

Größe und Sterblichkeit

**Eine retrospektive Kohortenstudie über 371 chronisch-
niereninsuffiziente Patienten nach erfolgreicher
Nierentransplantation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Stephan Ansgar Reinhard

aus Papenburg (Ems)

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Woitas
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Manuel Ritter

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.08.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Einleitung	6
1.1	Grundlegendes	6
1.1.1	Die chronische Niereninsuffizienz	6
1.1.2	Indikation zum Nierenersatzverfahren	7
1.1.3	Hämodialyse als Nierenersatzverfahren	8
1.1.3.1	Die Hämodialyse	8
1.1.3.2	Sterblichkeit unter Hämodialyse	9
1.1.4	Nierentransplantation als Therapie der Wahl	10
1.1.4.1	Die Nierentransplantation	10
1.1.4.2	Sterblichkeit nach Nierentransplantation	11
1.2	Fragestellung	12
2.	Material und Methoden	14
2.1	Patienten	14
2.2	Allgemeine klinische Patientendaten	14
2.3	Laborparameter	15
2.4	Kohortenbildung	19
2.5	Primäre Endpunkte	20
2.6	Statistische Analyse	20
2.6.1	Test auf Gruppengleichheit und Klassenbildung	20
2.6.2	Mortalität und Größenklassen	21

2.6.3	Signifikanzniveau und Imputieren von Daten	22
3.	Ergebnisse	24
3.1	Deskriptive Statistik	24
3.1.1	Vergleich Ein- und Ausschlusskohorte	24
3.1.2	Kohortenbeschreibung	27
3.1.3	Kohortenbeschreibung nach Größenklasse	29
3.1.4	Todesursachen	36
3.2	Auswertende Statistik	36
3.2.1	Mortalität und Größenklassen	36
3.2.1.1	Überlebensanalyse nach Größenklassen	36
3.2.1.2	Überlebensanalyse Größenklasse 2 und 3 als Referenzgruppe	38
3.2.1.3	Univariate Cox-Regressionen nach Größenklassen	41
3.2.1.4	Univariate Cox-Regressionen mit Größenklassen 2 und 3 als Referenzgruppe	41
3.2.1.5	Univariate Cox-Regression weiterer Variablen	42
3.2.1.6	Casemix und Multivariate Cox-Regression nach Größenklassen	44
3.2.1.7	Casemix und Multivariate Cox-Regression mit Größenklassen 2 und 3 als Referenzgruppe	46
4.	Diskussion	48
4.1	Größe und Mortalität	48
4.1.1	Größe und Mortalität nach Nierentransplantation	48
4.1.2	Größe und Mortalität unter Hämodialyse	48
4.1.3	Größe und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung	50
4.1.4	Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext	52

4.2	Weitere Prädiktoren für die Sterblichkeit nach Nierentransplantation	53
4.3	Stärken und Schwächen	54
5.	Zusammenfassung	56
6.	Abbildungsverzeichnis	57
7.	Tabellenverzeichnis	58
8.	Literaturverzeichnis	59
9.	Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

aHT	arterielle Hypertonie
BMI	Body-Mass-Index
CSN	Canadian Society of Nephrology
CRP	C-reaktives Protein
eGFR	geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HR	Hazard Ratio
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
IQR	Interquartile Range (Interquartilabstand)
K	Harnstoffclearance
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease - Outcomes Quality Initiative
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt (Non-ST-Segment-Elevation-Myocardial-Infarction)
NTx	Nierentransplantation
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid
Nüchtern-BZ	Nüchtern-Blutzucker
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRA%	Panel-reaktive Allo-Antikörper in %
STEMI	ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt (ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction)

t	Dauer der Dialysetherapie
TIA	Transitorisch-Ischämische Attacke
UKB	Universitätsklinikum Bonn
V	Harnstoffverteilungsvolumen
VIS-Photometrie	Visible-Photometrie
VHF	Vorhofflimmern

1. Einleitung

1.1 Grundlegendes

Die Nierentransplantation (NTx) ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Suthanthiran et al. 1994). Verglichen mit der Hämodialyse als Alternative ist das Überleben und die Lebensqualität nach erfolgreicher Nierentransplantation signifikant erhöht (Schnuelle et al. 1998). Bis dato sind verschiedenste Risikofaktoren für die Sterblichkeit nach erfolgreicher Nierentransplantation beschrieben. Obwohl es zahlreiche Studien über den Zusammenhang von Größe und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung und bei hämodialysierten Patienten gibt, finden sich keine Studien über den Einfluss der Größe von Patienten auf die Sterblichkeit nach Nierentransplantation. Diese Studie hat das Ziel, diesen Zusammenhang bei Patienten nach Nierentransplantation zu untersuchen.

1.1.1 Die chronische Niereninsuffizienz

Der chronischen Niereninsuffizienz liegen eine heterogene Gruppe an Krankheiten zugrunde, die im Allgemeinen charakterisiert sind durch Schädigungen der Nierenmorphologie und -funktion und folglich in einer Abnahme der Nierenfunktion resultieren. Das terminale Nierenversagen stellt die Endphase der chronischen Niereninsuffizienz dar und ist definiert als Notwendigkeit der Behandlung durch Dialysetherapie (Levey et al. 2009; National Kidney Foundation 2002). Von einer chronischen Niereninsuffizienz wird im Allgemeinen gesprochen, wenn die Einschränkung der Nierenfunktion für mindestens drei oder mehr Monate vorliegt, ungeachtet der zugrundeliegenden Krankheit (KDIGO 2013). Eine Einschränkung der Nierenfunktion liegt bei einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR) vor, welche in der klinischen Routine meist anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bestimmt wird. Die eGFR gilt im Allgemeinen als bester Index für die Nierenfunktion und eine Abnahme der eGFR als Kennzeichen einer fortschreitenden Nierenerkrankung. In der klinischen Routine werden Patienten, deren eGFR für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten weniger als 60 ml/min/1,73 m² beträgt, als chronisch niereninsuffizient diagnostiziert. Diese Patienten weisen in Anlehnung an die "Kidney Disease – Improving Global Outcomes" (KDIGO) und Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (KDIGO 2013; National Kidney Foundation 2002) ein erhöhtes allgemeines

Sterblichkeitsrisiko und im Spezifischen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit im Vergleich mit Patienten, deren eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² beträgt, auf.

Tab. 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO und KDOQI (KDIGO 2013; National Kidney Foundation 2002)

GFR Stadium	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Bezeichnung
G1	≥ 90	Normal oder hoch
G2	60-89	Leicht erniedrigt
G3a	45-59	Leicht-moderat erniedrigt
G3b	30-44	Moderat-stark erniedrigt
G4	15-29	Stark erniedrigt
G5	<15	Nierenversagen
G5D	<15	Nierenversagen mit Dialysetherapie

1.1.2 Indikation zum Nierenersatzverfahren

Die Indikation für die Einleitung eines Nierenersatzverfahren ist komplex und wird unter Beachtung multipler Faktoren gestellt. Der Zeitpunkt variiert stark zwischen chronisch niereninsuffizienten Patienten, denn urämische Symptome treten zwar gehäuft ab einer GFR < 15 ml/min/1,73 m² auf, sind jedoch meist sehr unspezifisch. Vor allem das Auftreten von urämischen Symptomen - wie Schwäche und Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, Tremor, Muskelatrophie und reduzierte mentale Leistungsfähigkeit - können sich unterschiedlich auf den Leidensdruck der Patienten auswirken. Hierbei ist vor allem die Ausprägung und die Kombination der urämischen Symptome von Bedeutung, die sich nicht zwangsweise mit den Laborwerten decken muss (National Kidney Foundation 2015). Die Leitlinien der großen nephrologischen Vereinigungen haben gemeinsam, dass sie die eGFR und Kombinationen von urämischen Symptomen als Grundlage für die Einleitung eines Nierenersatzverfahrens definieren. In Grad und Kombination der urämischen Symptome und residualer eGFR unterscheiden sich die Leitlinien jedoch. Die KDIGO Leitlinien von 2013 empfehlen, dass ein Nierenersatzverfahren bei Symptomen, die dem Nierenversagen zugeschrieben werden

können, initiiert werden sollte. Dazu gehören unter anderem die Serositis, anders nicht beherrschbare Elektrolytstörungen, Pruritus, nicht kontrollierbarer Volumenstatus oder Blutdruck, eine progressive diät-refraktäre Verschlechterung des Ernährungsstatus oder eine Abnahme kognitiver Leistungen (KDIGO 2013). Nach KDIGO Leitlinien treten diese Symptome gehäuft, aber in der Ausprägung variabel, auf, wenn die eGFR zwischen 5 und 10 ml/min/1,73 m² liegt (KDIGO 2013).

Die Canadian Society of Nephrology (CSN) empfiehlt ein Nierenersatzverfahren bei entsprechender Symptomlast und bei asymptomatischen Patienten ab einer eGFR <6 ml/min/1,73 m² einzuleiten (Nesrallah et al. 2014), während die europäischen Leitlinien empfehlen, bei symptomatischen Patienten mit einer eGFR <15 ml/min/1,73 m² ein Nierenersatzverfahren zu erwägen. Gleichzeitig erkennen die Leitlinien aber auch an, dass die Mehrheit der Patienten ab einer eGFR zwischen 6 und 9 ml/min/1,73 m² symptomatisch und somit dialysepflichtig wird (Tattersall et al. 2011).

Im Gegensatz dazu empfiehlt die KDOQI Leitlinie, dass die Indikation zum Nierenersatzverfahren nicht abhängig von der Nierenfunktion gestellt werden sollte. Vielmehr sollte die Entscheidung in Abhängigkeit urämischer Symptome, der konservativen und medikamentösen Kontrollierbarkeit metabolischer Abnormalitäten und der Volumenüberlastung abhängig gemacht werden (National Kidney Foundation 2015).

1.1.3 Hämodialyse als Nierenersatzverfahren

1.1.3.1 Die Hämodialyse

Nierenersatzverfahren können die Dialyse (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) oder die Nierentransplantation darstellen. Die Hämodialyse stellt hierbei ein extrakorporales Dialyseverfahren dar, welches dem Entzug harnpflichtiger Substanzen dient und eine semipermeable Membran zur Entgiftung und gegebenenfalls zum Volumenentzug nutzt. Die Dialysedosis wird dabei bevorzugt in Kt/v gemessen. Die Dialysedosis ist hierbei definiert als die Harnstoff-Clearance (K) multipliziert mit der Dauer der Dialysetherapie (t), geteilt durch das Harnstoffverteilungsvolumen (v). Die KDOQI Leitlinien empfehlen, dass Patienten mit einer residualen Nierenfunktion von <2 ml/min/1,73 m², die drei Mal in der Woche hämodialysiert werden, für mindestens drei Stunden pro Sitzung dialysiert werden sollten. Für sie wird eine Ziel-Dialysedosis von 1,4 pro Dialysesitzung angestrebt,

mindestens aber eine Dialyседosis von 1,2 pro Dialysesitzung (National Kidney Foundation 2015). Nach der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie sollen Patienten in Deutschland momentan drei bis vier Mal die Woche für eine Zeit von vier bis fünf Stunden hämodialysiert werden (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie 2020).

1.1.3.2 Sterblichkeit unter Hämodialyse

Hämodialysepatienten versterben am häufigsten an kardiovaskulären Erkrankungen, gefolgt von Infektionen und dem Dialyseabbruch (Bloembergen et al. 1994). Risikofaktoren sind hierbei Komorbiditäten, vor allem kardiovaskulärer Genese, aber auch metabolische Erkrankungen, wie Hyperlipidämien und Diabetes mellitus (Cheung et al. 2004). Des Weiteren kann die zugrundeliegende Nierenerkrankung die Überlebenszeit an der Dialyse mitbeeinflussen, wobei die diabetische Nephropathie die schlechteste Prognose hat. Alter (Collins et al. 2010), psychosoziale Faktoren (Kimmel et al. 1998), Ernährung (Chung et al. 2000), residuale Nierenfunktion (Marquez et al. 2011) und Salzaufnahme (McCausland et al. 2012) sind weitere Modifikatoren der Überlebensprognose.

Die KDOQI empfiehlt momentan Kt/v Dialyseraten von 1,2 bis 1,4 bei Patienten, die drei Mal wöchentlich für mindestens drei Stunden dialysiert werden (National Kidney Foundation 2015). Dialyseraten von größer 1,2 sind dabei mit niedriger Sterblichkeit assoziiert, wobei Dialyseraten von größer 1,4 keinen Vorteil mehr in Bezug auf die Sterblichkeit zeigen (Eknoyan et al. 2002).

Paradoxerweise hat ein hoher Body-Mass-Index (BMI) unter Hämodialyse eine prognoseverbessernde Wirkung in Bezug auf das Überleben (Beddhu et al. 2003; Kalantar-Zadeh et al. 2017; Park et al. 2014). Allgemein gesehen wird dieser Sachverhalt nicht nur dem Gewicht, sondern auch der Größe der Patienten unter Hämodialyse zugeschrieben. Nach Shapiro et al. besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Größe und Sterblichkeit unter Langzeithämodialyse, wobei größere Patienten ein höheres Risiko haben, früher zu versterben. Der Einfluss der Größe zeigte sich dabei ähnlich ausgeprägt wie der Einfluss des Gewichts auf die Sterblichkeit unter Langzeithämodialysetherapie. Diskutiert wird dabei, dass größere Patienten per se schlechter dialysiert werden, aufgrund einer relativ gesehen niedrigeren Dialyserate pro Kilogramm Körpergewicht. Eine weitere Hypothese ist, dass große Langzeithämodialysepatienten mehr fettfreie

Körpermasse haben und somit mehr urämischen Toxinen ausgesetzt sind, welche wiederum apoptotische, inflammatorische und oxidative Effekte auf das kardiovaskuläre System haben und somit im Zusammenhang mit kardiovaskulärer Sterblichkeit stehen.(Shapiro et al. 2015).

1.1.4 Nierentransplantation als Therapie der Wahl

1.1.4.1 Die Nierentransplantation

Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Suthanthiran et al. 1994). Verglichen mit der Hämodialyse als Alternative ist das Überleben und die Lebensqualität nach erfolgreicher Nierentransplantation signifikant erhöht (Schnuelle et al. 1998).

In Deutschland werden Nierentransplantationen über Eurotransplant geregelt. Die Bereitstellung von Transplantatnieren folgt einem strikten Algorithmus, der über das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) organisiert wird. Die Auswahl potenzieller Empfänger basiert auf ABO Blutgruppenkompatibilität. Der Rang des potenziellen Transplantatempfängers wird anhand eines Scoring-Systems, welches Alter, medizinische Dringlichkeit, Panel-reaktive Allo-Antikörper (in Prozent [PRA%]), Humanes Leukozyten Antigen (HLA)-A, -B, -DR Matching, Wartezeit und Region des Spenders beinhaltet, errechnet. Es resultiert eine Rangliste an potentiellen Nierentransplantationsempfängern, wobei der höchstgelistete Patient das erste Organangebot bekommt (De Boer et al. 2013).

Die HLA-Typisierung wird durchgeführt, um festzustellen, welche HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger unterschiedlich sind. Je höher die Übereinstimmung, desto besser ist auch das langfristige Transplantationsergebnis. HLA-Antigene zählen zu den Immunglobulinen. Sie sind Glykoproteine, die in der Zellmembran verankert sind. Ihre Hauptaufgabe liegt in der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen durch das Immunsystem (Kramer et al. 2017). Eine Abweichung zwischen Spender- und Empfänger-HLA-Antigen wird als Mismatch bezeichnet. Wenn sowohl Spender als auch Empfänger dieselbe Anzahl an unterschiedlichen HLA-Antigenen besitzen und alle Antigene übereinstimmen, so spricht man von einem „Full-House“-Organangebot, der potenzielle Empfänger wird entsprechend höher gelistet. Berücksichtigt werden im ETKAS nur HLA-A, -B und -DR Antigene, wohingegen weitere

Antigene wie die HLA-DQ und HLA-C Antigene nicht in den Mismatch-Status eingehen. Je mehr Mismatches vorliegen, desto niedriger wird der potenzielle Empfänger gelistet. Ausnahme stellt das Acceptable Mismatch Programm dar. Hierunter fallen Patienten, die bereits Antikörper gegen fremde Gewebemerkmale gebildet haben (beispielsweise im Rahmen von früheren Transplantationen oder Bluttransfusionen). Das Eurotransplant-Referenzlabor prüft die HLA-Antigene, auf die der Patient noch nicht mit Alloantikörpern reagiert hat, um einen möglichen Spender zu finden. Da diese Patienten im normalen Vergabeverfahren des ETKAS sehr lange Wartezeiten haben, haben sie bei HLA Übereinstimmung Priorität (De Boer et al. 2013).

Bei der Bestimmung der PRA% werden präformierte zytotoxische HLA-Antikörper gegen ein Panel von Testlymphozyten getestet. PRA% ist definiert als der Prozentsatz des Panels, der mit den HLA-Antikörpern reagiert (Mishra et al. 2013). Es ist bekannt, dass präformierte zytotoxische HLA-Antikörper nach Transplantation zu Organabstoßungsreaktion und Verlust des „Grafts“ führen können (Cho et al. 2001). Daraus folgt, dass ein höherer PRA% Wert eine geringere Wahrscheinlichkeit darstellt einen passenden Spender zu finden (De Boer et al. 2013). Weitere Entscheidungskriterien sind die Wartezeit des potenziellen Empfängers und die Entfernung des Spenderorgans vom nächsten Transplantationszentrum. (De Boer et al. 2013; Wong et al. 2017).

1.1.4.2 Sterblichkeit nach Nierentransplantation

Die Sterblichkeit von nierentransplantierten Patienten ist signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung (Arent et al. 1997). Häufigste Todesursachen nach Nierentransplantation sind kardiovaskulärer (44 %) Genese, gefolgt von Infektionen (19 %) und Malignomen (11 %). Andere Todesursachen machen circa 18 % aus (Howard et al. 2002). Risikofaktoren für eine höhere Sterblichkeit sind vielfältig, unter anderem haben Empfänger von Lebendspenden einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Empfänger von Leichennierenspenden (Port et al. 2005). Auch das Alter des Transplantatempfängers hat Einfluss auf die Sterblichkeit post-transplantationem, denn ältere Patienten haben eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate nach Transplantation als jüngere Empfänger (Becker et al. 2000). Auf der anderen Seite lässt sich beobachten, dass je jünger die Spender des Nierentransplantats sind, desto besser das Überleben des

Transplantatempfängers (Keith et al. 2004). Das Vorliegen von systemischen Krankheiten, vor allem vaskulärer Genese, hängt mit schlechterem Kurzzeit- und Langzeit-Überleben des Transplantatempfängers zusammen (Wu et al. 2005). Das Überleben unter Transplantatempfängern mit vorbekanntem Diabetes mellitus ist geringer als das bei Transplantatempfängern ohne vorbekannten Diabetes mellitus (Locatelli et al. 2004), sie versterben häufiger auf Grund kardiovaskulärer Komplikationen (Cosio et al. 2008). Patienten mit primären nephrologischen Grunderkrankungen, bspw. autosomal-dominanter polyzystischer Nierenkrankheit und Glomerulonephritis, haben ein besseres Langzeit-Überleben als solche mit systemischen Krankheiten wie arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus (Wu et al. 2005). Auch stellen sowohl ein sehr hoher, als auch ein sehr niedriger BMI vor Transplantation Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit dar (Ahmadi et al. 2014). Des Weiteren kann die medikamentöse Therapie sich auf das Überleben nach Transplantation ausüben, insbesondere die Intensität der Immunsuppression, die einen Risikofaktor für Infektionen darstellt (Meier-Kriesche et al. 2002; Rubin 1993). Das Überleben ist sehr hoch unter Patienten, die post-transplantationem durchgehende Kreatininwerte von unter 4 mg/dl aufwiesen, nicht intermittierend dialysiert wurden oder nephrektomiert werden mussten. Unter diesen Patienten ließen sich 10-Jahrenberlebensraten von 86 % zeigen (Ojo et al. 2000).

1.2 Fragestellung

Bis dato sind verschiedenste Risikofaktoren für das Überleben nach erfolgreicher Nierentransplantation beschrieben worden. Obwohl es zahlreiche Studien über den Zusammenhang von Größe und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung und bei hämodialysierten Patienten gibt, finden sich keine Studien über den Einfluss der Größe von Patienten auf die Sterblichkeit nach Nierentransplantation. Diese Studie hat das Ziel diesen Zusammenhang bei Patienten nach Nierentransplantation zu untersuchen.

Wie oben beschrieben hat ein hoher BMI unter Hämodialysetherapie einen prognostisch günstigen Effekt auf das Überleben (Beddhu et al. 2003; Kalantar-Zadeh et al. 2017; Park et al. 2014). Dieser Zusammenhang wird auch als BMI-Mortalitäts-Paradoxon bezeichnet. Der Einfluss wird auf der einen Seite dem Gewicht zugeschrieben, auf der anderen Seite der Größe, welche als Zweierpotenz in die Berechnung des BMI mit eingeht. Shapiro et al. konnte konkret zeigen, dass das Überleben von kleinen Patienten unter

Langzeithämodialysetherapie höher ist als bei großen Patienten. Dieser Zusammenhang ließ sich sowohl in gewichtsadjustierten, als auch in Modellen, die um weitere Störgrößen bereinigt wurden, nachweisen (Shapiro et al. 2015). In der Zusammenschau haben also kleine Langzeitdialysepatienten und höhergewichtige Langzeitdialysepatienten einen Überlebensvorteil.

Die vorliegende Inauguraldissertation untersucht, wie sich der von Shapiro et. al. gezeigte Zusammenhang zwischen Größe und Mortalität bei Patienten unter ehemaliger Langzeitdialysetherapie nach erfolgreicher Nierentransplantation verhält.

Tab. 2: Studienhypothesen

Nullhypothese	Alternativhypothese
Es besteht keine Assoziation zwischen der Größe der Nierentransplantations-Empfänger nach Langzeithämodialysetherapie und der Sterblichkeit nach Nierentransplantation	Es besteht eine Assoziation zwischen der Größe der Nierentransplantations-Empfänger nach Langzeithämodialysetherapie und der Sterblichkeit nach Nierentransplantation

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

In der vorgelegten Untersuchung wurden alle Patienten erfasst, die am Universitätsklinikum Bonn (UKB) eine Nierentransplantation zwischen dem 01.02.1984 und dem 05.03.2015 erhielten. Der 01.05.2015 stellt den Endpunkt der Datenerfassung dar.

Die erhobenen Daten entstammen sowohl dem elektronischen Krankenaktensystem des UKB als auch dem Eurotransplant Register. Für alle Patienten, die vor 2004 eine Nierentransplantation am UKB erhielten, wurden außerdem die schriftlichen Patientenakten aus der Transplantationsnachsorgeambulanz studiert.

2.2 Allgemeine klinische Patientendaten

Allgemeine klinische Patientendaten wurden direkt aus den Patientenakten übernommen. Dabei handelt es sich um: (1) das Alter zum Zeitpunkt der Nierentransplantation (in Jahren), (2) das Geschlecht (männlich/weiblich), (3) die Größe (in cm), (4) das Gewicht (in kg), (5) arterieller Blutdruck vor Nierentransplantation (in mmHg). Der arterielle Blutdruck wurde auf den jeweils nächsten Fünferschritt gerundet.

Nierentransplantationsspezifische Daten wurden dem Eurotransplant Register entnommen. Dabei handelte es sich um: (1) Zeit an der Dialyse bis Nierentransplantation (in Tagen), (2) Missmatchstatus (Missmatches/keine Missmatches), (3) Spendenart (Leichennierenspende/Lebendspende), (4) kalte Ischämiezeit (in Minuten) und (5) Todesursache des Transplantatempfängers. Die Todesursache wurde weiter aufgeschlüsselt in (5.1) Tod infektiöser Genese, (5.2) Tod kardiovaskulärer/zerebrovaskulärer Genese, (5.3) Tod an maligner Erkrankung, (5.4) Andere Todesursache, (5.5) unbekannte Todesursache.

Das Vorliegen von möglichen Komorbiditäten wurde den entsprechenden Patientenakten direkt entnommen. Hierbei handelt es sich um das Vorliegen oder die Abwesenheit von: (1) Koronare Herzkrankheit (KHK), (2) periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), (3) Vorhofflimmern (VHF), (4) Arterielle Hypertonie (aHT), (5) Z. n. transitorisch ischämischer Attacke (TIA) und/oder Apoplex, (6) Hypertriglyzeridämie, (7) Hypercholesterinämie, (8) Alkoholkonsum/ehemaliger Alkoholkonsum, (9)

Nikotinkonsum/ehemaliger Nikotinkonsum, (10) Z.n. Malignom, (11) Z.n. Parathyreoidektomie, (12) Diabetes mellitus und (13) Z. n. ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt (NSTEMI)

Die der chronischen Niereninsuffizienz zugrundeliegenden Erkrankungen wurden direkt aus den Patientenakten übernommen. Hierbei handelt es sich um (1) Glomerulonephritis, (2) Pyelonephritis, (3) interstitielle Nephritis, (4) obstruktive Uropathie (5) Nephrosklerose, (6) Zystenniere, (7) Hydronephrose, (8) Lupusnephritis, (9) diabetische Glomerulopathie, (10) Nierenschaden durch Medikamente/Drogen, (11) Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), (12) Nierenkarzinom, (13) Hyperoxalurie, (14) Nierenagenesie, Anephrie, (15) granulomatöse Polyangiitis, (16) Alport-Syndrom, (17) hepatorenales Syndrom, (18) Schrumpfnieren, (19) Sonstige, (20) unbekannt/keine Angabe.

2.3 Laborparameter

Für alle Patienten wurden die präoperativen Laborparameter vor Nierentransplantation erfasst. Darunter fielen: (1) Kreatinin [mg/dl], (2) Kalzium [mmol/l], (3) Phosphat [mmol/l], (4) Harnsäure [mg/dl], (5) C-Reaktives-Protein (CRP) [mg/l], (6) Cholesterin [mg/dl], (7) Triglyzeride [mg/dl], (8) Nüchtern-Blutzucker (Nüchtern-BZ) [mg/dl], (9) Beta-Trace-Protein [mg/l], (10) N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP) [pg/ml], (11) Troponin I [µg/l]. Die Referenzbereiche entsprechen den Angaben des Zentrallabors des UKB aus dem Jahre 2017 (siehe Tabelle 3). Die Referenzwerte der Laborparameter sind für den Zeitraum von 05/2000 bis Endpunkt der Datenerfassung vorliegend für: (1) Kreatinin, (2) Kalzium, (3) Phosphat, (4) Harnsäure, (5) CRP, (6) Cholesterin, (7) Triglyceride, (8) Nüchtern-BZ und (11) Troponin I. Die Referenzwerte für (10) NT-proBNP sind vorliegend für den Zeitraum von 07/2004 bis zum Endpunkt der Datenerhebung. Für den Zeitraum von 1984 bis 2000 (erste eingeschlossene Daten von 1994) liegen keine Daten bezüglich der Referenzwerte vor. Die Referenzwerte für (9) Beta-Trace-Protein sind vorliegend für den Zeitraum von 01/2002 bis zum Endpunkt der Datenerhebung. Die Referenzwerte der Laborparameter haben sich bis zum Endpunkt der Datenerfassung nicht geändert (E-Mail-Kontakt UKB Institut für klinische Chemie und Klinische Pharmakologie).

Für die einzelnen Laborparameter sind die frühestens erfassten Werte unserer Datenbank jeweils: (1) Kreatinin: 08/1994, (2) Kalzium: 08/1994 (3) Phosphat: 10/1994 (4) Harnsäure: 10/94 10/1994, (5) CRP: 12/1995 (6) Cholesterin: 08/1994, (7) Triglyzeride: 08/1994 (8) Nüchtern-BZ: 08/1994, (9) Beta-Trace-Protein: 11/2002, (10) NT-proBNP: 01/2005, (11) Troponin I: 10/2000.

Tab. 3: Laborparameter mit Messniveau und Referenzbereich

Laborparameter	Referenzbereich
Kreatinin [mg/dl]	M: 0,7-1,2 W: 0,5-0,9
Kalzium [mmol/l]	2,12-2,5
Phosphat [mmol/l]	0,81-1,45
Harnsäure [mg/dl]	M: 3,5-7,2 W: 2,6-6,0
CRP [mg/l]	<3
Cholesterin [mg/dl]	<200
Triglyceride [mg/dl]	<150
Nüchtern-BZ [mg/dl]	74-109
Beta-Trace-Protein [mg/l]	M: 0,41-0,72 W: 0,39-0,74
NT-proBNP [pg/ml]	0-75 Jahre: < 125; 67-119 Jahre < 450
Troponin I [µg/l]	<0,045

(1) Kreatinin

Der Kreatininspiegel im Serum wurde mittels Visible-Photometrie (VIS-Photometrie) bestimmt. In alkalischer Lösung bildet Kreatinin mit Pikrat einen gelb-orange gefärbten Komplex, dessen Bildungsgeschwindigkeit proportional zum Kreatininspiegel im Serum ist (Hentschel et al. 2017).

(2) Kalzium

Der Kalziumspiegel (Gesamtkalzium) im Serum wurde ebenfalls photometrisch bestimmt. Kalziumionen reagieren in einem ersten Schritt in alkalischer Lösung mit 5-Nitro-5'-methyl-1,2-bis(o-aminophenoxy)-ethan-N,N,N',N'-tetraacetyl-Säure zu einem Komplex, welcher nachfolgend mit Ethylendiamintetraessigsäure reagiert,

dessen Bildungsgeschwindigkeiten proportional zum Kalziumspiegel ist (Dolscheid et al. 2017f).

(3) Phosphat

Der Phosphatspiegel im Serum wurde mittels VIS-Photometrie bestimmt. In saurer Lösung bildet Molybdat und anorganisches Phosphat einen Komplex. Nachfolgend wird dieser durch p-Methylaminophenolsulfat und Bisulfit reduziert. Die Bildungsgeschwindigkeit der reduzierten Phosphomolybdatlösung ist proportional zum Phosphatspiegel (Dolscheid et al. 2017b).

(4) Harnsäure

Der Harnsäurespiegel im Serum wurde mittels VIS-Photometrie bestimmt. Uricase spaltet Harnsäure in Allantoin und Wasserstoffperoxid. Durch das gebildete Wasserstoffperoxid wird in Gegenwart von Peroxidase 4-Aminophenazon zu Chinondiiminfarbstoff oxidiert, dessen Bildungsgeschwindigkeit proportional zum Harnsäurespiegel ist (Dolscheid et al. 2017d).

(5) CRP

Der CRP-Spiegel im Serum wurde mittels turbidimetrischem Immunoassay bestimmt. Mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichtete Latexpartikel bilden mit Partikel-verstärkter immunologischer Trübungstest Humanes CRP ein Aggregat, welches turbidimetrisch bestimmt werden kann (Dolscheid et al. 2017h).

(6) Cholesterin

Der Cholesterinspiegel im Serum wurde mittels VIS-Photometrie bestimmt. Cholesterinesterase spaltet die Cholesterinester in freies Cholesterin und Fettsäuren. Unter Einwirkung von Cholesterinoxidase oxidiert Cholesterin zu Cholest-4-en-3-on und Wasserstoffperoxid. Durch das gebildete Wasserstoffperoxid wird in Gegenwart von Peroxidase 4-Aminophenazon zu Chinondiiminfarbstoff oxidiert, dessen Bildungsgeschwindigkeit proportional zum Cholesterolspiegel ist (Dolscheid et al. 2017g).

(7) Triglyzeride

Der Triglyzeridspiegel im Serum wurde mittels VIS-Photometrie bestimmt. Unter Einwirkung von Peroxidase entsteht aus H_2O_2 , Aminoantipyrin und 4-Chlorphenol ein Chinonimin. Die Absorptionsänderung, die mittels bichromatischer Endpunktmessung ermittelt wird, ist proportional zum Gesamtspiegel von Glycerin und seiner Vorläufer (Dolscheid et al. 2017c).

(8) Nüchtern-BZ

Der Nüchtern-BZ wurde mittels VIS-Photometrie bestimmt. Die Phosphorylierung von Glucose durch Adenosintriphosphat zu Glucose-6-Phosphat wird durch Hexokinase katalysiert. Nachfolgend oxidiert die Glucose-6-phosphatdehydrogenase Glucose-6-phosphat in Gegenwart von Nicotinamidadenindinukleotidphosphat zu Gluconat-6-Phosphat. Die Glucosekonzentration ist proportional zur Bildungsgeschwindigkeit von Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, welche photometrisch bestimmt wird (Dolscheid et al. 2017a).

(9) Beta-Trace-Protein

Der Beta-Trace-Protein-Spiegel im Serum wurde mittels Immunephelometrie bestimmt. Werden mit Antikörpern gegen Beta-Trace-Protein beladene Polystyrol-Partikel zum Blutserum hinzugegeben, kommt es zu einer Eintrübung durch Agglutination, welche über ein Nephelometer eine Konzentrationsberechnung erlaubt (Acker et al. 2017).

(10) NT-proBNP

Der NT-proBNP-Spiegel im Serum wurde mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay bestimmt. In einem ersten Inkubationsschritt bilden ein Antigen in der Probe, ein biotinylierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper einen Sandwich-Komplex. In einem zweiten Inkubationsschritt wird der Komplex durch Zugabe von Treptavidin-beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Diese Mikropartikel werden durch magnetische Wirkung an einer Elektrode in der Messzelle fixiert und ungebundene Substanzen mittels ProCell II M entfernt. Mit dem Photomultiplier

kann nach Anlegen einer Spannung die induzierte Chemilumineszenz-Emission gemessen werden (Dolscheid et al. 2017e). Von 11/2014 bis zum Endpunkt der Datenerhebung wurde die Untersuchung aus dem Serum durchgeführt, für den Zeitraum vor 11/2014 liegen uns keine eindeutigen Informationen vor (E-Mail-Kontakt UKB Institut für klinische Chemie und Klinische Pharmakologie).

(11) Troponin I

Der Troponin I-Spiegel im Serum wurde mittels Chemiluminesz-Immunoassay bestimmt. Hierbei bilden Troponin I, ein biotinyliertes monoklonales Troponin I-spezifisches Antikörperfragment und eine mit monoklonalem Troponin I-spezifischem Antikörper beschichtete Reagenz (Chemibead) einen Sandwich-Komplex. Über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen wird der Komplex nach Zugabe von einer Streptavidin-beschichteten Reagenz (Sensibead) gebunden. Durch Beleuchtung des Komplexes mit einer Wellenlänge von 680 nm wird eine Chemilumineszenzreaktion ausgelöst, das bei 612 nm gemessene Signal stellt eine direkte Funktion der Troponin-I-Konzentration dar (lt. Beipackzettel des Herstellers, Siemens Dimension Vista System; Bereitgestellt über E-Mail Kontakt UKB Institut für klinische Chemie und Klinische Pharmakologie)

2.4 Kohortenbildung

Die originale UKB Datenbank enthielt 838 Patienten, die im Zeitraum zwischen dem 01.02.1984 und dem 05.03.2015 am UKB eine Nierentransplantation erhielten. Es wurden 110 Patienten ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt der Transplantation nicht volljährig waren. Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, die eine präemptive Nierentransplantation erhielten und daher nicht mindestens drei Monate vor Nierentransplantation dialysiert wurden. Außerdem wurden Patienten mit extremen BMI ($\leq 12 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 60 \text{ kg/m}^2$) und Patienten, zu denen keine Daten diesbezüglich vorlagen ($n=300$), ausgeschlossen. Insgesamt wurden 39 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, da sie nicht eine Ersttransplantation erhielten und 17 Patienten wurden ausgeschlossen, da keine Informationen bezüglich des Todes vorlagen.

Schlussendlich bilden die Kohorte dieser Studie also 371 Patienten, die oben genannte Kriterien erfüllt (siehe Abbildung 1).

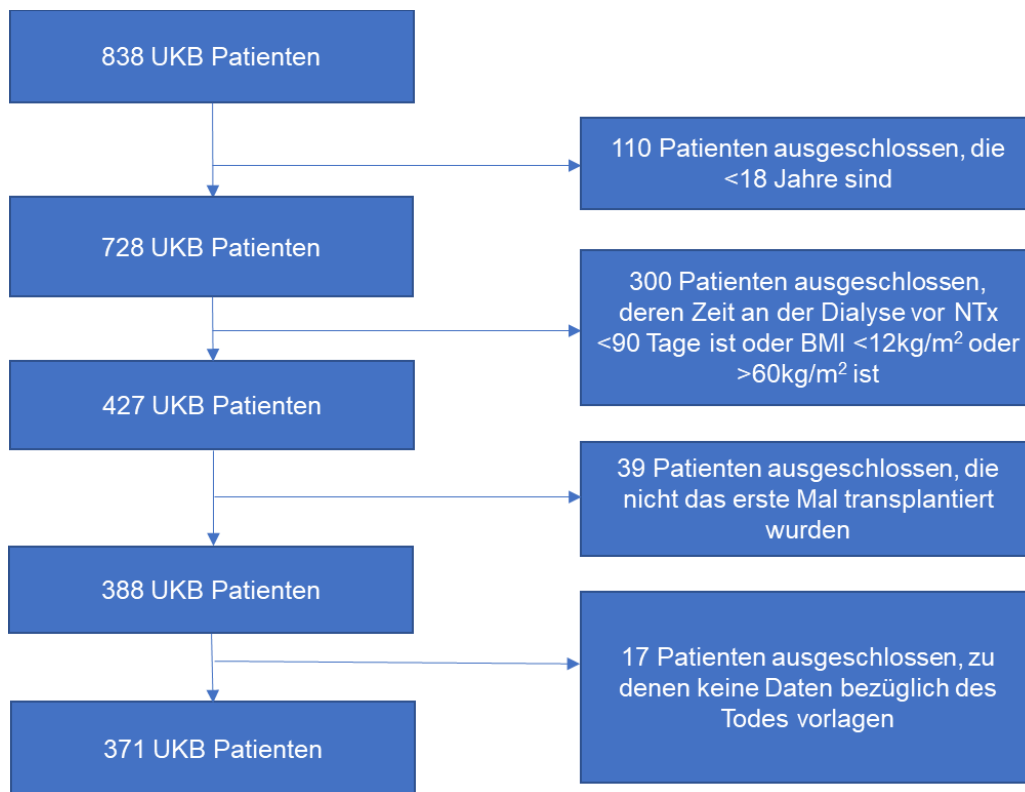


Abb. 1: Kohortenkonstruktion mit Ausschlusskriterien in Anlehnung an Shapiro et al.

2.5 Primäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde das Versterben nach Nierentransplantation festgelegt. Für alle anderen Patienten endete die Beobachtungszeit vorzeitig bei Wiedereintritt in die Dialysepflicht, ansonsten bei Ende der vollständigen Datenaufzeichnung am 01.05.2015.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Test auf Gruppengleichheit und Klassenbildung

Vor der statistischen Auswertung wurden die eingeschlossenen mit den ausgeschlossenen Daten mittels Mann-Whitney-U-Test (ordinalskalierte Daten) und Pearson Chi-Quadrat-Test (nominalskalierte Daten) im Hinblick auf allgemeine Patientendaten, Zeit an der Dialyse, Laborparameter, Komorbiditäten und nierentransplantationsspezifische Daten auf Gruppengleichheit beschrieben und verglichen, um eine mögliche Vorselektion auszuschließen.

Patientenkohorte (n=371)					
Männlich (n=145)			Weiblich (n=226)		
Klasse 1 (<175cm)	Klasse 2 (175-180cm)	Klasse 3 (>180cm)	Klasse 1 (<163cm)	Klasse 2 (163-167cm)	Klasse 3 (>167cm)
Klasse 1 (M: <175cm; W: <163cm)		Klasse 2 (M: 175-180cm; W: 163-167cm)		Klasse 3 (M: >180cm; W: >167cm)	

Abb. 2: Bildung der Größenklassen

Zur statistischen Analyse wurden, wie in Abbildung 2 dargestellt, zuerst drei Größenklassen anhand von Terzilen erstellt, wobei in einem ersten Schritt drei Größenklassen anhand Terzilen für beide Geschlechter gebildet wurden und diese in einem zweiten Schritt zusammengeführt wurden, um geschlechtsspezifische Unterschiede der Größe auszuschalten. Größenklasse 1 der männlichen Patienten entspricht somit Größenklasse 1 der weiblichen Patienten. Im deskriptiven Teil wurden die 3 Klassen dann im Hinblick auf allgemeine Patientendaten, Zeit an der Dialyse, Laborparameter, Komorbiditäten, nierentransplantationsspezifische Daten und Grunderkrankungen beschrieben und mittels des Kruskal-Wallis-Test für ordinalskalierte Daten und mittels Pearson Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte Daten miteinander auf Gruppengleichheit untersucht. Außerdem wurden die Größenklassen folgend in Geschlechtergruppen unterteilt und gegenübergestellt. Die Todesursachen wurden insgesamt und nach Größenklassen aufgeschlüsselt. Eine Untersuchung auf Gruppengleichheit wurde hier bei Häufigkeiten ≤ 5 nicht durchgeführt.

2.6.2 Mortalität und Größenklassen

Um die Mortalität der Größenklassen zu untersuchen wurden im nächsten Schritt geschlechtsübergreifende und geschlechtsspezifische Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Für den Zusammenhang zwischen Größe und Mortalität wurden Cox-Regressionen für beide Geschlechter einzeln und geschlechtsübergreifend über die Größenklassen hinweg berechnet. Für jede Cox-Regression wurden drei Modelle untersucht, die sich im Maß der Adjustierungen unterscheiden:

- (1) Ein nicht-adjustiertes Modell
- (2) Ein für Alter und Geschlecht adjustiertes Modell (Casemix Modell).

(3) Ein für Alter, Geschlecht, Laborparameter und Komorbiditäten adjustiertes Modell (multivariates Modell). Hierbei wurden vier verschiedene Modelle separat untersucht.

1. *Metabolisches Syndrom*: Ein für Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Triglyzeridämie (>150 mg/dl), Vorliegen eines erhöhten Nüchtern-BZ (>100 mg/dl) oder Diabetes mellitus, Vorliegen eines erhöhten Blutdrucks (≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch) oder einer diagnostizierten arteriellen Hypertonie und Vorliegen von Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) adjustiertes Modell.
2. *Kardiovaskuläres Risikoprofil*: Ein für Alter, Geschlecht, Vorliegen eines erhöhten Troponin I (>0,045 µg/l), KHK, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung (Triglyzeridämie oder Hypercholesterinämie in der Anamnese) adjustiertes Modell.
3. *Renales Modell*: Ein für Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Harnsäure und eGFR adjustiertes Modell.
4. *Nierentransplantations-spezifisches Modell*: Ein für Alter, Geschlecht, Mismatchstatus (keine Mismatches/Mismatches), kalte Ischämiezeit, Zeit an der Dialyse bis Nierentransplantation adjustiertes Modell.

Um mögliche Störfaktoren auszuschließen, wurden alle Modelle gewichtsadjustiert. Untersucht wurden die Modelle einmal über alle Größenklassen hinweg mit Größenklasse 3 als Referenz. In einem zweiten Schritt wurden Größenklasse 2 und 3 zu einer Größenklasse zusammengefügt und Größenklasse 1 gegenüber der zusammengefassten Größenklasse 2/3 verglichen.

2.6.3 Signifikanzniveau und Imputieren von Daten

Alle durchgeführten Tests wurden auf Signifikanz hin untersucht. Als statistisch signifikant wurde ein asymptotischer p-Wert von <0,05 angenommen. Fehlende Daten der Kovariablen wurden bis zu einem Anteil von ≤ 30 % mit dem Median der vorhandenen Werte imputiert (siehe Tabelle 4). Da sowohl für den diastolischen als auch für den systolischen Blutdruck ein Anteil >30 % an fehlenden Daten vorlag, wurden fehlende Daten hier nicht mit dem Median imputiert.

Tab. 4: Kovariablen, fehlende und imputierte Daten

Laborparameter	Fehlende [%]	Imputierter Median
Kreatinin	5,4 (20)	8,02 mg/dl
Beta-Trace-Protein	25,1 (93)	11,10 mg/l
Phosphat	10,0 (37)	1,48 mmol/l
Kalzium	4,9 (18)	2,33 mmol/l
Cholesterin	17,3 (64)	188,00 mg/dl
Triglyzeride	15,1 (56)	176,00 mg/dl
Nüchtern-BZ	7,5 (28)	103,0 mg/dl
Harnsäure	13,7 (51)	4,55 mg/dl
Pro-BNP	22,6 (84)	3492,00 pg/ml
Troponin	12,9 (48)	0,00 ng/ml
CRP	22,6 (84)	4,70 mg/l
Blutdruck systolisch	32,6	nicht imputiert
Blutdruck diastolisch	32,6	nicht imputiert
Zeit an der Dialyse bis NTx	0 (0)	-
Kalte Ischämiezeit	0 (0)	-
1) In Klammern sind die absoluten Patientenzahlen angegeben		
2) Fehlende Daten: Daten, die zum Zeitpunkt der Transplantation noch nicht erhoben wurden oder in den Akten fehlten		

Alle statistischen Analysen wurden Mittels IBM SPSS Statistics V.25 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Vergleich Ein- und Ausschlusskohorte

Von der initialen Kohorte der UKB Datenbank (n=838) wurden insgesamt 371 Patienten eingeschlossen und 467 ausgeschlossen. Wie in Tabelle 5 beschrieben, bestand kein signifikanter Geschlechterunterschied zwischen der Einschluss- und der Ausschlusskohorte (Einschlusskohorte 39,1 % weiblich, Ausschlusskohorte 37,5 % weiblich, $p=0,818$). Zum Zeitpunkt der Nierentransplantation waren jedoch Patienten der Einschlusskohorte signifikant älter. Der Median betrug in der Einschlusskohorte 53 Jahre (Interquartil Range [IQR]: 43-62 Jahre), wohingegen das mediane Alter in der Ausschlusskohorte 47 Jahre betrug (IQR: 36-64 Jahre; $p < 0,001$). Hinsichtlich der Größe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Ein- und Ausschlusskohorte festgestellt werden ($p=0,076$), jedoch waren Patienten in der Einschlusskohorte mit 73,5 kg im Median (IQR: 63,0-83,0 kg) signifikant schwerer als Patienten in der Ausschlusskohorte (Median: 69,0 kg; IQR: 50,0-77,5 kg; $p < 0,001$). Hinsichtlich der Laborparameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Kalziumkonzentration vor der Nierentransplantation zwischen Einschluss- (Median: 2,33 mmol/l; IQR: 2,21-2,46 mmol/l) und Ausschlusskohorte (Median: 2,42 mmol/l; IQR: 2,13-2,58 mmol/l; $p=0,001$). Hinsichtlich der Harnsäurewerte (Einschlusskohorte: Median: 4,55 mg/dl; IQR: 3,30-5,50 mg/dl; Ausschlusskohorte: Median: 4,60 mg/dl; IQR: 3,65-5,95; $p=0,004$) zeigte die Ausschlusskohorte signifikant niedrigere Werte. Außerdem ließen sich in der Einschlusskohorte signifikant höhere CRP-Werte (Median: 4,70 mg/dl; IQR: 2,20-9,70 mg/dl) gegenüber der Ausschlusskohorte feststellen (Median: 0,95 mg/dl; IQR: 0,20-5,10 mg/dl; $p < 0,001$). Bei den Kreatininwerten zeigte sich kein Unterschied zwischen Einschluss- und Ausschlusskohorte ($p=0,390$). Im Vergleich der Komorbiditäten zeigte sich, dass bei Patienten der Einschlusskohorte zum Zeitpunkt der Nierentransplantation signifikant häufiger eine Bypass-Operation vorlag (Einschlusskohorte: 6,0 %; Ausschlusskohorte 1,6 %; $p=0,001$). Außerdem wiesen Patienten der Einschlusskohorte signifikant häufiger einen Zustand nach Parathyreoidektomie (Einschlusskohorte: 12,2 %; Ausschlusskohorte: 4,2 %; $p < 0,001$) auf. Patienten der Einschlusskohorte waren signifikant häufiger Raucher (Einschlusskohorte: 24,4 %; Ausschlusskohorte: 18,2 %; $p=0,047$). Bezüglich des Vorliegens eines Diabetes mellitus ($p=0,463$) oder einer KHK

($p=0,439$) ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten feststellen. In der Einschlusskohorte fanden sich zudem signifikant weniger Patienten, die eine Leichennierenspende erhielten (86,3 %), die kalte Ischämiezeit war kürzer (Median: 623 Minuten; IQR: 410-840 Minuten) und es erhielten signifikant mehr Patienten eine „Full-House-Niere“ (19,0 %), als in der Ausschlusskohorte (Leichennierenspende: 95,7 %; $p<0,001$; kalte Ischämiezeit: 850 Minuten [IQR: 635-1003 Minuten]; $p<0,001$; „Full-House-Niere“: 8,8 %; $p<0,001$).

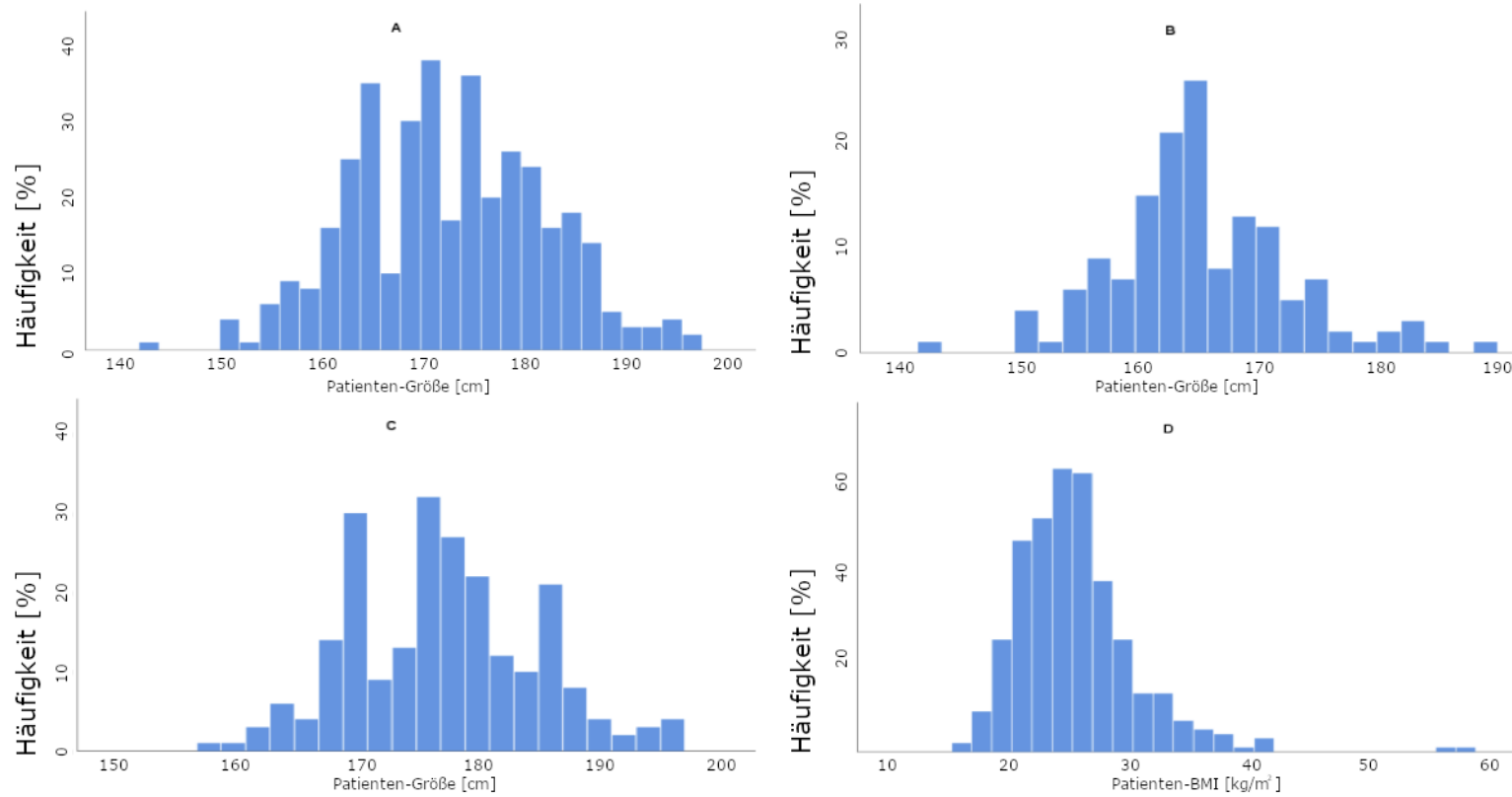
Tab. 5: Allgemeine Patientendaten, Dialysedauer, Laborparameter, Komorbiditäten, Primärer Endpunkt und Nierentransplantation-spezifische Daten eingeschlossener und ausgeschlossener Fälle

	Eingeschlossen		Ausgeschlossen				Eingeschlossen		Ausgeschlossen		
		Fehlende Daten [%]		Fehlende Daten [%]	p			Fehlende Daten [%]		Fehlende Daten [%]	p
Anzahl Patienten	371	0 (0)	467	0 (0)		Komorbiditäten					
Alter bei NTx [Jahre]	53 (43-62)	0 (0)	47 (36-64)	22,7 (106)	<0,001	Arterieller Hypertonus [%]	91,9	0,3 (1)	89,2	32,5 (152)	0,635
Weiblich [%]	39,1	0 (0)	37,5	22,3 (104)	0,818	Diabetes Mellitus [%]	19,1	0 (0)	23,0	33,0 (154)	0,463
Gewicht bei NTx [kg]	73,5 (63,0-83,0)	0 (0)	69,0 (50,0-77,5)	29,6 (138)	<0,001	Triglyzeridämie [%]	20,1	0,3 (1)	16,1	30,3 (157)	0,176
Größe bei NTx [cm]	172 (165-179)	0 (0)	172 (165-178)	29,1 (136)	0,076	Cholesterinämie [%]	30,3	0,3 (1)	30,6	33,6 (157)	0,752
						Nikotinabusus [%]	24,4	0,8 (3)	18,2	34,0 (159)	0,047
Zeit an der Dialyse vor NTx		0 (0)		87,2 (407)		Z.n. Malignom [%]	6,6	0,8 (3)	6,9	34,5 (161)	0,830
< 6 Monate [%]	1,9		3,3			KHK [%]	20,9	0,5 (2)	23,1	34,3 (159)	0,439
6-24 Monate [%]	15,1		26,7			pAVK [%]	10,8	0,3 (1)	8,5	34,3 (160)	0,213
2-5 Jahre [%]	27,8		26,7			VHF [%]	13,0	0,5 (2)	9,1	34,3 (160)	0,135
>5 Jahre [%]	55,2		43,3			Z.n. Apoplex/TIA [%]	6,0	0,5 (2)	3,3	34,3 (160)	0,157
						Z.n. (N)STEMI [%]	7,3	0,5 (2)	7,5	34,3 (160)	0,316
Laborparameter						Z.n. Bypass [%]	6,0	0,5 (2)	1,6	34,5 (161)	0,001
Troponin I [ng/ml]	0,00 (0,00-0,03)	12,9 (48)	0,00 (0,00 – 0,03)	64,0 (299)	0,453						
Kreatinin [mg/dl]	8,02 (6,25-10,22)	5,4 (20)	7,49 (5,39-9,30)	72,6 (339)	0,390	Z.n. Parathyroidektomie [%]	12,2	0,8 (3)	4,2	34,3 (160)	<0,001
Beta-Trace-Protein [mg/l]	11,10 (8,30-14,73)	25,1 (93)	10,40 (5,52-14,35)	91,2 (426)	0,654						
Phosphat [mmol/l]	1,48 (1,20-1,92)	10,0 (37)	1,59 (1,23-2,05)	81,6 (381)	0,045	Primärer Endpunkt					
Kalzium [mmol/l]	2,33 (2,21-2,46)	4,9 (18)	2,42 (2,13-2,58)	73,7 (344)	0,001	Tod [%]	17,8	0 (0)	19,4	34,9 (163)	0,730
Cholesterin [mg/dl]	188,00 (161,00-219,00)	17,3 (64)	188,00 (163,25-232,75)	82,0 (383)	0,326						
Triglyceride [mg/dl]	176,00 (118,00-266,00)	15,1 (56)	162,00 (107,00-240,50)	81,8 (382)	0,325	NTx-spezifische Daten					
BZ [mg/dl]	103,0 (91,00-121,00)	7,5 (28)	98,0 (85,0-124,0)	66,0 (308)	0,029	Spendenart (Todspende) [%]	86,3	0 (0)	95,7	3 (0,6)	<0,001
Harnsäure [mg/dl]	4,55 (3,30-5,50)	13,7 (51)	4,60 (3,65-5,95)	75,8 (354)	0,004	Kalte Ischämiezeit [min]	623 (410-840)	0 (0)	850 (635-1003)	0 (0)	<0,001
CRP [mg/l]	4,70 (2,20-9,70)	22,6 (84)	0,95 (0,20-5,10)	79,2 (370)	<0,001	Full-House-Niere [%]	19,9	0 (0)	8,8	0 (0)	<0,001
1) Angegeben sind jeweils Median und in Klammern die Interquartilrange (IQR), mit Ausnahme der Zeiten an der Dialyse vor NTx und der Kategorie Geschlecht (Zeile 3)						4) Für die Kalte Ischämiezeit ist der Median und in Klammern die IQR angegeben					
2) Zum Gruppenvergleich wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt. Ausnahme stellt hier die Kategorie Geschlecht (Zeile 3) dar, für die der Pearson-Chi-Quadrat-Test herangezogen wurde. Nicht verglichen wurden die Zeiten an der Dialyse						5) Mit Ausnahme der Kalten Ischämiezeit (Mann-Whitney-U-Test) wurde zum Gruppenvergleich der Pearson-Chi-Quadrat-Test herangezogen.					
3) Fehlende Daten: Daten, die zum Zeitpunkt der Transplantation noch nicht erhoben wurden oder in den Akten fehlten						6) Full-House-Niere: keine Mismatches					

3.1.2 Kohortenbeschreibung

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien (siehe 2.4 Kohortenbildung) auf die erhobenen Patientendaten des UKB verblieben 371 Patienten in der Studie. Die Basisdaten der Kohorte sind in Tabelle 5 beschrieben. Das mediane Alter der Kohorte lag bei 53 Jahren (IQR: 43-62 Jahre), 39,1 % der Patienten waren weiblich, 19,1 % wiesen zum Zeitpunkt der Nierentransplantation einen Diabetes mellitus in der Anamnese auf. Bei 91,9 % der Patienten war eine arterielle Hypertonie vorbekannt, eine KHK lag bei 20,9 % der Patienten vor. Zum Zeitpunkt der Nierentransplantation fand sich bei 7,3 % der Patienten ein Zustand nach STEMI oder NSTEMI, 6,0 % der Patienten hatten eine aortokoronare Bypass-Operation hinter sich. Hinsichtlich der Laborparameter lag der mediane CRP-Wert bei 4,7 mg/dl (IQR: 2,2-9,7 mg/dl). Zudem lag der Kreatininwert im Median bei 8,02 mg/dl (IQR: 6,25-10,22 mg/dl), der Phosphatwert bei 1,48 mmol/dl (IQR: 1,2-1,92 mmol/l). Das Beta-Trace-Protein lag im Median bei 11,10 mg/l (IQR: 8,30-14,73 mg/l). Über die Hälfte der Patienten wurden zum Zeitpunkt der Nierentransplantation schon über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren hämodialysiert (55,2 %). Dabei erhielten 86,3 % der nierentransplantierten Patienten eine Leichennierendpende, wobei bei 19,9% der Patienten keine Mismatches (0/0/0 Mismatch) vorlagen. Die kalte Ischämiezeit lag im Median bei 623 Minuten (IQR: 410-840 Minuten). In Abbildung 3 sind die Häufigkeitsverteilungen der untersuchten Variable „Größe“ insgesamt und in den Geschlechtersubgruppen, sowie die Häufigkeitsverteilung des BMI insgesamt abgebildet. Größe und BMI zeigten sich nicht normalverteilt. Im Median lag die Größe der Patienten bei 172,0 cm (IQR: 165,0-179,0 cm). Frauen waren im Median 165,0 cm (IQR: 160,0-169,0 cm), Männer 176,5 cm (IQR: 170-182 cm) groß. Im Median lag der BMI insgesamt bei 24,6 kg/m² (IQR: 22,0-27,3 kg/m²).

Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Größe und des BMI. (A) Häufigkeitsverteilung Größe insgesamt, (B) der weiblichen Patienten, (C) der männlichen Patienten, (D) Häufigkeitsverteilung des BMI insgesamt



3.1.3 Kohortenbeschreibung nach Größenklasse

Die Tabellen 6-9 zeigen die Baseline Charakteristika der eingeschlossenen Fälle gemäß ihrer geschlechtsadjustierten Größenklasse und innerhalb dieser in den Subgruppen des Geschlechts. Die Größenklassen unterschieden sich signifikant im Gewicht der Patienten ($p < 0,0001$). In Größenklasse 3 (M: >180 cm, W: >167 cm) fanden sich die schwersten Patienten (Median: 79,0 kg; IQR: 71,0-92,5 kg). Auch unterschieden sich die Größenklassen hinsichtlich der Anzahl der Todesfälle ($p=0,035$), wobei in Größenklasse 1 (M: <175 cm, W: <163 cm) die meisten Todesfälle zu verzeichnen waren (24,1 %, 33 Todesfälle respektive). Im Vergleich dazu verstarben in Größenklasse 2 (M: 175 cm-180 cm, W: 163 cm-167 cm) 16,3 % der Patienten (20 Todesfälle respektive), in Größenklasse 3 verstarben 11,7 % der Patienten (13 Todesfälle respektive). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit an der Dialyse vor Nierentransplantation feststellen. Auch in Bezug auf die untersuchten Laborparameter zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Größenklassen (Kreatinin, Beta-Trace-Protein, Phosphat, Kalzium, Cholesterin, Triglyceride, Blutzucker, Harnsäure, CRP). Alle Patienten wiesen im Vergleich mit Referenzwerten erhöhte Kreatininwerte auf, wobei im Median die höchsten Kreatininwerte in Größenklasse 3 beobachtet werden konnten (Median: 8,47 mg/dl; IQR: 6,32-10,78 mg/dl). Über 40 % aller Patienten wiesen erhöhte Phosphatwerte auf, im Median lagen diese in Größenklasse 3 am höchsten (Median: 1,51 mmol/l; IQR: 1,25-2,00 mmol/l), wobei hier 49,0 % der Patienten erhöhte Phosphatwerte aufwiesen. Außerdem fanden sich bei über 50 % der Patienten erhöhte Werte für Triglyceride, in Größenklasse 3 wiesen 59,8 % der Patienten erhöhte Triglyceridwerte auf. Bezüglich der untersuchten Komorbiditäten ließen sich zwischen den Größenklassen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Dasselbe gilt für die NTx-spezifischen Daten (Spendenart, kalte Ischämiezeit und Vorliegen einer „Full-House-Niere“). Innerhalb der Größenklassen zeigten Frauen über die Größenklassen hinweg niedrigere Kreatininwerte (Größenklasse 1: Median: 7,45 mg/dl [IQR: 5,41-9,90 mg/dl]; Größenklasse 2: Median: 8,15 mg/dl [IQR: 5,64-10,00 mg/dl]; Größenklasse 3: Median: 8,15 mg/dl [IQR: 5,64-10,00 mg/dl]) als die Männer derselben Größenklasse (Größenklasse 1: Median: 8,08 mg/dl [IQR: 6,65-9,72 mg/dl]; Größenklasse 2: Median: 8,84 mg/dl [IQR: 6,61-11,12 mg/dl]; Größenklasse 3: Median: 8,84 mg/dl [IQR: 6,61-11,12 mg/dl]). Dasselbe zeigte sich für die

Laborparameter Phosphat und Blutzucker. Im Geschlechtervergleich innerhalb der Größenklassen in Bezug auf Komorbiditäten wiesen die Frauen über die Größenklassen hinweg prozentual weniger häufig die Komorbidität Diabetes mellitus auf. Weibliche Patienten der Größenklasse 3 wiesen nur zu 6,4 % (respektive 3 Patientinnen) einen Diabetes mellitus auf, wohingegen sich bei Männern derselben Größenklasse bei 23,4 % (respektive 15 Patienten) ein diagnostizierter Diabetes mellitus fand. Auch fanden sich bei Frauen über die Größenklassen hinweg weniger STEMI und NSTEMI. In Größenklasse 1 hatte keine weibliche Patientin einen NSTEMI, in Größenklasse 2 und 3 nur jeweils eine weibliche Patientin einen NSTEMI. In Größenklasse 1 verstarben 23,1 % der weiblichen und 24,7 % der männlichen Patienten, in Größenklasse 2 hingegen 22,7 % der weiblichen und nur 11,9 % der männlichen Patienten. In Größenklasse 3 verstarben 10,6 % der weiblichen und 12,5 % der männlichen Patienten.

Tabelle 10 zeigt die Erkrankungen, die der chronischen Niereninsuffizienz zugrunde liegen, insgesamt und in den Größenklassen 1-3. Die Glomerulonephritis stellt die häufigste Grunderkrankung insgesamt dar (28,3 %), gefolgt von Zystennieren (14,8 %) und Schrumpfnieren (11,9 %). Auch in Größenklasse 1 und 2 stellen die Glomerulonephritis (27,7 % und 33,3 % respektive) die häufigste Grunderkrankung dar. In Größenklasse 1 folgen danach die Schrumpfniere (14,6 %) und die diabetische Glomerulopathie (10,2 %). In Größenklasse 2 folgen hingegen auf die Glomerulonephritis die Zystenniere (13,0 %) und die Schrumpfniere (9,8 %). In Größenklasse 3 sind die beiden häufigsten Grunderkrankungen die Glomerulonephritis und die Zystenniere (je 23,4 %), gefolgt von der diabetischen Glomerulopathie (11,7 %). In Größenklasse 3 ist die Grunderkrankung Zystenniere signifikant häufiger ($p=0,007$). Die sonstigen Grunderkrankungen zeigen sich im Klassenvergleich nicht signifikant gehäuft.

Tab. 6: Allgemeine Patientendaten, Dialysezeiten und Laborparameter (inklusive Referenzbereich) der Größenklassen 1-3

	1 (M: <175cm W: <163cm)			2 (M: 175-180cm W: 163-167cm)			3 (M: >180cm W: >167cm)			p
	Total			Total			Total			
Anzahl Patienten	137			123			111			
Alter bei NTx [Jahre]	55 (43-63)			52 (43-62)			51 (42-60)			0,253
Gewicht bei NTx [kg]	67,0 (59,0-76,0)			75,0 (66,0-83,0)			79,0 (71,0-92,5)			<0,0001
Größe vor NTx [cm]	165 (160-170)			175 (165-178)			182 (172-186)			<0,0001
Zeit an der Dialyse vor NTx										
< 6 Monate [%]	1,5			1,6			2,7			*
6-24 Monate [%]	17,5			15,5			11,7			0,442
2-5 Jahre [%]	26,3			26,8			30,6			0,719
>5 Jahre [%]	54,7			56,1			55,0			0,973
Laborparameter										
	Median und IQR	Unterhalb Referenz [%]	Oberhalb Referenz [%]	Median und IQR	Unterhalb Referenz [%]	Oberhalb Referenz [%]	Median und IQR	Unterhalb Referenz [%]	Oberhalb Referenz [%]	
Troponin I [ng/ml]	0,00 – 0,04 (0,00)		16,1 (22)	0,00 (0,00-0,02)		9,8 (12)	0,00 (0,00-0,03)		15,3 (17)	0,235
Kreatinin [mg/dl]	7,88 (6,07-9,80)		100 (132)	7,68 (6,16-10,24)		100 (114)	8,47 (6,32-10,78)		100 (105)	0,229
Beta-Trace-Protein [mg/l]	11,10 (3,25-14,50)			11,10 (7,87-15,30)			11,15 (9,07-14,78)			0,896
Phosphat [mmol/l]	1,41 (1,19-1,83)	8,0 (10)	40,8 (51)	1,49 (1,17-1,92)	2,7 (3)	44,1 (49)	1,51 (1,25-2,00)	2,0 (2)	49,0 (48)	0,111
Kalzium [mmol/l]	2,33 (2,19-2,47)	47,3 (62)	8,4 (11)	2,34 (2,21-2,45)	41,0 (48)	3,4 (4)	2,34 (2,23-2,47)	44,8 (47)	13,3 (14)	0,562
Cholesterin [mg/dl]	190,00 (160,50-220,50)	6,8 (8)	9,4 (11)	182,00 (161,00-220,00)	5,1 (5)	11,1 (11)	189,00 (165,00-217,00)	2,2 (2)	7,7 (7)	0,855
Triglyceride [mg/dl]	168,00 (115,00-258,00)	8,4 (10)	58 (69)	174,50 (118,50-291,00)	6,7 (7)	57,7 (60)	189,00 (124,50-262,50)	12,0 (11)	59,8 (55)	0,883
BZ [mg/dl]	104,0 (93,0-129,0)		43,2 (53)	101,0 (89,0-118,0)		33,1 (39)	103,0 (91,0-119,0)		39,2 (40)	0,209
Harnsäure [mg/dl]	4,65 (3,60-5,40)	10 (12)	14,2 (17)	4,40 (3,20-5,50)	13,8 (15)	13,8 (15)	4,80 (3,20-5,60)	14,3 (11,7)	9,9 (9)	0,800
CRP [mg/l]	5,55 (3,15-11,45)		53,7 (58)	4,50 (1,90-9,63)		43,8 (42)	3,90 (1,60-7,90)		44,6 (37)	0,143
1) Angegeben sind jeweils der Median und die IQR. Ausnahme stellen die Zeiten an der Dialyse vor NTx dar										
2) Zum Gruppenvergleich wurde der Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Ausnahme stellen die Zeiten an der Dialyse vor NTx dar, hier wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test herangezogen										
3) Für Laborparameter In Klammern die absolute Anzahl an Patienten angegeben										
4) *absolute Anzahl in mindestens einer Gruppe ≤5, deswegen kein Test zum Gruppenvergleich ausführbar										

Tab. 7: Komorbiditäten, Primäre Endpunkt, NTx-spezifische Daten der Größenklassen 1-3

	Insgesamt		1 (M: <175cm W: <163cm)	2 (M: 175-180cm W: 163- 167cm)	3 (M: >180cm W: >167cm)	p
Komorbiditäten		Fehlende Daten				
Arterieller Hypertonus [%]	91,6 (340)	0,3 (1)	90,4 (123)	91,1 (112)	95,3 (61)	0,453
Diabetes Mellitus [%]	19,1 (71)	0 (0)	23,4 (24)	17,1 (21)	23,4 (15)	0,283
Lipidämie [%]	19,7 (73)	0,3 (1)	21,2 (29)	17,2 (21)	21,9 (14)	0,692
Triglyceridämie [%]	18,7 (73)	0,3 (1)	16,1 (22)	23,9 (28)	23,4 (15)	0,362
Cholesterinämie [%]	30,2 (112)	0,3 (1)	33,6 (46)	30,3 (37)	28,1 (18)	0,447
Nikotinabusus [%]	24,2 (90)	0,8 (3)	20,4 (28)	27,5 (33)	18,1 (18)	0,535
Z.n. Malignom [%]	6,7 (25)	0,8 (3)	7,3 (10)	7,5 (9)	9,4 (6)	0,784
KHK [%]	20,8 (77)	0,5 (2)	23,1 (33)	21,5 (26)	15,0 (16)	0,313
pAVK [%]	10,8 (40)	0,3 (1)	10,9 (15)	10,7 (13)	15,6 (10)	0,997
VHF [%]	12,9 (48)	0,5 (2)	11,7 (16)	14,9 (18)	12,5 (8)	0,740
Z.n. Apoplex/TIA [%]	6,0 (19)	0,5 (2)	6,6 (9)	4,1 (5)	11,0 (7)	0,572
Z.n. (N)STEMI [%]	7,3 (27)	0,5 (2)	7,3 (10)	7,4 (9)	7,2 (8)	0,998
Z.n. Bypass [%]	5,9 (22)	0,5 (2)	6,6 (9)	5,8 (7)	7,8 (5)	0,924
Z.n. Parathyroidektomie [%]	12,1 (45)	0,8 (3)	9,5 (13)	15,7 (19)	6,3 (4)	0,311
Primäre Endpunkte						
Tod [%]	17,8 (66)	0 (0)	24,1 (33)	16,3 (20)	11,7 (13)	0,035
NTx-spezifische Daten						
Spendenart (Todspende) [%]	86,3 (320)	0 (0)	87,6 (120)	84,6 (104)	85,9 (55)	0,775
Kalte Ischämiezeit [min]	623 (410-840)	0 (0)	630 (422-840)	609 (392-842)	619 (417-797)	0,730
Full-House Niere [%]	19,9 (74)	0 (0)	17,5 (24)	20,3 (25)	23,4 (15)	0,614

1) Angegeben in Klammern sind jeweils die absoluten Patientenzahlen. Für die Kalte Ischämiezeit sind jeweils Median und in Klammern die IQR angegeben

2) Zum Gruppenvergleich wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test herangezogen.

Tab. 8: Allgemeine Patientendaten, Dialysezeiten und Laborparameter für die Größenkassen 1-3 und Geschlechtersubgruppen

	1 (M: <175cm W: <163cm)		2 (M: 175-180cm W: 163-167cm)		3 (M: >180cm W: >167cm)	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Anzahl Patienten	81	56	81	42	64	47
Alter bei NTx [Jahre]	56 (44-63)	53 (43-63)	54 (46-64)	48 (34-59)	50 (39-58)	51 (46-62)
Gewicht bei NTx [kg]	70,0 (63,5-78,5)	60 (53,5-68,9)	78,0 (73,8-87,0)	65,8 (54,0-71,1)	85,5 (76,0-94,8)	73,5 (65,0-87,0)
Größe vor NTx [cm]	170 (168-172)	159 (156-161)	178 (175-179)	165 (164-165)	185 (183-187)	170 (169-175)
Zeit an der Dialyse vor NTx						
< 6 Monate [%]	1,2 (1)	1,8 (1)	2,4 (2)	0,0 (0)	4,7 (3)	0,0 (0)
6-24 Monate [%]	19,8 (16)	14,3 (8)	113,6 (11)	19,0 (8)	12,5 (8)	10,6 (5)
2-5 Jahre [%]	24,7 (20)	28,6 (16)	27,2 (22)	26,2 (11)	32,8 (21)	27,7 (13)
>5 Jahre [%]	54,3 (44)	55,3 (31)	56,8 (46)	54,8 (23)	50,0 (32)	61,7 (29)
Laborparameter						
Troponin I [ng/ml]	0,00 (0,00-0,30)	0,00 (0,00-0,04)	0,00 (0,00-0,10)	0,10 (0,00-0,40)	0,00-0,04 (0,00)	0,00-0,18 (0,00)
Kreatinin [mg/dl]	8,08 (6,56-9,72)	7,45 (5,41-9,90)	8,84 (6,61-11,12)	8,15 (5,64-10,00)	8,84 (6,61-11,12)	8,15 (5,64-10,00)
Beta-Trace-Protein [mg/l]	11,10 (3,25-14,50)	9,90 (7,38-12,43)	12,00 (8,60-15,00)	10,90 (9,10-13,50)	12,00 (8,60-15,00)	10,90 (9,10-13,50)
Phosphat [mmol/l]	1,43 (1,23-1,93)	1,38 (0,97-1,68)	1,62 (1,22-1,96)	1,48 (1,27-2,04)	1,62 (1,22-1,96)	1,48 (1,27-2,04)
Kalzium [mmol/l]	2,31 (2,20-2,45)	2,34 (2,19-2,48)	2,24 (2,22-2,46)	2,38 (2,23-2,49)	2,24 (2,22-2,46)	2,38 (2,23-2,49)
Cholesterin [mg/dl]	173,00 (157,00-207,25)	2013,00 (179,00-236,00)	183,00 (159,00-210,00)	196,00 (166,75-227,25)	183,00 (159,00-210,00)	196,00 (166,75-227,25)
Triglyceride [mg/dl]	168,50 (128,25-259,75)	160,00 (98,00-258,00)	204,00 (130,00-289,00)	170,00 (118,00-236,00)	204,00 (130,00-289,00)	170,00 (118,00-236,00)
BZ [mg/dl]	106,0 (95,0-141,0)	103,0 (91,0-122,0)	105,0 (92,0-127,0)	102,0 (89,0-117,0)	105,0 (92,0-127,0)	102,0 (89,0-117,0)
Harnsäure [mg/dl]	4,70 (3,85-5,60)	4,60 (3,40-5,30)	5,00 (3,20-6,00)	4,45 (3,23-5,20)	5,00 (3,20-6,00)	4,45 (3,23-5,20)
CRP [mg/l]	5,75 (2,75-11,80)	4,75 (3,30-10,95)	3,45 (1,48-7,28)	5,70 (2,70-8,15)	3,45 (1,85-7,28)	5,70 (2,70-8,15)

1) Angegeben sind jeweils der Median und die IQR. Ausnahme stellen die Zeiten an der Dialyse vor NTx dar, bei diesen sind in Klammern die absoluten Patientenzahlen angegeben.

Tab. 9: Komorbiditäten, Primärer Endpunkt und Nierentransplantation-spezifische Daten für die Geschlechtersubgruppen der Größenklassen 1-3

	1 (M: <175cm W: <163cm)		2 (M: 175-180cm W: 163-167cm)		3 (M: >180cm W: >167cm)	
Komorbiditäten	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Arterieller Hypertonus [%]	93,8 (76)	85,5 (47)	88,1 (37)	94,6 (105)	95,3 (61)	93,6 (44)
Diabetes Mellitus [%]	29,6 (24)	14,3 (8)	19,0 (8)	16,2 (18)	23,4 (15)	6,4 (3)
Lipidämie [%]	23,5 (19)	17,9 (10)	21,4 (9)	20,7 (23)	21,9 (14)	19,1 (9)
Triglyceridämie [%]	14,8 (12)	17,9 (10)	11,9 (5)	20,7 (23)	23,4 (15)	17,0 (8)
Cholesterinämie [%]	37,0 (30)	28,6 (16)	28,6 (12)	26,1 (29)	28,1 (18)	23,4 (11)
Nikotinabusus [%]	24,7 (20)	14,3 (8)	14,6 (6)	26,1 (29)	18,1 (18)	23,4 (11)
Z.n. Malignom [%]	6,2 (5)	8,9 (5)	2,4 (1)	5,4 (6)	9,4 (6)	0 (0)
KHK [%]	33,3 (27)	10,7 (6)	4,9 (2)	16,2 (18)	15,0 (16)	4,3 (2)
pAVK [%]	16,0 (13)	3,6 (2)	2,4 (1)	10,8 (12)	15,6 (10)	4,3 (2)
VHF [%]	13,6 (11)	8,9 (5)	9,8 (4)	12,6 (14)	12,5 (8)	12,8 (6)
Z.n. Apoplex/TIA [%]	6,2 (5)	7,2 (4)	7,3 (3)	8,2 (8)	11,0 (7)	2,1 (1)
Z.n. (N)STEMI [%]	12,3 (10)	0 (0)	10,0 (8)	2,4 (1)	10,9 (7)	2,1 (1)
Z.n. Bypass [%]	11,1 (9)	0 (0)	0 (0)	5,4 (6)	7,8 (5)	2,1 (1)
Z.n. Parathyroidektomie [%]	9,9 (8)	8,9 (5)	7,3 (3)	11,8 (13)	6,3 (4)	19,6 (9)
Primärer Endpunkt						
Tod [%]	24,7 (20)	23,2 (13)	11,9 (5)	22,7 (15)	12,5 (8)	10,6 (5)
NTx -spezifische Daten						
Spendenart (Todspende) [%]	90,1 (73)	83,9 (47)	83,3 (35)	86,5 (96)	85,9 (55)	87,2 (41)
Kalte Ischämiezeit [min]	632 (464-845)	624 (390-811)	612 (397-941)	620 (405-830)	618 (417-797)	640 (370-830)
Full-House Niere [%]	16,0 (13)	19,6 (11)	26,2 (11)	22,5 (25)	23,4 (15)	21,3 (10)

1) Angegeben in Klammern sind jeweils die absoluten Patientenzahlen. Für die Kalte Ischämiezeit sind jeweils Median und in Klammern die IQR angegeben

Tab. 10: Nephrologische Grunderkrankungen, die der chronischen Niereninsuffizienz zugrunde liegen insgesamt und in den Größenklassen 1-3

Grunderkrankung	Insgesamt (n=371)	Größenklasse 1 (n=137)	Größenklasse 2 (n=123)	Größenklasse 3 (n=111)	p
Glomerulonephritis	105 (28,3%)	38 (27,7%)	41 (33,3%)	26 (23,4)	0,240
Pyelonephritis	27 (7,3%)	13 (9,5%)	9 (7,3%)	5 (4,5%)	0,323
Interstitielle Nephritis	11 (3,0%)	4 (2,9%)	2 (1,6%)	5 (4,5%)	*
Obstruktive Uropathie	4 (1,6%)	2 (1,5%)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	*
Nephrosklerose	28 (7,5%)	12 (8,6%)	6 (4,9%)	10 (9,0%)	0,390
Zystennieren	55 (14,8%)	13 (9,5%)	16 (13,0%)	26 (23,4%)	0,007
Hydronephrose	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,81%)	0 (0,0%)	*
Lupus Nephritis	3 (0,8%)	1 (0,7%)	1 (0,81%)	1 (0,9%)	*
Diabetische Glomerulopathie	39 (10,5%)	14 (10,2%)	12 (9,6%)	13 (11,7%)	0,879
Nierenschaden durch Medikamente/Drogen	4 (1,6%)	2 (1,5%)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	*
HUS	5 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (2,4%)	1 (0,9%)	*
Karzinom	2 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,81%)	1 (0,9%)	*
Hyperoxalurie	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	*
Nierenagenesie, Anephrie	2 (0,5%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	*
Granulomatöse Polyangiitis	3 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	2 (1,8%)	*
Alport-Syndrom	5 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (2,4%)	1 (0,9%)	*
Hepatorenales Syndrom	3 (0,8%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)	*
Schrumpfniere	44 (11,9%)	20 (14,6%)	12 (9,8%)	12 (10,8%)	0,445
Sonstige	17 (4,6%)	5 (3,6%)	7 (5,7%)	5 (4,5%)	0,733
Unbekannt/keine Angabe	12 (3,2%)	7 (5,1%)	4 (3,3%)	1 (0,9%)	*

Es wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test zum Gruppenvergleich durchgeführt.
In Klammer stehen die prozentuellen Verteilungen der Grunderkrankungen in den jeweiligen Kategorien (Insgesamt, Größenklasse 1-3).
*Bei Häufigkeiten ≤ 5 wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test nicht durchgeführt.

3.1.4 Todesursachen

Tabelle 11 zeigt die Todesursachen insgesamt und innerhalb der einzelnen Größenklassen. Häufigste Todesursache stellten infektiöse Krankheiten dar (31,8 %), gefolgt von kardio- und zerebrovaskulären Krankheiten (15,2 %) und Malignomen als Todesursache (12,1 %). In Größenklasse 1 und 3 dominieren infektiöse Krankheiten als Todesursache (39,4 % und 30,8 % respektive). In Größenklasse 2 sind die häufigsten Todesursachen infektiöser und kardio- bzw. zerebrovaskulärer Genese (je 20,0 %).

Tab. 11: Todesursachen insgesamt und innerhalb der Größenklassen

Todesursache	Insgesamt (n=66)	Größenklasse 1 (n=33)	Größenklasse 2 (n=20)	Größenklasse 3 (n=13)
Infektiös [%]	31,8 (21)	39,4 (13)	20,0 (4)	30,8 (4)
Kardio- /zerebrovaskulär [%]	15,2 (10)	12,1 (4)	20,0 (4)	15,4 (2)
Maligne [%]	12,1 (8)	9,1 (3)	15,0 (3)	15,4 (2)
Andere Ursache [%]	9,1 (6)	9,1 (3)	10,0 (2)	7,7 (1)
Keine Angabe [%]	31,8 (21)	30,3 (10)	35,0 (7)	30,8 (4)
1) Ein Pearson-Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Gruppen wurde nicht durchgeführt, da Häufigkeiten ≤ 5 vorlagen.				
2) In Klammern finden sich die absoluten Patientenzahlen.				

3.2 Auswertende Statistik

3.2.1 Mortalität und Größenklassen

3.2.1.1 Überlebensanalyse nach Größenklassen

Abbildungen 4-6 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Größenklassen 1-3 im Vergleich. Als Referenzgruppe dient hier die Größenklasse 3 (M: >180 cm, W: >167cm). Für die Gesamtheit (Abbildung 4) zeigt sich, dass Patienten der Größenklasse 1 (M: <175 cm, W: <163 cm) ein prognostisch schlechteres Überleben aufweisen als Patienten der Größenklasse 2 (M: 175 cm-180 cm, W: 163 cm-167 cm) oder 3 (M: >180 cm, W: >167cm; $p=0,038$). Zusätzlich wurde eine geschlechtsspezifische Analyse durchgeführt. Dabei zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen den Größenklassen der weiblichen (Abbildung 5) und der männlichen Subgruppe (Abbildung 6; männliche Subgruppe: $p=0,245$; weibliche Subgruppe: $p=0,065$).

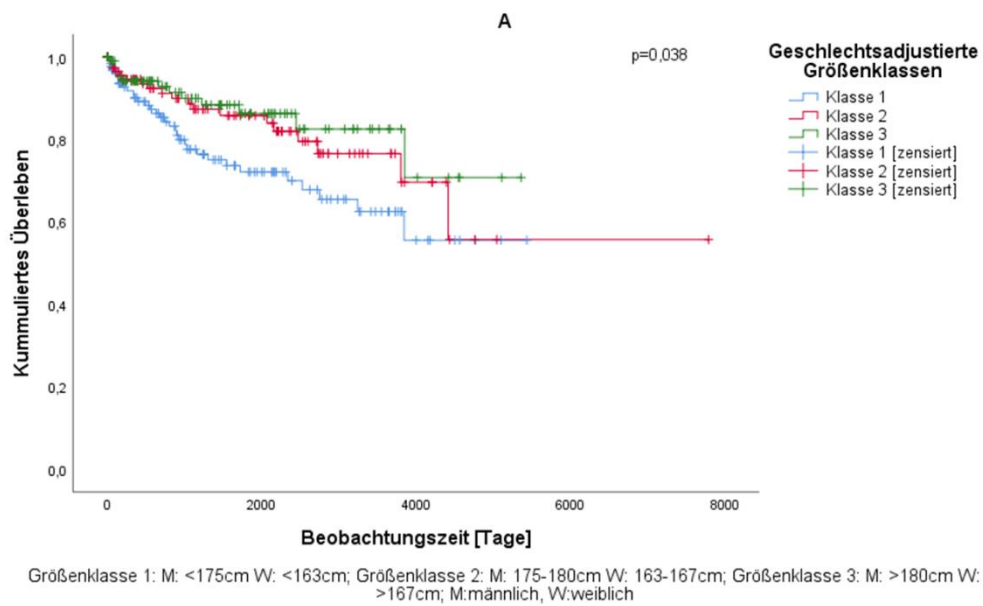


Abb. 4: Kaplan-Meier Kurven für geschlechtsadjustierte Größenklassen

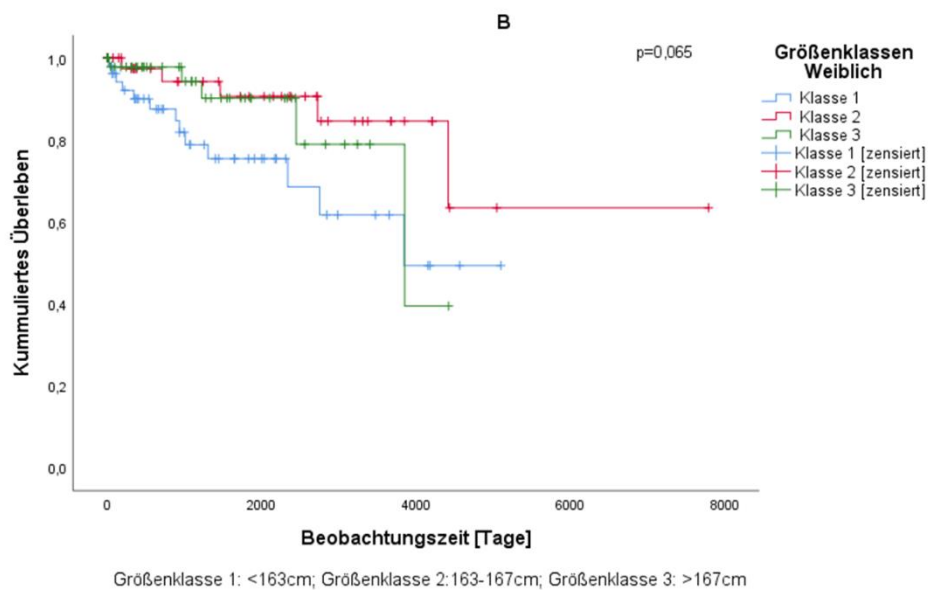


Abb. 5: Kaplan-Meier Kurven für weibliche Größenklasse

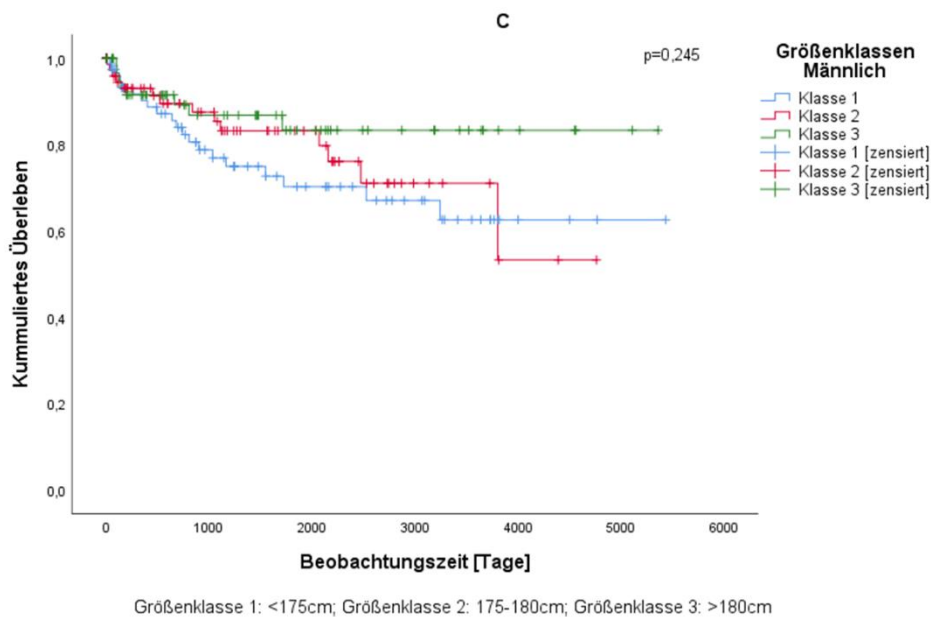


Abb. 6: Kaplan-Meier Kurve für männliche Größenklasse

3.2.1.2 Überlebensanalyse Größenklasse 2 und 3 als Referenzgruppe

Abbildungen 7-9 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Größenklasse 1 (M: <175 cm, W: <163 cm) und der zusammengefassten Größenklassen 2 und 3 (M: ≥ 175 cm, W: ≥ 163 cm) im Vergleich. Für die Gesamtheit zeigt sich, dass Patienten der Größenklasse 1 ein prognostisch signifikant schlechteres Überleben aufweisen als Patienten der zusammengefassten Größenklassen 2 und 3 (Abbildung 7, $p=0,013$). Für die weibliche Geschlechtersubgruppe (Abbildung 8) konnte ein vergleichbares Ergebnis festgestellt werden ($p=0,021$). Lediglich für die männliche Geschlechtersubgruppe (Abbildung 9) konnte der Zusammenhang nicht gezeigt werden ($p=0,156$).

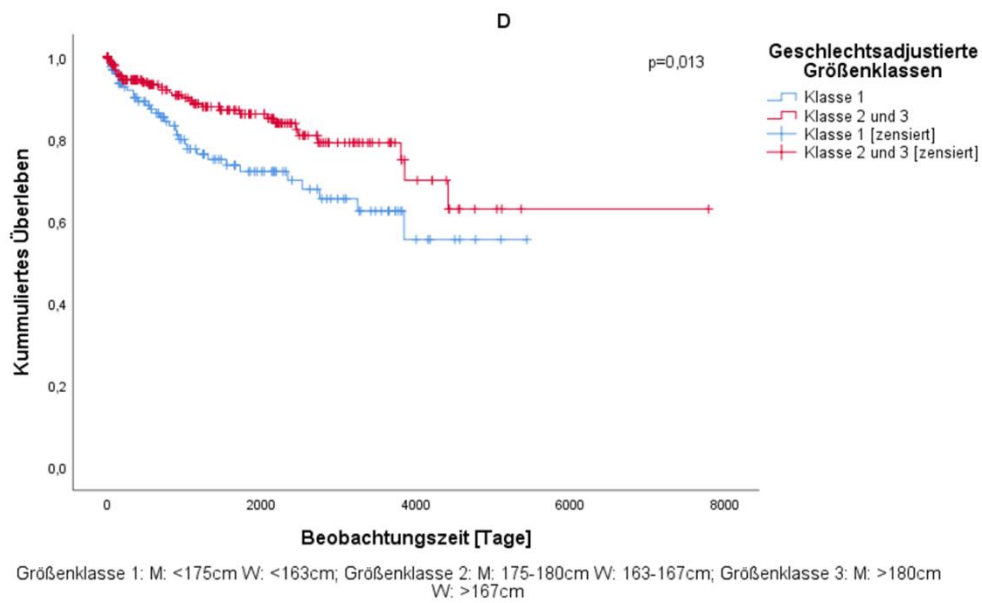


Abb. 7: Kaplan-Meier Kurve für geschlechtsadjustierte Größenklassen (Größenklasse 1 gegen Größenklasse 2 und 3 aufgetragen)

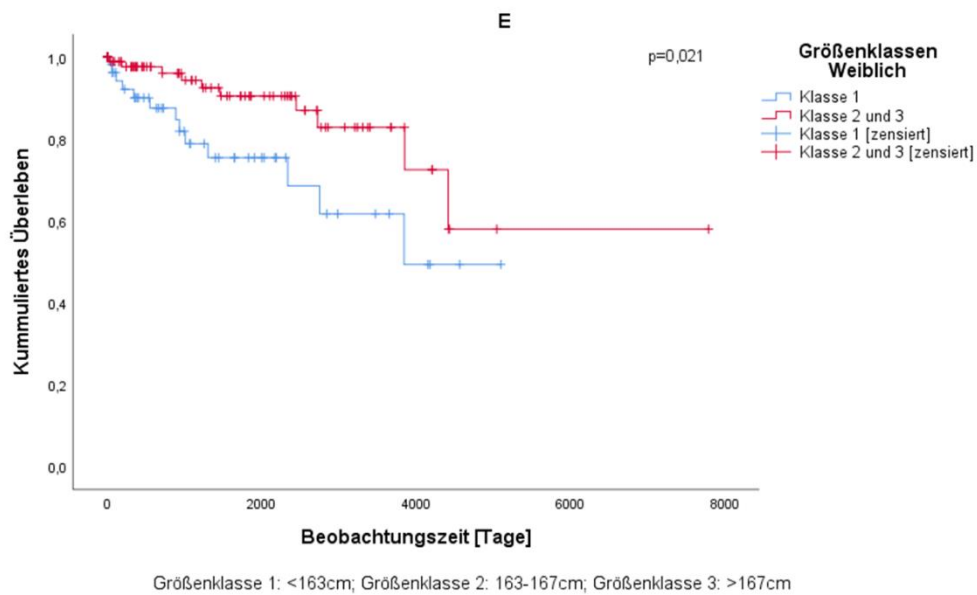


Abb. 8: Kaplan-Meier Kurve für weibliche Größenklasse (Größenklasse 1 gegen Größenklasse 2 und 3 aufgetragen)

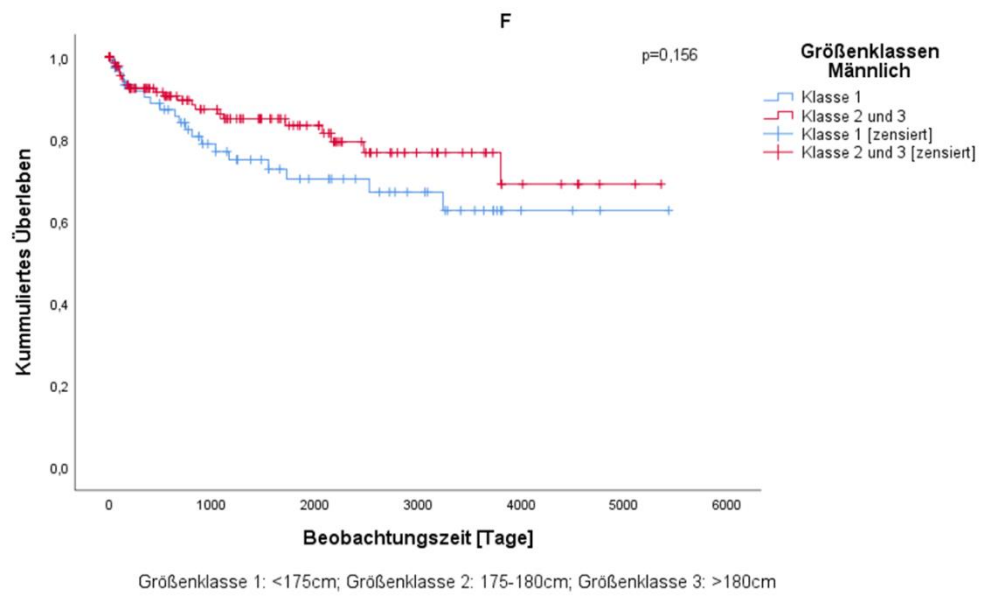


Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve für männliche Größenklasse (Größenklasse 1 gegen Größenklasse 2 und 3 aufgetragen)

3.2.1.3 Univariate Cox-Regressionen nach Größenklassen

In der univariaten Cox-Regression konnte gezeigt werden, dass Dialysepatienten der Größenklasse 1 (M: <175 cm, W: <163 cm) im Vergleich zur Referenzgruppe (M: >180 cm, W: >167cm) ein deutlich höheres Risiko hatten, nach Transplantation zu versterben (Hazard Ratio [HR]: 2,407; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 1,206-4,803; $p=0,013$). Im Vergleich mit der Referenzgruppe (Größenklasse 3) konnte dieses erhöhte Risiko für die Größenklasse 2 (M: 175 cm-180 cm, W: 163 cm-167 cm) nicht festgestellt werden (HR: 1,375; 95 % KI: 0,670-2,821; $p=0,385$). Dieser Trend konnte für die 145 Frauen, die in der Studie eingeschlossen waren, nicht nachgewiesen werden. Ebenso war diese Beobachtung nicht in der männlichen Kohorte nachvollziehbar (siehe Tabelle 12).

Tab. 12: Univariate Cox-Regression nach Größenklassen (Referenz: Größenklasse 3), geschlechtsübergreifend und geschlechtsspezifisch, gewichtsadjustiert

Größenklasse	Hazard Ratio (95% Konfidenz Intervall)	p
Nach Größenklassen: Geschlechtsübergreifend ($n=371$)		
1	2,407 (1,206-4,803)	0,013
2	1,375 (0,670-2,821)	0,385
3	1	
Nach Größenklassen: Frauen ($n=145$)		
1	2,212 (0,702-6,975)	0,175
2	0,741 (0,203-2,703)	0,650
3	1	
Nach Größenklassen: Männer ($n=226$)		
1	2,228 (0,926-5,364)	0,074
2	1,620 (0,674-3,896)	0,281
3	1	

3.2.1.4 Univariate Cox-Regressionen mit Größenklassen 2 und 3 als Referenzgruppe

Im Vergleich der geschlechtsübergreifenden Größenklasse 1 mit Größenklasse 2 und 3 als Referenz hatten Dialysepatienten der Größenklasse 1 ein 1,986-fach erhöhtes Risiko nach Transplantation zu versterben (HR: 1,986; 95 % KI: 1,182-3,335; $p=0,010$). Dieses Risiko blieb in der Subkohorte der Frauen ($p=0,031$) bestehen (HR: 2,645; 95 % KI: 1,091-6,410; $p=0,031$). In der Subkohorte der Männer konnte der Zusammenhang nicht nachgewiesen werden ($p=0,133$) (siehe Tabelle 13).

Tab. 13: Univariate Cox-Regressionen der Größenklassen (Referenz: Größenklasse 2 und 3) geschlechtsübergreifend, geschlechtsspezifisch, gewichtsadjustiert

Größenklasse	Hazard Ratio (95% Konfidenz Intervall)	p
Nach Größenklassen: Geschlechtsübergreifend (n=371)		
1	1,986 (1,182-3,335)	0,010
2 und 3	1	
Nach Größenklassen: Frauen (n=145)		
1	2,645 (1,091-6,410)	0,031
2 und 3	1	
Nach Größenklassen: Männer (n=226)		
1	1,653 (0,858-3,187)	0,133
2 und 3	1	

3.2.1.5 Univariate Cox-Regression weiterer Variablen

Unter den allgemeinen Patientendaten (Tabelle 14) war ein höheres Alter der Dialysepatienten zum Zeitpunkt der Transplantation mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (HR: 1,078; 95 % KI: 1,052-1,104; $p < 0,001$). In der Analyse der Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Transplantation (Tabelle 15) zeigten sich das Vorliegen kardiovaskulärer Komorbiditäten wie KHK (HR: 4,300; 95 % KI: 2,613-7,076; $p < 0,001$), pAVK (HR: 3,282; 95 % KI: 1,840-5,584; $p < 0,001$) oder VHF (HR: 2,432; 95 % KI: 1,381-4,285; $p = 0,002$) positiv mit der Gesamtmortalität assoziiert. Die univariate Analyse der Laborparameter und Nierentransplantations-spezifische Daten ist in Tabelle 16 und 17 aufgeführt.

Tab. 14: Univariate Cox-Regression für Patientendaten

Patientendaten	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p
Geschlecht	0,777 (0,467-1,293)	0,332
Alter	1,078 (1,052-1,104)	<0,001
BMI	1,013 (0,967-1,061)	0,592

Tab. 15: Univariate Cox-Regression für Komorbiditäten

Komorbidität	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p
KHK	4,300 (2,613-7,076)	<0,001
pAVK	3,282 (1,840-5,854)	<0,001
VHF	2,432 (1,381-4,285)	0,002
Arterieller Hypertonus	0,582 (0,265-1,281)	0,179
Fettstoffwechselstörung*	1,097 (0,667-1,804)	0,715
Diabetes Mellitus	1,332 (0,747-2,373)	0,331
Alkoholkonsum	2,754 (1,098-6,910)	0,031
Nikotinkonsum	1,01 (0,682-2,115)	0,525
Z.n. Malignom	1,945 (0,887-4,265)	0,097
Z.n. Parathyroidektomie	1,028 (0,489-2,160)	0,941
Z.N TIA/Apoplex	1,285 (0,465-3,549)	0,628
*Triglyzeridämie oder Cholesterinämie		

Tab. 16: Univariate Cox-Regression für Nierentransplantations-spezifische Daten

NTx spezifische Daten	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p
Zeit an Dialyse bis NTx	1,000 (0,999-1,001)	0,600
Full House Niere	1,141 (0,641-2,033)	0,658
Todspende	2,631 (0,957-7,236)	0,061
Kalte Ischämiezeit	1,000 (0,999-1,001)	0,649

Tab. 17: Univariate Cox-Regression für Laborparameter

Laborparameter	Hazard Ratio (95% Confidence Intervall)	p
Troponin I	3,497 (2,136-5,724)	<0,001
Kreatinin	0,857 (0,773-0,949)	0,003
eGFR	1,135 (1,067-1,208)	<0,001
Beta-Trace-Protein	0,984 (0,932-1,039)	0,565
NT-proBNP	2,724 (1,644-4,514)	<0,001
Phosphat	0,747 (0,460-1,211)	0,236
Calcium	0,425 (0,116-1,553)	0,196
Cholesterin	0,999 (0,993-1,005)	0,771
Nüchtern-BZ	1,001 (0,996-1,006)	0,675
Harnsäure	0,864 (0,733-1,018)	0,080
CRP	1,006 (0,994-1,017)	0,332

3.2.1.6 Casemix und Multivariate Cox-Regression nach Größenklassen

Während in der univariaten Analyse Dialysepatienten der Größenklasse 1 (M: <175 cm, W: <163 cm) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Transplantation im Vergleich zur Referenzgruppe (Größenklasse 3; M: >180 cm, W: >167 cm) aufwiesen (HR: 3,120; 95 % KI: 1,272-7,654; $p=0,013$), zeigte sich diese Assoziation nach Adjustierung verschiedener Kovariablen nicht reproduzierbar (Tabelle 18). Sowohl im Casemix-Modell, welches für Alter und Geschlecht adjustierte ($p=0,099$), als auch in den modelladjustierten multivariaten Cox-Regressionen (Modell 1: $p=0,087$; Modell 2: $p=0,197$; Modell 3: $p=0,165$; Modell 4: $p=0,090$) zeigten Dialysepatienten der Größenklasse 1 kein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Transplantation im Vergleich zur Referenzgruppe (Größenklasse 3).

Tab. 18: Casemix und modelladjustierte multivariate Cox-Regressionen der Größenklassen (Referenzgruppe: 3)

Größenklasse	Mortalität [%] (Häufigkeit)	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)											
		Nicht-Adjustiert*		Alter/Geschlechts-Adjustiert		Modell 1-Adjustiert		Modell 2-Adjustiert		Modell 3-Adjustiert		Modell 4-Adjustiert	
1	24,1 (33)	2,407 (1,206-4,803)	p=0,013	1,795 (0,895-3,599)	p=0,099	1,908 (0,910-3,998)	p=0,087	1,555 (0,795-3,041)	p=0,197	1,770 (0,791-3,959)	p=0,165	1,839 (0,910-3,717)	p=0,090
2	16,3 (20)	1,375 (0,670-2,821)	p=0,385	1,105(0,532-2,295)	p=0,790	1,144 (0,548-2,389)	p=0,721	0,889 (0,422-1,871)	p=0,756	1,049 (0,463-2,386)	P=0,909	1,155 (0,556-2,401)	p=0,700
3	11,7 (13)	1		1		1		1		1		1	
<p>Modell 1: Metabolisches Syndrom: für Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Triglyzeridämie (>150 mg/dl) oder einer diagnostizierten Triglyzeridämie, Vorliegen eines erhöhten Nüchtern-Blutzuckers (>100 mg/dl) oder Diabetes Mellitus, Vorliegen eines Erhöhten Blutdrucks (≥130 mmHg systolisch oder ≥85 mmHg diastolisch) oder einer arteriellen Hypertonie und Vorliegen von Adipositas (BMI ≥30 kg/m²) adjustiertes Modell</p>													
<p>Modell 2: Kardiovaskuläres Risikoprofil für Alter, Geschlecht, Vorliegen eines erhöhten Troponin (>0,045µg/l), KHK, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung (Triglyzeridämie oder Hypercholesterinämie in der Anamnese) adjustiertes Modell</p>													
<p>Modell 3: Renales Modell für Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Harnsäure und eGFR adjustiertes Modell</p>													
<p>Modell 4: NTX spezifisches Modell für Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Full-House-Niere, Kalte Ischämiezeit, Zeit an der Dialyse bis NTx adjustiertes Modell</p>													
*alle nicht adjustierten, Alter/Geschlecht-Adjustierten und Modelladjustierten Regressionen sind gewichtsadjustiert													

3.2.1.7 Casemix und Multivariate Cox-Regression mit Größenklassen 2 und 3 als Referenzgruppe

In der univariaten Analyse hatten Dialysepatienten der Größenklasse 1 ein 1,986-fach erhöhtes Risiko nach Transplantation zu versterben im Vergleich zu Dialysepatienten der zusammengelegten Größenklassen 2 und 3 (HR: 1,986; 95 % KI: 1,182-3,335; $p=0,010$). Nach Adjustierung (Casemix-Modell, siehe Tabelle 19) für Alter und Geschlecht, blieb die Größenklasse 1 (M: <175 cm, W: <163 cm) weiterhin mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach Transplantation behaftet (HR: 1,686; 95 % KI: 1,008-2,818; $p=0,046$). Nach Modelladjustierung zeigte sich dieser Zusammenhang für Modell 1 (Modell des *Metabolischen Syndroms*) beständig (HR: 1,557 95 % KI: 1,007-3,027; $p=0,047$). Nach Adjustierung für Modell 2 (Modell des *Kardiovaskulären Risikoprofils*, $p=0,077$), Modell 3 (renales Modell; $p=0,088$) und Modell 4 (*NTx-spezifisches* Modell; $p=0,052$) ließ sich dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisen.

Tab. 19: Casemix und modelladjustierte multivariate Cox-Regressionen der Größenklassen (Referenzgruppe: 2 und 3)

Größenklasse	Mortalität [%] (Häufigkeit)	Hazard Ratio (95% Confidence Intervall)											
		Nicht-Adjustiert*		Alter/Geschlechts-Adjustiert		Modell 1-Adjustiert		Modell 2-Adjustiert		Modell 3-Adjustiert		Modell 4-Adjustiert	
1	24,1 (33)	1,986 (1,182-3,335)	p=0,010	1,686 (1,008-2,818)	P=0,046	1,746 (1,007-3,027)	p=0,047	1,557 (0,954-2,541)	p=0,077	1,587 (0,934-2,696)	p=0,088	1,1679 (0,996-2,829)	p=0,052
2 und 3	14,1 (33)	1		1		1		1		1		1	
<p>Modell 1: Metabolisches Syndrom: für Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Triglyzeridämie (>150 mg/dl) oder einer diagnostizierten Triglyzeridämie, Vorliegen eines erhöhten Nüchtern-Blutzuckers (>100 mg/dl) oder Diabetes Mellitus, Vorliegen eines Erhöhten Blutdrucks (≥130 mmHg systolisch oder ≥85 mmHg diastolisch) oder einer arteriellen Hypertonie und Vorliegen von Adipositas (BMI ≥30 kg/m²) adjustiertes Modell</p>													
<p>Modell 2: Kardiovaskuläres Risikoprofil für Alter, Geschlecht, Vorliegen eines erhöhten Troponin (>0,045µg/l), KHK, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung (Triglyzeridämie oder Hypercholesterinämie in der Anamnese) adjustiertes Modell</p>													
<p>Modell 3: Renales Modell für Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Harnsäure und eGFR adjustiertes Modell</p>													
<p>Modell 4: NTX spezifisches Modell für Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Full-House-Niere, Kalte Ischämiezeit, Zeit an der Dialyse bis NTx adjustiertes Modell</p>													
*alle nicht adjustierten, Alter/Geschlecht-Adjustierten und Modelladjustierten Regressionen sind gewichtsadjustiert													

4. Diskussion

4.1 Größe und Mortalität

4.1.1 Größe und Mortalität nach Nierentransplantation

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass es bei Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation einen negativen Zusammenhang zwischen Körpergröße und Sterblichkeit gibt, kleinere Patienten der Kohorte also ein erhöhtes Risiko haben, früher zu versterben. Genauer gesagt zeigte sich bei weiblichen Patienten, die kleiner als 163 cm waren, und männlichen Patienten, die kleiner als 175 cm waren (Größenklasse 1) ein signifikanter Zusammenhang zur Gesamtmortalität im Vergleich zu größeren Patienten. Dieser Zusammenhang ergab sich auch in der Gesamtkohorte ($n=371$), sowie in den für Geschlecht und Alter adjustierten Modellen. Zudem blieb der inverse Zusammenhang zwischen Größe und Mortalität in der Gesamtheit auch nach Adjustierung für Parameter des metabolischen Syndroms bestehen. Diese Assoziation bezieht sich auf die Gesamtmortalität und differenziert nicht zwischen der Todesursache. Außerdem konnte die inverse Beziehung zwischen Größe und Mortalität auch in der weiblichen Geschlechtersubgruppe ($W: n=145$) reproduziert werden. Hierbei hatten Frauen, die kleiner als 163 cm waren, ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko als größere Frauen. Im Gegensatz dazu, konnte die inverse Beziehung zwischen Größe und Mortalität in der männlichen Subgruppe ($n=226$) und in der Gesamtkohorte ($n=371$) nach Adjustierung für NTx-spezifische Parameter ($p=0,052$), ein renales Modell ($p=0,088$) und ein kardiovaskuläres Modell ($p=0,077$) nicht mehr reproduziert werden.

4.1.2 Größe und Mortalität unter Hämodialyse

Um diesen Zusammenhang in den Gesamtkontext der Nierentransplantation einzuordnen, hilft ein Blick in die Datenlage über den Zusammenhang von Größe und Mortalität bei Langzeitdialysepatienten vor Nierentransplantation. Shapiro et al. konnten in einer groß angelegten Studie ($n=117.644$) zeigen, dass bei Langzeitdialysepatienten eine statistische positive Assoziation von Größe und Sterblichkeit besteht, größere Menschen also unter Langzeitdialysetherapie statistisch früher versterben (Shapiro et al.

2015). Interessanterweise zeigte sich dieser Zusammenhang bei Patienten unter Langzeitdialysetherapie vor allem in adjustierten Modellen für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten beständig. Umgekehrt wurde für Dialysepatienten in mehreren großen Studien gezeigt, dass ein direkter negativer Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität besteht, ein hoher BMI also protektiv auf das Gesamtüberleben unter Langzeitdialysetherapie wirkt (Beddhu et al. 2003; Kalantar-Zadeh et al. 2017; Ahmadi et al. 2014). Als Erklärung für dieses Phänomen bei Langzeitdialysepatienten wird allgemein angenommen, dass erhöhte Muskelmasse und möglicherweise Fettleibigkeit für diesen Effekt verantwortlich sind. Der biologische Gedanke dahinter ist, dass ein höherer BMI – und damit erhöhte Fettmasse und Muskelmasse – vor kardiovaskulären und inflammatorischen Ereignissen bei Langzeitdialysepatienten schützt. Die führende These ist, dass diesem Sachverhalt der Protein-Energie-Schwund (zu Englisch: Protein-Energy-Waste Pathway) bei Langzeitdialysepatienten zugrunde liegt. Eine beginnende Inflammation geht einher mit erhöhtem Muskel- und Fettmassenverbrauch über die Aktivierung von unter anderem Zytokinen wie Interleukin-6 oder Tumor-Nekrose-Faktor-alpha. Ein Verlust von Muskel- und Fettmasse würde folglich das kardiovaskuläre Gesamtrisiko und Sterblichkeit über endothelschädigende Wirkungen an Gefäßen erhöhen (Beddhu et al. 2003).

Shapiro et al. zeigte, dass auch die Größe, die als Zweierpotenz in die Berechnung des BMI eingeht, in vergleichbarer Weise mit der Gesamtmortalität dieser Patienten assoziiert ist (Shapiro et al. 2015). In der Zusammenschau haben also kleine Langzeitdialysepatienten und höhergewichtige Langzeitdialysepatienten einen Überlebensvorteil. Ein Erklärungsansatz für diese gegenläufigen Befunde ist, dass große Patienten quantitativ nicht so gut dialysiert werden könnten, d.h. ein niedrigeres KT/V aufweisen, als kleine Patienten. Im Durchschnitt werden Dialysepatienten trotz unterschiedlicher BMI Werte und somit auch verschiedener Größe und Körpertypen ähnlich lang dialysiert (Arbor Research Collaborative for Health 2012). So identifizierten Kuhlmann und Koautoren niedrigere Dialysedosen bei größeren im Vergleich zu kleineren Patienten (Kuhlmann et al. 1999). Grundlegend hierfür ist, dass bei einer bestimmten Größe ein größeres Gewicht vor allem durch mehr Fettmasse bestimmt wird, als durch Muskelmasse (Hume 1966). Auf der anderen Seite könnte das bedeuten, dass bei einem festgelegten Gewicht, größere Menschen potenziell mehr fettfreie Masse haben

und ergo eine größere Menge an dialysierbaren Toxinen (Green et al. 2011; Hume 1966). Folglich hätten – **bei gleichem Gewicht** – größere Menschen eine geringere Anzahl an Fettzellen, eine größere Muskelmasse und wären daher einem höheren Maß an urämischen Toxinen ausgesetzt.

4.1.3 Größe und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung

In nicht nierenerkrankten Populationen wurde der Zusammenhang zwischen Größe und Sterblichkeit ebenfalls untersucht.

Besonders gut untersucht ist dieser Zusammenhang in der Allgemeinbevölkerung, hier allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen. Viele dieser Studien legen nahe, dass es einen negativen Zusammenhang zwischen Größe und Gesamtsterblichkeit, bzw. krankheitspezifischer Sterblichkeit gibt, große Menschen also einen Überlebensvorteil haben (Peck et al. 1989; Smith et al. 2000; Wang et al. 2011). Smith et al. beschrieben in nicht-adjustierten Analysen (n=15.406), dass kleine Frauen und Männer (W: <151 cm; M: <163 cm) im Vergleich zu großen Frauen und Männern (W: >162 cm; M: >174 cm) eine erhöhte Sterblichkeitsrate aufwiesen (W: HR: 1,19; 95 % KI: 1,11-1,26; M: HR: 1,13; 95 % KI: 1,07-1,19). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für sozioökonomischen Status und kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Rauchen, BMI oder Cholesterinwerte bestehen (Smith et al. 2000). Auch die Framingham Heart Study (n=4.604) demonstrierte, dass in der Allgemeinbevölkerung große Menschen eine niedrigere Sterblichkeit aufweisen (Kannam et al. 1994). In nicht-adjustierten Modellen hatten Frauen und Männer des kleinsten Quartils (W: <155 cm; M: <167 cm) im Vergleich zum größten Quartil (W: >1,64 cm; M: >1,77 cm) eine signifikant erhöhte Gesamtsterblichkeit. Nach Adjustierung für Alter und weitere Kovariablen (etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten) war diese Assoziation jedoch nicht mehr signifikant. Auch The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) kam zu ähnlichen Ergebnissen (Liao et al. 1996). In nicht-adjustierten Cox-Analysen (n=13.247), die die Größe als kontinuierliche Variable einschlossen, hatten Frauen pro 5 cm Abnahme der Körpergröße ein um 36 % erhöhtes Sterblichkeitsrisiko, Männer ein um 26 % erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Nach Adjustierung für Alter, Bildungsniveau und Familieneinkommen, BMI, systolischem Blutdruck, Diabetes und Raucherstatus ließ sich dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr reproduzieren (Liao et al. 1996). Die Ergebnisse

nach Adjustierung in der Framingham Heart Study als auch in der NHANES sind wichtig, da die Größe mit zunehmendem Alter aufgrund von Sinterungsprozessen der Wirbelsäule abnimmt (Sorkin et al. 1999), die Größe jedoch tendenziell als konstante Variable angesehen wird. Außerdem stellt höheres Alter per se einen Risikofaktor für Mortalität dar (Fernihough et al. 2015). In einer großen Metaanalyse von 130 populationsbasierten Studien (n=1.085.949) der „The Emerging Risk Factor Collaboration“ aus dem Jahr 2012, fand sich bei der „background population“, ein höheres Sterblichkeitsrisiko bei kleinen Menschen. Pro 6,5 cm Zunahme der Körpergröße, konnte eine Abnahme der HR auf 0,97 (95 % KI: 0,96-0,99) über alle Todesursachen hinweg, ermittelt werden. Dabei wurde für Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Geburtsjahr adjustiert.

In der Analyse der Todesursachen zeigt sich, dass kleine Menschen eher an vaskulären Krankheiten, wie koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall, versterben (pro 6,5 cm Zunahme der Körpergröße HR: 0,94; 95 % KI: 0,93-0,96). Große Menschen hingegen, starben im Vergleich zu kleineren eher an Krebs (HR: pro Zunahme der Körpergröße um 6,5 cm; HR: 1,04; 95 % KI: 1,03-1,06), Lungenarterienembolie (HR: 1,12; 95 % KI: 1,03-1,21) oder rupturierten Aortenaneurysmen (HR: 1,12; 95 % KI: 1,12; 95 % KI: 1,05-1,20).

Diese Ergebnisse waren trotz zusätzlicher Adjustierung für Blutdruck, Diabetes, Lipidstatus, CRP, Fibrinogen, BMI, Alkoholkonsum und sozioökonomischen Status signifikant (The Emerging Risk Factor Collaboration 2012).

Zusammengefasst scheinen große Menschen im Vergleich zu kleinen Menschen länger zu leben. Eine wesentliche Ursache könnte sein, dass sie weniger häufig an vaskulären Erkrankungen wie Schlaganfällen oder Koronarer Herzkrankheit versterben (The Emerging Risk Factor Collaboration 2012). Ursächlich für diesen Zusammenhang wird angenommen, dass größere Menschen größere Koronargefäßdurchmesser, höhere Insulin-like-growth-factor-Level im Blut, einen langsameren Herzschlag und eine größere Lungenkapazität haben (Batty et al. 2009; Smith et al. 2000; Smulyan et al. 1998), was als günstig beziehungsweise protektiv gilt. Auf der Gegenseite wird angenommen, dass kleine Größe, zumindest partiell, eine schlechtere Ernährung in der Kindheit und einen niedrigeren sozioökonomischen Status widerspiegelt (Galobardes et al. 2004; The Emerging Risk Factor Collaboration 2012).

4.1.4 Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext

Die Ergebnisse der vorgelegten retrospektiven (oder retrolektiven) Dissertationsarbeit legen nahe, dass es bei Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation einen direkten negativen Zusammenhang zwischen Körpergröße und Sterblichkeit gibt, kleinere Patienten der Kohorte also ein erhöhtes Risiko haben, nach Nierentransplantation früher zu versterben. Zieht man nun in Erwägung, dass bei Langzeitdialysepatienten große Personen ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko aufweisen (Shapiro et al. 2015), verhalten sich die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung invers zu den Ergebnissen bei Langzeitdialysepatienten. Auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, sowie für Parameter des metabolischen Syndroms war die negative/inverse Assoziation von Körpergröße und Sterblichkeit signifikant. Folgt man der Argumentationskette von Shapiro et. al., dass große Patienten schlechter dialysiert werden als kleine Patienten und vergleichsweise öfter eine geringere Dialysedosis erreichen, so kann diskutiert werden, dass eine Nierentransplantation diese benachteiligenden Effekte für große Menschen umkehrt und die Sterblichkeit sich der der Allgemeinbevölkerung angleicht. Eine Erklärung wäre, dass die nachteiligen Effekte der Hämodialyse bei großen Patienten schwerer wiegen, als die günstigen Effekte der Größe auf die Sterblichkeit wie langsamer Herzschlag, größere Koronargefäßdurchmesser und höhere Lungenkapazität. Nach Wolfe et. al ist zwar das Risiko zu versterben nach erfolgter Transplantation im kurzfristigen Verlauf durch die Risiken der Operation und der folgenden Immunsuppression erhöht; im langfristigen Verlauf ist die Sterblichkeit im Vergleich mit ähnlichen Patienten an der Langzeitdialyse um 66 % reduziert (n=23.275). Die erhöhte Sterblichkeit nach Nierentransplantation kehrte sich bei Wolfe et al. an Tag 244 zugunsten einer reduzierten Sterblichkeit im Vergleich mit Patienten an der Langzeitdialyse um (Wolfe et al. 1999).

Vergleicht man die Ergebnisse vorliegender Studie mit Studien zur Größe und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung, so lassen sich viele Parallelen ziehen. Wie oben beschrieben, zeigte die „The Emerging Risk Factor Collaboration“, dass kleine Menschen ein höheres Sterblichkeitsrisiko aufweisen. Über alle Todesursachen hinweg verringerte sich das Sterblichkeitsrisiko um 3 % pro Zunahme der Größe um 6,5 cm (HR: 0,97; 95 % KI: 0,96-0,99) (The Emerging Risk Factor Collaboration 2012). Im Gegensatz zu der NHANES und der Framingham Heart Study konnte die inverse Beziehung von Größe und

Mortalität sowohl in der jetzt vorgelegten Dissertationsarbeit, als auch der Meta-Analyse der „The Emerging Risk Factor Collaboration“ in Alter-, Geschlechts- und Modelladjustierten Analysen nachgewiesen werden. Auch den hinreichend gut belegten Überlebensvorteil von Patienten mit hohem BMI unter Langzeitdialysetherapie (Ahmadi et al. 2014), kann vorliegende Studie an erfolgreich transplantierten Langzeitdialysepatienten nicht reproduzieren. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI zum Zeitpunkt der Transplantation und Überleben nach Transplantation festgestellt werden ($p=0,592$). Einschränkend müssen wir jedoch festhalten, dass die untersuchten Populationen nicht homogen waren und die unterschiedlichen Ergebnisse darin begründet sein können.

4.2 Weitere Prädiktoren für die Sterblichkeit nach Nierentransplantation

In Bezug auf allgemeine Risikofaktoren für die Mortalität nach Nierentransplantation zeigte sich in der univariaten Analyse der Kovariablen das Alter ($p<0,001$; HR: 1,078; 95 % KI: 1,052-1,104) positiv mit der Mortalität assoziiert. Auch das Vorliegen kardiovaskulärer Komorbiditäten wie KHK (HR: 4,300; 95 % KI: 2,613-7,076; $p<0,001$), pAVK (HR: 3,282; 95 % KI: 1,840-5,584; $p<0,001$) oder VHF (HR: 2,432; 95 % KI: 1,281-4,285; $p=0,002$) waren positiv mit der Gesamtmortalität assoziiert. Unter den Laborparametern zeigte sich in der univariaten Analyse der Kovariablen ein positiver Zusammenhang zwischen Troponin I (HR: 3,497; 95 % KI: 2,136-5,724; $p<0,001$) oder NT-proBNP (HR: 2,724; 95 % KI: 1,644-4,514; $p<0,001$) und der Gesamtmortalität.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Ergebnisse bisheriger Studien. Lentine et al. zeigte bei über 35000 Patienten, dass das Alter des Transplantatempfängers, Komorbiditäten (Diabetes Mellitus, Angina pectoris, pAVK, Z.n. Myokardinfarkt), Leichennierenspenden und Alter des Nierenspenders relevante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Myokardinfarkts nach Transplantation und für die Sterblichkeit nach Transplantation darstellen (Lentine et al. 2005). Es ist anzumerken, dass in dieser Arbeit weder das Vorliegen eines Diabetes mellitus (HR: 1,332; 95 % KI: 0,747-2,373; $p=0,331$) noch das Vorliegen einer Leichennierenspende (HR: 2,631; 95 % KI: 0,957-7,236; $p=0,061$) in den univariaten Analysen mit der Gesamtmortalität assoziiert waren, was aber auch an der Stichprobengröße unserer Untersuchung liegen mag. Denn auch in anderen Untersuchungen waren ein Diabetes mellitus (Locatelli et al. 2004), oder auch eine

Leichennierenspende im Vergleich zur Lebendspende (McCullough et al. 2009) mit der Gesamtmortalität nach Nierentransplantation assoziiert.

In Modellen, die das Überleben nach Nierentransplantation einer Leichennierenspende vorhersagen, konnte bis dato gezeigt werden, dass sowohl das Alter, Geschlecht, die Ethnizität der Empfängers, die Wartezeit, die primäre renale Krankheit, das Spendenalter, der Diabetesstatus des Spenders, sowie das Gewicht des Spenders und die Todesart des Spenders signifikant mit der Sterblichkeit nach Nierentransplantation zusammenhängen (Rao et al. 2009; Li et al. 2016). Bei Dialysepatienten ist bekannt, dass es einen protektiven Zusammenhang zwischen residualer Nierenfunktion und Überleben gibt (Bargman et al. 2001; Morduchowicz et al. 1994; Termorshuizen et al. 2004). Bis dato gibt es nach unserem Wissenstand noch keine Studien über den prädiktiven Wert der residualen Nierenfunktion vor Transplantation und einem möglichen Zusammenhang mit der Sterblichkeit nach Nierentransplantation. Den Ergebnissen vorliegender Dissertation nach, hätten Patienten mit schlechterer residualer Nierenfunktion vor Nierentransplantation einen größeren Benefit in Bezug auf die Überlebenszeit nach Nierentransplantation. Da in der Regel eine längere Zeit als chronischer Dialysepatient mit dem Verlust der Restnierenfunktion sowie zunehmender Morbidität einhergeht, ergibt diese Schlussfolgerung durchaus Sinn. Allerdings kann in Anbetracht der eher kleinen Stichprobe auch ein zugrunderliegender Bias nicht ausgeschlossen werden.

4.3 Stärken und Schwächen

Die vorliegende Studie weist mehrere Stärken auf: Sie umfasst eine lange Beobachtungszeit (Median: 1145 Tage [IQR 336,5-2368,0 Tage]) der Kohorte und adjustiert nicht nur für Größe und Geschlecht, sondern auch für weitere mögliche Störfaktoren wie kardiovaskuläre Risikofaktoren oder nierentransplantationsspezifische Daten. Zudem wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die mindestens für 90 Tage eine Hämodialysetherapie erhielten, der Großteil der Kohorte also Patienten darstellten die, über einen ausreichend langen Zeitraum (>50 % länger als 5 Jahre) dialysiert wurden

Zwar wiesen Patienten der Größenklassen signifikante Unterschiede im Gewicht auf ($p < 0,001$), jedoch kann ein systematischer Bias weitgehend ausgeschlossen werden, da alle Analysen gewichtsadjustiert durchgeführt wurden.

Im Hinblick auf die Methodik und Materialien ist darauf hinzuweisen, dass sämtliche Laboruntersuchungen nach den zuletzt bei Verfassen der Dissertation verfügbaren Referenzbereichen hin untersucht und analysiert wurden, eine individuelle Bewertung der Laborparameter nach jeweils im Jahr der Erhebung vorgelegenen Referenzwerte wurde nicht durchgeführt. Außerdem konnten weitere potentiell und bekannt relevante Laborparameter wie beispielsweise Homocystein und der Vitaminstatus zum Zeitpunkt der Transplantation nicht in Betracht gezogen werden, da zum Zeitpunkt der Studienanalyse lediglich ein unbeträchtlicher Anteil der Patienten vorliegende Daten für diese Laborparameter aufwies.

Im Hinblick auf die Ergebnisse ist darauf hinzuweisen, dass auch aufgrund einer eher kleinen Kohorte ($n=371$) unter anderem keine Zusammenhänge zwischen Größe und spezifischer Todesursache nachgewiesen werden konnten. Ferner handelt es sich um eine unkontrollierte retrospektive Studie. Hinzu kommt, dass keine Daten zu sozioökonomischem Status, Ethnizität, Immunsuppression und Spendenalter vorlagen, die nachweislich mit der Sterblichkeit nach Nierentransplantation assoziiert sind. Schlussendlich kann diese Studie nur eine Assoziation zwischen Größe und Sterblichkeit nach Transplantation herstellen und keine Kausalzusammenhänge entwickeln.

Schlussendlich muss auch ein „selection bias“ in den Größenklassen 2 und 3 diskutiert werden, die im Vergleich zur Größenklasse 1 signifikant mehr Patienten mit Zystennieren aufweisen ($p=0,007$). Diese zeigen ein besseres Langzeit-Überleben als Patienten mit systemischen Krankheiten (Wu et al. 2005) auf.

5. Zusammenfassung

Die Nierentransplantation stellt die Nierenersatztherapie der Wahl bei terminal niereninsuffizienten Patienten dar. Bis dato sind verschiedenste Risikofaktoren für das Überleben nach erfolgreicher Nierentransplantation beschrieben worden. Obwohl es zahlreiche Studien über den Zusammenhang von Größe und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung gibt, finden sich keine über den Einfluss der Größe von Patienten auf die Sterblichkeit nach Nierentransplantation. Diese Studie hatte das Ziel, diesen möglichen Zusammenhang bei Patienten nach Nierentransplantation zu untersuchen. Wir führten eine retrospektive Kohortenstudie bei 371 am UKB nierentransplantierten Patienten durch. Als Einschlusskriterien wurden definiert: (1) Daten zu Größe und Gewicht vorhanden, (2) Alter ≥ 18 Jahre, (3) Zeit an der Dialyse vor Nierentransplantation ≥ 90 Tage, (4) BMI ≥ 12 kg/m² und ≤ 60 kg/m², (5) Hämodialyse als Dialyseverfahren. Wir untersuchten die Sterblichkeit zwischen drei geschlechtsadjustierten Größenklassen. Dazu führten wir univariate und multivariate Gewichts-, Geschlechts-, Alters- und modelladjustierte Cox-Regressionen durch. In der gewichtsadjustierten Cox-Regression konnte gezeigt werden, dass die Größenklasse 1 (M: <175 cm, W: <163 cm) im Vergleich mit der Größenklasse 3 (M: >180 cm, W: >167 cm) ein schlechteres Überleben aufweist (HR: 2,407; 95 % KI: 1,206-4,803; $p=0,013$). In den Vergleichen von Größenklasse 1 gegenüber den zusammengefassten Größenklassen 2 und 3 ergab sich, dass Größe negativ mit Mortalität assoziiert war ($p=0,010$; HR: 1,986; 95 % KI: 1,182-3,335). Dieser Zusammenhang konnte in der Frauensubgruppe reproduziert werden (HR: 2,645; 95 % KI: 1,091-6,410, $p=0,031$). Nach Modell-Adjustierung der Größenklassen insgesamt zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen Größe und Mortalität im für Alter und Geschlecht adjustierten Modell (HR: 1,686; 95 % KI: 1,008-2,818; $p=0,046$) und im für das metabolische Syndrom adjustierten Modell (HR: 1,746; 95 % KI: 1,007-3,027; $p=0,047$). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es innerhalb der untersuchten Kohorte von Patienten mit erfolgreicher Nierentransplantation einen negativen Zusammenhang zwischen Größe und Mortalität gibt, kleinere Patienten der Kohorte also ein erhöhtes Risiko haben, früher zu versterben. Dieser Zusammenhang bleibt sowohl in der Subgruppe der weiblichen Patienten als auch in gewichts-, geschlechts- und altersadjustierten Modellen bestehen und ist different von Beobachtungen bei Langzeitdialysepatienten, bei denen Größe positiv mit Mortalität assoziiert ist.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kohortenkonstruktion mit Ausschlusskriterien in Anlehnung an Shapiro et al.	20
Abbildung 2: Bildung der Größenklassen	21
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Größe und des BMI. (A) Häufigkeitsverteilung Größe insgesamt, (B) der weiblichen Patienten, (C) der männlichen Patienten, (D) Häufigkeitsverteilung des BMI insgesamt	28
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für geschlechtsadjustierte Größenklassen	37
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven für weibliche Größenklasse	37
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für männliche Größenklasse	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für geschlechtsadjustierte Größenklassen (Größenklasse 1 gegen Größenklasse 2 und 3 aufgetragen)	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für weibliche Größenklasse (Größenklasse 1 gegen Größenklasse 2 und 3 aufgetragen)	39
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für männliche Größenklasse (Größenklasse 1 gegen Größenklasse 2 und 3 aufgetragen)	40

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO und KDOQI (KDIGO 2013; National Kidney Foundation 2002)	7
Tabelle 2: Studienhypothesen	13
Tabelle 3: Laborparameter mit Messniveau und Referenzbereich	16
Tabelle 4: Kovariablen, fehlende und imputierte Daten	23
Tabelle 5: Allgemeine Patientendaten, Dialysedauer, Laborparameter, Komorbiditäten, Primärer Endpunkt und Nierentransplantation-spezifische Daten eingeschlossener und ausgeschlossener Fälle	26
Tabelle 6: Allgemeine Patientendaten, Dialysezeiten und Laborparameter (inklusive Referenzbereich) der Größenklassen 1-3	31
Tabelle 7: Komorbiditäten, Primärer Endpunkt, NTx-spezifische Daten der Größenklassen 1-3	32
Tabelle 8: Allgemeine Patientendaten, Dialysezeiten und Laborparameter für die Größenklassen 1-3 und Geschlechtersubgruppen	33
Tabelle 9: Komorbiditäten, Primärer Endpunkt und Nierentransplantation-spezifische Daten für die Geschlechtersubgruppen der Größenklassen 1-3	34
Tabelle 10: Nephrologische Grunderkrankungen, die der chronischen Niereninsuffizienz zugrunde liegen insgesamt und in den Größenklassen 1-3	35
Tabelle 11: Todesursachen insgesamt und innerhalb der Größenklassen	36
Tabelle 12: Univariate Cox-Regression nach Größenklassen (Referenz: Größenklasse 3), geschlechtsübergreifend und geschlechtsspezifisch, gewichtsadjustiert	41
Tabelle 13: Univariate Cox-Regressionen der Größenklassen (Referenz: Größenklasse 2 und 3) geschlechtsübergreifend, geschlechtsspezifisch, gewichtsadjustiert	42
Tabelle 14: Univariate Cox-Regression für Patientendaten	42
Tabelle 15: Univariate Cox-Regression für Komorbiditäten	43
Tabelle 16: Univariate Cox-Regression für Nierentransplantations-spezifische Daten	43
Tabelle 17: Univariate Cox-Regression für Laborparameter	43
Tabelle 18: Casemix und modelladjustierte multivariate Cox-Regressionen der Größenklassen (Referenzgruppe: 3)	45
Tabelle 19: Casemix und modelladjustierte multivariate Cox-Regressionen der Größenklassen (Referenzgruppe: 2 und 3)	47

8. Literaturverzeichnis

Acker, M, Zur B, Stoffel-Wagner B 2017; Leistungsverzeichnis LV_LB2T_SB2T. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_LB2T_SB2T.pdf.

(Zugriffsdatum: 01.08.2018)

Ahmadi S-F, Zahmatkesh G, Streja E, Molnar MZ, Rhee CM, Kovesdy CP, Gillen DL, Steiner S, Kalantar-Zadeh K. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014; 40: S. 315–324

Arbor Research Collaborative for Health. 2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1997-2011 2012

Arent S, Mallat M, Westendorp R, van der Woude F, van Es L. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: S. 1672–1679

Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study 2001; 12: S. 2158–2162

Batty GD, Shipley MJ, Gunnell D, Huxley R, Kivimaki M, Woodward M, Lee CMY, Smith GD. Height, wealth, and health: an overview with new data from three longitudinal studies. *Econ Hum Biol* 2009; 7: S. 137–152

Becker BN, Becker YT, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Friedman A, Sollinger HW, Brazy PC. Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S. 653–659

Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of Body Size and Body Composition on Survival in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S. 2366–2372

Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: S. 1231–1242

Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65: S. 2380–2389

Cho YW, Cecka JM. Crossmatch tests - an analysis of UNOS data from 1991-2000. *Clin Transpl* 2001; S. 237–246

Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int* 2000; 20: S. 19–26

Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske BL, Liu J, Mau L-W, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen S-C, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers PW, Agodoa L. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: S1-420

Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8: S. 593–599

De Boer J, Tieken CM. Eurotransplant Manual Chapter 4: EKTAS. *Eurotransplant Manual* 2013; S. 1–30

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Dialysestandard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. *Dialysestandard Leitlinie 2020*

Dolscheid R, Schmidt M, Stoffel-Wagner B 2017a; Leistungsverzeichnis LV_GLU. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_GLU.pdf. (Zugriffsdatum: 01.08.2018)

Dolscheid R, Schmidt M, Stoffel-Wagner B 2017b; Leistungsverzeichnis LV_PHOS. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_PHOS.pdf. (Zugriffsdatum: 01.07.2018)

Dolscheid R, Schmidt M, Stoffel-Wagner B 2017c; Leistungsverzeichnis LV_TGL. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_TGL.pdf. (Zugriffsdatum: 01.08.2018)

Dolscheid R, Schmidt M, Stoffel-Wagner B 2017d; Leistungsverzeichnis LV_URCA. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_URCA.pdf. (Zugriffsdatum: 01.07.2018)

Dolscheid R, Zur B, Stoffel-Wagner B 2017e; Leistungsverzeichnis LV_BNP. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_BNP.pdf. (Zugriffsdatum: 01.08.2018)

Dolscheid R, Zur B, Stoffel-Wagner B 2017f; Leistungsverzeichnis LV_CA. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_CA.pdf. (Zugriffsdatum: 01.07.2018)

Dolscheid R, Zur B, Stoffel-Wagner B 2017g; Leistungsverzeichnis LV_CHOL. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_CHOL.pdf. (Zugriffsdatum: 01.07.2018)

Dolscheid R, Zur B, Stoffel-Wagner B 2017h; Leistungsverzeichnis LV_CRP. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_CRP.pdf. (Zugriffsdatum: 01.07.2018)

Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: S. 2010–2019

Fernihough A, McGovern ME. Physical stature decline and the health status of the elderly population in England. *Econ Hum Biol* 2015; 16: S. 30–44

Galobardes B, Lynch JW, Davey Smith G. Childhood socioeconomic circumstances and cause-specific mortality in adulthood: systematic review and interpretation. *Epidemiol Rev* 2004; 26: S. 7–21

Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study. Prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011; 12: S. 785–794

Hentschel M, Dolscheid R 2017; Leistungsverzeichnis LV_CREA. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_CREA.pdf. (Zugriffsdatum: 01.07.2018)

Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, van der Werf WJ, Pfaff WW, Srinivas TR, Scornik JC. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73: S. 1923–1928

Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J Clin Pathol* 1966; 19: S. 389–391

Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JL, Amin AN. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep* 2017; 2: S. 271–281

Kannam JP, Levy D, Larson M, Wilson PW. Short stature and risk for mortality and cardiovascular disease events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: S. 2241–2247

KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2013; 1: S. 9

Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S. 1086–1091

Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: S. 245–254

Kramer CSM, Roelen DL, Heidt S, Claas FHJ. Defining the immunogenicity and antigenicity of HLA epitopes is crucial for optimal epitope matching in clinical renal transplantation. *HLA* 2017; 90: S. 5–16

Kuhlmann MK, König J, Riegel W, Köhler H. Gender-specific differences in dialysis quality (Kt/V): 'big men' are at risk of inadequate haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: S. 147–153

Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S. 496–506

Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 4-16

Li B, Cairns JA, Robb ML, Johnson RJ, Watson CJE, Forsythe JL, Oniscu GC, Ramanan R, Dudley C, Roderick P, Metcalfe W, Tomson CR, Bradley JA. Predicting patient survival after deceased donor kidney transplantation using flexible parametric modelling. *BMC Nephrol* 2016; 17: S. 51

Liao Y, McGee DL, Cao G, Cooper RS. Short stature and risk of mortality and cardiovascular disease: negative findings from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: S. 678–682

Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease 2004; 15: 25-29

Marquez IO, Tambra S, Luo FY, Li Y, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Contribution of residual function to removal of protein-bound solutes in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: S. 290–296

McCausland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82: S. 204–211

McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2009; 9: S. 894–906

Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S. 769–772

Mishra MN, Baliga KV. Significance of panel reactive antibodies in patients requiring kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24: S. 495–499

Morduchowicz G, Winkler J, Zabudowski JR, Boner G. Effects of residual renal function in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: S. 125–131

National Kidney Foundation. K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S. 1–266

National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: S. 884–930

- Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, Bass A, Barnieh L, Hemmelgarn BR, Klarenbach S, Quinn RR, Hiremath S, Ravani P, Sood MM, Moist LM. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. *CMAJ* 2014; 186: S. 112–117
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: S. 307–313
- Park J, Ahmadi S-F, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: S. 415–425
- Peck AM, Vagero DH. Adult body height, self perceived health and mortality in the Swedish population. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: S. 380–384
- Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5: S. 843–849
- Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009; 88: S. 231–236
- Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44: S. 221–236
- Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, van der Woude F. Impact of Renal Cadaveric Transplantation on Survival in End-Stage Renal Failure: Evidence for Reduced Mortality Risk Compared with hemodialysis during Long-Term Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 1998; S. 2135–2141
- Shapiro BB, Streja E, Ravel VA, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Association of Height with Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: S. 965–974
- Smith GD, Hart C, Upton M, Hole D, Gillis C, Watt G, Hawthorne V. Height and risk of death among men and women: aetiological implications of associations with cardiorespiratory disease and cancer mortality. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: S. 97–103

Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: S. 1103–1109

Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol* 1999; 150: S. 969–977

Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 365-376

Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, van Biesen W, Vanholder R, Zoccali C. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: S. 2082–2086

Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S. 1061–1070

The Emerging Risk Factor Collaboration. Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012; 41: S. 1419–1433

Wagner M, Dolscheid R, Stoffel-Wagner B 2017; Leistungsverzeichnis LV_TNTHS. https://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/LV_TNTHS.pdf. (Zugriffsdatum: 01.08.2018)

Wang N, Zhang X, Xiang Y-B, Yang G, Li H-L, Gao J, Cai H, Gao Y-T, Zheng W, Shu X-O. Associations of adult height and its components with mortality. A report from cohort studies of 135 000 Chinese women and men. *Int J Epidemiol* 2011; 40: S. 1715–1726

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: S. 1725–1730

Wong G, Teixeira-Pinto A, Chapman JR, Craig JC, Pleass H, McDonald S, Lim WH. The Impact of Total Ischemic Time, Donor Age and the Pathway of Donor Death on Graft

Outcomes After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation* 2017; 101: S. 1152–1158

Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, Smetanka C, Khan A, McCauley J, Unruh M. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S. 3437–3444

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Woitas, bei dem ich mich ganz herzlich für die Möglichkeit der Realisation dieser Arbeit, die wissenschaftliche und administrative Betreuung und Unterstützung bedanken möchte. Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Carola Ellen-Kleine für die fachliche Unterstützung bei der Datenauswertung und die wissenschaftliche Begleitung der Verschriftlichung der Dissertation. Ihre fachliche Unterstützung und statistische Expertise waren mir eine enorme Hilfe bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Ein weiterer Dank gilt meinen Eltern für die emotionale Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit. Meinem Vater möchte ich für das mehrmalige Korrekturlesen der Dissertation danken.