

Vergleich des prädiktiven Wertes zweier etablierter Risikoscores hinsichtlich der Gesamtmortalität beim Hämodialyse-Patienten

Kai Wilhelm Peter Koch-Sembdner

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christoph Schmaderer
2. Priv.-Doz. Dr. Tobias Koppara

Die Dissertation wurde am 15.06.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1 Physiologie und Aufgaben der Nieren.....	5
1.2 Chronische Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren	8
1.2.1 Dialyseverfahren	9
1.2.2 Entwicklung und Bedeutung.....	10
1.2.3 Darstellung der behandelten Dialyseverfahren	11
1.2.3.1 Hämodialyse	11
1.2.3.2 Hämofiltration.....	12
1.2.3.3 Hämodiafiltration	13
1.3 Übersterblichkeit von Dialysepatienten	15
1.4 Risikoscores	17
1.4.1 ARO-Score.....	18
1.4.2 LCI.....	18
1.5 Zielsetzung	19
2. Methodik	19
2.1 Kohortenselektion und Studiendesign.....	19
2.2 ARO-Score	20
2.3 LCI.....	22
2.4 Datenerhebung.....	23
2.4.1 Klinische Daten	23
2.4.2 Limitationen.....	24
2.5 Endpunkte	24
2.6 Statistische Analyse	24
2.7 Sensitivitätsanalyse.....	28
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Patientencharakteristik bei Studieneinschluss	29
3.2 Überlebensstatistik	35
3.2.1 Sowohl ARO als auch LCI sind signifikante univariate Prädiktoren der Mortalität im Kollektiv.....	36
3.2.2 Der Vergleich der Cox-Regressionen mit C-Statistiken führt zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen beiden Scores.....	39
3.2.2.1 Univariate Cox-Regressionen	39
3.2.2.2 Bivariate Cox-Regressionen	40
3.2.2.3 Multivariate Cox-Regressionen.....	41
3.3 Sensitivitätsanalyse.....	46

4.	Diskussion	51
4.1	Ergebnisse anderer Studien	52
4.2.	Bedeutung für die klinische Praxis	55
4.3	Limitationen	57
4.4	Ausblick	57
4.5	Conclusio.....	58
5.	Abkürzungsverzeichnis.....	59
6.	Literaturverzeichnis	62
7.	Abbildungsverzeichnis	69
8.	Tabellenverzeichnis	70
9.	Anhang	71
10.	Danksagung.....	74

Abstrakt

Hintergrund

Zur Einschätzung der Mortalität von Dialysepatienten existiert eine Vielzahl verschiedener Risikoscores. Jedoch ist bislang nicht hinreichend ermittelt, mit welchem Risikoscore die Mortalität am besten prognostiziert werden kann. Ziel dieser Arbeit ist es, den prädiktiven Wert der Scores ARO und LCI für die Gesamtmortalität von prävalenten Dialysepatienten miteinander zu vergleichen.

Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Teil des Patientenkollektives der ISAR-Studie verwendet. Für eine Kohorte von 475 Dialysepatienten wurden die Risikoscores ARO und LCI berechnet. Anhand von Kaplan-Meier-Kurven, Cox-Regressionen und C-Statistiken wurden die Scores miteinander verglichen.

Ergebnisse

Beide Scores blieben sowohl im univariaten als auch im multivariaten adjustierten Cox-Modell signifikante unabhängige Prädiktoren für die Mortalität. Der Vergleich der C-Statistiken ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Scores. Da dies eine Post-hoc-Analyse einer bestehenden Kohorte darstellt, bedürfen diese Ergebnisse einer Replikation in externen Kollektiven.

1. Einleitung

Zur Prognostizierung der Lebenserwartung wurden zahlreiche Risiko-Scores entwickelt, von denen sich jedoch keiner im klinischen Alltag durchgesetzt hat. Dies gilt auch für die beiden in dieser Arbeit untersuchten Scores, die bereits in zahlreichen Arbeiten ihren wissenschaftlich Wert gezeigt haben (Liu *et al.*, 2010; Kan *et al.*, 2013; Cheung *et al.*, 2014; Floege *et al.*, 2015; Ramspek *et al.*, 2017; Ma *et al.*, 2018)

Nachstehend werden zunächst Aufbau und Aufgaben der Nieren sowie die Niereninsuffizienz beschrieben. Es folgen ein Überblick über die Nierenersatzverfahren und eine Charakterisierung der Dialysepatienten. Danach werden die beiden untersuchten Risikoscores vorgestellt. Die Einleitung schließt mit der konkreten Zielsetzung dieser Arbeit.

1.1 Physiologie und Aufgaben der Nieren

Die paarig angelegten Nieren liegen retroperitoneal und haben beim Erwachsenen einen Längsdurchmesser von etwa 12 cm. Durch beide Nieren fließen pro Minute ca. 1200 ml Blut, in etwa 20% des Herz-Zeit-Volumens. Makroskopisch gliedert sich die Niere von außen nach innen in Nierenrinde, -mark und -becken. Mikroskopisch enthält jede Niere mehr als eine Million Nephrone (Silbernagl, 2014). Das Nephron ist die zentrale Funktionseinheit der Niere. Es setzt sich aus dem Glomerulum mit Bowman-Kapselraum und dem nachgeschalteten Tubulussystem zusammen (Kassumeh and Reindl-Schwaighofer, 2017). Abb. 1 bietet einen Überblick über den mikroskopischen Aufbau der Niere.

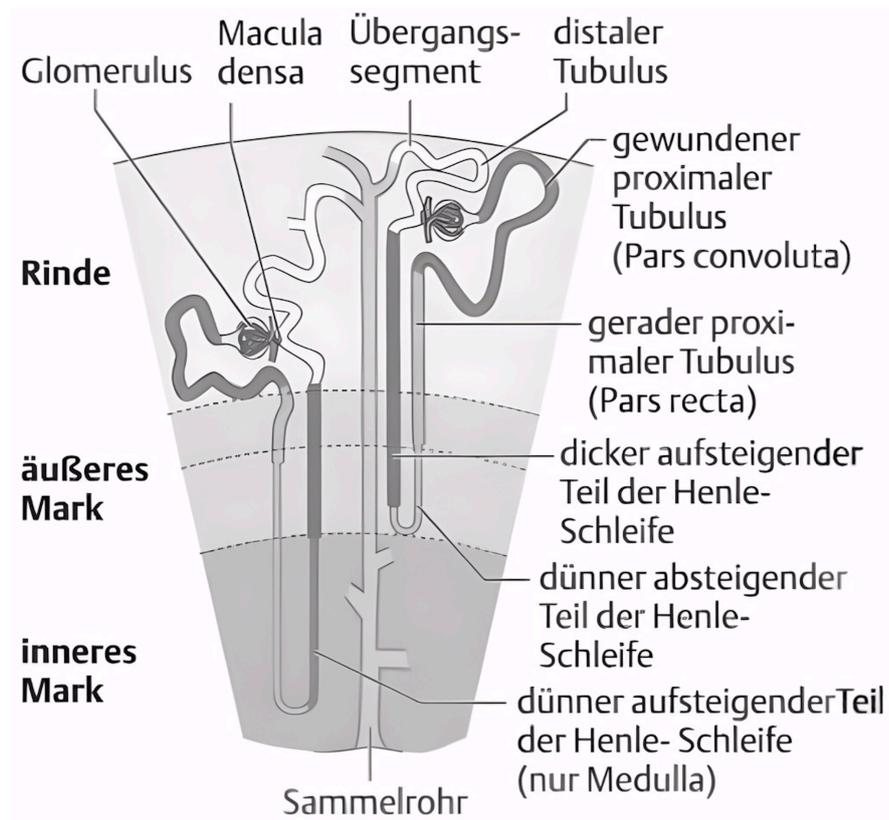


Abbildung 1 Tubulussystem der Niere

(Arastéh, 2009)

Aus den Kapillarschlingen des Glomerulus wird als Ultrafiltrat des Blutes der sogenannte Primärharn in das Tubulussystem abgegeben, das sich aus dem proximalen Konvolut, der Henle-Schleife, dem distalen Konvolut und dem Sammelrohr zusammensetzt (Krautzig, 2013). Im Tubulussystem wird der Primärharn durch Wiederaufnahme von Elektrolyten und Wasser auf ca. 1% seines Volumens (Endharn) reduziert. Pro Tag werden ca. 180 Liter Primärharn filtriert. Die Menge an gefiltertem Primärharn pro Zeiteinheit wird als Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezeichnet. Mit dem Endharn werden über das Nierenbecken und die Harnleiter harnpflichtige Substanzen in die Harnblase transportiert und ausgeschieden (Schünke *et al.*, 2012). Harnpflichtige Substanzen werden von der European Union Toxin Working Group (EUTox) in drei Gruppen unterteilt: kleine lösliche Substanzen mit einer Molekülmasse < 500 Dalton (Da), protein-gebundene urämische Toxine (protein-bound uremic toxins, PBUTs) und Mittelmoleküle (Molekülmasse > 500 Da) (Vanholder *et al.*, 2003). Kleine lösliche harnpflichtige Substanzen sind u.a. Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin. Zu den PBUTs gehören u.a. Indoxylsulfate und p-Cresylsulfate (van Gelder *et al.*, 2020).

Zu den Mittelmolekülen zählen u.a. β_2 -Mikroglobulin, Interleukin 6 (IL-6), atriales natriuretisches Peptid (ANP), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Parathormon, Cystatin C und delta-sleep-inducing peptide.

Weitere Aufgaben der Nieren sind die Regulierung des Blutdrucks und des Volumen-, Säure-Basen- sowie Elektrolythaushaltes, die Steuerung des Kalzium-Phosphat-Haushaltes und die Produktion und Sezernierung verschiedener Hormone (Brauer, 2002; Klingele, 2017). Die endokrine Funktion der Nieren beinhaltet die Produktion bzw. Aktivierung von Renin, Erythropoetin, Vitamin D₃ und Prostaglandinen (Breuch and Müller, 2019). Renin ist eine Protease, die am Anfang einer Enzymkaskade, des sogenannten (sog.) Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS), steht, die eine Steigerung des Blutdrucks bewirkt. Renin spaltet Angiotensinogen zu Angiotensin I. Dieses wiederum wird vom Angiotensin-konvertierenden Enzym (ACE) zu Angiotensin II umgewandelt, das u.a. eine Vasokonstriktion, die Freisetzung von antidiuretischem Hormon (ADH), eine gesteigerte Natriumresorption im proximalen Tubulus und eine Stimulation der Aldosteronsynthese in der Nebennierenrinde bewirkt (Patel *et al.*, 2017). Dieses wiederum stimuliert über einen intrazellulären Mineralkortikoidrezeptor der Tubulus- und Sammelrohrzellen die Expression luminaler Natrium- und Kaliumkanäle und basolateraler Natrium-Kalium-ATPasen. Dadurch wird vermehrt Natrium rückresorbiert, dem aufgrund des osmotischen Effekts auch Wasser nachfolgt. Kalium hingegen wird vermehrt ausgeschieden (Booth, Johnson and Stockand, 2002).

Sinkt die Sauerstoffsättigung des Blutes, wird in den Nieren vermehrt Erythropoetin freigesetzt, welches im Knochenmark die Bildung roter Blutkörperchen anregt.

Das entweder mit der Nahrung aufgenommene oder in der Haut synthetisierte Vitamin D wird nach hepatischer Hydroxylierung in der Niere in seine aktive Form Vitamin D₃ umgewandelt. Vitamin D₃ steigert die Aufnahme von Kalzium im Darm und senkt die Kalziumausscheidung über die Nieren und die Kalziummobilisierung aus den Knochen. Bei niedrigem Vitamin-D₃-Spiegel wird über eine gesteigerte Expression des fibroblast growth factor 23 (FGF-23) und des zugehörigen Koenzym Klotho die Reabsorption von Kalzium verringert und die Ausscheidung von Phosphat gesteigert (Imel *et al.*, 2019). So spielt Vitamin D₃ eine entscheidende Rolle im Knochenstoffwechsel und im Kalzium-Phosphat-Haushalt. Durch die Fähigkeit Protonen, insbesondere Wasserstoffionen (H⁺), auszuscheiden sowie durch die

Produktion, Filtration und Reabsorption von Bikarbonat sind die Nieren essentiell für die Regulation des Säure-Basenhaushalts (z.B. Elimination saurer Valenzen aus der Nahrung) und damit für die Aufrechterhaltung der Homöostase unerlässlich (Beaume *et al.*, 2018).

1.2 Chronische Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren

Chronische Niereninsuffizienz ist definiert als Abnormität der Nierenfunktion, die länger als drei Monate vorliegt und die Gesundheit beeinflusst (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2013). Stoffwechselabbauprodukte, Elektrolyte und Wasser können nicht mehr adäquat ausgeschieden und / oder verschiedene Hormone nicht mehr hinreichend synthetisiert und sezerniert werden. In der Folge kann es u.a. zu Ödemen, renaler Hypertonie, renaler Anämie, renaler Osteopathie, Schwankungen im Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt und zur Anreicherung urämischer Toxine kommen (Kuhlmann *et al.*, 2008).

In Deutschland litten im Jahr 2011 ca. 2 Millionen Menschen an chronischer Niereninsuffizienz (Girndt *et al.*, 2016). In den USA waren im Zeitraum von 2013 bis 2016 sogar 14,8% der erwachsenen Bevölkerung chronisch niereninsuffizient (USRDS, 2018), das sind mehr als 38 Millionen Menschen. Die Therapiekosten für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz betrugen im Jahr 2015 in den USA 34 Milliarden US-Dollar (Kumbar and Yee, 2019). Die beiden Hauptursachen für die hohe Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz sind Diabetes mellitus und Bluthochdruck (Jha *et al.*, 2013). Eine Diabeteserkrankung liegt 30-50% aller Fälle von chronischer Niereninsuffizienz weltweit zugrunde. Weitere Ursachen für eine chronische Niereninsuffizienz sind u.a. Glomerulonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen und tubulo-interstitielle Nierenerkrankungen. Vielen chronischen Nierenerkrankungen ist gemein, dass sie in eine renale interstitielle Fibrose mit Glomerulosklerose und tubulärer Atrophie münden. Die Glomerulosklerose ist bedingt durch Beschädigung und Dysfunktion des Endothels, Proliferation von Mesangium- und glatten Muskelzellen und Destruktion von Podozyten. Risikofaktoren für eine progressive Glomerulosklerose sind neben Diabetes mellitus und Bluthochdruck insbesondere Dyslipidämien und Rauchen (Webster *et al.*, 2017).

Die chronische Niereninsuffizienz wird anhand der CGA-Klassifikation in verschiedene Stadien eingeteilt. Dabei werden die zugrundeliegende Erkrankung (Causa), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die Albuminurie berücksichtigt. Die GFR wird in

fünf Stadien (G1 bis G5), die Albuminurie in drei Stadien (A1 bis A3) untergliedert. Je höher die jeweiligen Stadien, desto wahrscheinlicher ist das Voranschreiten der Erkrankung (siehe Abbildung 2). Der Krankheitsverlauf kann in eine terminale Niereninsuffizienz münden, die unbehandelt zum Tode führt (Krautzig, 2013).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30mg/g <3mg/mmol	Moderately increased 30-300mg/g 3-30mg/mmol	Severely increased >300mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1,73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

	Low risk
	Moderately increased risk
	High risk
	Very high risk

Abbildung 2 Klassifizierung der Chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO

(Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2013)

1.2.1 Dialyseverfahren

Nach komplettem Ausfall der Nierenfunktion tritt ohne Nierenersatztherapie nach 1 – 4 Wochen der Tod ein (Kuhlmann *et al.*, 2008). Es existieren verschiedene Verfahren, einen Ausfall der Nierenfunktion zumindest teilweise zu kompensieren. Neben der Möglichkeit, die insuffiziente Niere im Rahmen einer Nierentransplantation (NTX) durch eine gesunde Spenderniere zu ersetzen, gibt es unterschiedliche Dialyseverfahren, deren Entwicklung und Bedeutung zunächst beschrieben wird.

1.2.2 Entwicklung und Bedeutung

Die erste Hämodialyse am Menschen gelang Georg Haas 1924 in Gießen (Alexander and Sander, 2013). Erste fachgerechte Dialysegeräte gibt es seit Mitte der 1940er Jahre (Kolff, 1965). Seit den Anfängen der Dialysetherapie sind die Verfahren immer sicherer und einem breiteren Patientenspektrum zugänglich geworden (Daugirdas *et al.*, 2015). In Deutschland waren 2011 ca. 80.000 Menschen dialysepflichtig (Girndt *et al.*, 2016).

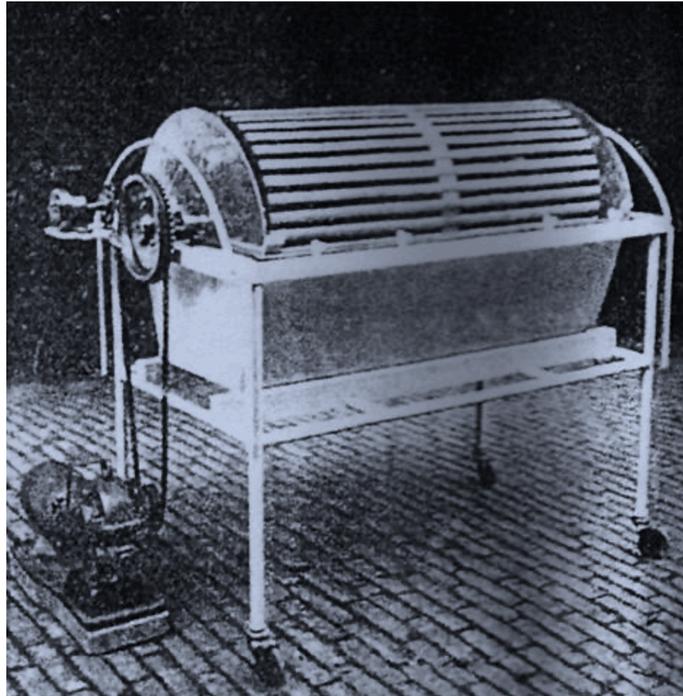


Abbildung 3, "Trommelniere" von Kolff ca. 1945 (Sieberth, 2000)

Seit Einführung der Nierenersatztherapie nimmt die Anzahl an Patienten mit chronischer Dialysepflicht stetig zu (Liyanage *et al.*, 2015). Dabei steigt nicht nur die Prävalenz der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Es ändert sich auch das therapiebedürftige Patientengut (O'Connor and Corcoran, 2012). Heutzutage sind die Patienten im Durchschnitt wesentlich älter als zur Zeit der Einführung der Nierenersatztherapie. Zudem stellen Erkrankungen, die früher zu den Ausschlusskriterien zählten, wie z.B. Diabetes mellitus, mittlerweile wichtige Indikationen zur Dialysetherapie dar (O'Connor and Corcoran, 2012). Trotz Etablierung von Qualitätsstandards für die Hämodialyse und trotz Verbesserung von Dialysemethoden und -technik (Daugirdas *et al.*, 2015; Saran *et al.*, 2020) bleibt die Sterblichkeitsrate von Dialysepatienten weiterhin hoch.

1.2.3 Darstellung der behandelten Dialyseverfahren

Als Dialyse wird ein Vorgang bezeichnet, durch den Urämietoxine, wasserlösliche Substanzen und / oder Wasser über eine semipermeable Membran aus dem Körper entfernt werden. Gleichzeitig erfolgt die Regulation des Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushaltes (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Verband Deutscher Nierenzentren e.V., Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, 2016).

Indikationen für eine Dialysebehandlung sind das Vorliegen urämischer Symptome, eine nicht auf konservative Maßnahmen ansprechende Hyperkaliämie, anhaltender extrazellulärer Flüssigkeitsüberschuss trotz diuretischer Therapie und eine therapierefraktäre Azidose (Kasper *et al.*, 2016).

Die vier Hauptmodalitäten der Dialyse sind Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration und Peritonealdialyse. Da diese Arbeit thematisch auf Hämodialysepatienten begrenzt ist, wird auf die Peritonealdialyse nicht eingegangen.

1.2.3.1 Hämodialyse

Die Hämodialyse (HD) ist das in Deutschland am häufigsten angewandte Nierenersatzverfahren (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Dabei wird das Blut des Patienten über einen Gefäßzugang in einen extrakorporalen Kreislauf gepumpt und in einem Dialysator an der in die entgegengesetzte Richtung fließende Dialyseflüssigkeit vorbeigeführt. Durch das Gegenstromprinzip besteht über die gesamte Austauschfläche ein Konzentrationsgefälle. Das Dialysat entspricht in der Elektrolytzusammensetzung in etwa dem körpereigenen Serum. Da die diffusive Clearance mit steigender Molekülmasse rapide sinkt, wird das Blut bei der HD vorwiegend von kleinmolekularen, nicht proteingebundenen Substanzen wie Elektrolyten, H⁺-Ionen, Harnstoff, Kreatinin, Glukose und Aminosäuren gereinigt (Himmelfarb and Ikizler, 2010; Tandukar and Palevsky, 2019). Da bei der HD das Blut über ein extrakorporales System gereinigt wird, ist eine Antikoagulation mit Heparin, Citrat oder niedermolekularen Heparinen unumgänglich (Krautzig, 2013).

Um einen leicht und dauerhaft punktierbaren Gefäßzugang zu etablieren, wird Patienten, die eine chronisch-intermittierende Dialysebehandlung beginnen, nach Möglichkeit eine arteriovenöse Fistel (z.B. Cimino-Brescia-Shunt zwischen Arteria radialis und einer Unterarmvene) angelegt (Hepp and Koch, 2017). Die Dauer der Fistelausreifung beträgt ungefähr 6 Wochen (Geberth and Nowack, 2011). Alternativen

bieten das Interponieren von Kunststoffloops zwischen Arterie und Vene oder zwischen zwei Arterien oder das Legen permanenter Vorhof- oder Femoralkatheter. Bei letzteren Zugangsoptionen ist eine imminente, wenn auch zeitlich begrenzte Benutzung möglich (Feehally, 2019).

Die Heimdialyse wird in der Regel dreimal pro Woche durchgeführt, ist also diskontinuierlich gegenüber der dauerhaften Tätigkeit einer Niere.

In Abbildung 4 werden Blut- und Dialysatfluss bei der Hämodialyse schematisch dargestellt.

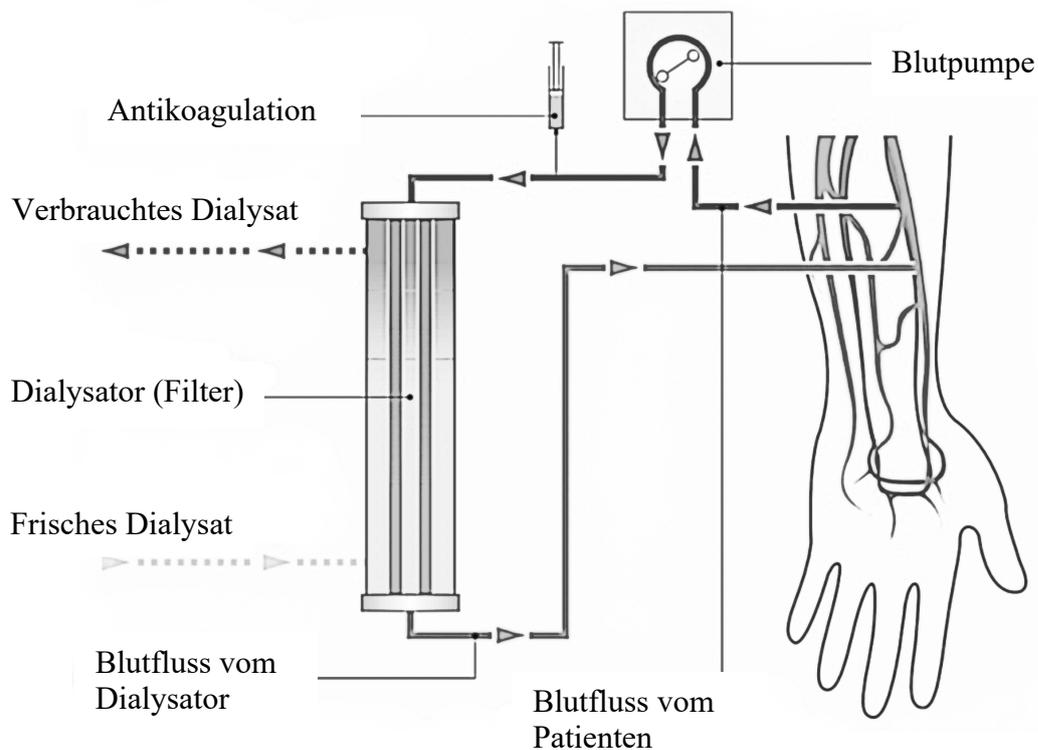


Abbildung 4 Blut- und Dialysatfluss bei der Hämodialyse, modifiziert nach (Finkler, 2016)

1.2.3.2 Hämofiltration

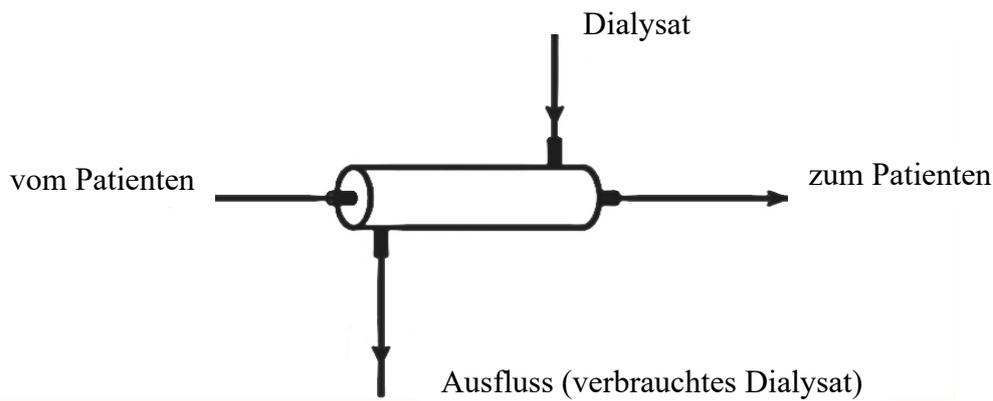
Das der Hämofiltration (HF) zugrundeliegende Prinzip ist die Konvektion (Felten *et al.*, 1999). Es kommt kein Dialysat zur Anwendung. Stattdessen werden Flüssigkeit und harnpflichtige Stoffe durch positiven hydrostatischen Druck aus dem Blut gefiltert. Substanzen, die den Filter passieren können, werden durch den Wasserfluss

mitgezogen („solvent drag“). Es wird also gleichsam ein Glomerulus imitiert. Da jedoch Wasser und Elektrolyte nicht wie im Nephron reabsorbiert werden, müssen das dem Körper entzogene Wasser und die Elektrolyte durch eine sterile Elektrolytlösung ersetzt werden. Die HF bewirkt eine bessere Clearance von Mittelmolekülen als die HD (Monard, Rimmelé and Ronco, 2019). Die Clearance kleiner Moleküle ist hingegen bei der HF eingeschränkt, da die Reinigung durch Konvektion stattfindet und deshalb die Ultrafiltrationsrate nicht übersteigen kann (Canaud et al., 2018). Die HF belastet den Patientenkreislauf in geringerem Maß als die HD und eignet sich daher insbesondere für die Therapie von Intensivpatienten und zur Behandlung des akuten Nierenversagens (Breuch and Servos, 2010). Da es sich bei der HF um ein kontinuierliches Verfahren handelt, kommt sie bei der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz nicht isoliert zur Anwendung.

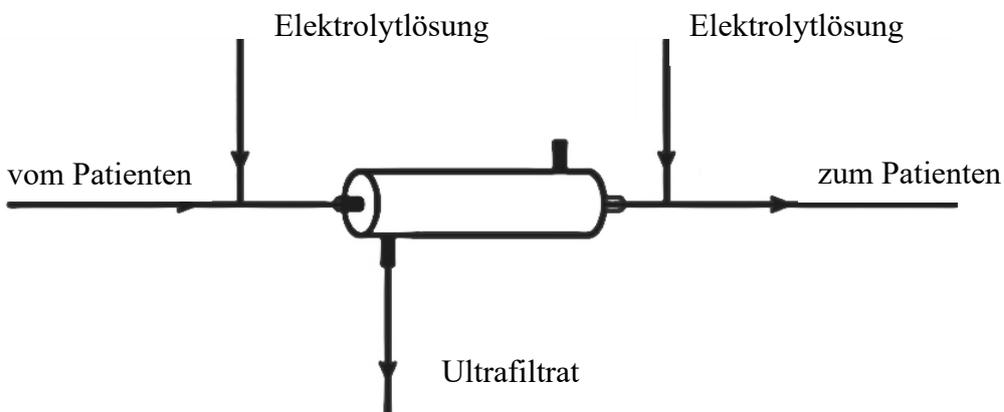
1.2.3.3 Hämodiafiltration

Die Hämodiafiltration (HDF) ist eine Kombination aus HD und HF, die in den 1980er Jahren entwickelt wurde, um die jeweiligen Limitationen der beiden Verfahren zu kompensieren (Tattersall *et al.*, 2013). Der Stofftransport findet sowohl durch Diffusion als auch durch Konvektion statt (Ward *et al.*, 2018). Die HDF bietet eine bessere Mittelmolekül-Clearance als die HD und eine bessere Reinigung von kleinen Molekülen als die HF. So bewirkt die HDF z.B. eine um 30%-40% effektivere Clearance von β 2-Mikroglobulin als die HD (Ward et al., 2000). Da die HDF also insoweit die Vorzüge von HD und HF in sich vereint, liegt der Gedanke nahe, dass die Mortalitätsrate bei Anwendung der HDF niedriger liegen müsste als bei der HD. Darauf deuteten auch die Ergebnisse der Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study hin (DOPPS) (Canaud et al., 2006). Allerdings zeigten die Ergebnisse mehrerer jüngerer Studien, darunter die der CONTRAST-, der Turkish-OL-HDF- und der FRENCHY-Studie, keine geringere Mortalitätsrate von HDF- gegenüber HD-Patienten (Grooteman *et al.*, 2012; Ok *et al.*, 2013; Morena *et al.*, 2017). Einen Nachteil der HDF im Vergleich mit der HD stellen die höheren technischen Anforderungen dar, die u.a. durch die zusätzliche Bereitstellung der sterilen Elektrolytlösung bedingt sind (Blankestijn, Grooteman and Nube, 2017). Eine schematische Darstellung der verschiedenen Dialysemodalitäten findet sich in Abb. 5.

a Hämodialyse



b Hämofiltration



c Hämodiafiltration

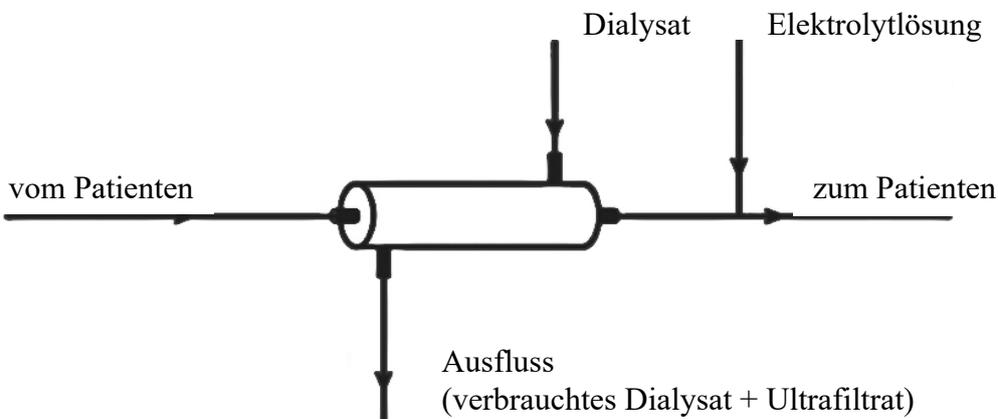


Abbildung 5 Schematische Darstellung der verschiedenen Dialysemodalitäten Der Blutfluss durch den Filter ist von links nach rechts dargestellt. (Modifiziert nach Tandukar and Palevsky, 2019)

a Hämodialyse Das Dialysat fließt im Gegenstrom, durch die Filtermembran getrennt, am Blut vorbei. Der Ausfluss besteht aus dem verbrauchten Dialysat.

b Hämofiltration Ein Ultrafiltrat wird über die Filtermembran hergestellt, das fehlende Plasmavolumen wird vor und/oder nach dem Filter durch eine Elektrolytlösung ersetzt.

c Hämodiafiltration Wie bei der Dialyse wird Dialysat im Gegenstrom am Blut vorbeigeführt. Der Ausfluss besteht aus Dialysat und Ultrafiltrat. Analog zur Hämofiltration wird das fehlende Plasmavolumen durch eine Elektrolytlösung ersetzt.

1.3 Übersterblichkeit von Dialysepatienten

Die Mortalität von Dialysepatienten ist signifikant höher als die der Allgemeinbevölkerung. Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten ist die Gesamtmortalität von Dialysepatienten mit ca. 220 Todesfällen pro 1000 Patientenjahren mehr als achtmal so hoch wie die der Allgemeinbevölkerung (Camins, 2013). Die Haupttodesursache von Dialysepatienten sind kardiovaskuläre Erkrankungen, für deren Entwicklung vaskuläre Kalzifikation ein wichtiger Risikofaktor ist (Mizobuchi, Towler and Slatopolsky, 2009; Verbeke *et al.*, 2011). Das Kalzifikationsrisiko korreliert mit dem zunehmenden Verlust der Nierenfunktionen (Temmar *et al.*, 2010), der u.a. Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, Vitamin-D-Mangel und Hyperparathyreoidismus nach sich zieht (Young *et al.*, 2005). Zur Kalzifikation kann es im Rahmen einer Atherosklerose in der Tunica intima der Gefäßwand oder im Rahmen der Mönckeberg-Mediasklerose in der Tunica media kommen. Besonders die Mönckeberg-Mediasklerose ist assoziiert mit Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz (Lanzer *et al.*, 2014). Die Kalzifizierung, die lange als passiver Prozess im Sinne von Ablagerungen durch erhöhte Kalzium- und Phosphatspiegel angesehen wurde, ist jüngeren Forschungsergebnissen zufolge vielmehr ein aktiver Prozess, der der Osteogenese ähnelt (Tyson *et al.*, 2003). Unter dem Einfluss von Diabetes, Dyslipidämie, Urämie und Hyperphosphatämie bilden sich dabei in der Gefäßwand osteoblastenähnliche Zellen. Außerdem werden durch Urämie und Hyperphosphatämie Stoffwechselprozesse in den glatten Muskelzellen der Gefäßwände inhibiert, die unter physiologischen Bedingungen der Kalzifizierung entgegenwirken (Reynolds *et al.*, 2004). Insgesamt kommt es durch die chronische Niereninsuffizienz sowohl zu einer Zunahme kalzifizierender Vorgänge als auch zu einem Wegfall protektiver Mechanismen (Mizobuchi, Towler and Slatopolsky, 2009). Zudem begünstigen Kalziumphosphatkristalle nicht nur die osteochondrogene Ausdifferenzierung glatter Muskelzellen, sondern lösen auch inflammatorische Prozesse aus, die in einem Circulus vitiosus wiederum die Kalzifikation begünstigen (Viegas *et al.*, 2019). Die hämodynamischen Folgen der vaskulären Kalzifikation sind u.a. Verlust der arteriellen Elastizität, erhöhte Pulswellengeschwindigkeit, linksventrikuläre Hypertrophie, verringerte Koronarperfusion und Myokardischämie (London *et al.*, 2003). Diese Veränderungen sind der Hauptgrund für die Mortalität der überwiegenden Mehrheit chronisch niereninsuffizienter Patienten (Mizobuchi, Towler and Slatopolsky, 2009).

Infektionen sind die zweithäufigste Todesursache von HD-Patienten (Camins, 2013). Gründe für deren erhöhte Infektionsanfälligkeit sind die häufig zahlreichen Begleiterkrankungen, durch Urämie verursachte Dysfunktionen des Immunsystems sowie die wiederholte Verletzung der Barrierefunktion der Haut und die Einführung von Fremdkörpern in den Blutkreislauf durch den Dialysezugang (Thomson *et al.*, 2007; Skov Dalgaard *et al.*, 2015; Nelveg-Kristensen, Laier and Heaf, 2018). Unter den verschiedenen Dialysezugängen bergen Katheter das höchste und arteriovenöse Fisteln das geringste Infektionsrisiko. Das von Kunststoffshunts liegt im mittleren Bereich (Kumbar and Yee, 2019). Entwickeln Dialysepatienten eine Sepsis, bedeutet dies für sie ein relatives Sterberisiko von 2,8. Das relative Risiko, infolge der Sepsis einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden beträgt 4,1 (Thomson *et al.*, 2007).

Trotz inzwischen hochentwickelter Verfahren kann die Dialyse die Nierenfunktionen nicht vollständig ersetzen. Einschränkungen der Dialyseverfahren sind im Vergleich zu einer gesunden Niere insbesondere das Fehlen der endokrinologischen Funktion, die geringere Mittelmolekül-Clearance und die zeitliche Diskontinuität des Verfahrens. Diese Einschränkungen spiegeln sich auch im Vergleich der Gesamtmortalität von HD-Patienten und NTX-Patienten wider (siehe Abb. 6).

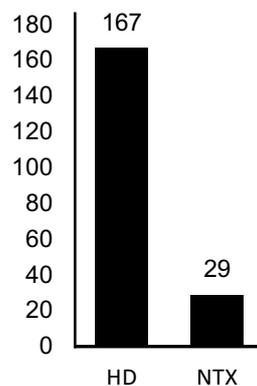


Abbildung 6 Vergleich der Mortalitätsraten von HD- und NTX-Patienten (pro 1000 Personenjahre)

HD = Hämodialyse, NTX = Nierentransplantation; die Daten entstammen dem Annual Report des USRDS aus dem Jahr 2019 (Saran *et al.*, 2020)

Durch die zeitliche Diskontinuität der Dialysebehandlung kommt es zu starken Schwankungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie bei der Menge harnpflichtiger Substanzen im Blut. Diese Schwankungen erhöhen das Risiko eines plötzlichen Herztodes, der in den USA 29% der Todesfälle von HD-Patienten ausmacht (Rhee, Chou and Kalantar-Zadeh, 2018).

Es sind zahlreiche Prädiktoren für die Gesamtmortalität von HD-Patienten bekannt. Dazu zählen zunehmendes Alter, ein verringerter Body Mass Index (BMI), Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Nikotinabusus sowie erhöhte Werte von C-reaktivem Protein (CRP), Ferritin, Adiponektin, Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), Troponin T (TnT) und Brain Natriuretic Peptide (BNP) und verringerte Werte von Hämoglobin (Hb), Albumin, Eisen und Apolipoprotein A2 und A3 (Ma and Zhao, 2017; Li *et al.*, 2018). Daneben haben auch Dialyse-assoziierte Faktoren einen Einfluss auf das Überleben: Eine wichtige Rolle spielt die angewendete Dialyседosis und damit die Dialyseeffektivität, die mithilfe des Kt/V (K = Harnstoffclearance des Dialysators [ml/min], t = effektive Dialysezeit [min], V = Harnstoffverteilungsvolumen im Körper [ml]) bestimmt wird. Eine zu geringe Kt/V ist mit einer höheren Mortalität verbunden, eine sehr hohe Dialyседosis ergibt jedoch keinen Überlebensvorteil (Held *et al.*, 1996; Eknoyan *et al.*, 2002). Zudem haben Anzahl, Art und Ausprägung verschiedener Komorbiditäten starken Einfluss auf die Gesamtmortalität und sind daher bei der Abschätzung der individuellen Mortalität von erheblicher Bedeutung (Gomez *et al.*, 2015).

1.4 Risikoscores

Ein Risikoscore ist eine Methode zur Abschätzung eines Risikos in Abhängigkeit verschiedener Prädiktoren, sog. Risikostratifizierung. Üblicherweise werden den einzelnen Prädiktoren je nach Ausprägung unterschiedliche Punktwerte zugeordnet, deren Summe den jeweiligen Score ergibt. Mit steigendem Score-Ergebnis steigt auch das jeweilige Risiko. Die in dieser Arbeit behandelten Scores dienen zur Abschätzung des Sterberisikos und können beispielsweise bei Therapieentscheidungen, insbesondere im Rahmen des Shared Decision-Making, ein wichtiges Kriterium sein. So wird auch in der Guideline der Renal Physicians Association (RPA) "Shared Decision-Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis" empfohlen, das Sterberisiko von Dialysepatienten u.a. durch die Anwendung eines Risikoscores abzuschätzen (Renal Physicians Association, 2010). In Studien können

Risikoscores dazu dienen, nach dem Baseline-Mortalitätsrisiko adjustieren und die jeweilige Kohorte in spezifische Risikogruppen unterteilen zu können (Geddes *et al.*, 2006). Die in den Scores berücksichtigten Prädiktoren sind verschiedene klinische und/oder labormedizinische Parameter. Zur Abschätzung der Mortalität von Dialysepatienten existiert eine Vielzahl an Risikoscores (Anderson *et al.*, 2019). Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die Analyse der nachstehenden beiden Risikoscores.

1.4.1 ARO-Score

ARO steht für **A**nalyzing data, **R**ecognizing excellence and **O**ptimizing outcome, die Bezeichnung für ein 11.508 Patienten umfassendes europäisches Studienkollektiv, das zwischen 2007 und 2009 rekrutiert wurde. Floege *et al.* konzipierten 2015 anhand der Daten dieses Kollektivs einen Risikoscore, der in Anlehnung an die Bezeichnung dieses Kollektivs im Folgenden – ebenso wie in Teilen der Literatur – ARO-Score genannt wird. Die von Floege *et al.* 2015 verwendete Datenbank war bereits die zweite, die mit ARO bezeichnet wurde, und wird deshalb in der englischsprachigen Literatur mit AROii abgekürzt. Es erfolgte eine externe Validierung anhand der DOPPS-Kohorte. Die AROii-Kohorte bestand aus überwiegend inzidenten HD-Patienten, die DOPPS-Kohorte hingegen überwiegend aus prävalenten Dialysepatienten. Steenkamp und Caskey schlagen daher vor, dass der ARO-Score insbesondere auf prävalente HD-Patienten übertragbar ist (Steenkamp and Caskey, 2015).

Der ARO-Score setzt sich aus verschiedenen anamnestischen und labormedizinischen Parametern sowie spezifischen Begleiterkrankungen zusammen (Floege *et al.*, 2015). Im Jahr 2016 entwickelten Anker *et al.* ebenfalls aus der AROii-Kohorte einen Risikoscore für Dialysepatienten. Dieser Score wurde zur Abschätzung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos entwickelt (Anker *et al.*, 2016). Die in dieser Arbeit untersuchten Scores beziehen sich hingegen auf die Gesamtmortalität.

1.4.2 LCI

Der Liu Comorbidity Index (LCI) ist eine für dialysepflichtige Patienten adaptierte Variante des Charlson Comorbidity Index (CCI). Der originale CCI beinhaltet 19 Komorbiditäten, denen eine Wichtung von 1, 2, 3 oder 6 Punkten zugeordnet wird (Charlson *et al.*, 1987). Der CCI wurde 1984 anhand einer allgemeinen Kohorte von Patienten des Cornell Medical Centers in New York (n = 604) entwickelt und später an 685 Brustkrebspatientinnen validiert. Der CCI ist der insgesamt am häufigsten

verwendete Komorbiditätsindex (Quan et al., 2011; Brusselaers and Lagergren, 2017). Da er jedoch für ein allgemeines Patientengut und nicht speziell für HD-Patienten konzipiert wurde, entwickelten Liu et al. auf der Grundlage des CCI den LCI, der für HD-Patienten bessere Ergebnisse lieferte (Liu et al., 2010). Wie der CCI setzt sich auch der LCI aus der Summe von Risikopunkten zusammen, die jeweils einer Begleiterkrankung zugeordnet sind. In den LCI fließen 11 Begleiterkrankungen ein. In der Literatur finden sich unterschiedliche Bezeichnungen für den LCI. So wird er von anderen Autoren new Comorbidity Index – Liu (nCI-Liu) (Anderson et al., 2019) oder adapted Charlson Comorbidity Index (aCCI) (Lorenz et al., 2018) genannt. In dieser Arbeit wird ausschließlich der Terminus LCI verwendet.

1.5 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die beiden Risikoscores ARO und LCI anhand des Kollektivs der ISAR-Studie zu validieren und deren prädiktive Wertigkeit hinsichtlich der Gesamtmortalität miteinander zu vergleichen. Dadurch soll – angesichts der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Risikoscores – ein Beitrag zur Entscheidungsfindung geleistet werden, welcher Score für die Anwendung in der klinischen Praxis empfohlen werden sollte.

2. Methodik

Im Rahmen der Methodik wird das Studiendesign beschrieben, sodann die Vorgehensweise bei der Anwendung von ARO- und LCI-Score. Es schließt sich die Darstellung der Datenerhebung mit den Endpunkten und der Vorgehensweise bei der statistischen Analyse an.

2.1 Kohortenselektion und Studiendesign

Die Studienpopulation dieser Arbeit besteht aus Patienten der ISAR-Studie („Risk StratificAtion in end- stage-Renal-disease – the ISAR-Study“, prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie). Ziel der ISAR-Studie war die Verbesserung der Risikostratifizierung von terminal niereninsuffizienten Dialysepatienten. Im Zeitraum 2010 bis 2013 wurden 519 Hämodialysepatienten aus 17 Dialysezentren in München und Umgebung in die ISAR-Studie aufgenommen. Die Studie wurde von den Ethikkomitees des Klinikums rechts der Isar (TU München) und der Bayerischen Landesärztekammer genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Auf ClinicalTrials.gov wurde die ISAR-Studie unter der NCT-Nummer

NCT01152892 registriert. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren und eine terminale Niereninsuffizienz mit einer Hämodialysebehandlung seit mehr als drei Monaten. Ausschlusskriterien waren maligne Vorerkrankungen mit einer Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren, signifikante Infektionen, Schwangerschaft und das Fehlen der schriftlichen Einverständniserklärung. Für 44 der 519 eingeschlossenen Patienten konnten keine Serumproben gewonnen werden. Wegen des Fehlens einzelner Daten wurde die vorliegende Studie als Post-hoc-Analyse an 475 stabilen chronischen HD-Patienten durchgeführt.

2.2 ARO-Score

Floege et al. konzipierten 2015 einen Risikoscore, der sich aus verschiedenen anamnestischen und labormedizinischen Parametern sowie spezifischen Begleiterkrankungen zusammensetzt. Den einzelnen Parametern wurden Punktwerte zwischen -5 und +6 zugeordnet. Zur Berechnung des ARO-Scores wurden die von Floege et al. ermittelten Parameter und Wichtungen verwendet. Die 13 einfließenden Parameter sind Alter, Raucherstatus, BMI, Vorliegen kardiovaskulärer Vorerkrankungen, Vorliegen einer Krebserkrankung, Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung, Art des Gefäßzugangs, Blutfluss, Hb, Ferritin, CRP, Albumin im Serum und Kreatinin.

Floege et al. fassen Score-Ergebnisse von <5, 5 bis 9 und >9 Punkten zu den Gruppen low, medium und high risk zusammen. Dadurch werden grafische Darstellungen, wie z.B. Kaplan-Meier-Kurven, übersichtlicher und leichter zu interpretieren.

Tabelle 1 zeigt die in den ARO-Score einfließenden Prädiktoren und die zugeordneten Punktwerte für die Berechnung der auf die 2-Jahres-Gesamtmortalität kalibrierten Variante des ARO-Scores. Das niedrigstmögliche Ergebnis ist -10, das höchstmögliche 27 Punkte.

Fehlende Daten wurden durch zentrumsspezifische Mittelwerte imputiert.

Tabelle 1 Zusammensetzung des ARO-Scores

<u>Alter (Jahre)</u>	<u>Raucherstatus</u>	<u>Body Mass Index (kg/m²)</u>	<u>Gefäßzugang</u>	<u>Kardiovaskuläre Vorerkrankungen</u>	<u>Krebs-erkrankungen</u>	<u>Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung</u>
≤ 39	-5 Nichtraucher	0 < 18,5	+3 Fistel/Graft, kein Wechsel	0 Ja	+1 Ja	+3 Bluthochdruck/Gefäße
40 bis 49	-2 Ex-Raucher	+1 18,5 bis < 25	0 Katheter, kein Wechsel	+ Nein	0 Nein	0 Glomerulonephritis
50 bis 59	0 Raucher	+1 25 bis < 30	-1 Wechsel von Fistel/Graft zu Katheter	+ 2	+ 2	+2 Diabetes
60 bis 69	+2	≥ 35	-1 Wechsel von Katheter zu Fistel/Graft	0	+1	+1 Tubulointerstitiell
70 bis 79	+4					-1 Polyzystische Nierenerkrankung
≥ 80	+6					+1 Andere

<u>Blutfluss (ml/min)</u>	<u>Hämoglobin (g/l)</u>	<u>Ferritin (µg/l)</u>	<u>C-reaktives Protein (mg/l)</u>	<u>Serum Albumin (g/l)</u>	<u>Kreatinin (µmol/l)</u>
< 267,0	0 < 100	+1 < 500	-1 < 2,6	0 < 35	+2 < 431,1
≥ 267,0	-1 100 bis < 120	0 ≥ 500	0 2,6 bis < 7,0	+ ≥ 35	+1 431,1 bis 539,2
	≥ 120	-1	7,0 bis < 18,2	+ 2	0 ≥ 539,2
			≥ 18,2	+ 3	
				+ 4	

(Floege *et al.*, 2015)

2.3 LCI

In den LCI fließen als Prädiktoren 11 Begleiterkrankungen ein, die mit Punktwerten zwischen 1 und 3 beziffert werden (siehe Tabelle 2). Daraus ergibt sich eine Spanne von 0 bis 21 möglichen Punkten, wobei die geschätzte Lebenserwartung mit steigendem Punktwert sinkt. Die einfließenden Begleiterkrankungen sind koronare Herzerkrankung (KHK), Diabetes mellitus, Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), gastrointestinale Blutung, arrhythmische Herzerkrankungen, andere Herzerkrankungen, Lebererkrankungen, Krebserkrankungen und Herzinsuffizienz. Zum Parameter „andere Herzerkrankungen“ zählen das Vorliegen einer Peri-, Endo- oder Myokarditis, einer Herztransplantation, eines Herzklappenersatzes oder eines aktiven Herzschrittmachers. Liu et al. haben zudem eine modifizierte Variante des LCI konzipiert, in der zusätzlich zu den o.g. Komorbiditäten die der chronischen Niereninsuffizienz zugrundeliegende Erkrankung berücksichtigt wird. Dadurch wird die maximale Punktzahl auf 24 erhöht. In dieser Arbeit wird ausschließlich die Variante ohne die zugrundeliegende Erkrankung verwendet. Wie Floege et al. schlagen auch Liu et al. eine Einteilung in Risikogruppen vor. Patienten mit einem Score von ≤ 3 , 4 bis 6, 7 bis 9 und ≥ 10 werden jeweils einer Gruppe zugeordnet. Durch die Zusammenfassung der Ergebnisse in Gruppen werden – wie bereits für den ARO-Score aufgezeigt – grafische Darstellungen übersichtlicher und leichter zu interpretieren.

Tabelle 2 Zusammensetzung des LCI

KHK	+1
Diabetes mellitus	+1
Schlaganfall/TIA	+2
pAVK	+2
COPD	+2
Gastrointestinale Blutung	+2
Arrhythmische Herzerkrankungen	+2
Andere Herzerkrankungen	+2
Lebererkrankungen	+2
Krebserkrankungen	+2
Herzinsuffizienz	+3

(Liu *et al.*, 2010) KHK, Koronare Herzkrankheit; TIA, Transitorische ischämische Attacke; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, chronische obstruktive Lungenerkrankung

2.4 Datenerhebung

Zur Berechnung der beiden Risikoscores ARO und LCI wurden die im Folgenden beschriebenen klinischen und labormedizinischen Daten der in die ISAR-Studie eingeschlossenen Patienten erhoben. Der hier verwendete Datensatz wird indes durch nachstehende Limitationen verringert.

2.4.1 Klinische Daten

Die aktuellen Krankengeschichten der eingeschlossenen Patienten wurden zu Studienbeginn von den in die ISAR-Studie involvierten Doktoranden in den teilnehmenden Dialysezentren abfotografiert und dokumentiert. Für zusätzliche, in den Krankenakten nicht enthaltene Parameter wie Raucherstatus wurden Kurzinterviews mit den Patienten geführt und ebenfalls dokumentiert.

Die Blutproben wurden vor der zweiten Dialysesitzung der zum Einschlusszeitpunkt begonnenen Woche entnommen. Wenn im Zeitraum von zwei Wochen vor der

geplanten Blutentnahme Infektionen aufgetreten waren oder größere chirurgische Eingriffe stattgefunden hatten, wurde die Blutentnahme verschoben. Nach der Blutentnahme wurden die Proben 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert, dann zentrifugiert, aliquotiert, und bei -20 °C eingefroren. Der Transport in das Labor erfolgte auf Trockeneis. Im Labor wurden die Proben bis zur Analyse bei -80 °C gelagert. Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte durch Labore mit ISO 9001 Zertifizierung (Schmaderer *et al.*, 2016).

2.4.2 Limitationen

Der Laborparameter Ferritin konnte nicht für alle Patienten erhoben werden. Für 105 Patienten fehlten die Ferritinwerte zum Baseline-Zeitpunkt. Für diese Patienten wurde der Mittelwert der vorhandenen Ferritinwerte des jeweiligen Zentrums verwendet. Für 49 Patienten konnten keine Bloodflow-Werte erhoben werden. Für diese Patienten wurde der Mittelwert der Bloodflow-Werte aus dem jeweiligen Zentrum ermittelt und für die Berechnung verwendet. Für 3 Patienten, deren Raucherstatus unbekannt geblieben war, wurde eine Nichtraucher-Anamnese angenommen. Für 2 Patienten konnten keine Kalziumwerte erhoben werden. Für diese Patienten wurde ebenfalls der Mittelwert der vorhandenen Kalziumwerte verwendet.

2.5 Endpunkte

Die Follow-Up-Periode für Gesamt- und ursachenspezifische Mortalität betrug im Median 37 Monate mit einem Interquartilsabstand (Interquartile Range, IQR) von 25-49 Monaten. Todeszeitpunkt und -ursache wurden den in den teilnehmenden Zentren ausgestellten Totenscheinen entnommen. Wenn kein Totenschein vorlag, wurden die behandelnden Ärzte und Angehörigen kontaktiert, um Informationen über die Todesumstände zu beschaffen. Anhand dieser Informationen stellte ein Gremium von drei Fachärzten die Todesursache in den Fällen ohne Totenschein fest.

Im Falle einer Nierentransplantation oder eines Loss to follow-up (LTF) wurden die Daten zensiert.

2.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden die Programme Microsoft Office Version 16.0, IBM SPSS Statistics Version 26 und STATA Version 17 verwendet. Zunächst wurden die Patientendaten als Zahlen kodiert in einer Excel-Tabelle angelegt

und anschließend in SPSS und in STATA importiert. STATA wurde für die Erstellung der C-Statistiken benötigt.

Alle Parameter wurden auf Normalverteilung geprüft. Für normalverteilte Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung, für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen Median und 25%- und 75%-Perzentile angegeben. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeit angegeben.

Mittels Kaplan-Meier-Schätzern und Cox-Regressionen wurden Überlebensanalysen durchgeführt.

Kaplan und Meier schlugen 1958 ein Verfahren zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten vor, das auch zensierte Daten berücksichtigt (Kaplan and Meier, 1958). Mittels des Kaplan-Meier-Schätzers, der zum Standardrepertoire der Methoden zur Analyse von Ereigniszeiten gehört, wurden Überlebensfunktionen erstellt. Die Überlebensfunktion beschreibt die Wahrscheinlichkeit, einen Zeitpunkt t zu überleben, bzw. bis zu einem Zeitpunkt t noch ereignisfrei zu sein. Sie ist mathematisch definiert als $S(t) = P(T > t)$ (Schumacher and Schulgen, 2008). T ist dabei die Überlebenszeit. Grafisch wird die Überlebensfunktion als durchgehende Linie dargestellt, auf der Zensuren als vertikale Striche markiert sind. Auf der x-Achse ist die Zeit in Tagen, auf der y-Achse das kumulative Überleben aufgetragen. Ein vertikaler Abfall des Graphen verzeichnet demnach Todesfälle in der betreffenden Gruppierung. Die Überlebensfunktionen wurden zunächst mit den einzelnen Score-Ergebnissen als unabhängiger Variable erstellt. In einer zweiten Funktion wurden die in Gruppen zusammengefassten Scores als unabhängige Variable verwendet.

Zusätzlich zu den Kaplan-Meier-Analysen wurden Cox-Regressionen durchgeführt. Im Cox-Modell lässt sich der Einfluss einer, zweier oder auch mehrerer Variablen (univariate, bivariate oder multivariate Analyse) auf die Überlebenszeit untersuchen (Wassertheil-Smoller, 2004). Der Regressionskoeffizient β gibt den Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen der Regression und der Hazardfunktion an. Die Hazardfunktion bezeichnet das Risiko, zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Ereignis (hier: Eintritt des Todes) zu erleiden. Um zwei Gruppen miteinander vergleichen zu können, wird aus dem Quotient der Hazardfunktionen beider Gruppen das Hazard Ratio (HR) bestimmt (Zwiener, Blettner and Hommel, 2011). Bei stetigen Einflussgrößen bezeichnet die HR die relative Änderung des Risikos, die durch die

Änderung der Einflussgröße um eine Einheit bewirkt wird (Cox, 1972). Die HR kann im Cox-Modell durch Exponieren des Regressionskoeffizienten β berechnet werden.

In den Ergebnissen der Regressionen werden das HR, das 95%-Konfidenzintervall (95% KI), sowie der zweiseitige p-Wert angegeben.

Das HR bedeutet in diesem Zusammenhang die relative Änderung des Sterberisikos pro zusätzlichem Risikopunkt im Score.

Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, unter der Annahme der Null-Hypothese (H_0) das in der Regression berechnete Ergebnis oder ein noch „extremes“ zu erhalten (Hedderich and Sachs, 2018). H_0 besteht in diesem Zusammenhang darin, dass kein Unterschied der HRs zwischen einem Score-Ergebnis und einem um einen Punkt höheren Score-Ergebnis besteht. Die Alternativhypothese ist, dass das HR eines um einen Punkt erhöhten Scores entweder größer oder kleiner ist. Daher handelt es sich um einen zweiseitigen Hypothesentest. Man spricht also in diesem Zusammenhang vom zweiseitigen p-Wert. Ist der p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, kann H_0 verworfen werden, d.h. man kann von einem signifikanten Unterschied zwischen den Score-Ergebnissen ausgehen.

Für alle Cox-Regressionen wurde die jeweilige Concordance-Statistik (C-Statistik) berechnet, die eine konkrete Unterscheidung des prädiktiven Wertes beider Scores ermöglicht. Die C-Statistik wurde erstmals von Harrell et al. vorgeschlagen und wird daher auch Harrell's C-Index genannt (Harrell *et al.*, 1982). Mittlerweile ist sie die am häufigsten benutzte Methode, um zu messen, wie gut die Diskrimination des betreffenden Scores ist (Caetano, Sonpavde and Pond, 2018). In dieser Arbeit bezieht sich die Diskrimination auf die Unterscheidung zwischen Patienten mit erhöhtem bzw. nicht erhöhtem Mortalitätsrisiko. Die C-Statistik bemisst für zwei Individuen 1 und 2 die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass Individuum 1 einen höheren geschätzten Risikoscore hat als Individuum 2, wenn Individuum 1 zu einem früheren Zeitpunkt (T1) als Individuum zwei gestorben ist.

Binäre Ergebnisse betreffend – hier verstorben oder nicht verstorben – repräsentiert die C-Statistik die area under the curve (AUC) der receiver operating characteristics (ROC)-Kurve (Caetano, Sonpavde and Pond, 2018).

Im Zusammenhang mit den Cox-Regressionen ist die C-Statistik mathematisch folgendermaßen definiert:

$$C = P(\hat{\beta}(Z1) > \hat{\beta}(Z2) | T1 < T2)$$

Dabei bezeichnet P die Wahrscheinlichkeit, T die Überlebenszeit, $\hat{\beta}$ den in der Cox-Regression geschätzten Regressionskoeffizienten und Z die unabhängigen Variablen aus den Cox-Regressionen (Uno *et al.*, 2011). In den nicht-adjustierten Cox-Regressionen schließt Z also nur den jeweiligen Score ein.

Zur Berechnung der C-Statistik wird eine Vielzahl von Zwei-Personen-Paaren gebildet, deren Überlebensdauer und Risikoscore jeweils verglichen werden. Die C-Statistik kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Ein Wert von 0,5 würde bedeuten, dass die oben beschriebene untersuchte Wahrscheinlichkeit 50:50 betrüge. Der Score würde in dem Fall nicht besser funktionieren als zufälliges Raten. Ein Wert von 1 würde eine 100%ige Trefferrate und damit eine optimale Diskrimination bedeuten (Caetano, Sonpavde and Pond, 2018).

Die Regressionskoeffizienten der Cox-Regressionen berücksichtigen alle unabhängigen Variablen der jeweiligen Regression. Die zugehörige C-Statistik gibt also an, wie gut ein Score funktionieren würde, der sich aus allen in der Regression berücksichtigten Kovariablen zusammensetzt. Ändert sich die C-Statistik trotz Hinzunahme weiterer Kovariablen in die Regression nicht, bedeutet das, dass die Genauigkeit der Diskrimination durch die Aufnahme dieser Kovariablen als zusätzliche Parameter in den Score nicht erhöht würde.

Es wurden univariate, bivariate und multivariate Cox-Regressionen berechnet. Um den Effekt möglicher Confounder zu überprüfen, wurde in den multivariaten Modellen nach verschiedenen bekannten Mortalitätsprädiktoren adjustiert. Im Anschluss wurden auf die Regressionskoeffizienten der Cox-Regressionen bezogene C-Statistiken durchgeführt, die eine Unterscheidung des prädiktiven Wertes von Risikoscores ermöglichen.

Die C-Statistiken der univariaten Cox-Regressionen wurden mithilfe eines t-Tests miteinander verglichen.

Für alle Ergebnisse wurden 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Die angegebenen Konfidenzintervalle bedeuten, dass sich das tatsächliche Ergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% innerhalb des angegebenen Intervalls befindet (Held, 2013).

2.7 Sensitivitätsanalyse

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um zu überprüfen, inwieweit sich Fehlen und Imputation von Daten auf die Ergebnisse der statistischen Analyse ausgewirkt haben, und um die Ergebnisse der C-Statistiken zu verifizieren.

Die Sensitivitätsanalyse wurde zunächst unter Ausschluss aller Patienten mit fehlenden Daten berechnet. In einer weiteren Analyse wurden die fehlenden Daten durch die Vergabe von 0 Score-Punkten imputiert. Diese Variante des ARO-Scores wird in den Ergebnissen dieser Analyse als ARO-0 bezeichnet. Die im Hauptteil dieser Arbeit verwendete, mit Mittelwerten imputierte Variante wird in diesem Zusammenhang ARO-M genannt.

Beim Vergleich von C-Statistiken ist zu beachten, dass Cox-Regressionen ein Modell liefern, das für den Datensatz optimiert ist, für den diese geschätzt wurden. Testet man dieses Modell an demselben Datensatz, können die Ergebnisse der C-Statistik zu hoch ausfallen (Newson, 2010). Deshalb wurden die Daten für den Vergleich der C-Statistiken in einen Trainings- und einen Testdatensatz unterteilt. Die Unterteilung erfolgte in der ersten Analyse durch Randomisierung und in der zweiten durch Stratifizierung. Stratifiziert wurde nach den Variablen, die im adjustierten Cox-Modell signifikant waren: Alter, Phosphat, IL-6, YKL-40, Antikoagulation und Albumin im Serum. Die Cox-Regressionen wurden für den Trainingsdatensatz ermittelt und die zugehörigen C-Statistiken für den Testdatensatz berechnet. Anschließend wurden die C-Statistiken mithilfe eines t-Tests miteinander verglichen.

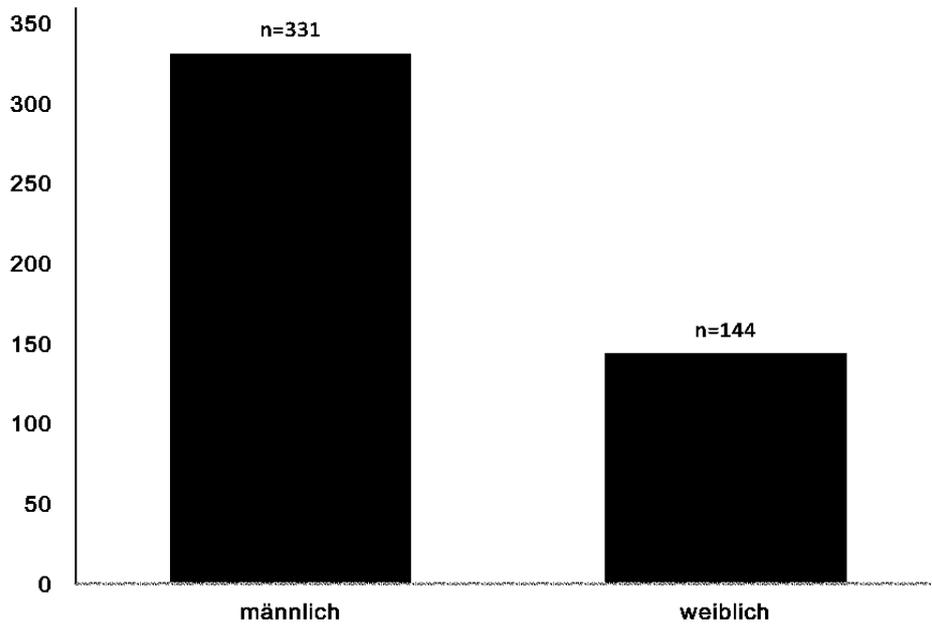
3. Ergebnisse

Zunächst wird die Patientencharakteristik bei Studieneinschluss vorgestellt, gefolgt von der Überlebensstatistik anhand von Kaplan-Meier-Schätzern und Cox-Regressionen mit den zugehörigen C-Statistiken.

3.1 Patientencharakteristik bei Studieneinschluss

Die Studienpopulation dieser Arbeit bestand zu Studienbeginn aus insgesamt 475 Patienten mit einem medianen Alter von 68,2 Jahren. Die Patienten waren zu 69,7% männlich. Der ursprüngliche Ansatz bestand darin, eine ausgewogene Aufteilung des Geschlechterverhältnisses anzustreben. Die Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien und das Ausscheiden von überwiegend weiblichen Patienten infolge der Unvollständigkeit von Daten führten zu dem Verhältnis von 69,7% zu 30,3%. Abb. 7a zeigt die Geschlechterverteilung, Abb. 7b die Altersverteilung des Studienkollektivs, eingeteilt in Altersgruppen mit 10-Jahresabstand. Den größten Anteil bildet die Gruppe der 70- bis 80-jährigen.

a Geschlechterverteilung



b Altersverteilung

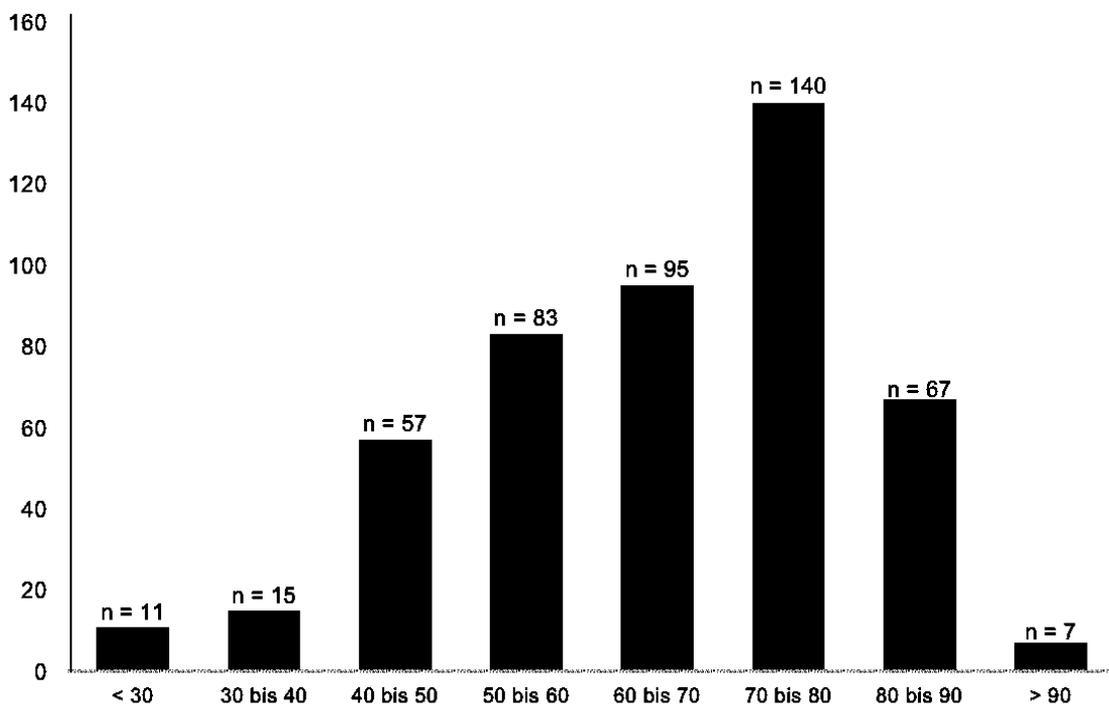


Abbildung 7 a Geschlechterverteilung
b Altersverteilung in Altersgruppen mit 10-Jahresabstand

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Komorbiditäten ist aus Abb. 8 ersichtlich. Die häufigsten waren Bluthochdruck, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Diabetes mellitus.

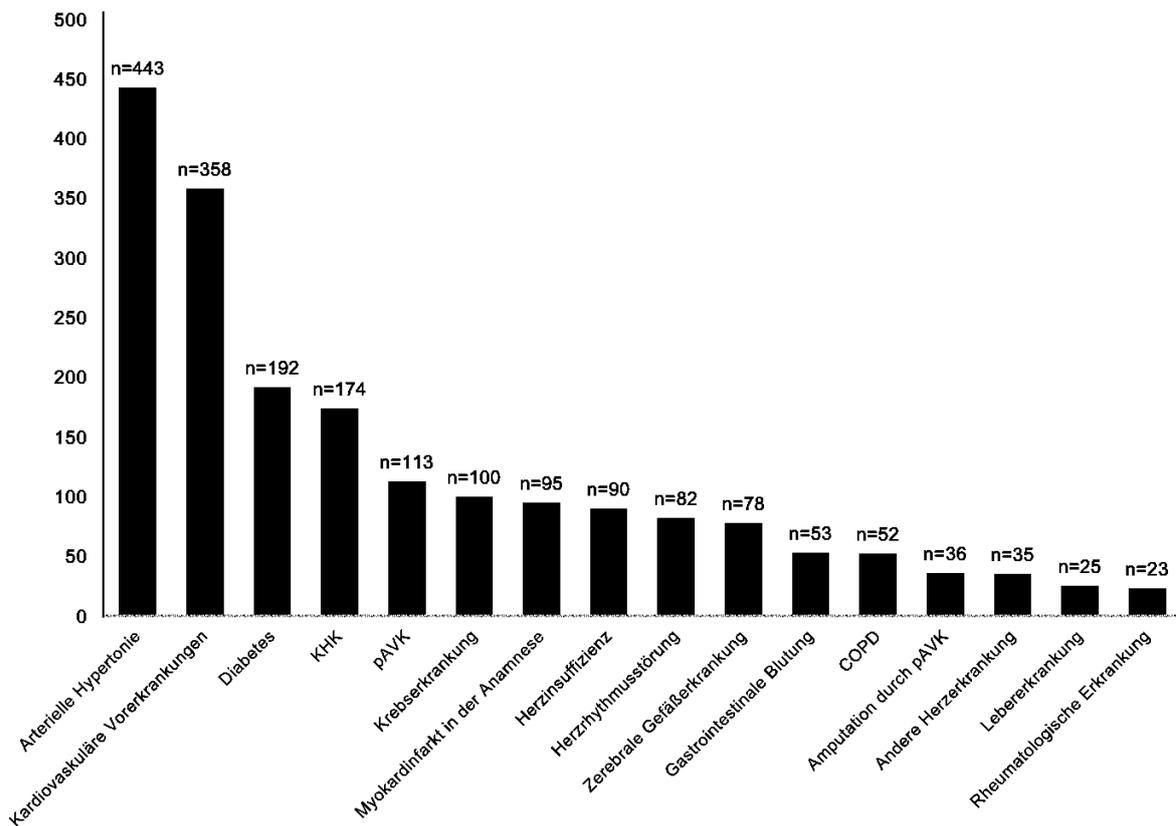


Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten

KHK, Koronare Herzkrankheit; TIA, Transitorische ischämische Attacke; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

Die Patientencharakteristik zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ergibt sich aus Tabelle 3. Aufgeführt sind demographische und klinische Parameter, Komorbiditäten sowie Labor- und Dialyseparameter.

Tabelle 3 Patientencharakteristik bei Studieneinschluss

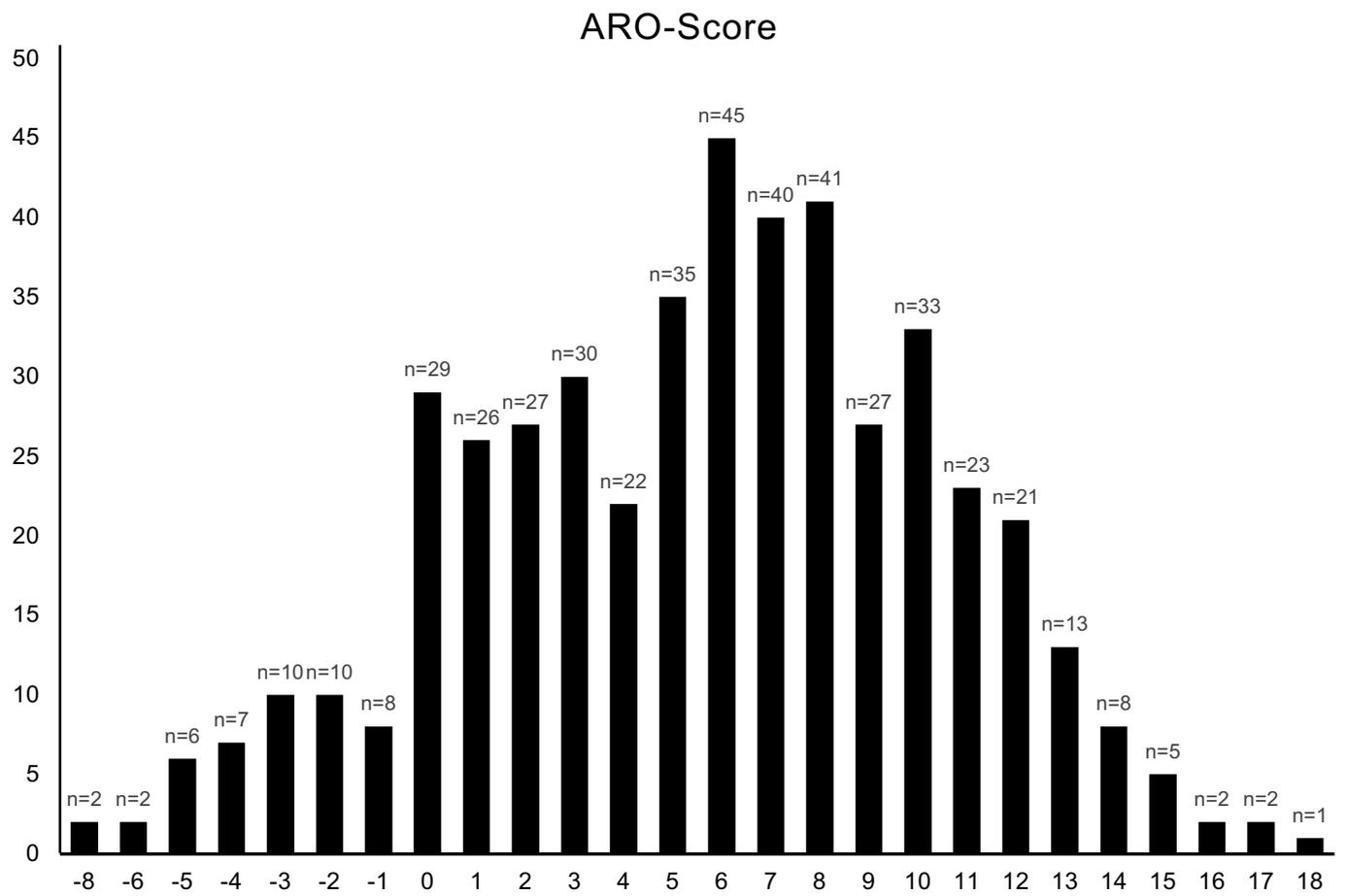
Alter (Jahre)	68,2 [54,4-77,1]
Geschlecht (männlich)	331 (69,7%)
BMI (kg/m ²)	25,25 [22,67-28,73]
LCI	3 [1-6]
ARO	6 [2-9]
Diabetes	192 (40,4%)
Arterielle Hypertonie	443 (93,3%)
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	358 (75,4%)
KHK	174 (30,3%)
Myokardinfarkt in der Anamnese	95 (20%)
Herzrhythmusstörung	82 (17,3%)
Herzinsuffizienz	90 (18,9%)
Andere Herzerkrankung	35 (7,4%)
Zerebrale Gefäßerkrankung	78 (16,4%)
pAVK	113 (34,8%)
Amputation durch pAVK	36 (7,6%)
Gastrointestinale Blutung	53 (11,2%)
COPD	52 (10,9%)
Lebererkrankung	25 (5,3%)
Krebserkrankung	100 (21,1%)
Rheumatologische Erkrankung	23 (4,8%)
Rauchverhalten (Raucher)	106 (22,3%)
Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung	
Bluthochdruck	29 (6,1%)
Glomerulonephritis	44 (9,3%)
Diabetes	314 (66,1%)
Polyzystische Nierenerkrankung	19 (4,0%)
Andere	69 (14,5%)

Katheter als Gefäßzugang	33 (6,9%)
Blutfluss (ml/min) (mit Mittelwerten imputiert)	300 [280-320]
Blutfluss (ml/min) (missing data, n=426)	300 [280-320]
Hämoglobin (g/l)	11,7 [11,1-12,4]
Ferritin (µg/l) (mit Mittelwerten imputiert)	641,05 [383,0-936,0]
Ferritin (µg/l) (missing data, n=370)	643,00 [382,75-984,75]
CRP (mg/l)	4,44 [1,92-9,68]
Serum Albumin (g/dl)	4,0 [3,76-4,2]
Kreatinin (µmol/l)	746,53 +-240,73
HD(F)	407 (85,7%)
HD-Geschichte (Monate)	42,64 [21,74-80,09]
Ultrafiltration (ml/kg)	29,92 +-15,25
Kt/V	1,46 [1,23-1,66]
Leukozyten (g/l)	6,70 [5,50-8,08]
Calcium gesamt (mmol/l) (missing data, n=473)	2,27 [2,16-2,38]
Phosphat (mmol/l)	1,647 [1,387-2,024]
MCP-1	104,75 [62,10-162,90]
Antihypertensive Medikation	431 (90,7%)
Antikoagulation (oral)	77 (16,2%)
Schleifendiuretika	288 (60,6%)

KHK, Koronare Herzkrankheit; TIA, Transitorische ischämische Attacke; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reaktives Protein; HD, Hämodialyse; HDF Hämodiafiltration, MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1

Die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Score-Ergebnisse sind in Abb. 9 dargestellt. Auffällig ist, dass die Häufigkeiten der ARO-Score-Ergebnisse annähernd normalverteilt sind, die des LCI hingegen nicht. Ein Grund dafür ist, dass im ARO-Score auch Minuspunkte zugeordnet und daher auch Ergebnisse <0 erzielt werden. Der häufigste Ergebniswert im ARO-Score war 6, im LCI 0 Punkte. Genauere Angaben zu den Häufigkeitsverteilungen der Score-Ergebnisse finden sich in den Tabellen 25 bis 27 im Anhang.

A



B

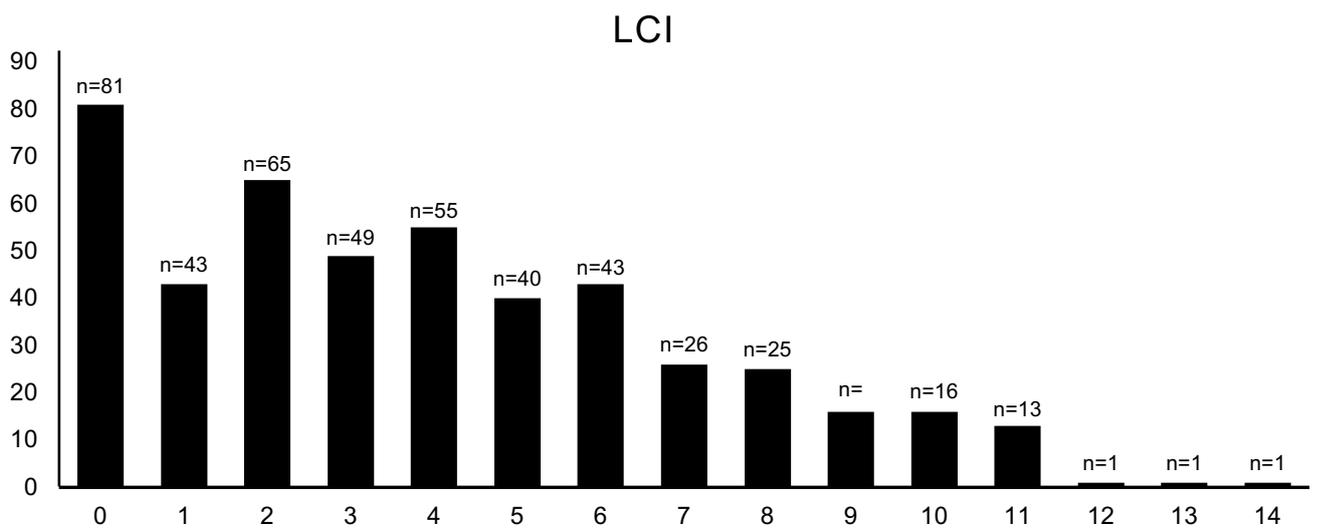


Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Score-Ergebnisse
 a ARO-Score
 b LCI

3.2 Überlebensstatistik

Während des Beobachtungszeitraums von 6 Jahren sind 169 Patienten verstorben, 306 haben überlebt. Die häufigste Todesursache waren kardiovaskuläre Ereignisse. Die Überlebensstatistik wurde anhand von Kaplan-Meier-Schätzern und Cox-Regressionen erstellt. Abb. 10a zeigt das Verhältnis von Überlebenden und Verstorbenen, Abb. 10b die ursachenspezifische Mortalität der Studienpopulation.

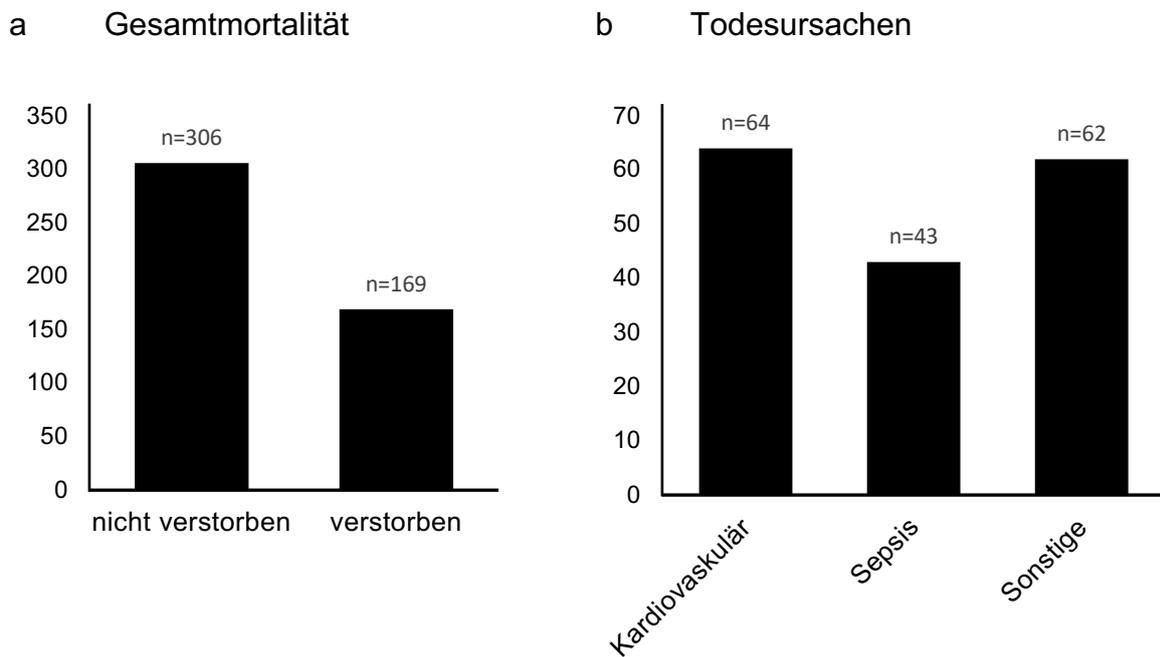
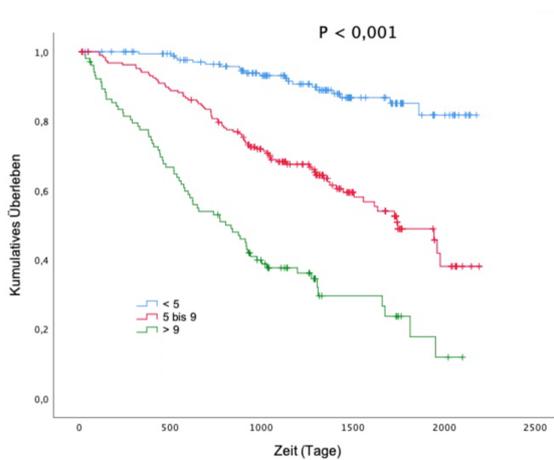


Abbildung 10 a Gesamt mortalität
b ursachenspezifische Mortalität

3.2.1 Sowohl ARO als auch LCI sind signifikante univariate Prädiktoren der Mortalität im Kollektiv.

In Abb. 11 sind die auf die Gesamtmortalität bezogenen Überlebensfunktionen des Patientenkollektivs in Abhängigkeit der Ergebnisse des ARO-Scores (Abb. 10a) und des LCI (Abb. 11b) dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Ergebnisse in die oben unter 2.2 für den ARO-Score und unter 2.3 für den LCI beschriebenen Gruppen zusammengefasst.

a ARO-Score



b LCI

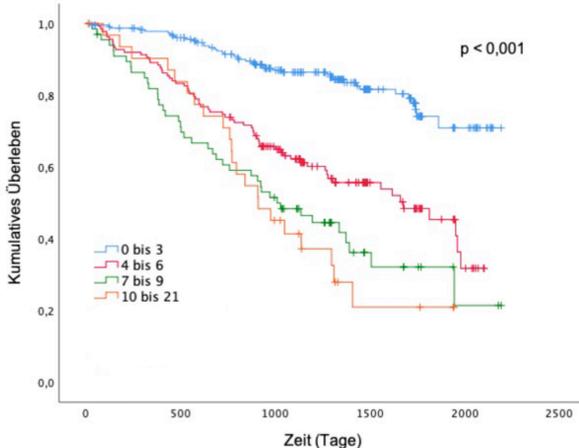


Abbildung 11 Überlebensfunktionen in Abhängigkeit ihrer in Gruppen zusammengefassten Score-Ergebnisse bezogen auf die Gesamtmortalität.

a ARO-Score, Einteilung nach Floege et al. in low (<5), medium (5 bis 10) und high risk (>9).

b LCI, Einteilung nach Liu et al. in 0 bis 3, 4 bis 6, 7 bis 9 und 10 bis 21.

Die Gruppe mit einem ARO-Score von kleiner als 5 („low risk“) zeigt den Kurvenverlauf mit der geringsten Steigung, die Gruppe mit einem Score über 9 hat den steilsten Kurvenverlauf. Dies bedeutet, dass zu jedem Zeitpunkt die bedingte Sterbewahrscheinlichkeit für eine Person mit einem hohen ARO-Score höher ist als für eine Person mit einem niedrigen ARO-Score. Die in Tabelle 4 aufgezeigten Werte bestätigen die Erkenntnisse aus den Graphen.

Tabelle 4 Kaplan-Meier ARO-Score

Risikogruppe	Geschätzte Überlebenszeit mit 95% KI
Low risk	2000,199 [1927,773 – 2072,625]
Medium risk	1541,753 [1433,845 – 1649,661]
High risk	974,014 [829,861 – 1118,166]

Die geschätzte Überlebenszeit ist mit ca. 2000,199 [1927,773 – 2072,625] Tagen am längsten für Personen mit einem Score unter 5 und mit ca. 974,014 [829,861 – 1118,166] Tagen am kürzesten für Personen mit einem Score über 9. Für Patienten mit einem Score von 5 bis 9 wird eine durchschnittliche Überlebenszeit von ca. 1541,753 [1433,845 – 1649,661] Tagen geschätzt. Es kommt zu keiner Überschneidung der Konfidenzintervalle, die Unterschiede sind demnach signifikant auf einem 5%-Niveau. Der signifikante Unterschied zwischen den einzelnen Risikogruppen bezogen auf die Gesamtmortalität wurde durch einen Log-Rank-Test ($p < 0,001$) bestätigt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der ARO-Score im Kollektiv die Mortalität der Patienten getrennt nach Gruppen vorhersagt, was die Daten von Floege in einem externen Kollektiv validiert.

Wie beim ARO-Score weisen auch beim LCI die Graphen grundsätzlich einen umso steileren Verlauf auf, je höher das Score-Ergebnis ausfällt. Die Gruppe mit einem LCI von 0 bis 3 zeigt den Kurvenverlauf mit dem geringsten Gefälle ohne Überschneidung mit einem anderen Graphen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Gruppe ist also zu jedem Zeitpunkt höher als die der anderen Gruppen. Der Graph der Gruppe 4 bis 6 verläuft steiler als der der Gruppe 0 bis 3, der Graph der Gruppe 7 bis 9 steiler als der der Gruppe 4 bis 6. Diese drei Graphen weisen keine Überschneidungen auf. Für die ersten drei Risikogruppen gilt demnach, dass die Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit niedrigerem LCI zu jedem Zeitpunkt ein niedrigeres Risiko bedeutet als die Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit höherem LCI. Der Graph der Gruppe 10 bis 21

verläuft während der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraums ähnlich steil wie der Graph der Gruppe 4 bis 6 und schneidet diesen mehrmals. Im Verlauf nimmt seine Steigung so zu, dass er auch den Graphen der Gruppe 7 bis 10 kreuzt. Erst ab diesem Zeitpunkt gilt auch für diese Gruppe, dass ein Ergebnis von 10 bis 21 ein höheres Risiko bedeutet als ein Ergebnis von 7 bis 9.

Tabelle 5 Kaplan-Meier LCI

Risikogruppe nach Punkten	Geschätzte Überlebenszeit mit 95% KI
0 bis 3	1895,334 [1813,716 – 1976,952]
4 bis 4	1398,625 [1272,497 – 1524,753]
7 bis 9	1156,830 [961,950 – 1351,710]
10 bis 21	1056,413 [848,620 – 1264,206]

Aus Tabelle 5 wird ersichtlich, dass die geschätzte Überlebenszeit umso länger ist, je geringer das Score-Ergebnis ausfällt. So beläuft sich die geschätzte Überlebenszeit auf ca. 1895,334 [1813,716 – 1976,952] Tage bei der Gruppe 0 bis 3, auf ca. 1398,625 [1272,497 – 1524,753] Tage bei der Gruppe 4 bis 6, auf ca. 1156,830 [961,950 – 1351,710] Tage bei der Gruppe 7 bis 9 und auf ca. 1056,413 [848,620 – 1264,206] Tage bei der Gruppe 10 bis 21. Da sich die Konfidenzintervalle nicht überschneiden, sind diese Ergebnisse ebenfalls signifikant auf einem 5%-Niveau. Auch hier wurde der signifikante Unterschied zwischen den einzelnen Risikogruppen bezogen auf die Gesamtmortalität durch einen Log-Rank-Test ($p < 0,001$) bestätigt.

Demnach sagt auch der LCI im Kollektiv die Mortalität der Patienten statistisch signifikant voraus.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sowohl ARO als auch LCI im Kollektiv der ISAR-Studie signifikante univariate Prädiktoren der Mortalität sind.

3.2.2 Der Vergleich der Cox-Regressionen mit C-Statistiken führt zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen beiden Scores.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Regressionsmodelle präsentiert, die durchgeführt wurden. Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, wurden die einzelnen Regressionsmodelle nummeriert.

Tabelle 6 Zusammensetzung der Regressionsmodelle

Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4
Univariate Analyse	Bivariate Analyse (Beide Scores)	Ein Score plus Kovariablen	Beide Scores plus Kovariablen

3.2.2.1 Univariate Cox-Regressionen

In Modell 1 wurde für beide Scores jeweils einzeln adjustiert.

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionen den ARO-Score und den LCI.

Tabelle 7 Univariate Cox-Regressionen

	HR	95% KI	p-Wert	C-Statistik	95% KI	p-Wert
ARO	1,244	[1,196-1,294]	0,000	0.752	[0,717 – 0,786]	0,000
LCI	1,223	[1,171-1,277]	0,000	0.711	[0,675 – 0,746]	0,000

Aus den p-Werten wird ersichtlich, dass sowohl ARO-Score als auch LCI signifikante Prädiktoren für das Sterberisiko auf einem Signifikanzniveau von unter 0,1% sind. Die Effektgrößen des ARO-Scores und des LCI liegen dicht beieinander. Ein um einen Punkt höherer Score bedeutet beim LCI eine Erhöhung des Sterberisikos um 22,3%, beim ARO-Score um 24,4%. Die vorgenannten Prozentsätze lassen sich aus den Nachkommastellen des HR ableiten.

Die C-Statistik betrug für die univariaten Regression mit dem ARO-Score als unabhängiger Variable ca. 0,75 [0,72 – 0,79] und für den LCI 0,71 [0,68 – 0,75].

Die Wahrscheinlichkeit, dass in einem für die C-Statistik gebildeten Personen-Paar das Individuum, das früher gestorben ist, auch einen höheren ARO-Score hatte,

beträgt demnach 75%. Auf den LCI angewandt beträgt diese Wahrscheinlichkeit demgegenüber 71%. Um zu überprüfen, ob dieser Unterschied signifikant ist, wurde ein t-Test durchgeführt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 t-Test zum Vergleich der C-Statistiken von ARO und LCI

Koeffizient	95%-KI	p-Wert	Standardfehler	t	df
0.041	[0.000 – 0.082]	0.050	0.021	1.970	474

Konfidenzintervalle wurden unter Annahme der t-Verteilung berechnet. df = degrees of freedom

Der Koeffizient ergibt sich aus der Differenz der C-Statistiken von ARO und LCI. Die Differenz von 0,041 [0,000 – 0,082], P = 0,05, deutet darauf hin, dass der ARO besser diskriminiert als der LCI. Da jedoch das 95%-KI 0,000 beinhaltet, ist der Unterschied auf einem Niveau von 5% nicht signifikant.

3.2.2.2 Bivariate Cox-Regressionen

Um zu überprüfen, ob ARO und LCI voneinander unabhängige Prädiktoren für die Mortalität sind, wurden in Modell 2 Cox-Regressionen mit LCI und ARO-Score als unabhängigen Variablen geschätzt. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9 Cox-Regression adjustiert nach ARO-Score und LCI

	HR	95% KI	p-Wert
ARO-Score	1,200	[1,151-1,251]	0,000
LCI	1,126	[1,072-1,183]	0,000

C-Statistik = 0,774 [0,742 – 0,807]

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Cox-Regression mit ARO-Score und LCI als Prädiktoren. Beide Indikatoren sind signifikant auf einem Niveau von unter 1%. Die Effektgröße ist etwas geringer als in Modell 1. Eine Erhöhung des ARO-Scores um eine Einheit steigert das Sterberisiko um 20,0% im Vergleich zu 24,4% im Modell 1. Für den LCI ist die Reduktion der Effektgröße stärker ausgeprägt. Die geschätzte Risikoerhöhung eines um einen Punkt höheren LCI reduziert sich auf 12,6%, d.h. um fast die Hälfte im Vergleich zum Modell 1. Dies deutet darauf hin, dass der ARO-Score einen Teil der Prädiktion des LCI absorbiert. Da der geschätzte Effekt des LCI aber auch mit dem ARO-Score als Kovariable signifikant ist, hat der LCI ein Erklärungspotential für das Sterberisiko, das mit dem Erklärungspotential des ARO-Scores nicht kongruent ist.

Die Ergebnisse der C-Statistik für diese Regression liegen mit ca. 0,774 [0,742 – 0,807] etwas höher als die der univariaten Analyse und deuten darauf hin, dass ein theoretischer Score, der die Parameter beider Scores berücksichtigen würde, besser diskriminieren würde.

3.2.2.3 Multivariate Cox-Regressionen

Um den Effekt möglicher Confounder zu überprüfen, wurde in weiteren Regressionsmodellen nach zusätzlichen, im Folgenden aufgeführten Kovariaten adjustiert: Geschlecht, Alter, Rheumatologische Erkrankung, Arterielle Hypertonie, Gesamt-Kalzium, Phosphat, Interleukin 6 (IL-6), YKL-40, Kt/V, Dialyseart, Antikoagulation, Serum-Albumin und Art des Gefäßzugangs. IL-6 wurde für die Berechnung logtransformiert.

Zunächst wurden die beiden Scores jeweils einzeln zusätzlich zu den o.g. Kovariaten in die Regression eingeschlossen (Modell 3). Abschließend wurden beide Scores zusammen zusätzlich zu den Kovariaten in die Regression eingeführt (Modell 4).

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse für Modell 3.

Tabelle 10 Cox-Regressionen ARO-Score und LCI, jeweils einzeln im adjustierten Modell

	HR	95% KI	p-Wert	C-Statistik	95% KI
ARO	1,169	[1,097-1,246]	0,000	0.7819	[0,750-0,814]
LCI	1,132	[1,076-1,191]	0,000	0.7800	[0,746-0,814]

Adjustiert nach Geschlecht, Alter, Rheumatologische Erkrankung, Arterielle Hypertonie, Gesamt-Kalzium, Phosphat, Interleukin 6 (IL-6), YKL-40, Kt/V, Dialyseart, Antikoagulation, Serum-Albumin und Art des Gefäßzugangs

Auch nach der Adjustierung sind beide ARO-Varianten und der LCI weiterhin signifikant auf einem Niveau unter 1%. Allerdings reduziert sich die Erklärungsstärke bei beiden Indizes im Vergleich zum Modell ohne Kontrollvariablen. Eine Erhöhung des ARO um eine Einheit steigert das Sterberisiko im adjustierten Modell in beiden Varianten um 16,9%, ein um eine Einheit erhöhter LCI ist mit einer um 13,2% erhöhten Mortalitätsrate assoziiert.

Durch die zusätzlichen Parameter sind die Ergebnisse der C-Statistik im Vergleich zu Modell 2 erneut leicht gestiegen.

Die Tabellen 11 und 12 zeigen die HRs, 95% KIs und p-Werte der übrigen Parameter, nach denen adjustiert wurde.

Tabelle 11 ARO-M in voller Adjustierung

	HR	95% KI	p-Wert
ARO-M	1,169	[1,097-1,246]	0,000
Geschlecht	0,867	[0,607-1,240]	0,435
Alter	1,010	[0,991-1,030]	0,308
Rheumatologische Erkrankung	0,894	[0,466-1,715]	0,736
Arterielle Hypertonie	1,637	[0,772-3,473]	0,199
Kalzium	1,203	[0,468-3,088]	0,702
Phosphat	1,423	[1,049-1,929]	0,023
InIL6	1,345	[1,071-1,689]	0,011
YKL-40	1,001	[1,000-1,002]	0,005
Kt/V	0,682	[0,426-1,094]	0,112
Dialysemodalität HD	0,775	[0,449-1,336]	0,359
Antikoagulation	0,519	[0,357-0,754]	0,001
Albumin	0,748	[0,488-1,147]	0,183
Katheter als Gefäßzugang	1,255	[0,750-2,100]	0,386

In der multivariaten Regression für den ARO-Score waren die Parameter Antikoagulation, YKL-40, IL-6, und Phosphat ebenfalls signifikante Prädiktoren für die Mortalität.

Tabelle 12 LCI in voller Adjustierung

	HR	95% KI	p-Wert
LCI	1,132	[1,076-1,191]	0,000
Geschlecht	0,847	[0,596-1,206]	0,357
Alter	1,036	[1,020-1,052]	0,000
Rheumatologische Erkrankung	1,094	[0,570-2,100]	0,788
Arterielle Hypertonie	1,356	[0,650-2,828]	0,417
Kalzium	1,061	[0,412-2,780]	0,903
Phosphat	1,340	[0,992-1,810]	0,056
InIL-6	1,554	[1,241-1,947]	0,000
YKL-40	1,001	[1,000-1,002]	0,003
Kt/V	0,850	[0,524-1,377]	0,508
Dialysemodalität HD	0,775	[0,449-1,339]	0,361
Antikoagulation	0,618	[0,423-0,904]	0,013
Albumin	0,616	[0,396-0,958]	0,031
Katheter als Gefäßzugang	1,762	[1,091-2,845]	0,021

In der multivariaten Regression für den LCI waren Alter, IL-6, YKL-40, Antikoagulation, Albumin und Katheter als Gefäßzugang signifikant. Die Unterschiede zu den multivariaten Regressionen für den ARO-Score erklären sich dadurch, dass die

Parameter Alter, Albumin und Katheter als Gefäßzugang bereits in die Score-Berechnung einfließen.

In Modell 4 wurden beide Scores als Regressoren in das adjustierte Modell eingeführt. Die Ergebnisse dieser Regressionen zeigen die Tabellen 13 und 14.

Tabelle 13 Cox-Regression ARO-Score und LCI gemeinsam im adjustierten Modell

	HR	95% KI	p-Wert
ARO-Score	1,141	[1,070-1,217]	0,000
LCI	1,110	[1,054-1,179]	0,000

Adjustiert nach Geschlecht, Alter, Rheumatologische Erkrankung, Arterielle Hypertonie, Gesamt-Kalzium, Phosphat, Interleukin 6 (IL-6), YKL-40, Kt/V, Dialyseart, Antikoagulation, Serum-Albumin und Art des Gefäßzugangs

C-Statistik = 0.7957

Auch wenn sowohl ARO-Score als auch LCI im adjustierten Modell als Regressoren eingeführt werden, bleiben beide Indizes signifikant (siehe Tabelle 12). Wie beim nicht adjustierten Modell ist die Effektgröße für beide Prädiktoren im multivariaten Modell kleiner. In diesem Modell erreichte die C-Statistik mit ca. 0,8 den höchsten Wert.

Tabelle 14 zeigt die HRs, 95% KIs und p-Werte der zusätzlichen Variablen.

Tabelle 14 LCI und ARO-M zusammen in voller Adjustierung

	HR	95% KI	p-Wert
LCI	1,110	[1,054-1,169]	0,000
ARO-M	1,141	[1,070-1,217]	0,000
Geschlecht	0,926	[0,647-1,326]	0,675
Alter	1,012	[0,992-1,031]	0,243
Rheumatologische Erkrankung	1,079	[0,560-2,080]	0,820
Arterielle Hypertonie	1,514	[0,711-3,227]	0,282
Kalzium	1,020	[0,397-2,624]	0,967
Phosphat	1,415	[1,040-1,926]	0,027
InIL6	1,337	[1,056-1,691]	0,016
YKL-40	1,001	[1,000-1,002]	0,002
Kt/V	0,706	[0,433-1,154]	0,165
Dialysemodalität HD	0,841	[0,487-1,454]	0,536
Antikoagulation	0,601	[0,411-0,878]	0,009
Albumin	0,787	[0,510-1,213]	0,277
Katheter als Gefäßzugang	1,256	[0,751-2,101]	0,386

Signifikante Prädiktoren für die Mortalität waren in Modell 4 neben ARO-Score und LCI Phosphat, IL-6, YKL-40 und Antikoagulation.

3.3 Sensitivitätsanalyse

Zunächst wurden unter Ausschluss der Patienten mit unvollständigen Daten univariate Cox-Regressionen und die zugehörigen C-Statistiken für den ARO-Score und den LCI erstellt, d.h. für n = 323 Patienten.

Tabelle 15 Univariate Cox-Regression ARO-Score und LCI (no missing data)

	HR	95% KI	p-Wert	C-Statistik	95% KI	p-Wert
ARO	1,234	[1,178 – 1,292]	0,000	0,741	[0,700 – 0,783]	0,000
LCI	1,224	[1,162 – 1,288]	0,000	0,714	[0,672 – 0,755]	0,000

n = 323

Die für den ARO-Score geschätzten HRs und C-Statistiken liegen mit 1,234 [1,178 – 1,292] bzw. 0,741 [0,700 – 0,783] etwas niedriger als die HRs und C-Statistiken der entsprechenden Regressionen für den imputierten Datensatz (vgl. Tab. 18). Beim LCI ist der Unterschied geringer als beim ARO-Score (vgl. Tab. 7).

Der Vergleich der C-Statistiken mittels t-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen ARO-Score und LCI (siehe Tab. 16).

Tabelle 16 t-Test Vergleich der C-Statistiken von ARO und LCI (no missing data)

Koeffizient	95% KI	p-Wert	Standardfehler	t	df
0.028	[-0.020 – 0.076]	0.258	0.025	1.130	322

n = 323

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist insoweit im Wesentlichen kongruent mit dem der Analyse des imputierten Datensatzes.

Der Vergleich der Ergebnisse der Analysen bei Imputation mit Mittelwerten einerseits und mit 0 Score-Punkten andererseits ergab keine wesentlichen Unterschiede.

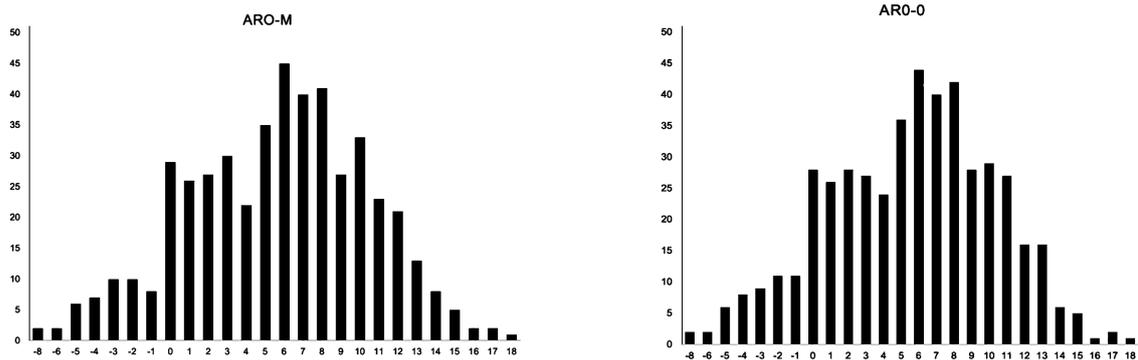


Abbildung 12 Häufigkeitsverteilung der Score-Ergebnisse ARO-M und ARO-0

Bereits der graphische Vergleich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Score-Ergebnisse in Abb. 12 indiziert eine weitgehende Übereinstimmung. Die Gegenüberstellung der konkreten Zahlen findet sich in Tabelle 31 im Anhang.

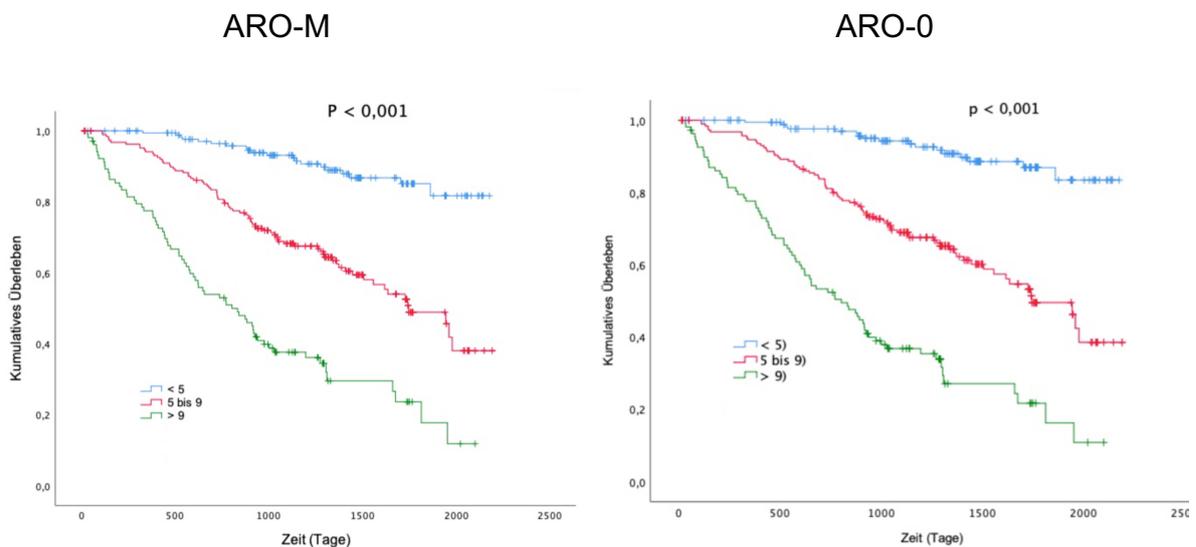


Abbildung 13 Überlebensfunktionen ARO-M und ARO-0

Die Überlebenskurven der einzelnen Risikogruppen verlaufen für beide ARO-Varianten nahezu identisch.

Tabelle 17 Überlebenszeiten aus dem Kaplan-Meier-Schätzer

	Geschätzte Überlebenszeit mit 95% KI	
	ARO-M	ARO-0
low risk	2000,199 [1927,773 – 2072,625]	2024,196 [1955,666 – 2092,726]
medium risk	1541,753 [1433,845 – 1649,661]	1551,930 [1443,858 – 1660,002]
high risk	974,014 [829,861 – 1118,166]	956,791 [818,204 – 1094,379]

<5 Punkte = low risk, 5 bis 9 Punkte = medium risk, >9 Punkte = high risk

Bei Anwendung der Variante ARO-0 ist die durchschnittliche geschätzte Überlebenszeit mit 2024,196 [1955,666 – 2092,726] Tagen (ca. 5,5 Jahre) am längsten für Personen mit einem Score unter 5 und mit 956,791 [818,204 – 1094,379] Tagen am kürzesten für Personen mit einem Score über 9. Für Patienten mit einem Score von 5 bis 9 wird eine durchschnittliche Überlebenszeit von 1551,930 [1443,858 – 1660,002] Tagen geschätzt. Da die Konfidenzintervalle sich nicht überschneiden, sind diese Unterschiede in den durchschnittlichen Überlebenszeiten der verschiedenen Gruppierungen signifikant auf einem 5%-Niveau. Der Vergleich mit den entsprechenden Zahlen der Variante ARO-M ergibt eine Differenz von ca. 24 Tagen in der Low-risk-Gruppe, ca. 10 Tagen in der Medium-risk-Gruppe und ca. 17 Tagen in der High-risk-Gruppe.

Tabelle 18 Univariate Cox-Regressionen ARO-M und ARO-0

	HR	95% KI	p-Wert	C-Statistik	95% KI	p-Wert
ARO-M	1,244	[1,196 – 1,294]	0,000	0.752	[0,717 – 0,786]	0,000
ARO-0	1,245	[1,198 – 1,295]	0,000	0.753	[0,718 – 0,787]	0,000

Die HRs und C-Statistiken der univariaten Cox-Regressionen von ARO-M und ARO-0 sind nahezu identisch.

Tabelle 19 t-Test zum Vergleich der C-Statistiken von ARO und LCI

	Koeffizient	95% KI	p-Wert	Standardfehler	t	df
ARO-0 + LCI	0.042	[0.001 – 0.083]	0.047	0.021	1.990	474
ARO-M + LCI	0.041	[0.000 – 0.082]	0.050	0.021	1.970	474

Im Vergleich der C-Statistiken von ARO-0 und LCI liegt der Koeffizient mit 0.042 [0.001 – 0.083], $P = 0,047$, etwas höher als im entsprechenden Vergleich von ARO-M und LCI (0,041 [0,000 – 0,082], $P = 0,05$). Im Gegensatz zum ARO-M schließt das 95%-KI beim ARO-0 die Null nicht mit ein. Da sich der Unterschied allerdings erst bei der dritten Nachkommastelle zeigt, ist er so minimal, dass er als vernachlässigbar einzustufen ist.

Die Ergebnisse der nach ARO-0 adjustierten bi- bzw. multivariaten Cox-Regressionen sind, da sie keine zusätzlichen Aussagen zur Sensitivitätsanalyse boten, im Anhang abgebildet (siehe Tab. 27 – 30).

In den Tabellen 20 bis 25 sind die Ergebnisse der Analysen von Trainings- und Testdatensatz bzgl. der univariaten Cox-Regressionen und zugehörigen C-Statistiken aufgezeigt.

Tabelle 20 Univariate Cox-Regression (Trainingsdatensatz randomisiert)

	HR	95% KI	p-Wert
ARO-M	1,212	[1,152 – 1,275]	0,000
ARO-0	1,214	[1,154 – 1,276]	0,000
LCI	1,196	[1,125 – 1,272]	0,000

n = 237

Die HRs der beiden ARO-Varianten und des LCI fallen im Trainingsdatensatz (n = 237) etwas niedriger aus als im vollständigen Datensatz ($HR_{ARO-M} = 1,244 [1,196-1,294]$, $HR_{ARO-0} = 1,245 [1,198 – 1,295]$, $HR_{LCI} = 1,223 [1,171-1,277]$).

Tabelle 21 C-Statistiken (Testdatensatz randomisiert)

	C-Statistik	95% KI	p-Wert
ARO-M	0,773	[0,722 – 0,825]	0,000
ARO-0	0,773	[0,721 – 0,825]	0,000
LCI	0,740	[0,690 – 0,790]	0,000

n = 238

Die anhand des Testdatensatzes (n=238) berechneten C-Statistiken fallen sowohl bei beiden ARO-Varianten als auch beim LCI etwas höher aus als die anhand des vollständigen Datensatzes (n=475) berechneten (C-Statistik_{ARO-M} = 0,752 [0,717 – 0,786], C-Statistik_{ARO-0} = 0,753 [0,718 – 0,787], C-Statistik_{LCI} = [0,675 – 0,746]).

Tabelle 22 t-Test zum Vergleich der C-Statistiken (Testdatensatz randomisiert)

	Koeffizient	95% KI	p-Wert	Standardfehler	t	df
ARO-M - LCI	0,033	[-0,031 – 0,097]	0,308	0,032	1,020	237
ARO-0 - LCI	0,033	[-0,032 – 0,098]	0,320	0,033	1,000	237

n = 238

Der Vergleich der C-Statistiken beider ARO-Varianten mit der des LCI zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Die stratifizierte Unterteilung in Trainings- und Testdatensatz führte zu vergleichbaren Ergebnissen wie die randomisierte (siehe Tab. 23 bis 25)

Tabelle 23 Univariate Cox-Regression (Trainingsdatensatz stratifiziert)

	HR	95% KI	p-Wert
ARO-M	1,239	[1,173 – 1,308]	0,000
ARO-0	1,245	[1,178 – 1,316]	0,000
LCI	1,196	[1,122 – 1,275]	0,000

N = 230

Tabelle 24 C-Statistiken (Testdatensatz stratifiziert)

	C-Statistik	95% KI	p-Wert
ARO-M	0,760	[0,714 – 0,806]	0,000
ARO-0	0,760	[0,713 – 0,806]	0,000
LCI	0,740	[0,695 – 0,786]	0,000

N = 245

Tabelle 25 t-Test zum Vergleich der C-Statistiken (Testdatensatz stratifiziert)

	Koeffizient	95% KI	p-Wert	Standardfehler	t	df
ARO-M - LCI	0.019	[-0.036 – 0.075]	0.488	0.028	0,680	244
ARO-0 - LCI	0.019	[-0.036 – 0.075]	0.499	0.028	0,680	244

N = 245

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse validiert.

4. Diskussion

Die Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, die beiden Risikoscores ARO und LCI dahingehend zu vergleichen, welcher die höhere prädiktive Wertigkeit bezüglich der Gesamtmortalität bei Dialysepatienten aufweist.

Die hier ausgewertete Studienpopulation, die zu Studienbeginn aus insgesamt 475 Patienten mit einem medianen Alter von 68,2 Jahren und einem männlichen Anteil von 69,7% bestand, bot für die Durchführung dieser Arbeit eine ergiebige Datengrundlage. Zwar erscheint die Geschlechterverteilung unausgewogen. Jedoch ist ein Überwiegen des männlichen Anteils eines Dialysekollektivs nicht unüblich. So lag im Jahr 2015 der Anteil der Männer unter den terminal niereninsuffizienten US-Amerikanern mit 57,8% höher als der der Frauen mit 42,2% (USRDS, 2017). Es hat sich zudem im Rahmen der statistischen Analyse dieser Arbeit herausgestellt, dass das Geschlecht bezogen auf das Kollektiv der ISAR-Studie kein signifikanter Prädiktor der Mortalität war. Daher ist die vom Ideal der hälftigen Verteilung abweichende Geschlechterverteilung von geringem Gewicht.

Das wesentliche Ergebnis dieser Arbeit ist, dass sowohl ARO-Score als auch LCI unabhängige Prädiktoren für die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten sind.

Im Rahmen der nachstehenden Diskussion werden die Ergebnisse anderer einschlägiger Studien dargestellt und im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit bewertet. Sodann wird die Bedeutung von Risikoscores für die klinische Praxis behandelt. Weiterhin werden die Stärken und Schwächen dieser Arbeit dargestellt und gewichtet, ein Ausblick vorgenommen und eine Conclusio formuliert.

4.1 Ergebnisse anderer Studien

Entwicklung und Vergleich verschiedener Risikoscores für Dialysepatienten sind Inhalt zahlreicher Studien, die sich allerdings in Ansatz und Schwerpunktsetzung von dieser Arbeit unterscheiden. Eine Auswahl wird im Folgenden dargestellt.

Bereits in den frühen 1990er Jahren wurden verschiedene Indizes zur Abschätzung der Mortalität von Dialysepatienten (weiter)entwickelt und angewandt, so z.B. der Index of Coexistent Disease (ICED) und der Index nach Foley (Nicolucci et al., 1992; Foley et al., 1994; Greenfield et al., 1994). Seither werden in einer Vielzahl von Studien neue Scores konzipiert und existierende abgeändert.

Allein vom CCI wurde von mehreren Autoren unterschiedliche Modifikationen entwickelt, die im Folgenden aufgeführt und in Bezug zum LCI gesetzt werden.

Beddhu et al. untersuchten in der betreffenden Studie (n = 97), inwieweit anhand des CCI neben der Mortalität von HD-Patienten auch die durch ihre Therapie entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem abgeschätzt werden können und nahmen zu diesem Zweck leichte Veränderungen am CCI vor (Beddhu et al., 2000). Eine externe Validierung hat bislang nicht stattgefunden.

2003 modifizierten Hemmelgarn et al. den CCI anhand eines HD-Kollektivs (n = 237) hin zu einem neuen Komorbiditätsindex, den sog. End-Stage Renal Disease – Comorbidity Index (ESRD-CI). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass beide Risikoscores Prädiktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Dialysepatienten sind, der neu entwickelte ESRD-CI jedoch etwas besser diskriminierte als der CCI (Hemmelgarn et al., 2003). 2006 wurde der ESRD-CI in einer externen Kohorte (n = 1171) als guter Prädiktor der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit validiert (Geddes et al., 2006). 2015 veröffentlichten Gomez et al. eine Studie, in der der CCI und der ESRD-CI erneut verglichen wurden. Das Ergebnis dieser Studie war, dass beide Indices nur eine eingeschränkte Aussagekraft haben. Hervorzuheben ist daher die Wichtigkeit, bereits existierende Scores extern zu validieren (Gomez et al., 2015).

Di Iorio et al. untersuchten 2004 die Anwendbarkeit des CCI an einem italienischen Dialysekollektiv (n = 515) und integrierten die Anzahl von Hospitalisierungstagen als zusätzlichen Parameter (Di Iorio et al., 2004). Auch diese Modifikation wurde noch keiner externen Validierung unterzogen.

Doi et al. entwarfen 2015 anhand eines japanischen HD-Kollektivs (n = 688) einen neuen Risikoscore zur Abschätzung der 1-Jahres-Gesamtmortalität inzidenter HD-Patienten, der auf einer modifizierten Variante des CCI aufbaut. Es fand lediglich eine interne Validierung statt (Doi *et al.*, 2015).

Park et al. entwickelten im Jahr 2015 an einem koreanischen HD-Kollektiv (n = 24 738) eine weitere CCI-Variante, den sog. modified Charlson comorbidity index in incident hemodialysis patients (mCCI-IHD). Der mCCI-IHD wurde anhand einer externen Kohorte (n = 1100) validiert und diskriminierte besser als der CCI. Allerdings bestanden beide Kohorten ausschließlich aus koreanischen Patienten, weshalb die Anwendbarkeit des mCCI-IHD auf Angehörige anderer Ethnien eingeschränkt sein kann (Park *et al.*, 2015).

Alle v.g. CCI-Modifikationen weisen im Vergleich zum LCI bedeutende Einschränkungen auf: Die jeweiligen Kohorten sind entweder erheblich kleiner als die der LCI-Entwicklung zugrundeliegende oder sie enthalten – wie beim mCCI-IHD und dem Index nach Doi et al. – nur Patienten einer einzigen Ethnie. Zudem wurde die Mehrzahl nicht extern validiert. Aus diesen Gründen war der LCI unter den für Dialysepatienten adaptierten CCI-Modifikationen der bestgeeignete Index für den in dieser Arbeit vorgenommenen Vergleich.

Der LCI wurde bereits in mehreren Studien mit anderen Risikoscores verglichen. Die zum LCI vorgenommenen Vergleichsstudien werden im Folgenden dargestellt und in Bezug auf diese Arbeit bewertet.

Kan et al. verglichen LCI und CCI anhand eines taiwanesischen HD-Kollektivs (n = 21 043) älterer Patienten (≥ 65 Jahre). Beide Scores waren in diesem Kollektiv starke Prädiktoren der Gesamtmortalität mit nahezu identischen C-Statistiken von je $>0,9$ (LCI = 0.90782 [0.89685– 0.91823], CCI = 0.90035 [0.88901–0.91115]) (Kan et al., 2013).

Cheung et al. untersuchten die prädiktive Wertigkeit der Indizes LCI, hospice eligibility criteria (HEC) (Fox *et al.*, 1999) und Renal Epidemiology and Information Network (REIN) (Couchoud *et al.*, 2009) bezogen auf die 6-Monatsmortalität von älteren (≥ 67 Jahre) HD-Patienten anhand von Daten von 44,109 Patienten aus derUSRDS-Datenbank mit dem Ergebnis, dass keiner der drei Indizes zufriedenstellend

diskriminierte. Die C-Statistik des LCI betrug in diesem Kollektiv nur 0,62 (Cheung *et al.*, 2014).

2018 verglichen Ma *et al.* die Indizes LCI, CCI und ESRD-CI. Ergebnis dieser Studie war, dass der CCI der beste Prädiktor für die Gesamtmortalität war und der ESRD-CI der schlechteste. Da allerdings als Grundlage des Vergleichs ein ausschließlich chinesisches PD-Kollektiv mit geringer Prävalenz von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Vorerkrankungen diente, ist die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf HD-Patienten anderer Ethnien nicht gegeben (Ma *et al.*, 2018). Im Rahmen der Entwicklung des ARO-Scores verglichen auch Floege *et al.* ihren neuen Score mit dem LCI. Dabei verbesserte sich beim LCI die AUC der ROC durch Hinzunahme der ARO-Score-Variablen von 0,6 auf 0,75. Den größten Effekt hatte dabei die Berücksichtigung des Alters (Floege *et al.*, 2015).

In keiner der o.g. Vergleichsstudien wurde der LCI mit dem ARO-Score verglichen, die einzige Ausnahme bildet die Studie von Floege *et al.* Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in dieser Studie nicht im Fokus stand und dass Floege *et al.* den von ihnen entwickelten Score zum Vergleich gestellt haben. Die vorliegende Arbeit beinhaltet den ersten Vergleich von LCI und ARO, bei dem keiner der Entwickler der Scores beteiligt war.

Der ARO-Score wurde – soweit ersichtlich – nur in einer Studie mit anderen Risikoscores verglichen: Ramspek *et al.* nahmen im Jahr 2017 anhand des Kollektivs der Studie „Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis“ (NECOSAD) den Vergleich von 7 Scores für Dialysepatienten vor. Teil dieses Vergleiches war auch der ARO-Score, nicht aber der LCI. Bezogen auf die 2-Jahres-Gesamtmortalität war der ARO-Score sowohl in Diskrimination als auch in Kalibration den anderen 6 Scores überlegen. Auch dadurch qualifizierte sich der ARO-Score für die Untersuchung in der vorliegenden Arbeit.

Alle Scores zeigten allerdings auf das NECOSAD-Kollektiv angewandt eine geringere prognostische Aussagekraft als in den Studienkollektiven, in deren Rahmen die Scores konzipiert wurden. Ramspek *et al.* betonen daher ebenfalls die Bedeutung der externen Validierung (Ramspek *et al.*, 2017).

Obi *et al.* haben 2018 anhand einer Kohorte inzidenter US-amerikanischer HD-Patienten (n = 35,878) einen Risikoscore für die 1-Jahres-Gesamtmortalität entwickelt,

der ebenfalls gut diskriminierte (Obi et al., 2018). In einer 2019 von Anderson et al. veröffentlichten systemischen Übersichtsarbeit sind die Ergebnisse von 36 bis Ende 2018 erschienenen Studien ausgewertet, in denen 32 prognostische Indizes beschrieben werden (Anderson et al., 2019).

Couchoud et al. haben 2009 anhand einer Kohorte älterer (≥ 75 Jahre) HD-Patienten ($n = 2500$) einen Risikoscore für die Abschätzung der 6-Monats-Gesamtmortalität generiert und an einer externen Kohorte ($n = 1642$) validiert (Couchoud *et al.*, 2009).

Ivory et al. und Thamer et al. haben je einen neuen Score entwickelt, die beide in der jeweiligen Publikation auch mit dem REIN-Index verglichen wurden und bessere diskriminative Ergebnisse lieferten als dieser (Thamer *et al.*, 2015; Ivory *et al.*, 2017).

Aus der Vielzahl der verfügbaren Risikoscores für HD-Patienten wurden für den in vorliegender Arbeit vorgenommenen Vergleich mit ARO-Score und LCI zwei Scores ausgewählt, die in besonderem Maße geeignet erscheinen, für den allgemeinen Gebrauch bei prävalenten HD-Patienten empfohlen zu werden. Zusammenfassend ist als Ergebnis der vorliegenden Arbeit festzuhalten, dass beide Scores bezogen auf das Kollektiv der Isarstudie nahezu gleichwertige Prädiktoren für die Gesamtmortalität sind. Der ARO-Score weist zwar höhere Ergebnisse in der C-Statistik auf und scheint daher insgesamt etwas besser zu diskriminieren als der LCI. Eine mögliche Erklärung dafür ist die höhere Zahl an einfließenden Parametern. Jedoch sind die Unterschiede der C-Statistiken von ARO-Score und LCI nicht signifikant, weshalb beide Scores als gleichwertig betrachtet werden können.

4.2. Bedeutung für die klinische Praxis

Die Bereitstellung von Informationen über die Mortalitätsprognose durch den Arzt an den Patienten ist zentraler Bestandteil des Shared Decision-Making. Nephrologen sind mit der Abschätzung der Prognose allerdings häufig überfordert (Wachterman et al., 2013; Combs et al., 2015). Eine mögliche Ursache dafür ist, dass es momentan keinen Score gibt, der mit hinreichend großer Sicherheit eine präzise Prognose zulässt (Anderson et al., 2019). Außerdem spielt die Befürchtung eine Rolle, den Patienten durch die Mitteilung einer (zu) schlechten Prognose die Hoffnung auf Besserung zu nehmen, die sowohl für die Lebensqualität bedeutend als auch lebensverlängernd sein kann (Sullivan, 2003; Schell *et al.*, 2012). Durch unzureichende prognostische Informationen willigen Patienten häufig in Therapieentscheidungen ein, die sie später

bereuen (Davison, 2010). Daher rät die American Society of Nephrology in ihrer „Choosing Wisely“-Kampagne dazu, keine Dialysetherapie ohne ein Shared Decision-Making zu initiieren (Williams *et al.*, 2012). In der Guideline der Renal Physicians Association (RPA) “Shared Decision-Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis” wird empfohlen, dass das Sterberisiko aller Dialysepatienten trotz Schwierigkeiten und Ungenauigkeiten abgeschätzt werden sollte. In der Guideline wird des weiteren empfohlen, diejenigen Patienten, deren Prognose besonders schlecht ist, darüber zu informieren, dass eine Dialysebehandlung gegenüber einer medizinischen Behandlung ohne Dialyse nicht unbedingt einen Überlebensvorteil oder eine Verbesserung des Allgemeinzustandes mit sich bringt und dass eine Dialysebehandlung eine Einschränkung der Lebensqualität bedeuten kann. Als besonders schlecht gilt die Prognose laut Leitlinie, wenn mindestens zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sind: 1) Alter über 75 Jahre; 2) hoher Komorbiditätsindex; 3) erhebliche Einschränkung der Fähigkeit zur Selbstversorgung und Selbstbestimmung (z.B. Karnofsky-Index kleiner als 40); 4) schwerwiegende chronische Malnutrition (z.B. Serumalbumin < 2,5g/dl). Als Beispiel für einen hohen Komorbiditätsindex wird ein CCI von über 8 Punkten genannt (Renal Physicians Association, 2010). Eine klare Empfehlung darüber, welcher Risikoscore verwendet werden sollte, findet sich in dieser Guideline jedoch nicht.

Der Vergleich der C-Statistiken von LCI und ARO-Score ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Scores. Für die Anwendung im klinischen Alltag sind jedoch neben einer guten Diskrimination auch eine unkomplizierte Handhabung und die Verfügbarkeit der erforderlichen Daten von Bedeutung.

Insgesamt fließen in den ARO-Score 13 Parameter ein. Durch die im Vergleich zum LCI größere Menge und Art der Parameter ist die Berechnung komplizierter und bereits insofern weniger für den klinischen Alltag geeignet als der LCI. Zwischenzeitig wurde jedoch unter <http://aro-score.askimed.com> ein frei verfügbares digitales Tool entwickelt, das die Berechnung erleichtert, allerdings die händische Eingabe der Daten erfordert.

Ein weiterer Nachteil des ARO-Scores gegenüber dem LCI ist der Aufwand für die Bestimmung der Laborparameter, die nur für die Berechnung des ARO-Scores notwendig ist und sowohl Zeit als auch Geld kostet. Zur Berechnung des LCI hingegen

genügt die Kenntnis der Komorbiditäten des jeweiligen Patienten, die ohne weiteren Aufwand anamnestisch zu eruieren bzw. der Krankengeschichte zu entnehmen sind.

4.3 Limitationen

Die Patienten wurden aus 17 Dialysezentren im Raum München rekrutiert. Der überwiegende Anteil war kaukasischer Natur. Daher ist das Extrapolieren der Ergebnisse auf Dialysekollektive anderer Provenienz nur bedingt möglich.

Eine weitere Schwäche dieser Arbeit ist die – bezogen auf den ARO-Score, nicht jedoch auf den LCI – in Teilen unvollständige Datenerhebung. Es konnten für 105 Patienten zum Baseline-Zeitpunkt keine Ferritinwerte und für 49 Patienten keine Bloodflow-Werte erhoben werden. Für 3 Patienten, deren Raucherstatus unbekannt geblieben war, wurde eine Nichtraucher-Anamnese angenommen. Um das Fehlen der Daten so weit wie möglich zu kompensieren, wurden zwei Varianten des ARO-Scores berechnet. In der Variante ARO-0 wurden bei fehlenden Daten in der jeweiligen Rubrik 0 Score-Punkte zugeordnet, in der Variante ARO-M entsprechend der zentrumsspezifischen Mittelwerte. Gleichwohl lieferten beide Varianten in der statistischen Analyse nahezu identische Ergebnisse (siehe Ziffer 3.3 Sensitivitätsanalyse).

Die für lediglich 2 Patienten fehlenden Kalziumwerte wurden ebenfalls durch zentrumsspezifische Mittelwerte imputiert. Wegen der geringen Anzahl und weil die Kalziumwerte lediglich als Kovariable im Rahmen der multivariaten Cox-Regression benötigt wurden, ist das Fehlen dieser Daten als vernachlässigbar zu bewerten.

Es wurde der Effekt der für die Analyse zur Verfügung stehenden Confounder überprüft. Da Laborparameter wie TnT, Adiponektin und Apolipoprotein A2 und A3, die ebenfalls als mögliche Confounder infrage kommen, in der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten, ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch Residual Confounding nicht auszuschließen.

4.4 Ausblick

Die Vielzahl an Risikoscores für Dialysepatienten ist schier unübersehbar. Es wäre dem klinischen und wissenschaftlichen Nutzen zuträglich, die Anwendung der Risikoscores so weit wie möglich zu vereinheitlichen. Die Annahme, dass es für die Abschätzung des Mortalitätsrisikos von HD-Patienten einen einzigen optimalen Score geben wird, ist jedoch unrealistisch, allein weil sich die Risikoprofile verschiedener

Ethnien- und Altersgruppen teilweise stark unterscheiden. Es werden demnach für die betreffenden Gruppen verschiedene Scores oder Score-Modifikationen nötig sein. Zudem ist es unwahrscheinlich, dass ein Score, der sich gut für eine kurzfristige Prognose eignet, genauso gut langfristige Risikoeinschätzungen ermöglicht. In Zukunft werden bestehende Risikoscores weiterhin an neue Forschungserkenntnisse und Veränderungen des Patientenguts angepasst und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch neue Scores konzipiert werden. Es ist also nicht zu vermeiden, dass es eine Mindest- bzw. Vielzahl an Scores gibt und weiterhin geben wird. Allerdings könnte durch vermehrte externe Validierungen und vergleichende Studien ein klareres Bild davon geschaffen werden, welcher Score für den jeweiligen Nutzen am besten geeignet ist. Eine klarere Forschungslage könnte dazu führen, dass die Verwendung bestimmter Risikoscores in den jeweiligen Leitlinien vermehrt thematisiert wird, wodurch die Auswahl eines Scores in der klinischen Praxis erleichtert würde.

Auch im Rahmen dieser Arbeit wurden die Vorteile deutlich, die eine digitale Datenerfassung in Gesundheitseinrichtungen mit sich brächte. Würden Patientendaten einheitlich und digital erhoben, gespeichert und zu Studienzwecken verfügbar gemacht werden, könnten klinische Studien wie die ISAR-Studie mit erheblich weniger Aufwand durchgeführt und Übertragungsfehler minimiert werden.

4.5 Conclusio

Da diese Arbeit eine Post-hoc-Analyse darstellt, bleibt schlussendlich unklar, welchem der beiden Scores der Vorzug zu geben ist. Festzuhalten bleibt aber, dass sowohl der LCI als auch der ARO-Score signifikante und anwendbare Prädiktoren der Mortalität beim HD-Patienten darstellen, die in der vorliegenden Arbeit ähnlich stark abschnitten. Bei ähnlicher prädiktiver Wertigkeit erscheint der LCI aufgrund der weniger aufwendigen Berechnung für die klinische Praxis besser geeignet.

Für eine verallgemeinernde Empfehlung bezüglich der Anwendung von Risikoscores sind weitere externe Validierungen und Vergleiche erforderlich, die im Rahmen umfangreich angelegter Studien und anhand größerer Kollektive erfolgen sollten.

5. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aCCI	adapted Charlson Comorbidity Index
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARO	Analyzing Data, Recognizing Excellence and Optimizing Outcome
ARO-0	Variante des ARO-Scores, mit Null imputiert
ARO-M	Variante des ARO-Scores, mit Mittelwerten imputiert
AROi	Zweite mit „ARO“ abgekürzte Studienkohorte
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
C-Statistik	Concordance-Statistik
CCI	Charlson Comorbidity Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
Da	Dalton
df	degrees of freedom
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
DSIP	delta-sleep-inducing peptide
ESRD-CI	End-Stage Renal Disease – Comorbidity Index

EUTox	European Union Toxin Working Group
FGF-23	fibroblast growth factor 23
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H ⁺	Wasserstoffion
H ₀	Null-Hypothese
Hb	Hämoglobin
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HEC	hospice eligibility criteria
HF	Hämofiltration
ICED	Index of Coexistent Disease
IL-6	Interleukin 6
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCI	Liu Comorbidity Index
LTF	Loss to follow-up
mCCI-IHD	modified Charlson comorbidity index in incident hemodialysis patients
MCP-1	monocyte chemoattractant protein 1
nCU-Liu	new Comorbidity Index – Liu
NTX	Nierentransplantation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBUTs	protein-bound uremic toxins
PD	Peritonealdialyse

PTH	Parathormon
REIN	Renal Epidemiology and Information Network
ROC	Receiver Operating Characteristics
RPA	Renal Physicians Association
sog.	sogenannte
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TnT	Troponin T
v.g.	vorgenannt

6. Literaturverzeichnis

- Alexander, H. and Sander, U. (2013) 'Geschichte der Dialysemaschinen – Von den Anfängen bis heute', *Dialyse aktuell*, 16(S 01), pp. s6–s13. doi: 10.1055/s-0033-1334058.
- Anderson, R. T. *et al.* (2019) 'Prediction of Risk of Death for Patients Starting Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(8), pp. 1213–1227. doi: 10.2215/CJN.00050119.
- Anker, S. D. *et al.* (2016) 'Development and validation of cardiovascular risk scores for haemodialysis patients', *International Journal of Cardiology*, 216, pp. 68–77. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.151.
- Arastéh, K. (ed.) (2009) *Innere Medizin: 643 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Beaume, J. *et al.* (2018) 'Bicarbonate : de la physiologie aux applications thérapeutiques pour tout clinicien', *Néphrologie & Thérapeutique*, 14(1), pp. 13–23. doi: 10.1016/j.nephro.2017.02.014.
- Beddhu, S. *et al.* (2000) 'A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients', *The American Journal of Medicine*, 108(8), pp. 609–613. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00371-5.
- Blankestijn, P. J., Grooteman, M. and Nube, M. (2017) 'Are There Any Downsides, Barriers, or Challenges in Delivering Hemodiafiltration in Everyday Clinical Practice?', in Kawanishi, H. and Takemoto, Y. (eds) *Contributions to Nephrology*. S. Karger AG, pp. 30–35. doi: 10.1159/000450637.
- Booth, R. E., Johnson, J. P. and Stockand, J. D. (2002) 'ALDOSTERONE', *Advances in Physiology Education*, 26(1), pp. 8–20. doi: 10.1152/advan.00051.2001.
- Brauer, R. B. (2002) *Eine neue Niere ist wie ein neues Leben*. Lengerich: Pabst.
- Brech, G. and Müller, E. (2019) *Fachpflege Nephrologie und Dialyse*. Urban-&-Fischer-Verlag.
- Brech, G. and Servos, W. (2010) *Dialyse für Einsteiger: mit dem Plus im Web ; Zugangscodes im Buch*. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Brusselsaers, N. and Lagergren, J. (2017) 'The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research: Which Version to Use?', *Methods of Information in Medicine*, 56(05), pp. 401–406. doi: 10.3414/ME17-01-0051.
- Caetano, S. J., Sonpavde, G. and Pond, G. R. (2018) 'C-statistic: A brief explanation of its construction, interpretation and limitations', *European Journal of Cancer*, 90, pp. 130–132. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.027.
- Camins, B. C. (2013) 'Prevention and treatment of hemodialysis-related bloodstream infections', *Seminars in Dialysis*, 26(4), pp. 476–481. doi: 10.1111/sdi.12117.
- Canaud, B. *et al.* (2006) 'Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS', *Kidney International*, 69(11), pp. 2087–2093. doi: 10.1038/sj.ki.5000447.
- Canaud, B. *et al.* (2018) 'Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(9), pp. 1435–1443. doi: 10.2215/CJN.12631117.
- Charlson, M. E. *et al.* (1987) 'A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation', *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), pp. 373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Cheung, K. L. *et al.* (2014) 'Prognostic stratification in older adults commencing dialysis', *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(8), pp. 1033–1039. doi: 10.1093/gerona/glt289.

- Combs, S. A. *et al.* (2015) 'Update on end-of-life care training during nephrology fellowship: a cross-sectional national survey of fellows', *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 65(2), pp. 233–239. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.018.
- Couchoud, C. *et al.* (2009) 'A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease', *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(5), pp. 1553–1561. doi: 10.1093/ndt/gfn698.
- Cox, D. R. (1972) 'Regression Models and Life-Tables', *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2), pp. 187–220.
- Daugirdas, J. T. *et al.* (2015) 'KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update', *American Journal of Kidney Diseases*, 66(5), pp. 884–930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
- Davison, S. N. (2010) 'End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease', *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 5(2), pp. 195–204. doi: 10.2215/CJN.05960809.
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Verband Deutscher Nierenzentren e.V., Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (2016) 'Dialysestandard'.
- Di Iorio, B. *et al.* (2004) 'Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients and correlates with phase angle and hospitalization', *The International Journal of Artificial Organs*, 27(4), pp. 330–336. doi: 10.1177/039139880402700409.
- Doi, T. *et al.* (2015) 'Risk Score to Predict 1-Year Mortality after Haemodialysis Initiation in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease under Predialysis Nephrology Care', *PloS One*, 10(6), p. e0129180. doi: 10.1371/journal.pone.0129180.
- Eknoyan, G. *et al.* (2002) 'Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis', *New England Journal of Medicine*, 347(25), pp. 2010–2019. doi: 10.1056/NEJMoa021583.
- Feehally, J. (ed.) (2019) 'Comprehensive clinical nephrology', in *Comprehensive clinical nephrology*. Sixth edition. Edinburgh ; New York: Elsevier, pp. 71–78.
- Felten, H. *et al.* (1999) 'Adäquate Dialysebehandlung bei Hämodialyse- und Peritonealdialyse-Patienten', *Der Internist*, 40(1), pp. 22–36. doi: 10.1007/s001080050305.
- Finkler (2016) *Entwicklung eines in vitro Testsystems zur Charakterisierung der Transportvorgänge am Peritoneum*. Universität des Saarlandes. Available at: https://publikationen.sulb.uni-saarland.de/bitstream/20.500.11880/26825/1/pdf_Dissertation_Lisa_Marie_Finkler_final.pdf.
- Floege, J. *et al.* (2015) 'Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort', *Kidney International*, 87(5), pp. 996–1008. doi: 10.1038/ki.2014.419.
- Foley, R. N. *et al.* (1994) 'Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis', *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 23(6), pp. 836–845. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80137-5.
- Fox, E. *et al.* (1999) 'Evaluation of prognostic criteria for determining hospice eligibility in patients with advanced lung, heart, or liver disease. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments', *JAMA*, 282(17), pp. 1638–1645. doi: 10.1001/jama.282.17.1638.
- Geberth, S. and Nowack, R. (2011) *Praxis der Dialyse: 88 Tabellen [nach den Leitlinien NKF KDOQI, KDIGO, EDTA European Best Practice Guidelines (EBPG), DGfN Deutsche Gesellschaft für Nephrologie ; mit Transplantationsvorbereitung]*. Berlin: Springer Medizin.
- Geddes, C. C. *et al.* (2006) 'The ERA-EDTA cohort study--comparison of methods to predict survival on renal replacement therapy', *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal*

Association, 21(4), pp. 945–956. doi: 10.1093/ndt/gfi326.

van Gelder, M. K. *et al.* (2020) ‘Protein-Bound Uremic Toxins in Hemodialysis Patients Relate to Residual Kidney Function, Are Not Influenced by Convective Transport, and Do Not Relate to Outcome’, *Toxins*, 12(4), p. 234. doi: 10.3390/toxins12040234.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2019) ‘Jahresbericht 2018 zur Qualität in der Dialyse’.

Girndt, M. *et al.* (2016) ‘The Prevalence of Renal Failure’, *Deutsches Arzteblatt Online*. doi: 10.3238/arztebl.2016.0085.

Gomez, A. T. *et al.* (2015) ‘Comorbidity Burden at Dialysis Initiation and Mortality: A Cohort Study’, *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 2, p. 68. doi: 10.1186/s40697-015-0068-3.

Greenfield, S. *et al.* (1994) ‘Principles and practice of case mix adjustment: applications to end-stage renal disease’, *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 24(2), pp. 298–307. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80195-8.

Grooteman, M. P. C. *et al.* (2012) ‘Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(6), pp. 1087–1096. doi: 10.1681/ASN.2011121140.

Harrell, F. E. *et al.* (1982) ‘Evaluating the yield of medical tests’, *JAMA*, 247(18), pp. 2543–2546.

Hedderich, J. and Sachs, L. (2018) ‘Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R’, in *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. 16., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Germany: Springer Spektrum, p. 452.

Held, L. (2013) ‘Applied statistical inference: likelihood and bayes’, in *Applied statistical inference: likelihood and bayes*. 1st edition. New York: Springer, p. 56.

Held, P. J. *et al.* (1996) ‘The dose of hemodialysis and patient mortality’, *Kidney International*, 50(2), pp. 550–556. doi: 10.1038/ki.1996.348.

Hemmelgarn, B. R. *et al.* (2003) ‘Adapting the charlson comorbidity index for use in patients with ESRD’, *American Journal of Kidney Diseases*, 42(1), pp. 125–132. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00415-3.

Hepp, W. and Koch, M. (2017) *Dialyses hunts Grundlagen - Chirurgie - Komplikationen*. Springer-Verlag GmbH.

Himmelfarb, J. and Ikizler, T. A. (2010) ‘Hemodialysis’, *New England Journal of Medicine*, 363(19), pp. 1833–1845. doi: 10.1056/NEJMra0902710.

Imel, E. A. *et al.* (2019) ‘FGF23, Hypophosphatemia, and Emerging Treatments’, *JBMR Plus*, 3(8). doi: 10.1002/jbm4.10190.

Ivory, S. E. *et al.* (2017) ‘Predicting 6-month mortality risk of patients commencing dialysis treatment for end-stage kidney disease’, *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 32(9), pp. 1558–1565. doi: 10.1093/ndt/gfw383.

Jha, V. *et al.* (2013) ‘Chronic kidney disease: global dimension and perspectives’, *The Lancet*, 382(9888), pp. 260–272. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.

Kan, W.-C. *et al.* (2013) ‘The new comorbidity index for predicting survival in elderly dialysis patients: a long-term population-based study’, *PloS One*, 8(8), p. e68748. doi: 10.1371/journal.pone.0068748.

Kaplan, E. L. and Meier, P. (1958) ‘Nonparametric Estimation from Incomplete Observations’, *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), pp. 457–481. doi: 10.1080/01621459.1958.10501452.

Kasper, D. L. *et al.* (eds) (2016) ‘Teil 13 Nieren- und Harnwegserkrankungen’, in *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage. New York, NY: McGraw-Hill Education, pp. 2210–2285.

Kassumeh, S. and Reindl-Schwaighofer, R. (2017) ‘BASICS Nephrologie und Rheumatologie’, in *BASICS Nephrologie und Rheumatologie*. 1. Auflage. München: Elsevier (Basics), pp. 2–8.

- Kidney Disease Improving Global Outcomes (2013) 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease', *Kidney International Supplements*, 3(1). Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615311096> (Accessed: 22 July 2020).
- Klinge, M. (2017) 'Die gesunde Niere und die gestörte Nierenfunktion', in Klinge, M., Matthias and Brodmann, D. (eds) *Einführung in die Nephrologie und Nierenersatzverfahren*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p. 2. doi: 10.1007/978-3-662-54583-6_1.
- Kolff, W. J. (1965) 'First Clinical Experience with the Artificial Kidney', *Annals of Internal Medicine*, 62(3), p. 608. doi: 10.7326/0003-4819-62-3-608.
- Krautzig, S. (2013) 'Kapitel 10 - Niere', in Renz-Polster, H., Bätge, B., and Stoll, M. (eds) *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt - greifbar - verständlich ; [Plus im Web, mediscript]*. 5. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer, pp. 800–874.
- Kuhlmann, U. *et al.* (eds) (2008) *Nephrologie: Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren*. 5th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, p. b-002-15431. doi: 10.1055/b-002-15431.
- Kumbar, L. and Yee, J. (2019) 'Current Concepts in Hemodialysis Vascular Access Infections', *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(1), pp. 16–22. doi: 10.1053/j.ackd.2018.10.005.
- Lanzer, P. *et al.* (2014) 'Medial vascular calcification revisited: review and perspectives', *European Heart Journal*, 35(23), pp. 1515–1525. doi: 10.1093/eurheartj/ehu163.
- Li, N.-C. *et al.* (2018) 'Association of Smoking Status With Mortality and Hospitalization in Hemodialysis Patients', *American Journal of Kidney Diseases*, 72(5), pp. 673–681. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.004.
- Liu, J. *et al.* (2010) 'An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients', *Kidney International*, 77(2), pp. 141–151. doi: 10.1038/ki.2009.413.
- Liyanage, T. *et al.* (2015) 'Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review', *The Lancet*, 385(9981), pp. 1975–1982. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
- London, G. M. *et al.* (2003) 'Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality', *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 18(9), pp. 1731–1740. doi: 10.1093/ndt/gfg414.
- Lorenz, G. *et al.* (2018) 'Mortality prediction in stable hemodialysis patients is refined by YKL-40, a 40-kDa glycoprotein associated with inflammation', *Kidney International*, 93(1), pp. 221–230. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.010.
- Ma, L. and Zhao, S. (2017) 'Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis', *International Journal of Cardiology*, 238, pp. 151–158. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.095.
- Ma, T. K.-W. *et al.* (2018) 'The choice of comorbidity scoring system in Chinese peritoneal dialysis patients', *Clinical and Experimental Nephrology*, 22(1), pp. 159–166. doi: 10.1007/s10157-017-1418-5.
- Mizobuchi, M., Towler, D. and Slatopolsky, E. (2009) 'Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease', *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 20(7), pp. 1453–1464. doi: 10.1681/ASN.2008070692.
- Monard, C., Rimmelé, T. and Ronco, C. (2019) 'Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis', *Blood Purification*, 47(Suppl. 3), pp. 2–15. doi: 10.1159/000499520.
- Morena, M. *et al.* (2017) 'Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly', *Kidney International*, 91(6), pp. 1495–1509. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.013.
- Nelveg-Kristensen, K. E., Laier, G. H. and Heaf, J. G. (2018) 'Risk of death after first-time blood stream infection in incident dialysis patients with specific consideration on vascular

- access and comorbidity', *BMC Infectious Diseases*, 18(1), p. 688. doi: 10.1186/s12879-018-3594-7.
- Newson, R. B. (2010) 'Comparing the Predictive Powers of Survival Models Using Harrell's C or Somers' D', *The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata*, 10(3), pp. 339–358. doi: 10.1177/1536867X1001000303.
- Nicolucci, A. *et al.* (1992) 'Effect of coexistent diseases on survival of patients undergoing dialysis', *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, 38(3), pp. M291-295. doi: 10.1097/00002480-199207000-00040.
- Obi, Y. *et al.* (2018) 'Development and Validation of Prediction Scores for Early Mortality at Transition to Dialysis', *Mayo Clinic Proceedings*, 93(9), pp. 1224–1235. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.017.
- O'Connor, N. R. and Corcoran, A. M. (2012) 'End-stage renal disease: symptom management and advance care planning', *American Family Physician*, 85(7), pp. 705–710.
- Ok, E. *et al.* (2013) 'Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(1), pp. 192–202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.
- Park, J. Y. *et al.* (2015) 'Recalibration and validation of the Charlson comorbidity index in Korean incident hemodialysis patients', *PloS One*, 10(5), p. e0127240. doi: 10.1371/journal.pone.0127240.
- Patel, S. *et al.* (2017) 'Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, pp. 317–325. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.091.
- Quan, H. *et al.* (2011) 'Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries', *American Journal of Epidemiology*, 173(6), pp. 676–682. doi: 10.1093/aje/kwq433.
- Ramspek, C. *et al.* (2017) 'Prediction models for the mortality risk in chronic dialysis patients: a systematic review and independent external validation study', *Clinical Epidemiology*, Volume 9, pp. 451–464. doi: 10.2147/CLEP.S139748.
- Renal Physicians Association (2010) 'Shared Decision-Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis, 2nd edn'. Available at: https://cdn.ymaws.com/www.renalmd.org/resource/resmgr/Store/Shared_Decision_Making_Recom.pdf.
- Reynolds, J. L. *et al.* (2004) 'Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD', *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 15(11), pp. 2857–2867. doi: 10.1097/01.ASN.0000141960.01035.28.
- Rhee, C. M., Chou, J. A. and Kalantar-Zadeh, K. (2018) 'Dialysis Prescription and Sudden Death', *Seminars in Nephrology*, 38(6), pp. 570–581. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.08.003.
- Saran, R. *et al.* (2020) 'US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(1), pp. A6–A7. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003.
- Schell, J. O. *et al.* (2012) 'Discussions of the kidney disease trajectory by elderly patients and nephrologists: a qualitative study', *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 59(4), pp. 495–503. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.023.
- Schmaderer, C. *et al.* (2016) 'Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study "rISk strATification in end-stage renal disease" (ISAR) study', *BMC Nephrology*, 17(1), p. 161. doi: 10.1186/s12882-016-0374-8.
- Schumacher, M. and Schulgen, G. (2008) *Methodik klinischer Studien: methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Dritte, überarbeitete Auflage.

Berlin Heidelberg: Springer (Statistik und ihre Anwendungen).

Schünke, M. *et al.* (2012) ‘Innere Organe’, in *Innere Organe*. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Prometheus, LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker[...]), pp. 40–55.

Sieberth, H.-G. (2000) ‘Geschichtlicher Überblick Über die Behandlung des Akuten Nierenversagens in Deutschland’, *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 37(3), pp. 187–194. doi: 10.1007/s003900050323.

Silbernagl, S. (2014) ‘Die Funktion der Nieren’, in Pape, H.-C. *et al.* (eds) *Physiologie*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, pp. 380–436.

Skov Dalgaard, L. *et al.* (2015) ‘Risk and Prognosis of Bloodstream Infections among Patients on Chronic Hemodialysis: A Population-Based Cohort Study’, *PLOS ONE*. Edited by L. A. Selvey, 10(4), p. e0124547. doi: 10.1371/journal.pone.0124547.

Steenkamp, R. and Caskey, F. J. (2015) “‘How long have I got doctor?’” The development and validation of a new prognostic model’, *Kidney International*, 87(5), pp. 879–882. doi: 10.1038/ki.2015.36.

Sullivan, M. D. (2003) ‘Hope and hopelessness at the end of life’, *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 11(4), pp. 393–405.

Tandukar, S. and Palevsky, P. M. (2019) ‘Continuous Renal Replacement Therapy’, *Chest*, 155(3), pp. 626–638. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.004.

Tattersall, J. E. *et al.* (2013) ‘Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(3), pp. 542–550. doi: 10.1093/ndt/gfs530.

Temmar, M. *et al.* (2010) ‘Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease’, *Journal of Hypertension*, 28(1), pp. 163–169. doi: 10.1097/HJH.0b013e328331b81e.

Thamer, M. *et al.* (2015) ‘Predicting Early Death Among Elderly Dialysis Patients: Development and Validation of a Risk Score to Assist Shared Decision Making for Dialysis Initiation’, *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 66(6), pp. 1024–1032. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.014.

Thomson, P. C. *et al.* (2007) ‘Vascular access in haemodialysis patients: a modifiable risk factor for bacteraemia and death’, *QJM*, 100(7), pp. 415–422. doi: 10.1093/qjmed/hcm040.

Tyson, K. L. *et al.* (2003) ‘Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification’, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(3), pp. 489–494. doi: 10.1161/01.ATV.0000059406.92165.31.

Uno, H. *et al.* (2011) ‘On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data’, *Statistics in Medicine*, 30(10), pp. 1105–1117. doi: 10.1002/sim.4154.

USRDS (2017) ‘United States Renal Data System. 2017 usrds annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017.’

USRDS (2018) ‘United States Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.’

Vanholder, R. *et al.* (2003) ‘Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability’, *Kidney International*, 63(5), pp. 1934–1943. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x.

Verbeke, F. *et al.* (2011) ‘Prognostic Value of Aortic Stiffness and Calcification for Cardiovascular Events and Mortality in Dialysis Patients: Outcome of the Calcification

- Outcome in Renal Disease (CORD) Study', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), pp. 153–159. doi: 10.2215/CJN.05120610.
- Viegas, C. *et al.* (2019) 'The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in Chronic Kidney Disease (CKD): challenging old concepts with new facts', *Aging*, 11(12), pp. 4274–4299. doi: 10.18632/aging.102046.
- Wachterman, M. W. *et al.* (2013) 'Relationship between the prognostic expectations of seriously ill patients undergoing hemodialysis and their nephrologists', *JAMA internal medicine*, 173(13), pp. 1206–1214. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6036.
- Ward, R. A. *et al.* (2000) 'A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study', *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 11(12), pp. 2344–2350.
- Ward, R. A. *et al.* (2018) 'Regulatory Considerations for Hemodiafiltration in the United States', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(9), pp. 1444–1449. doi: 10.2215/CJN.12641117.
- Wassertheil-Smoller, S. (2004) *Biostatistics and epidemiology: a primer for health and biomedical professionals*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag.
- Webster, A. C. *et al.* (2017) 'Chronic Kidney Disease', *The Lancet*, 389(10075), pp. 1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- Williams, A. W. *et al.* (2012) 'Critical and Honest Conversations: The Evidence Behind the "Choosing Wisely" Campaign Recommendations by the American Society of Nephrology: Table 1.', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(10), pp. 1664–1672. doi: 10.2215/CJN.04970512.
- Young, E. W. *et al.* (2005) 'Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study', *Kidney International*, 67(3), pp. 1179–1187. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00185.x.
- Zwiener, I., Blettner, M. and Hommel, G. (2011) 'Survival Analysis', *Deutsches Aerzteblatt Online*. doi: 10.3238/arztebl.2011.0163.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Tubulussystem der Niere	6
Abbildung 2 Klassifizierung der Chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO	9
Abbildung 3, "Trommelniere" von Kolff	10
Abbildung 4 Blut- und Dialysatfluss bei der Hämodialyse	12
Abbildung 5 Schematische Darstellung der verschiedenen Dialysemodalitäten Der Blutfluss durch den Filter ist von links nach rechts dargestellt.	14
Abbildung 6 Vergleich der Mortalitätsraten von HD- und NTX-Patienten (pro 1000 Personenjahre)	16
Abbildung 7 a Geschlechterverteilung	30
Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten	31
Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Score-Ergebnisse	34
Abbildung 10 a Gesamtmortalität	35
Abbildung 11 Überlebensfunktionen in Abhängigkeit ihrer in Gruppen zusammengefassten Score-Ergebnisse bezogen auf die Gesamtmortalität.	36
Abbildung 12 Häufigkeitsverteilung der Score-Ergebnisse ARO-M und ARO-0.....	47
Abbildung 13 Überlebensfunktionen ARO-M und ARO-0.....	47

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zusammensetzung ARO-Score	21
Tabelle 2 Zusammensetzung LCI	23
Tabelle 3 Patientencharakteristik bei Studieneinschluss	32
Tabelle 4 Kaplan-Meier ARO-Score	37
Tabelle 5 Kaplan-Meier LCI	38
Tabelle 6 Zusammensetzung der Regressionsmodelle.....	39
Tabelle 7 Univariate Cox-Regressionen	39
Tabelle 8 t-Test zum Vergleich der C-Statistiken von ARO und LCI	40
Tabelle 9 Cox-Regression adjustiert nach ARO-Score und LCI.....	40
Tabelle 10 Cox-Regressionen ARO-Score und LCI, jeweils einzeln im adjustierten Modell	41
Tabelle 11 ARO-M in voller Adjustierung.....	42
Tabelle 12 LCI in voller Adjustierung	43
Tabelle 13 Cox-Regression ARO-Score und LCI gemeinsam im adjustierten Modell	44
Tabelle 14 LCI und ARO-M zusammen in voller Adjustierung	45
Tabelle 15 Univariate Cox-Regression ARO-Score und LCI (no missing data)	46
Tabelle 16 t-Test Vergleich der C-Statistiken von ARO und LCI (no missing data) ..	46
Tabelle 17 Überlebenszeiten aus dem Kaplan-Meier-Schätzer	48
Tabelle 18 Univariate Cox-Regressionen ARO-M und ARO-0	48
Tabelle 19 t-Test zum Vergleich der C-Statistiken von ARO und LCI	49
Tabelle 20 Univariate Cox-Regression (Trainingsdatensatz randomisiert)	49
Tabelle 21 C-Statistiken (Testdatensatz randomisiert).....	50
Tabelle 22 t-Test zum Vergleich der C-Statistiken (Testdatensatz randomisiert).....	50
Tabelle 23 Univariate Cox-Regression (Trainingsdatensatz stratifiziert).....	50
Tabelle 24 C-Statistiken (Testdatensatz stratifiziert)	50
Tabelle 25 t-Test zum Vergleich der C-Statistiken (Testdatensatz stratifiziert)	51
Tabelle 26 Fallzahlen der statistischen Analyse.....	71
Tabelle 27, Cox-Regression adjustiert nach ARO-0 und LCI	71
Tabelle 28 Cox-Regressionen ARO-0 und ARO-M, je einzeln im adjustierten Modell	71
Tabelle 29 ARO-0 in voller Adjustierung.....	71
Tabelle 30 LCI und ARO-0 zusammen in voller Adjustierung	72
Tabelle 31 Häufigkeiten der ARO-Score-Ergebnisse	73
Tabelle 32 Häufigkeiten der gruppierten ARO-Score-Ergebnisse	73
Tabelle 33 Häufigkeiten der gruppierten LCI-Ergebnisse	73

9. Anhang

Tabelle 26 zeigt die für die statistische Analyse verfügbaren Fälle.

Tabelle 26 Fallzahlen der statistischen Analyse

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis	169	35,6%
	Zensiert	304	64,0%
	Insgesamt	473	99,6%
Nicht verwendete Fälle	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	2	0,4%
	Insgesamt	2	0,4%
	Insgesamt	475	100%

Die Tabellen 27 bis 30 zeigen die Ergebnisse der für die Sensitivitätsanalyse geschätzten Cox-Regressionen.

Tabelle 27, Cox-Regression adjustiert nach ARO-0 und LCI

	HR	95% KI	p-Wert
ARO-0	1,202	[1,152-1,253]	0,000
LCI	1,123	[1,069-1,179]	0,000

C-Statistik = 0,775 [0,743 – 0,808]

Tabelle 28 Cox-Regressionen ARO-0 und ARO-M, je einzeln im adjustierten Modell

	HR	95% KI	p-Wert	C-Statistik
ARO-0	1,169	[1,097-1,244]	0,000	0.7822
ARO-M	1,169	[1,097-1,246]	0,000	0.7819

Tabelle 29 ARO-0 in voller Adjustierung

	HR	95% KI	p-Wert
ARO-0	1,169	[1,097-1,244]	0,000
Geschlecht	0,884	[0,618-1,265]	0,499
Alter	1,011	[0,992-1,030]	0,279
Rheumatologische Erkrankung	0,870	[0,452-1,673]	0,676
Arterielle Hypertonie	1,604	[0,758-3,397]	0,217
Kalzium	1,221	[0,475-3,139]	0,679
Phosphat	1,411	[1,039-1,915]	0,027
lnIL6	1,338	[1,065-1,681]	0,012
YKL-40	1,001	[1,000-1,002]	0,005
Kt/V	0,671	[0,417-1,078]	0,099

Dialysemodalität HD	0,787	[0,456-1,359]	0,391
Antikoagulation	0,528	[0,363-0,767]	0,001
Albumin	0,747	[0,487-1,145]	0,180
Katheter als Gefäßzugang	1,250	[0,747-2,094]	0,396

Tabelle 30 LCI und ARO-0 zusammen in voller Adjustierung

	HR	95% KI	p-Wert
LCI	1,108	[1,052-1,167]	0,000
ARO-0	1,139	[1,069-1,214]	0,000
Geschlecht	0,940	[0,655-1,347]	0,734
Alter	1,012	[0,993-1,032]	0,210
Rheumatologische Erkrankung	1,055	[0,546-2,041]	0,873
Arterielle Hypertonie	1,486	[0,699-3,161]	0,303
Kalzium	1,042	[0,405-2,683]	0,932
Phosphat	1,403	[1,030-1,911]	0,032
lnIL6	1,334	[1,054-1,688]	0,016
YKL-40	1,001	[1,000-1,002]	0,003
Kt/V	0,699	[0,427-1,144]	0,154
Dialysemodalität HD	0,852	[0,492-1,473]	0,565
Antikoagulation	0,610	[0,417-0,892]	0,011
Albumin	0,783	[0,507-1,207]	0,268
Katheter als Gefäßzugang	1,261	[0,754-2,109]	0,377

Die Tabellen 31 bis 33 zeigen die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Score-Ergebnisse.

Tabelle 31 Häufigkeiten der ARO-Score-Ergebnisse

Score-Ergebnis	Häufigkeit ARO-M	Häufigkeit ARO-0
-8	2 (0,4%)	2 (0,4%)
-6	2 (0,4%)	2 (0,4%)
-5	6 (1,3%)	6 (1,3%)
-4	7 (1,5%)	8 (1,7%)
-3	10 (2,1%)	9 (1,9%)
-2	10 (2,1%)	11 (2,3%)
-1	8 (1,7%)	11 (2,3%)
0	29 (6,1%)	28 (5,9%)
1	26 (5,5%)	26 (5,5%)
2	27 (5,7%)	28 (5,9%)
3	30 (6,3%)	27 (5,7%)
4	22 (4,6%)	24 (5,1%)
5	35 (7,4%)	36 (7,6%)
6	45 (9,5%)	44 (9,3%)
7	40 (8,4%)	40 (8,4%)
8	41 (8,6%)	42 (8,8%)
9	27 (5,7%)	28 (5,9%)
10	33 (6,9%)	29 (6,1%)
11	23 (4,8%)	27 (5,7%)
12	21 (4,4%)	16 (3,4%)
13	13 (2,7%)	16 (3,4%)
14	8 (1,7%)	6 (1,3%)
15	5 (1,1%)	5 (1,1%)
16	2 (0,4%)	1 (0,2%)
17	2 (0,4%)	2 (0,4%)
18	1 (0,2%)	1 (0,2%)

Tabelle 32 Häufigkeiten der gruppierten ARO-Score-Ergebnisse

ARO-Gruppe	Häufigkeit ARO-Score	Häufigkeit ARO-0
Low risk	182 (38,3%)	179 (37,7%)
Medium risk	190 (40,0%)	188 (39,6%)
High risk	103 (21,7%)	108 (22,7%)

Tabelle 33 Häufigkeiten der gruppierten LCI-Ergebnisse

LCI-Gruppe	Häufigkeit
0 bis 3	238 (50,1%)
4 bis 6	138 (29,1%)
7 bis 9	67 (14,1%)
10 bis 21	32 (6,7%)

10. Danksagung

Danken möchte ich allen Menschen, die mich bei der Fertigstellung der Dissertation unterstützt haben.

Für die ausgezeichnete Betreuung bedanke ich mich bei Professor Dr. med. Christoph Schmaderer, Dr. med. Stephan Kemmner und insbesondere bei Privatdozent Dr. med. Georg Lorenz, dem ich darüber hinaus für den freundschaftlichen Umgang, die Geduld, Ermutigungen und Aufmunterungen dankbar bin, ohne die ich das Projekt vermutlich nicht zu Ende gebracht hätte.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Cousin Robin Sogalla, der meine Fragen zu statistischen Zusammenhängen stets kompetent beantworten konnte.

Für die Prüfung der statistischen Analyse danke ich an dieser Stelle Privatdozent Dr. rer. nat. Bernhard Haller.

Außerdem danke ich meinem Vater Dr. jur. Peter Koch-Sembdner und meiner Verlobten Kathleen Riegler, die mich jederzeit mit Geduld ermutigt haben, nicht aufzugeben.