



## Factsheet Nephrologie

Autor:in: Valerie Luyckx,  
Co-Autor:in: Thomas Müller

23.08.2023

Ergänzend hierzu: Foliensatz zum Factsheet Nephrologie

Vorbemerkung: Das Factsheet Nephrologie stellt, wie alle anderen Factsheets, beispielhaft einzelne Geschlechterunterschiede dar. Es erhebt keinen Anspruch auf vollständige Darstellung der Problematik. Die Kommission ist sich der verschiedenen, fachspezifischen Perspektiven auf Gender/Geschlecht bewusst. Alle Factsheets wurden in der Kommission Sex and Gender in Medicine der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich diskutiert und in der vorliegenden Form verabschiedet. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Autorinnen und Autoren.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Nephrologie</b>	<b>3</b>
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	3
1.2 Dialyse	3
1.3 Nierentransplantation	3
1.4 Autoimmunerkrankungen	4
1.5 Infektionen	4
1.6 Schwangerschaft	4
1.7 Zugang zu medizinischer Versorgung	5
1.8 Pharmakokinetik	5
<b>2 Literaturverzeichnis</b>	<b>5</b>

# Factsheet Nephrologie

## 1 Nephrologie

### 1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz vor Dialyse (G3-G5) ist bei Frauen höher als bei Männern [1, 2]. Mögliche Erklärungen dafür sind die höhere Lebenserwartung kombiniert mit der langsameren Abnahme der Nierenfunktion bei Frauen [3]. Ausserdem wird wahrscheinlich die Nierenfunktion der Frauen bei Benutzung der Schätzformeln CKD-EPI oder MDRD, die einen konstanten Korrekturfaktor für BSA benutzen, unterschätzt. Die Differenz zur gemessenen GFR liegt bei ca. 14.2 bei Frauen vs. 3.4 ml/min bei Männern [4]. Damit wird bei Frauen eine chronische Niereninsuffizienz überdiagnostiziert. Die gemessene GFR korrigiert zur Körperoberfläche zeigt für Frauen eine ca. 9.34 ml/min niedrigere mGFR [5].

Die Progression der Nierenfunktionsverschlechterung scheint bei Männern höher als bei Frauen zu sein [6, 7]. Die meisten Studien zeigen einen schnelleren Abfall der GFR bei Männern als bei Frauen, z.B.  $-0.55 \pm 1.47$  vs.  $-0.33 \pm 1.41$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> pro Jahr [8]. Ursachen könnten die protektive Wirkung endogener Östrogene, der negative Effekt von Testosteron und der generell gesündere Lebensstil von Frauen sein [9, 10].

Die Mortalität bei chronischer Niereninsuffizienz ist höher bei Männern als bei Frauen vor Beginn der Dialyse, allerdings vergleichbar unter der Dialysebehandlung [11, 12].

### 1.2 Dialyse

Mehr Männer als Frauen beginnen eine Dialysetherapie. Risiko und Inzidenz für eine terminale Niereninsuffizienz und Dialysebehandlung liegen in Europa bei ca. 1.4% vs. 0.7% für einen 40-jährigen Mann im Vergleich zu einer gleichaltrigen Frau [13]. Trotz der höheren Prävalenz für eine chronische Niereninsuffizienz bei Frauen liegt der Anteil an Männern zu Dialysestart höher als der von Frauen [13]. Das Verhältnis zu Dialysebeginn liegt bei 4:6 bzgl. Frau zu Mann. Dies könnte an der möglichen schnelleren Progressionsrate bei Männern liegen und

auch das Frauen mit terminaler Niereninsuffizienz eher eine konservative, Nicht-Dialyse Therapie wählen [14]. Im Schnitt sind bei Dialysebeginn Frauen 1-2 Jahre älter und Ihre eGFR liegt niedriger, Männer haben dagegen mehr Komorbiditäten [14].

In vielen Ländern mit niedrigeren Ressourcen entscheiden sich Familien möglicherweise dafür, nicht die knappen Ressourcen für die Aufrechterhaltung der Dialyse von Frauen für die Dialyse aufzuwenden. Sie bevorzugen die Bezahlung von Dialyse für Männer, die das Einkommen sichern sollen. In diesen Regionen haben Frauen im Allgemeinen weniger Zugang zu teurer Pflege als Männer [2].

Insgesamt haben Männer eher einen arterio-venösen Shunt als Dialysezugang als Frauen, die mehr über Katheter zum Dialysebeginn und auch im Verlauf dialysiert werden [15].

Die fehlende geschlechtsspezifische Anpassung der Normwerte für Anämie führt zu einer Überdiagnose von Anämie bei Frauen an Dialyse und einer höheren Erythropoetinsubstitution von Frauen ggü. Männern [16].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Dialysebehandlung wird von Frauen als schlechter empfunden, ausserdem geben Sie mehr und stärkere Beschwerden als Männer an [17].

Während Frauen vor Dialysebehandlung ggü. Männern eine erhöhte Lebenserwartung zeigen, ist die Mortalität unter Dialyse zw. Männern und Frauen vergleichbar [11, 18].

### 1.3 Nierentransplantation

Der Anteil von Frauen auf der Warteliste für eine Nierentransplantation und von Frauen die eine Nierentransplantation einer Niere eines Verstorbenen erhalten ist geringer, dies auch wenn man den niedrigeren Anteil an Frauen an Dialyse berücksichtigt [19]. Die niedrigere Transplantationsrate ist z.T. aufgrund einer höheren Sensibilisierungsrate, d.h. Vorliegen von präformierten Anti-HLA-Antikörpern nach durchgemachter Schwangerschaft, bedingt [20].

Frauen sind häufiger Lebendnierenspender als Männer, im Ggs. zur Transplantation von Nieren Verstorbener ist der Anteil an der Lebendnientransplantation aber vergleichbar zwischen Männern und Frauen [21, 22].

Das Risiko für Transplantatversagen ist höher oder gleich für Frauen im Vgl. zu Männern, wobei das Alter von Empfänger und Spender eine wesentliche Rolle spielt und generell für Frauen weibliche Organe günstiger sind und der Sensibilisierungsgrad eine Rolle spielt [23, 24].

#### 1.4 Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes (SLE), rheumatoide Arthritis (RA), and systemische Sklerose (SS), treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf [25]. Diese Erkrankungen führen zu einer systemischen Inflammation mit Endorganschäden, inklusive der Nieren. Es ist nicht genau bekannt wie hoch der Anteil dieser Erkrankungen an der Progression der chronischen Niereninsuffizienz zu ESKD bei Frauen ist. Hormonale, genetische und epigenetische Faktoren spielen eine Rolle für die höhere Inzidenz bei Frauen. Der Effekt auf Morbidität und Mortalität ist hoch [26].

Der systemische Lupus erythematodes tritt bei ca. 5 Millionen Menschen weltweit auf, besonders bei Frauen im Verhältnis von 9:1 zu Männern und besonders bei Menschen nicht-europäischer Abstammung [27].

Die rheumatoide Arthritis betrifft ebenfalls besonders Frauen (4:1 Verhältnis Frau zu Mann), der Peak liegt in einem Alter zwischen 45-55 Jahren, d.h. perimenopausal. Eine Nierenbeteiligung ist relativ häufig, sowohl als Glomerulonephritis oder interstitielle Nephritis. Nierenschädigend kommen häufig noch die systemische chronische Entzündung, Komorbiditäten, nephrotoxische Medikamente und auch eine assoziierte Amyloidose dazu [28].

Die systemische Sklerose tritt auch häufiger bei Frauen auf (Verhältnis Frau zu Mann zwischen 3:1 bis 14:1). Östrogen könnte eine Rolle spielen, eine generalisierte Vaskulopathie ist eine häufige Manifestation und die Nieren können mitbetroffen sein, u.a. bei einer

Sklerodermakrise, ischämischer Nephropathie oder als langsam progrediente Niereninsuffizienz [29].

#### 1.5 Infektionen

Neben Autoimmunerkrankungen treten auch Infektionen (insbes. Harnwegsinfekte und Pyelonephritis) häufiger bei Frauen auf, während andere Ursachen für eine chronische Nierenerkrankung wie Hypertonie oder Diabetes mellitus häufiger bei Männern auftreten [1].

Die Inzidenz von Covid-19 scheint gleich bei Männern und Frauen zu sein [30, 31]. Die Mortalität in der Allgemeinbevölkerung ist ca. 1.5- bis 2-fach höher für Männer [32]. Dagegen scheint, obwohl die Mortalität bei Nierentransplantierten insgesamt bis zu 10-fach höher ist, kein Unterschied zwischen männlichen zu weiblichen Transplantierten zu bestehen [33]. Dies könnte Ausdruck der besseren viralen Clearance aufgrund der stärkeren angeborenen und adaptiven Immunantwort bei Frauen sein, die durch die Immunsuppression nicht überschüssend ist [30, 34, 35]. Interessanterweise zeigte die Dexamethasongabe nur einen Überlebensvorteil bei Männern [36].

#### 1.6 Schwangerschaft

Die Schwangerschaft ist ein spezifischer Risikofaktor für Auftreten und Entwicklung einer akuten oder chronischen Nierenerkrankung [25, 27, 37, 38].

Die chronische Nierenerkrankung hat einen negativen Effekt auf die Schwangerschaft und das Auftreten von schwangerschafts-assoziierten Komplikationen wie eine Präeklampsie erhöht das Risiko für eine Hypertonie und auch chronische Niereninsuffizienz in späteren Jahren [25, 39, 40].

Die Gesundheit und Ernährung der Mutter vor und nach der Schwangerschaft sind wichtig für den Ausgang der Schwangerschaft (Risiko für Präeklampsie, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburt) sowie für den Nachwuchs, der bei niedrigem Geburtsgewicht oder Frühgeburt ebenfalls ein lebenslanges erhöhtes Risiko für Präeklampsie, chronische Nierenerkrankung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes hat. Die mütterliche Gesundheit und die Nierengesundheit

beeinflussen daher die Gesundheit der nachfolgenden Generationen [41, 42].

### 1.7 Zugang zu medizinischer Versorgung

Global, CKD ist häufiger bei Frauen aber ESKD ist häufiger bei Männern, die auch mehr nierentransplantiert werden. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich Folge einer Kombination aus physiologischen und sozial/strukturellen Risikofaktoren die sowohl Nierenerkrankung als auch Progression beeinflussen (Garcia, Luyckx, et al, Semin Nephrol 42: 101-113)

Hypertonie und Adipositas unterscheiden sich zwischen Männern und Frauen, global sind soziale und strukturelle Faktoren unterschiedlich zwischen den Geschlechtern. Frauen leben mehr in Armut, erhalten weniger schulische Ausbildung, sind abhängiger von Anderen für medizinische Versorgung. Männer, dagegen, haben ein höheres Risiko für Verletzungen, arbeitsmedizinische Belastungen und Unfälle (Garcia, Luyckx, et al, Semin Nephrol 42: 101-113).

### 1.8 Pharmakokinetik

Die renale Elimination von Medikamenten ist abhängig von der tubulären Sekretion, Reabsorption und glomerulären Filtration [43]. Diese ist niedriger bei Frauen im Vergleich mit Männern und auch abhängig vom Körpergewicht [44].

Medikamente, die hauptsächlich über die Nieren eliminiert werden, verbleiben deshalb länger im weiblichen Körper und es ist wichtig diese Unterschiede in der Dosierung zu berücksichtigen [43].

Geschlechtsabhängige Unterschiede in der Genexpression von Transportproteinen für Medikamente können Unterschiede in der Pharmakokinetik erklären [45].

## 2 Literaturverzeichnis

1. Carrero, J.J., et al., Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2018. 14(3): p. 151-164.

2. Ashuntantang, G.E., et al., Kidneys and women's health: key challenges and considerations. *Nat Rev Nephrol*, 2018. 14(3): p. 203-210.

3. Glasscock, R., P. Delanaye, and M. El Nahas, An Age-Calibrated Classification of Chronic Kidney Disease. *JAMA*, 2015. 314(6): p. 559-60.

4. Inker, L.A., et al., Performance of glomerular filtration rate estimating equations in a community-based sample of Blacks and Whites: the multiethnic study of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2018. 33(3): p. 417-425.

5. Inker, L.A., et al., Effects of Race and Sex on Measured GFR: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 2016. 68(5): p. 743-751.

6. Jafar, T.H., et al., The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18(10): p. 2047-53.

7. Neugarten, J., A. Acharya, and S.R. Silbiger, Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11(2): p. 319-29.

8. Halbesma, N., et al., Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int*, 2008. 74(4): p. 505-12.

9. Ellam, T., J. Fotheringham, and B. Kawar, Differential scaling of glomerular filtration rate and ingested metabolic burden: implications for gender differences in chronic kidney disease outcomes. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29(6): p. 1186-94.

10. Nitsch, D., Is there a difference in metabolic burden between men and women? *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29(6): p. 1110-2.

11. Carrero, J.J., et al., Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(7): p. 1722-30.

12. Carrero, J.J., et al., Chronic Kidney Disease, Gender, and Access to Care: A Global Perspective. *Semin Nephrol*, 2017. 37(3): p. 296-308.

13. van den Brand, J., et al., Lifetime risk of renal replacement therapy in Europe: a population-based study using data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 2017. 32(2): p. 348-355.

14. Hecking, M., et al., Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and

- Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med*, 2014. 11(10): p. e1001750.
15. Markell, M., et al., Gender disparity in fistula use at initiation of hemodialysis varies markedly across ESRD networks-Analysis of USRDS data. *Hemodial Int*, 2018. 22(2): p. 168-175.
  16. Wish, J.B., The KDIGO anemia guideline: can reason triumph over regulation? *Nephrol News Issues*, 2012. 26(13): p. 20, 22-3.
  17. Poulsen, C.G., et al., Quality of life development during initial hemodialysis therapy and association with loss of residual renal function. *Hemodial Int*, 2017. 21(3): p. 409-421.
  18. Nitsch, D., et al., Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*, 2013. 346: p. f324.
  19. Segev, D.L., et al., Age and comorbidities are effect modifiers of gender disparities in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(3): p. 621-8.
  20. Wolfe, R.A., et al., Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2000. 36(5): p. 1025-33.
  21. Kayler, L.K., et al., Gender imbalance and outcomes in living donor renal transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2003. 3(4): p. 452-8.
  22. Roodnat, J.I., et al., Accumulation of unfavorable clinical and socioeconomic factors precludes living donor kidney transplantation. *Transplantation*, 2012. 93(5): p. 518-23.
  23. Iwaki, Y. and P.I. Terasaki, Sensitization effect. *Clin Transpl*, 1986: p. 257-65.
  24. Lepeytre, F., et al., Association of Sex with Risk of Kidney Graft Failure Differs by Age. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(10): p. 3014-3023.
  25. Piccoli, G.B., et al., What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *BMC Nephrol*, 2018. 19(1): p. 66.
  26. Tedeschi, S.K., B. Bermas, and K.H. Costenbader, Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol*, 2013. 149(2): p. 211-8.
  27. Lightstone, L. and M.A. Hladunewich, Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management. *Semin Nephrol*, 2017. 37(4): p. 347-353.
  28. Anders, H.J. and V. Vielhauer, Renal comorbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(3): p. 222.
  29. Kaplowitz, E.T., et al., Contribution of Socioeconomic Status to Racial/Ethnic Disparities in Adverse Pregnancy Outcomes Among Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018. 70(2): p. 230-235.
  30. Vinson, A.J., et al., Sex matters: COVID-19 in kidney transplantation. *Kidney Int*, 2021. 99(3): p. 555-558.
  31. Elias, M., et al., COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol*, 2020. 31(10): p. 2413-2423.
  32. Marquez, E.J., et al., The lethal sex gap: COVID-19. *Immun Ageing*, 2020. 17: p. 13.
  33. Jager, K.J., et al., Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*, 2020. 98(6): p. 1540-1548.
  34. Klein, S.L., et al., Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathog*, 2020. 16(6): p. e1008570.
  35. Scully, E.P., et al., Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*, 2020. 20(7): p. 442-447.
  36. Group, R.C., et al., Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021. 384(8): p. 693-704.
  37. Hladunewich, M.A., Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol*, 2017. 37(4): p. 337-346.
  38. Mol, B.W.J., et al., Pre-eclampsia. *Lancet*, 2016. 387(10022): p. 999-1011.
  39. Zhang, J.J., et al., A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015. 10(11): p. 1964-78.
  40. Covella, B., et al., A systematic review and meta-analysis indicates long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. *Kidney Int*, 2019. 96(3): p. 711-727.
  41. Low Birth, W. and G. Nephron Number Working, The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron*, 2017. 136(1): p. 3-49.
  42. Luyckx, V.A., et al., A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a

report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*, 2017. 390(10092): p. 424-428.

43. Mauvais-Jarvis, F., et al., Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs. *Pharmacol Rev*, 2021. 73(2): p. 730-762.

44. Soldin, O.P. and D.R. Mattison, Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*, 2009. 48(3): p. 143-57.

45. Joseph, S., et al., Expression of drug transporters in human kidney: impact of sex, age, and ethnicity. *Biol Sex Differ*, 2015. 6: p. 4.