

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

Frailty-Assessment bei Dialysepatienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nijat Nazim Aghayev

aus
Baku

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Sitter

Mitberichterstatter: PD Dr. Verena Hoffmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Dr. Marc Weidenbusch

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1 Chronische Nierenkrankheit.....	4
1.1.1 Definition	4
1.1.2 Epidemiologie der CKD und Nierenersatztherapie	4
1.1.3 Therapiemöglichkeiten	7
1.2 Hämodialyse.....	8
1.2.1 Epidemiologie	8
1.2.2 Komplikationen.....	9
1.2.3 Aktuelle Entwicklungen und zukünftige Möglichkeiten.....	10
1.3 Frailty.....	12
1.3.1 Konzept und Definition	12
1.3.2 Assessment von Frailty	13
1.3.3 Frailty und Dialyse	17
1.4 Fragestellung und Zielsetzung	19
2. Methoden	20
2.1 Studiendesign.....	20
2.2 Patient*innenkollektiv	20
2.3 Erstellung der Studiendatenbank	20
2.4 Frailty-Assessment.....	21
2.5 Follow-Up	24
2.6 Statistische Auswertung	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Demographische Parameter und Komorbiditäten	25
3.2 Frailty	27
3.3 Krankenhausfreies Überleben und Hospitalisierung	38
3.4 Mortalität.....	42
4. Diskussion	45
Zusammenfassung	48
Zusammenfassung (Englisch)	49
Danksagung	50
Affidavit	51
Literaturverzeichnis	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fried's Frailty-Modell	12
Tabelle 2: Clinical Frailty Scale (80)	14
Tabelle 3: Tilburg Frailty Indicator (83)	16
Tabelle 4: FRAIL (84)	17
Tabelle 5: SHARE-FI	23
Tabelle 6: Anzahl der Patient*innen aus verschiedenen Dialysezentren	25
Tabelle 7: Alter bei Assessment	25
Tabelle 8: Anzahl der Nebendiagnosen	26
Tabelle 9: Die häufigsten Nebendiagnosen	26
Tabelle 10: Mittelwerte und Median für Alter	30
Tabelle 11: Korrelationsanalyse Alter und Frailty	30
Tabelle 12: Chi²-Test zwischen Alter und Frailty	32
Tabelle 13: Frailty-Status und Anzahl der Nebendiagnosen	33
Tabelle 14: Frailty und Anzahl der Nebendiagnosen	33
Tabelle 15: Frailty-Status und Patientencharakteristika	34
Tabelle 16: Univariate Analyse der Prädiktoren von Frailty	36
Tabelle 17: Cox-Regression von „>5 Nebendiagnosen“	37
Tabelle 18: Hospitalisierung und Frailty	38
Tabelle 19: Medianes krankenhausfreies Überleben	39
Tabelle 20: Hazard-Ratio von Hospitalisierung	41
Tabelle 21: Mortalität und Frailty	42
Tabelle 22: Frailty-Score-Mortalität Korrelation	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen des Nierenversagens mit Nierenersatztherapie (21)	5
Abbildung 2: Stadien der Niereninsuffizienz (23).....	6
Abbildung 3: Globale Prävalenz der Nierenersatztherapie (aus (5) basierend auf (38))	8
Abbildung 4: Frailty-Status.....	27
Abbildung 5: SHARE-Score-Verteilung	28
Abbildung 6: Frailty-Status unter Geschlechtern	29
Abbildung 7: Altersverteilung von Frailty	31
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Krankenhausfreies Überleben (p=0,003)	40
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (p=0,235)	43

1. Einleitung

1.1 Chronische Nierenkrankheit

Chronische Nierenkrankheit („chronic kidney disease“, CKD) bezeichnet den progressiven Verlust der Nierenfunktion im Laufe der Zeit bis hin zum Nierenversagen. CKD ist eine globale medizinische Herausforderung und betrifft weltweit Millionen von Menschen (1). CKD und Nierenversagen sind trotz der Möglichkeiten zur Nierenersatztherapie (Dialyse und Transplantation) mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden (2). Im Folgenden sollen kurz Epidemiologie, Ursachen, Pathophysiologie und Behandlungsmöglichkeiten der CKD dargestellt werden.

1.1.1 Definition

Die chronische Nierenkrankheit („chronic kidney disease“, CKD) ist definiert als irreversible, mindestens über drei Monate bestehende Veränderungen der normalen Nierenfunktion und/oder -struktur (3, 4). Damit wird die CKD von der sogenannten akuten Nierenkrankheit („acute kidney injury“, AKI) abgegrenzt, bei der akuten Schädigung und Funktionseinschränkungen im Vordergrund stehen und deren Ursachen oftmals außerhalb der Nieren selbst (und somit entweder prä- oder postrenal) liegen (3). Die CKD umfasst dabei allerdings nicht nur den eigentlichen Nierenschaden, sondern auch diverse systemische Manifestationen (5):

- verringerte Ausscheidung von Flüssigkeit mit konsekutiver Volumenüberladung oder verringerte Urinkonzentrationsfähigkeit mit konsekutiver Volumendepletion
- diverse Elektrolytstoffwechselstörungen, vor allem Hyperkaliämie
- renale Anämie durch verringerte Erythropoetin-Produktion im Nierenmark
- Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels („mineral bone disorder“, MBD)
- metabolische Azidose
- Hyperurikämie
- arterieller Hypertonus
- Dyslipidämie
- generalisierte Arteriosklerose
- Urämie

1.1.2 Epidemiologie der CKD und Nierenersatztherapie

CKD ist ein bedeutendes globales Gesundheitsproblem, das weltweit Millionen von Menschen betrifft. Die Prävalenz variiert in verschiedenen Regionen und Bevölkerungsgruppen. Schätzungen zufolge sind weltweit etwa 10 % der erwachsenen Bevölkerung von CKD betroffen (2, 6, 7). Allerdings ist die Prävalenz in bestimmten Bevölkerungsgruppen, wie älteren Menschen oder Personen mit Diabetes oder Hypertonie, höher (6-10).

CKD tritt häufiger in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen auf, wo der Zugang zur Gesundheitsversorgung und die frühzeitige Erkennung möglicherweise eingeschränkt sind. In diesen Regionen tragen sozioökonomische Faktoren, unzureichende Gesundheitsinfrastruktur

und Herausforderungen in der Krankheitsbewältigung zur Belastung durch CKD bei (2, 6, 7, 10).

Mehrere Risikofaktoren sind mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von CKD verbunden. Diabetes mellitus und Hypertonie sind weltweit die führenden Ursachen für CKD (2, 7, 9). Bei Menschen mit Diabetes können hohe Blutzuckerspiegel im Laufe der Zeit die Nieren schädigen und zu diabetischer Nephropathie führen (11, 12). Ebenso kann unkontrollierter hoher Blutdruck die Nierenblutgefäße schädigen und die Nierenfunktion beeinträchtigen (13, 14).

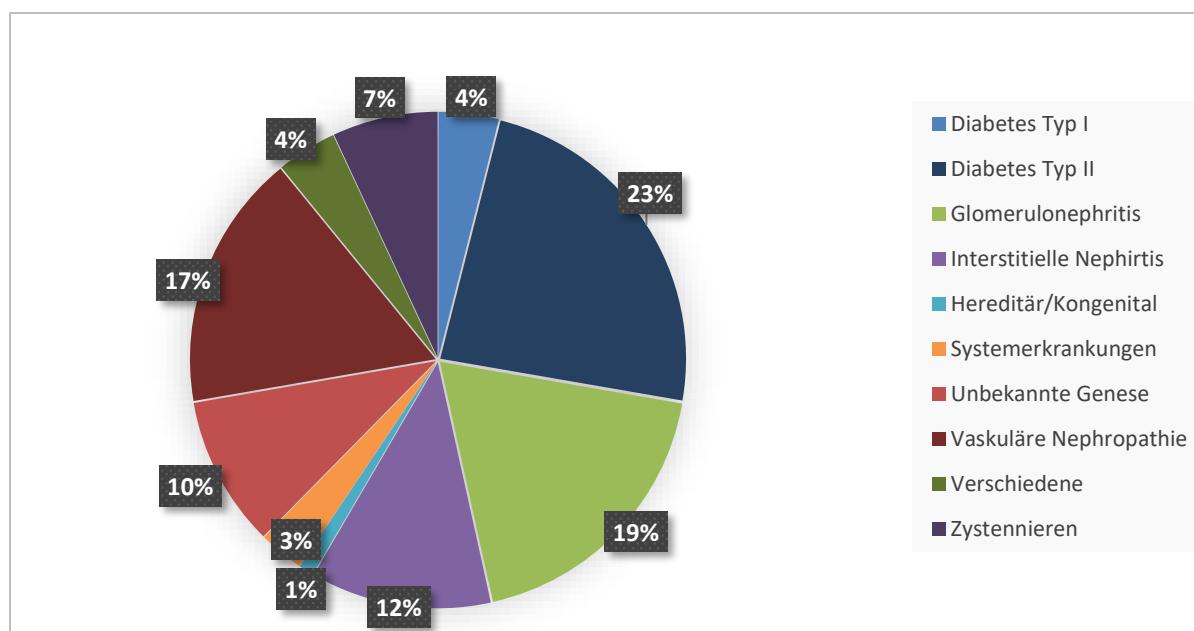
Weitere Risikofaktoren für CKD sind Fettleibigkeit, Rauchen, höheres Alter, familiäre Vorgeschichte von Nierenerkrankungen und bestimmte ethnische Hintergründe(6). Personen mit familiärer Vorgeschichte von Nierenerkrankungen haben ein höheres Risiko, an CKD zu erkranken, was auf eine genetische Veranlagung hinweist (15-17).

Neben diesen traditionellen Risikofaktoren legen neuere Erkenntnisse nahe, dass Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung und Exposition gegenüber bestimmten Toxinen ebenfalls zur Entwicklung von CKD beitragen können (2, 7).

Eine frühzeitige Erkennung und rechtzeitige Behandlung von CKD sind entscheidend, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und die Belastung durch damit verbundene Komplikationen zu reduzieren. Öffentliche Gesundheitsmaßnahmen zur Sensibilisierung, Förderung regelmäßiger Gesundheitsuntersuchungen und Umsetzung von Präventionsmaßnahmen sind unerlässlich, um der wachsenden Belastung von CKD weltweit entgegenzuwirken(18).

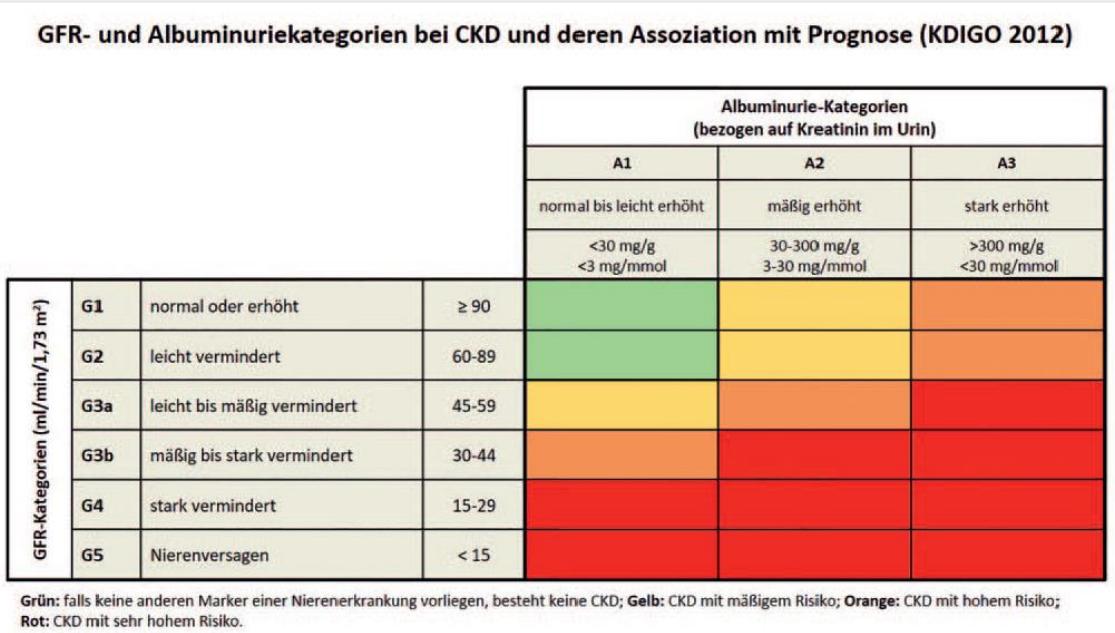
Ein vollständiges Nierenversagen entsteht meistens über einen Zeitraum von Jahren, kann sich aber z. B. bei der rapid-progressiven Glomerulonephritis auch innerhalb weniger Wochen entwickeln. (19)

Abbildung 1: Ursachen des Nierenversagens mit Nierenersatztherapie (20)



Je nach Schweregrad wird die CKD in verschiedene Stadien eingeteilt (Abbildung 2). Als Kriterium für die Einteilung dienen einerseits die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), andererseits das Vorhandensein und Ausmaß der Albuminausscheidung im Urin (gemessen durch am Albumin-zu-Kreatinin-Verhältnis im Urin, „urinary albumin-to-creatinine ratio“, UACR) (20, 21).

Abbildung 2: Stadien der Niereninsuffizienz (23)



Die CKD fällt meistens durch laborchemische Veränderungen, wie Kreatinin- und Harnstoffanstieg, Veränderungen des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts und Anämie auf (20). Erst ab Stadium 4 bekommen die Patient*innen die Symptome der renalen Anämie, verminderte Belastbarkeit und Fatigue (22). Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) treten die Symptome Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, urämische Gastritis, urämische Perikarditis und urämische Blutungsneigung, auf (20). Außerdem haben Patient*innen häufig ein spezifisches graues Hautkolorit (23).

Ab einer GFR von 30 ml/min/1,73 m² nimmt die Nierenfunktion bei Überlastung der Restnephrone immer weiter ab, auch wenn die Grunderkrankung behandelt wird (20). Das geschieht unabhängig der Ätiologie der CKD. Mehrere Faktoren haben Einfluss auf die Progression der CKD (5):

- Proteinurie: Als Folge glomerulärer und/oder tubulärer Schädigung kommt es zur anhaltenden Proteinurie. Das induziert eine chronische Entzündung, zunehmende tubuläre Atrophie und nachfolgende interstitielle Fibrose in der Niere und führt somit zur weiteren Abnahme der GFR. Ein deutlich erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten eines Nierenversagens mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie besteht hier bereits ab einer UACR von 30 (24);

-
- **Intraglomeruläre Hypertonie:** Durch die Reduktion der Anzahl intakter Nephrene, werden die verbliebenen Restnephrene durch erhöhten glomerulären Blutfluss und somit Filtrationsdruck belastet(19). Dadurch werden auch die verbleibenden Nephrene geschädigt (25). Dieser Zusammenhang wird auch durch die Tatsache verdeutlicht, dass die Anzahl der Nephrene zum Zeitpunkt der Geburt ein lebenslanger Prädiktor für das Auftreten von CKD ist (26). Im Langzeitverlauf führen glomeruläre Hypertension und Hyperfiltration zur Glomerulosklerose und interstitiellen Fibrose mit progredientem Verlust der Nierenfunktion. Systemischer arterieller Hypertonus führt unabhängig von der Nephronenzahl zu einem erhöhten intraglomerulären Druck und hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die Progression der CKD (19);
 - **Dyslipidämie:** Einerseits entsteht Dyslipidämie durch die jeweils für die CKD ursächliche Grunderkrankung (z.B. metabolisches oder nephrotisches Syndrom). Andererseits entsteht sie durch erhöhten oxidativen Stress, der zu vermehrter Lipidoxidation führt, sowie durch Veränderungen in der Aktivität der hepatischen und plasmatischen Enzyme (27). Bei CKD (außer beim nephrotischen Syndrom) ist die Dyslipidämie oftmals durch relativ hohe Triglyceridwerte bei gleichzeitig niedrigem HDL- und normalem LDL- und Gesamtcholesterin gekennzeichnet (28). Die Dyslipidämie begünstigt die Glomerulosklerose und trägt zur Progression der CKD bei (19).

1.1.3 Therapiemöglichkeiten

Die Therapie der Wahl der terminalen Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation (29). Eine erfolgreiche Nierentransplantation kann die Lebensqualität steigern und hat ein niedrigeres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu der zweiten Art der Nierenersatztherapie, der Dialyse (29). Die Dialyse kann entweder über das Bauchfell (Peritonealdialyse) oder über einen extrakorporalen Blutkreislauf (Hämodialyse/Hämofiltration) erfolgen. Die Peritonealdialyse ist ein kontinuierliches Verfahren, bei dem über einen Katheter eine hyperosmolare Lösung in die Bauchhöhle eingebracht wird. Der Austausch der Substanzen zwischen den Peritonealkapillaren der Patient*innen und der Dialyselösung erfolgt nach den Prinzipien von Osmose und Diffusion über das Peritoneum. Bei einer Hämodialyse wird das Blut meistens über einen Shunt in die Dialysemaschine geleitet, wo es über eine semipermeable Membran ein Austausch der Substanzen und Flüssigkeitsentzug erfolgt.

Die CKD führt zu einigen Begleiterkrankungen, die ebenfalls behandelt werden müssen:

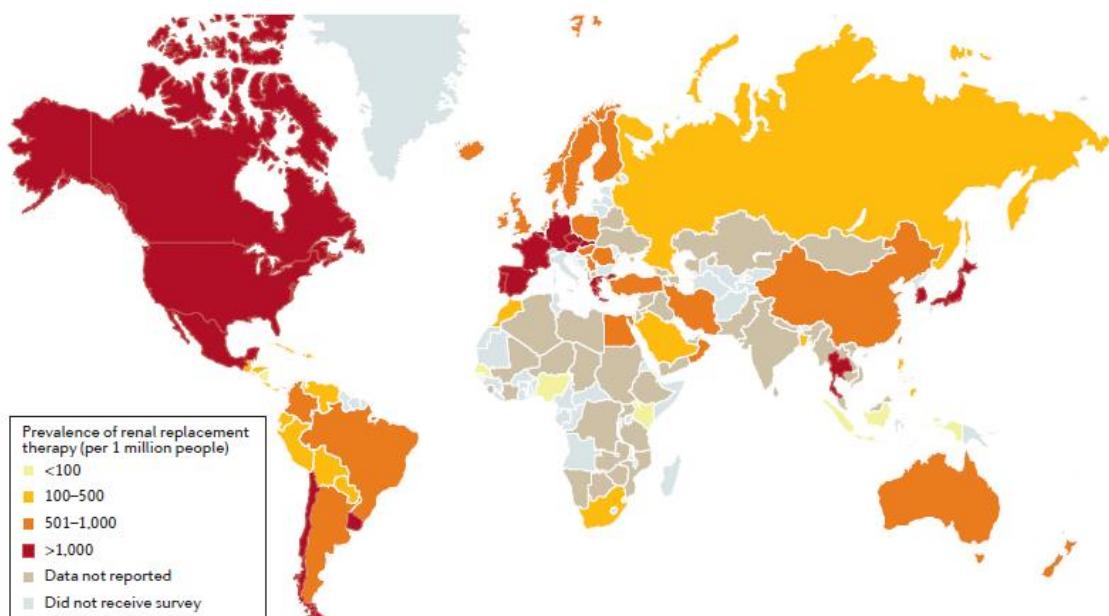
- Eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate ist mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko assoziiert (30);
- Renale Anämie ist die häufigste Komplikation einer CKD, und wird durch verminderte Erythropoietin-Produktion, chronische Entzündung in der Niere und Eisenmangel verursacht (31);
- Eine reduzierte Vitamin-D-Synthese und eine erhöhte Phosphatretention führen zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, was wiederum eine renale Osteodystrophie verursacht (32);

- Patient*innen mit terminalen Niereninsuffizienz weisen eine gestörte Immunkompetenz auf, aufgrund der Störungen in zellulären und humoralen Immunabwehr, wie z.B. eine unzureichende Antikörperbildung (33) und gestörte Phagozytose (34);
- Eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz geht mit einer verminderten renalen Kaliumausscheidung einher;
- Depression und Angststörungen gehören auch zu den häufigsten Komorbiditäten bei Patient*innen mit terminaler Niereninsuffizienz (35).
- In den letzten Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (Stadium 4 und 5) wird häufig ein Verlust und Erschöpfung von Proteinspeichern beobachtet. Dieser Zustand wird als Protein-Energy Wasting (PEW) bezeichnet. PEW wird multifaktoriell bedingt und kann neben Kachexie zu einer ausgeprägten Hypalbuminämie führen, was ein starker Prädiktor für die Mortalität innerhalb der Gruppe mit terminalen Niereninsuffizienz ist (36).

1.2 Hämodialyse

1.2.1 Epidemiologie

Abbildung 3: Globale Prävalenz der Nierenersatztherapie (aus (5) basierend auf (38))



Da Länder Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) nicht konsequent verfolgen, können die häufig registrierten Nierenersatztherapien nützliche Indikatoren für die Prävalenz von CKD liefern. Die Karte (Abbildung 3) zeigt die Prävalenz der Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse und Nierentransplantation) pro 1 Million Einwohner nach Ländern. "Daten nicht gemeldet" bedeutet, dass entweder die Daten nicht bekannt waren oder nicht im Fragebogen für Länder angegeben wurden, die an der Umfrage teilgenommen haben.

175 Menschen pro 1 Millionen Einwohner erleiden eine terminale Niereninsuffizienz (37). Die Summe der Behandlungskosten von Niereninsuffizienz beträgt jährlich 3 Milliarden Euro. In Deutschland wurden im Jahr 2013 2.272 Nieren transplantiert, etwa 25.000 Patient*innen werden nach einer erfolgreichen Transplantation medizinisch betreut (37). Derzeit werden in Deutschland etwa 80.000 Patient*innen langfristig mit der Dialyse behandelt (37). Dank moderner Therapien und einer umfassenden Versorgung nierenkranker Patient*innen verlagert sich die Dialysepflichtigkeit in immer höhere Altersgruppen und die Zahl der Dialysepatient*innen stagniert. Die Kosten betragen pro Patienten und Jahr je nach Dialyseart ca. 40.000 Euro und werden von den Krankenversicherungen übernommen.

USRDS (United States Renal Data System) berichtet, dass die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in den USA seit 1994 bis heute um einige Prozentanteile pro Jahr gestiegen ist (38). Das liegt vermutlich daran, dass die Grunderkrankungen der Niereninsuffizienz, wie Diabetes Mellitus und arterielle Hypertonie, häufiger auftreten und dass der Durchschnittsalter der Bevölkerung in den hochentwickelten Industrieländern immer weiter steigt (38).

Die Dialyse ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (39-42). Kardiovaskuläre Erkrankungen (41, 43), niedriges Serum-Albumin (44), persistierende Entzündung (45), Malnutrition (46) und Alter (39, 41) sind einige von vielen bekannten Prädiktoren der Mortalität bei Dialysepatient*innen.

1.2.2 Komplikationen

Die Hämodialyse ist eine lebensrettende Behandlung für Patient*innen mit terminalem Nierenversagen (ESRD), kann jedoch mit verschiedenen medizinischen Komplikationen einhergehen. Diese Komplikationen können aufgrund des Verfahrens, des zugrunde liegenden Zustands der Patient*innen oder anderer Faktoren auftreten. Es ist wichtig, dass medizinisches Fachpersonal sich dieser Komplikationen bewusst ist, um eine rechtzeitige Erkennung und angemessenes Management sicherzustellen.

- Hypotonie: Hypotonie oder niedriger Blutdruck ist eine häufige Komplikation während der Hämodialyse. Sie kann aufgrund schneller FlüssigkeitSENTfernung, autonome Dysfunktion oder zugrunde liegender Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftreten (47).
- Muskelkrämpfe: Muskelkrämpfe zeichnen sich durch plötzliche, schmerzhafte Muskelkontraktionen aus und können während oder nach der Dialyse auftreten. Die genaue Ursache ist nicht vollständig verstanden, aber es wird vermutet, dass sie mit Flüssigkeits- und Elektrolytungleichgewichten zusammenhängt (48).
- Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom: Dieses Syndrom tritt auf, wenn die Harnstoffwerte während der Dialyse schnell abnehmen, was zu Hirnödemen führt. Es kann zu neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfällen oder sogar Koma führen (49).
- Infektionen: Infektionen können an der Stelle des Gefäßzugangs oder an anderen Körperteilen auftreten. Infektionen im Zusammenhang mit Kathetern im Blutkreislauf und Infektionen an der Zugangsstelle sind besonders problematisch (50).

-
- Thrombosen: Thrombosen können im Gefäßzugang auftreten und zu einer Funktionsstörung des Zugangs führen. Ursachen können unzureichende Antikoagulation, Stenosen oder hyperkoagulierbare Zustände sein (51).
 - Kardiovaskuläre Komplikationen: Hämodialysepatient*innen haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Arrhythmien. Flüssigkeits- und Elektrolytungleichgewichte, Hypertonie und Gefäßverkalkungen tragen zu diesen Komplikationen bei (49, 52).
 - Anämie: Anämie ist eine häufige Komplikation bei Hämodialysepatient*innen, hauptsächlich aufgrund einer reduzierten Produktion von Erythropoetin durch die geschädigten Nieren und erhöhtem Blutverlust während der Dialyse (53).
 - Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels: Patient*innen, die sich einer Hämodialyse unterziehen, haben häufig Störungen im Mineral- und Knochenstoffwechsel, darunter Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus (54, 55).
 - Amyloidose: Langzeit-Hämodialysepatient*innen können eine Amyloidose entwickeln, eine Erkrankung, bei der sich das Protein Beta-2-Mikroglobulin in Geweben ansammelt und zu Gelenkschmerzen, Karpaltunnelsyndrom und Knochenzysten führt (56, 57).
 - Pruritus: Pruritus, oder starkes Jucken, ist eine häufige Komplikation bei Hämodialysepatient*innen und kann sich erheblich auf ihre Lebensqualität auswirken. Die genaue Ursache ist unbekannt, kann aber mit harnstoffhaltigen Toxinen und trockener Haut zusammenhängen (58).
 - Komplikationen des Dialysezugangs: Komplikationen im Zusammenhang mit dem Gefäßzugang umfassen Stenosen, Infektionen, Aneurysmenbildung und Thrombosen. Dies kann zu einer Funktionsstörung des Zugangs und der Notwendigkeit von Eingriffen oder Zugangsrevisionen führen (49, 59).
 - Metabolische Azidose: Bei Hämodialysepatient*innen kann es aufgrund der Anhäufung von Stoffwechselabfallprodukten zu einer metabolischen Azidose kommen, die sich durch einen niedrigen pH-Wert und niedrige Bikarbonatwerte auszeichnet (60).
 - Hämodialyse-assoziierte Amyloid-Angiopathie: Bei dieser Erkrankung kommt es zur Ablagerung von Amyloidfibrillen in kleinen Blutgefäßen des Gehirns, was zu intrazerebralen Blutungen führen kann (61).

1.2.3 Aktuelle Entwicklungen und zukünftige Möglichkeiten

Die Hämodialyse, als lebenserhaltende Behandlung bei terminaler Niereninsuffizienz (ESRD), entwickelt sich weiter, um die Ergebnisse für Patient*innen zu verbessern und die Lebensqualität zu steigern. Mehrere aktuelle Trends und zukünftige Entwicklungen prägen das Feld der Hämodialyse.

Personalisierte Medizin: Das Konzept der personalisierten Medizin gewinnt in der Hämodialyse an Bedeutung, um Behandlungsansätze auf individuelle Patientenmerkmale wie Genetik, Begleiterkrankungen und residualer Nierenfunktion zuzuschneiden. Die personalisierte Medizin hat das Potenzial, die Therapie zu optimieren und die Ergebnisse für die Patient*innen zu verbessern (62).

Heimhämodialyse: Die Heimhämodialyse ermöglicht es den Patient*innen, Dialysebehandlungen im eigenen Zuhause durchzuführen. Dieser Ansatz bietet Flexibilität, erhöhte Autonomie und potenzielle Verbesserungen bei Patientenzufriedenheit und Therapietreue (63).

Tragbare Geräte: Fortschritte in der Technologie haben zur Entwicklung von tragbaren Hämodialysegeräten geführt. Diese Geräte sind darauf ausgelegt, Mobilität und Bequemlichkeit zu verbessern und den Patient*innen eine größere Flexibilität bei ihren Behandlungsterminen und ihrem Lebensstil zu bieten (64).

Verbesserte Dialysemembranen: Forscher untersuchen neue Materialien und Designs für Dialysemembranen, um die Clearance von gelösten Stoffen, die Biokompatibilität sowie die Entfernung von mittelgroßen Molekülen und urämischen Toxinen zu verbessern. Diese Fortschritte zielen darauf ab, die Effizienz der Dialyse zu steigern und Komplikationen zu minimieren (65).

Innovative Dialyselösungen: Forscher untersuchen neue Dialyselösungen, die den Flüssigkeitshaushalt, den Elektrolythaushalt und die Säure-Basen-Homöostase optimieren können. Diese Innovationen haben das Potenzial, die Ergebnisse für die Patient*innen zu verbessern und das Risiko von Komplikationen im Zusammenhang mit Flüssigkeits- und Elektrolytungleichgewichten zu verringern (66).

Alternative Gefäßzugangswege: Es werden Anstrengungen unternommen, um alternative Gefäßzugangswege zu entwickeln, die die Einschränkungen und Komplikationen im Zusammenhang mit arteriovenösen Fisteln und Bypässen überwinden können. Neue Ansätze wie implantierbare Geräte und gewebetechnische Bypässe zeigen vielversprechende Ergebnisse zur Verbesserung des Zuggangserfolgs (67).

Regenerative Medizin: Das Gebiet der regenerativen Medizin birgt das Potenzial, Therapien zur Regeneration oder Reparatur geschädigter Nierengewebe zu entwickeln. Strategien, die Stammzellen, Gewebeengineering und Biomaterialien einbeziehen, werden erforscht, um die Nierenfunktion zu verbessern und die Notwendigkeit einer chronischen Dialyse zu verringern (68).

Erweiterte Überwachung und Telemedizin: Fortschritte in der Telemedizin und der Fernüberwachung ermöglichen die Echtzeitverfolgung von Vitalparametern, Laborwerten und Dialyseparametern der Patient*innen. Diese Entwicklungen erleichtern die frühzeitige Erkennung von Komplikationen, proaktive Interventionen und eine verbesserte Patientenbetreuung (63).

Während Forschung und Innovation weiterhin Fortschritte in der Hämodialyse vorantreiben, ist das Ziel, die Therapie zu optimieren, die Ergebnisse für die Patient*innen zu verbessern und die Gesamterfahrung für Menschen mit ESRD zu verbessern.

1.3 Frailty

Frailty ist ein Syndrom, das zunächst in der Geriatrie etabliert wurde (69). Es zeichnet sich durch den Verlust von physiologischen Reserven und erhöhte Vulnerabilität gegenüber den Belastungsfaktoren aus (70). Frailty ist nicht mit einer Behinderung gleichzusetzen, vielmehr stellt es eine Vorstufe dar, die eine Behinderung als Folge haben kann. In hohem Alter kann Frailty als ein physiologischer Zustand betrachtet werden (71, 72). Frailty als Syndrom ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtprognose von betroffenen Patient*innen assoziiert (73-75).

1.3.1 Konzept und Definition

Es gibt noch keine einheitliche Definition von Frailty, die überall auf der Welt anerkannt wäre. Viele Wissenschaftler haben versucht, ein einheitliches Konzept für Frailty zu entwickeln. Es gibt 2 dominierende Modelle für Frailty:

- Der physische Frailty-Status nach Fried et al. (76)
- Akkumulation von Defiziten nach Rockwood et al. (77)

1.3.1.1 Frailty-Modell nach Fried

Tabelle 1: Fried's Frailty-Modell

Kriterien	Messwerte in Cardiovascular Health Study
Ungewollter Gewichtsverlust	> 4,5 kg ungewollter Gewichtsverlust in vergangenem Jahr
Erschöpfung	Erschöpfung (Selbsteinschätzung)
Muskelschwäche	Handkraft: niedrigste 20% (nach Geschlecht und BMI)
Langsame Gehgeschwindigkeit	Gehzeit/4,5 m: langsamste 20% (nach Geschlecht und Größe)
Geringe körperliche Aktivität	Kcal/Woche: niedrigste 20% Männer < 383 Kcal/Woche Frauen < 270 Kcal/Woche

Beurteilung: Positiv für Frailty-Status: ≥ 3 Kriterien vorhanden

pre-frail: 1 oder 2 Kriterien vorhanden

Das Konzept, das 2001 von Fried et al. etabliert wurde, ist eins der ältesten und am meisten verwendeten Konzepte für Frailty. Es wurde anhand Daten von ca. 5300 Teilnehmern der Cardiovascular Health Study etabliert. Fried's „physischer Frailty-Status“ befasst hauptsächlich körperliche und funktionelle Fähigkeiten. Laut Fried tragen viele physische Faktoren zur Entwicklung von Frailty bei, u.a. chronische Unterernährung, neuroendokrine Dysregulationen, muskuloskelettale Degeneration und Komorbiditäten. Fried's Frailty-Modell besteht aus 5 Komponenten (Tabelle 1). Diese sind ungewollter Gewichtsverlust, Erschöpfung, Muskelschwäche, verlangsame Gehgeschwindigkeit und verminderte körperliche Aktivität(76).

1.3.1.2 Frailty-Modell nach Rockwood

Basierend auf die Canadian Study of Health and Aging(CSHA) etablierten Rockwood et al. ein neues Frailty-Konzept(78). Bei diesem Konzept wird Frailty als Akkumulation von einzelnen Defiziten definiert. Ein CSHA-Frailty-Index wurde entwickelt, der 70 mögliche Defizite oder klinische Beschwerden umfasst. Das Modell von Rockwood et al. beschränkt sich nicht nur auf physische und körperliche Fähigkeiten wie Mobilität, Aktivität und Kraft, sondern auch auf psychische und kognitive Schwierigkeiten, bis hin zu Einschränkungen bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten (79).

1.3.2 Assessment von Frailty

Da noch kein einheitliches Konzept für Frailty existiert, gibt es auch keinen Goldstandard für Assessment von Frailty. Aktuell existieren viele validierte Assessmentinstrumente für Frailty. Sie variieren stark untereinander. Einige fokussieren sich speziell auf die physischen Funktionen, während die anderen sich hauptsächlich auf die Domäne wie soziales Leben, psychische und kognitive Fähigkeiten fokussieren. In Abhängigkeit von Kriterien unterscheiden sich die Assessmentinstrumente an benötigtem Zeitaufwand und Methodik.

1.3.2.1 Frailty-Status nach Fried (76)

Die einzelnen Komponenten der Frailty-Status nach Fried wurden in Tabelle 1 dargestellt. Ungewollter Gewichtsverlust wird als Verlust von über 4,5 kg Gewicht im vergangenen Jahr definiert. Die Müdigkeit und Erschöpfung wird mittels CES-D Depression Scale erhoben. Die Muskelschwäche wird in Form von Handkraft mittels eines Dynamometers gemessen. Als Maß für die Gehgeschwindigkeit wird die für ca. 4,5 m benötigte Zeit angenommen. Die körperliche Aktivität wird mittels Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire in Kalorien erfasst. Bei 0 Punkten werden Patient*innen als robust, bei 1 oder 2 Punkten als pre-frail, und ab 3 Punkten als frail eingestuft.

1.3.2.2 Clinical Frailty Scale (79)

Rockwood et al. etablierten den CSHA-Frailty-Index, der aus 70 möglichen Defiziten bzw. klinischen Beschwerden besteht. Aufgrund des hohen Zeit- und Ressourcenaufwand, den der CSHA-Frailty-Index mit sich bringt, wurde die Clinical Frailty Scale (CFS) entwickelt. Die CFS besteht aus 7 Punkten und ist für die Praxis besser geeignet. Dabei wird Frailty in 7 Grade eingeteilt (Tabelle 2). Die entscheidenden Kriterien sind Komorbiditäten und Einschränkungen im alltäglichen Leben.

Tabelle 2: Clinical Frailty Scale (79)

1) very fit	Robust, aktiv und energetisch, motiviert und gesund; Personen in dieser Gruppe trainieren regelmäßig und sind die Fittesten innerhalb ihrer Altersgruppe
2) well	Keine aktiven Krankheitssymptome, aber weniger fit als die Personen in Kategorie 1
3) well, with treated comorbid disease	Die Krankheitssymptome dieser Personengruppe sind besser kontrolliert als die in Kategorie 4
4) apparently vulnerable	Auch wenn sie nicht auf externe Hilfen im Alltag angewiesen sind, sind Personen in dieser Kategorie aufgrund ihrer Krankheitssymptome oft in ihren Aktivitäten eingeschränkt
5) mildly frail	Personen in dieser Kategorie sind offensichtlich in ihren Aktivitäten verlangsamt und benötigen Hilfe bei anspruchsvollen Alltagsaktivitäten
6) moderately frail	Personen in dieser Kategorie benötigen Hilfe bei allen außerhäuslichen Tätigkeiten und bei der Haushaltsführung
7) severely frail	Komplett auf externe Hilfe angewiesen; terminal erkrankt

1.3.2.3 Edmonton Frail Scale (80)

Die von Rolfson et al. entwickelte Edmonton Frail Scale zeichnet sich durch ihre einfache Anwendbarkeit durch Nicht-Mediziner aus. Die EFS beinhaltet 10 Domänen:

1. Kognition: Uhrentest.
2. Allgemeiner Gesundheitsstatus: Selbsteinschätzung.
3. Anzahl der Krankenhausaufenthalte in vergangenem Jahr.
4. Funktionelle Unabhängigkeit: Anzahl von Alltagsaktivitäten, bei denen die Person auf Hilfe angewiesen ist.
5. Soziale Unterstützung: Die Möglichkeit einer Hilfeleistung durch einen Angehörigen, bei Bedarf.
6. Medikation: Einnahme von über 5 Medikamenten.
7. Ernährungszustand: Gewichtsverlust.
8. Stimmung: traurige bzw. depressive Verstimmung.
9. Kontinenz: Urininkontinenz
10. Funktionelle Performance: Timed-Up-and-Go

Die Domänen 1,2,3,4,5 und 10 werden je nach Ausprägung mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet. Die Domänen 6,7,8,9 sind dichotom und werden mit 0 oder 1 Punkt bewertet. Der maximale Score beträgt 17. Die Personen mit einem Score von 0-5 werden als non-frail, 6-7 als vulnerabel, 8-9 als leicht frail, 10-11 als mittelgradig frail, 12-17 als sehr frail eingestuft.

Um die Anwendbarkeit der EFS in der Praxis weiter zu vereinfachen modifizierten Hilmer et al. die EFS, indem sie den Timed-Up-and-Go-Test durch Selbsteinschätzung der eigenen Leistungsfähigkeiten ersetzten. So, entstand daraus die Reported Edmonton Frail Scale (81).

1.3.2.4 Tilburg Frailty Indicator (82)

Es wurden mehrere Assessment-Instrumente für Frailty entwickelt, die sich hauptsächlich auf die physische Komponente fokussierten. Gobbens et al. entwickelten 2010 den TFI, bei dem die soziale und psychologische Komponente von Frailty dominieren. TFI besteht aus Teilen A und B. Der Teil A enthält 10 Fragen, die soziodemographische Daten erheben. Der Teil B besteht aus 3 Kategorien und erhebt die physische, psychische und soziale Komponente mit 15 Fragen (Tabelle 3). Der Teil B ist bei der Beurteilung des Frailty-Status entscheidend. Die maximale Punktzahl beträgt 15. Bei ≥ 5 Punkten wird die Person als frail eingestuft.

Tabelle 3: Tilburg Frailty Indicator (82)

Teil A - Determinanten von Frailty	
Geschlecht	Selbsteinschätzung des Lebensstils
Alter	Komorbiditäten
Familienstand	
Geburtsland	Schwere Lebensereignisse (Erkrankung; Tod oder Erkrankung eines Angehörigen; Unfall; Scheidung)
Höchster Schulabschluss	
Monatliches Einkommen	Zufriedenheit über eigenen Haushalt

Teil B - Komponenten von Frailty	
Physische Komponente	Psychologische Komponente
Selbsteinschätzung der physischen Gesundheit	Erinnerungsprobleme
Ungewollter Gewichtsverlust	Getrübte Stimmung
Probleme beim Gehen	Nervosität oder Ängstlichkeit
Gleichgewichtsstörungen	Umgang mit Problemen
Schlechtes Hör- und Sehvermögen	Soziale Komponente
Schwäche in den Händen	Soziale Unterstützung
Müdigkeit	Alleine Leben
	Menschen um sich vermissen

1.3.2.5 FRAIL-Scale (83)

Die International Academy of Nutrition, Health, and Aging (IANA) entwickelte 2008 ein neues Instrument zur Erhebung von Frailty. Die FRAIL-Scale besteht aus nur 5 Komponenten und befasst ausschließlich physische Komponente (Tabelle 4). Alle 5 Punkte werden durch Selbsteinschätzung beantwortet. Dies sollte zu einem Screening-Tool für Frailty werden, das mit minimalem Zeit- und Resourcenaufwand angewendet werden könnte. Jede Frage wird mit 0 oder 1 Punkt bewertet. Bei insgesamt 0 Punkten wird die Person als non-frail, bei 1-2 Punkten als pre-frail, und bei ≥ 3 Punkten als frail eingestuft.

Tabelle 4: FRAIL (83)

Fatigue

Resistance (ability to climb 1 flight of stairs)

Ambulation (ability to walk 1 block)

Illnesses (greater than 5)

Loss of Weight ($>5\%$)

1.3.2.6 SHARE-FI (84)

Anhand der Daten der Kohortenstudie SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe), die in 12 europäischen Ländern von 2004 bis 2008 durchgeführt wurde, entwickelten Romero-Ortuno et al. ein neues Instrument zur Erhebung von Frailty, SHARE-Frailty-Instrument (SHARE-FI). Das SHARE-FI besteht, genauso wie die FRAIL-Scale, aus 5 Domänen. Dabei handelt es sich ebenfalls um physische Komponenten. 4 von 5 Domänen werden durch Selbsteinschätzung beantwortet: Erschöpfung; Appetitverlust; Probleme beim Gehen; Verlust der Aktivitäten. Im Vergleich zu der FRAIL-Scale enthält das SHARE-FI eine Handkraftmessung, die mittels eines Dynamometers durchgeführt wird. Das ermöglicht eine bessere Beurteilung des körperlichen Zustands. Die maximale Punktzahl beträgt 5. Bei 0 Punkten wird die Person als non-frail, bei 1-2 Punkten als pre-frail, und bei ≥ 3 Punkten als frail eingestuft.

1.3.3 Frailty und Dialyse

Frailty wird als ein Syndrom des hohen Alters akzeptiert. Chronische Niereninsuffizienz und hoher Alter werden mit ähnlichen klinischen Erscheinungsbildern assoziiert, wie z. B. Verlust von Aktivitäten, Muskelmassenverlust, Komorbiditäten, Abnahme der physischen und kognitiven Fähigkeiten.

Shilpak et al. kamen 2004 als Erste zur Hypothese, dass Frailty mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) assoziiert sein kann (85). Diesen Zusammenhang untersuchten sie bei 5808 Teilnehmenden der Cardiovascular Health Study (CHS). Als Assessment-Tool für Frailty wurde Fried's

Frailty-Status benutzt. Ab einem Kreatininwert von $\geq 1,5$ mg/dl wurden die Patient*innen als niereninsuffizient definiert. Die Teilnehmer mit einer Niereninsuffizienz hatten 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit frail zu sein, im Vergleich zu denen, die eine normale Nierenfunktion hatten. Damit konnten sie feststellen, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen CKD und Frailty gibt.

Eine weitere Studie ergab 2009, dass eine Langzeitdialyse zum Verlust der Selbstständigkeit bei Senioren führen kann (86). 30% der Patient*innen, die davor selbstständig lebten, waren 1,5 Jahre nach der Initiierung der Dialysebehandlung im Alltag auf Hilfe angewiesen.

Eine 2014 von Isoyama et al. durchgeführte Studie konnte bei Dialysepatient*innen eine direkte Assoziation zwischen Mortalität und einer Sarkopenie feststellen, was ein wichtiger Bestandteil von Frailty ist (87).

Johansen et al. führten 2007 eine Studie durch, die bei 2393 Probanden der Dialysis Morbidity and Mortality Study (DMMS) eine Korrelation zwischen einer terminalen Niereninsuffizienz und Frailty analysierte (88). Das Ziel der Studie war, die Prävalenz von Frailty unter Dialysepatient*innen zu untersuchen und eine Assoziation von Frailty mit Mortalität und Hospitalisierung zu erfassen. Zwei Drittel der Patient*innen (67,7%) wurden als frail identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres nach dem Studieneinschluss zu sterben war bei Frail-Patient*innen ca. 3-mal höher als bei Non-frail-Patient*innen (adjusted HR 2.24; 95% CI 1.60 to 3.15). Die Frail-Patient*innen wurden 2-mal häufiger hospitalisiert, als die Non-Frail-Patient*innen (adjusted HR 1.98; 95% CI 1.41 to 1.87).

Seitdem wurden zahlreiche neue Studien durchgeführt, die Frailty bei Dialysepatient*innen untersuchten (89-93). Die Prävalenz von Frailty variierte abhängig von dem Assessmentinstrument zwischen 32% (92) und 73% (89). Alle diese Studien konnten eine direkte Assoziation zwischen Frailty und erhöhter Mortalität und Hospitalisierung bei Dialysepatient*innen nachweisen, unabhängig von Alter, Dialyseart oder anderen Risikofaktoren.

Die Gründe für eine hohe Prävalenz von Frailty unter Patient*innen mit einer Niereninsuffizienz könnten Folgende sein:

- Eine chronische Niereninsuffizienz beschleunigt den Alterungsprozess und erhöht biologisches Alter eines Erkrankten (94, 95).
- Das Durchschnittsalter von Patient*innen, die an einer Niereninsuffizienz leiden, steigt (96, 97). So stellen Senioren einen wachsenden Anteil an Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz dar.
- In hohem Alter können nicht nur physische Fähigkeiten für Frailty entscheidend sein, sondern auch psychische und kognitive Fähigkeiten, die durch Isolation, Depression, Verlust von Angehörigen usw. beeinflusst werden können.
- Aufgrund einer chronischen Entzündung können Dialysepatient*innen durchgehend in einem katabolen Zustand sein (98, 99). Die speziellen diätetischen Einschränkungen der

Dialysepatient*innen und ein urämiebedingter Appetitverlust resultiert in eine Malnutrition. Dies führt zu Protein Energy Wasting (100). PEW ist eine der Ursachen von Sarkopenie (97).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Frailty als Syndrom ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtprognose von betroffenen Patient*innen assoziiert (101). Das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz ist ebenfalls unabhängig mit einer erhöhten Mortalität bei betroffenen Patient*innen assoziiert (102). Frailty in Kombination mit der terminalen Niereninsuffizienz sinkt das Gesamtüberleben weiter (87). Während die Studie von Lee et al. (103) zur Erhebung des Frailty-Status einen 36 Items umfassenden Fragebogen verwendet hat, stehen inzwischen auch neuere, deutlich kürzere Fragebögen zur Verfügung (104).

Das Ziel der Studie ist es zu prüfen, inwieweit mit SHARE-FI das Vorhandensein von Frailty bei Dialysepatient*innen erfasst werden kann. Die folgenden Fragen sollen konkret beantwortet werden:

- Ist die Erhebung des Frailty-Status mittels deutschem SHARE-FI in der ambulanten Dialyse umsetzbar?
- Korreliert der so erhobene Frailty-Status mit dem Gesamt- und/oder krankenhausfreien Überleben der Dialysepatient*innen?

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Zur Beantwortung der oben genannten Fragen wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Zeitraum von Februar 2019 bis September 2020 eine multizentrische, nicht-interventionelle und prospektive Studie inklusive zweckgebundener, studienbegleitender Bioprobenammlung durchgeführt. Die teilnehmenden Zentren waren allesamt ambulante Dialysezentren in München:

Dialyse im Zentrum (DiZ München Nephrocure GmbH), Lindwurmstraße 23, 80337 München

Kuratorium für Hämodialyse (KfH) Elsenheimerstraße, Elsenheimerstraße 63, 80687 München

Kuratorium für Hämodialyse (KfH) Unterhaching, Hauptstraße 2, 82008 Unterhaching

Dialyseabteilung, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU-Klinik München, Ziemssenstraße 1, 80336 München.

Sämtliche Bioproben zur späteren Bestimmung von Laborparametern wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin, LMU-Klinikum, Marchioninistr. 15, 81377 München eingelagert. Die prospektive Datenerhebung wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Ethikantrag-Nr 17-380).

2.2 Patient*innenkollektiv

Alle Patient*innen wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit der Diagnose CKD 5-D mit Nierenersatztherapie behandelt. Die Patient*innen befanden sich aufgrund des Nierenversagens dreimal wöchentlich für vier Stunden in ärztlicher Behandlung in Dialysezentren, so dass ihnen durch diese Studie kein zeitlicher Mehraufwand entstand. Die vollständigen Einschlusskriterien der Studie waren:

- Alter \geq 18 Jahre
- Nierenversagen mit Nierenersatztherapie (Hämodialyse/Hämodiafiltration)
- schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie

Ausschlusskriterien für die Studie waren:

- Alter \leq 18 Jahre
- Patient*innen und Patientinnen, die nicht eingewilligt haben oder nicht einwilligungsfähig sind

2.3 Erstellung der Studiendatenbank

Aus den Patientenakten der teilnehmenden Studienzentren wurden folgende Daten erfasst und in eine Datenbank eintragen (Microsoft Excel®, Microsoft, Redmond, WA, USA).

- Geburtsdatum
- Körpergröße
- Trockengewicht

-
- Nierenersatzverfahren und -dauer
 - Beginn der Dialysebehandlung
 - Vorerkrankungen
 - Medikamentenanamnese
 - vorbekannte Laborwerten

Aus Gewicht und Größe wurde der Body-Mass-Index wie folgt berechnet: $BMI = \text{kg} / \text{m}^2$ (Gewicht in Kilogramm/ die Körpergröße in Metern²).

Das Vorhandensein der folgenden Vordiagnosen wurde explizit erfasst:

- renale Anämie ($Hb < 10 \text{ g/dl}$)
- arterieller Hypertonus
- Diabetes mellitus
- periphere-arterielle Verschlusskrankheit
- Adipositas
- koronare Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz
- aktive oder durchgemachte onkologische Erkrankung
- thromboembolische Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall, tiefe Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie.

2.4 Frailty-Assessment

Bei allen Patient*innen wurde der Frailty-Status ermittelt. Dabei wurde in der vorliegenden Arbeit das 2001 von Fried et al. entwickelte Model zugrunde gelegt (76). Für das Assessment des Frailty-Status wurde das von Romero-Ortuno et al. modifizierte SHARE-FI-Messinstrument verwendet (84). Das Instrument (Tabelle 5) besteht aus den fünf Komponenten „Erschöpfung“, „Appetitverlust“, „körperliche Schwäche“, „Probleme beim Gehen“ und „niedrige körperliche Aktivität“. Das Messinstrument wurde von einem geübten Assessor angewendet, um innerhalb der Studie einen Inter-Rater-bias auszuschließen. Im Folgenden wird die Erhebung der einzelnen Komponenten kurz dargestellt:

Der Parameter „Erschöpfung“ wurde erhoben, indem die Patient*innen gefragt wurden, ob sie während des letzten Monats zu wenig Energie hatten für Aktivitäten, die sie gerne unternehmen wollten. Die Antwortmöglichkeiten waren dichotom („Ja“ oder „Nein“); bei der Antwort „Ja“ wurde ein Punkt vergeben.

Der Parameter „Appetitverlust“ wurde erhoben, indem die Patient*innen gefragt wurden, ob sie während des letzten Monats weniger Verlangen nach Essen hatten bzw. weniger gegessen hatten als normalerweise. Die Antwortmöglichkeiten waren dichotom („Ja“ oder „Nein“), bei der Antwort „Ja“ wurde ein Punkt vergeben.

Der Parameter „Schwäche“ wurde mittels digitalem Handkraft-Dynamometer (DHD-3, SAEHAN Medical, Chungbuk, Südkorea) strukturiert erhoben. Die Messungen wurden unmittelbar prädialytisch,

seitengetrennt im Sitzen bei einem auf 90° abgewinkelten Arm durchgeführt. Die Patient*innen wurden hierzu gebeten, das Messgerät mit der Hand so stark wie möglich zusammenzudrücken. Es wurden für die rechte und linke Hand jeweils zwei Versuche durchgeführt und sodann der höchste Wert aus 4 Messungen dokumentiert. Bei Messwerten unterhalb der von der Literatur (105) vorgegebenen Cut-Off-Werte wurde ein Punkt vergeben.

Cut-Off-Werte:

Männer

≤ 29 kg (BMI ≤ 24 kg/m²)

≤ 30 kg (BMI 24,1 – 28 kg/m²)

≤ 32 kg (BMI > 28 kg/m²)

Frauen

≤ 17 kg (BMI ≤ 23 kg/m²)

≤ 17,3 kg (BMI 23,1 – 26 kg/m²)

≤ 18 kg (BMI 26,1 – 29 kg/m²)

≤ 21 kg (BMI > 29 kg/m²)

Der Parameter „Probleme beim Gehen“ wurde erhoben, indem die Patient*innen jeweils gefragt wurden, ob sie aufgrund gesundheitlicher Probleme Schwierigkeiten haben, 100 Meter auf ebener Fläche zu gehen und/oder eine Treppe hochzusteigen. Die Antwortmöglichkeiten waren für beide Fragen dichotom („Ja“ oder „Nein“), bei mindestens einer Antwort „Ja“ wurde ein Punkt vergeben.

Der Parameter „Niedrige körperliche Aktivität“ wurde erhoben, indem den Patient*innen folgende Frage gestellt wurde: „Wie oft gehen Sie Tätigkeiten nach, die wenig oder mäßig viel Energie kosten, wie Gartenarbeit, Autowaschen oder Spazierengehen?“ Die Antwortmöglichkeiten waren in diesem Fall „kaum oder nie“, „1- bis 3-Mal im Monat“, „1- bis 3-Mal die Woche“ und „täglich“. Bei den Antworten „kaum oder nie“ und „1- bis 3-Mal im Monat“ wurde ein Punkt vergeben.

Der Frailty-Score wurde berechnet, indem die erhobenen Punkte summiert wurden. Patient*innen mit einem Frailty-Score von 0 wurden als „non-frail“, mit Frailty-Scores von 1 und 2 als „pre-frail“, und mit einem Frailty-Score von ≥3 als „frail“ eingestuft.

Tabelle 5: SHARE-FI

Hatten Sie im letzten Monat zu wenig Energie für Aktivitäten, die sie gerne unternehmen wollten?	Nein	Ja
Wie war Ihr Appetit im letzten Monat? ODER Haben Sie im letzten Monat mehr oder weniger gegessen als normal?	weniger Verlangen nach Essen weniger mehr	
Höchster Messwert aus 4 Messungen mit Dynamometer (2 pro Hand), cut-offs: Männer: ≤ 29 kg (BMI ≤ 24 kg/m ²) ≤ 30 (BMI 24.1–28) ≤ 32 (BMI > 28) Frauen: ≤ 17 (BMI ≤ 23) ≤ 17.3 (BMI 23.1–26) ≤ 18 (BMI 26.1–29) ≤ 21 (BMI > 29)	Messwert: _____ Trockengewicht: _____ Größe: _____ BMI: _____	Ja Nein
Hatten Sie aufgrund gesundheitlicher Probleme Schwierigkeiten damit, 100 Meter weit zu gehen? ODER Hatten Sie aufgrund gesundheitlicher Probleme Schwierigkeiten damit, eine Treppe hochzusteigen?"		Ja
Wie oft gehen Sie Tätigkeiten nach, die wenig oder mäßig viel Energie kosten, so wie Gartenarbeit, Auto waschen oder Spazieren gehen?	1-3x/Woche täglich	kaum oder nie 1-3x/Monat
Summe		(Punkte)

Ein Punkt pro fett-gedruckte Antwort

2.5 Follow-Up

Die Follow-Up-Zeit in der Studie betrug ein Jahr. Zum definierten Zeitpunkt 365 Tage nach dem initialen Assessment wurde anhand der Patientenakten ermittelt,

1. ob Patient*innen verstarben
 - a. wenn ja, wann
2. ob Patient*innen hospitalisiert wurden und
 - a. wenn ja, wann der erste Tag ihres Krankenhausaufenthaltes war.

Die erhobenen Daten wurden dann in die Datenbank eingetragen.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS für Windows, Version 25.0 (SPSS Inc. IBM, Armonk, NY, USA). Die erhobenen Daten wurden aus der Excel-Datenbank in SPSS importiert. Zunächst wurden die erhobenen Daten deskriptiv ausgewertet und tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Für kategoriale Variablen erfolgte eine Ermittlung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten sowie eine grafische Darstellung. Für stetige Variablen werden Mittelwert, Median und Standardabweichung angegeben. Im zweiten Schritt der Auswertung wurden verschiedene inferenzstatistische Methoden angewendet: Unterschiede in der Verteilung stetiger Variablen zwischen verschiedenen Gruppen wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Zur Korrelationsanalyse zweier stetiger Variablen oder einer stetigen und einer ordinalen Variable wurden Korrelationstests nach Spearman durchgeführt. Bei Vergleichen mit kategorialen Variablen wurden Chi-Quadrat-Test verwendet. Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs von einzelner Patientencharakteristika als Prädiktorvariablen für den Frailty-Status wurden univariate logistische Regressionsanalysen und Cox-Regressionen verwendet. Die Analysen zum gesamt- und Hospitalisierungsfreien Überleben erfolgten mittels der Kaplan-Meier-Methode, die errechneten Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Gruppen jeweils mittels Log-Rank-Test verglichen wurden. Multivariate Analysen erfolgten anhand von Cox-Proportional-Hazards-Modellen, wobei Hazard-Ratios mit einem Konfidenzintervall von jeweils 95 % errechnet wurden. Im Ergebnisteil wird die verwendete statistische Methode bei den Analysen jeweils angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests jeweils bei einem p -Wert $< 0,05$ festgelegt. Tabellen und Abbildungen der Arbeit wurden entweder in SPSS oder Excel erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Parameter und Komorbiditäten

Im Zeitraum von Februar 2019 bis September 2019 konnten insgesamt 121 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden, wobei Patient*innen wie geplant aus allen 4 an der Studie teilnehmenden Dialysezentren in München rekrutiert werden konnten. Die Verteilung der Patient*innen auf die Studienzentren ist in Tabelle 6 dargestellt. Die meisten Patient*innen (n=46) wurden im KfH Unterhaching eingeschlossen, während am LMU-Klinikum nur 4 Patient*innen rekrutiert wurden.

Tabelle 6: Anzahl der Patient*innen aus verschiedenen Dialysezentren

Insgesamt	121	
KfH Elsenheimerstraße	40	33%
KfH Unterhaching	46	38%
Med IV Klinikum der Universität München	4	3,3%
Dialyse im Zentrum	31	25,6%

Unter 121 Patient*innen waren 52 Frauen und 69 Männer. Prozentual ergibt sich ein Anteil von 43% für Frauen und 57% für Männer.

Tabelle 7: Alter bei Assessment

N	Gültig	121
	Fehlend	0
Mittelwert		67,94
Median		72,40
Std.-Abweichung		14,146
Minimum		32
Maximum		92

Tabelle 7 zeigt die Altersverteilung der Patient*innen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Studienzentren.

Alle 121 Patient*innen befanden sich im Stadium CKD-G5-D und erhielten im Studienzeitraum eine Nierenersatztherapie. Während des einjährigen Studienzeitraums wurden keine Nierentransplantationen bei Studienteilnehmer*innen durchgeführt.

Tabelle 8: Anzahl der Nebendiagnosen

	N	Spannweite	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert		Std.-Abweichung	Varianz
Anzahl der Diagnosen	120	16	2	18	5	6,90	,257	2,821	7,956

Es zeigte sich, dass viele Patient*innen multimorbid waren (Tabelle 8). Im Durchschnitt fanden sich bei den Patient*innen $6,9 \pm 2,8$ Nebendiagnosen. Die Mindestanzahl an Nebendiagnosen beträgt 2, die Höchstanzahl beträgt 18.

Tabelle 9: Die häufigsten Nebendiagnosen

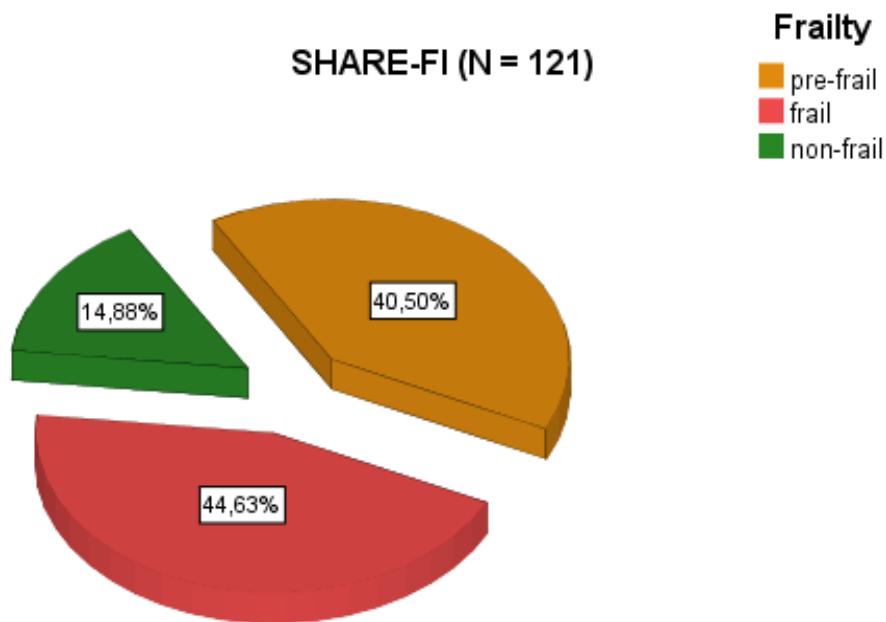
	n	(%)
Thromboembolisches Ereignis	25	20,7%
ADPKD	10	8,3%
COPD	13	10,7%
Aktive oder durchgemachte Onkologische Erkrankung	24	19,8%
Herzinsuffizienz	10	8,3%
Hb unter 10 g/dL	21	18,1%
Koronare Herzerkrankung	32	26,4%
pAVK	24	19,8%
Arterielle Hypertonie	90	74,4%
Diabetes Mellitus	39	32,2%
Adipositas	33	27,3%
Gültige Werte (Listenweise)	121	

Die Verteilung der Nebendiagnosen wird in Tabelle 9 dargestellt: Am häufigsten fanden sich eine arterielle Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus. Als monogenetisch häufigste Ursache für Nierenversagen fand sich auch in unserer Kohorte die ADPKD bei circa acht Prozent der Patient*innen.

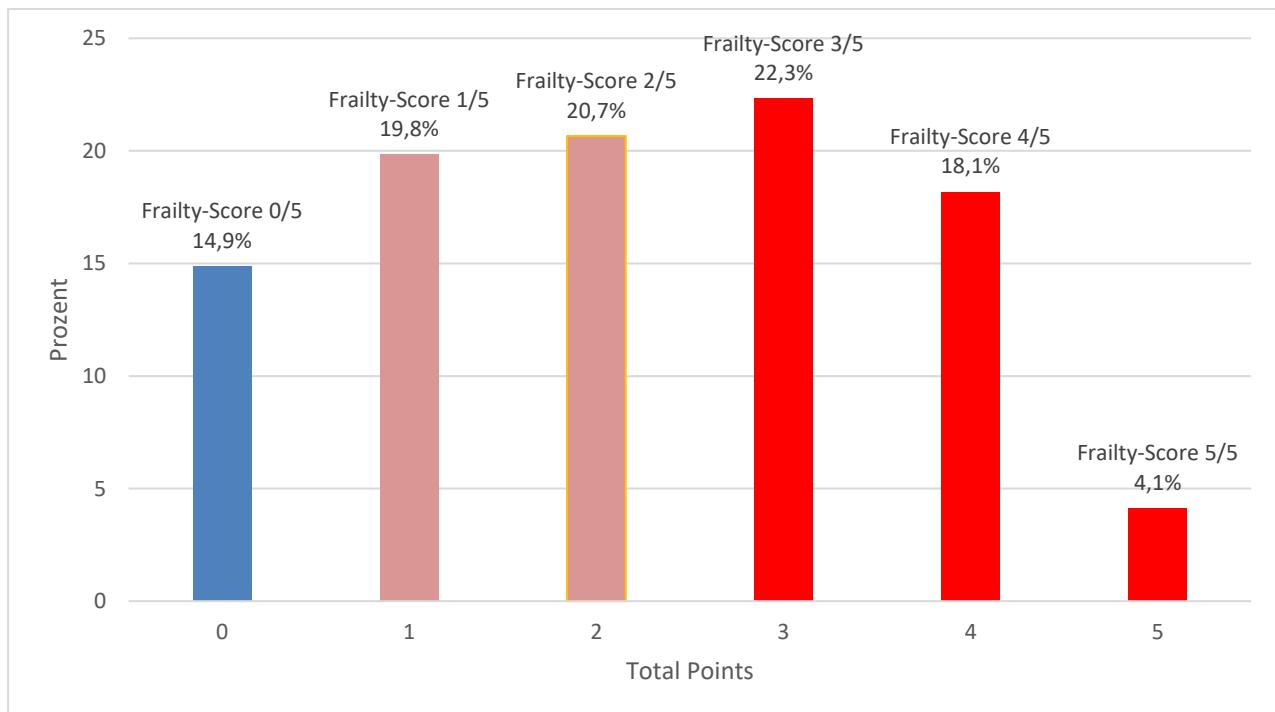
3.2 Frailty

Die Prävalenz von allen Frailty-Status und den entsprechenden Frailty-Scores für jeden Status werden in Abbildung 4 und 5 dargestellt.

Abbildung 4: Frailty-Status

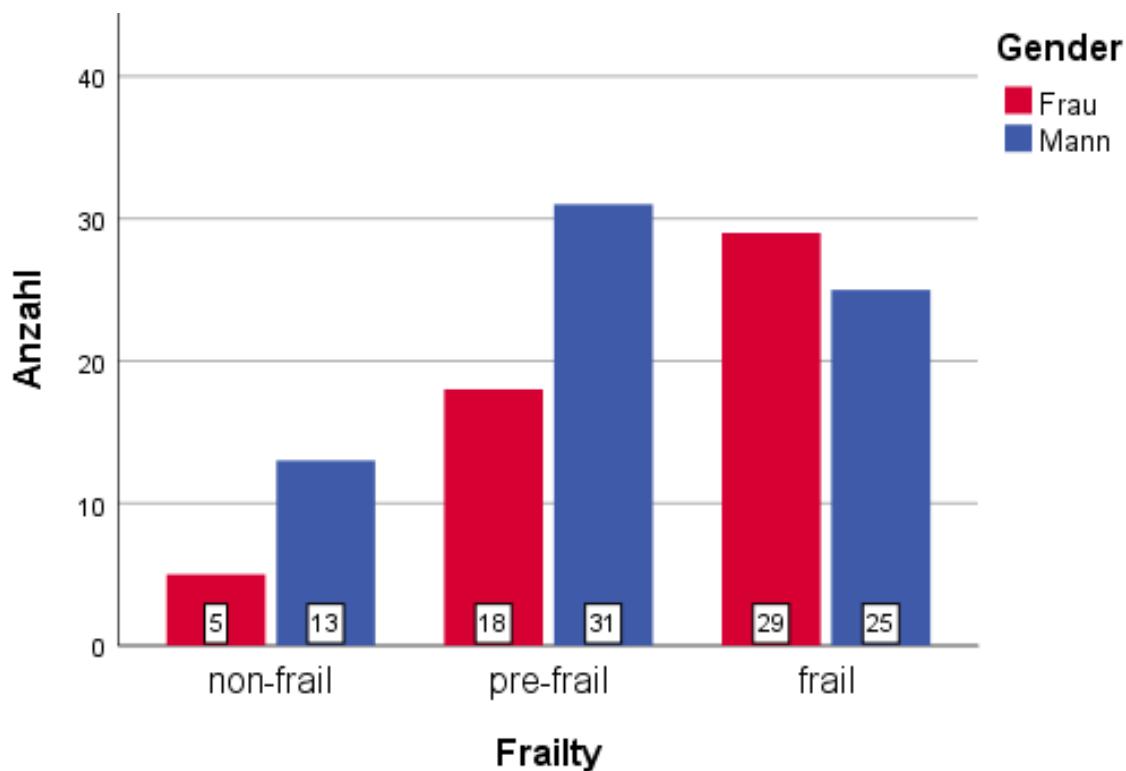


Von insgesamt 121 in die Studie eingeschlossenen Patient*innen wurden 18 (14,9%) als non-frail, 49 (40,5%) als pre-frail und 54 (44,6%) als frail eingestuft.

Abbildung 5: SHARE-Score-Verteilung

Von 121 Patient*innen wiesen dabei 18 (14,9%) einen Frailty-Score von 0; 24 (19,8%) einen Frailty-Score von 1; 25 (20,7%) einen Frailty-Score von 2; 27 (22,3%) einen Frailty-Score von 3; 22 (18,1%) einen Frailty-Score von 4; und 5 (4,1%) einen Frailty-Score von 5 auf.

Abbildung 6: Frailty-Status unter Geschlechtern



Bezüglich der Geschlechterverteilung und des Frailty-Status fanden sich Unterschiede: Der prozentuale Anteil von Frauen an allen als frail eingestuften Patient*innen lag bei 53,7% (verglichen mit 46,3% bei Männern). Von Patient*innen, die als pre-frail eingestuft wurden, waren 36,7% Frauen und 63,3% Männer.

Im Vergleich der Frailty-Status bei beiden Geschlechtern mittels Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,082. Somit zeigt sich in unserem Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Häufigkeiten von Frailty-Status zwischen Männern und Frauen.

Tabelle 10: Mittelwerte und Median für Alter

		Mittelwert	Median	95,0% Untere KG	95,0% Obere KG
				für Median	für Median
Frailty	non-frail	56	57	47	62
	pre-frail	66	71	61	76
	frail	74	76	72	79

Der Zusammenhang des medianen Alters von Patient*innen mit den Frailty-Status wurde auf der Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 11: Korrelationsanalyse Alter und Frailty

Spearman-Rho	Frailty	Korrelationskoeffizient	Alter bei Assessment	
			Frailty	ment
		Korrelationskoeffizient	1,000	,398**
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	121	121

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Dieser Zusammenhang ist mit mittlerer Korrelationsstärke (Spearman's $\rho = 0,398$) bei $p < 0,001$ hochsignifikant.

Abbildung 7: Altersverteilung von Frailty

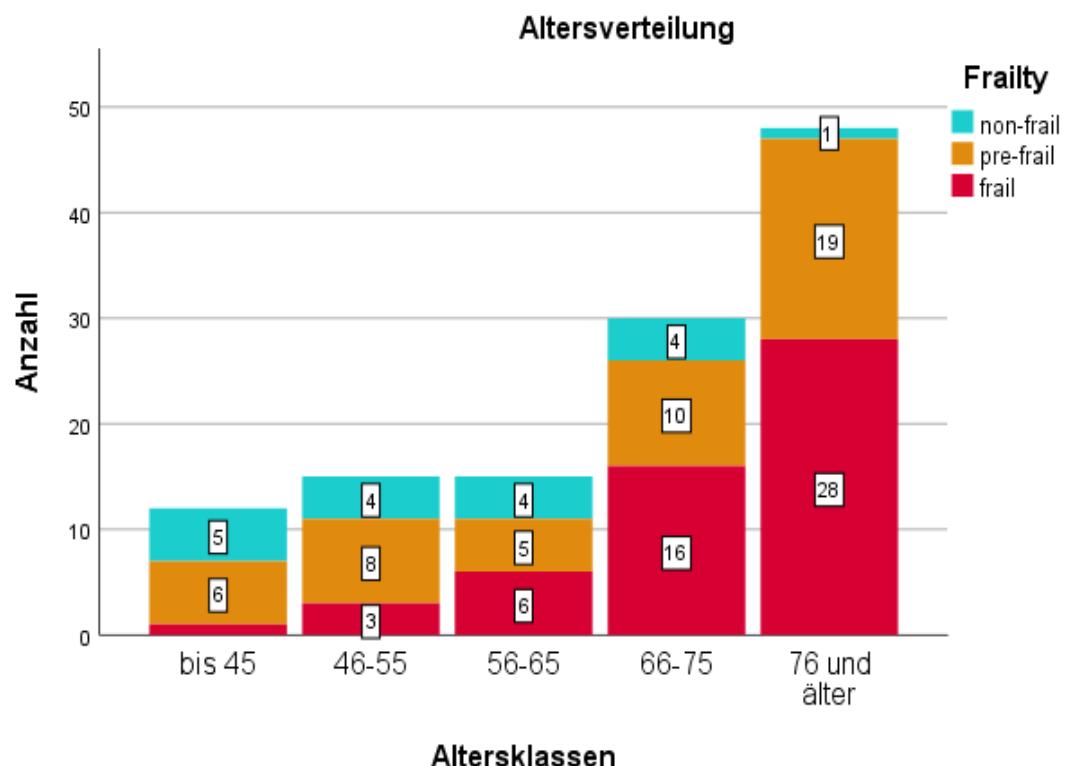


Abbildung 7 zeigt die Altersverteilung des Frailty-Status. Hierzu wurden Patient*innen in 5 Altersklassen eingeteilt: 45 Jahre und jünger; 46 bis 55 Jahre; 56 bis 65 Jahre; 65 bis 75 Jahre; 76 Jahre und älter. Erwartungsgemäß zeigte sich der höchste Frailty-Anteil bei den über 76 Jahre alten Patient*innen (39,6% pre-frail, 51,9% frail). Der Frailty-Anteil bei Patient*innen, die jünger als 46 Jahre alt sind, ist mit 12,5% (pre-frail) und 1,9% (frail) am niedrigsten.

Tabelle 12: Chi²-Test zwischen Alter und Frailty

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	23,385 ^a	8	,003
Likelihood-Quotient	26,263	8	,001
Zusammenhang linear-mit-linear	20,951	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	120		

a. 5 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,80.

Im Chi-Quadrat-Tests ergibt sich bei einem p-Wert von < 0,01 ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Verteilung des Frailty-Status über die verschiedenen Altersgruppen.

Tabelle 13: Frailty-Status und Anzahl der Nebendiagnosen

	Anzahl der Diagnosen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Median
non-frail	5,3	1,8	5,0
pre-frail	6,6	2,5	6,0
frail	7,8	3,1	8,0

Betrachtet man die Anzahl der Nebendiagnosen in den einzelnen Frailty-Status, dann ist eine steigende Tendenz von non-frail zu frail zu beobachten (Tabelle 13).

Tabelle 14: Frailty und Anzahl der Nebendiagnosen

		mehr als 5 Vorerkrankungen
Frailty	non-frail	
		6
		33,3%
	pre-frail	32
		65,3%
	frail	39
		72,2%

Unterscheidet man die Patient*innen nun anhand des Medians der Anzahl an Nebendiagnosen in 2 Gruppen (Patient*innen mit 5 oder weniger Nebendiagnosen gegenüber Patient*innen mit mehr als 5 Nebendiagnosen), zeigt sich in Abhängigkeit vom Frailty-Status der Patient*innen ein deutlicher Zusammenhang mit dem Anteil der multiple vorerkrankten Patient*innen (Tabelle 14). Dieser Effekt erweist sich, gemessen an einem $p < 0,05$ im Chi-Quadrat-Test, als signifikant.

Tabelle 15: Frailty-Status und Patientencharakteristika

Variablen	non-frail	pre-frail	frail	P-Wert
	(n=18)	(n=49)	(n=54)	
Geschlecht (männlich), n (%)	72,2%	63,3%	46,3%	0,082
Alter (Jahre)	56 ± 15	66 ± 14	74 ± 11	< 0,001**
Gewicht (kg)	80,4 ± 18,7	81,7 ± 28,2	80,1 ± 22,8	0,988
Größe (cm)	176 ± 9	172 ± 10	170 ± 10	0,083
BMI (kg/m ²)	25,7 ± 4,2	27,3 ± 7,6	27,6 ± 7,5	0,592
Handkraft (kg)	39,9 ± 10,8	27,8 ± 11,3	20,8 ± 9,5	< 0,001**
Anzahl der Diagnosen	5 ± 2	7 ± 3	8 ± 3	0,003**
Hb (g/dl)	11,4 ± 1,4	11,2 ± 1,2	11,1 ± 1,8	0,697
Thromboembolie, n (%)	3 (16,7%)	11 (22,4%)	11 (20,4%)	0,872
ADPKD, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,1%)	7 (13,0%)	0,175
COPD, n (%)	0 (0,0%)	5 (10,2%)	8 (14,8%)	0,211
Krebserkrankung, n (%)	2 (11,1%)	10 (20,4%)	12 (22,2%)	0,587
HI, n (%)	1 (5,6%)	2 (4,1%)	7 (13,0%)	0,237
KHK, n (%)	2 (11,1%)	12 (24,5%)	18 (33,3%)	0,166
pAVK, n (%)	1 (5,6%)	10 (20,4%)	13 (24,1%)	0,231
HTN, n (%)	11 (61,1%)	39 (79,6%)	40 (74,1%)	0,307
DM, n (%)	4 (22,2%)	10 (20,4%)	25 (46,3%)	0,012*
Adipositas, n (%)	2 (11,1%)	13 (26,5%)	18 (33,3%)	0,184

Anmerkung: Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder N (%) dargestellt. BMI, Body-Mass-Index; Handkraft, höchster Wert aus 4 mit Dynamometer gemessenen Werten; Hb, Hämoglobin; Thromboembolie, ein thromboembolisches Ereignis in der Anamnese; ADPKD, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; COPD, chronische obstruktive Lungenerkrankung; Krebserkrankung, aktive oder durchgemachte onkologische Erkrankung; HI, Herzinsuffizienz; KHK, koronare Herzerkrankung; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; HTN, Hypertonie; DM, Diabetes Mellitus. P-Werte wurden durch einfaktorielle ANOVA oder Chi²-Test berechnet. *P < 0,05; **P < 0,01.

Tabelle 15 zeigt verschiedene Patientencharakteristika in Abhängigkeit vom Frailty-Status. Erwartungsgemäß zeigt sich mittels ANOVA ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse der Handkraftmessung, da diese bereits Teil der Bestimmung des Frailty-Status ist. Weitere signifikante Unterschiede ergeben sich für das Alter und die Anzahl an Nebendiagnosen (konsistent mit den oben genannten Ergebnissen) und interessanterweise auch für die Häufigkeit von Diabetes mellitus, der bei hoher Frailty deutlich häufiger zu finden ist. Statistisch nicht-signifikante Trends finden sich zudem für Geschlecht (siehe auch oben), eine niedrigere Körpergröße sowie Adipositas.

Tabelle 16 zeigt ausgehend von diesen Daten die prädiktiven Werte der einzelnen Parameter für den Frailty-Status anhand univariater logistischer Regressionen.

Tabelle 16: Univariate Analyse der Prädiktoren von Frailty

	pre-frail			frail		
	Odds Ratio	95 % KI	P-Wert	Odds Ratio	95 % KI	P-Wert
Geschlecht (männlich)	0,662	0,203-2,164	0,495	0,332	0,104-1,060	0,063
Alter (Jahre)	1,048	1,008-1,089	0,018*	1,101	1,053-1,151	< 0,001**
Alter > 75 Jahre	11,138	1,366-90,783	0,024*	18,308	2,273-147,460	0,006**
BMI	1,318	0,758-2,290	0,327	1,329	0,769-2,295	0,308
BMI > 30 kg/m ²	2,889	0,583-14,332	0,194	4,000	0,828-19,325	0,085
> 5 Nebendiagnosen	3,769	1,200-11,806	0,023*	5,200	1,652-16,369	0,005**
Hb < 10 g/dL	1,500	0,285-7,883	0,632	2,063	0,408-10,415	0,381
Thromboembolie	1,447	0,354-5,926	0,607	1,279	0,314-5,215	0,731
Krebserkrankung	2,051	0,404-10,426	0,386	2,286	0,460-11,365	0,312
HI	0,723	0,062-8,499	0,797	2,532	0,290-22,119	0,401
KHK	2,595	0,520-12,951	0,245	4,000	0,828-19,325	0,085
pAVK	4,359	0,516-36,794	0,176	5,39	0,653-44,508	0,118
HTN	2,482	0,766-8,037	0,129	1,818	0,590-5,607	0,298
DM	0,897	0,242-3,328	0,871	3,017	0,879-10,356	0,079

Anmerkung: KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; Hb, Hämoglobin; Thromboembolie, ein thromboembolisches Ereignis in der Anamnese; ADPKD, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; Krebserkrankung, aktive oder durchgemachte onkologische Erkrankung; HI, Herzinsuffizienz; KHK, koronare Herzerkrankung; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; HTN, Hypertonie; DM, Diabetes Mellitus. P-Werte wurden durch univariate logistische Regression berechnet. *P < 0,05; **P < 0,01.

Tabelle 17: Cox-Regression von „>5 Nebendiagnosen“

Frailty	B	Standard		Freiheits-grade	Signifi-kanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
		Fehler	Wald				Unter-grenze	Obergrenze
pre-frail	Konstanter Term	,348	,377	,853	1	,356		
	mehr als 5 Vorer-krankungen	1,326	,583	5,168	1	,023	3,765	1,200 11,806
frail	Konstanter Term	,223	,387	,332	1	,565		
	mehr als 5 Vorer-krankungen	1,649	,585	7,940	1	,005	5,200	1,652 16,369

Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde ebenfalls durchgeführt (Tabelle 17). Daraus wurden Hazard-Ratio-Werte für das Vorhandensein von mehr als 5 Nebendiagnosen für Pre-Frailty und Frailty errechnet: für Pre-Frailty HR=3,8 [1,2 ; 11,8], p=0,023; für Frailty HR=5,2 [1,7 ; 16,4], p=0,005.

3.3 Krankenhausfreies Überleben und Hospitalisierung

Tabelle 18: Hospitalisierung und Frailty

	Hospitalisierung			Gesamt
	nicht hospitali- siert	hospi- talisiert		
non-frail	13	4		17
	76,5%	23,5%		100,0%
pre-frail	15	32		47
	31,9%	68,1%		100,0%
frail	12	38		50
	24,0%	76,0%		100,0%

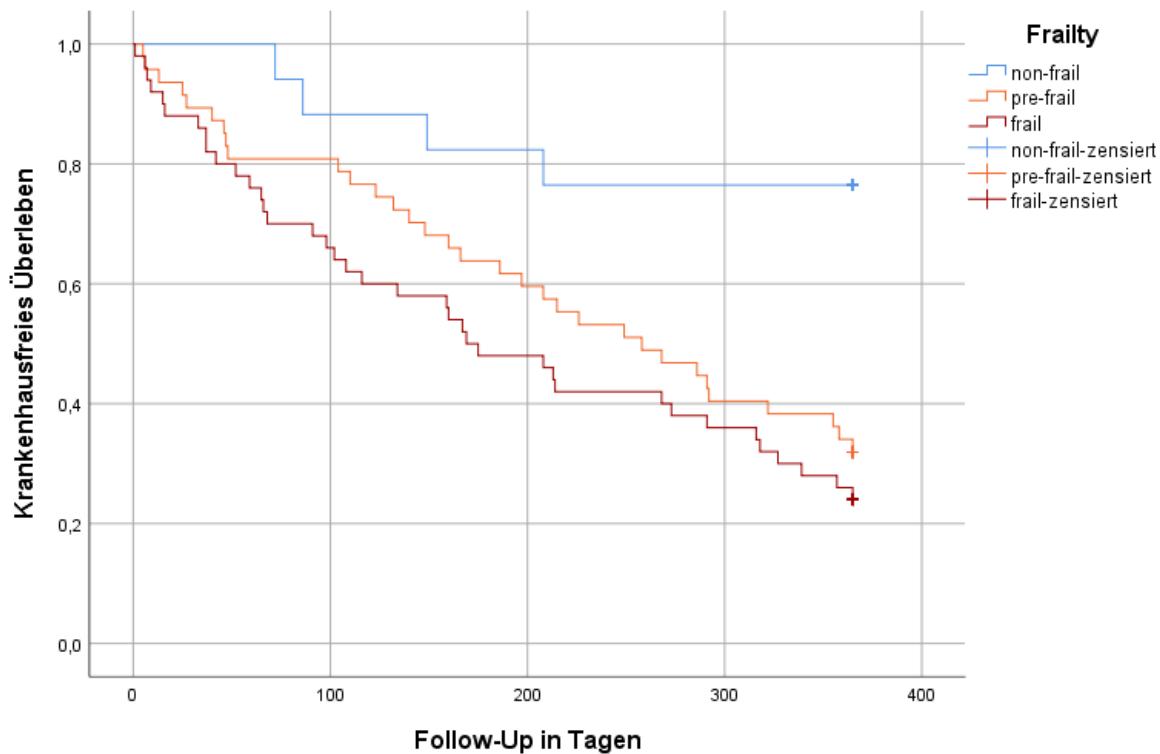
Innerhalb des vorgegebenen Follow-Ups von 365 Tagen wurden insgesamt 74 Patient*innen hospitalisiert. Von der Frail-Gruppe wurden 38 (76,0 %), von der Pre-frail-Gruppe 32 (68,1 %) und von der Non-frail-Gruppe 4 (23,5 %) hospitalisiert.

Tabelle 19: Medianes krankenhausfreies Überleben

		Krankenhausfreies Überleben				
		Mittelwert	Median	95,0% KG für Median	Untere für Median	95,0% Obere KG
Frailty	non-frail	309	365	365	365	
	pre-frail	232	258	186	358	
	frail	201	175	116	316	

Medianes krankenhausfreies Überleben beträgt bei der Non-frail-Gruppe 365 Tage, bei der Pre-frail-Gruppe 258 Tage, und bei der Frail-Gruppe 201 Tage. Ein Chi-Quadrat-Test ergibt einen p-Wert von < 0,001. Damit gibt es einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den medianen Überlebenszeiten der 3 Frailty-Status.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Krankenhausfreies Überleben ($p=0,003$)



Kaplan-Meier-Kurven für das krankenhausfreie Überleben wurden erstellt (Abbildung 8). Ein Log-Rank-Test nach Mantel-Cox zum Gesamtvergleich ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0,003$. Das besagt, dass die Kurven sich signifikant unterscheiden. Log-Rank-Mantel-Cox-Tests wurden auch zu paarweisen Vergleichen durchgeführt: Die Überlebenskurve von Pre-Frail-Gruppe im Vergleich zu Non-Frail-Gruppe ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0,006$; Die Überlebenskurve von Frail-Gruppe im Vergleich zu Non-Frail-Gruppe ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0,001$; Die Überlebenskurve von Pre-Frail-Gruppe im Vergleich zu Frail-Gruppe ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0,267$. Damit gibt es einen hochsignifikanten Unterschied an krankenhausfreiem Überleben zwischen Non-Frail- und Pre-Frail-Gruppe, und zwischen Non-Frail- und Frail-Gruppe. Der Unterschied zwischen Pre-Frail-Gruppe und Frail-Gruppe ist nicht signifikant.

Tabelle 20: Hazard-Ratio von Hospitalisierung

Hazard-Ratio (95% KI)	non-frail	pre-frail	frail
nicht adjustiert	Referenz	3,93 (1,39 - 11,12) p=0,010	5,12 (1,82 - 14,37) p=0,002
adjustiert für Alter, Geschlecht, Anzahl der Nebendiagnosen	Referenz	3,45 (1,19 - 9,95) p=0,022	3,81 (1,24 - 11,69) p=0,019

Um den kausalen Zusammenhang zwischen dem Frailty-Zustand und Hospitalisierung zu untersuchen, wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell benutzt. Es ergibt sich folgende Werte: Hazard-Ratio von Pre-Frailty für Hospitalisierung beträgt 3,927 (95% KI: 1,387 - 11,119), p=0,010; Hazard-Ratio von Frailty für Hospitalisierung beträgt 5,117 (95% KI: 1,822 - 14,370), p=0,002. In zweiten Block der Cox-Regression wurden die Patient*innen nach Alter, Geschlecht und Anzahl der Nebendiagnosen adjustiert. Daraus ergibt sich ein Signifikanzniveau von p=0,022 für Pre-Frailty und p=0,019 für Frailty. Damit gibt es einen signifikanten kausalen Zusammenhang zwischen Frailty-Zustand und krankenhausfreiem Überleben bei Dialysepatient*innen.

3.4 Mortalität

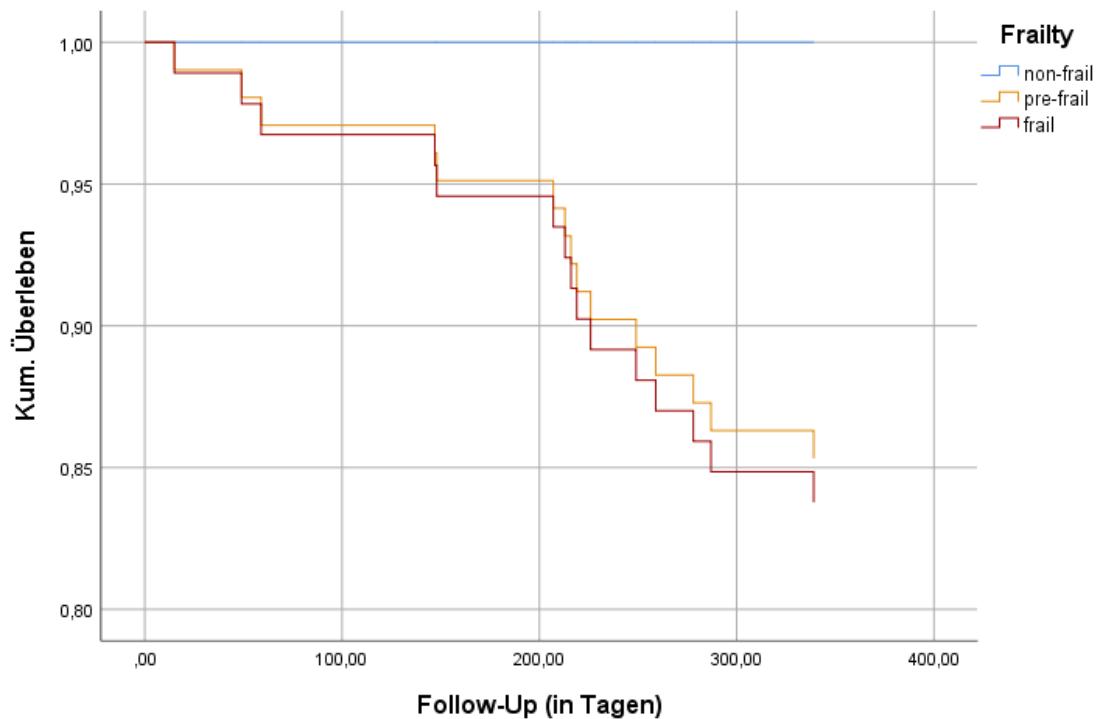
Tabelle 21: Mortalität und Frailty-Status

		Mortalität		
		nicht verstorben	verstorben	Gesamt
non-frail	Anzahl	17	0	17
	% innerhalb von Frailty	100,0%	0,0%	100,0%
pre-frail	Anzahl	40	7	47
	% innerhalb von Frailty	85,1%	14,9%	100,0%
frail	Anzahl	42	8	50
	% innerhalb von Frailty	84,0%	16,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	99	15	114
	% innerhalb von Frailty	86,8%	13,2%	100,0%

Innerhalb von 365 Tagen verstarben insgesamt 15 Patient*innen. Das ergibt einen prozentualen Anteil von 13,2%. Von der Non-frail-Gruppe verstarb kein Patient. Von der Pre-frail-Gruppe verstarb 7 (14,9%), und von der Frail-Gruppe 8 (16%) Patient*innen.

Die mittlere kumulative Überlebenszeit in der Non-Frail-Gruppe beträgt 365 Tage. Bei den Pre-Frail- und Frail-Gruppen beträgt die mittlere Überlebenszeit 345 und 333 Tage. Ein Chi-Quadrat-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Überlebenszeiten von Frailty-Status ($p = 0,899$).

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ($p=0,235$)



Eine Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben wurden erstellt (Abbildung 9). Ein Log-Rank-Test nach Mantel-Cox zum Gesamtvergleich ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0,235$. Das besagt, dass die Kurven sich nicht signifikant unterscheiden. Log-Rank-Tests nach Mantel-Cox wurden auch zu paarweisen Vergleichen durchgeführt: Die Überlebenskurve von der Pre-Frail-Gruppe im Vergleich zu der Non-Frail-Gruppe ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0,100$; Die Überlebenskurve von der Frail-Gruppe im Vergleich zu der Non-Frail-Gruppe ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0,087$; Die Überlebenskurve der Pre-Frail-Gruppe im Vergleich zu der Frail-Gruppe ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0,833$. Damit gibt es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Frailty-Status.

Um die Auswirkung von dem Frailty-Zustand auf die Mortalität zu untersuchen, wurde das Cox-Proportional-Hazards-Modell benutzt. Das Modell ergibt keinen signifikanten Einfluss von Frailty auf Mortalität ($p>0,05$). Im zweiten Block der Cox-Regression wurden die Patient*innen nach Alter, Geschlecht und Anzahl der Nebendiagnosen adjustiert. Der Zusammenhang von Frailty-Status und Mortalität bleibt weiterhin nicht signifikant ($p>0,05$).

Tabelle 22: Frailty-Score-Mortalität Korrelation

			Mortalität	Total Points
Spearman-Rho	Mortalität	Korrelationskoeffizient	1,000	,213*
		Sig. (2-seitig)	.	,023
		N	114	114
Total Points		Korrelationskoeffizient	,213*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,023	.
		N	114	121

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Untersucht man statt der Korrelation zwischen Mortalität und Frailty-Status die Korrelation zwischen Mortalität und Frailty-Score, dann ergeben sich signifikante Ergebnisse (Tabelle 22).

4. Diskussion

An unserer Studie nahmen Dialysepatient*innen aus 4 ambulanten Dialysezentren in München teil. Die Verteilung der Patient*innen spiegelt in etwa auch die jeweilige Größe der einzelnen Zentren wider.

Die Geschlechterverteilung von in die Studie rekrutierten Patient*innen stimmt mit der von allen Dialysepatient*innen überein (38).

Der größte Anteil von in die Studie rekrutierten Patient*innen war im Alter von 65 bis 75. Laut USRDS entspricht das dem Durchschnittsalter von Dialysepatient*innen (38).

Die häufigsten Komorbiditäten von in die Studie rekrutierten Patient*innen waren Diabetes Mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen. Das entspricht ebenso den häufigsten Komorbiditäten von einem durchschnittlichen Dialysepatient*innen (38).

Somit lässt es sich feststellen, dass unsere Studie eine repräsentative Stichprobe darstellt.

Mit SHARE-FI wurde 14,9% als non-frail, 40,5% als pre-frail und 44,63% als frail eingestuft. Diese prozentualen Anteile entsprechen den Prozentangaben von ähnlichen Studien, bei denen andere Screening-Tools benutzt wurden (88, 90, 103, 106, 107). Der Anteil von Frauen an Frail-Patient*innen ist mit 53,7% höher als der Anteil von Männern. Dies entspricht dem weiblichen Anteil an Frailty in der Normalbevölkerung, der von SHARE (Survey of Health, Aging and Retirement in Europe) erhoben wurde (108).

Wie zu erwarten bestand eine signifikante Korrelation zwischen Frailty und Alter. Über die Hälfte der Frail-Patient*innen waren älter als 75 Jahre. 4 Frail-Patient*innen waren jünger als 55 Jahre. Dies unterstützt die Annahme, dass Dialyse mit einer höheren Prävalenz von Frailty assoziiert ist und Frailty nicht nur bei älteren Patient*innen vorkommt (88). Auf die möglichen Faktoren, die dazu führen könnten wurde in Kapitel 1.3.3 eingegangen.

Die mediane Anzahl von Nebendiagnosen korreliert stark mit dem Frailty-Zustand. In der logistischen Regressionsanalyse zeigten Alter und Vorhandensein von über 5 Nebendiagnosen einen hochsignifikanten Einfluss ($p<0,01$). Kein anderer Prädiktor für Frailty lieferte signifikante Werte. Für das Vorhandensein von über 5 Nebendiagnosen konnten signifikante Hazard-Ratios für Pre-Frailty und Frailty errechnet werden. Unsere Studie bestärkte die Ansicht, dass Komorbiditäten einer der bedeutendsten Domänen von Frailty sind (76).

Unsere Studie demonstrierte erneut eine sehr hohe Hospitalisierungsrate unter Dialysepatient*innen. Wir konnten, wie auch andere vergleichbare Studien, nachweisen, dass der Frailty-Zustand für das krankenhausfreie Überleben von Dialysepatient*innen eine

entscheidende Rolle spielt (88, 103). Unabhängig von Geschlecht, Alter oder Komorbiditäten haben Frail-Patient*innen ca. 3,8-fach höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres hospitalisiert zu werden (95% KI: 1,24 - 11,69; $p=0,019$). Aus den Kaplan-Meier-Kurven lässt sich auch deutlich ableiten, dass der Frailty-Zustand mit der Hospitalisierung stark korreliert. Was uns in dieser Studie nicht gelungen ist, war es, einen signifikanten Unterschied im krankenhausfreien Überleben zwischen Pre-frail- und Frail-Gruppe nachzuweisen.

Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Frailty-Zustand und der Mortalität nachweisen. Dafür gibt es einige mögliche Gründe: Erstens hatten wir eine relativ niedrige Stichprobenzahl, die zu einer niedrigen Power geführt hat; Zweitens, die Follow-Up-Zeit unserer Studie war mit 12 Monaten nicht lang genug. Obwohl unsere Statistik keine signifikante Werte ergab, lässt sich aus den Kaplan-Meier-Kurven eine positive Korrelation ableiten. Wir konnten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der Mortalität und dem Frailty-Score nachweisen. Das spricht dafür, dass man mit einer höheren Stichprobenzahl einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Frailty-Status und Mortalität erreichen könnte.

Frailty ist mit Behinderung, häufigen Stürzen, Hospitalisierung und erhöhter Mortalität assoziiert (109). Im Vergleich zu Non-frail-Patient*innen haben Frail-Patient*innen deutlich niedrigere Lebensqualität (110, 111). Da die Patient*innen mit einer terminalen Niereninsuffizienz für ihr Überleben auf regelmäßige Dialyse angewiesen sind, ist ihre Lebensqualität ohnehin vermindert. Aus diesem Grund ist es umso wichtiger, den Frailty-Status von Dialysepatient*innen rechtzeitig erfassen zu können, damit man Maßnahmen ergreifen kann, um die damit assoziierte Hospitalisierung und Mortalität zu vermeiden. Dafür braucht man ein Screening-Tool, das man in medizinischen Einrichtungen ohne großen kognitiven und physischen Aufwand einsetzen kann (112).

Unter zahlreichen Screening-Tools gewann der von Fried etablierte Frailty-Status eine gute Reputation. Der große Vorteil ist, dass er nur aus 5 Domänen besteht. Allerdings erfordern einige von denen erhebliche statistische Expertise und eine Referenzstichprobe, was in ambulanten Zentren nicht immer zur Verfügung steht. Eine Bestimmung der Gehzeit ist in Dialysezentren aufgrund der durch die Behandlung herbeigeführten körperlichen Beeinträchtigungen von vielen Patient*innen nur schwer einsetzbar.

Santos-Eggimann et al. untersuchten die Ergebnisse der SHARE-Studie (Survey of Health, Aging and Retirement in Europe) und wählten 5 Variablen aus, die ihrer Meinung nach den Domänen nach Fried am meisten ähnelten (108). 3 von 5 Domänen wurden mit Fragen ersetzt, die durch Selbsteinschätzung der Patient*innen beantwortet werden. Romero-Ortuno et al. modifizierten einige Fragen, um die Spezifität des Fragebogens zu erhöhen (113). Das daraus resultierte SHARE-Frailty-Instrument (SHARE-FI) wurde in den nächsten Studien auf interne und prädiktive Validität überprüft (84). Sie konnten nachweisen, dass SHARE-FI ein starker Prädiktor für Mortalität in der Normalbevölkerung ist.

Danilovich et al. demonstrierten, dass man mit SHARE-FI objektive Tests wie Timed up and Go, Aufstehtest und SPPB substituieren kann (114). Selbsteingeschätzte Schwierigkeiten beim Laufen korrelieren signifikant mit objektiv gemessenen Gehzeiten. Eine andere Studie besagt, dass der Frailty-Zustand mit Hilfe des SHARE-FI fast genauso gut erfasst werden kann, wie mit FI-CGA, das aus 50 Variablen besteht (84, 115). Die Studie von Theou et al. bestärkt ebenfalls die gleiche Annahme (116). Oviedo-Briones et al. untersuchten viele Screening-Tools in Pflegeheimen und verglichen sie untereinander (117). Die Tools, die durch Selbsteinschätzung beantwortet werden, konnten durch 90% der Teilnehmenden abgeschlossen werden. Die Tools mit vielen objektiven Messungen konnten nur durch 58% bis 89% der Teilnehmenden abgeschlossen werden. Für Assessment von Frailty mit SHARE-FI wurde im Durchschnitt 120 Sekunden benötigt. Johansen et al. konnten eine höhere Sensitivität für die Screening-Tools mit Selbsteinschätzungen feststellen (118). Das alles unterstützt die Annahme, dass Assessment-Tools mit Selbsteinschätzung besser für Screening geeignet sind.

Die einzige Domäne von SHARE-FI, die unverändert von Fried's Modell übernommen wurde, ist die Handkraftmessung. Die Handkraftmessung ist gleichzeitig die einzige objektiv gemessene Variable. Die Handkraftmessung bzw. Griffkraft wird als bester Parameter zur Erfassung von Muskelschwäche anerkannt. In mehreren Studien wurde positive Korrelation zwischen Griffkraft und Muskelkraft von Unter- und Ganzkörper nachgewiesen (119, 120). Niedrige Griffkraft ist ein klinischer Marker für beeinträchtigte Mobilität und ist ein besserer Prädiktor von klinischen Ereignissen als niedrige Muskelmasse (121). Vogt et al. wiesen nach, dass Griffkraft ein unabhängiger Prädiktor von Gesamt mortalität bei chronischen Dialysepatient*innen ist (122). Rijk et al. berichteten in ihrer Metaanalyse, dass durch eine Steigerung der Handkraft um 1 kg die Letalität effektiv gesenkt werden kann (123). Die schnelle und bequeme Erfassung von Handkraft durch ein tragbares Dynamometer ermöglicht den Einsatz dieser Messung in Dialysezentren.

SHARE-FI wurde bei zahlreichen Patientengruppen zum Screening eingesetzt (124-127). Bei Dialysepatient*innen wurde es bisher nie verwendet. Nach unserem Wissen sind wir die Ersten, die SHARE-FI für Screening von Frailty bei Dialysepatient*innen einsetzen. Wir konnten demonstrieren, dass SHARE-FI für Screening von Dialysepatient*innen sehr gut geeignet ist. Innerhalb von 120 Sekunden und mit Hilfe eines Dynamometers kann man schwerwiegende Folgen wie Hospitalisierung und Mortalität vorhersagen. In der Zukunft sollten prospektive Studien mit höheren Stichprobenzahlen und längeren Follow-Up-Zeiten durchgeführt werden. Die randomisierten Studien zur Bekämpfung von Frailty lieferten schon vielversprechende Ergebnisse (128, 129).

Zusammenfassung

Derzeit werden in Deutschland etwa 80.000 Patient*innen langfristig mit der Dialyse behandelt (37). Dank moderner Therapien und einer umfassenden Versorgung nierenkranke Patient*innen verlagert sich die Dialysepflichtigkeit in immer höhere Altersgruppen und die Zahl der Dialysepatient*innen stagniert. Die Dialyse ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert(39-42).

Mehrere Studien zeigen, dass Frailty ein wichtiger Risikofaktor für Hospitalisation und Mortalität unter Dialysepatienten ist(88). Es ist wichtig, den Frailty-Zustand von Dialysepatient*innen rechtzeitig zu erfassen, damit man Maßnahmen ergreifen kann, um die damit assoziierte Hospitalisierung und Mortalität zu reduzieren. Es gibt aber keinen Goldstandard für das Assessment von Frailty. Aktuell existieren viele validierte Assessment-Instrumente für Frailty, die stark untereinander variieren. Viele von den existierenden Assessment-Instrumenten für Frailty sind nicht gut für den Einsatz in Dialysezentren geeignet, entweder weil sie aus sehr vielen Fragen bestehen und sehr viel Zeit in Anspruch nehmen, oder weil sie geriatrische Tests enthalten, die ein gewisses Niveau an körperlicher Belastung erfordern.

Romero-Ortuno et al. entwickelten ein neues Instrument zur Erhebung von Frailty, SHARE-Frailty-Instrument (SHARE-FI). Das SHARE-FI besteht aus 5 Domänen. 4 von 5 Domänen werden durch Selbsteinschätzung beantwortet: Erschöpfung, Appetitverlust, Probleme beim Gehen, Verlust der Aktivitäten. Als fünfte Domäne enthält SHARE-FI eine Handkraftmessung, die mittels eines Dynamometers durchgeführt wird. Die maximale Punktzahl beträgt 5. Bei 0 Punkten wird die Person als non-frail, bei 1-2 Punkten als pre-frail, und bei ≥ 3 Punkten als frail eingestuft. Für das Assessment von Frailty mit SHARE-FI werden im Durchschnitt 120 Sekunden benötigt.

SHARE-FI ist ein starker Prädiktor für Mortalität in der Normalbevölkerung (84). Wir wollten überprüfen, ob SHARE-FI ein Prädiktor für Mortalität und Hospitalisierung unter Dialysepatienten sein könnte.

Von den rekrutierten 121 Patienten wurden 14,9% als non-frail, 40,5% als pre-frail und 44,63% als frail eingestuft. Diese prozentualen Anteile entsprechen den Ergebnissen ähnlicher Studien, bei denen andere Screening-Tools benutzt wurden(88, 90, 103, 106, 107). Frail-Patient*innen hatten eine ca. 3,8-fach höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres hospitalisiert zu werden. Obwohl die Korrelation zwischen Mortalität und Frailty-Status nichtsignifikant war, konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen Mortalität und Frailty-Score nachweisen. Hiermit konnten wir demonstrieren, dass SHARE-FI für Frailty-Screening von Dialysepatient*innen gut geeignet ist.

Zusammenfassung (Englisch)

Currently, approximately 80,000 patients in Germany are receiving long-term dialysis treatment. Thanks to modern therapies and comprehensive care for patients with kidney disease, the need for dialysis is increasingly shifting to older age groups, and the overall number of dialysis patients has stabilized. However, dialysis remains associated with increased mortality.

Several studies have identified frailty as a significant risk factor for both hospitalization and mortality in dialysis patients. Early detection of frailty in this population is crucial in order to implement interventions that may reduce related hospital admissions and deaths. However, there is no gold standard for assessing frailty. A wide range of validated frailty assessment tools currently exists, but they vary considerably in structure and application. Many of these tools are poorly suited for use in dialysis centers due to their time-consuming nature or the inclusion of geriatric performance tests that require a certain level of physical exertion.

Romero-Ortuno et al. developed a novel frailty assessment tool known as the SHARE-Frailty Instrument (SHARE-FI), which comprises five domains. Four of these domains—exhaustion, appetite loss, difficulties walking, and loss of activity—are self-reported. The fifth domain assesses grip strength using a dynamometer. The maximum total score is 5 points: individuals scoring 0 are classified as non-frail, those scoring 1–2 as pre-frail, and those scoring ≥ 3 as frail. On average, the SHARE-FI assessment takes about 120 seconds to complete.

SHARE-FI has been shown to be a strong predictor of mortality in the general population. In our study, we aimed to investigate whether SHARE-FI could also serve as a predictor of mortality and hospitalization among dialysis patients.

Among the 121 recruited patients, 14.9% were classified as non-frail, 40.5% as pre-frail, and 44.6% as frail. These percentages align with findings from similar studies using different screening tools. Frail patients were approximately 3.8 times more likely to be hospitalized within one year. While the correlation between frailty status and mortality was not statistically significant, a significant correlation was found between the frailty score and mortality. These results suggest that SHARE-FI is a suitable and efficient tool for frailty screening in dialysis patients.

Danksagung

Ich danke allen Personen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

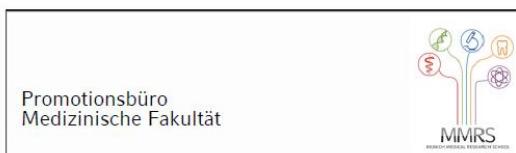
An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Thomas Sitter, für die Überlassung des Themas, die professionelle Betreuung und Hilfebereitschaft bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern des DiZ, KfH München-Laim und Unterhaching, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, die die Forschungsarbeit ermöglichten.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, Nazim Aghayev und Kamala Aghayeva, für die bedingungslose Unterstützung zu jeder Zeit und meiner Partnerin Elena Ulianцева, die mir stets bei der Verwirklichung meiner Ziele und Träume zur Seite steht.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen teilnehmenden Patienten, die diese Arbeit überhaupt ermöglicht haben.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Aghayev, Nijat Nazim

Name, Vorname(n)

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Frailty-Assessment bei Dialysepatient*innen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ingolstadt, 15.03.2025

Aghayev, Nijat Nazim

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw.
Doktorand

Literaturverzeichnis

1. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet (London, England).* 2013;382(9888):260-72.
3. Eckardt KU, Binet I, de Groot K, Floege J, Galle JC, Jordans I, et al. [Nomenclature for kidney function and kidney diseases - Improving assessment and prognosis through precision and comprehensibility]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2022;147(21):1398-406.
4. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements.* 2013;3(1):1-150.
5. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17088.
6. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
7. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet.* 2020;395(10225):709-33.
8. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England).* 2020;395(10225):709-33.
9. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama.* 2007;298(17):2038-47.
10. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney international.* 2018;94(3):567-81.
11. Lehmann R, Schleicher ED. Molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Clinica chimica acta.* 2000;297(1-2):135-44.
12. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Journal of the American society of nephrology.* 2005;16(3_suppl_1):S30-S3.
13. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *Journal of human hypertension.* 2014;28(2):74-9.
14. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, et al. Effect of blood pressure on early decline in kidney function among hypertensive men. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979).* 2003;42(6):1144-9.
15. Torra R, Furlano M, Ortiz A, Ars E. Genetic kidney diseases as an underrecognized cause of chronic kidney disease: the key role of international registry reports. *Clinical kidney journal.* 2021;14(8):1879-85.
16. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, Mann N, Murray SL, Williams PA, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney international.* 2019;95(4):914-28.
17. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *The Lancet.* 2010;375(9722):1287-95.
18. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet (London, England).* 2017;390(10105):1888-917.

19. Steffel TLH. Niere und Ableitende Harnwege. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014(DOI 10.1007/978-3-642-28236-2_5).
20. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *The lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
21. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *Jama*. 2015;313(8):837-46.
22. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Alan S, Luyckx V. Brenner & Rector's the kidney: Elsevier Philadelphia, PA, USA:; 2016.
23. Levillard DT, Kambil SM. Cutaneous manifestations in chronic renal disease—An observational study of skin changes, new findings, their association with hemodialysis, and their correlation with severity of CKD. *Int J Sci Res Pub*. 2015;5(3).
24. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011;80(1):93-104.
25. Luyckx VA, Rule AD, Tuttle KR, Delanaye P, Liapis H, Gandjour A, et al. Nephron overload as a therapeutic target to maximize kidney lifespan. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(3):171-83.
26. Das SK, Mannan M, Faruque AS, Ahmed T, McIntyre HD, Al Mamun A. Effect of birth weight on adulthood renal function: A bias-adjusted meta-analytic approach. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(7):547-65.
27. Vaziri ND. Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*. 2014;18:265-8.
28. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18:29-40.
29. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):471-80.
30. Mafham M, Emberson J, Landray MJ, Wen CP, Baigent C. Estimated glomerular filtration rate and the risk of major vascular events and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(10):e25920.
31. Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Seminars in nephrology*. 2006;26(4):261-8.
32. Augustin R, Hackeng WH. [Hyperparathyroidism in hemodialysis patients: studies on parathyroid regulation and classification problems (author's transl)]. *Klinische Wochenschrift*. 1981;59(22):1251-9.
33. Martin P, Friedman LS. Chronic viral hepatitis and the management of chronic renal failure. *Kidney international*. 1995;47(5):1231-41.
34. Alexiewicz JM, Smogorzewski M, Fadda GZ, Massry SG. Impaired phagocytosis in dialysis patients: studies on mechanisms. *American journal of nephrology*. 1991;11(2):102-11.
35. Feroze U, Martin D, Reina-Patton A, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Mental health, depression, and anxiety in patients on maintenance dialysis. *Iranian journal of kidney diseases*. 2010;4(3):173-80.
36. Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T, Sahathevan S, Sadu Singh BK, Khor BH, et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(3):663-71.
37. VDN eV. Fakten o. J. [Available from: <http://www.die-nephrologen.de/nieren-nierenerkrankungen-und-nierenpatienten.html>].

-
38. Health NIo. USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2016:1228-40.
39. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, Burrell D, Michel MA, Collier J, et al. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1993;3(9):1613-22.
40. Cohen EP. Predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 1994;330(8):573; author reply -4.
41. Ossareh S, Farrokhi F, Zebarjadi M. Survival of Patients on Hemodialysis and Predictors of Mortality: a Single-Centre Analysis of Time-Dependent Factors. *Iranian journal of kidney diseases*. 2016;10(6):369-80.
42. Garofalo C, Borrelli S, De Stefano T, Provenzano M, Andreucci M, Cabiddu G, et al. Incremental dialysis in ESRD: systematic review and meta-analysis. *Journal of nephrology*. 2019;32(5):823-36.
43. Msaad R, Essadik R, Mohtadi K, Meftah H, Lebrazi H, Taki H, et al. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *The Pan African medical journal*. 2019;33:61.
44. Ifudu O, Paul HR, Homel P, Friedman EA. Predictive value of functional status for mortality in patients on maintenance hemodialysis. *American journal of nephrology*. 1998;18(2):109-16.
45. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(11):2803-9.
46. Ruperto M, Sánchez-Muniz FJ, Barril G. A clinical approach to the nutritional care process in protein-energy wasting hemodialysis patients. *Nutricion hospitalaria*. 2014;29(4):735-50.
47. Sars B, van der Sande FM, Kooman JP. Intradialytic Hypotension: Mechanisms and Outcome. *Blood purification*. 2020;49(1-2):158-67.
48. Singh RG, Singh S, Rathore SS, Choudhary TA. Spectrum of intradialytic complications during hemodialysis and its management: a single-center experience. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2015;26(1):168-72.
49. Greenberg KI, Choi MJ. Hemodialysis Emergencies: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(5):796-809.
50. Erbay A, Ergönül O, Stoddard GJ, Samore MH. Recurrent catheter-related bloodstream infections: Risk factors and outcome. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2006;10(5):396-400.
51. Masud A, Costanzo EJ, Zuckerman R, Asif A. The Complications of Vascular Access in Hemodialysis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2018;44(1):57-9.
52. Inrig JK. Intradialytic hypertension: a less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(3):580-9.
53. Schäffer J, Floege J, Koch K. Langzeitbetreuung von Dialysepatienten I. Hochdruck und Anämie: I. Hochdruck und Anämie. *Der Internist*. 1999;40:55-63.
54. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(3):519-30.
55. Shaman AM, Kowalski SR. Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 2016;24(4):494-505.

-
56. Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney international*. 1992;41(5):1416-29.
57. Kiss E, Keusch G, Zanetti M, Jung T, Schwarz A, Schocke M, et al. Dialysis-related amyloidosis revisited. *American Journal of Roentgenology*. 2005;185(6):1460-7.
58. Durrant-Finn U, Osten B, Mügge C, Nenoff P. Pruritus and dryness of the skin in chronic kidney insufficiency and dialysis patients—a review. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2009;159:317-26.
59. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2020;75(4 Suppl 2):S1-s164.
60. Bergström J. Metabolic acidosis and nutrition in dialysis patients. *Blood purification*. 1995;13(6):361-7.
61. Cabezas-Reina CJ, Esquivias-de-Motta E, Estévez-María JC, Sánchez-Agesta-Martínez M. Amyloid angiopathy in the context of hemodialysis: An unknown field. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2016;36(5):571-2.
62. Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Precision Nutrition and Personalized Diet Plan for Kidney Health and Kidney Disease Management. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2020;30(5):365-7.
63. Gupta N, Wish JB. Is It Time for Precision Dialysis? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2021;16(2):316-8.
64. Groth T, Stegmayr BG, Ash SR, Kuchinka J, Wieringa FP, Fissell WH, et al. Wearable and implantable artificial kidney devices for end-stage kidney disease treatment: Current status and review. *Artificial organs*. 2023;47(4):649-66.
65. van der Giet M. Neue Dialysefilter und-techniken—Verbesserte Elimination von Urämietoxinen. *Dialyse aktuell*. 2015;19(08):416-22.
66. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(10):573-85.
67. Murea M, Geary RL, Davis RP, Moossavi S. Vascular access for hemodialysis: A perpetual challenge. *Seminars in dialysis*. 2019;32(6):527-34.
68. Braam B, Verhaar MC, Blankestijn P, Boer WH, Joles JA. Technology insight: Innovative options for end-stage renal disease--from kidney refurbishment to artificial kidney. *Nature clinical practice Nephrology*. 2007;3(10):564-72.
69. Larson EB. Exercise, functional decline and frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(6):635-6.
70. Hoogendoijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *The Lancet*. 2019;394(10206):1365-75.
71. Fried LP, Darer J, Walston J. Frailty. *Geriatric medicine*: Springer; 2003. p. 1067-76.
72. Malaguarnera M, Vacante M, Fazzetto PM, Motta M. What is the frailty in elderly? Value and significance of the multidimensional assessments. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2013;56(1):23-6.
73. Nowak A, Hubbard RE. Falls and frailty: lessons from complex systems. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2009;102(3):98-102.
74. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(3):492-8.
75. Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM, Fried LP. Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *The American journal of medicine*. 2005;118(11):1225-31.

-
76. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001;56(3):M146-56.
77. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(7):722-7.
78. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2001;1:321027.
79. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;173(5):489-95.
80. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and ageing*. 2006;35(5):526-9.
81. Hilmer SN, Perera V, Mitchell S, Murnion BP, Dent J, Bajorek B, et al. The assessment of frailty in older people in acute care. *Australasian journal on ageing*. 2009;28(4):182-8.
82. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Determinants of frailty. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2010;11(5):356-64.
83. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2008;9(2):71-2.
84. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC geriatrics*. 2010;10:57.
85. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(5):861-7.
86. Jassal SV, Chiu E, Hladunewich M. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 2009;361(16):1612-3.
87. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bärnighausen T, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(10):1720-8.
88. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(11):2960-7.
89. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Archives of internal medicine*. 2012;172(14):1071-7.
90. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Boyarsky B, Gimenez L, Jaar BG, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(6):896-901.
91. Delgado C, Shieh S, Grimes B, Chertow GM, Dalrymple LS, Kaysen GA, et al. Association of Self-Reported Frailty with Falls and Fractures among Patients New to Dialysis. *American journal of nephrology*. 2015;42(2):134-40.
92. Meulendijks FG, Hamaker ME, Boereboom FT, Kalf A, Vögtslander NP, van Munster BC. Groningen frailty indicator in older patients with end-stage renal disease. *Renal failure*. 2015;37(9):1419-24.
93. Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, Landry D, Moorhouse P, Tennankore KK. Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(5):832-40.
94. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(2):339-51.
95. Kooman JP, Broers NJ, Usyat L, Thijssen S, van der Sande FM, Cornelis T, et al. Out of control: accelerated aging in uremia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of*

- the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2013;28(1):48-54.
96. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(1 Suppl):A7.
97. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(3):337-51.
98. Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2004;50(6):lii-lvii.
99. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018;33(suppl_3):iii35-iii40.
100. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Arduán A, et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2014;34(4):507-19.
101. Shamliyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing research reviews*. 2013;12(2):719-36.
102. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(8):2491-7.
103. Lee SY, Yang DH, Hwang E, Kang SH, Park SH, Kim TW, et al. The Prevalence, Association, and Clinical Outcomes of Frailty in Maintenance Dialysis Patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2017;27(2):106-12.
104. Stiffler KA, Wilber ST, Frey J, McQuown CM, Poland S. Frailty defined by the SHARE Frailty Instrument and adverse outcomes after an ED visit. *The American journal of emergency medicine*. 2016;34(12):2443-5.
105. Hahn P, Spies C, Unglaub F, Mühlendorfer-Fodor M. Grip strength measurement: significance and boundaries. *Der Orthopäde*. 2018;47:191-7.
106. Lee SW, Lee A, Yu MY, Kim SW, Kim KI, Na KY, et al. Is Frailty a Modifiable Risk Factor of Future Adverse Outcomes in Elderly Patients with Incident End-Stage Renal Disease? *Journal of Korean medical science*. 2017;32(11):1800-6.
107. García-Cantón C, Ródenas Gálvez A, Lopez Aperador C, Rivero Y, Diaz N, Antón G, et al. Frailty prevalence and associated factors in hemodialysis patients. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39(2):204-6.
108. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(6):675-81.
109. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2004;59(3):255-63.
110. Chang Y-W, Chen W-L, Lin F-G, Fang W-H, Yen M-Y, Hsieh C-C, et al. Frailty and Its Impact on Health-Related Quality of Life: A Cross-Sectional Study on Elder Community-Dwelling Preventive Health Service Users. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e38079.
111. Gobben RJ, Luijx KG, van Assen MA. Explaining quality of life of older people in the Netherlands using a multidimensional assessment of frailty. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;22(8):2051-61.

112. De Lepeleire J, Degryse J, Illiffe S, Mann E, Buntinx F. Family physicians need easy instruments for frailty. *Age and ageing*. 2008;37(4):484; author reply -5.
113. Romero-Ortuno R. The SHARE operationalized frailty phenotype: a comparison of two approaches. *European geriatric medicine*. 2013;4(4):255-9.
114. Danilovich MK, Diaz L, Corcos DM, Ciolino JD. Relationship between SHARE-FI Frailty Scores and Physical Performance Measures in Older Adult Medicaid Recipients. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*. 2018;3(3).
115. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(11):1929-33.
116. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(9):1537-51.
117. Oviedo-Briones M, Laso Á R, Carnicero JA, Cesari M, Grodzicki T, Gryglewska B, et al. A Comparison of Frailty Assessment Instruments in Different Clinical and Social Care Settings: The Frailtools Project. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(3):607.e7-e12.
118. Johansen KL, Dalrymple LS, Delgado C, Kaysen GA, Kornak J, Grimes B, et al. Comparison of self-report- based and physical performance- based frailty definitions among patients receiving maintenance hemodialysis. *American journal of kidney diseases*. 2014;64(4):600-7.
119. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Harris TB, Bouter LM. Skeletal muscle mass and muscle strength in relation to lower-extremity performance in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(4):381-6.
120. Ferrucci L, Guralnik JM, Buchner D, Kasper J, Lamb SE, Simonsick EM, et al. Departures from linearity in the relationship between measures of muscular strength and physical performance of the lower extremities: the Women's Health and Aging Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1997;52(5):M275-85.
121. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2003;95(5):1851-60.
122. Vogt BP, Borges MCC, Goés CR, Caramori JCT. Handgrip strength is an independent predictor of all-cause mortality in maintenance dialysis patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016;35(6):1429-33.
123. Rijk JM, Roos PR, Deckx L, van den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(1):5-20.
124. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Farah S, Giovagnoni A. Frailty prevalence according to the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe-Frailty Instrument (SHARE-FI) definition, and its variables associated, in patients with symptomatic knee osteoarthritis: findings from a cross-sectional study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33(6):1519-27.
125. Tonet E, Pavasini R, Biscaglia S, Campo G. Frailty in patients admitted to hospital for acute coronary syndrome: when, how and why? *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2019;16(2):129.
126. Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, Rincon LM, Pastor Pueyo P, Marco del Castillo A, et al. Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction. *Clinical cardiology*. 2017;40(10):925-31.
127. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in musculoskeletal disorders: an emerging concept in rheumatology. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020;91(2):274.
128. Pérez-Sáez MJ, Morgado-Pérez A, Faura A, Muñoz-Redondo E, Gárriz M, Muns MD, et al. The FRAILMar Study Protocol: Frailty in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease

Awaiting Kidney Transplantation. A Randomized Clinical Trial of Multimodal Prehabilitation. Frontiers in medicine. 2021;8:675049.

129. Bernabei R, Mariotti L, Bordes P, Roubenoff R. The "Sarcopenia and Physical fRailty IN older people: multi-componenT Treatment strategies" (SPRINTT) project: advancing the care of physically frail and sarcopenic older people. Aging Clin Exp Res. 2017;29(1):1-2.



**Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation
mit der elektronischen Fassung**

Aghayev, Nijat Nazim

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Fraility-Assessment bei Dialysepatient*innen

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Ingolstadt, 25.11.2025

Ort, Datum

Nijat Nazim Aghayev

Unterschrift Nijat Nazim Aghayev