

PRÄDIKTOREN FÜR MORBIDITÄT UND MORTALITÄT BEI PRÄDIALYSE-PATIENTEN: EINE RETROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIE

EINLEITUNG

Das Kanadische Organersatz-Register hat berichtet, dass das Auftreten von terminalen Nierenerkrankungen um ungefähr 10 % pro Jahr von 1980 bis 1994 zugenommen hat, was hauptsächlich die demographischen Veränderungen einer alternden kanadischen Bevölkerung widerspiegelt. Präodialyse-Patienten (gemeint sind hier Patienten, die noch keine Dialysebehandlung begonnen haben) stellen auch ein großes Segment der wachsenden Population von Patienten mit Nierenversagen dar. Unter Verwendung von Daten aus der Second National Health Nutrition Examination Survey schätzten Strauss et al., dass die Zahl der Präodialyse-Population in 1990 ungefähr bei 700.000 Personen lag. Die National Institutes of Health haben vorgeschlagen, dass Patienten mit chronischem Nierenversagen an ein multidisziplinäres Team für Präodialyse-Management überwiesen werden sollten, um die Patientenmorbidity so gering wie möglich zu halten und einen glatten Übergang zur Dialysebehandlung sicherzustellen. Einige Studien haben berichtet, dass eine rechtzeitige Überweisung an ein Präodialyse-Programm das Risiko verringern kann.

Patienten, die an ein multidisziplinäres Präodialyse-Team überwiesen wurden, befinden sich in einem besseren Ernährungszustand, weisen bessere Stoffwechselprofile auf, benötigen zum Zeitpunkt des Dialysebeginns im Vergleich zu Patienten mit Standardbehandlung weniger häufig einen zentralvenösen Katheter und benötigen seltener dringliche Dialysestarts und weniger Krankenhausbehandlungstage. Trotz der wachsenden Zahl von Präodialyse-Programmen bleibt die Patientenmorbidity und -mortality übermäßig hoch. Spezifische vorhandene Risikofaktoren, die zur Zeit des Dialysebeginns identifiziert wurden, können eine er-

höhte Patientenmorbidity und -mortality vorhersagen. Zu diesen Risikofaktoren zählen ein fortgeschrittenes Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypalbuminämie. Leider ist die prognostische Bedeutung ähnlicher Variablen unter den Präodialyse-Patienten weniger klar. Das Ziel der vorliegenden Studie war, zugrunde liegende demographische, klinische und biochemische Merkmale herauszustellen, die eine Krankenhausbehandlung in einer retrospektiven Kohorte von Präodialyse-Patienten vorhersagen. Bei der Erkennung von Präodialyse-Risikofaktoren wird ein Schwerpunkt auf die beschränkten Ressourcen im Gesundheitswesen bei Hochrisikopatienten gelegt und auf eine Behebung von veränderbaren Risikofaktoren hingewirkt werden.

PATIENTEN UND METHODEN

Patientenselektion

Die Studienkohorte wurde aus allen ambulanten Patienten, die vom 1. Januar 1990 bis 1. Juli 1997 an die nephrologische Abteilung des Kingston General Hospital, Ontario (Kanada) überwiesen wurden, ausgewählt. Das Kingston General Hospital ist das einzige Zentrum im südöstlichen Ontariogebiet, das Präodialyse- und Dialysebehandlung anbietet; es dient einer Population von ungefähr 450.000 Personen. Die Überweisungsmuster sind daher sehr zentralisiert und das Patienten-Follow-up ist beachtlich vollständig. Die Patienten-Einschlusskriterien waren Alter >16 Jahre, Diagnose eines chronischen irreversiblen Nierenversagens und mindestens einmal Behandlung in einer Präodialyse-Klinik. Die Diagnose des chronischen Nierenversagens und die Entscheidung, die Patientenbetreuung an die Präodialyse-Klinik zu übertragen, erforderten keinen vordefi-

nierten Kreatininspiegel. Die Aufnahme in der Prädialyse-Klinik setzte voraus, dass – nach Meinung des Nephrologen – die Lebenserwartung und Lebensqualität des Patienten von einer in der Zukunft beginnenden Dialysetherapie profitieren würden.

Die Prädialyse-Klinik ist mit einem multidisziplinären Team besetzt, einschließlich Nephrologen, Prädialyse-Pflegekräfte, Diätspezialisten und Sozialarbeitern. Zu den Bestandteilen des Prädialyse-Programms zählen Bemühungen, die Progression des Nierenversagens durch Kontrolle von Hypertonie und Hyperglykämie hinauszuzögern, Patientenschulung hinsichtlich des chronischen Nierenversagens, der Dialysemodalitäten und der diätbezogenen Interventionen, Behebung von Stoffwechselstörungen, Legen eines permanenten Dialysezugangs und der rechtzeitige Beginn der ambulant durchgeführten Dialyse. In diesem Zentrum ist keine stationäre Aufnahme zum Beginn der Dialyse erforderlich; dies würde daher angesichts der Ziele der Prädialyse-Klinik und dieses Studienprotokolls als ein Versagen angesehen werden. Die Patienten dürfen ihre Dialysemodalität selbst nach ihrer persönlichen Vorliebe auswählen, sofern dem von medizinischer Seite nichts entgegensteht. Insgesamt wurden 362 Prädialyse-Patienten ausgewählt.

Unabhängige Variablen

Demographische, klinische und biochemische Baseline-Daten wurden zum Zeitpunkt der ersten Untersuchungen durch den Nephrologen aufgezeichnet und später aus Krankenhausaufzeichnungen entnommen. Die demographischen Angaben umfassten das Datum der ersten Überweisung an den Nephrologen, das Geburtsdatum des Patienten und das Geschlecht. Zu den klinischen Baseline-Merkmalen gehörten eine Diabetes-Vorgeschichte (ja/nein), Art des Diabetes (nicht-diabetisch, Typ I, Typ II), systolischer und diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Druck, Zahl der verschriebenen antihypertensiven Medikamente, Behandlung mit ACE-Hemmern (ja/nein), früherer Myokardinfarkt (ja/nein), kongestives Herzversagen (ja/nein), Angina (ja/nein), Schlaganfall (ja/nein) und periphere Gefäßerkrankung (ja/nein). Bei Patienten mit unterschiedlichen Blutdruckwerten (stehend versus liegend) wurde der höhere Wert herangezogen. Kongestives Herzversagen wurde definiert als jedes frühere oder derzeitige Auf-

treten von Dyspnoe, Orthopnoe oder paroxysmale nächtliche Dyspnoe, deren Ursache kardialer Natur und nicht allein auf das Nierenversagen oder die Volumenexpansion zurückzuführen war. Es war keine EKG-Dokumentation der systolischen Dysfunktion erforderlich. Die Angina wurde definiert als jedwedes frühere oder derzeitige Auftreten von typischen Brustschmerzen (mit oder ohne Bedarf einer Angina-Behandlung) oder jede frühere Angioplastie der Koronararterien oder eine durchgeführte Bypass-Operation. Ein Schlaganfall wurde klinisch definiert und erforderte keine röntgenologische Bestätigung. Die periphere Gefäßerkrankung wurde entweder als typische Beinschmerzen bei Beanspruchung oder als Gefäßangioplastie oder Bypass-Operation in der Vorgeschichte definiert. Zu den biochemischen Baseline-Daten zählten der Hämoglobin-Serumspiegel und der Kreatininspiegel, aufgezeichnet zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung durch den Nephrologen, und die Baseline-Serumalbuminspiegel, aufgezeichnet zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung oder des ersten Besuches in der Prädialyse-Klinik.

Abhängige Variablen

Das primäre Ergebnis war die erste nicht-elektive Krankenhausbehandlung, die nach dem Datum der ersten Untersuchung durch den Nephrologen stattfand. Das Einweisungsdatum und die Hauptdiagnose für diese erste nichtelektive Krankenhausbehandlung wurden aus medizinischen Berichten und Computer-Datenbanken aller Krankenhäuser in Südost-Ontario identifiziert. Eine Einweisung ins Krankenhaus zwecks dringendem und unerwartetem Beginn der Dialyse wurde als ein Endpunkt angesehen. Eine Krankenseinweisung zu röntgenologischen Untersuchungen und kleineren operativen Eingriffen (wie Legen von Hämodialyse-Fisteln und Peritonealdialyse-Kathetern) wurde als elektiv betrachtet und nicht als primärer Endpunkt notiert. Kardiovaskuläre Ursachen für eine Krankenhausbehandlung umfassten Myokardinfarkt, instabile Angina, Arrhythmie, kongestives Herzversagen und Schlaganfall. Als sekundäre Endpunkte wurden die folgenden Ereignisse angesehen: Krankenhausbehandlung lediglich aufgrund von kardiovaskulären Problemen, Tod vor Dialysebeginn, Dialysebeginn als stationärer Patient und Dialysebeginn mit Notwendigkeit eines venösen

Katheters. Die Vitalparameter aller Patienten zum Zeitpunkt des Studienabschlusses wurden durch Überprüfung der Krankenhausdaten und der Krankenakten bestätigt. Das Todesdatum erhielten wir über die Krankenhausdaten und die Krankenakten der ambulanten Patienten.

Statistische Analyse

Das Datum der ersten Untersuchung durch den Nephrologen – und weniger das Datum des ersten Prä dialyse-Klinikbesuches – wurde als Zeitpunkt des Studienbeginns gewählt, um den Vorlaufzeit-Bias so gering wie möglich zu halten. Überlebensschätzungen für die primären und sekundären Endpunkte erfolgten mit der Produktgrenzen-Methode von Kaplan und Meier. In diesem Kontext bezieht sich das „Überleben“ auf ein versagensfreies Überleben, wobei mit Versagen die Termine aller Krankenhausbehandlungen (ohne Berücksichtigung der Ursachen) gemeint sind sowie Krankenhausaufenthalte wegen nicht-kardiovaskulären Ursachen, Krankenhausaufenthalte wegen rein kardiovaskulären Ursachen und Tod. Statistisch signifikante Beziehungen zwischen erklärenden Baseline-Variablen und primärem Ergebnis wurden mit dem Log-rank-Test identifiziert ($p < 0,05$). Um Überlebensschätzungen machen zu können, wurden kontinuierliche Variablen kategorisiert, in dem *a priori* ausgewählte, klinische relevante Cut-points verwendet wurden: Alter ≤ 65 Jahre oder > 65 Jahre; systolischer Blutdruck ≤ 140 mmHg oder > 140 mmHg; diastolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg oder > 90 mmHg; mittlerer arterieller Druck ≤ 100 mmHg oder > 100 mmHg; Hämoglobin $\leq 9,5$ g/dl oder $> 9,5$ g/dl; Albumin $\leq 3,5$ g/dl oder $> 3,5$ g/dl und Serumkreatinin ≤ 300 $\mu\text{mol/l}$ oder > 300 $\mu\text{mol/l}$. Als Ereignisse festgehalten wurden der Beginn der Dialyse, der Umzug des Patienten oder der Verlust für das Follow-up sowie der Abschluss der Studie. Es wurden Scheinvariablen erzeugt im Falle von kategorial unabhängigen Variablen mit mehr als einem Stratum. Statistisch signifikante Beziehungen zwischen erklärenden Baseline-Variablen und primärem Ergebnis wurden mit univariaten und multivariaten Cox-proportionalen Zufallsmodellen identifiziert. Alter, Blutdruck, Hämoglobin und Albuminspiegel wurden als kontinuierliche Variablen in den Cox-Modellen behandelt. Alle erklärenden Variablen wurden gleichzeitig in die multivariate Analyse eingeschlossen. Unab-

hängige Prädiktoren wurden durch einen Rückwärts-Selektionsprozess mit der Methode der größten Wahrscheinlichkeit identifiziert ($p < 0,05$). Wo eine multivariate Analyse eine Scheinvariable als einen unabhängigen Prädiktor für das Ergebnis auswählte, wurden alle Scheinvariablen für diesen Prädiktor in das letztendliche Modell mit aufgenommen. Der Serumkreatininspiegel zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Kreatinin ≤ 300 $\mu\text{mol/l}$ oder > 300 $\mu\text{mol/l}$) wurde in die letztendlichen multivariaten Modelle mit aufgenommen, um für Baseline-Nierenfunktion anzupassen. Verknüpfungen erfolgten mit der Breslow-Methode.

Parameterschätzungen, P-Werte, Risiko-Verhältnisse und die korrespondierenden 95%-Konfidenzintervalle wurden errechnet. Das letztendliche multivariate Modell wurde auf mögliche Interaktionen und Einhaltung der linearen Annahmen des Cox-Modells überprüft. Einfache Vergleiche zwischen erklärenden Variablen entsprechend der Baseline-Nierenfunktion (Kreatinin ≤ 300 $\mu\text{mol/l}$ oder > 300 $\mu\text{mol/l}$) erfolgten mittels χ^2 -Analyse. Statistische Analysen wurden mit dem statistischen Software-Programm SAS für Personal Computer durchgeführt.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission für Forschung des Queens Universitätskrankenhauses für Gesundheitswissenschaften und des angeschlossenen Lehrkrankenhauses gebilligt. Durch diese retrospektive Studie wurde die Betreuung der Patienten nicht beeinflusst. Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Vertraulichkeit der Patientendaten wurden beachtet.

ERGEBNISSE

Die Baseline-Charakteristika der Prä dialyse-Kohorte sind in Tabelle 1 dargestellt. Über 50% der Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Überweisung über 65 Jahre alt. Eine Diabetes-Erkrankung wurde bei 43% der Prä dialyse-Patienten diagnostiziert. Über 75% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung einen systolischen Blutdruck über 140 mmHg auf, wobei in über 25% der Patienten ein diastolischer Druck über 90 mmHg vorlag. 46% der Patienten wiesen eine Vorgeschichte mit irgendeiner Art von kardiovaskulärer Erkrankung auf. Eine Vorgeschichte eines Myokardinfarktes, eines kongestiven Herzversagens, einer Angina, eines Schlaganfalles bzw. einer peripheren Gefäßerkrankung

	Häufigkeit insgesamt (%) n = 362	Kreatinin ≤300 (%) n = 198	Kreatinin >300 (%) n = 164
Altersgruppe*			
≤65 Jahre	48.3	30.6	17.7
>65 Jahre	51.7	24.1	27.6
Geschlecht			
männlich	61.0	33.4	27.6
weiblich	39.0	21.3	17.7
Diabetes*	43.1	26.5	16.6
Diabetes-Typ*			
Typ I	24.9	16.3	8.6
Typ II	18.2	9.9	8.3
Systolischer Blutdruck			
≤140 mmHg	22.9	13.2	9.7
>140 mmHg	77.0	41.4	35.6
Diastolischer Blutdruck			
≤90 mmHg	72.9	39.2	33.7
>90 mmHg	27.1	15.5	11.6
Mittlerer arterieller Druck			
≤100 mmHg	22.7	11.9	10.8
>100 mmHg	77.3	42.8	34.5
Anzahl der blutdruck- senkenden Medikamente			
0	17.7	9.9	7.7
1	32.9	19.3	13.5
2	29.6	14.9	14.6
3	15.7	8.8	6.9
4	3.9	1.7	2.2
5	0.3	0.0	0.3
Gabe von ACE-Hemmern*	27.6	18.0	9.6
Ursache des Nierenversagens			
Diabetes	37.6	23.5	14.1
Nephrosklerose	23.8	11.9	11.9
Nierenarterienstenose	9.4	4.1	5.3
Andere	29.3	15.2	14.1
Myokardinfarkt	10.5	5.5	5.0
Kongestives Herzversagen*	15.2	5.8	9.4
Angina	25.4	12.2	13.3
Schlaganfall	11.1	5.8	5.3
Periphere Gefäßerkrankung	14.1	7.7	6.4
Hämoglobin*			
≤9,5 g/dl	16.3	4.7	11.6
>9,5 g/dl	83.7	50.0	33.7
Albumin			
≤3,5 g/dl	45.8	25.6	20.2
>3,5 g/dl	54.1	29.3	24.8

*P < 0.05

TABELLE 1:

Häufigkeitsverteilung der erklärenden Variablen in einer Kohorte von Prädialyse-Patienten und Vergleich der erklärenden Variablen zwischen niedrigen und hohen Baseline-Kreatininspiegeln mittels Chi-Quadrat-Analyse

TABELLE 2:
Mittlere krankenhaushausfreie Überlebensschätzungen in einer retrospektiven Kohorte von Prädialyse-Patienten

	Mittlere Überlebensschätzung (Monate)	P-Wert
Altersgruppe		
≤65 Jahre	31.5	
<65 Jahre	11.5	0.0001
Geschlecht		
männlich / weiblich	23.4 / 16.4	0.1154
Diabetes		
Ja / Nein	21.5 / 17.9	0.2076
Diabetes-Typ		
Nicht diabetisch	21.5	
Typ I	17.8	
Typ II	20.5	0.5624
Ursache des Nierenversagens		
Diabetes	18.4	
Nephrosklerose	11.6	
Nierenarterienstenose	11.2	
Andere	37.4	0.0005
Systolischer Blutdruck		
≤140 mmHg	30.5	
>140 mmHg	15.8	0.0443
Diastolischer Blutdruck		
≤90 mmHg	16.9	
>90 mmHg	28.6	0.0656
Mittlerer arterieller Druck		
≤100 mmHg	24.2	
>100 mmHg	17.9	0.5421
Anzahl der blutdrucksenkenden Medikamente		
0	33.3	
1	21.5	
2	17.8	
3	16.4	
4	6.6	
5	13.5	0.3445
Gabe von ACE-Hemmern		
Ja / Nein	20.5 / 17.6	0.9337
Myokardinfarkt		
Ja	21.5	
Nein	6.4	0.0005
Kongestives Herzversagen		
Ja	22.7	
Nein	3.9	0.0001
Angina		
Ja	26.7	
Nein	6.8	0.0001
Schlaganfall		
Ja	20.6	
Nein	14.2	0.1910
Periphere Gefäßerkrankung		
Ja	22.6	
Nein	8.5	0.0008
Hämoglobin		
≤9,5 g/dl	13.3	
>9,5 g/dl	21.5	0.0593
Albumin		
≤3,5 g/dl	14.8	
>3,5 g/dl	24.2	0.1060
Kreatinin		
≤300	23.9	
>300	11.2	0.0006

	Risiko- verhältnis	Unteres 95% CI	Oberes 95% CI	Parameter- Schätzung	P-Wert
Alter (Jahr)	1.026	1.016	1.037	0.0261	0.0001
Geschlecht (weiblich)	1.250	0.946	1.653	0.2234	0.1165
Diabetes	1.193	0.906	1.572	0.1769	0.2086
Typ I	1.076	0.790	1.466	0.0731	0.6429
Typ II	1.160	0.811	1.660	0.1488	0.4155
Ursache des Nierenversagens					
Diabetes	1.1.09	0.838	1.469	0.1037	0.4688
Nephrosklerose	1.413	1.033	1.933	0.3459	0.0303
Nierenarterienstenose	1.587	1.036	2.430	0.4617	0.0338
Systolischer Blutdruck (mmHg)	1.005	1.000	1.010	0.0050	0.0619
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	0.992	0.981	1.003	-0.0081	0.1388
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	1.001	0.992	1.010	0.0010	0.8246
Anzahl der verschriebenen blutdrucksenkenden Medikamente	1.149	1.019	1.296	0.1389	0.0237
Gabe von ACE-Hemmern	1.013	0.751	1.366	0.0127	0.9337
Myokardinfarkt	1.979	1.339	2.926	0.6827	0.0006
Kongestives Herzversagen	2.299	1.616	3.270	0.8324	0.0001
Angina	2.289	1.695	3.091	0.8281	0.0001
Schlaganfall	1.327	0.867	2.032	0.2831	0.1928
Periphere Gefäßerkrankung	1.841	1.282	2.644	0.6104	0.0010
Hämoglobin (g/dl)	0.986	0.979	0.992	-0.0145	0.0001
Albumin (g/dl)	0.982	0.960	1.004	-0.0186	0.1005
Kreatinin (>300 µmol/l)	1.636	1.233	2.171	0.4922	0.0007

CI = Konfidenzintervall

wurde bei 10,5, 15,2, 25,4, 11,1 bzw. 14,1 % der Patienten ersichtlich. Bei über 45% der Patienten ergab sich ein Baseline-Albuminspiegel unter 3,5 g/dl. Ein Hämoglobinwert unter 9,5 g/dl wurde bei 16,3% der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung berichtet.

Vergleiche zwischen erklärenden Variablen entsprechend dem Baseline-Kreatininspiegel sind in Tabelle 1 dargestellt. Patienten mit weniger fortgeschrittener Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung waren jünger, erhielten häufiger ACE-Hemmer und zeigten höhere mittlere Baseline-Hämoglobinwerte. Ein Diabetes wurde häufiger bei Patienten mit weniger fortgeschrittener Baseline-Niereninsuffizienz berichtet, während eine Vorgeschichte eines kongestiven Herzversagens häufiger unter Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung identifiziert wurde. Die Serumalbuminspiegel waren in den zwei Gruppen ähnlich.

Von den insgesamt 365 Prädialyse-Patienten wurden 201 Personen (55,5%) von der Dialyse abhängig. 208 Patienten benötigten eine Krankenhausbehandlung am oder vor dem Tag des Dialysebeginns. 37 Patienten verstarben vor Beginn der Dialyse. Vier Patienten gingen uns für das Follow-up vor Beginn der Dialyse wegen Umzug verloren. Unter den 201 Patienten, die mit der Dialyse begannen, erhielten 91 Patienten (45,3%)

ihre erste Dialyse im Krankenhaus, während bei 68 Patienten (33,8%) ein zentralvenöser Katheter gelegt werden musste. In der Gruppe der Patienten, die mit der Dialyse begannen, wurden 25% innerhalb von 4 Monaten vor Beginn der Dialyse überwiesen.

164 Patienten (45,3%) wiesen bereits ein Baseline-Kreatinin von über 300 µmol/l zum Zeitpunkt der ersten Überweisung auf. 32,8% der Patienten mit einem Kreatinin unter 300 µmol/l bei der ersten Untersuchung war vom Hausarzt ein ACE-Hemmer verordnet worden. Bei den diabetischen Patienten mit einem Baseline-Kreatininspiegel unter 300 µmol/l erhielten 43,8% bereits einen ACE-Hemmer vor der ersten nephrologischen Untersuchung.

Das primäre Ergebnis war die erste nicht-elektive Krankenseinweisung vor Beginn der Dialyse. Krankenhausbehandlungsfreie „Überlebens“-Schätzungen werden in Tabelle 2 dargestellt. Das gesamte mittlere krankenhaushausfreie Überleben betrug für die Gesamtkohorte 18,9 Monate. Patienten mit einem Baseline-Kreatinin über 300 µmol/l bei der ersten Untersuchung hatten ein kürzeres krankenhaushausfreies mittleres Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem Baseline-Kreatinin unter 300 µmol/l (11,2 vs. 23,9 Monate, $p=0,0006$). Prädialyse-Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Untersu-

TABELLE 3:

Univariate Analyse zur Identifizierung der Prädiktoren für Krankenhausaufenthalte in einer Kohorte von Prädialyse-Patienten

chung über 65 Jahre alt waren, zeigten ein kürzeres versagensfreies mittleres Überleben im Vergleich zu Personen unter 65 Jahre (11,5 vs. 31,1 Monate, $p=0,0001$). Patienten mit einem systolischen Baseline-Blutdruck über 140 mmHg zeigten ein mittleres Überleben von nur 15,8 Monaten verglichen mit einem mittleren Überleben von 30,5 Monaten für diejenigen Patienten mit einem niedrigeren systolischen Baseline-Blutdruck ($p=0,0443$). Eine positive Vorgeschichte eines Myokardinfarktes, eines kongestiven Herzversagens, einer Angina oder einer peripheren Gefäßerkrankung war ebenso mit statistisch signifikant geringeren mittleren krankenhausesfreien Überlebensschätzungen assoziiert. Die krankenhausesfreien Überlebensschätzungen waren besser bei Präodialyse-Patienten, deren Niereninsuffizienz sich auf andere Ursachen als diabetische Nephropathie, Nephrosklerose oder Nierenarterienstenose zurückführen ließ. Patienten mit niedrigen Baseline-Hämoglobin- und -Albuminspiegeln wiesen kürzere mittlere Überlebensschätzungen auf im Vergleich zu Personen mit höheren Baseline-Werten.

Die Beziehung zwischen unabhängigen erklärenden Variablen und dem primären Ergebnis, dem ersten nichtelektiven Krankenhausaufenthalt, wurde mittels univariatem und multivariatem Cox-proportionalen Zufallsmodell überprüft. Die univariate Analyse identifizierte als signifikante Prädiktoren für Krankenhausaufenthalte (alle Ursachen) ein fortgeschrittenes Alter, die Zahl der verordneten blutdrucksenkenden Medikamente, Vorgeschichte mit Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen, Angina, peripherer Gefäßerkrankung, Niereninsuffizienz infolge Nephrosklerose und Nierenarterienstenose, eine niedrigere Baseline-Hämoglobinkonzentration und ein Baseline-Kreatinin über 300 $\mu\text{mol/l}$ (Tabelle 3). Geschlecht, Diabetes, diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Druck, früherer Schlaganfall und Baseline-Albuminspiegel konnten die Krankenhausaufenthalte nicht vorhersagen. Die multivariate Analyse wies fortgeschrittenes Alter, Vorgeschichte mit Myokardinfarkt, Angina, peripherer Gefäßerkrankung und niedrigere Baseline-Hämoglobinspiegel als unabhängige Prädiktoren der Präodialyse-Krankenhausaufenthalte aus. Überraschenderweise war der Baseline-Serumkreatininspiegel kein unabhängiger Prädiktor für eine Krankenhausbehandlung. Der Serumkreatininspiegel wurde daher in ein multivariates Modell eingebracht, um für Baseline-Nieren-

funktion anzupassen. Nach Anpassung für Baseline-Nierenfunktion war die Vorgeschichte eines Myokardinfarktes kein statistisch signifikanter unabhängiger Prädiktor für Krankenhausaufenthalt mehr (Tabelle 4). Das letztendliche multivariate Modell wurde auf eine mögliche Wechselwirkung zwischen unabhängigen erklärenden Variablen sowie auf das Befolgen von Modellannahmen geprüft. Es wurden keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen unabhängigen Variablen im letztendlichen multivariaten Modell gefunden.

Weitere Analysen wurden durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren eines ersten nichtelektiven Krankenhausaufenthaltes aufgrund nicht-kardiovaskulärer Ursachen zu identifizieren. 138 Einweisungen erfolgten aus nicht-kardiovaskulären Gründen. Zu den nicht-kardiovaskulären Gründen für einen Krankenhausaufenthalt zählten Infektionen (8,4%), gastrointestinale Ursachen (6,4%), bis dahin nicht erkannte Krebserkrankungen (4,5%), Beginn der Dialyse (22,3%) und verschiedene andere Ursachen (23,8%). Als Prädiktoren für nicht-kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte identifizierte die univariate Analyse die folgenden Faktoren: fortgeschrittenes Alter (RR 1,016, CI 1,004-1,028), Baseline-Hämoglobinspiegel (RR 0,982, CI 0,974-0,990), Baseline-Albuminspiegel (RR 0,965, CI 0,939-0,990) sowie ein anfängliches Serumkreatinin über 300 $\mu\text{mol/l}$ (RR 1,791, CI 1,261-2,544). Es hat uns nicht überrascht, dass eine positive Vorgeschichte von kardiovaskulären Störungen eine Krankenhausbehandlung aufgrund nicht-kardiovaskulärer Ursachen nicht vorhersagen konnte. Die multivariate Analyse identifizierte die Niereninsuffizienz infolge Nephrosklerose (RR 1,640, CI 1,003-2,682), einen niedrigeren Baseline-Hämoglobinspiegel (RR 0,987, CI 0,978-0,996) und einen niedrigeren Baseline-Albuminspiegel (RR 0,957, CI 0,930-0,986) – nicht jedoch die Baseline-Nierenfunktion – als unabhängige Prädiktoren für nicht kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte.

Die Prädiktoren der Krankenhausaufenthalte aufgrund rein kardiovaskulärer Ursachen wurden mit der univariaten und multivariaten Analyse untersucht. Ungefähr ein Drittel der Krankenseinweisungen (70 Patienten) erfolgte aufgrund von kardiovaskulären Ursachen. Die univariate Analyse identifizierte die nachstehenden Faktoren als unabhängige Prädiktoren von Krankenhausaufenthalt infolge kardiovaskulärer Ursachen: fortgeschrittenes Alter (RR 1,035, CI

	Risiko- verhältnis	Unteres 95% CI	Oberes 95% CI	Parameter- Schätzung	P-Wert
Alter (Jahr)	1.017	1.006	1.027	0.0166	0.0019
Periphere Gefäßerkrankung	1.545	1.054	2.266	0.4353	0.0257
Angina	1.893	1.371	2.613	0.6381	0.0001
Hämoglobin (g/dl)	0.987	0.944	0.979	-0.0134	0.0004

CI = Konfidenzintervall

TABELLE 4:

Multivariate Analyse zur Erkennung unabhängiger Prädiktoren für Krankenhausaufenthalte in einer retrospektiven Kohorte von Präodialyse-Patienten

1,017-1,054), Anzahl der verordneten blutdrucksenkenden Medikamente (RR 1,284, CI 1,041-1,584), Vorgeschichte eines Myokardinfarktes (RR 4,284, CI 2,511-7,309), kongestives Herzversagen (RR 3,952, CI 2,348-6,665), Angina (RR 4,998, CI 3,090-8,085), Schlaganfall (RR 2,114, CI 1,134-3,941) und periphere Gefäßerkrankungen (RR 2,718, CI 1,585-4,659). Die multivariate Analyse selektierte fortgeschrittenes Alter (RR 1,023, CI 1,003-1,043), Vorgeschichte eines Myokardinfarktes (RR 2,157, CI 1,194-3,898), kongestives Herzversagen (RR 2,143, CI 1,224-3,752) und Angina (RR 3,061, CI 1,796-5,215) – jedoch nicht den Baseline-Kreatininspiegel – als unabhängige Prädiktoren für Krankenhausaufenthalte infolge kardiovaskulärer Ursachen.

Es kam im Vorfeld des Dialysebeginns lediglich zu 37 Todesfällen. Die univariate Analyse identifizierte folgende Faktoren als Prädiktoren für Tod vor Beginn der Dialyse: fortgeschrittenes Alter (RR 1,116, CI 1,074-1,159), Nierenversagen durch Nephrosklerose (RR 3,542, CI 1,846-6,796), diastolischer Bluthochdruck (RR 0,972, CI 0,948-0,997), Vorgeschichte eines Myokardinfarktes (RR 3,123, CI 1,461-6,674), kongestives Herzversagen (RR 3,095, CI 1,501-6,383), Angina (RR 3,692, CI 1,953-6,979), niedrigerer Baseline-Hämoglobinspiegel (RR 0,972, CI 0,957-0,988) und Baseline-Kreatininspiegel über 300 µmol/l (RR 2,591, CI 1,354-4,961). In der multivariaten Analyse ergaben sich folgende Faktoren als unabhängige Prädiktoren für Tod vor Beginn der Dialyse: fortgeschrittenes Alter (RR 1,107, CI 1,066-1,151), weibliches Geschlecht (RR 2,012, CI 1,056-3,834) und Vorgeschichte einer Angina (RR 2,611, CI 1,377-4,951). Das weibliche Geschlecht blieb sogar nach Anpassung für Baseline-Niereninsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor für Tod vor Beginn der Dialyse.

DISKUSSION

Die Risikofaktoren, die entweder eine erhöhte Morbidität oder Mortalität bei Dialysepatienten vorhersagten, wurden in früheren Untersuchungen gut beschrieben. Sie sind aber bei Patienten, die noch vor einer Dialysebehandlung stehen, nur wenig definiert. Die vorliegende Studie hat die demographischen, klinischen und biochemischen Ausgangsprädiktoren für schlechte Ergebnisse in einer retrospektiven Kohorte von Präodialyse-Patienten herausgearbeitet. Die univariate Analyse ergab folgende Faktoren als Prädiktoren für Krankenhausaufenthalte: fortgeschrittenes Alter, Anzahl der blutdrucksenkenden Medikamente, eine Vorgeschichte mit Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen, Angina, peripherer Gefäßerkrankung, Nierenversagen infolge von Nephrosklerose oder Nierenarterienstenose, Anämie und die Baseline-Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Untersuchung. Unabhängige Prädiktoren für den ersten nichtelektiven Krankenhausaufenthalt, angepasst für Baseline-Nierenfunktion, waren fortgeschrittenes Alter, Vorgeschichte einer Angina und peripheren Gefäßerkrankung sowie die Baseline-Hämoglobinkonzentration. Die krankenhaushausfreien „Überlebens“-Schätzungen ergaben, dass der Einfluss dieser Prädiktoren auf das Patientenergebnis sowohl klinisch als auch statistisch signifikant ist. Diese Ergebnisse legen nahe, dass viele der gut erkannten Prädiktoren für schlechte Ergebnisse bei Dialysepatienten auch hilfreiche Prädiktoren für die Morbidität der Präodialyse-Patienten sind.

Weitere Analysen wurden durchgeführt, um Prädiktoren für die sekundären Ergebnisse zu identifizieren (Krankenhausbehandlung aufgrund von nicht-kardiovaskulären Ursachen, Krankenhausbehandlung aufgrund rein kardiovaskulärer Ursachen und Tod). Niereninsuffizienz infolge von Nephrosklerose und Baseline-Hämoglobin- und -Albuminkonzentration waren unabhängige Prädiktoren für nicht kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte. Der Ausschluss

von kardiovaskulären Störungen als unabhängige Prädiktoren für nicht kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte sowie der Einschluss von Hypalbuminämie als einen unabhängigen Prädiktor für nicht kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte kommen nicht unerwartet.

Fortgeschrittenes Alter, Vorgeschichte mit Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen und Angina waren unabhängige Prädiktoren für kardiovaskulär bedingte Krankenhausbehandlungen. Obwohl die multivariate Analyse fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht und frühere Angina als unabhängige Prädiktoren für Tod vor Beginn der Dialysebehandlung identifiziert hatte, legen die kleine Zahl von Ergebnisereignissen und die verringerte statistische Aussagekraft eine vorsichtige Interpretation dieses Studienergebnisses nahe.

Eine Baseline-Hämoglobinkonzentration unter 9,5 g/dl wurde in über 15% der Prä-dialyse-Patienten notiert, sie war aber verständlicherweise unter Patienten mit zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ausgeprägter Niereninsuffizienz häufiger. Nach Anpassung für Baseline-Kreatininspiegel legte die multivariate Analyse nahe, dass eine niedrige Baseline-Hämoglobinkonzentration ein unabhängiger Prädiktor für Krankenhausaufenthalte (alle Ursachen) war. Frühere Forschungen haben gezeigt, dass eine Verabreichung von Erythropoietin vor Aufnahme einer Dialysebehandlung die Hämoglobinkonzentration effektiv verbessern kann. Die vorliegende Studie lässt daher annehmen, dass eine frühe Behandlung der Anämie mittels Erythropoietin und Eisensubstitution zu verbesserten patientenorientierten Ergebnissen führen kann. Theoretisch könnte der Einschluss von Patienten, die vor Aufnahme der Dialysebehandlung Erythropoietin erhalten haben, möglicherweise zu einer Unterschätzung des Zusammenhangs zwischen höherer Baseline-Hämoglobinkonzentration und besserem klinischen Ergebnis geführt haben (wegen der Möglichkeit eines statistischen Type-II-Fehlers). Nichtsdestotrotz erhielten tatsächlich lediglich 27 Patienten mindestens 6 Monate vor Aufnahme der Dialyse eine Erythropoietin-Behandlung, und die Ergebnisse einer erneuten Analyse nach Ausschluss dieser Patienten waren unverändert.

Frühere Forschungen unter Dialysepatienten haben gezeigt, dass die Anämie mit linksventrikulärer Hypertrophie und linksventrikulärer Dilatation in Verbindung steht, beide sind selbst Prädiktoren für schlechte Ergeb-

nisse. Die Mechanismen, über welche die Anämie die Prä-dialyse-Ergebnisse beeinflusst, sind unklar, eine Verbindung zwischen Prä-dialyse-Anämie und linksventrikulärer Dysfunktion sollte jedoch in Betracht gezogen werden. Nichtsdestotrotz ist der Einfluss der Anämie auf das Prä-dialyse-Ergebnis wahrscheinlich multifaktoriell. Die vorliegende Studie hat besonders gezeigt, dass die Prä-dialyse-Anämie, angepasst für Baseline-Nierenfunktion, ein unabhängiger Prädiktor sowohl für Krankenhausaufenthalte (alle Ursachen) als auch für nicht kardiovaskulär bedingte Krankenhausbehandlungen war.

In früheren Forschungen unter Dialysepatienten konnte auch gezeigt werden, dass Versuche, einen Rückgang einer etablierten linksventrikulären Hypertrophie und Dilatation durch Behandlung der Anämie zu erreichen, meistens nicht erfolgreich sind; dies lässt vermuten, dass eine frühe Behebung der Anämie erforderlich ist, um einer linksventrikulären Dysfunktion vorzubeugen. Diese Erklärung könnte auch für den Befund verantwortlich sein, dass ein früheres kongestives Herzversagen – jedoch nicht eine frühere Anämie – ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte war. Die Tatsache, dass es in dieser vorliegenden Studie nicht möglich war, die Anämie als einen Prädiktor für kardiovaskulär bedingte Krankenhausbehandlungen zu identifizieren, könnte man möglicherweise auch auf eine diagnostische Fehlklassifizierung zurückführen. Aufgrund der Einschränkungen, die durch ein retrospektives Studiendesign bedingt sind, konnte eine signifikante Anzahl von Aufnahme-diagnosen nur als „Beginn der Dialyse“ klassifiziert werden. In manchen Fällen könnte ein dringlicher Dialysebeginn mit erforderlicher Krankenhauseinweisung durch ein sich verschlechterndes Lungenödem und kongestives Herzversagen beschleunigt worden sein. Dadurch dass eine einzige Baseline-Hämoglobinkonzentration bei der Modellkonzeption verwendet wurde und nicht wiederholte zeitabhängige Kovariaten, wird dieses retrospektive Studiendesign weiter eingeschränkt. Eine prospektive Studie, die sich auf ein Messwiederholungsdesign und zeitabhängige Kovariaten bezieht, ist hier klar gerechtfertigt.

Weder die univariate noch die multivariate Analyse legte eine Verbindung zwischen Diabetes und schlechtem klinischen Ergebnis nahe. Dass es nicht möglich war, die Dauer der Diabetes-Vorgeschichte als eine

unabhängige Variable in das Studiendesign mit aufzunehmen, könnte eine mögliche Erklärung für diesen negativen Befund sein. Das Fehlen eines Nachweises für eine Verbindung zwischen Diabetes und klinischem Ergebnis widerspricht den Schlussfolgerungen einiger Forscher, aber nicht allen. Es wurde vorgeschlagen, dass die Tatsache, dass es in der Canadian Hemodialysis Morbidity Study nicht möglich war, eine signifikante Verbindung zwischen Diabetes und schlechtem klinischem Ergebnis zu demonstrieren, durch eine kurze Follow-up-Dauer bedingt war, in der die Langzeitkomplikationen des Diabetes nicht realisiert werden konnten. Die längere Follow-up-Dauer der vorliegenden Studie würde eine ähnliche Erklärung ausschließen. Es ist möglich, dass die vorliegende Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes-Vorgeschichte und klinischem Ergebnis erkennen konnte, da die Patientenzahl klein war und die Möglichkeit eines statistischen Typ-II-Fehlers bestand. Wenn man jedoch einen üblichen P-Wert von 0,05 und eine Stärke von 0,8 verwendet, dann wäre die vorliegende Patientenzahl zumindest in der Lage, ein minimales Zufallsverhältnis von 1,4 zu erkennen, falls eine solche Verbindung überhaupt besteht.

Bluthochdruck war ein bemerkenswert häufiger Befund, obwohl die Patienten bereits vor der Überweisung zum Nephrologen von Hausärzten untersucht worden waren. Auch wenn über 75% der Patienten einen systolischen Blutdruck über 140 mmHg zum Zeitpunkt der ursprünglichen Überweisung aufwiesen, wurde weniger als 50% der Patienten mehr als ein blutdrucksenkender Wirkstoff verordnet. Dies legt nahe, dass die Bedeutung einer aggressiven Blutdruckkontrolle im Rahmen eines chronischen Nierenversagens von einigen Hausärzten unterschätzt worden war. Es überrascht nicht, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung höheren Serumkreatininspiegeln weniger häufig verschrieben wurden. Jedoch erhielten nur 44% der Diabetes-Patienten mit einem Baseline-Kreatininspiegel unter 300 µmol/l bereits zum Zeitpunkt der Überweisung zum Nephrologen einen ACE-Hemmer, was darauf hinweist, dass viele Hausärzte sich nicht darüber im Klaren zu sein scheinen, dass ACE-Hemmer die Progression von früher diabetischer Nephropathie hinauszögern können. Die multivariate Analyse zeigte, dass der Blutdruck kein unabhängiger Prä-

diktor des Ergebnisses ist. Dieser Befund stimmt mit den Schlussfolgerungen anderer Forscher überein, die auch keine signifikante unabhängige Verbindung zwischen Baseline-Bluthochdruck und klinischem Ergebnis bei Dialyse-Patienten berichtet hatten. Es kann jedoch dahingehend argumentiert werden, dass eine einzelne Messung des Baseline-Blutdrucks ein unsensibler Marker der langfristigen Blutdruckkontrolle ist. Das Fehlen einer statistisch signifikanten Verbindung zwischen Blutdruck und Krankenhausaufenthalt oder Tod sollte die Bedeutung der Blutdruckkontrolle vor Dialysestart nicht abschwächen, da in der Forschung überzeugend demonstriert werden konnte, dass eine aggressive Kontrolle der Hypertension die Progression des chronischen Nierenversagens hinauszögern und den Dialysebeginn aufschieben kann.

Die Hypalbuminämie, ein Ersatzmarker einer nicht adäquaten Ernährungssituation, ist bei Hämodialyse- und Peritonealdialyse-Patienten ein unabhängiger Prädiktor sowohl von Krankenhausaufenthalt als auch von Tod. In der vorliegenden Studie war der Baseline-Albuminspiegel ein unabhängiger Prädiktor für nicht kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte. Der Baseline-Albuminspiegel lieferte keine Vorhersage zu insgesamten Krankenhausaufenthalten (alle Ursachen), zu allein kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalten oder zu Tod, vielleicht aufgrund der kleinen Studienpopulation. Es ist ebenfalls wahrscheinlich, dass die Baseline-Serumalbuminspiegel in dieser Population unsensible Marker einer langfristigen adäquaten Ernährungssituation sind, insbesondere bei Patienten, bei denen eine fortschreitende Azotämie unmittelbar vor Dialysestart zu einer sich verschlechternden Nährstoffaufnahme führen kann. Darüber hinaus könnten Ursachen der Hypalbuminämie – abgesehen von nicht adäquatem Ernährungsstatus – den Zusammenhang zwischen Ersatzmarkern einer adäquaten Ernährungssituation und klinischem Ergebnis unklar machen. Das Vorliegen von vergleichbaren Baseline-Albuminspiegeln zwischen Patienten mit einer anfänglichen Serum-Kreatininkonzentration unter 300 µmol/l und denjenigen mit einem anfänglichen Kreatininspiegel über 300 µmol/l würde diese Erklärungen stützen.

Es ist enttäuschend, dass 45% der Patienten, die mit Dialyse begannen, ihre erste Dialysebehandlung im Krankenhaus erhalten haben, trotz der Tatsache, dass diese Patienten in einer Prädialyse-Klinik aktiv betreut

wurden. Im Vergleich dazu haben andere Prädialyse-Programme berichtet, dass dringliche stationäre Dialysestarts bei 13-56% der Prädialyse-Patienten vorkamen. Ironischerweise berichtete das Prädialyse-Programm in Toronto (Kanada), dass aufgrund mangelnder Hämodialyse-Ressourcen der Anteil von elektiven ambulanten Dialysestarts derzeit abnimmt. Unser Zentrum war von ähnlichen Einschränkungen in den Dialyse-Ressourcen nicht betroffen, auch nicht die Ergebnisse dieser Studie. Jedoch war es in der vorliegenden Studie bei 34% der Patienten, die mit Dialyse begannen, erforderlich, einen zentralvenösen Katheter zu legen, da ein permanenter Zugang nicht hergestellt werden konnte. Zum Vergleich, lediglich 14% der Prädialyse-Patienten im Toronto-Programm benötigten einen temporären Dialysezugang.

Überraschenderweise erreichten über 60% der Patienten dieser Kohorte einen negativen klinischen Endpunkt – entweder Krankenhausaufnahme oder Tod – vor Beginn der Dialyse, die signifikante Morbidität und Mortalität der Prädialyse-Patienten wurde unterschätzt. Es kam nicht unerwartet, dass kardiovaskuläre Gründe für 33,7% der Prädialyse-Krankenhausaufweisungen verantwortlich waren. Ob sich das hohe kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit chronischem Nierenversagen auf eine hohe Prävalenz von etablierten Risikofaktoren bezieht oder das Ergebnis von anderen Faktoren ist, die speziell mit der Nierenerkrankung verbunden sind, ist weiterhin eine kontroverse Debatte.

Die vorliegende Studie ist beachtlich hinsichtlich ihres kompletten Patienten-Follow-up und des gut definierten Einzugsbereichs, in dem die Überweisungsmuster äußerst zentralisiert sind. Dadurch, dass wir lediglich klinische und biochemische erklärende Baseline-Variablen verwendeten, könnte die prognostische Bedeutung von Risikofaktoren, die sich über die Zeit hinweg verändern (wie Blutdruck, Serumalbumin und Hämoglobinkonzentration), durch ein retrospektives Studiendesign wahrscheinlich unterschätzt worden sein. Weitere Forschungen mit einem prospektiven Messwiederholungsdesign und zeitabhängigen Kovariaten sind notwendig. Während das nicht mögliche Erkennen von statistisch signifikanten Verbindungen zwischen einigen erklärenden Variablen und klinischem Ergebnis mit einer kleinen Studienpopulation erklärt werden kann, ist diese Studie doch in der Lage, ein minimales Zufallsverhältnis von mindestens

1,4 mit einer Standardstärke von 0,8 zu erkennen.

Ungeachtet dieser Einschränkungen hat die vorliegende Studie gezeigt, dass verschiedene wichtige Prädiktoren für schlechte Ergebnisse in der Dialysepopulation auch für die Prädialyse-Patienten gelten. Fortgeschrittenes Alter, komorbide kardiovaskuläre Erkrankungen und Anämie sind unabhängige Prädiktoren einer nichtelektiven Krankenhausaufnahme bei Prädialyse-Patienten. Mit diesen Ergebnissen wird die Bedeutung einer frühen Überweisung an ein Prädialyse-Programm, um ausreichend Zeit zur Behebung von veränderbaren Risiken zu erlauben, unterschätzt. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen beispielsweise den Vorschlag, dass eine frühe, vor Dialysestart begonnene Verabreichung von Erythropoietin die Patientenergebnisse verbessern könnte. Darüber hinaus kann das Identifizieren von Risikofaktoren, die eine bevorstehende Krankenhauseinweisung oder den Tod vorhersagen, die Notwendigkeit eines früheren Dialysestarts bei Hochrisikopatienten signalisieren; damit könnten möglicherweise insgesamt Krankenhausaufenthalte vermieden werden. Es ist weitere Forschung nötig, um festzustellen, inwiefern die Veränderung von Prädialyse-Risikofaktoren die Patientenmorbidity und -mortality beeinflussen kann.

Literatur beim Verlag.

DAVID C. HOLLAND
Suite 2058
Etherington Hall
Queen's University
Kingston
Ontario K7L 3N6
Canada