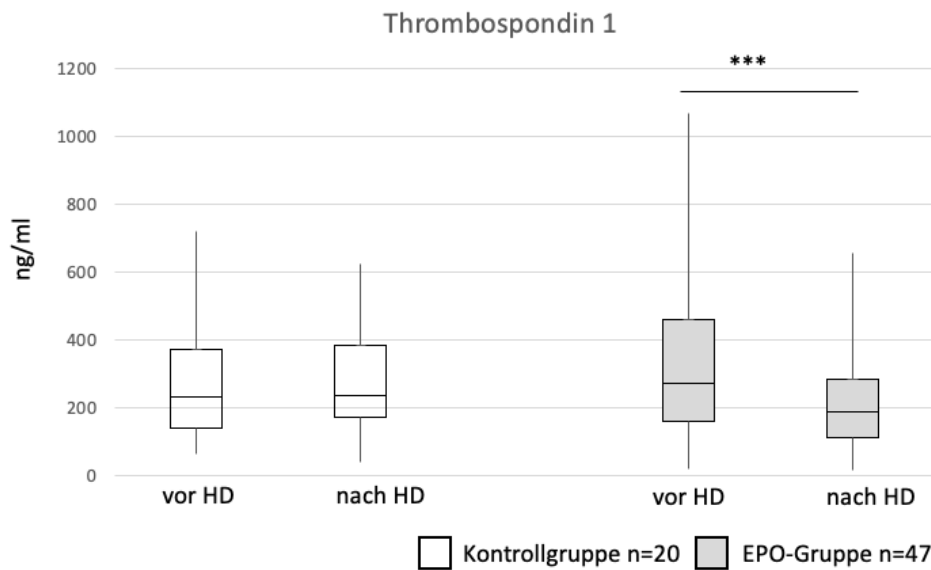


Abbildung 12: Thrombospondin-1-Spiegel jeweils vor und nach Dialyse in der Kontrollgruppe und der Erythropoetingruppe. ***: $p = 0,03$

3.2.4 Hochsensitives C-reaktives Protein

Der Spiegel des hochsensitiven C-reaktiven Proteins war vor Dialyse in der Kontrollgruppe geringer im Vergleich zur r-hu-EPO-Gruppe, jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In beiden Gruppen kam es jeweils nach der Dialyse zu keiner signifikanten Änderung in den Plasmakonzentrationen.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die im vorangegangenen Kapitel dargestellten Studienergebnisse sind nachfolgend zusammengefasst aufgeführt.

Bei Patienten ohne Therapie mit r-hu-EPO (Kontrollgruppe) zeigten keine signifikanten Änderungen der Plasmakonzentrationen der bestimmten vier Plasmamarker: Plättchenfaktor 4, Thrombospondin 1, hochsensitiven C-reaktiven Protein oder Myeloperoxidase vor und nach Dialyse.

In der Gruppe mit den Patienten, welche mit r-hu-EPO therapiert wurden, zeigte sich vor Dialyse ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Plättchenfaktor 4, Thrombospondin 1, hochsensitiven C-Reaktiven Protein und Myeloperoxidase.

Nach der Dialyse jedoch konnte bei Patienten mit r-hu-EPO-Therapie ein signifikanter Anstieg der Myeloperoxidasekonzentration und ein Abfall der Konzentrationen von Plättchenfaktor 4 und Thrombospondin 1 gemessen werden.

Die Konzentration von hs-CRP zeigte sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der r-hu-EPO-Gruppe keine signifikante Änderung nach der Dialyse.

Die im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgezeigten Veränderungen könnten Hinweise auf den Einfluss von Erythropoetin auf die Entzündungsreaktion und Thrombozytenaktivierung geben. Diese sollen in den nachfolgenden Abschnitten diskutiert werden.

4.2 Diskussion der Methoden

Die Studienpopulation besteht aus 67 Patienten, wobei die Kontrollgruppe 20 Patienten beinhaltet. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, wurde eine kleine Studienpopulation gewählt. Diese soll die Basis für die Planung weiterer größerer Studien schaffen. Jedoch können aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern kleine Veränderungen in den gemessenen Konzentrationen der Serummarker große statistische Auswirkungen nach sich ziehen. Die Aussagekraft dieser Untersuchung ist somit deutlich eingeschränkt.

Es besteht eine große Heterogenität in der Studienpopulation, insbesondere in Hinblick auf die Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz. Dies ist im klinischen Alltag ebenfalls der Fall und somit ist die Schaffung eines homogenen Patientenkollektivs in der Praxis erschwert. Außerdem war eine große Breite der wöchentlichen Erythropoetindosis innerhalb der EPO-Gruppe zu verzeichnen. Eine Aussage über einen dosisabhängigen Effekt von Erythropoetin auf die gemessenen Werte kann deshalb nicht getroffen werden. Die untersuchten Patienten erhielten ihre Dialysetherapie allesamt stationär in der Klinik für Nephrologie des Klinikum Rechts der Isar. Erfahrungsgemäß sind Patienten, die in einem stationären Setting einer Dialysetherapie zugeführt werden instabiler und erleiden mehr Komplikationen als Patienten in ambulanten Dialysezentren. Somit sollten, in Zusammenschau der bestehenden Defizite dieser Studie, die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Bei fehlender Erhebung von Follow-up-Daten bezüglich des Überlebens oder im Verlauf aufgetretenen Komorbiditäten, ist die klinische Bedeutung der erhobenen Zusammenhänge unklar. Jedoch soll erwähnt werden, dass dies, abgesehen von den genannten Punkten, eine der wenigen klinischen Studien zur Evaluation des Einflusses von r-hu-EPO bei Patienten mit chronisch dialysepflichtiger Niereninsuffizienz auf extraerythropoetische Effekte darstellt. Zum ersten Mal konnte ein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit r-hu-EPO und einer erhöhten Myeloperoxidasekonzentration sowie erniedrigten Thrombospondin-1- und Plättchenfaktor-4-Konzentrationen nach einer einzigen Dialysesitzung gezeigt werden.

4.3 Myeloperoxidase

Eine bemerkenswerte Erkenntnis dieser Studie ist, dass nach einer einzelnen Dialysesitzung eine signifikante Erhöhung der Serum-Myeloperoxidasekonzentration bei Patienten unter Erythropoetintherapie gemessen werden konnte. Bei Patienten ohne Erythropoetintherapie war kein signifikanter Unterschied in der Myeloperoxidasekonzentration vor und nach Dialyse zu beobachten.

Die Myeloperoxidase ist ein Häm-enthaltendes Enzym, welches vorrangig in neutrophilen Granulozyten exprimiert wird. MPO katalysiert in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid und Halogenen die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, wie zum Beispiel hypochlorige Säure (HClO). Physiologischerweise spielt MPO eine große Rolle in der Abwehr von bakteriellen Erregern. Jedoch konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass MPO auch bei diversen chronischen entzündlichen Prozessen beteiligt ist und das Gewebe durch die beschriebenen aggressiven Stoffe schädigt. Im Gegensatz dazu führte eine Reduktion von MPO zu einer Reduktion chronischer Entzündungsreaktionen. [Aratani, 2018]

In mehreren Studien konnte bisher gezeigt werden, dass es während der Dialyse zu einer signifikanten Erhöhung der Myeloperoxidasekonzentration und folglich zu einer vermehrten Aktivierung von neutrophilen Granulozyten kam [Al-Hweish et al., 2010, Gozdzikiewicz et al., 2014, Honda et al., 2009, Kitabayashi et al., 2013, Krieter et al., 2006, Madhusudhana Rao et al., 2011, Rutgers et al., 2003, Wu et al., 2005]. Informationen zum Gebrauch von Erythropoetin oder Auswirkungen der Erythropoetingabe auf die Serum-Myeloperoxidasekonzentration während der Dialyse gab es in den genannten Studien jedoch nicht.

Nach Krieter et al. ist die maximale Myeloperoxidasekonzentration während der Dialyse nach 30 Minuten erreicht worden. Außerdem war eine Konzentrationsdifferenz zwischen arteriellem und venösem Schenkel beobachtet worden, welche möglicherweise auf die Generierung der Myeloperoxidase im Dialysator zurückzuführen war. Zusätzlich könnten Scherkräfte durch die Blutpumpe einen weiteren Trigger für die Ausschüttung von Myeloperoxidase darstellen [Krieter et al., 2006].

Nach Durchsicht weiterer Studien waren weitere Einflussfaktoren für die Myeloperoxidaseausschüttung während der Dialyse verantwortlich. Wu et al. zeigten, dass der Myeloperoxidaseanstieg während der Dialyse mit einer

Dialysemembran aus regenerierter Cellulose signifikant höher war im Vergleich zur Dialyse mit einer polysulfonhaltigen Dialysemembran. Somit wurde vermutet, dass die Biokompatibilität der Dialysemembran einen Einfluss auf den Myeloperoxidaseanstieg hatte. [Wu et al., 2005]

Eine längere Zeitdauer seit Einleitung einer Dialysetherapie war ebenso mit einer erhöhten Myeloperoxidasekonzentration assoziiert [Rao et al., 2012].

Myeloperoxidase ist außerdem ein Bestandteil der Gefäßwand und hat die Funktion als Heparin-bindendes Protein.

Sowohl unfraktioniertes Heparin als auch niedermolekulares Heparin haben zu einer Ausschüttung von Myeloperoxidase aus den Endothelzellen der Gefäßwand geführt. [Borawski, 2006]

Goździkiewicz et al. verglichen den Anstieg der Myeloperoxidase während einer Dialyse mit Enoxaparin und einer heparinfreien Dialyse. Die Myeloperoxidasekonzentration war während der Dialyse mit Enoxaparin signifikant höher als ohne Heparin. Der Myeloperoxidaseanstieg war direkt mit der eingesetzten Enoxaparindosis assoziiert [Goździkiewicz et al., 2014]. Ähnliche Beobachtungen machten Gritters et al. . Während die Dialyse mit unfraktioniertem Heparin oder Dalteparin zu einem signifikanten Myeloperoxidaseanstieg führte, zeigte sich bei der Dialyse mit Citrat als Antikoagulans kein Anstieg der Myeloperoxidasekonzentration. [Gritters et al., 2006]

Um den Einfluss der Antikoagulation auf die MPO-Konzentration zu untersuchen, führten wir in der Erythropoetingruppe eine Subgruppenanalyse durch. Sowohl bei Patienten, welche Heparin während der Dialyse erhielten, als auch die Patienten, die mit Citrat dialysierten, kam es unabhängig vom Antikoagulans zu einem signifikanten Myeloperoxidaseanstieg. Die eingesetzten Dialyseverfahren HD und HF, als auch die Geschlechterverteilung und die Dialysedauer waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Insgesamt konnte diese Studie die Gabe von Erythropoetin als zusätzlichen Faktor für eine Myeloperoxidaseerhöhung während der Dialyse nachweisen. Erythropoetin könnte möglicherweise die Ausschüttung von Myeloperoxidase durch Neutrophilensensitization und folglich Verminderung der Aktivierungsschwelle herbeiführen.

MPO katalysiert die Produktion von freien Radikalen, welche zur Oxidation von Proteinen und Lipiden führt. Dies hat die vermehrte Bildung von

atherosklerotischen Plaques, die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen mit Plaquestabilisierung und die vermehrte endotheliale NO-Oxidation mit Einschränkung der Gefäßwandreaktivität zur Folge. [Lau et al., 2006]

Ein hoher MPO-Wert ist nicht nur mit kardiovaskulären Erkrankungen, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [Kalantar-Zadeh et al., 2006].

Stolic et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Thrombosen von AV-Shuntfisteln und der Serum-MPO-Konzentration in Dialysepatienten. Neben einer diabetischen Nephropathie war die Höhe der MPO-Konzentration ein Prädiktor für eine Shuntthrombose [Stolic et al., 2014].

Zusammenfassend scheint Erythropoetin über eine erhöhte Myeloperoxidasekonzentration nach einer Dialysesitzung einen Einfluss auf die Entzündungsreaktion bei chronisch dialysepflichtigen Patienten zu nehmen. Der erhöhte oxidative Stress und die gestörte Gefäßaktivität können zu zahlreichen unerwünschten Konsequenzen wie die Progression von Atherosklerose, Thrombosen und auf längere Sicht zu einer erhöhten Mortalität führen.

4.4 Thrombospondin 1

Thrombospondin 1 war nach der Dialyse bei Patienten mit Erythropoetintherapie signifikant erniedrigt. Bei Patienten ohne Erythropoetintherapie war kein signifikanter Unterschied in der TSP-1-Konzentration vor und nach Dialyse zu beobachten.

Thrombospondin 1 ist ein Glykoprotein, welches aus den Alpha-Granula der aktivierten Thrombozyten freigesetzt wird. Zum einen ist es durch Bindung an Fibrin, Plasminogen und Urokinase an der Bildung und Auflösung des Fibringerinnsels bei Gerinnungsprozessen involviert. Zum anderen scheint es darüber hinaus noch eine Rolle bei der Zelladhäsion, Motilisation und Proliferation zu spielen. Auch einen Einfluss auf die Immunregulation durch Aktivierung von latentem Insulin-like Growth Factor Beta (IGF-Beta) wird diskutiert. [Adams, 1997]

Mehrere vergangene Studien zeigten einen Anstieg von TSP-1 während der Dialyse. Gawaz et al. konnten eine bis zum Dialyseende konstante TSP-1-Erhöpfung messen [Gawaz et al., 1991]. Die Erhöhung dieses Serummarkers könnte auf eine Thrombozytenaktivierung durch Kontakt mit der Dialysemembran

zurückzuführen sein.

Eine erhöhte Konzentration von TSP-1 bei Dialysepatienten korrelierte mit dem Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit und pulmonale Hypertonie [Huang et al., 2015].

Im Vergleich zu gesunden Individuen hatten dialysepflichtige Patienten eine erniedrigte TSP-1-Konzentration und zeigten eine verminderte Thrombin-induzierte TSP-1-Ausschüttung im In-vitro-Modell [Gawaz et al., 1991].

In Zusammenschau könnte unter Erythropoetintherapie eine gestörte TSP-1-Freisetzung oder eine verminderte Speicherung in Thrombozyten vorliegen.

Gawaz et al. zeigten in einer vergangenen Studie den Einfluss von Erythropoetin auf die TSP-1-Konzentration. Im Vergleich zu Patienten, welche kein Erythropoetin (n=4) erhalten haben, war bei den Patienten nach Erythropoetingabe (n=5) eine Erhöhung der TSP-1-Konzentration nach Dialyse zu messen. Jedoch war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant. [Gawaz et al., 1991] Einschränkend muss gesagt werden, dass in genannter Studie die Studienpopulation mit insgesamt neun Dialysepatienten, wovon fünf Patienten mit Erythropoetin behandelt wurden, klein und eine wöchentliche Erythropoetindosis von 3000 IE bis 9000 IE eher gering ist. Somit scheint eine Aussage bezüglich der Wirkung von Erythropoetin auf die TSP-1-Konzentration in dieser Studie stark eingeschränkt zu sein.

TSP-1 ist als Gegenspieler zu Stickstoffmonoxid (NO) in diversen Zellen von Gefäßen tätig. Durch TSP-1 wird die angiogene Aktivität von Endothelzellen, die vasodilatatorische Aktivität von glatten Muskelzellen und die antithrombotische Aktivität von Stickstoffmonoxid limitiert. [Isenberg et al., 2008] In transgenen Mäusen mit fehlender Expression von TSP-1 oder dem zugehörigen Rezeptor CD47 war eine hyperdynamische Antwort durch Stickstoffmonoxid zu beobachten.

Krishna et al. führten eine Studie durch, um den Zusammenhang zwischen Thrombospondin 1 und der Progression von abdominalen Aortenaneurysmata (AAA) zu untersuchen. 270 Männer mit gesichertem abdominalem Aortenaneurysma wurden über fünfeinhalb Jahre eingeschlossen. Es zeigte sich, dass die Patienten, deren Thrombospondin-1-Serum-Konzentrationen im oberen

Viertel lagen, eine reduzierte Progression des AAA hatten als der Median. Ein weiterer Teil der Studie war die Untersuchung an transgenen Mäusen ohne Expression von Thrombospondin 1 und Apolipoprotein. Nach subkutaner Infusion von Angiotensin II über 28 Tage war der Durchmesser des Aortenaneurysmas bei den transgenen Mäusen größer als bei der Kontrollgruppe. Histologisch zeigte sich, dass die Defizienz von Thrombospondin 1 und Apolipoprotein zu einem Remodelling der extrazellulären Matrix führte und dies für die Progression des Aortenaneurysmas verantwortlich war. [Krishna et al., 2017]

Weitere Studien zeigten ähnliche Zusammenhänge. In einer Studie von Moura et al. bei Thrombospondin-1-Knock-Out-Mäusen kam es aufgrund einer Verminderung der Thrombospondin-1-induzierten Phagozytose zur vermehrten Bildung von Plaques und Nekrosen, zur vermehrten Inflammation sowie zu einem gesteigerten Elastinabbau durch Matrix-Metalloproteinasen. Diese Veränderungen hatten insgesamt die Progression von Atherosklerose zur Folge [Moura et al., 2008].

In einer anderen Studie konnte durch Einsatz von ABT-510, einem Nonapeptid und Derivat des N-terminalen Endes von Thrombospondin 1 in einem Rattenmodell eine Reduktion von Transplantatatherosklerose nachgewiesen werden [Thaunat et al., 2008].

Die Therapie mit rekombinantem Erythropoetin könnte somit während der Dialyse eine gestörte TSP-1-Freisetzung oder eine verminderte Speicherung in Thrombozyten verursachen. Die Folge einer erniedrigten Thrombospondin-1-Konzentration und damit einer gestörten Thrombozytenaktivierung scheint mit der Progression von Atherosklerose assoziiert zu sein, welche eine vermehrte Mortalität und Morbidität zur Folge hätte.

4.5 Plättchenfaktor 4

Die Studie konnte einen signifikanten Abfall der Plättchenfaktor-4-Konzentration nach der Dialyse bei Patienten mit Erythropoetintherapie nachweisen. Im Gegensatz hierzu war in der Kontrollgruppe ohne r-hu-EPO-Therapie kein signifikanter Unterschied in der PF-4-Konzentration vor und nach Dialyse zu verzeichnen.

Plättchenfaktor 4 ist ein Chemokin, welches reichlich in den Alpha-Granula der

Thrombozyten vorhanden ist und durch deren Aktivierung freigesetzt wird [Kowalska et al., 2010].

PF-4 hat als Heparin-bindendes-Molekül eine hohe Affinität zu Heparin. Deshalb könnte die Antikoagulation während der Dialyse einen Einflussfaktor auf die PF-4-Konzentration darstellen. Der Einfluss von Heparin auf PF-4 durch eine extrakorporale Zirkulation wurde in vergangenen Studien untersucht. Cella et al. untersuchten unter anderem die Konzentration von PF-4 während des Einsatzes einer extrakorporalen Zirkulation im Rahmen einer kardialen Bypassoperation. Während des Gebrauchs der Herz-Lungen-Maschine konnte eine erhöhte Konzentration von PF-4 gemessen werden, welche jedoch nicht mit der Heparindosis korrelierte [Cella et al., 1981]. Unter extrakorporaler Membranoxygenierung war in einer anderen Studie keine signifikante Änderung der PF-4-Konzentration unter systemischer Heparinisierung zu verzeichnen [Chung et al., 2017]. Somit scheint die Antikoagulation keinen wesentlichen Einfluss auf die PF-4-Konzentration zu haben. Allerdings beobachteten Buccianti et al. nach Gabe von Thrombozytenggregationshemmern eine signifikante Reduktion der PF-4-Konzentration während der Dialyse [Buccianti et al., 1982]. In unserem Patientenkollektiv unterschied sich der Anteil der gebrauchten Thrombozytenaggregationshemmer in den beiden Gruppen nicht signifikant.

In vergangenen Studien konnten im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit teils gegenteilige Beobachtungen gemacht werden.

Endo et al. verzeichneten eine passager erhöhte Konzentration von PF-4 während einer Dialysesitzung [Endo et al., 1981]. McMillan et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei Dialysepatienten war eine signifikant erhöhte PF-4-Konzentration im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gemessen worden [McMillan et al., 2018].

Die beobachtete Erhöhung von PF-4 wurde als mögliche Thrombozytenaktivierung durch Kontakt mit der Dialysemembran gedeutet.

Laut Endo et al. war der passagere Anstieg von PF-4 während der Dialyse, welche im Verlauf auf Vorwerte rückläufig war, auf ein niedriges Molekulargewicht und die damit verbundene hohe Dialysierbarkeit des Moleküls zurückzuführen [Endo et al., 1981].

Die im vorherigen Kapitel beschriebene mögliche gestörte Speicherung oder Freisetzung von Stoffen aus Thrombozyten durch r-hu-EPO, könnte hier in Kombination mit einer vermehrten Molekülelimination während der Dialyse zu

einer verminderten PF-4-Konzentrationen geführt haben.

In einer Studie von McMillan et al. wurden diverse Serummarker im Blut von Dialysepatienten mit manifester Herzinsuffizienz und ohne Herzinsuffizienz verglichen. Die Dialysepatienten mit manifester Herzinsuffizienz hatten im Vergleich zur nicht-herzinsuffizienten Gruppe ein signifikant erhöhtes N-terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide (NT-pro-BNP). Die Konzentration von NT-pro-BNP wiederum korrelierte negativ mit der Konzentration von PF-4 und ist somit ebenfalls assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen [McMillan et al., 2018].

Levin et al. hingegen zeigten, dass Patienten mit einer bekannten manifesten koronaren Herzerkrankung eine signifikant erhöhte PF-4-Konzentration im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Die Höhe der PF-4-Konzentration korrelierte jedoch nicht mit der Schwere der koronaren Herzerkrankung oder der linksventrikulären Funktion [Levine et al., 1981].

Der Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von PF-4 bei terminal niereninsuffizienten dialysepflichtigen Patienten und kardiovaskulären Erkrankungen ist komplex und noch nicht ausreichend erforscht.

Für PF-4 liegen nur vereinzelte Studie zu Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Insgesamt ist der Wirkmechanismus von humanem rekombinantem Erythropoetin auf die Thrombozytenfunktion noch unbekannt und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten sprechen jedoch für eine direkte Wirkung von Erythropoetin auf die Thrombozytenfunktion und somit Aktivierung. Diese Thrombozytenaktivierung könnte möglicherweise zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen.

4.6 Hochsensitives C-reaktives Protein

Die Konzentration des hochsensitiven C-reaktiven Proteins zeigte sowohl in der r-hu-EPO-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe vor und nach Dialyse jeweils keine signifikante Änderung.

Das C-reaktive Protein ist ein Polypeptid, welches in der Leber als Antwort auf bestimmte proinflammatorische Zytokine synthetisiert wird. Das CRP führt unter anderem zur Komplementaktivierung, Opsonisierung von Pathogenen sowie zur Bindung von Immunglobulinen. Im klinischen Alltag ist dies einer der wichtigsten laborchemischen Parameter für Entzündungen oder Infektionen. [Moutachakir et al., 2017]

Haubitz et al. beobachteten erhöhte CRP-Werte bei Dialysepatienten vor der Dialyse im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Ebenso war die CRP-Konzentration 24 Stunden nach Dialyse höher als vor der Dialyse. [Haubitz et al., 1990] Einschränkung muss erwähnt werden, dass in dieser Studie nur 17 Dialysepatienten eingeschlossen wurden, womit eine eingeschränkte Aussagekraft besteht. Außerdem wurden zur Dialyse Cuprophanfilter verwendet, dessen Biokompatibilität im Vergleich zu neueren Filtern niedriger ist und somit eher zu Inflammation führen kann.

In einer weiteren Studie von Korevaar et al. konnten in 25% der untersuchten Dialysepatienten ein CRP-Anstieg nach einer Dialysesitzung gemessen werden. Mit Hilfe von Follow-up-Daten konnte gezeigt werden, dass eine CRP-Erhöhung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. [Korevaar et al., 2004]

Verschiedene Einflussgrößen auf die Zytokinproduktion bei Hämodialyse wurden diskutiert: zum Beispiel die Biokompatibilität von Dialysemembranen [Memoli et al., 2000] oder die Zeit nach Dialysebeginn [Malaponte et al., 2002].

Die Ursache für die Zytokinproduktion könnte multifaktoriell bedingt sein. Möglicherweise ist dies auf den Kontakt des Blutplasmas mit einer Fremdoberfläche oder auf die Rückresorption von Dialysatflüssigkeit in die Blutstrombahn zurückzuführen. [Walter et al., 2002] [Gesualdo et al., 1998]

Weshalb in dieser Studie, im Gegensatz zu vorangegangenen Studien, kein signifikanter Anstieg des C-reaktiven Proteins nach der Dialyse nachgewiesen werden konnte, ist unklar.

4.7 Ausblick

Der genaue Wirkmechanismus von rekombinantem humanem Erythropoetin auf die Entzündungsreaktion und Thrombozytenaktivierung bei Patienten mit chronischer dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist abschließend noch nicht geklärt. Jedoch scheint es möglicherweise durch veränderte Konzentrationen von Biomarkern zu einem erhöhten oxidativen Stress zu kommen. Diese könnten zur Aggravierung von Atherosklerose und damit zu einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko führen. Diese Arbeit soll einen Beitrag zum besseren Verständnis der extraerythropoetischen Wirkungen von Erythropoetin leisten. Weitere Studien sind notwendig, um die klinische Relevanz dieser Problematik weiter zu beleuchten. Insbesondere wären Follow-Up-Daten hilfreich, um die klinische Bedeutung der in dieser Arbeit aufgegriffenen Problematik einzuordnen.

5 Zusammenfassung

Trotz des weiten Einsatzes von humanem rekombinantem Erythropoetin zur Behandlung der renalen Anämie bei terminaler Niereninsuffizienz, sind kontroverse Meinungen über extraerythropoetische Effekte diskutiert worden. Aktuell ist nur wenig über die Wirkung von Erythropoetin abseits der Erythropoese bekannt.

Aus epidemiologischen Studien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Serummarkern Myeloperoxidase, hochsensitivem C-reaktiven Protein, Plättchenfaktor 4, Thrombospondin 1 und kardiovaskulären Komplikationen bei terminaler Niereninsuffizienz. Das Ziel der aktuellen Studie war es, den Einfluss von humanem rekombinantem Erythropoetin auf die Serumkonzentrationen von MPO, hs-CRP, TSP-1 und PF-4 bei chronisch dialysepflichtigen Patienten zu untersuchen.

In die Studie wurden insgesamt 67 dialysepflichtige Patienten mit und ohne Erythropoetintherapie eingeschlossen. Die Serumkonzentrationen von MPO, hs-CRP, PF-4 und TSP-1 wurden sowohl vor als auch nach der Dialyse gemessen. Ein Einfluss von Erythropoetin auf die Plasmamarkerkonzentrationen konnte vor der Dialysetherapie nicht nachgewiesen werden. Nach der Dialyse zeigte sich nur bei den Patienten unter Erythropoetintherapie ein signifikanter Anstieg von MPO und ein Abfall von PF-4 und TSP-1, welche in der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden konnte. Die Konzentration des hs-CRP änderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigte die Studie zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen der Gabe von humanem rekombinantem Erythropoetin und einer erhöhten MPO-Konzentration sowie erniedrigten PF-4- und TSP-1-Konzentrationen nach einer einzigen Dialysesitzung. Diese Beobachtungen können einen Hinweis darauf geben, dass die Therapie mit r-hu-EPO einen Einfluss auf die Entzündungsreaktion und Thrombozytenaktivierung haben könnte. Durch diesen könnte es zu vermehrtem oxidativen Stress kommen, was möglicherweise zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und zu Atherosklerose bei terminaler Niereninsuffizienz führen könnte.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der terminalen Niereninsuffizienz, modifiziert nach [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018b]	14
Abbildung 2: Prinzip der Hämodialyse. Extrakorporaler Kreislauf mit zwischen geschaltetem Dialysator [Geberth et al., 2011].....	17
Abbildung 3: Prinzip der Peritonealdialyse [PHV-Der Dialysepartner]	18
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven. Vergleich zwischen HD und PD mit Unterteilung in vier Gruppen nach Alter und Komorbiditäten, übersetzt nach [McDonald et al., 2009].....	19
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Nierentransplantation. Das Transplantat wird entweder in die rechte oder in die linke Fossa iliaca implantiert, übersetzt nach [BruceBlaus, 2015].....	20
Abbildung 6: Jährliche Mortalität von Dialysepatienten unterschiedlicher Gruppen im Vergleich zur jeweiligen Normalbevölkerung ohne relevante Erkrankungen, übersetzt nach [Sarnak, 2003]	21
Abbildung 7: Chemische Struktur von Erythropoetin [Lappin, 2003]	23
Abbildung 8: Mechanismus der Erythropoetinsynthese, übersetzt nach [Cernaro et al., 2019]	24
Abbildung 9: Pathogenese der renalen Anämie, übersetzt nach [Babitt et al., 2010].....	28
Abbildung 10: Myeloperoxidasespiegel jeweils vor und nach Dialyse in der Kontrollgruppe und der Erythropoetingruppe. *: p=0.0001	39
Abbildung 11: Konzentration von Plättchenfaktor 4 vor und nach Dialyse in der Kontrollgruppe und der Erythropoetingruppe. **: p=0,048	40
Abbildung 12: Thrombospondin-1-Spiegel jeweils vor und nach Dialyse in der Kontrollgruppe un der Erythropoetingruppe. ***: p = 0,03	41

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (mindestens ein Kriterium muss länger als drei Monate vorliegen) [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, 2013]	10
Tabelle 2: Berechnung der GFR nach der CKD-EPI-Formel, Übersetzt nach [Levey et al., 2010].....	11
Tabelle 3: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO, modifiziert nach [Kirsztajn et al., 2014].....	12
Tabelle 4: Organkomplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz, modifiziert nach [Kuhlmann, 2015b].....	15
Tabelle 5: Extraerythropoetische Effekte von Erythropoetin [Anagnostou et al., 1990], [Ammarguella et al., 2001], [Ehrenreich et al., 2002], [Reinbothe et al., 2014], [Hanlon et al., 2005], [Annese et al., 2019], [Haroon et al., 2003]	25
Tabelle 6: Charakterisierung des Studienkollektivs. Gezeigt werden Mittelwerte und Standardabweichungen oder Anteile in %.....	66
Tabelle 7: Ergebnisse der Serumkonzentrationsmessungen. Gezeigt werden Mittelwerte und Standardabweichungen.....	67

8 Literaturverzeichnis

Adams, J.C.

Thrombospondin-1.

Int J Biochem Cell Biol. 29 (1997) 861-865

Al-Hweish, A., Sultan, S.S., Mogazi, K., Elsammak, M.Y.

Plasma myeloperoxidase, NT-proBNP, and troponin-I in patients on CAPD compared with those on regular hemodialysis.

Hemodial Int. 14 (2010) 308-315

Ammarguella, F., Llovera, M., Kelly, P.A., Goffin, V.

Low doses of EPO activate MAP kinases but not JAK2-STAT5 in rat vascular smooth muscle cells.

Biochem Biophys Res Commun. 284 (2001) 1031-1038

Anagnostou, A., Lee, E.S., Kessimian, N., Levinson, R., Steiner, M.

Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells.

Proc Natl Acad Sci U S A. 87 (1990) 5978-5982

Annese, T., Tamma, R., Ruggieri, S., Ribatti, D.

Erythropoietin in tumor angiogenesis.

Exp Cell Res. 374 (2019) 266-273

Aratani, Y.

Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function.

Arch Biochem Biophys. 640 (2018) 47-52

Babitt, J.L., Lin, H.Y.

Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD.

Am J Kidney Dis. 55 (2010) 726-741

Babitt, J.L., Lin, H.Y.

Mechanisms of anemia in CKD.

J Am Soc Nephrol. 23 (2012) 1631-1634

Bachmann, S., Le Hir, M., Eckardt, K.U.

Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin.

J Histochem Cytochem. 41 (1993) 335-341

Besarab, A.

Anemia and iron management.

Semin Dial. 24 (2011) 498-503

Bonomini, M., Del Vecchio, L., Sirolli, V., Locatelli, F.

New Treatment Approaches for the Anemia of CKD.
Am J Kidney Dis. 67 (2016) 133-142

Borawski, J.
Myeloperoxidase as a marker of hemodialysis biocompatibility and oxidative stress: the underestimated modifying effects of heparin.
Am J Kidney Dis. 47 (2006) 37-41

BruceBlaus (2015)
Kidney Transplant
(<https://www.leading-medicine-guide.de/Urologie-Prostata/Nierentransplantation>)
Stand: 15.10.2020

Buccianti, G., Pogliani, E., Miradoli, R., Colombi, M.A., Valenti, G., Lorenz, M., Polli, E.E.
Reduction of plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 during hemodialysis: a possible role for a short acting inhibitor of platelet aggregation.
Clin Nephrol. 18 (1982) 204-208

Bundesausschuss, G. (2010)
Beschlussdes Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)
(<https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1124/2010-04-06-AMR4-SN-Erythropoese.pdf>)
Stand: 16.10.2020

Cella, G., Vittadello, O., Gallucci, V., Girolami, A.
The release of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 during extracorporeal circulation for open heart surgery.
Eur J Clin Invest. 11 (1981) 165-169

Cernaro, V., Coppolino, G., Visconti, L., Rivoli, L., Lacquaniti, A., Santoro, D., Buemi, A., Loddo, S., Buemi, M.
Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: From physiology to new therapeutic advancements.
Med Res Rev. 39 (2019) 427-460

Chung, J.H., Yeo, H.J., Kim, D., Lee, S.M., Han, J., Kim, M., Cho, W.H.
Changes in the levels of beta-thromboglobulin and inflammatory mediators during extracorporeal membrane oxygenation support.
Int J Artif Organs. 40 (2017) 575-580

Costa, E., Rocha, S., Rocha-Pereira, P., Castro, E., Miranda, V., do Sameiro Faria, M., Loureiro, A., Quintanilha, A., Belo, L., Santos-Silva, A.
Altered erythrocyte membrane protein composition in chronic kidney disease stage 5 patients under haemodialysis and recombinant human erythropoietin

therapy.

Blood Purif. 26 (2008) 267-273

Deutscher Bundestag (2020)

Organspenden: Mehrheit für die Entscheidungslösung

(<https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2020/kw03-de-transplantationsgesetz-674682>)

Stand: 15.10.2020

Drueke, T.B., Parfrey, P.S.

Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s).

Kidney Int. 82 (2012) 952-960

Ehrenreich, H., Hasselblatt, M., Dembowski, C., Cepek, L., Lewczuk, P., Stiefel, M., Rustenbeck, H.H., Breiter, N., Jacob, S., Knerlich, F., Bohn, M., Poser, W., Ruther, E., Kochen, M., Gefeller, O., Gleiter, C., Wessel, T.C., De Ryck, M., Itri, L., Prange, H., Cerami, A., Brines, M., Siren, A.L.

Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial.

Mol Med. 8 (2002) 495-505

Elliott, S., Sinclair, A.M.

The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells.

Biologics. 6 (2012) 163-189

Endo, Y., Mamiya, S., Satoh, M., Takahashi, K., Harada, T.

Plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with chronic renal failure and effect of hemodialysis.

Tohoku J Exp Med. 135 (1981) 349-358

Foley, R.N., Parfrey, P.S., Harnett, J.D., Kent, G.M., Murray, D.C., Barre, P.E.

The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease.

Am J Kidney Dis. 28 (1996) 53-61

Gawaz, M.P., Ward, R.A.

Effects of hemodialysis on platelet-derived thrombospondin.

Kidney Int. 40 (1991) 257-265

Geberth, S., Nowack, R.

"Praxis der Dialyse"

Springer Verlag, 1. Auflage, S. 176, 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a)

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Veröffentlichung des zusammenfassenden Jahresberichts gemäß § 13 Abs.

2 Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse für das Jahr 2017

(https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3487/2018-09-20_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2017.pdf)

Stand: 15.10.2020

- Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b)
Jahresbericht 2017 zur Qualität in der Dialyse
(https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4613/2018-07-19_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2017_Bericht.pdf)
Stand: 13.10.2020
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2019)
Jahresbericht 2018 zur Qualität in der Dialyse
(https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3977/2019-09-19_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2018-Datenanalysten.pdf)
Stand: 13.10.2020
- Gesualdo, L., Pertosa, G., Grandaliano, G., Schena, F.P.
Cytokines and bioincompatibility.
Nephrol Dial Transplant. 13 (1998) 1622-1626
- Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S., Stang, A.
The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1).
Dtsch Arztebl Int. 113 (2016) 85-91
- Gozdzikiewicz, J., Borawski, J., Koc-Zorawska, E., Mysliwiec, M.
Effects of enoxaparin on myeloperoxidase release during hemodialysis.
Hemodial Int. 18 (2014) 819-824
- Gritters, M., Grooteman, M.P., Schoorl, M., Schoorl, M., Bartels, P.C., Scheffer, P.G., Teerlink, T., Schalkwijk, C.G., Spreeuwenberg, M., Nube, M.J.
Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis.
Nephrol Dial Transplant. 21 (2006) 153-159
- Handelman, G.J., Levin, N.W.
Red cell survival: relevance and mechanism involved.
J Ren Nutr. 20 (2010) S84-88
- Hanlon, P.R., Fu, P., Wright, G.L., Steenbergen, C., Arcasoy, M.O., Murphy, E.
Mechanisms of erythropoietin-mediated cardioprotection during ischemia-reperfusion injury: role of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase signaling.
FASEB J. 19 (2005) 1323-1325
- Haroon, Z.A., Amin, K., Jiang, X., Arcasoy, M.O.
A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response.
Am J Pathol. 163 (2003) 993-1000
- Haubitz, M., Schulze, M., Koch, K.M.
Increase of C-reactive protein serum values following haemodialysis.
Nephrol Dial Transplant. 5 (1990) 500-503
- Honda, H., Ueda, M., Kojima, S., Mashiba, S., Hirai, Y., Hosaka, N., Suzuki, H., Mukai, M., Watanabe, M., Takahashi, K., Shishido, K., Akizawa, T.

Assessment of myeloperoxidase and oxidative alpha1-antitrypsin in patients on hemodialysis.

Clin J Am Soc Nephrol. 4 (2009) 142-151

Hoyer, J.

"Chronische Nierenerkrankungen"

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2015

Huang, C.L., Jong, Y.S., Wu, Y.W., Wang, W.J., Hsieh, A.R., Chao, C.L., Chen, W.J., Yang, W.S.

Association of Plasma Thrombospondin-1 Level with Cardiovascular Disease and Mortality in Hemodialysis Patients.

Acta Cardiol Sin. 31 (2015) 113-119

Imai, N., Kawamura, A., Higuchi, M., Oh-eda, M., Orita, T., Kawaguchi, T., Ochi, N.

Physicochemical and biological comparison of recombinant human erythropoietin with human urinary erythropoietin.

J Biochem. 107 (1990) 352-359

Isenberg, J.S., Romeo, M.J., Yu, C., Yu, C.K., Nghiem, K., Monsale, J., Rick, M.E., Wink, D.A., Frazier, W.A., Roberts, D.D.

Thrombospondin-1 stimulates platelet aggregation by blocking the antithrombotic activity of nitric oxide/cGMP signaling.

Blood. 111 (2008) 613-623

Jager, K.J., Kovesdy, C., Langham, R., Rosenberg, M., Jha, V., Zoccali, C.

A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases.

Kidney Int. 96 (2019) 1048-1050

Jelkmann, W., Bohlius, J., Hallek, M., Sytkowski, A.J.

The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues.

Crit Rev Oncol Hematol. 67 (2008) 39-61

Jesus, N.M., Souza, G.F., Mendes-Rodrigues, C., Almeida Neto, O.P., Rodrigues, D.D.M., Cunha, C.M.

Quality of life of individuals with chronic kidney disease on dialysis.

J Bras Nefrol. (2019)

Kalantar-Zadeh, K.

History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology.

Am J Nephrol. 45 (2017) 235-247

Kalantar-Zadeh, K., Brennan, M.L., Hazen, S.L.

Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients.

Am J Kidney Dis. 48 (2006) 59-68

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of

Chronic Kidney Disease.

Kidney inter. Suppl. 2013 (2013) 1-150

Kirsztajn, G.M., Filho, N.S., Draibe, S.A., Netto, M.V., Thome, F.S., Souza, E., Bastos, M.G.

[Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice].

J Bras Nefrol. 36 (2014) 63-73

Kitabayashi, C., Naruko, T., Sugioka, K., Yunoki, K., Nakagawa, M., Inaba, M., Ohsawa, M., Konishi, Y., Imanishi, M., Inoue, T., Itabe, H., Yoshiyama, M., Haze, K., Becker, A.E., Ueda, M.

Positive association between plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and myeloperoxidase after hemodialysis in patients with diabetic end-stage renal disease.

Hemodial Int. 17 (2013) 557-567

Knight, E.L., Verhave, J.C., Spiegelman, D., Hillege, H.L., de Zeeuw, D., Curhan, G.C., de Jong, P.E.

Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement.

Kidney Int. 65 (2004) 1416-1421

Korevaar, J.C., van Manen, J.G., Dekker, F.W., de Waart, D.R., Boeschoten, E.W., Krediet, R.T., group, N.s.

Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality.

J Am Soc Nephrol. 15 (2004) 2916-2922

Kowalska, M.A., Rauova, L., Poncz, M.

Role of the platelet chemokine platelet factor 4 (PF4) in hemostasis and thrombosis.

Thromb Res. 125 (2010) 292-296

Krieter, D.H., Lemke, H.D., Wanner, C.

Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes.

Nephrol Dial Transplant. 21 (2006) 546; author reply 546

Krishna, S.M., Seto, S.W., Jose, R., Li, J., Moxon, J., Clancy, P., Crossman, D.J., Norman, P., Emeto, T.I., Gollidge, J.

High serum thrombospondin-1 concentration is associated with slower abdominal aortic aneurysm growth and deficiency of thrombospondin-1 promotes angiotensin II induced aortic aneurysm in mice.

Clin Sci (Lond). 131 (2017) 1261-1281

Kuhlmann, U.

"Nephrologie - Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren"

Thieme-Verlag, 6. Auflage, S. 770, 2015a

Kuhlmann, U.

"Nephrologie, Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren"

Thieme Verlag, 6. Auflage, S. 388, 2015b

Lappin, T.

The cellular biology of erythropoietin receptors.

Oncologist. 8 Suppl 1 (2003) 15-18

Lau, D., Baldus, S.

Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease.

Pharmacol Ther. 111 (2006) 16-26

Levine, S.P., Lindenfeld, J., Ellis, J.B., Raymond, N.M., Krentz, L.S.

Increased plasma concentrations of platelet factor 4 in coronary artery disease: a measure of in vivo platelet activation and secretion.

Circulation. 64 (1981) 626-632

Madhusudhana Rao, A., Anand, U., Anand, C.V.

Myeloperoxidase in chronic kidney disease.

Indian J Clin Biochem. 26 (2011) 28-31

Malaponte, G., Bevelacqua, V., Fatuzzo, P., Rapisarda, F., Emmanuele, G., Travali, S., Mazzarino, M.C.

IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age.

Nephrol Dial Transplant. 17 (2002) 1964-1970

McDonald, S.P., Marshall, M.R., Johnson, D.W., Polkinghorne, K.R.

Relationship between dialysis modality and mortality.

J Am Soc Nephrol. 20 (2009) 155-163

McMillan, R., Skiadopoulos, L., Hoppensteadt, D., Guler, N., Bansal, V., Parasuraman, R., Fareed, J.

Biomarkers of Endothelial, Renal, and Platelet Dysfunction in Stage 5 Chronic Kidney Disease Hemodialysis Patients With Heart Failure.

Clin Appl Thromb Hemost. 24 (2018) 235-240

Memoli, B., Postiglione, L., Cianciaruso, B., Bisesti, V., Cimmaruta, C., Marzano, L., Minutolo, R., Cuomo, V., Guida, B., Andreucci, M., Rossi, G.

Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients.

Kidney Int. 58 (2000) 417-424

Moura, R., Tjwa, M., Vandervoort, P., Van Kerckhoven, S., Holvoet, P., Hoylaerts, M.F.

Thrombospondin-1 deficiency accelerates atherosclerotic plaque maturation in ApoE^{-/-} mice.

Circ Res. 103 (2008) 1181-1189

Moutachakir, M., Lamrani Hanchi, A., Baraou, A., Boukhira, A., Chellak, S.

Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein.

Ann Biol Clin (Paris). 75 (2017) 225-229

Organtransplantation, D.S. (2018)

Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018

(https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO_Jahresbericht_2018.pdf)

Stand: 13.10.2020

PHV-Der Dialysepartner, P.-H.G.S.

Peritonealdialyseverfahren

([https://www.phv-](https://www.phv-dialyse.de/nierenersatztherapie/dialyseverfahren/peritonealdialyse)

[dialyse.de/nierenersatztherapie/dialyseverfahren/peritonealdialyse](https://www.phv-dialyse.de/nierenersatztherapie/dialyseverfahren/peritonealdialyse))

Stand: 13.10.2020

Rao, A.M., Apoorva, R., Anand, U., Anand, C.V., Venu, G.

Effect of Hemodialysis on Plasma Myeloperoxidase Activity in End Stage Renal Disease Patients.

Indian J Clin Biochem. 27 (2012) 253-258

Reinbothe, S., Larsson, A.M., Vaapil, M., Wigerup, C., Sun, J., Jogi, A., Neumann, D., Ronnstrand, L., Pahlman, S.

EPO-independent functional EPO receptor in breast cancer enhances estrogen receptor activity and promotes cell proliferation.

Biochem Biophys Res Commun. 445 (2014) 163-169

Rutgers, A., Heeringa, P., Kooman, J.P., van der Sande, F.M., Cohen Travaert, J.W.

Peripheral blood myeloperoxidase activity increases during hemodialysis.

Kidney Int. 64 (2003) 760

Sarnak, M.J.

Cardiovascular complications in chronic kidney disease.

Am J Kidney Dis. 41 (2003) 11-17

Shlipak, M.G., Mattes, M.D., Peralta, C.A.

Update on cystatin C: incorporation into clinical practice.

Am J Kidney Dis. 62 (2013) 595-603

Singh, A.K., Szczech, L., Tang, K.L., Barnhart, H., Sapp, S., Wolfson, M., Reddan, D., Investigators, C.

Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease.

N Engl J Med. 355 (2006) 2085-2098

Solomon, S.D., Uno, H., Lewis, E.F., Eckardt, K.U., Lin, J., Burdmann, E.A., de Zeeuw, D., Ivanovich, P., Levey, A.S., Parfrey, P., Remuzzi, G., Singh, A.K., Toto, R., Huang, F., Rossert, J., McMurray, J.J., Pfeffer, M.A., Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy, I.

Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes.

N Engl J Med. 363 (2010) 1146-1155

Statistisches Bundesamt (2019)

Bevölkerung und Erwerbstätigkeit 2018

(https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/bevoelkerungsfortschreibung-2010130187004.pdf?__blob=publicationFile)

Stand: 15.10.2020

Stevens, L.A., Schmid, C.H., Greene, T., Li, L., Beck, G.J., Joffe, M.M., Froissart, M., Kusek, J.W., Zhang, Y.L., Coresh, J., Levey, A.S.

Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels.

Kidney Int. 75 (2009) 652-660

Stolic, R.V., Trajkovic, G.Z., Kostic, M., Stolic, D.Z., Miric, D.J., Kistic, B.M., Pajovic, S.D., Peric, V.M.

Predictive value of serum myeloperoxidase activity for thrombosis of arteriovenous fistulas.

Hemodial Int. 18 (2014) 680-685

Tattersall, J., Martin-Malo, A., Pedrini, L., Basci, A., Canaud, B., Fouque, D., Haage, P., Konner, K., Kooman, J., Pizzarelli, F., Tordoir, J., Vennegoor, M., Wanner, C., ter Wee, P., Vanholder, R.

EBPG guideline on dialysis strategies.

Nephrol Dial Transplant. 22 Suppl 2 (2007) ii5-21

Thaunat, O., Louedec, L., Graff-Dubois, S., Dai, J., Groyer, E., Yacoub-Youssef, H., Mandet, C., Bruneval, P., Kaveri, S., Caligiuri, G., Germain, S., Michel, J.B., Nicoletti, A.

Antiangiogenic treatment prevents adventitial constrictive remodeling in graft arteriosclerosis.

Transplantation. 85 (2008) 281-289

Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V. (2019)

Nieren, Nierenerkrankungen und Nierenpatienten

(<http://www.die-nephrologen.de/nieren-nierenerkrankungen-und-nierenpatienten.html>)

Stand: 15.10.2020

Vos, F.E., Schollum, J.B., Coulter, C.V., Doyle, T.C., Duffull, S.B., Walker, R.J.

Red blood cell survival in long-term dialysis patients.

Am J Kidney Dis. 58 (2011) 591-598

Walter, R., Mischak, H., Haller, H.

Haemodialysis, atherosclerosis and inflammation-identifying molecular mechanisms of chronic vascular disease in ESDR patients.

Nephrol Dial Transplant. 17 Suppl 3 (2002) 24-29

Watkins, P.C., Eddy, R., Hoffman, N., Stanislovitis, P., Beck, A.K., Galli, J., Vellucci, V., Gusella, J.F., Shows, T.B.

Regional assignment of the erythropoietin gene to human chromosome region 7pter----q22.

Cytogenet Cell Genet. 42 (1986) 214-218

Literaturverzeichnis

Wu, C.C., Chen, J.S., Wu, W.M., Liao, T.N., Chu, P., Lin, S.H., Chuang, C.H., Lin, Y.F.

Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes.

Nephrol Dial Transplant. 20 (2005) 1134-1139

9 Anhang

9.1 Tabellen

Tabelle 6: Charakterisierung des Studienkollektivs. Gezeigt werden Mittelwerte mit Standardabweichung oder Anteile in %

	Kein r-hu-EPO (n=20)	r-hu-EPO (n=47)	p-Wert
Alter (Jahre)	64 ±15	63 ±14	0,83
Geschlecht (% männlich)	15 (75%)	38 (81%)	0,59
Dialyseverfahren (HD/HF)			
HD	17 (85%)	40 (85%)	0,99
HF	3 (15%)	7 (15%)	
Dialysezeit (Stunden)	4,2 ±0,5	4,2 ±0,5	0,87
Zeit seit Beginn der Dialyse (Monate)	31,7±28,9 (1-72)	40,8±37,8 (1-180)	0,34
Antikoagulation während der Dialyse			
Heparin	9 (64%)	37 (79%)	0,27
Citrat	5 (36%)	10 (21%)	
Medikation			
ASS (%)	8 (40%)	26 (55%)	0,25
Clopidogrel (%)	3 (15%)	12 (26%)	0,34
Phenprocoumon (%)	4 (20%)	6 (13%)	0,45
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes mellitus (%)	5 (25%)	22 (47%)	0,10
Arterielle Hypertonie (%)	13 (65%)	37 (79%)	0,24
Nikotinabusus (%)	6 (30%)	13 (28%)	0,85
Hypercholesterinämie (%)	8 (40%)	16 (34%)	0,64
Blutbild			
Hämoglobin [g/dl]	11,9 ±1,8	11,0 ±1,9	0,07
Hämatokrit [%]	33,9±4,5	33,0 ±5,3	0,52
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	187,7 ±69,8	226,4 ±93,6	0,08
Leukozyten [10 ⁹ /l]	6,5 ±2,9	10,3 ±19,0	0,19

Tabelle 7: Ergebnisse der Serumkonzentrationsmessungen. Gezeigt werden Mittelwerte und Standardabweichungen.

+ EPO-Gruppe vor und nach HD

*Kontrollgruppe vor HD im Vergleich zur EPO-Gruppe vor HD

Kontrollgruppe nach HD im Vergleich zur EPO-Gruppe nach HD

	Kontrollgruppe		r-hu-EPO-Gruppe		p-Wert
	vor HD	nach HD	vor HD	nach HD	
hs-CRP [ng/ml]	18317,6±19702,6	17980,4±19872,5	25557,2±22405,8	25008,7±22344,8	0,86+ 0,21* 0,21#
PF-4 [ng/ml]	21,1±22,1	29,5±36,2	13,9±19,4	7,8±7,6	0,048+ 0,24* 0,02#
TSP-1 [ng/ml]	288,1±199,4	292,8±179,2	335,1±233,3	235,4±173,7	0,03+ 0,43* 0,26#
MPO [ng/ml]	41,9±16,9	71,6±59,0	52,9±37,8	97,2±62,3	0,0001+ 0,74* 0,14#

9.2 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Ilka Ott für die Überlassung dieses spannenden Themas sowie die Betreuung während der letzten Jahre.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium und die Anfertigung dieser Arbeit ermöglichten. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Ein großer Dank geht auch an meine Freunde, die mich stets motivierten und mir unterstützend zur Seite standen.