

Diplomarbeit

**Malnutritions-, Inflammations-, Arteriosklerosesyndrom
(MIA-Syndrom)**

Impfantwort auf Hepatitis B und Mortalität bei Dialysepatienten

eingereicht von

Birgitta Wimmer

Geburtsdatum: 01.10.1986

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin, klinische Abteilung für Nephrologie

unter Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn

und

Ass. Dr. Hildegard Hafner-Gießauf

Graz, am 28.10.2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.10.2013

Birgitta Wimmer

Anmerkung:

Zur besseren Lesbarkeit des vorliegenden Textes wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet, das zugleich männliche sowie weibliche Personen umfasst. Diese Vorgehensweise beruht auf rein praktischen Überlegungen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken, die mich während des gesamten Studiums vertrauensvoll unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Ass. Dr. med. univ. Hildegard Hafner-Gießauf, die mich sowohl bei organisatorischen Problemen als auch bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt hat.

Dankend erwähnen möchte ich auch Dr. Emanuel Zitt, der mir beim Sammeln und Verarbeiten der Patientendaten aus Feldkirch eine große Hilfe war.

Ebenfalls danke ich Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn und allen beteiligten Personen der Universitätsklinik für Nephrologie Graz.

Zudem möchte ich Silvana und Stephan Ouschan danken, die diese Arbeit in ihrer kostbaren Zeit Korrektur gelesen haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund Christoph ganz herzlich bedanken, der mich mit viel Ruhe und Verständnis emotional unterstützt hat, aber mir auch bei Fragen mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Zusammenfassung

Einleitung: Bei Dialysepatienten ist das Auftreten einer Kombination aus Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose (MIA-Syndrom) mit erhöhter allgemeiner, aber auch kardiovaskulärer Mortalität, der häufigsten Todesursache bei Dialysepatienten, assoziiert. Die zweithäufigste Todesursache sind Infektionen, weswegen den Impfungen, insbesondere der Impfung gegen Hepatitis B, eine große Bedeutung zukommt. Aus verschiedenen Gründen, wie zum Beispiel Malnutrition und Diabetes mellitus, sprechen Dialysepatienten häufig nicht mit ausreichender Antikörperbildung auf eine Impfung an.

In dieser Arbeit wird untersucht, ob das Auftreten eines MIA-Syndroms bei Dialysepatienten mit verminderter Antikörperbildung im Rahmen der aktiven HBV-Schutzimpfung assoziiert ist. Weiters soll ein Zusammenhang dieser Faktoren mit erhöhter Mortalität geprüft werden.

Material und Methoden: In diese retrospektive Analyse wurden 251 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2001 und 2008 an der klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz und des Akademischen Lehrkrankenhauses Feldkirch erstmals dialysiert wurden und aktiv gegen HBV immunisiert wurden. Mittels BMI, CRP und Serumalbumin zum Zeitpunkt der ersten NET wurde das Vorliegen eines MIA-Syndroms beurteilt. Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die Auswertung der Gruppenvergleiche erfolgte mittels t-Test oder Chi²-Test.

Ergebnisse: Während des Beobachtungszeitraums starben 162 (64,5 %) Patienten. Im Gruppenvergleich „Dead“ vs. „Alive“ zeigten sich ein signifikant erhöhtes CRP sowie ein verminderter BMI- und Albuminwert in der Gruppe „Dead“. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant hinsichtlich der Impfantwort. Die Mehrzahl der Patienten (62,15 %) wurde mit einem HBs-Antikörpertiter ≤ 10 IU/L, als „Non-Responder“ eingestuft. Im Vergleich mit der Gruppe „Responder“ (n=97, 38,7 %) und der Gruppe „Seroprotektion“ (n=48, 19,1 %) waren in Bezug auf BMI, CRP, Albumin und Mortalität keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

Fazit: Es kann weder das MIA-Syndrom als Ursache für eine verminderte Immunantwort nach erfolgter Impfung angesehen werden, noch können anhand

des Impftiters Aussagen über das MIA-Syndrom gemacht werden. Das MIA-Syndrom, nicht aber der Impftiter hat sich als Risikofaktor für erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten herausgestellt.

Abstract

Introduction: The presence of MIA-syndrome, consisting of malnutrition, inflammation and arteriosclerosis, is associated with high mortality in dialysis patients by inducing cardiovascular disease, which is the main cause of death in dialysis patients. Another highly prevalent problem in these patients is infectious diseases. Therefore, vaccination, especially against Hepatitis B is very important in dialysis patients. However, due to various causes, there often is an impaired immune response following vaccination, with low and thereby not protective levels of antibodies.

The objective of this study was, to find out, whether there is an association of MIA-syndrome with poor response to hepatitis B vaccination and mortality in dialysis patients.

Material and Methods: We performed a retrospective, bicentric analysis of 251 patients, who had their first renal replacement therapy at the Clinical Department of Nephrology of the Medical University of Graz and the Academic Teaching Hospital Feldkirch between 2001 and 2008 and had undergone active hepatitis B vaccination. We evaluated the presence of MIA-syndrome in these patients by means of BMI, CRP and Albumin. Statistical analysis was performed by means of descriptive statistics. Chi²-test and student's t-test were applied for comparisons.

Results: 251 patients underwent statistical analysis. 162 patients died during observation period. The majority of patients (n=154, 62,15 %) was classified as "non-responders" following vaccination. Neither MIA-parameters, such as BMI, CRP and albumin, nor mortality showed significant differences between responders and non-responders. However, we could detect a significant association between poor MIA-parameters (low BMI and albumin, high CRP) and mortality.

Conclusion: We confirmed the clinical relevance of MIA-syndrome by demonstrating a significant association with increased mortality in dialysis patients. However, a correlation of both mortality and MIA-syndrome with poor response to vaccination could not be shown.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	1
1.1.1 Definition und Stadien	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Folgen und Mortalität	3
1.2 Malnutrition	5
1.2.1 Bestimmung des Ernährungsstatus.....	6
1.2.2 Ätiologie	7
1.3 Inflammation	8
1.3.1 Definition und Grundlagen	8
1.3.2 Entzündungsmarker.....	10
1.3.3 Inflammation im Rahmen chronischer Niereninsuffizienz	10
1.4 Arteriosklerose	11
1.5 Malnutritions-, Inflammations-, Arteriosklerosesyndrom (MIA-Syndrom)	12
1.6 Hepatitis B bei Dialysepatienten	15
1.6.1 Impfung.....	15
1.6.2 Antwort auf HBV-Impfung	17
1.7 Ziel der Studie	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Patientenselektion	19

2.2	Einschlusskriterien	20
2.3	Ausschlusskriterien	21
2.4	Datenerhebung	21
2.6	Statistik	24
2.7	Ethikkommissionsvotum	24
3	<i>Ergebnisse</i>	25
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	25
3.2	Vergleich der Gruppen „Alive“ und „Dead“	27
3.3	Vergleich der Gruppen „Non-Responder“, „Responder“ und „Seroprotektion“	28
3.3.1	Vergleich der Gruppen „Non-Responder“ und „Responder“	28
3.3.2	Vergleich der Gruppen „Non-Responder“ und „Seroprotektion“	30
4	<i>Diskussion</i>	32
4.1	Wesentliche Resultate	32
4.2	Literaturvergleich	33
4.2.1	Baseline	33
4.2.2	Bestimmung des MIA-Syndroms	33
4.2.3	Immunantwort auf HBV-Impfung	34
4.2.4	MIA-Syndrom und Titer	35
4.2.5	MIA-Syndrom und Mortalität	37
4.2.6	Titer und Mortalität	37
4.3	Limitationen der Studie	38
4.4	Fazit	39
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	40
6	<i>Anhang</i>	45

Abkürzungen

AGE	Advanced glycation end-products
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
CKD	Chronic kidney disease
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
d	Day
dL	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBs	Hepatitis-B surface
HCV	Hepatitis-C-Virus
hered.	Hereditär
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IGF	Insulin-like growth factor
i.m.	Intramuskulär
IN	Interstitielle Nephritis
iPTH	Parathormon intakt
IU	International unit
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KRT	Kidney replacement therapy
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
LKH	Landeskrankenhaus
µg	Mikrogramm
m ²	Quadratmeter

mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
MIA	Malnutrition, Inflammation, Arteriosklerose
MICS	Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MUAC	Mid-Upper Arm Circumference
NET	Nierenersatztherapie
ÖDTR	Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister
PAF	Platelet-activating factor
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEM	Protein-energy malnutrition
PEW	Protein-energy wasting
PN	Pyelonephritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SN	Schrumpfniere
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
vask.	Vaskulär
z.B.	Zum Beispiel
vs.	Versus
ZVK	Zerebrovaskuläre Krankheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Renales Grundleiden bei Dialysebeginn.....	3
Abbildung 2: Todesursachen von NET-Patienten in den Jahren 2006-2010 in Österreich.....	4
Abbildung 3: Schema der Ursachen und Folgen des MIA-Syndroms.....	13
Abbildung 4: Prozess zur Patientenselektion.....	20
Abbildung 5: MIA-Parameter nach Impfantwort.....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz.....	2
Tabelle 2: Diagnostische Kriterien des PEW bei chronischer Niereninsuffizienz.....	7
Tabelle 3: Häufigkeit von Diagnosen im Kollektiv.....	26
Tabelle 4: Verteilung der Impfschemata.....	26
Tabelle 5: Vergleich der Gruppen "Alive" und "Dead" hinsichtlich MIA-Parameter.....	27
Tabelle 6: Vergleich von Alter und MIA-Parameter der Gruppen "Non-Responder" und "Responder".....	28
Tabelle 7: Vergleich von allgemeiner und krankheitsbezogener Mortalität der Gruppen "Non-Responder" und "Responder".....	29
Tabelle 8: Vergleich von Alter und MIA-Parameter der Gruppen "Non-Responder" und "Seroprotektion".....	30
Tabelle 9: Vergleich von allgemeiner und krankheitsbezogener Mortalität der Gruppen "Non-Responder" und "Seroprotektion".....	30

1 Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die Niere ist ein paarig angelegtes Organ, das sich retroperitoneal in der Lumbalregion befindet. Sie ist mit ca. 1,2 L/min das mit am stärksten durchblutete Organ des menschlichen Körpers.

Neben der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie des Säure-Basenhaushalts zählt man auch die Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten, wie Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure, zu ihren Aufgaben.

Eine weitere Funktion der Nieren stellt die Regulation des Blutdrucks durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie die Produktion von Erythropoietin und aktivem Vitamin D₃ dar.

Als Folge einer meist progredienten Einschränkung der Nierenfunktion treten multiple Störungen in verschiedenen Organsystemen auf, die schließlich die Einleitung einer Nierenersatztherapie (NET) obligat machen. Unter dem Begriff „Nierenersatztherapie“ werden Hämodialyse, Peritonealdialyse und Nierentransplantation zusammengefasst.

1.1.1 Definition und Stadien

Die chronische Niereninsuffizienz wird bei Vorliegen eines der beiden folgenden Kriterien diagnostiziert (1):

1. Seit über 3 Monaten vorliegende Nierenschädigung manifestiert durch histo-pathologisch feststellbare, strukturelle Veränderungen oder andere Marker einer Schädigung (Proteinurie, Hämaturie oder sonographische Veränderungen), mit oder ohne Funktionseinschränkung der Niere (gemessen an der glomerulären Filtrationsrate (GFR)).
2. Eine GFR von unter 60 ml/min/1,73 m² während eines Zeitraums von mehr als 3 Monaten, mit oder ohne einer nachgewiesenen Nierenschädigung.

Ausgehend von dieser Definition unterscheidet man fünf Stadien der Niereninsuffizienz, in Tabelle 1 schattiert dargestellt:

GFR (ml/min/1,73 m ²)	mit Nierenschädigung		ohne Nierenschädigung	
	mit Hypertonie*	ohne Hypertonie*	mit Hypertonie*	ohne Hypertonie*
<90	1	1	„Hypertonie“	„Normal“
60-89	2	2	Hypertonie mit GFR↓	„GFR↓“
30-59	3	3	3	3
15-29	4	4	4	4
<15	5	5	5	5

*Hypertonie wird definiert als Blutdruck >140/90 mmHg

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (modifiziert nach (1))

1.1.2 Ätiologie

Viele verschiedene Grunderkrankungen können zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen. Die häufigsten Ursachen sind sekundäre Nephropathien aufgrund von Grunderkrankungen, wie arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus. Aber auch interstitielle und glomeruläre Nephritiden sowie Systemerkrankungen, wie z.B. Lupus erythematodes oder Vaskulitiden, können zu einem langfristigen Verlust der Nierenfunktion führen. (2)

Bei ca. 10 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bleibt die Genese ihrer Erkrankung jedoch unbekannt.

In der nachfolgenden Abbildung ist die prozentuale Verteilung der Diagnosen zum Zeitpunkt des Dialysebeginns in Österreich dargestellt (Abbildung 1):

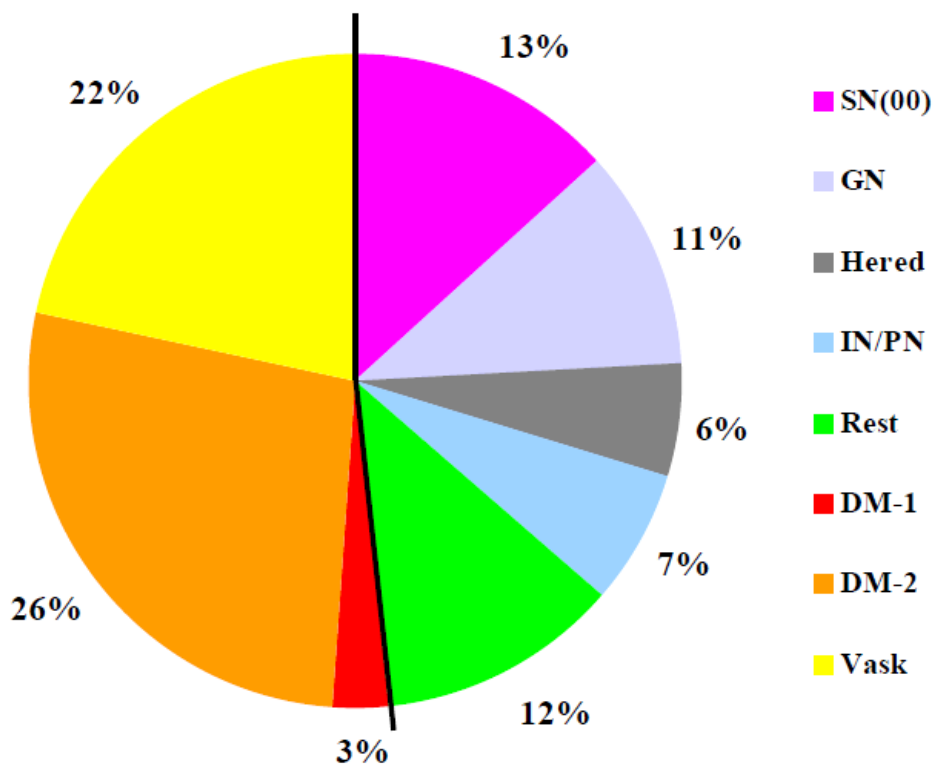


Abbildung 1: Renales Grundleiden bei Dialysebeginn (SN: Schrumpfniere mit unbekannter Ursache, GN: Glomerulonephritis, Hered.: hereditäre Nierenerkrankungen, IN/PN: interstitielle Nephritis/Pyelonephritis, DM-1: Diabetes mellitus Typ 1, DM-2: Diabetes mellitus Typ 2, Vask.: vaskuläre Nierenerkrankungen) (3)

1.1.3 Folgen und Mortalität

Infolge der mannigfaltigen Aufgaben der Niere im menschlichen Organismus gehen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion zahlreiche Störungen in verschiedenen Organsystemen einher:

Aufgrund einer reduzierten Synthese von Erythropoietin in den proximalen Tubuluszellen und den interstitiellen Fibroblasten kommt es zu einer meist normochromen, normozytären Anämie, der sogenannten renalen Anämie. Auch die Hydroxylierung von Calcidiol zu Calcitriol, dem sogenannten aktiven Vitamin D₃, findet nur eingeschränkt statt. Daraus folgt eine verminderte Resorption von Calcium und Phosphat aus dem Darm, eine reduzierte Mineralisierung der

Knochen sowie eine Störung der tubulären Calcium- und Phosphat-Rückresorption.

Zudem führt eine verminderte Filtration zu einer Beeinträchtigung des Wasser- und Elektrolythaushaltes: Neben einer Hyperhydratation mit Ödemen und Stauungssymptomatik kann es zu einer Hyperkaliämie kommen.

Eine weitere Folge der chronischen Niereninsuffizienz ist eine verminderte Säureexkretionskapazität. Die dadurch entstehende metabolische Azidose kann zu gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit und Appetitlosigkeit sowie Eiweißkatabolismus führen.

Schließlich kommt es auch durch Akkumulation von harnpflichtigen Substanzen zu deren Übertritt in das menschliche Blut. Diese sogenannte Urämie wird mittels Harnstoffkonzentration im Plasma beurteilt (4). Das klinische Erscheinungsbild der Urämie reicht von zentralnervösen Symptomen wie Somnolenz, über Appetitlosigkeit und Übelkeit bis hin zu Pruritus oder Pleuritis. Sie geht oft einher mit Malnutrition und oxidativem Stress (5).

Eines der größten Probleme bei chronischer Niereninsuffizienz ist jedoch die akzelerierte Arteriosklerose, die zu einer enormen Steigerung des kardiovaskulären Risikos führt (5,6). Wie anhand der folgenden Abbildung zu erkennen ist, stellen kardiovaskuläre Erkrankungen bei NET-Patienten die Haupttodesursache dar (Abbildung 2):

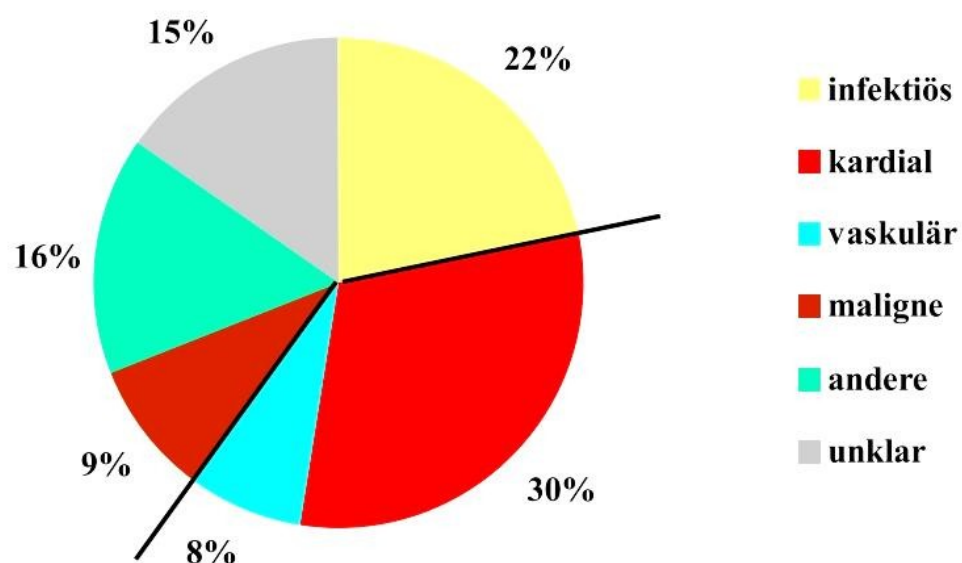


Abbildung 2: Todesursachen von NET-Patienten in den Jahren 2006-2010 in Österreich (3)

Bei der Pathogenese der Arteriosklerose spielen zwei verschiedene Mechanismen eine große Rolle:

Zum einen führt eine verminderte GFR zu einer Akkumulation von Phosphat, da weniger Phosphat renal filtriert als enteral absorbiert wird. Bei einer Überschreitung des Löslichkeitsproduktes kommt es zu einer vermehrten Bildung von Calciumphosphat, das sich nicht nur in Gelenken, sondern auch in der Tunica media der Arterien ablagert, und dadurch eine erhöhte Steifigkeit der Arterien bedingt.

Zum anderen entsteht Arteriosklerose durch atherosklerotische Lipidablagerungen in der Gefäßintima, die vermutlich durch entzündliche Aktivität bedingt sind (7). Chronisch Niereninsuffiziente, besonders aber Dialysepatienten, weisen häufig erhöhte Entzündungsmarker auf (8). Auf dem Boden dieses pathogenetischen Zusammenhangs, können diese somit als Risikofaktor für erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gesehen werden (9).

Wie bereits erwähnt, stellt auch Malnutrition bei Dialysepatienten ein häufiges Problem dar, das ebenfalls mit erhöhter inflammatorischer Aktivität und Mortalität assoziiert ist (10).

Um diesem engen Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose und deren maßgeblicher Beteiligung an der Mortalität von Dialysepatienten Rechnung zu tragen, wurde der Begriff Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome (MICS) (11) eingeführt. Um die Assoziation zu arteriosklerotisch bedingten, kardiovaskulären Erkrankungen zu betonen, wurde zusätzlich der Begriff Malnutritions-, Inflammations-, Arteriosklerosesyndrom (MIA-Syndrom) (12,13) geprägt, dessen Komponenten im Folgenden näher betrachtet werden sollen.

1.2 Malnutrition

Unter Malnutrition oder Mangelernährung versteht man im Allgemeinen die zu geringe Zufuhr von Nahrung oder spezifischen Nahrungsbestandteilen, die der

menschliche Körper benötigt, sowie auch die Unfähigkeit, die aufgenommene Nahrung zu verwerten (14).

Mangelernährung stellt mit einer Prävalenz von bis zu 70 % bei Hämodialyse- und bis zu 51 % bei Peritonealdialysepatienten ein sehr häufiges Problem dar (15) und ist bei diesem Patientengut mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert (16,17). Im Gegensatz zur gesunden Normalbevölkerung ist ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) und ein Serum-Cholesterin unter 150 mg/dl bei chronischer Niereninsuffizienz sogar mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos verbunden, man spricht deshalb von „reverse epidemiology“ (18).

Malnutrition entwickelt sich zumeist bereits vor dem Eintritt in ein dialysepflichtiges Stadium der Niereninsuffizienz, wobei Albumin, Transferrin und Cholesterin als Marker des Ernährungszustands (siehe 1.2.1 Bestimmung des Ernährungszustands) mit der Progression der Niereninsuffizienz sinken (11).

Malnutrierte Patienten präsentieren sich mit vermindertem Körpergewicht sowie mit einem Verlust an Fettgewebe und reduziertem somatischen und viszeralem Protein, wie z.B. Serum Albumin und Transferrin (12). Darum werden in diesem Kontext häufig die etwas differenzierteren Begriffe „protein-energy malnutrition“ (PEM) (11,19) oder „protein-energy wasting“ (PEW) (8,18) verwendet, die als Energie- oder Proteinmangel durch verminderte Zufuhr, erhöhten Verbrauch oder erhöhte Nährstoffverluste definiert sind (18,19) und meist synonym verwendet werden (20).

1.2.1 Bestimmung des Ernährungsstatus

Da derzeit kein Test existiert, der als alleiniges Kriterium PEM verlässlich zu diagnostizieren vermag, wird empfohlen, auf eine Kombination aus Laborwerten und verschiedenen Messungen zurückzugreifen (Kuhlmann et al. 2007).

Kovesdy et al. teilen die verschiedenen PEM-Kriterien in mehrere Gruppen ein, und empfehlen, mindestens drei Kriterien aus verschiedenen Gruppen anzuwenden (Tabelle 2).

1. Biochemische Parameter	Serum Albumin <3,8 g/dl
	Serum Präalbumin <30 mg/dl
	Transferrin
	Cholesterin <100 mg/dl
2. Körpergewichtsmaße	BMI <22 kg/m ² bis 65 Jahre, <23 kg/m ² ab 65 Jahren
	unbeabsichtigter Gewichtsverlust von 5 % in 3 Monaten oder 10% in 6 Monaten
	Körperfettanteil <10 %
3. Muskelmasse	Verlust von Muskelmasse um 5 % in 3 Monaten oder 10 % in 6 Monaten
	Oberarmumfang (MUAC)
	Kreatinin im Harn
4. Nahrungsaufnahme	unbeabsichtigt niedrige tägl. Proteinzufuhr von <0,8 g/kg für Dialysepatienten oder <0,6 g/kg für Nicht-Dialysepatienten
Sonstige zusätzliche Messungen	Nahrungsaufnahme, Energieverbrauch, Körperzusammensetzung, Appetit, Entzündungsmarker, Score-Systeme

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien des PEW bei chronischer Niereninsuffizienz (modifiziert nach (18))

1.2.2 Ätiologie

Die reduzierte Nahrungszufuhr spielt in der Ätiologie der Malnutrition bei Dialysepatienten eine relevante Rolle: Neben Appetitlosigkeit aufgrund von Urämietoxinen oder Depressionen können auch diätetische Einschränkungen die Quelle hierfür sein (21).

Relevant in der Entwicklung von PEM ist allerdings die Reaktion des Organismus auf diese verminderte Nährstoffzufuhr:

Während der Körper normalerweise mit Hunger, einer Reduktion des Grundumsatzes und einer erhöhten Insulinsensitivität reagiert, kommt es in Anwesenheit von Inflammation neben einem reduzierten Hungergefühl zu einer Erhöhung des Grundumsatzes, einem erhöhten Proteinkatabolismus mit

bevorzugtem Abbau von Muskelprotein aufgrund einer erhöhten Insulin- und IGF-1-Resistenz der Skelettmuskeln und schließlich einer Oxidation von Protein, DNA und Lipiden. Des Weiteren führt ein inflammatorisches Geschehen zu einem Sinken des Serum-Albumins mit einer Reduktion der Synthese und auch der Halbwertszeit des Albumins. (21)

Auch die Entwicklung einer metabolischen Azidose spielt eine große Rolle in der Entstehung einer PEM: Sie führt ebenfalls zu Muskelabbau, indem sie Insulinresistenz und Freisetzung von verzweigtkettigen Aminosäuren aus dem Muskel induziert. Zudem verursacht sie eine Steigerung der Glucocorticoid-Produktion, die wiederum die Insulin- bzw. IGF1-Resistenz des Skelettmuskels verstärkt. (21)

Zudem werden durch chronische Niereninsuffizienz induzierte, endokrinologische Störungen wie Testosteronmangel und Hypovitaminose D, für PEM verantwortlich gemacht. In der Entwicklung der PEM spielen allerdings auch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie Malignome und gastrointestinale Erkrankungen eine große Rolle. (21)

Auch das Dialyseverfahren selbst kann über einen Verlust von Nährstoffen in das Dialysat zu PEM führen (11,22).

Da allerdings PEM schon ab einer GFR von unter 38 ml/min, also vor dem Stadium der Dialysepflichtigkeit beobachtet wurde, ist davon auszugehen, dass die genannten dialyseunabhängigen Faktoren maßgeblich zu der Entstehung einer PEM beitragen (18).

1.3 Inflammation

1.3.1 Definition und Grundlagen

Die Entzündung (lateinisch inflammatio bzw. medizinisch Inflammation) ist eine Abwehrreaktion des Organismus gegen schädigende Reize, wie z.B. Mikroorganismen, Fremdkörper oder Gewebeschädigung, mit dem Ziel, die Ursache bzw. ihre Folgen zu beseitigen und das ursprüngliche Gewebe

wiederherzustellen. Man unterscheidet hierbei zwischen einer akuten Form mit der Möglichkeit auf Heilung (Restitutio ad integrum) und einer chronischen Form, die meist eine sogenannte Defektheilung (Reparatio/Narbe) zur Folge hat.

Die akute Form der Entzündung beginnt meist mit einer Vasodilatation und einer Permeabilitätssteigerung im betroffenen Areal, die durch Mediatoren, wie z.B. Histamin, Serotonin, Prostaglandine, Leukotriene und Komplementfaktoren, ausgelöst wird und Anlagerung sowie Austritt von Proteinen und Leukozyten ermöglichen soll.

Nachdem die Leukozyten aus der Blutbahn emigriert sind, erfolgt die Phagozytose von Bakterien und die Wanderung zum Ort der höchsten Chemotaxin-Konzentration (Chemotaxis). Als Chemotaxine fungieren hierbei sowohl endogene Faktoren wie Zytokine, Leukotriene und Komplementfaktoren, als auch exogene Faktoren.

Makrophagen ihrerseits produzieren Entzündungsmediatoren wie Leukotriene, Prostaglandine und platelet-activating-factor (PAF), aber auch Interleukine und TNF- α , die Veränderungen im gesamten Organismus hervorrufen können: So kommt es z.B. zu Müdigkeit, Fieber, Leukozytose, einem erhöhten Muskelkatabolismus und zu Lipolyse. Des Weiteren kommt es zu einer erhöhten Speicherung von Eisen in der Leber und in Folge zu einer niedrigen Eisenkonzentration im Serum. Schließlich produziert die Leber vermehrt sogenannte „Akutphase-Proteine“ wie C-reaktives Protein (CRP).

Aus einem persistierenden Entzündungsreiz resultiert eine chronische Entzündung. Hierbei sezernieren Histiozyten Zytokine, die über eine Proliferation von Fibroblasten und Endothelzellen zu Gefäßneubildung führen. (23)

1.3.2 Entzündungsmarker

Um inflammatorische Prozesse zu beurteilen, bedient man sich oft der oben bereits erwähnten Akutphasen-Proteine. Dabei unterscheidet man zwischen positiven Akutphase-Proteinen (z.B. CRP, Ferritin), deren Serumkonzentration während einer Entzündung ansteigen, sowie negativen Akutphasen-Proteinen (Albumin, Transferrin), die gegensinnig reagieren.

1.3.3 Inflammation im Rahmen chronischer Niereninsuffizienz

Es ist bekannt, dass Inflammation bei chronischer Niereninsuffizienz mit schlechtem Outcome assoziiert ist (8). In Europa und Nordamerika weisen ca. 30-60 % der Dialysepatienten erhöhte Entzündungsmarker auf (11).

Die Ursachen, die dieser hohen Prävalenz zugrunde liegen, sind jedoch noch nicht zur Gänze geklärt (8). Folgende Pathomechanismen werden als Auslöser der inflammatorischen Reaktion diskutiert:

Mit einer Reduktion der Nierenfunktion könnte eine verminderte renale Clearance von Entzündungsfaktoren einhergehen. Diese könnten dann direkt oder indirekt die Entwicklung einer inflammatorischen Reaktion fördern (20).

Außerdem wird vermutet, dass die durch renale Insuffizienz induzierte Hypervolämie die Permeabilität des Gastrointestinaltrakts verändert und so zu einer Akkumulation von Lipopolysacchariden und Bakterien führt, was wiederum die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen begünstigt (20).

Eine weitere Hypothese besagt, dass oxidativer Stress, sei er bedingt durch einen niedrigen Spiegel an Antioxidantien oder durch eine gesteigerte Produktion von freien Radikalen, zu erhöhter Zytokin-Ausschüttung führt.

Auch die Produktion von „advanced glycation end-products“ (AGEs) kann gesteigert sein und so entzündliche Reaktionen fördern.

Etwaige Komorbiditäten, wie z.B. Parodontitis oder Diabetes mellitus, können ebenso zur Entstehung von inflammatorischen Zuständen beitragen. Bei sekundär aufgetretener Nierenschädigung kann es natürlich die entzündliche systemische Grunderkrankung wie Lupus erythematodes sein, die die Inflammation

bedingt (11). Da Dialysepatienten aufgrund von Urämie, Komorbiditäten und hohem Alter anfälliger für Infektionen sind, ist auch eine infektionsbedingte Entzündungsreaktion ein möglicher Pathomechanismus (20).

Allerdings ist auch das Dialyseverfahren selbst als inflammatorischer Faktor in Betracht zu ziehen: Im Rahmen der Hämö- und Peritonealdialyse stellt der Kontakt des Immunsystems mit Dialysemembranen, Schlauchsystemen und Fremdkörpern wie intravenösen oder peritonealen Kathetern einen inflammatorischen Reiz dar. Denselben Effekt haben eine Verunreinigung des Dialysates und die mögliche Rück-Diffusion von Endotoxinen in das menschliche Blut.

Im speziellen Fall der Peritonealdialyse sind es auch Episoden von subklinischen oder manifesten Peritonitiden, die eine chronische Inflammation zu fördern vermögen (20).

Ein auf dem Boden der oben genannten Ursachen entstandenes, erhöhtes Inflammationsniveau führt zu einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko und somit zu erhöhter Mortalität bei Dialysepatienten (9,24). Man geht davon aus, dass Inflammation eine tragende Rolle bei der Entstehung von Arteriosklerose spielt (7). So wird CRP nicht nur als Anzeichen für entzündliche Aktivität gesehen, sondern auch als Indikator für Mortalität und kardiovaskuläre Mortalität im Speziellen (25).

1.4 Arteriosklerose

Unter Arteriosklerose oder Atherosklerose versteht man grundsätzlich Arterienerkrankungen, die durch Wandverdickung charakterisiert sind.

Die Arteriosklerose wird definiert als „eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ (23).

Arteriosklerose entwickelt sich meist progredient und führt nach Jahren zu Krankheitsbildern der großen Gefäße, wie Plaquerupturen mit nachfolgenden Organembolien oder Aortenaneurysmen. In den mittleren und kleinen Gefäßen führt sie entweder zu langsam progredienten Stenosen, wie z.B. im Rahmen einer

koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), oder zu plötzlichen Infarkten durch Plaqueruptur mit nachfolgender Thrombose oder Einblutung (23).

Haupttrisikofaktoren der Arteriosklerose sind neben Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Alter und männlichem Geschlecht auch Entzündungserkrankungen, niedrige Konzentration an Antioxidantien und Infektionen (23).

Wie oben bereits erwähnt, wurde schon vor längerer Zeit eine Assoziation zwischen Arteriosklerose und Inflammation bestätigt (7). Es wurde sogar gezeigt, dass das Akutphase-Protein CRP ein stärkeres Anzeichen für kardiovaskuläre Erkrankungen ist als der klassische Risikofaktor Low Density Lipoprotein (LDL) (11). Hinsichtlich der inflammatorischen Genese der KHK wird vermutet, dass entzündliche Prozesse die Proliferation und das Einwandern der Entzündungszellen in die Tunica intima der kleinen Gefäße, wie z.B. der Koronararterien, begünstigen und somit zur Entstehung einer koronaren Arteriosklerose beitragen (11).

1.5 Malnutritions-, Inflammations-, Arteriosklerosesyndrom (MIA-Syndrom)

Um der bereits beschriebenen Assoziation zwischen Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose bei Dialysepatienten gerecht zu werden, wurde der Begriff des Malnutritions-, Inflammations-, Arteriosklerosesyndroms (MIA-Syndrom) (12,13) oder auch Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome (MICS) (11) geprägt.

Wie oben bereits erläutert, sind die möglichen Ursachen und Folgen dieses Syndroms mannigfaltig, wie in Abbildung 3 dargestellt:



Abbildung 3: Schema der Ursachen und Folgen des MIA-Syndroms (modifiziert nach (11))

In der Pathogenese des MIA-Syndroms spielt auch die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Faktoren Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose eine große Rolle:

Während der Einfluss der Inflammation auf die Entwicklung der Arteriosklerose weitgehend bestätigt scheint (siehe 1.4 Arteriosklerose), ist noch nicht vollkommen geklärt, welcher Art die Beziehung zwischen Malnutrition bzw. PEM und Inflammation ist und welchen Effekt sie unabhängig voneinander auf das Outcome bei chronischer Niereninsuffizienz haben (20). Es ist bekannt, dass eine Assoziation zwischen Malnutrition und erhöhtem CRP besteht (10).

Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, dass eine aus bereits genannten Gründen (s. Kapitel Malnutrition) vorhandene Malnutrition möglicherweise die Ursache von inflammatorischen Prozessen sein könnte:

Aufgrund inadäquater Nährstoffzufuhr könnte es zu einem Mangel an Antioxidantien kommen, der oxidativen Stress und damit Inflammation zur Folge hat. Darüber hinaus wird vermutet, dass eine durch Malnutrition induzierte, herabgesetzte Immunabwehr für Infektionen und damit einhergehender

Inflammation prädisponiert. Eine weitere Hypothese besagt, dass eine niedrige Konzentration an Lipoproteinen zu einer verminderten Endotoxin-Bindungskapazität führt, was wiederum entzündliche Prozesse hervorrufen kann. (20)

Allerdings wird auch diskutiert, ob Inflammation als Ursache der Malnutrition gesehen werden soll:

Im Rahmen von inflammatorischen Prozessen kommt es zu einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine, der bei chronischer Niereninsuffizienz häufig beobachtet werden kann. Diese Zytokine, speziell TNF- α , induziert Protein-Katabolismus und Anorexie (20).

Des Weiteren wird argumentiert, dass es infolge einer chronischen Inflammation auch bei vorhandenem Appetit zu Gewichtsverlust kommt. Es wird vermutet, dass mit sinkender Nierenfunktion eine Verringerung der Muskelproteinsynthese zugunsten der Produktion von Akutphase-Proteinen stattfindet. Ebenso konnte beobachtet werden, dass ein Anstieg des Akutphase-Proteins CRP mit einer verminderten Albumin-Synthese einhergeht. Die daraus folgende Hypalbuminämie ist ein zuverlässiges Anzeichen für die spätere Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und für die erhöhte Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten. Sie wird allerdings neben Inflammation auch von einer etwaigen Malnutrition beeinflusst. (11)

Zudem wird angenommen, dass Inflammation zu Hypcholesterinämie führt, einem Zeichen für einen mangelhaften Ernährungszustand und Risikofaktor für erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten (20).

Es wird also davon ausgegangen, dass dem MIA-Syndrom wahrscheinlich eine komplexe Kombination von mehreren Faktoren, wie z.B. inflammationsinduziertem Katabolismus und inadäquater Nahrungsaufnahme zugrunde liegt, die Hypalbuminämie und Ernährungszustand beeinflusst (20).

Die Folgen sind neben, meist therapierefraktärer, Anämie vor allem eine erhöhte allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität, sowie verminderte Lebensqualität bei Dialysepatienten (11,26).

Nach den kardiovaskulären Todesursachen sind bei Dialysepatienten Infektionen, wie Hepatitis B (HBV), die zweithäufigste Todesursache und führen mitunter auch zu PEW und Inflammation (11).

1.6 Hepatitis B bei Dialysepatienten

Infektionskrankheiten sind nach kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache bei Dialysepatienten. (27)

Die Ursache für ein erhöhtes Infektionsrisiko wird sowohl in vermehrter Exposition als auch in einer erhöhten Vulnerabilität der Dialysepatienten gegenüber Infektionen gesehen:

Nicht nur sind die Betroffenen durch eine urämiebedingte Beeinträchtigung des Immunsystems anfälliger für Infektionen, auch ist die Diagnostik aufgrund oft fehlender Entzündungssymptomatik erschwert (28).

Zudem muss berücksichtigt werden, dass Dialysepatienten durch Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen sowie durch Operationen, Untersuchungen, die Dialyse selbst und durch möglichen Kontakt mit kontaminiertem medizinischen Instrumentarium, einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind (28,29).

Eine, bei Dialysepatienten hochrelevante Infektionskrankheit ist die Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV):

Während weniger als 1 % der Normalbevölkerung in Westeuropa und den USA mit HBV infiziert ist, beträgt in diesen Ländern die Prävalenz der HBV-Infektion unter Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [end-stage renal disease (ESRD)] bis zu 6,6 %. (29,30). Allerdings ist die Inzidenz von Hepatitis B bei Dialysepatienten aufgrund zahlreicher Maßnahmen, wie strikter Hygienevorschriften, getrennter Dialysemaschinen und nicht zuletzt der HBV-Impfung, in den letzten Jahren stetig gefallen (29).

1.6.1 Impfung

Wie bereits erwähnt, ist es vor allem der Impfung gegen HBV zu verdanken, dass die Inzidenz von Hepatitis B bei Dialysepatienten in den letzten Jahren stetig abnahm.

Es wird deshalb empfohlen, alle Dialysepatienten sowie auch jene mit chronischer Niereninsuffizienz, die wahrscheinlich in naher Zukunft dialysiert werden müssen,

aktiv gegen HBV zu immunisieren und den Impferfolg mittels Bestimmung der Antikörper gegen das HBV-Oberflächenantigen (HBs-Antigen) zu verifizieren.

Es erreichen allerdings nur etwa 50-60 % der Dialysepatienten einen protektiven HBs-Antikörpertiter von > 10 IU/L („Serokonversion“) (31,32). Der Grund dafür liegt vermutlich in einer Beeinträchtigung des Immunsystems von urämischen Patienten im Sinne einer beeinträchtigten Antigenpräsentation (33). In der gesunden Bevölkerung hingegen reagieren über 90 % mit einem ausreichenden Titer auf die Impfung, und erreichen meist viel höhere Titer. Ab einem Titer von 100 IU/L spricht man dann im Allgemeinen von „Seroprotektion“ (31).

Die Richtlinien zur HBV-Impfung bei Dialysepatienten unterscheiden sich demnach von den Empfehlungen, die für die Immunisierung der Normalbevölkerung gelten:

Generell wird empfohlen, nach Möglichkeit in einem frühen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz gegen HBV zu impfen, da sich gezeigt hat, dass im Allgemeinen höhere Seroprotektionsraten erzielt werden, wenn die Immunisierung vor dem Stadium der Dialysepflichtigkeit erfolgt (34).

Die Seroprotektionsrate bezeichnet den Anteil der Personen, die nach erfolgter Impfung eine Seroprotektion erlangen, an allen geimpften Personen.

Weiters empfiehlt man mit der Gabe von 40 μ g pro Impfung die Verwendung der doppelten Standardimpfdosis. Diese sollte laut Studienlage entweder 3-malig (0, 1 und 6 Monate nach der ersten Dosis) oder 4-malig (0, 1, 2 und 6 Monate nach der ersten Dosis) verabreicht werden (29,34).

Ein bis zwei Monate nach erfolgtem Impfzyklus sollte der HBs-Antikörpertiter bestimmt werden. Falls dieser weniger als 10 IU/L beträgt, sollte ein kompletter zweiter Impfzyklus erfolgen (35).

Weitere ein bis zwei Monate nach der letzten Dosis sollte eine erneute Bestimmung des HBs-Antikörpertiters durchgeführt werden. Einmalig kann auch im Verlauf eine sogenannte Boosterdosis (Auffrischungsdosis) verabreicht werden, vor allem wenn ein initial suffizienter Antikörpertiter im weiteren Verlauf wieder unter die Grenze von 10 IU/L fällt. (29,34)

Prinzipiell wird bei Dialysepatienten die intramuskuläre (i.m.) Verabreichung der Impfung empfohlen (36). Es hat sich gezeigt, dass bei intradermaler Gabe zwar initial oft höhere Seroprotektionsraten erzielt werden, im Vergleich zur

intramuskulären Verabreichung kann diese allerdings nicht lange aufrecht erhalten werden (36).

1.6.2 Antwort auf HBV-Impfung

Es ist bekannt, dass Dialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung auf Impfungen gegen HBV mit reduzierter Antikörperbildung reagieren (37,38), was einen erheblichen Einfluss auf die Mortalität von Dialysepatienten zu haben scheint (39). Zurückgeführt wird diese herabgesetzte Wirksamkeit der Impfung bei chronischer Niereninsuffizienz insbesondere auf eine Beeinträchtigung des Immunsystems durch Urämie (33) und Alter der Patienten (40).

In den letzten Jahren wurde der Einfluss von weiteren Parametern auf die Impfantwort gegen HBV untersucht:

Zitt et al. fanden in einer retrospektiven Analyse heraus, dass ein Mangel an Vitamin D bei chronischer Niereninsuffizienz mit reduzierter Antikörperbildung nach einer Impfung gegen HBV assoziiert zu sein scheint (31). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus (41,42) und eines mangelhaften Ernährungszustandes bei Dialysepatienten (39,43) ist ebenso wie eine Infektion mit HCV (44) mit einer verminderten Immunantwort auf eine HBV-Impfung assoziiert.

1.7 Ziel der Studie

Wie oben erwähnt, konnte bereits eine Assoziation von Malnutrition mit verminderten Bildung von HBs-Antikörpern hergestellt werden (43).

Es wird vermutet, dass auch die beiden anderen genannten Einflussfaktoren auf die Impfantwort in enger Verbindung mit einer, oder mehreren Komponenten des MIA-Syndroms zu sehen sind: Sowohl der Mangel an Vitamin D (45) wie auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus (46) und einer HCV-Infektion (47) scheinen in Zusammenhang mit Inflammation zu stehen.

Im Folgenden soll nun anhand einer retrospektiven Analyse untersucht werden, ob das Auftreten eines MIA-Syndroms mit verminderter Antikörperbildung im Rahmen

der aktiven HBV-Schutzimpfung assoziiert ist. Des Weiteren soll geprüft werden, ob ein Zusammenhang zu erhöhter Mortalität besteht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenselektion

Die folgende retrospektive Datenanalyse wurde an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz und des Akademischen Lehrkrankenhauses Feldkirch durchgeführt.

Nach Kontaktaufnahme mit dem Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister (ÖDTR) wurde eine Liste mit allen Patienten angefordert, die an den genannten Zentren zwischen dem 01.01.2001 und dem 31.12.2008 erstmals dialysiert (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) wurden.

Diese Liste enthielt insgesamt 888 Patienten, wovon 548 in Graz und 340 in Feldkirch erstmals dialysiert wurden.

Da zur Erfassung der Impfdaten eine Nachverfolgung der Patienten notwendig war, wurden nur jene 876 Patienten in die Studie aufgenommen, die an folgenden Dialyseinstituten nachbetreut wurden:

- Universitätsklinikum Graz
- Dialyseinstitut Gießauf, Graz
- Dialyseinstitut Winkler, Graz
- Dialyseinstitut Waller, Feldbach
- Dialyseinstitut Katschnig, Judenburg
- Landeskrankenhaus Feldkirch
- Dialysestation Nenzing
- Dialysestation Bregenz

Der weitere Prozess der Patientenselektion ist anhand von Abbildung 4 dargestellt:

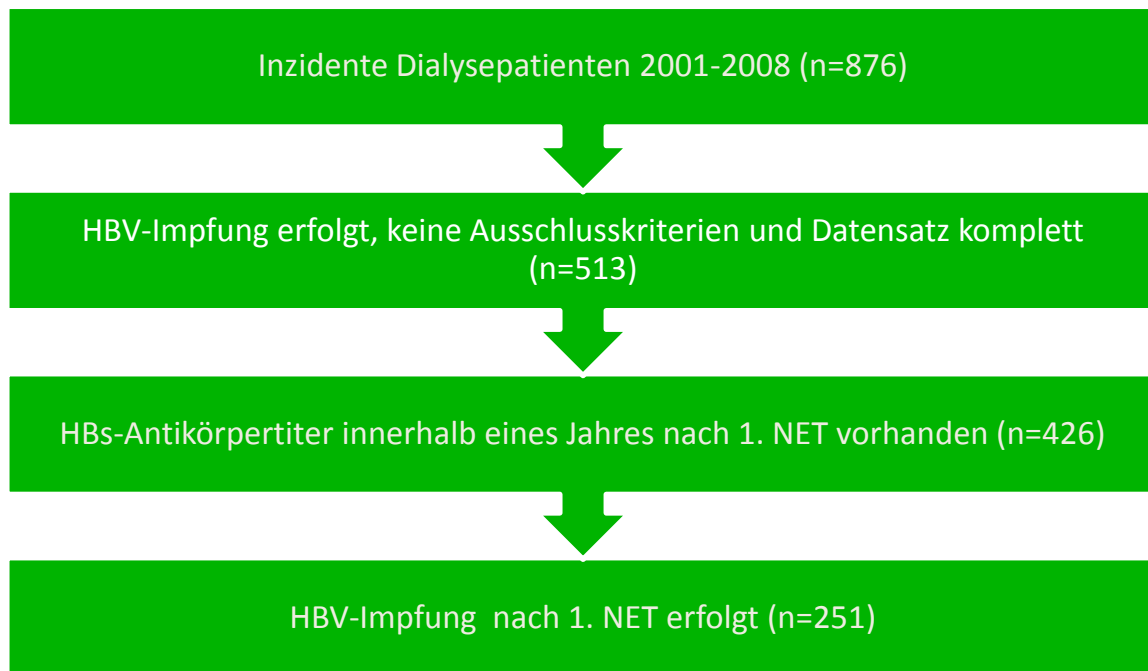


Abbildung 4: Prozess zur Patientenselektion

2.2 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden ein Mindestalter von 19 Jahren, ein Einschluss in das chronische Dialyseprogramm mit Erstdialyse zwischen 01.01.2001 und 31.12.2008 sowie ein Mindestüberleben an der Dialyse von drei Monaten festgelegt.

Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss in die Analyse war eine aktive Immunisierung gegen HBV. Diese Impfung muss nach dem Zeitpunkt der Erstdialyse erfolgt sein, da alle anderen, für die Studie relevanten Parameter (siehe 2.4 Datenerhebung) bei Erstdialyse bestimmt wurden, und ein zeitlicher Zusammenhang nur so gegeben ist. Zusätzlich musste der Erfolg dieser Immunisierung innerhalb von 12 Monaten nach Erstdialyse mittels Titerbestimmung überprüft worden sein.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die das 19. Lebensjahr nicht vollendet haben, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenso wurden all jene Patienten nicht in die Analyse aufgenommen, die innerhalb von 90 Tagen nach Erstdialyse die NET beendeten, ins Ausland transferierten, die Nierenfunktion wiedererlangten, oder starben.

Außerdem wurden eine bestehende HIV-Infektion, akutes Nierenversagen, Schwangerschaft oder immunsuppressive Therapie als Ausschlusskriterien festgelegt.

Auch Patienten mit einer bestehenden oder stattgehabten Infektion mit HBV wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

2.4 Datenerhebung

Der Liste des ÖDTR waren außer Patientennamen, Geburtsdatum und Geschlecht folgende Daten zu entnehmen, die in der jeweils beschriebenen Art und Weise in eine Tabelle des Programms „Microsoft Excel 2010“ übertragen wurden. Teilweise wurden originale ÖDTR-Codes zusammengefasst oder abgeändert, was nachfolgend in eckigen Klammern dargestellt wird (originale Legende zum ÖDTR-Patientenfragebogen (siehe Anhang):

- Komorbiditäten zum Zeitpunkt der ersten Dialyse
 - Diabetes (0 = negativ, 1 = positiv [entspricht ÖDTR-Ziffern 1-4])
 - Hypertonie (0 = negativ, 1 = antihypertensive Therapie [entspricht ÖDTR-Ziffern 1-3])
 - KHK (0 = negativ, 1 = positiv [entspricht ÖDTR-Ziffern „Herzerkrankung“ 1,2])
 - Andere Herzerkrankung (0 = negativ, 1 = positiv [entspricht ÖDTR-Ziffern „Herzerkrankung“ 3,4])
 - Neoplasie (0 = negativ, 1 = positiv [entspricht ÖDTR-Ziffern 1,2])
 - Lebererkrankung (0 = negativ, 1 = positiv [entspricht ÖDTR-Ziffern 1-3])
 - Gefäßerkrankung (0 = negativ, 1 = positiv [entspricht ÖDTR-Ziffern 1,2])

- COPD (0 = negativ, 1 = positiv)
- Datum der ersten Dialyse
- Dialysemodalität zum Zeitpunkt der ersten Dialyse (1 = Hämodialyse [entspricht ÖDTR-Codierung A1], 2 = Peritonealdialyse [entspricht ÖDTR-Codierung B1, B2])
- BMI zum Zeitpunkt der ersten Dialyse
- Zentrumscode bei Erstdialyse Zentrumscode 90 Tage nach Erstdialyse
- Letzter Zentrumscode Datum der letzten Therapie
- Letzte Therapiemodalität bei Ende des Beobachtungszeitraums (1 = Hämodialyse [entspricht ÖDTR-Codierung A1], 2 = Peritonealdialyse [entspricht ÖDTR-Codierung B1, B2])
- Transplantationsdatum (der ersten Nierentransplantation)
- Todesdatum
- Todesursache

Anschließend wurden weitere Daten ermittelt und in die bestehende Tabelle eingefügt:

- Ende des Beobachtungszeitraums 31.12.2011 (bei Tod oder Kontaktverlust vor diesem Zeitpunkt, wird das Datum des jeweiligen Ereignisses übernommen)
- Überlebenszeit an der Dialyse im Beobachtungszeitraum in Tagen (berechnete Differenz aus Datum der 1. Dialyse und Ende des Beobachtungszeitraums)

Aus den digitalen bzw. analogen Patientenakten der Landeskrankenhäuser Graz und Feldkirch wurden außerdem folgende Laborwerte zum Zeitpunkt der ersten Dialyse extrahiert und in die bereits bestehende Tabelle eingetragen (Einheiten werden jeweils in eckigen Klammern angegeben):

- C-reaktives Protein (CRP) [mg/dL]
- Albumin [g/dL]
- Hämoglobin [g/dL]

- Calcium [mmol/L]
- Phosphat [mmol/L]
- PTH intakt (iPTH) [pg/mL]

Für die Ermittlung der Daten betreffend die HBV-Impfung wurden teils analoge Aufzeichnungen aus den Archiven, teils digitale Dokumentationen der Krankenhäuser und Dialyseinstitute herangezogen.

Folgende Werte wurden demnach der bereits existierenden Tabelle hinzugefügt:

- Zeitpunkt der Impfung (0 = Zeitpunkt der Impfung vor der ersten Dialyse, 1 = Zeitpunkt der Impfung nach der ersten Dialyse)
- Datum der ersten Impfung
- Datum der 3. bzw. 4. Impfung (Datum der 4. Impfung nur dann, wenn ein aus 4 Teilimpfungen bestehendes Impfschema gewählt wurde)
- Impfschema (1 = dreimalige Gabe von 20 µg Impfstoff, 2 = viermalige Gabe von 20 µg Impfstoff, 3 = viermalige Gabe von 40 µg Impfstoff, 4 = dreimalige Gabe von 40 µg Impfstoff)
- Impfdosis kumulativ [IU/L] (errechnete Gesamtdosis, die vor Bestimmung des HBs-Antikörpertiters verabreicht wurde)
- Datum des letzten Boosters vor Bestimmung des HBs-Antikörpertiters (falls zusätzlich zu den verabreichten Impfungen sogenannte Auffrischungsimpfungen gegeben worden sind)
- Anzahl der Booster, die vor Bestimmung des HBs-Antikörpertiters verabreicht wurden
- Höhe des HBs-Antikörpertiters [IU/L] (verwendet wurde jeweils der höchste Titer, der innerhalb des ersten Jahres nach Dialysebeginn erreicht wurde)
- Datum der Bestimmung des verwendeten HBs-Antikörpertiters

2.6 Statistik

Die erstellte Tabelle wurde in „IBM SPSS Statistics 20“ importiert und in anonymer Form ausgewertet.

Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ angenommen.

Im Gruppenvergleich aufgetretene Häufigkeitsunterschiede wurden mittels Chi²-Test ausgewertet.

Der Mittelwerte-Vergleich zwischen Gruppen erfolgte mittels t-Test. Zuvor wurde zur Überprüfung der Varianzgleichheit der Levene-Test angewandt.

2.7 Ethikkommissionsvotum

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz zur Beurteilung vorgelegt. Da keine Einwände gegen die Studie in der vorliegenden Form bestanden, wurde diese genehmigt (Bezeichnung der Genehmigung: EK 24-165 ex 11/12).

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Es wurden insgesamt 251 Patienten in die statistische Auswertung eingeschlossen. Im Fall von wenigen fehlenden Einzeldaten wurde der betreffende Datensatz des jeweiligen Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen.

Im Studienkollektiv waren 97 Patienten weiblichen Geschlechts (38,6 %) und 154 männlichen Geschlechts (61,4 %). Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug zum Zeitpunkt der ersten NET $65,17 \pm 13,76$ Jahre.

Initial wurden 14 Patienten (5,6 %) peritonealdialysiert, 237 Patienten (94,4 %) hämodialysiert. Zwei Hämodialyse-Patienten wechselten innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der NET das Verfahren.

Anhand von BMI, CRP und Albumin zum Zeitpunkt der 1. NET wurde das Vorliegen eines MIA-Syndroms beurteilt. Der durchschnittliche Wert des BMI betrug $24,95 \pm 5,23$ kg/m², der des Albumins $3,46 \pm 0,70$ g/dL. Der Wert des CRPs war im Mittel bei allen Patienten $4,20 \pm 6,25$ mg/dL.

Während des Studienzeitraums starben 162 Patienten (64,5 %). 70 davon (27,9 %) an kardiovaskulären Todesursachen, 26 (10,4 %) an Infektionen.

Das Vorkommen von Grunderkrankungen sowie Komorbiditäten wird anhand von Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Häufigkeit von Diagnosen im Kollektiv

Komorbiditäten	Anzahl	Häufigkeit im Kollektiv
Hypertonie	202	80,5 %
Gefäßkrankung (pAVK, ZVK)	139	55,4 %
KHK	113	45,0 %
Diabetes	101	40,2 %
Herzinsuffizienz	88	35,1 %
COPD	38	15,1 %
Neoplasie	37	14,7 %
Lebererkrankung	15	6,0 %

Um das Studienkollektiv bezüglich seiner aktuellen Komorbiditäten zu charakterisieren, wurden weitere laborchemischen Parameter erhoben und ausgewertet: Die Studienpopulation wies durchschnittlich ein Serumcalcium von $2,15 \pm 0,29$ mmol/L und ein Serumphosphat von $2,04 \pm 0,67$ mmol/L bei einem iPTH von $290,76 \pm 216,38$ pg/mL auf.

Im Mittel hatten die Patienten zudem ein Hämoglobin von $10,35 \pm 1,94$ g/dL.

Bei der Analyse der angewandten Impfschemata zeigte sich eine große Heterogenität (siehe Tabelle 4): Das am häufigsten angewandte Schema war die viermalige Gabe von 20 µg Impfstoff (4x20 µg), gefolgt von 3x20 µg.

Tabelle 4: Verteilung der Impfschemata

Impfschema	Anzahl	Häufigkeit im Kollektiv
4x20µg	126	50,2 %
3x20µg	66	26,3 %
4x40µg	12	4,8 %
2x20µg	12	4,8 %
3x40µg	8	3,2 %
Andere	20	8,0 %

Durchschnittlich wurde eine Kumulativdosis von $79,92 \pm 26,61$ µg verabreicht.

Dadurch konnte im Mittel ein HBs-Antikörpertiter von $145,07 \pm 525,32$ IU/L erreicht werden.

Die meisten Patienten (n=154, 61,36 %) zeigten mit einem HBs-Antikörpertiter von ≤ 10 IU/L keine suffiziente Reaktion auf die verabreichte Immunisierung (sogenannte „Non-Responder“). 49 Patienten (19,5 %) reagierten mit einer Serokonversion (Titer > 10 aber ≤ 100 IU/L) und 48 (19,1 %) mit einer Seroprotektion (Titer > 100 IU/L).

3.2 Vergleich der Gruppen „Alive“ und „Dead“

Während des Beobachtungszeitraums verstarben 162 Patienten (Gruppe „Dead“). Das durchschnittliche Alter in dieser Gruppe war mit $69,18 \pm 10,50$ Jahren signifikant höher als das der überlebenden Patienten (Gruppe „Alive“). Keine statistisch auffälligen Unterschiede bestanden in Bezug auf das Geschlecht. Allerdings zeigte sich, dass sich die Gruppen hinsichtlich der erhobenen MIA-Parameter BMI, Albumin und CRP signifikant unterscheiden (siehe Tabelle 5): So wurde in der Gruppe „Alive“ mit durchschnittlich $26,01 \pm 5,45$ kg/m² ein signifikant höherer BMI gemessen als in der Vergleichsgruppe. Gleiches zeigte sich für Albumin. Hinsichtlich des CRPs waren die Werte in der Gruppe „Alive“ signifikant niedriger als in der Gruppe „Dead“.

Tabelle 5: Vergleich der Gruppen "Alive" und "Dead" hinsichtlich MIA-Parameter

	Alive* (n=89)	Dead* (n=162)	Gesamt* (n=251)	Signifikanz**
BMI [kg/m ²]	26,01±5,45	24,36±5,03	24,95±5,23	0,017
Albumin [g/dL]	3,64±0,68	3,37±0,69	3,46±0,70	0,009
CRP [mg/dL]	2,71±3,42	4,92±7,13	4,20±6,25	0,003

* Jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung

** Vergleich der Mittelwerte mittels t-Test

In Bezug auf die Immunantwort nach erfolgter HBV-Impfung konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen detektiert werden: In der Gruppe „Dead“ wiesen 102 Patienten (63,0 %) keine Impfantwort auf (HBs-Antikörpertiter ≤ 10 IU/L), 33 (20,4 %) zeigten eine Serokonversion und 27 (16,7 %) eine Seroprotektion. In der Gruppe „Alive“ waren es 52 Patienten

(58,4 %) mit einem HBs-Antikörpertiter ≤ 10 IU/L. In dieser Gruppe erreichten nur 16 Patienten (18 %) eine Serokonversion und 21 (23,6 %) eine Seroprotektion.

3.3 Vergleich der Gruppen „Non-Responder“, „Responder“ und „Seroprotektion“

Wie oben bereits erwähnt, gestaltete sich die Verteilung der Impfantwort im Patientenkollektiv wie folgt: 154 Patienten waren sogenannte „Non-Responder“ mit einem HBs-Antikörpertiter ≤ 10 IU/L, 49 zeigten eine Serokonversion und 48 eine Seroprotektion. Die letzten beiden Gruppen wurden für einen Teil der statistischen Auswertung zur Gruppe „Responder“ (97 Patienten) zusammengefasst.

3.3.1 Vergleich der Gruppen „Non-Responder“ und „Responder“

Der Vergleich der Gruppen „Non-Responder“ und „Responder“ zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des durchschnittlichen Alters der Patienten, wobei die Patienten der Gruppe „Responder“ im Durchschnitt deutlich jünger waren. In Bezug auf die MIA-Parameter BMI, CRP und Albumin bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich von Alter und MIA-Parameter der Gruppen "Non-Responder" und "Responder"

	Non-Responder* (n=154)	Responder* (n=97)	Gesamt* (n=251)	Signifikanz**
Alter	66,74 \pm 12,68	62,68 \pm 15,04	65,17 \pm 13,76	0,022
BMI [kg/m ²]	24,82 \pm 5,53	25,15 \pm 4,75	24,95 \pm 5,23	0,629
Albumin [g/dl]	3,44 \pm 0,71	3,49 \pm 0,68	3,46 \pm 0,70	0,608
CRP [mg/dl]	4,42 \pm 6,29	3,89 \pm 6,22	4,20 \pm 6,25	0,549

* Jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung

** Vergleich der Mittelwerte mittels t-Test

Die statistische Auswertung bezüglich Mortalität ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wie in Tabelle 7 dargestellt:

Tabelle 7: Vergleich von allgemeiner und krankheitsbezogener Mortalität der Gruppen "Non-Responder" und "Responder"

	„Non-Responder“* (n=154)	„Responder“* (n=97)	Gesamt* (n=251)	Signifikanz**
Mortalität	102 (66,2 %)	60 (61,9 %)	162 (64,5 %)	0,500
kardiovaskuläre Mortalität	44 (28,6 %)	26 (26,8 %)	70 (27,9 %)	0,662
infektassoziierte Mortalität	16 (10,4 %)	10 (10,3 %)	26 (10,4 %)	1,000

* Jeweils Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten

** Vergleich der Mittelwerte mittels Chi²-Test

Zwar waren in der Gruppe „Responder“ prozentuell weniger Todesfälle zu verzeichnen als in der Vergleichsgruppe, jedoch stellte sich dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant heraus.

Die Rate der kardiovaskulären sowie der infektassoziierten Mortalität war in der Gruppe „Responder“ marginal niedriger als in der Gruppe „Non-Responder“.

Signifikante Unterschiede ($p=0,035$) waren jedoch in Bezug auf das Vorkommen von Diabetes mellitus zu verzeichnen: während in der Gruppe „Non-Responder“ 70 (45,46 %) an Diabetes erkrankt waren, so waren es in der Gruppe „Responder“ nur 31 (31,96 %)

Die beiden Gruppen unterschieden sich mit $p=0,14$ nicht signifikant hinsichtlich der angewandten Impfschemata. Die Gruppe „Responder“ wies mit durchschnittlich $81,24 \pm 28,40 \mu\text{g}$ eine höhere kumulative Impfdosis auf als die Vergleichsgruppe mit $79,08 \pm 25,46 \mu\text{g}$. Dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

3.3.2 Vergleich der Gruppen „Non-Responder“ und „Seroprotektion“

Die Gruppen „Non-Responder“ und Seroprotektion unterschieden sich statistisch nicht signifikant in Bezug auf die erhobenen MIA-Parameter (siehe Tabelle 8). Das Patientenalter hingegen stellte sich wie bereits beim Vergleich der Gruppen „Non-Responder“ und „Responder“ als signifikanter Unterschied heraus.

Tabelle 8: Vergleich von Alter und MIA-Parameter der Gruppen "Non-Responder" und "Seroprotektion"

	„Non-Responder“* (n=154)	„Seroprotektion“* (n=48)	Signifikanz**
Alter	66,74 ±12,68	61,50 ±15,53	0,19
BMI [kg/m ²]	24,82 ±5,53	24,95 ±4,35	0,885
Albumin [g/dl]	3,44 ±0,71	3,66 ±0,54	0,88
CRP [mg/dl]	4,42 ±6,29	3,55 ±4,40	0,421

* Jeweils Mittelwert ± Standardabweichung

** Vergleich der Mittelwerte mittels t-Test

Die statistische Auswertung der beiden Gruppen ergab zudem eine geringere Rate an allgemeinen und kardiovaskulären Todesfällen in der Gruppe „Seroprotektion“. Allerdings erscheint dieser Unterschied im Vergleich der Mittelwerte mittels Chi²-Test nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich von allgemeiner und krankheitsbezogener Mortalität der Gruppen "Non-Responder" und „Seroprotektion“

	„Non-Responder“* (n=154)	„Seroprotektion“* (n=48)	Signifikanz**
Mortalität	102 (66,2 %)	27 (56,3 %)	0,231
kardiovaskuläre Mortalität	44 (28,6 %)	11 (22,9 %)	0,569
infektassoziierte Mortalität	16 (10,4 %)	3 (6,3 %)	0,570

* Jeweils Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten

** Vergleich der Mittelwerte mittels Chi²-Test

Die Prävalenz von Diabetes war auch hier signifikant unterschiedlich ($p=0,29$): Während in der Gruppe „Seroprotektion“ nur 13 (28,08 %) an Diabetes erkrankt waren, waren es in der Gruppe „Non-Responder“ 70 (45,46 %).

Wie auch im Vergleich der Gruppen „Non-Responder“ und „Responder“ konnte in Bezug auf die angewandten Impfschemata mit $p=0,99$ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch die verwendete kumulative Impfdosis war in beiden Gruppen annähernd gleich: In der Gruppe „Non-Responder“ wurde im Mittel eine Dosis von $79,08 \pm 25,46 \mu\text{g}$ verabreicht, in der Gruppe „Seroprotektion“ durchschnittlich $80,42 \pm 32,61 \mu\text{g}$. Im Vergleich mittels t-Test erwies sich dieser Unterschied mit $p=0,77$ als nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Wesentliche Resultate

In dieser retrospektiven Analyse wurde erstmals untersucht, ob eine verminderte Antikörperbildung im Rahmen der aktiven HBV-Schutzimpfung einerseits mit dem Auftreten eines MIA-Syndroms, andererseits mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. Zwar konnte keine signifikante Assoziation zwischen MIA-Syndrom und verminderter Antikörperbildung nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu vergleichbar schlechteren MIA-Parametern bei Non-Respondern (siehe Abbildung 5)

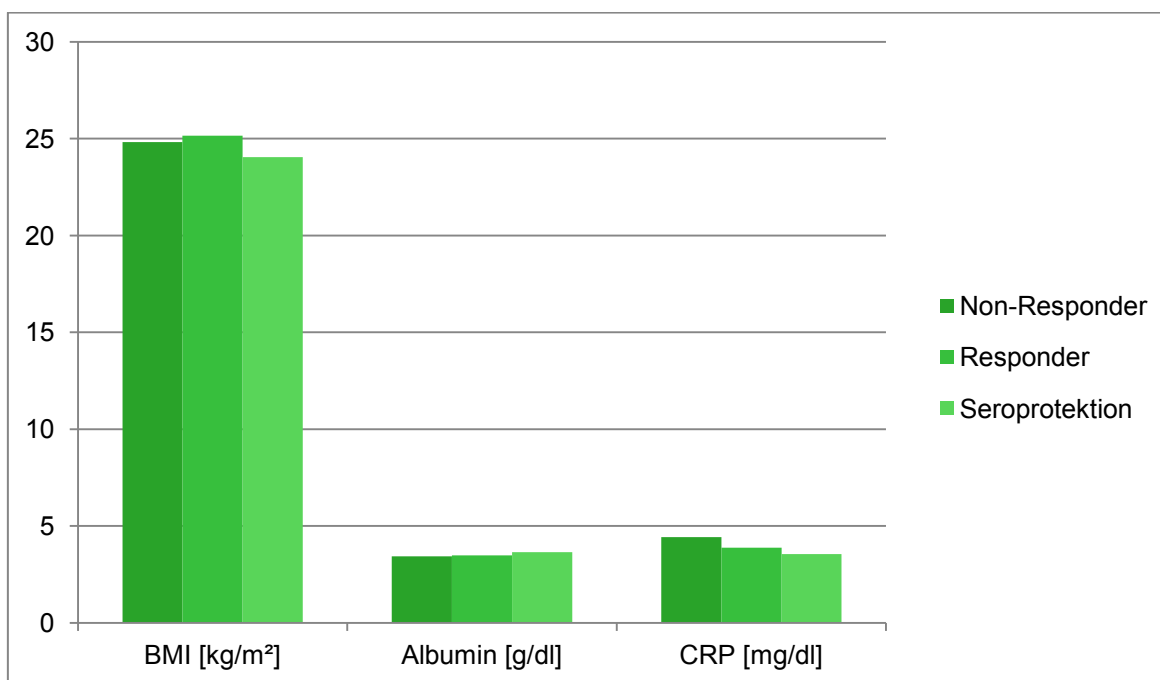


Abbildung 5: MIA-Parameter nach Impfantwort

Auch konnte festgestellt werden, dass eine deutliche Assoziation des MIA-Syndroms zu erhöhter Mortalität besteht. Ein Zusammenhang zwischen Mortalität und verminderter Antikörperbildung konnte allerdings nicht bestätigt werden.

4.2 Literaturvergleich

4.2.1 Baseline

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit deckt sich mit einem durchschnittlichen Alter von $65,17 \pm 13,76$ Jahren mit statistischen Angaben über inzidente Dialysepatienten (48).

Angesichts der Tatsache, dass in anderen Studien ein Männeranteil von 35 % bis 65 % angegeben wird (37,43,49,50), befand sich die Geschlechterverteilung in unserem Fall mit 61,6 % männlichen Studienteilnehmern im oberen Bereich.

Das Vorkommen von Diabetes mellitus liegt mit 40,2 % über dem Durchschnitt der inzidenten Dialysepatienten in Österreich (3).

4.2.2 Bestimmung des MIA-Syndroms

Wie in Kapitel 1.2.1 bereits erwähnt, sollte der Ernährungszustand von Dialysepatienten aufgrund der Schwächen einzelner Parameter möglichst anhand mehrerer Faktoren eingeschätzt werden (19).

Wie in anderen internationalen Studien (43) erfolgte auch in unserer Analyse die Bestimmung des Ernährungszustands mittels Albumin und BMI, und der systemischen Entzündung mittels CRP (5,10).

Die Hypalbuminämie stellt ein wichtiges Kriterium des PEW dar und ist zudem ein starker Prädiktor für schlechtes Outcome bei chronischer Niereninsuffizienz (11,18).

Da sie aufgrund verschiedenster Ursachen, wie z.B. verminderter Nahrungszufuhr, erhöhtem Proteinkatabolismus oder Proteinverlusten, vorliegen kann, wird sie gerade durch diese fehlende ätiologische Spezifität zu einem charakteristischen Indikator des PEW, das in seiner Definition ebenfalls unabhängig von seiner Ätiologie ist (18). Aufgrund der Tatsache, dass Albumin ein negatives Akutphase-Protein ist, kann eine Hypalbuminämie auch als Zeichen von Inflammation gewertet werden (5).

Der Body Mass Index (BMI) wird ebenfalls zur Beurteilung eines PEW herangezogen. Im Gegensatz zur Normalbevölkerung, in der Werte zwischen 18,5 und 25 kg/m² als normal gelten, geht man jedoch bei chronischer Niereninsuffizienz davon aus, dass bereits unter einem Wert von 23 kg/m² ein PEW vorliegt (18). Es hat sich gezeigt, dass ein niedriger BMI ein Zeichen für schlechtes Outcome und hohes Todesrisiko bei Dialysepatienten ist (51).

Der Nachteil des Body Mass Indexes liegt vor allem in der Tatsache, dass von einer ähnlichen Grundkonstitution aller Menschen ausgegangen wird. Ethnisch-bedingte Unterschiede im Körperbau des Menschen fließen in die Berechnung des BMI nicht mit ein (18). Auch ist die Höhe des BMI stark vom Hydratationszustand des Patienten abhängig (51), was vor allem bei Studien an Dialysepatienten zu bedenken ist.

Für die Einschätzung von inflammatorischen Prozessen verwendeten wir, wie zahlreiche internationale Arbeiten (5,9), das Akutphase-Protein CRP. Dieser Entzündungsmarker hat sich als verlässlicher Indikator für erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und schlechtes Outcome bei Dialysepatienten erwiesen (24,52).

In den letzten Jahren etablierten sich zudem zahlreiche Score-Systeme, wie zum Beispiel der „Malnutrition-Inflammation Score“, die der Bestimmung eines MIA-Syndroms und dessen Outcome dienen sollen (53). Dieser Score, der aus einer Kombination von Laborwerten, Anamnese und körperlicher Untersuchung besteht, scheint signifikant mit Mortalität und Hospitalisierung sowie Ernährungszustand und Inflammation assoziiert zu sein (52,54).

In unserer Studie kam dieser Score allerdings nicht zur Anwendung, da der prädiktive Wert bezüglich des Outcomes den des CRPs nicht übersteigt (52) und die benötigten Faktoren aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht verfügbar waren.

4.2.3 Immunantwort auf HBV-Impfung

In unserer Studie entwickelten 61,4 % der Patienten kein protektives Maß an Antikörpern nach verabreichter Impfung („Non-Responder“). Im Vergleich mit internationaler Literatur, wo man Raten von 6,9-39,1 % (39,49,55,56) findet, ist

dies eine relativ hohe Zahl an Non-Respondern. Erklärbar ist dies unter anderem durch die Tatsache dass die Patienten in unserer Studie stets nach der 1. NET geimpft wurden, was bekanntlich zu niedrigeren Titern führt (34)

Eine weitere mögliche Ursache ist die teilweise Verwendung von Impfschemata wie 4x20 µg oder 3x20 µg i.m. in unserer retrospektiven Studie, die nicht mehr Standard sind. Im Gegensatz hierzu werden heute in aktueller Literatur meist die Impfreime 4x40 µg oder 3x40 µg i.m. angegeben (42,49,56), die auf der doppelten Standarddosis basieren. Dies entspricht auch den Leitlinien (34). Weitere mögliche Gründe für die hohe Zahl an Non-Respondern können auch in dem bereits beschriebenen hohen Anteil an Männern und Diabetikern gesehen werden, da von beiden Faktoren vermutet wird, dass sie die Höhe des HBs-Antikörpertiters negativ beeinflussen (41,56). Den möglichen negativen Einfluss von Diabetes mellitus auf die Höhe des erreichten Impftiters konnten wir in unserer Studie mit deutlich signifikanten Unterschieden der Prävalenz von Diabetes in den Gruppen „Responder“, „Non-Responder“ und „Seroprotektion“ bestätigen.

Die Definition von „Serokonversion“ und „Seroprotektion“ bzw. „Responder“ und „Non-Responder“ bei Dialysepatienten, die dieser Studie zugrunde liegt, basiert auf neuesten Erkenntnissen:

Die Kategorien, mit Grenzen bei 10 und 100 IU/L, wurden so gewählt wie es zur Evaluierung des Impferfolges international üblich ist (31,36,56,57). Man geht davon aus, dass ein HBs-Antikörpertiter > 10 IU/L, aber ≤ 100 IU/L – in unserer Studie die Gruppe „Serokonversion“ – für kurze Zeit Schutz gegen eine HBV-Infektion bietet. Da Dialysepatienten jedoch erfahrungsgemäß den erreichten Titer nicht lange aufrecht erhalten können (33), ist ein Titer von > 100 IU/L nötig – entspricht der Gruppe „Seroprotektion“ –, um auch ein Jahr nach erfolgter Impfung noch geschützt zu sein (56).

4.2.4 MIA-Syndrom und Titer

In unserer Studie zeichnete sich ein Trend zu besseren MIA-Parametern (höherer BMI, höherer Albuminwert, niedrigeres CRP) bei guter Impfantwort im Vergleich zu

Non-Respondern ab. Eine signifikante Assoziation konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Ibrahim et al. fanden unter anderem heraus, dass keine Assoziation eines verminderten HBs-Antikörpertiters mit Inflammation oder Ernährungszustand, gemessen an BMI, CRP und Albumin besteht (49). In dieser Studie entwickelten allerdings 89,9 % der Patienten einen HBs-Antikörpertiter von >100 IU/L, wohingegen normalerweise eine suffiziente Immunantwort bei Dialysepatienten in nur 50-60 % aller Fälle beobachtet wird (31,37,39). Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass die Patienten in dieser Studie mit durchschnittlich 45,58 Jahren wesentlich jünger waren als das Patientenkollektiv unserer Analyse ($65,17 \pm 13,76$ Jahre), was die Höhe des erreichten Titers positiv beeinflussen kann (40).

Auch lag das durchschnittlich gemessene CRP in dieser Studie bei umgerechnet nur 0,98 mg/dl, wohingegen Dialysepatienten in internationalen Studien meist ein erhöhtes CRP von 1,3-1,8 mg/dL aufweisen (9,53,54). In unserer Studie konnte mit 4,2 mg/dL sogar ein deutlich erhöhter Durchschnittswert gemessen werden.

Auch andere Studien konnten die fehlende Assoziation von Serumalbumin (50,55,56) oder BMI (42) mit dem HBs-Antikörpertiter zeigen.

Eine zu diesem Thema durchgeführte Meta-Analyse von Fabrizi et al. kommt jedoch zu einem gegenteiligen Ergebnis: Sie stellt einen Zusammenhang zwischen schlechtem Ernährungszustand, meist gemessen anhand von Serumalbumin, und HBs-Antikörpertiter her (43).

Zusammenfassend muss allerdings festgehalten werden, dass die derzeitige Studienlage eine hohe Heterogenität bezüglich der Bestimmung des Ernährungszustands aufweist (43). Dies führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der aktuellen Studienergebnisse. Um eine eindeutige Beantwortung dieser Fragestellung zu erreichen, sind daher weiterführende Untersuchungen unter Zugrundelegung eines einheitlichen Studienprotokolls notwendig.

4.2.5 MIA-Syndrom und Mortalität

In unserer Studie konnten wir eine statistisch signifikante Assoziation der MIA-Parameter BMI, CRP und Albumin mit erhöhter Mortalität zeigen. Im Gruppenvergleich „Dead“ vs. „Alive“ war mit einem CRP von 4,92 vs. 2,71 mg/dl ein signifikanter Unterschied zu sehen. Dieses Ergebnis bestätigt die Erkenntnis aus bisherigen Studien, dass ein erhöhtes CRP als verlässlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität gesehen werden kann (9,24,52).

Ebenfalls konnte unsere Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität und niedrigem BMI zeigen. Mehrere internationale Arbeiten bestätigen diese Korrelation (58,59), die im Rahmen des Phänomens der „reverse epidemiology“ beschrieben wurde (59).

Schließlich konnten wir im Gruppenvergleich „Dead“ vs. „Alive“ mit 3,37 vs. 3,64 g/dl auch zeigen, dass ein niedriges Serumalbumin ebenfalls mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. Mehrere aktuelle Studien kommen zu demselben Ergebnis (9,16,50).

Kalantar-Zadeh et al. fanden heraus, dass ein Serumalbumin als Einzelparameter behandelt, ein guter Prädiktor für das Outcome bei Dialysepatienten ist. Allerdings wurde durch diese Arbeit auch gezeigt, dass Albumin bei der kumulativen Auswertung aller wichtigen Parameter an prädiktiver Kraft in Bezug auf die Mortalität verliert. Lediglich das Risiko der Hospitalisierung lässt sich bei dieser Betrachtungsweise noch durch Albumin einschätzen (52).

Yeun et al. zeigten, dass CRP generell ein wesentlich stärkerer Prädiktor für hohe Mortalität als Albumin ist (24).

4.2.6 Titer und Mortalität

In unserer Studie konnten wir zwar zeigen, dass ein Trend zu erhöhter Mortalität bei verminderter Impfantwort besteht. Dieser Zusammenhang war allerdings nicht statistisch signifikant.

Lin et al. beschrieben, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Immunantwort auf HBV-Impfung und der 5-Jahres-Überlebensrate besteht, wohl

aber zwischen dem erreichten Titer und infektassoziierter Mortalität (50), was wir in unserer Studie jedoch nicht bestätigen konnten.

Allerdings war die infektassoziierte Mortalität in dieser Studie außergewöhnlich hoch: Während in unserer Studie lediglich 10,6 % der Patienten an Infektionen starben, waren es in der Studie von Lin et al. 54,3 % (50), ein Wert, der auch über dem österreichischen Durchschnittswert von 22 % liegt (3).

4.3 Limitationen der Studie

Im Verlauf der Arbeit ergab sich das Problem, dass viele Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Dies ist zum Teil auf das retrospektive Studiendesign und die damit verbundenen Hindernisse zurückzuführen:

Ein Großteil der Daten, der in verschiedenen Archiven aufbewahrt wurde, war aufgrund zahlreicher Ursachen nicht auffindbar. Oftmals zeigte sich beim Studium der Patientenakten auch eine große Heterogenität der Dokumentation der verabreichten Impfungen. Ein weiterer Faktor, der die Patientenzahl deutlich limitierte, waren die häufig fehlenden Dokumentationen der Titerkontrollen innerhalb eines Jahres nach der ersten NET.

Ebenso kann als problematisch angesehen werden, dass es sich bei den gesammelten Daten um Einmalerhebungen handelt, die den Zustand der Patienten möglicherweise nicht immer adäquat widerspiegeln.

Weiters bestand das Problem, dass häufig veraltete Impfschemata verwendet wurden, deren durchschnittliche Kumulativdosis mit $79,92 \pm 26,609 \mu\text{g}$ nur ungefähr die Hälfte der momentan empfohlenen Dosis beträgt (34). Die erreichten Impfantwortraten können also nur bedingt als Erwartungswert für nach aktuellen Leitlinien geimpfte Patienten dienen.

Eine weitere Limitation ist die im Zuge der statistischen Auswertung erfolgte Kategorisierung des HBs-Antikörpertiters: Anstatt die kontinuierliche Variable HBs-Antikörpertiter als solche zu betrachten, wurde sie zu statistischen Zwecken in Kategorien eingeteilt. Da dies zu einer gewissen statistischen Unschärfe führt, muss in Betracht gezogen werden, dass dadurch einige Effekte nicht zur Geltung kamen.

4.4 Fazit

Zusammenfassend lässt sich bestätigen, dass das MIA-Syndrom bei Dialysepatienten mit signifikant erhöhter Mortalität, nicht aber mit verminderter Immunantwort auf HBV-Impfung assoziiert ist. Die Bedeutung des MIA-Syndroms als Risikofaktor für erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten konnte somit bestätigt werden. Es scheint jedoch weder möglich, anhand des Titers Rückschlüsse auf das Bestehen eines MIA-Syndroms zu ziehen, noch das MIA-Syndrom als Ursache für verminderte Impfantwort zu sehen. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen niedrigem Titer und erhöhter Mortalität bei Dialysepatienten hergestellt werden.

Aufgrund der in Kapitel 4.3 erwähnten Einschränkungen unserer Studie sollte die Untersuchung dieses Zusammenhangs im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns, eventuell unter Anwendung des Malnutrition-Inflammation Scores und aktuell empfohlener Impfschemata, wiederholt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1–266.
2. Frei U, Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland [Internet]. 2007. Available from: http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf
3. Kramar R, Oberbauer R. Jahresbericht 2010 der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie. 2010.
4. Keller CK, Geberth SK. Praxis der Nephrologie. 3. ed. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
5. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi a M, Norpoth M, et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif.* 2000; 18(3):183–90.
6. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin. Dial.* 2002; 15(5):329–37.
7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(2):115–26.
8. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin. Dial.* 2010; 23(5):498–509.
9. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999; 55(2):648–58.
10. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55(5):1899–911.
11. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42(5):864–81.
12. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15(7):953–60.

13. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 Suppl 1:28–31.
14. Oxford University Press. Malnutrition [Internet]. Oxford Dictionaries. 2013. Available from: <http://oxforddictionaries.com/definition/english/malnutrition>
15. Riella MC. Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response? *Kidney Int.* 2000; 57(3):1211–32.
16. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J.* 1997; 43(3):246–50.
17. Bergström J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 6(5):1329–41.
18. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Accuracy and limitations of the diagnosis of malnutrition in dialysis patients. *Semin. Dial.* 2012; 25(4):423–7.
19. Kuhlmann MK, Kribben A, Wittwer M, Horl WH. OPTA--malnutrition in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(Supplement 3):iii13–iii19.
20. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. UpToDate [Internet]. Inflamm. Ren. insufficiency. 2012. p. 1–21. Available from: http://www.uptodate.com/contents/inflammation-in-renal-insufficiency?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=renal+inflammation&search=inflammation+renal&selectedTitle=1~150&provider=google
21. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J. Ren. Nutr.* 2013; 23(2):77–90.
22. Yeun JY, Kaysen G a. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32(6 Suppl 4):S118–25.
23. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Repetitorium Pathologie. 2. Aufl. Repetitorium Pathol. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008. p. 32–48.
24. Yeun JY, Levine R a, Mantadilok V, Kaysen G a. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35(3):469–76.
25. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001; 59(2):407–14.

26. Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S, Bolca N, Ercan I, Ersoy A, et al. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; 108(2):c99–c105.
27. Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin. Dial.* 2004; 17(1):9–11.
28. Wong P-N, Fung T-T, Mak S-K, Lo K-Y, Tong GM, Wong Y, et al. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005 Nov; 20(11):1641–51.
29. Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Review article: Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010 Mar; 15(2):137–45.
30. WHO. Hepatitis B [Internet]. Fact sheet N°204. 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
31. Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine* 2012 Jan 20; 30(5):931–5.
32. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine Recommendations for Patients on Chronic Dialysis. *Semin. Dial.* 2001; 13(2):101–7.
33. Barraclough K a, Playford EG. Hepatitis B virus infection in hemodialysis populations: progress toward prevention. *Kidney Int.* 2010; 77(3):177–80.
34. CDC. Guidelines for vaccinating kidney dialysis patients and patients with chronic kidney disease [Internet]. 2012. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/dialysis-guide-2012.pdf>
35. Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, Malo-Schlegel S, Macarthur S, Robbins KC, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine* 2011; 29(52):9618–23.
36. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Intradermal vs intramuscular vaccine against hepatitis B infection in dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *J. Viral Hepat.* 2011; 18(10):730–7.
37. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311(8):496–501.
38. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin. Dial.* 2007; 20(5):440–51.

39. Fernández E, Betriu MA, Gómez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol. Dial. Transplant* 1996; 11(8):1559–63.
40. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20(10):1053–62.
41. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(7):815–21.
42. Chow KM, Law MC, Leung CB, Szeto CC, Li PK-T. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2006; 103(3):c89–93.
43. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Jadoul M, Messa P. Meta-analysis: the impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease. *Dig. Dis. Sci.* 2012 ;57(5):1366–72.
44. Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuño J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 1994; 41(2):113–6.
45. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(4):605–10.
46. Duncan BB, Schmidt MI. The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2006; 8(1):7–17.
47. Tatal E, Sezer S, Ibis A, Bilgic A, Ozdemir N, Aldemir D, et al. The influence of hepatitis C infection activity on oxidative stress markers and erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Transplant. Proc.* 2010; 42(5):1629–36.
48. U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* 2013.
49. Ibrahim S, El-Din S, Bazzal I. Antibody level after hepatitis-B vaccination in hemodialysis patients: impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status. *J. Natl. Med. Assoc.* 2006; 98(12):1953–7.
50. Lin S-Y, Liu J-H, Wang S-M, Wang I-K, Tsai C-A, Liu Y-L, et al. Association of response to hepatitis B vaccination and survival in dialysis patients. *BMC Nephrology* 2012; 13:97.

51. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73(4):391–8.
52. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(6):1507–19.
53. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001 Dec; 38(6):1251–63.
54. He T, An X, Mao H-P, Wei X, Chen J-H, Guo N, et al. Malnutrition-inflammation score predicts long-term mortality in Chinese PD patients. *Clin. Nephrol.* 2013;79(6):477–83.
55. Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29(2):239–45.
56. Ramezani A, Eslamifar A, Banifazl M, Ahmadi F, Maziar S, Razeghi E, et al. Efficacy and long-term immunogenicity of hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63(3):394–7.
57. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Meta-analysis: levamisole improves the immune response to hepatitis B vaccine in dialysis patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32(6):756–62.
58. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe R a. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002;13(4):1061–6.
59. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63(3):793–808.

6 Anhang

Anleitung ÖDTR Patientenfragebogen 2010

LEGENDE ZUM ÖDTR PATIENTEN FRAGEBOGEN (Stand 01-01-2011)

In dieser Anleitung finden Sie Hinweise zum Ausfüllen der Patientenfragebögen

Neue Patienten

NEUE Fragebögen für alle Patienten ausfüllen, die im Zentrum chronisch behandelt und bisher noch nicht erfaßt wurden.
(Alle Pat für die bisher noch keine OEDTR-ID vergeben wurde)

Einschließen: Patienten, die inzwischen verlegt wurden oder verstorben sind.

Ausschließen: AKUTE Patienten mit einem reversiblen (-vorübergehenden) Nierenversagen oder einer Vergiftung.
CHRON Patienten, die aber nur vorübergehend zur Ferien- oder Gastdialyse aufgenommen wurden.

Bereits registrierte Patienten

Patienten mit OEDTRID: bei Statusänderung einen Fragebogen mit den geänderten Daten ausfüllen

Zur eindeutigen Identifizierung angeben:

OEDTR-Nummer und/oder Namen, Vornamen, Geburtsdatum

OETR-Nummer: 6-stellige Nummer, die bei der 1sten Registrierung vom Register vergeben wird

ET-Nummer: Nummer, die bei der Anmeldung zur 1sten Transplantation von ET vergeben wird.

Patiententransfer zwischen den Zentren:

Bei einem Patiententransfer einen Fragebogen ausfüllen

IN Patient kommt aus einem anderen Zentrum

OUT Patient wird in ein anderes Zentrum verlegt

Beachten: Behandlungsart, Behandlungswechsel (Seite3), Beispiele (Seite4)

Dringende BITTE:

Bei Änderungen keine SCHWARZE Farbe verwenden

NEUE Daten mit BLAUER oder ROTER Farbe

Korrekturen von vorgedruckten Daten mit ROTSTIFT.

ANLAGEN:

Komorbidität:	Seite 2
Transplantation:	Seite 3
Behandlungsart und Behandlungswechsel:	Seite 3 (Tabelle 1)
Beispiele:	Seite 4
Renales Grundleiden:	Seite 5 (Tabelle 2)
Todesursache:	Seite 5 (Tabelle 3)
ÖDTR Zentren:	Seite 6 (Tabelle 4)
Geburtsland:	Seite 7 (Tabelle 5)

Rücksendeadresse:

ÖDTR- Österr.Dialyse- und Transplantationsregister

Dr.Reinhard Kramar

Brandstatt 37

A-4531 Kematen ad Krens

Telefon: 07258 3552

Fax: 07242 415-3993

E-mail: rkramar @ aon . at

ACHTUNG

Rücksendetermin: bis spätestens 12.Februar2011

ACHTUNG

Renales Grundleiden:

Beim Vorliegen *mehrerer* Erkrankungen (zB Tumor + Glomerulonephritis + Diabetes mellitus) das Grundleiden anführen, das mit großer Wahrscheinlichkeit zum Untergang der Nierenfunktion geführt hat.

Komorbidität: BITTE '0' eintragen wenn unzutreffend

Relevante komorbide Erkrankungen jeweils zum Jahresende oder zum Todeszeitpunkt angeben.

Diabetes mellitus:

0 = KEIN Diabetes mellitus *)

1 = Diabetes mellitus Typ 1, Insulintherapie sofort oder innerhalb des 1sten Jahres ab Diabetesbeginn erforderlich

2 = Diabetes mellitus Typ 2, Pat >35 Jahre, init. Behandlung lange Zeit mit Diät und/oder Tabletten möglich

3 = sekundärer Diabetes mellitus. Diabetes mellitus sekundär/begleitend zu anderen Erkrankungen

(zB Pankreaserkrankungen, hormonelle Störungen, medikamentös oder chemisch induziert, Insulin-Rezeptor-abnormalität, genetische Syndrome)

4 = nicht klassifizierbarer Diabetes mellitus

*)Ein vorübergehender steroidinduzierter Diabetes mellitus muß nicht kodiert werden(= 0)

Hochdruck:

Anzahl der Substanzklassen zur Hochdrucktherapie

0 = KEINE Hochdrucktherapie

1 = Monotherapie

2 = 2 verschiedene Substanzen

3 = Tripletherapie

Herzerkrankungen: bis zu drei Angaben pro Pat sind möglich

0 = KEINE Herzerkrankung

1 = dokumentierte coronare Herzerkrankung (Angiographie, Streßecho, Thalliumszintigraphie etc.)

2 = Herzinfarkt (MCI) und/oder instabile Angina pectoris

3 = kongestive Herzinsuffizienz, EF <30%*)

4 = andere Herzerkrankungen (zB Vitium, Angina pectoris nur klinisch festgestellt)

*)Herzinsuffizienz: abnorme Herzpumpfunktion ist für die Unterversorgung der Gewebe und/oder Stauung verantwortlich. Die Herzinsuffizienz ist von einer reinen Stauung OHNE primäre Störung der Herzpumpfunktion abzugrenzen.

(nach: Braunwald E, in Harrison's Principles of Internal Medicine, Int.Edition, McGraw-Hill, New York, 1991, p890)

Neoplasien

0 = KEINE Tumorerkrankung

1 = solider Tumor

2 = andere Tumorerkrankung(en), inklusive Hauttumore

chronische Lebererkrankungen

0 = KEINE Lebererkrankung *)

1 = alkoholinduzierte Lebererkrankung

2 = virale Genese der Lebererkrankung

3 = jede andere Lebererkrankung mit Funktionsminderung

*)Fettleber, mit nur minimaler Funktionsstörung = 0

(aus Podolsky DK und Isselbacher KJ, in Harrison's Principles of Internal Medicine, Int.Ed, McGraw-Hill, New York, 1991, p.1340)

Gefäßerkrankungen pro Pat können bis zu 2 verschiedene Faktoren angeführt werden

0 = KEINE Gefäßerkrankung

1 = zerebro-vaskuläre Erkrankung

2 = periphere Gefäßerkrankung (inkludiert: Aortenaneurysma, diff Gefäßverkalkungen, dok Verengungen der Gefäße)

COPD (chronic obstructive pulmonary disease)

0 = keine COPD

1 = COPD

Größe / Gewicht:

Für ALLE Patienten bei Therapiebeginn sowie zum Jahresende oder zum Todeszeitpunkt.

Größe in cm, bei Beinamputation die mutmaßliche Größe VOR der Amputation angeben!

Gewicht (trocken) HD-Pat: bei Dialyseende; PD-Pat: Gewicht OHNE Dialysat

Transplantationspatienten:

Kreatinin: zum Jahresende oder zum Todeszeitpunkt.
ETNR: Eurotransplantnummer eintragen (6-stellig, wird von Eurotransplant bei der Anmeldung zur TPL vergeben)
TPL-Nr: Ist dies die 1.,2.,3. usw Transplantation?

Immunsuppression: Bei funktionierendem Transplantat die Therapie zum Jahresende eintragen.

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 00 Keine Immunsuppression | 82 IL2 receptor mAK |
| 10 Kortikosteroide | 83 anti OKT 4 mAK |
| 21 Imurek (Azathioprin) | 89 mAK gg Epitope |
| 22 Endoxan (Cyclophosphamid) | 91 TLI (totale nodale Bestrahlung) |
| 23 Myfortic (Mycophenolat verestert) | 92 Plasmapherese |
| 24 Cellcept (MMF) | 99 Andere immunsuppressive Therapie |
| 25 Methotrexat | |

TPL Verlust

(Ursache des Transplantatversagens):

- | | |
|--|--|
| 00 Keine Immunsuppression | 00 andere |
| 10 Kortikosteroide | 01 Hyperakute Abstoßung (Versagen innert 48h) |
| 21 Imurek (Azathioprin) | 02 Abstoßung bei laufender Immunsuppression |
| 22 Endoxan (Cyclophosphamid) | 03 Abstoßung nach STOP der Immunsuppression |
| 23 Myfortic (Mycophenolat verestert) | 04 'recurrence' Wiederauftreten d Grundkrankheit |
| 24 Cellcept (MMF) | 05 operative Gefäß- oder Ureterprobleme |
| 25 Methotrexat | 06 Thrombose (art/ven) UNABHÄNGIG von Operation oder Abstoßung |
| 26 Mizoribine | 07 Infektion des Transplantates |
| 29 Andere Antimetaboliten | 08 Entfernung eines funktionierenden TPLs |
| 31 Cyclosporin A | 09 primär funktionslose Niere (keine Abstoßung) |
| 32 Prograf (Tacrolimus, FK506) | 10 permanente Non-funktion |
| 33 Sirolimus (Rapamycin) | 11 Technische Probleme |
| 34 Everolimus (Rapamycin Derivat, RAD) | 13 Infektion (NICHT im Transplantat) |
| 35 Advagraf | |
| 39 Andere Cyclosporine | |
| 41 ALG (Kaninchen) | |
| 42 ALG (Pferd) | |
| 43 ATG (Kaninchen) | |
| 44 ATG (Pferd) | |
| 49 Andere ALG/ATG | |
| 51 Anti Pan TMA | |
| 59 mAK gg Ly-subpopulation | |
| 81 anti OKT 3 mAK | |

Behandlungsart und Behandlungswechsel (chronologisch)

Sind die Behandlungen eines anderen Zentrums bekannt, dann bitte diese Behandlungen angeführen.
 Bei Übernahme VON einem anderen Zentrum bitte den Code 'IN', das VOR-zentrum und das Übernahmedatum angeben.

Nach jedem "IN" muß in der nächsten Zeile eine Therapie (A-C) folgen.

Bei Transfer in ein anderes Zentrum bitte den Code 'OU' das NEUE Behandlungszentrum und das Verlegungsdatum angeben.

Tabelle 1, Behandlungsart

Hämo-: HD/HF/HDF etc.

- UU= Therapie unbekannt
 A1 = HD im Spital (Zentrums - HD)
 A2 = HD im Zentrum (NICHT - Spital)
 A3 = HD zu Hause
 A4 = HF im Spital (Zentrums - HF)
 A5 = HF im Zentrum (NICHT - Spital)
 A6 = HF zu Hause
 A7 = HDF im Spital (Zentrums HDF)
 A8 = HDF im Zentrum (NICHT Spital)
 A9 = HDF zu Hause

Peritoneal-: CAPD/APD/IPD etc.

- B1 = CAPD
 B2 = CCPD/APD
 B3 = NIPD/IPD im Spital
 B4 = NIPD/IPD zu Hause
 B5 = Ascitesdrainage
 B6 = Single over night

Transplantation:

- C1 = Transplantat von einer(m) Verstorbenen
 C2 = Transplantat von einer(m) VERWANDTEN (Zwilling)
 C3 = Transplantat von einer(m) Verwandten (Eltern/Kind/Geschwister usw)
 C4 = Transplantat von LEBENDSPENDER NICHT blutsverwandt (Ehepartner)
 C5 = Transplantat von einer(m) Verstorbenen in KOMB mit anderen Organ(en)
 C6 = Transplantat von Lebendspender in KOMB mit anderem Organ(en)
 CF = Transplantatfunktion ausreichend
 CX = irreversibles Organversagen
 (Code "CX" muß von einer weiteren Behandlung gefolgt sein)
 K = Konservative Therapie VOR der terminalen NET
 KS= Lebendspende
 D = Wiedererlangung der Funktion der EIGENEN Nieren; keine weitere NET
 E = "lost to follow up": das Schicksal des Patienten kann nicht mehr weiter verfolgt werden und weiterbetreuendes Zentrum ist nicht bekannt
 MC = minimal care; zB Therapieabbruch
 XX = Patient verstorben

Sterbedaten: Sterbediagnose, Datum und Zentrum

Für die Sterbediagnose bitte die Codes der Tabelle 3 verwenden

Date last seen (DLS): Für ALLE lebenden Patienten: Therapie, Datum und Zentrum zum Datum der letzten Dialyse/Kontrolle nochmals explizit angeben.

Beispiele für einen korrekt angegebenen Therapieverlauf:

Beispiel 1:

Verlauf ist vollständig bekannt

Therapiebeginn in 01BBA, Verlegung in ein anderes Zentrum (01AEA) zur TPL und Rückübernahme nach 01BBB:

Therapie*)	Datum	Zentrum**)	
A1	01.01.1994	01BBB	HD im Zentrum 01BBB
IN	01.02.1995	01AEA	Patient kommt in das Zentrum 01AEA
C1	01.02.1995	01AEA	Transplantation einer Leichenniere in 01AEA
CF	01.02.1995	01AEA	Organ funktioniert
IN	01.03.1995	01BBB	Transfer nach 01BBB zur Weiterbetreuung
CF	01.03.1995	01BBB	Transplantatfunktion OK bei Übernahme
CF	01.01.2011	01BBB	Transplantatfunktion OK am Jahresende

Beispiel 2:

Therapieverlauf ist nur teilweise bekannt, (sollte möglichst nicht passieren)

Vorbehandlungen nicht bekannt, Übernahme aus 01AEA, Therapie in 01BBA, Verlegung zur weiteren Therapie nach 01AEA

IN	15.01.2010	01AEA	Patient wird vom Zentrum 01AEA übernommen
A1	16.01.2010	01BBB	HD im Zentrum 01BBB
OU	30.11.2010	01AEA	Verlegung zur weiteren Therapie nach 01AEA

*) Therapie-Codes: Tabelle 1, Seite 3

**) Zentrum-Codes: Tabelle 4, Seite 6

Tabelle 2, Renales Grundleiden:

00	Chronische Niereninsuffizienz unbekannter Genese	53	Primäre Oxalose
10	cGN, Glomerulonephritis, histologisch NICHT untersucht	54	Fabry'sche Erkrankung
11	Nephrotisches Syndrom mit fokal-segmentaler Sklerose FSGS (betrifft Kinder, junge Erwachsene, siehe auch 17)	59	Andere hereditäre Nephropathie (bitte spezifizieren)
12	IgA-Nephropathie (Nachweis durch Immunfluoreszenz)	60	Kongenitale Nierenhypoplasie - Typ nicht spezifiziert
13	Membranoproliferative GN-TypII, sog"dense deposit disease" (gesichert durch Immunfluoreszenz- und/oder Elmi)	61	Oligomeganephronie
14	Membranöse Nephropathie	63	Kongenitale Nierendysplasie mit oder ohne Missbildung der ableitenden Harnwege
15	Membranoproliferative GN - Typ I (gesichert durch Immunfluoreszenz-und/oder Elmi)	66	Prune Belly Syndrom (Agenesie der Bauchmuskeln)
16	Rapid progressive GN ohne systemische Krankheit (crescentic, Typ I,II,III)	70	Vaskuläre Nephropathie - Typ nicht spezifiziert
17	Fokal-segmentale Sklerose bei Erwachsenen mit nephrotSy	71	Vaskuläre Nephropathie bei mal Hypertonie (KEINE andere renale Grundkrankheit)
19	Glomerulonephritis histologisch untersucht (spezifizieren)	72	Vaskuläre Nephropathie bei Hypertonie (KEINE andere renale Grundkrankheit)
20	cIN, Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis - Ursache unbekannt	73	Vaskuläre Nephropathie bei Polyarteriitis
21	Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis bei neurogener Blase	74	Wegener'sche Granulomatose
22	Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis durch kongenitale obstruktive Uropathie mit oder ohne vesiko-ureteralem Reflux	75	Cholesterinembolien
23	Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis bei erworbener obstruktiver Uropathie (bitte spezifizieren)	76	Glomerulonephritis bei Leberzirrhose
24	Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis durch vesiko-ureteralen Reflux ohne Obstruktion	78	Kryoglobulinaemische Glomerulonephritis
25	Pyelonephritis/ Interstitielle Nephritis bei Urolithiasis	79	Vaskuläre Nephropathie - klassifiziert (bitte spezifizieren)
29	Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis auf Grund anderer Ursachen (bitte spezifizieren)	80	Diabetes mellitus Typ-1
30	Tubulointerstitielle Nephritis (nicht Pyelonephritis)	81	Diabetes mellitus Typ-2
31	Analgetika - Nephropathie	82	Myelom/Plasmozytom/Leichtkettenkrankheit
32	Durch Cisplatin ausgelöste Nephropathie	83	Amyloidose
33	Durch Cicloporin A ausgelöste Nephropathie	84	Lupus erythematodes
34	Blei - Nephropathie	85	Purpura Schönlein-Henoch
39	Durch andere Medikamente ausgelöste Nephropathie (bitte spezifizieren)	86	Goodpasture-Syndrom
40	Zystische Nierenerkrankungen - (Typ nicht spezifiziert)	87	Systemische Sklerose (Sklerodermie)
41	Zystennieren-Erwachsenenform (dominante Vererbung)	88	HUS (inkl Moschkowitz-Syndrom)
42	Zystennieren-infantile Form (rezessive Vererbung)	89	Sonstige Systemerkrankung (bitte spezifizieren)
43	Medulläre zystische Nierenerkrankung einschliesslich Nephronophthuse	90	Cortikale oder tubuläre Nekrose
49	Zystische Nierenerkrankung eines anderen Typs (bitte spezifizieren)	91	Tuberkulose
50	Familiäre Nephropathie - Typ nicht spezifiziert	92	Gicht
51	Familiäre Nephritis mit Schwerhörigkeit (Alport-Syndrom)	93	Nephrocalcinose und durch Calcium bedingte Nephropathie
52	Zystinose	94	Balkan-Nephropathie (BEN)
		95	Nierentumor
		96	Nierenverlust durch Trauma oder Operation
		99	Andere, nicht angeführte Nierenerkrankung - bitte spezifizieren

Tabelle 3, Todesursachen:

00	Todesursache unsicher, nicht geklärt	43	Toxische Hepatose (med-induziertes Leberversagen)
01	Plötzlicher Tod	44	Cirrhose - nicht viraler Genese
11	Myokardischämie und -infarkt	45	Cystische Lebererkrankung
12	Hyperkaliämie	46	Leberversagen unbekannter Ursache
13	Hämorrhagische Perikarditis	51	Patient verweigert Weiterbehandlung
14	Andere Ursachen des Herzversagens	52	Selbstmord
15	Herzstillstand unbekannter Ursache	53	Therapie aus anderen Gründen nicht fortgesetzt
16	Hypertensives Herzversagen	54	Therapieabbruch medizinisch begründet
17	Hypokaliämie	61	Urämie infolge Transplantatversagens
18	Ueberwässerung/Lungenödem	62	Pankreatitis
21	Lungenembolie	63	Knochenmarksdepression
22	Schlaganfall	64	Kachexie
23	Gastrointestinale Blutung	66	Malignom durch immunsuppressive Therapie verursacht
24	Blutung im Transplantat	67	Malignom, solide Tumoren, nicht durch immunsuppressive Therapie verursacht
25	Blutungen aus dem Gefässzugang oder dem Dialysekreislauf	68	Malignom, lymphoproliferativ, nicht durch immunsuppressive Therapie verursacht
26	Blutung aus einem rupturierten Gefässaneurysma	69	Demenz
27	Blutungen durch chirurgischen Eingriff	70	Sklerosierende (adhäsive) Peritonitis
28	Sonstige Blutungen	71	Perforation eines peptischen Geschwürs
29	Mesenterialinfarkt	72	Colonperforation
31	Pulmonale Infektion, bakteriell	73	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
32	Pulmonale Infektion, viral	81	Unfall im Rahmen der Therapie
33	Pulmonale Infektion durch Pilze oder Protozoen	82	Unfall ohne Beziehung zur Therapie
34	Andere Infektionen (ausgenommen Virushepatitis)	99	Andere Todesursache, bitte spezifizieren
35	Sepsis	100	Peritonitis bakteriell
36	Lungentuberkulose	101	Peritonitis durch Pilze
37	Andere Tuberkulosen	102	Peritonitis durch andere Faktoren (inkl.TBC/skleros./unbek.Erreger)
38	Generalisierter Virusinfekt		
39	Peritonitis außer bei PD-Patienten		
41	Virus-Hepatitis (Hepatitis B-Virus)		
42	Virus-Hepatitis durch andere Viren inkl. Hep.-C		

Tabelle 4a, ÖDTR Zentren, Stationen, Ordinationen (Stand 01-01-2010):

01	ÖSTERREICH (Zentrum unbekannt)	01BMA	Wolfsberg Lkh	13	Italien
01AAA	Graz Med.Uniklinik	01BNA	Innsbruck Tpl-Chirurgie	14	Niederlande
01AAB	Graz Uni-Kinderklinik	01BPA	Rohrbach Lkh	15	Norwegen
01AAC	Feldbach Ord.Dr.Ziak	01BQA	Judenburg Dia-Inst.Katschnig	16	Polen
01ABA	Innsbruck Med.Uniklinik	01BQB	Mödling, Wien-Sued Dialyse	17	Portugal
01ACA	Lienz Bez.Kh	01BQK	Judenburg-Knittelfeld KAV	18	Spanien
01ACB	Lienz Mr Dr.Fritzer	01BQL	Leoben LKH	19	Schweden
01ADA	Linz Elisabethinen	01BRA	Graz Dia-Inst.Gieszauf	20	Schweiz
01AEA	Wien Med.Uniklinik	01BSA	Feldbach Dia-Inst.Waller	21	Türkei
01AEB	Wien AKH cHD-I	01BTA	Salzburg Diakonissen	22	Großbritannien
01AEC	Wien AKH cHD-II	01BUA	Schladming Kh	23	Jugoslawische Republik
01AED	Wien AKH Akutdialyse	01BVA	Klagenfurt Dia-Inst.Jilly	24	Syrien
01AEF	Wien AKH Plasmapherese	01BWA	Graz Dia-Inst.Winkler	25	Luxemburg
01AFA	Wien Wilhelminen-Spital	01BXA	Spittal/Drau Kh	26	Bulgarien
01AHA	Klagenfurt Lkh	01BYA	Rottenmann Lkh	27	Island
01AHB	St.Veit Ord.Dr.Elbl	01CAA	Freistadt Lkh	28	Rumänien
01AHC	Feldkirchen, Ord.Dr.Markowitsch	01CBA	Graz Kh-Bh.Brueder	29	Zypern
01AHD	Klagenfurt LKH, Kinder u Jug.	01CCA	Baden Thermenklinikum	30	Tunesien
01AHE	St.Veit, Ord.Dr.Spendier-Schnattler	01CDA	Wien-Smz-Ost Donauespital	31	Ägypten
01AJA	Linz Akh	01CEA	Zams DTZ	32	Libyen
01ALA	Wien Hanusch-Kh	01CFA	St.Johann i Tirol Bezirks-KH	33	Malta
01AMA	Wien Kaiser-Franz-Josef-KH	01CHA	Thiersee	34	Marokko
01ANA	Amstetten Mostviertelklinikum	01CJA	Schwaz/Tirol DTZ	35	Libanon
01APA	Bruck/Mur Lkh	01CKA	Innsbruck DTZ	36	Algerien
01APB	Bruck/Mur, Ord.Dr.Gruber	01CLA	Reutte Kh	37	Slowakei
01AQA	Salzburg Lkh	01CMA	Schwarzach/Pongau	38	Estland
01AQB	St Veit i Pongau	01CNA	Bad-Ischl (Huspek)	39	Lettland
01ARA	Feldkirch Lkh	01COA	Ried/Innkreis	40	Litauen
01ASA	St.Poelten Zentralklinikum	01CPA	Buers (Vbg)	41	Belarus
01ATA	Wien Uni-Kinderklinik	01CQA	Oberpullendorf	42	Moldawien
01AUA	Wien Rudolfstiftung	01CRA	Innsbruck Uni-Kinderklinik	43	Ukraine
01AVA	Horn Waldviertelklinikum	01CSA	Bregenz	44	Russland
01AWA	Oberwart Lkh	01CTA	Wien, TPL-Chirurgie	45	Albanien
01AXA	Zell/See AoeKh	01CUA	Wien Bh.Brüder	46	Bosnien-Herzegowina
01AYA	Villach Lkh	01CVA	Vöcklabruck LKH	47	Kroatien
01AZA	Eisenstadt Kh BhBrueder	01CWA	Wagna LKH	48	Slowenien
01BAA	Steyr Lkh	01CXA	Wiener Dialysezentrum	49	Mazedonien
01BBA	Mistelbach Weinviertelklinikum			50	San Marino
01BCA	Wiener Neustadt AoeKh			51	Liechtenstein
01BCB	Wr.Neustadt Ord.Dr.Neugebauer	02	Belgien	52	Gaza
01BCC	Ternitz Ord.Dr.Oliver Paul	03	Tschechische Republik	53	WestBank
01BDA	Wien Lainz	04	Dänemark	54	Andorra
01BEA	Wels, Klinikum Kreuzschwestern	05	Finnland		
01BFA	Schaerding Lkh	06	Frankreich	88	Ausland unbekannt
01BGA	Bad Ischl Lkh	07	Deutschland	99	Anderes Land (bitte angeben)
01BHA	Braunau/Inn AoeKh	09	Griechenland		
01BJA	Kufstein Bez.Kh	10	Ungarn		
01BKA	Salzburg Dia-Amb-Maxglan	11	Irland		
01BLA	Bad Hofgastein	12	Israel		

Tabelle 5, Geburtsland, Nationalität und Wohnland:

AT Österreich	DK Dänemark	LY Libya	WS Samoa
CH Schweiz	DJ Djibouti	LI Liechtenstein	SM San Marino
DE Deutschland	DM Dominica	LT Litauen	ST Sao Tome and Principe
HU Ungarn	DO Dominican Republic	LU Luxembourg	SA Saudi Arabien
NL Niederlande	TP East Timor	MO Macau	SN Senegal
RS Serbische Republik	EC Ecuador	MK Mazedonien	SC Seychelles
	EG Egypt	MG Madagascar	SL Sierra Leone
	SV El Salvador	MW Malawi	SG Singapur
AT Austria	GQ Equatorial Guinea	MY Malaysia	SK Slovak Republic
AL Albanien	ER Eritrea	MV Maldives	SI Slovenien
DZ Algerien	EE Estonia	ML Mali	SB Solomon Islands
AS American Samoa	ET Ethiopia	MT Malta	SO Somalia
AD Andorra	FK Falkland Islds (Malvinas)	MH Marshall Islands	ZA South Africa
AO Angola	FO Faroe Islands	MQ Martinique	GS S. Georgia and S. Sandwich
AI Anguilla	FJ Fiji	MR Mauritania	ES Spanien
AQ Antarctica	FI Finnland	MU Mauritius	LK Sri Lanka
AG Antigua and Barbuda	FR Frankreich	YT Mayotte	SH St. Helena
AR Argentinien	FX France, Metropolitan	MX Mexico	PM St. Pierre and Miquelon
AM Armenien	GF French Guiana	FM Micronesia	SD Sudan
AW Aruba	PF French Polynesia	MD Moldova, Moldawien	SR Suriname
AU Australien	TF French South Territories	MC Monaco	SJ Svalbard and Jan Mayen Islands
AF Afghanistan	GA Gabon	MN Mongolia	SZ Swaziland
AZ Azerbaijan	GM Gambia	MS Montserrat	SE Schweden
BS Bahamas	GE Georgia	MA Morocco	CH Schweiz
BH Bahrain	DE Germany, Deutschland	MZ Mozambique	SY Syrien
BD Bangladesh	GH Ghana	MM Myanmar	TW Taiwan
BB Barbados	GI Gibraltar	NA Namibia	TJ Tadjikistan
BY Belarus	GR Griechenland	NR Nauru	TZ Tanzania
BE Belgien	GL Grönland	NP Nepal	TH Thailand
BZ Belize	GD Grenada	NL Niederlande	TG Togo
BJ Benin	GP Guadeloupe	AN Netherlands Antilles	TK Tokelau
BM Bermuda	GU Guam	NC New Caledonia	TO Tonga
BT Bhutan	GT Guatemala	NZ New Zealand, Neuseeland	TT Trinidad and Tobago
BO Bolivien	GN Guinea	NI Nicaragua	TN Tunesien
BA Bosnien und Herzegovina	GW Guinea-Bissau	NE Niger	TR Türkei
BW Botswana	GY Guyana	NG Nigeria	TM Turkmenistan
BV Bouvet Island	HT Haiti	NU Niue	TC Turks and Caicos Islands
BR Brasilien	HM Heard and McDonald Isld	NF Norfolk Island	TV Tuvalu
IO Brit Indian Ocean Territory	HN Honduras	MP Northern Mariana Islands	UG Uganda
BN Brunei Darussalam	HK Hong Kong	NO Norwegen	UA Ukraine
BG Bulgarien	HU Hungary, Ungarn	AT Österreich	AE United Arab Emirates
BF Burkina Faso	IS Island	OM Oman	UK United Kingdom, England
BI Burundi	IN Indien	PK Pakistan	US USA
KH Kambodscha	ID Indonesien	PW Palau	UM US Minor Outlying Islands
CM Cameroon	IR Iran	PA Panama	UY Uruguay
CA Canada	IQ Iraq	PG Papua New Guinea	UZ Uzbekistan
CV Cape Verde	IE Irland	PY Paraguay	VU Vanuatu
KY Cayman Islands	IL Israel	PE Peru	VA Vatikan Staat (Hi.Stuhl)
CF Central African Republic	IT Italien	PH Philippines	VE Venezuela
TD Chad	JM Jamaica	PN Pitcairn	VN Viet Nam
CL Chile	JP Japan	PL Polen	VG Virgin Islands (British)
CN China	JO Jordan	PT Portugal	VI Virgin Islands (US)
CX Christmas Island	KZ Kazakhstan	PR Puerto Rico	WF Wallis and Futuna Islands
CC Cocos (Keeling Islands)	KE Kenya	QA Qatar	EH Western Sahara
CO Colombia	KI Kiribati	RE Reunion	YE Yemen
KM Comoros	KP Korea (North)	RO Romania, Rumänien	YU Alt: Yugoslavia, Serbien
CG Congo	KR Korea (South)	RS Republic of Serbia	ZR Zaire
CK Cook Islands	KW Kuwait	RU Russian Federation	ZM Zambia
CR Costa Rica	KG Kyrgyzstan	RW Ruanda	ZW Zimbabwe
CI Cote D'Ivoire (Ivory Coast)	LA Laos	KN Saint Kitts and Nevis	
HR Croatia (Hrvatska)	LV Latvia, Litauen	LC Saint Lucia	
CU Cuba	LB Lebanon	VC Saint Vincent and The Grenadin	
CY Cyprus	LS Lesotho		
CZ Czech Republic	LR Liberia		