

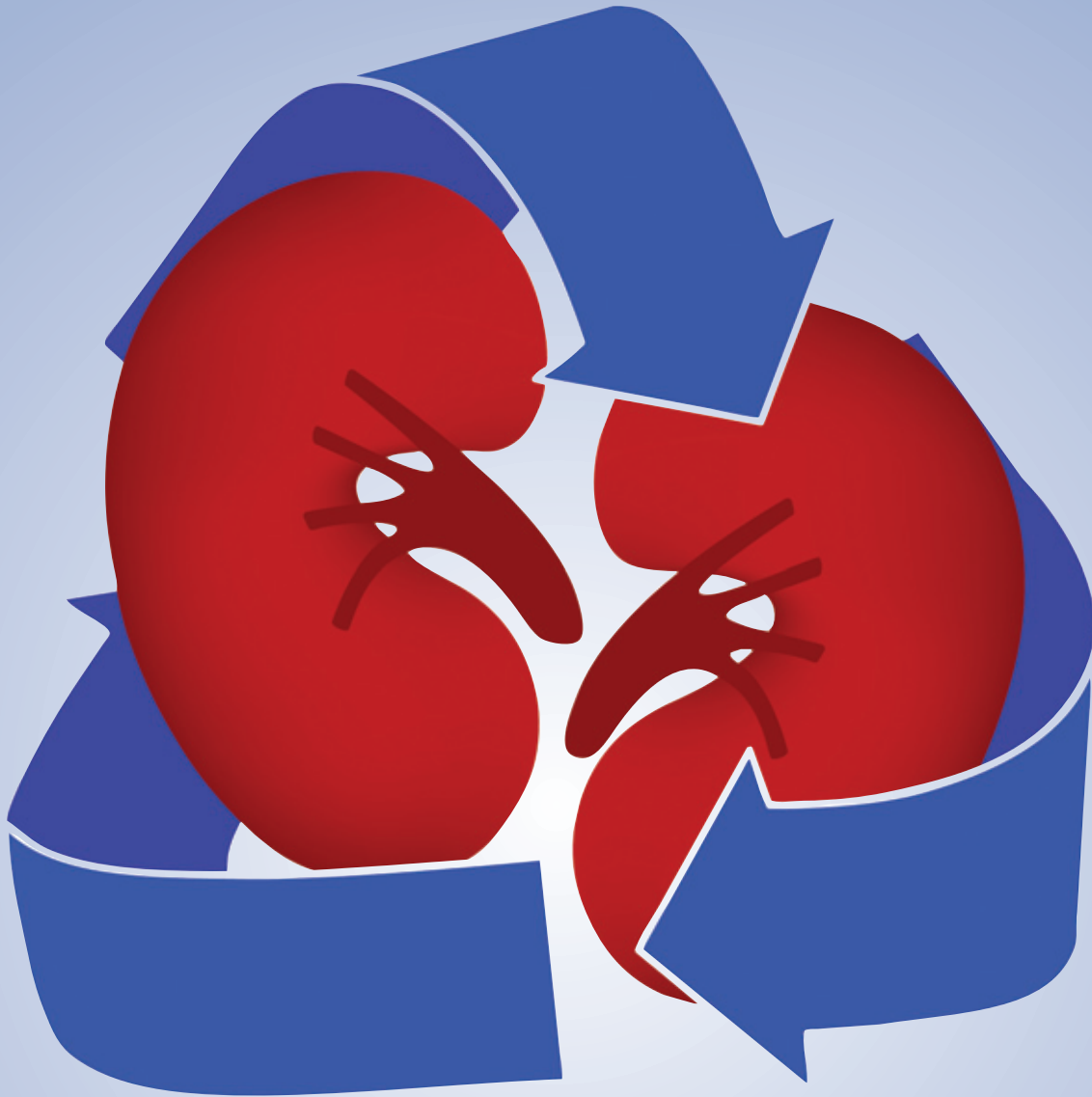
NEPHRO Script



ÖGN

Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

14. JAHRGANG / NR. 1 / 2011



Update in der Dialyse



MedMedia
Verlags Ges.m.b.H.

EDITORIAL



Priv.-Doz. Dr.
Matthias Lorenz
Dialysezentrum
Wien Donaustadt

Sehr geehrte Kollegin! Sehr geehrter Kollege!

Wir haben die erste Ausgabe von NEPHRO Script im Jahr 2011 dem Thema Dialyse gewidmet. Der rasante Zuwachs an Dialysepatienten ist in erster Linie einer Zunahme der Häufigkeit der diabetischen Nephropathie geschuldet. Marcus Säemann berichtet in einem spannenden Hotspot über eine bahnbrechende Arbeit, die neue Einsichten in die Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie gewährt und Hoffnung auf neue therapeutische Ansatzpunkte weckt.

Die Auswahl der anderen Themen war von häufigen Fragen und Problemen geleitet, die uns auf der Dialysestation im klinischen Alltag begegnen: Sollen wir Dialysepatienten mit Vorhofflimmern einer OAK zuführen? Wie Walter H. Hörl aufzeigt, ist Vorhofflimmern einerseits auch in der Dialysepopulation ein häufiger und signifikanter Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität. Andererseits sind Coumarine ein Risikofaktor für Blutungskomplikationen und Gefäß- oder Herzklappenverkalkungen. Hier gilt es die therapeutische Balance zu finden. Ein spannendes Thema bleibt auch der „Dauerbrenner“ Phosphatkontrolle: Werner Ribitsch und Alexander Rosenkranz fassen in ihrem Artikel den aktuellen Kenntnisstand zusammen.

Das zunehmende Alter der Hämodialysepatienten und die steigende Zahl der Diabetiker in dieser Population erschweren die Anlage von nativen arteriovenösen Fisteln. Christoph Schwarz erläutert, welchen Beitrag wir Nephrologen zu einer erfolgreichen Shuntanlage leisten können.

Einen Überblick über die Möglichkeiten zur Kontrolle des Natrium- und Wasserhaushaltes an PD geben Heidi Puttering und Andreas Vychytil. Mein Beitrag setzt sich mit dem Thema des Volumenmanagement an der Hämodialyse auseinander.

Last, but not least widmen sich Peter Biesenbach, Kurt Derfler, und Georg Biesenbach dem Thema Medikamentendosierung bei Niereninsuffizienz bzw. an der Dialyse. Durch die Schwerpunktlegung der Autoren auf Antidiabetika schließt sich der Kreis zur diabetischen Nephropathie.

Ich wünsche Ihnen eine vergnügliche und für Ihre klinische Tätigkeit nützliche Lektüre!

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Matthias Lorenz

IMPRESSUM

Verlag: MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien, und ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmaldienst, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien. **Chefredakteur:** Priv.-Doz. Dr. Matthias Lorenz, Dialysezentrum Wien Donaustadt. **Anzeigen/Organisation:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: 01/407 31 11. **Projektleitung/Produktion:** Friederike Maierhofer. **Redaktion:** Dr. Claudia Uhlir. **Layout/DTP:** Gerald Mollay. **Coverillustration:** © Shutterstock. **Lektorat:** onlinelektorat@aon.at. **Druck:** „agensketterl“ Druckerei, Mauerbach. **Druckauflage:** 7.800 Stück im 2. Halbjahr 2010, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von Euro 9,50 plus MwSt. zu beziehen. **Grundsätze und Ziele von NephroScript:** Information für nephrologisch interessierte Krankenhaus- und niedergelassene Ärzte. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Herausgeber und Medieninhaber übernehmen dafür keine Gewähr. Literatur zu den Fachbeiträgen bei den jeweiligen Autoren. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit „Freies Thema“ gekennzeichnete Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz und fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Ausgewählte Artikel dieser Ausgabe finden Sie auch unter www.medmedia.at zum Download. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.“



OFFENLEGUNG gemäß § 25 Mediengesetz:

Verlag: MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Geschäftsführer:** Mag. Wolfgang Maierhofer. Inhaber: 50 % P & V Holding AG, 45 % Wolfgang Maierhofer Privatstiftung, 5 % Mag. Gabriele Jerlich. **Gegenstand des Unternehmens:** Herstellung und Vertrieb von Medien aller Art. **Medieninhaber:** MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Redaktion:** Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Hersteller:** „agensketterl“ Druckerei GmbH, Mauerbach.



Ausschreibung des Förderungspreises der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie 2011

ao.Univ.-Prof. Dr.
Sabine Schmalldienst
Sekretärin der ÖGN
c/o Universitätsklinik
für Innere Medizin III
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
Tel.: 01/40 400
E-Mail: sabine.schmalldienst
@meduniwien.ac.at

VORSITZENDER:
W. Hörl

STELLVERTRETER:
R. Kramar

BEIRAT:
A. Rosenkranz
K. Lhotta
E. Pohanka

SEKRETÄRIN:
S. Schmalldienst

SCHATZMEISTER:
R. Oberbauer

**KOOPTIERTER
VORSTAND:**
C. Aufricht
M. Auinger
P. Balcke
K. Eller
D. Geissler
H. Graf
P. Günther
A. Heiser
S. Horn
M. Joannidis
R. Klauser-Braun
J. Kovarik
G. Mayer
H. Regele
A. Sadjak
M. Säemann
O. Traindl
A. Vychytil
I. Waller

Förderungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie in der Höhe von 4.500,– Euro

Gemäß den Satzungen der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie sind folgende Teilnahmebedingungen zu erfüllen:

- 1.) Der Bewerber muss österreichischer Staatsbürger sein oder seinen ordentlichen Wohnsitz in Österreich haben. Bei Gemeinschaftsarbeiten gilt diese Bedingung für mindestens einen der Autoren.
- 2.) Der Bewerber darf nur eine Arbeit einreichen.
- 3.) Es können nur Arbeiten mit klinischer Relevanz auf dem Gebiet der Nephrologie eingereicht werden, die noch nicht – oder nicht länger als ein Jahr vor dem Datum der Ausschreibung – im Druck erschienen sind. Der (die) Name (Namen) des (der) Autors* (Autoren) soll (sollen) nicht erkennbar sein. Habilitationsarbeiten sind von der Teilnahme ausgeschlossen.
- 4.) Der Arbeit muss ein versiegeltes Kuvert beigelegt werden, welches Namen und Anschrift des Autors beinhaltet und auf welchem außen der Titel der Arbeit steht.
- 5.) Die Arbeit muss in 6-facher Ausfertigung per Einschreiben eingereicht werden.
- 6.) Die Zuerkennung des Preises erfolgt unter Ausschluss des Rechtsweges.
- 7.) Die Einreichung der Arbeit hat an das Sekretariat der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien z. Hd. Frau ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmalldienst, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, zu erfolgen.

Ausschreibung des Hans-Krister-Stummvoll-Preises der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie 2011

Hans-Krister-Stummvoll-Preis der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie in der Höhe von 3.000,– Euro

Autoren, deren Arbeiten für den Förderungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie für das Jahr 2011 eingereicht, aber nicht mit dem Preis bedacht wurden, werden eingeladen, ihre Arbeit im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie als Kurzreferat zu präsentieren.

Vom Publikum vor Ort wird mittels geheimer Abstimmung der Preisträger gewählt. Falls Sie Ihre Arbeit auch für den Hans-Krister-Stummvoll-Preis einreichen wollen, dann markieren Sie bitte das unten stehende Kästchen.

- Ich reiche die Arbeit zusätzlich für den Hans-Krister-Stummvoll-Preis ein.
Die Arbeit wird präsentiert von: _____

Der Endtermin für die Einreichung ist der 6. Juli 2011.

ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmalldienst
(Sekretärin)

* Bezeichnungen erfolgen geschlechtsneutral

INHALT

03 Editorial

04 Seite der Gesellschaft

HOT SPOT

- 06** **Selektive Insulinresistenz der Podozyten als Schlüssel zu einem neuen Verständnis der diabetischen Nephropathie**
Univ.-Doz. Dr. Marcus Säemann

FOCUS

- 08** **Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern und chronischer Nierenerkrankung**
Prof. DDr. Walter H. Hörl, FRCP
- 14** **Die Bedeutung der Phosphatkontrolle**
*Ass. Dr. Werner Ribitsch,
Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz*
- 18** **Praktische Überlegungen zur Optimierung der Anlage von nativen Gefäßzugängen für die Hämodialyse**
Priv.-Doz. Dr. Christoph Schwarz
- 24** **Kontrolle des Natrium- und Wasserhaushaltes bei Peritonealdialyse-Patienten**
Dr. Heidi Puttinger, Univ.-Prof. Dr. Andreas Vychytil

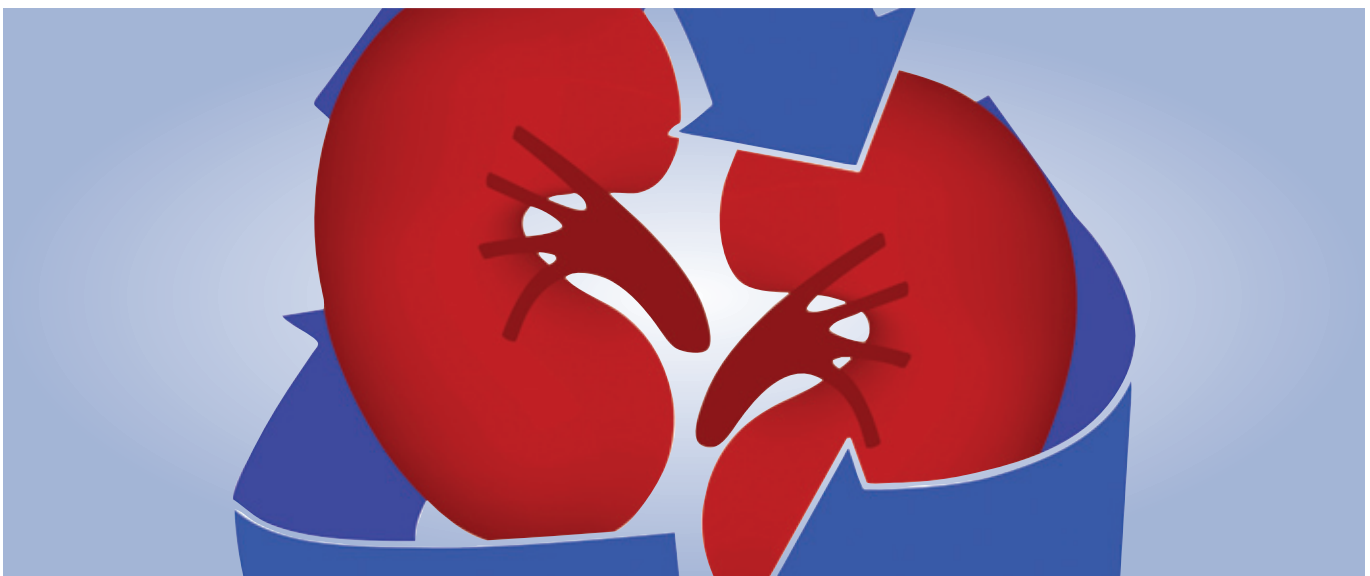
- 29** **Volumenmanagement an der Hämodialyse**
Priv.-Doz. Dr. Matthias Lorenz

- 34** **Medikamentendosierung bei Niereninsuffizienz am Beispiel der Diabetestherapie**
*Dr. Peter Biesenbach, a.o. Univ.-Prof. Dr. Kurt Derfler,
Univ.-Prof. Dr. Georg Biesenbach*

FREIE THEMEN

(entgeltliche Einschaltungen)

- 38** **Überwässerung in nur 2 Minuten exakt bestimmen: Body Composition Monitor (BCM)**
- 40** **Rationaler Einsatz von Epoetinen in der renalen Anämie (Eporatio®)**
- 42** **Paricalcitol bei diabetischer Nephropathie (Zemplar®)**
- 44** **Automatischer Nadelschutz (Aranesp®)**



Selektive Insulinresistenz der Podozyten als Schlüssel zu einem neuen Verständnis der diabetischen Nephropathie

Eine rezente Arbeit von Welsh et al. könnte nicht nur unser Verständnis der Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie revolutionierend verändern, sondern möglicherweise auch den Grundstein für die Entwicklung potenter nephroprotektiver Therapien legen.

Bis zu 30 % aller Diabetiker entwickeln eine diabetische Nephropathie. Diese macht letztlich etwa 40 % aller neuen Fälle mit terminaler Niereninsuffizienz jährlich aus und stellt in Europa, den USA und auch in Japan die führende Nephropathie dar. Unter den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen ist die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zentral, aber vor allem in späteren Stadien der diabetischen Nephropathie nur bedingt effektiv¹. Es wird immer klarer, dass nur ein multimodales Therapiekonzept, bestehend aus strikter medikamentöser Blutdruck- und Blutzucker- und Lipidstoffwechselkontrolle und effektiver Lifestyle-Intervention, das Potenzial hat, das Risiko für die Entstehung einer diabetischen Nephropathie zu verringern bzw. deren Progression zu verlangsamen. So konnte etwa ganz rezent gezeigt werden, dass die tägliche Gabe von 2 µg Paricalcitol bei schon mit ACE-Hemmern bzw. ARB behandelten Typ-2-Diabetikern, die mittlere Albuminexkretion um zusätzlich ca. 20 % verringert². Die Mechanismen dafür sind letztlich unklar, ein Einfluss auf das RAAS ist aber denkbar.

Es muss jedoch klar betont werden, dass auch die Vielzahl der bislang veröffentlichten pathophysiologischen wie auch klinischen Studien zur diabetischen Nephropathie die Frage nach den zentralen pathogenetischen Mechanismen dieser Erkrankung letztendlich völlig unbeantwortet lassen. Damit sind – abgesehen von der therapeutischen Beeinflussung des RAAS – weitere sinnvolle Interventionen derzeit nicht wirklich denkbar.

In einer bemerkenswerten Reihe von grundlegenden Vorarbeiten der Gruppe von Gavin Welsh und Mitarbeitern aus Bristol, UK, konnte erstmals gezeigt werden, dass neben den traditionell bekannten Angriffspunkten von Insulin, nämlich dem Muskel- und Fettgewebe, auch Podozyten durch Insulin nicht nur in ihrer Glukoseaufnahme, sondern auch in ihrer räumlichen Ausrichtung stark beeinflusst werden können³. Nun gelangen Welsh et al. gemeinsam mit weiteren internationalen Gruppen ein entscheidender Durchbruch mit Hilfe moderner



Univ.-Doz. Dr.
Marcus Säemann

Universitätsklinik für
Innere Medizin III/
Klinische Abteilung
für Nephrologie &
Dialyse,
AKH/Medizinische
Universität Wien

Gentechnologie⁴. Durch die dadurch gewonnenen neuen Erkenntnisse könnte sich nicht nur unser Verständnis der Entstehung der diabetischen Nephropathie revolutionierend verändern, sondern es wurde damit möglicherweise auch der Grundstein für künftige klinische Studien zu einer rationalen wie effektiven Therapie gelegt.

Der Schlüsselbefund

Welsh et al. eliminierten durch moderne Knock-out-Technologie in gesunden Mäusen selektiv das Gen des Insulinrezeptors in Podozyten. Bei der Geburt waren die Mäuse zwar noch gesund, nach fünf Wochen kam es aber bereits zu einer deutlichen Albuminurie. Zu diesem Zeitpunkt waren

die Podozyten bereits deutlich abgeflacht, in der Basalmembran kam es zu vermehrten Ablagerungen und zu einem deutlich gesteigerten Untergang der Podozyten, hauptsächlich durch aktiven Zelltod (Apoptose). Einige Tiere zeigten sogar stark geschrumpfte Nieren, die den Endstadien einer diabetischen Nephropathie verblüffend ähnelten (*Abb.*). Hervorzuheben ist, dass alle diese „diabetischen“ Veränderungen bei durchgehender Normoglykämie stattfanden. Während bislang noch überhaupt kein überzeugendes experimentelles Modell zur diabetischen Nephropathie existiert – v.a. wiesen die in der Regel hyperglykämischen Mäuse in keinem der Modelle eine Einschränkung ihrer Nierenfunktion auf –, zeigten in diesem Modell alle Tiere zumindest eine milde Einschränkung ihrer glomerulären Filtrationsrate. Entscheidend war zudem die Beobachtung, dass Insulin das Zytoskelett der Podozyten beeinflussen konnte, was insofern bedeutsam ist, als selbst geringe Veränderungen der Podozytenstruktur einen maßgeblichen Einfluss auf die Funktion der glomerulären Permeabilitätsbarriere haben (*Abb.*).

Eine zweite äußerst wichtige Implikation, welche dem gestörten Podozyten die zentrale Rolle bei der Pathogenese der diabetischen Nephropathie zuweist, ist die Regulation des vascular endothelial growth factor (VEGF): Podozyten sind einerseits

der Hauptproduktionsort dieses Zytokins und benötigen dieses andererseits auch als essenziellen Überlebensfaktor. Bekanntlich sind Substanzen wie mTOR-Inhibitoren oder Bevacizumab, die diesen Faktor blockieren, potenziell nephrotoxisch; dies vor allem bei schon verminderter Podozytenzahl. Interessanterweise ist gerade Insulin eines jener Hormone, welche die VEGF-Produktion in Podozyten stimulieren können, was eine mögliche Erklärung für den vermehrten Zelltod in den Insulinrezeptor-Knock-out-Mäusen sein könnte. Weiters ist die Tatsache bemerkenswert und schlüssig, dass Nephrin, welches in der podozytären Schlitzmembran für die podozytäre Permeabilität verantwortlich ist, einerseits im Rahmen der diabetischen Nephropathie reduziert ist, aber auch für das korrekte Insulin-signal im Podozyten essenziell ist.

Mit der Arbeit von Welsh et al. wird erstmals klar, dass eine Insulinresistenz in den Podozyten zentral für die experimentelle Entstehung einer diabetischen Nephropathie ist. Ob eine Insulinresistenz auch in anderen Zellen des Glomerulus vorliegt, ist noch offen. Insbesondere wird es künftig wichtig sein zu entschlüsseln, ob und in welchem Ausmaß Endothelzellen im Rahmen eines Diabetes oder eines metabolischen Syndroms eine Insulinresistenz aufweisen, die auch renal pathogenetisch bedeutsam ist und damit auch zur Entstehung einer diabetischen Nephropathie beitragen kann. Dennoch bleibt unbestritten, dass diese Form der Nephropathie offenkundig aus der gestörten Wirkung von für den Podozyten lebenswichtigen Molekülen resultiert und erst sekundär, wenn überhaupt, durch eine direkte Schädigung einer chronischen Hyperglykämie oder erhöhte lokale Mengen an Angiotensin-II/-III und anderer Faktoren verursacht wird.

Die klinischen Implikationen

Mit der vorliegenden Arbeit von Welsh und Mitarbeitern ist die diabetische Nephropathie in die Gruppe jener glomerulären Erkrankungen einzureihen, deren zentrales pathogenetisches Prinzip der fehlregulierte bzw. beschädigte Podozyt ist wie etwa bei der FSGS, der minimal change GN und anderen.⁴ Schon seit einigen Jahren existiert eine Reihe von Arbeiten, welche einen renoprotektiven Einfluss von Glitazonen experimentell und klinisch nachgewiesen haben. So konnte Pioglitazon in geeigneten experimentellen Modellen selbst bei schlechterer glykämischer Kontrolle als etwa mit Insulin, eine Albuminurie reduzieren oder sogar verhindern und eine anschließende Glomerulosklerose und tubulointerstitielle Fibrose limitieren⁵. Auch in einer Reihe rezenter klinischer Beobachtungen wurde dieser renoprotektive

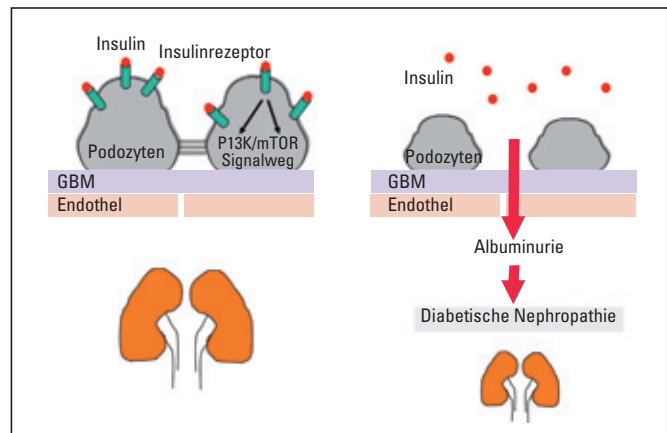


Abb.: Schematische Darstellung der kritischen Rolle des Insulin-signals in Podozyten. Insulin kann über spezifische Insulinrezeptoren Podozyten kritisch in ihrer Funktion beeinflussen. Fehlt der Insulinrezeptor, so werden die Mäuse albuminurisch, sie entwickeln in normoglykämischer Umgebung das Abbild einer diabetischen Nephropathie bis hin zu Schrumpfnieren. Sogar die Qualität des Signalweges, welcher durch Insulin in Podozyten aktiviert wird, ist rezent aufgedeckt worden.

Effekt von Glitazonen festgestellt^{6,7}. Selbst in den rezentesten Editorials etwa des New England Journal of Medicine oder von Nature zur Arbeit von Welsh et al., die nach der Rücknahme von Rosiglitazon durch die FDA erschienen sind, wurde der Ruf nach neuen Studien laut, die nach den stringentesten wissenschaftlichen Kriterien geführt werden, um den potenziellen renoprotektiven Effekt von Insulinsensitizern prospektiv zu untersuchen^{8,9}. Weiters wäre dies der Ansatzpunkt für neue Pharmaka in der Pipeline, die ebenso „Insulin-sensitizing“ Eigenschaften aufweisen, wie auch von solchen Substanzen, welche eine selektiv insulinstimulierte Podozytenaktivierung ermöglichen oder zumindest verbessern (z. B. Hemmer des nachgeschalteten Signalweges). Solche „On-the-top“-Strategien¹⁰ zusätzlich zu schon etablierten, aber bislang nicht ultimativ effizienten Maßnahmen im Sinne eines multimodalen Interventionsprogramms wie RAAS-Blockade, Statintherapie, Nahe-Normoglykämie etc. könnten sich als ein wirklicher Durchbruch in der Bekämpfung der diabetischen Nephropathie erweisen. Letztlich könnten aber auch andere glomeruläre Erkrankungen mit „verletzten“ Podozyten von solchen Strategien maßgeblich profitieren. ■

¹ Ruggenenti P et al., J Am Soc Nephrol 2008;19:1213

² Zeeuw de D et al., Lancet 2010;376:1543

³ Coward RJ et al., Diabetes 2005;54:3095

⁴ Welsh GI et al., Cell Metab 2010;12:329

⁵ Ziyadeh FN et al., Curr Diabetes Rev 2008;4:39

⁶ Wang XX et al., Nat Rev Nephrol 2010;6:342

⁷ Sarafidis PA et al., Am J Kidney Dis. 2010;55:835

⁸ Forconi A., N Engl J Med 2010; 363:2068

⁹ Rask-Madsen C. et al., Nature 2010;468, 42

¹⁰ Flaquer M et al., Life Sci. 2010;87:147

Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern und chronischer Nierenerkrankung

Vorhofflimmern ist besonders bei Patienten an der Dialyse häufig und erhöht die Morbidität und Mortalität. Neben Blutungskomplikationen erschwert das Risiko für Gefäß- oder Herzklappenverkalkungen den Einsatz von Coumarinen bei diesen Patienten.

Mehr als 2,3 Millionen Amerikaner haben gegenwärtig Vorhofflimmern. Diese Zahl wird sich bis zum Jahr 2050 auf etwa 5,6 Millionen erhöhen. Vorhofflimmern ist der wesentlichste Risikofaktor für einen ischämischen Insult und ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität. Mit Abnahme der Nierenfunktion nimmt das Risiko für Vorhofflimmern zu. Da mehr als 26 Millionen Amerikaner keine normale Nierenfunktion haben, lässt sich aus dieser Konstellation ein großes Gefährdungspotenzial sowohl hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren als auch hinsichtlich Vorhofflimmerns für diese Patientenpopulation herleiten.

Häufigkeit des Vorhofflimmerns bei Niereninsuffizienz

Bei 3.267 Patienten (mittleres Alter 58,55 Jahre) mit chronischer Nierenerkrankung (mittlere GFR $43,6 \pm 13,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lag die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei 18 %, bei den über 70-jährigen Patienten dieser Studie bei über 25 %. Für die Allgemeinbevölkerung bekannte Risikofaktoren, wie Rasse, Hypertonie, Diabetes, Body Mass Index, Umfang der körperlichen Aktivität, Bildungsstand, C-reaktives Protein, Cholesterin oder Alkoholkonsum, hatten keinen Einfluss auf die Manifestation des Vorhofflimmerns bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Cerebrovaskuläre Komplikationen sind in der Dialysepopulation häufig. In den 1990er Jahren wurde bei Dialysepatienten über mehr cerebrale Blutungen als cerebrale Ischämien berichtet. In zwei japanischen Dialysezentren waren beispielsweise cerebrale Blutungen 1,7-fach bzw. 2,3-fach häufiger als cerebrale Ischämien. Dagegen wurden in Studien der letzten Jahre cerebrale Ischämien häufiger registriert als cerebrale Blutungen, dies möglicherweise aufgrund einer verbesserten Blutdruckeinstellung und einer erhöhten Komorbidität mit Zunahme von Vorhofflimmern bei zunehmender Überalterung der Dialysepopulation. Vorhofflimmern ist eine häufige Komplikation vor allem bei chronischen Hämodialysepatienten und ursächlich verantwortlich für cerebrovaskuläre Komplikationen in dieser Population.



Prof. Dr. Walter H. Hörl, FRCP
Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse, AKH Wien

Vorhofflimmern bei Hämodialysepatienten: Bei 30 von 449 inzidenten Hämodialyse-(HD)-Patienten (6,5 %) bestand ein ischämischer Insult in der Anamnese. Höheres Lebensalter, ischämische Herzkrankung, Vorhofflimmern und ein erniedrigtes Serum-Kalzium waren in dieser Studie Risikofaktoren für cerebrovaskuläre Ischämie, während in anderen Studien – nicht unerwartet – eher erhöhte Kalziumwerte mit Gefäßkomplikationen assoziiert waren. Im Verlauf der Dialysebehandlungen entwickelten 34 Patienten (7,5 %) einen oder mehrere ischämische Insulte. 112 der 449 HD-Patienten (22,7 %) hatten Vorhofflimmern, 49 Patienten (43,7 %) erhielten Coumarine. Die Überlebensrate

der 30 HD-Patienten mit initialem ischämischen Insult lag nach 1, 2 und 5 Jahren bei 60 %, 39 % und 24 %, während die Vergleichszahlen der HD-Patienten ohne Vorhofflimmern bei 82 %, 72 % und 47 % lagen (*Abb. 1*). In der CHOICE-Studie lag das Schlaganfallrisiko bei 11 %, wobei allerdings nur Patienten in die Studie aufgenommen wurden, die die ersten 45 Tage nach Einleitung der Dialysebehandlung überlebt hatten. Im Zeitraum von 2,7 Jahren entwickelten 15,8 % der Patienten ein

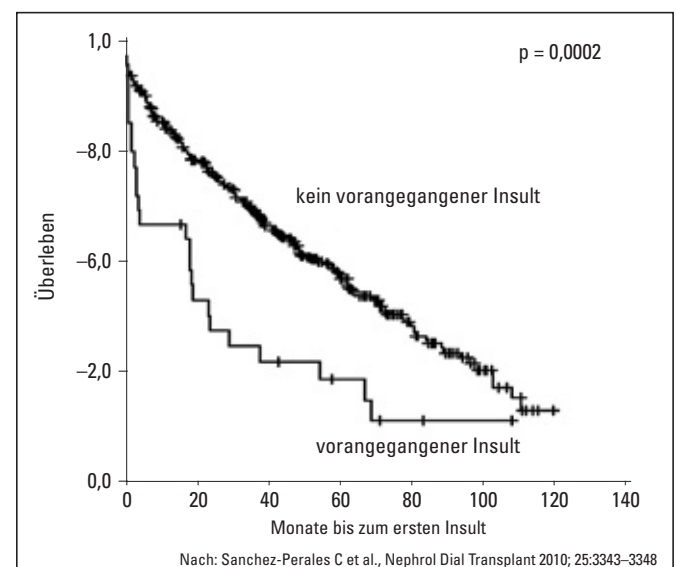


Abb. 1: Überlebensrate von Dialysepatienten mit versus ohne ischämischen Insult in der Anamnese

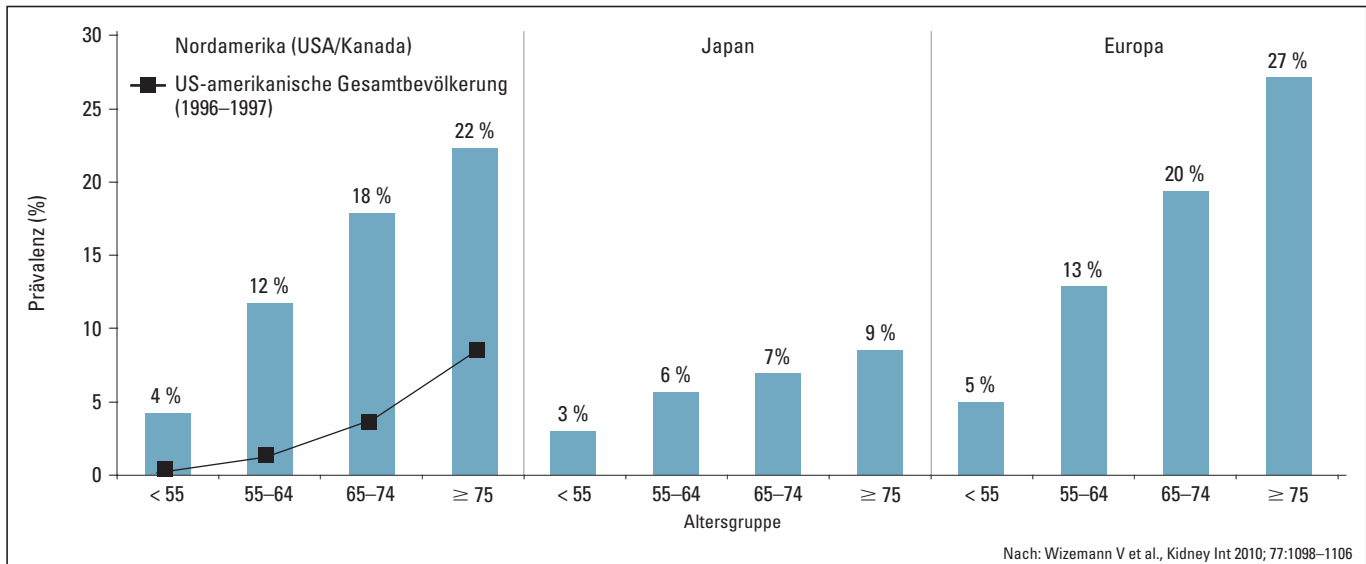


Abb. 2: Vorhofflimmern bei DOPPS-Einschluss in Abhängigkeit von Land und Alter

oder mehrere cerebrovaskuläre Ereignisse, wobei 76 % dieser Gefäßkomplikationen durch Ischämie bedingt waren.

Von 17.513 Patienten der International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) hatten 2.188 Vorhofflimmern mit deutlicher Variation zwischen den beteiligten Ländern: In Nordamerika (USA und Kanada) bestand bei 4 % der < 55-jährigen HD-Patienten Vorhofflimmern, bei den > 75-jährigen HD-Patienten waren es 22 %. Ähnlich waren die Zahlen für HD-Patienten in Europa und Australien/Neuseeland (< 55 Jahre: 5 %; > 75 Jahre: 27 %), während der Anteil in Japan geringer war (< 55 Jahre: 3 %; > 75 Jahre: 9 %) (Abb. 2). Auch innerhalb Europas variierten die Prävalenzzahlen für Vorhofflimmern bei HD-Patienten beträchtlich (Belgien: 24,7 %; Frankreich: 18,3 %; Deutschland: 16 %; Italien: 11,3 %; Vergleich Japan: 5,6 %). Bei den > 75-jährigen HD-Patienten mit Vorhofflimmern war die Therapie mit Warfarin ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines Schlaganfalls, dies wohl durch cerebrale Blutungen.

Vorhofflimmern bei Peritonealdialysepatienten: Die Prävalenz von Vorhofflimmern wird bei Peritonealdialyse-(PD)-Patienten mit 7 % angegeben. Die Ursachen für diese im Vergleich zu HD-Patienten niedrige Prävalenz sind nicht wirklich klar. PD-Patienten haben vermutlich weniger Begleiterkrankungen. Ein asymptomatisches Vorhofflimmern wird wohl eher bei HD-Patienten entdeckt, die dreimal wöchentlich in der Klinik oder Praxis dialysiert werden, als bei PD-Patienten, die zuhause dialysieren. Die kontinuierlich durchgeführte PD-Behandlung provoziert weniger Volumen- und Elektrolytveränderungen als die intermittierende HD-Behandlung. Die bessere und längere Aufrechterhaltung der Restnierenfunktion führt zu weniger linksventrikulärer Hypertrophie bei PD- als bei HD-Patienten, vor allem während der ersten Behandlungsjahre.

Risikofaktoren für Vorhofflimmern bei Niereninsuffizienz

Unabhängige Risikofaktoren für Vorhofflimmern bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind

- Alter
- koronare Herzerkrankung
- Dilatation des linken und/oder rechten Vorhofs
- Dauer der Dialysetherapie
- schlechte körperliche Verfassung
- Höhe des prädialytischen systolischen Blutdrucks
- Art der Dialysebehandlung (mehr Vorhofflimmern bei HD versus PD durch größere Flüssigkeits- und Elektrolytveränderungen, mehr Inflammation und oxidativen Stress)
- Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems.

Coumarine bei Niereninsuffizienz ja oder nein?

Basierend auf der Extrapolation von Richtlinien, die sich aus Studien bei der Allgemeinbevölkerung herleiten, wird eine orale Antikoagulantientherapie auch bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern praktiziert, um Thrombosen und vor allem Schlaganfälle zu verhindern. Ob eine derartige Behandlung für Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz auch von Vorteil ist, wurde niemals anhand von prospektiven kontrollierten Studien überprüft. Bei HD-Patienten ist sowohl das Schlaganfallrisiko als auch das Blutungsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 3 – 10 erhöht. Daher muss im Einzelfall entschieden werden, ob antikoaguliert wird oder nicht. Für eine orale Antikoagulation bei HD-Patienten mit paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern sprechen: ▶

- Alter > 75 Jahre und Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz
- vorausgegangene TIA oder vorausgegangener Schlaganfall
- bekannter Vorhoffthrombus
- CHADS₂-Score (Thromboembolierisiko), der den OBRI-Score (Blutungsrisiko) um 2 Punkte übersteigt
- künstliche Herzklappe und Mitralklappenstenose

Gegen eine orale Antikoagulation bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern werden folgende Argumente angeführt:

- Alter < 65 Jahre ohne Risikofaktoren
- unkontrollierte Hypertonie
- präexistente Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer
- Kalziphylaxie (auch in der Anamnese)
- lebensbedrohliche Blutung in der Anamnese
- schwere Malnutrition
- Non-Compliance
- häufige Stürze.

Vitamin-K-Antagonisten gehören zu den weltweit am meisten verwendeten Medikamenten. Eine orale Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten hat sich als effektive Therapiemaßnahme in der Primär- und Sekundärprävention venöser und arterieller Gefäßthrombosen erwiesen. Warfarin wird als Vitamin-K-Antagonist hauptsächlich in Nordamerika, Großbritannien und Skandinavien verwendet, während in den übrigen europäischen Ländern Phenprocoumon und Acenocoumarol die Vitamin-K-Antagonisten der ersten Wahl sind. Der antikoagulatorische Effekt basiert auf einer Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase mit nachfolgender Depletion Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber. Durch die großen inter- und intraindividuellen Schwankungen der Dosis-Wirkungs-Beziehung ist eine regelmäßige Bestimmung der INR-Werte erforderlich, um eine optimale Antikoagulation zu erzielen und Blutungskomplikationen zu vermeiden. Unterschiede in der Dosis-Wirkungsbeziehung beruhen vor allem auf pharmakokinetischen Eigenschaften, genetischen Faktoren und Nahrungs- und Lebensgewohnheiten. Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme sind verantwortlich für die Hydroxylierung von Phenprocoumon und Acenocoumarol und damit für die Inaktivierung dieser Vitamin-K-Antagonisten. Jeder Vitamin-K-Antagonist ist ein Substrat von CYP2C9, wobei Pharmakokinetik und Dosis-Wirkungs-Beziehung der drei Vitamin-K-Antagonisten im Hinblick auf dieses Enzym

trotz struktureller chemischer Ähnlichkeit deutlich verschieden sind. Entsprechend beeinflussen CYP2C9-Polymorphismen in unterschiedlicher Weise die Elimination von Warfarin, Phenprocoumon und Acenocoumarol. Warfarin und Acenocoumarol werden beispielsweise nur in Spuren mit dem Harn und Stuhl in unveränderter Form ausgeschieden, während Phenprocoumon zu 40 % auf diesen Wegen eliminiert wird. Entsprechend geringer ist die Bedeutung der Hydroxylierungsschritte und damit der CYP2C9-Polymorphismen für die Elimination von Phenprocoumon.

Wie schon ausgeführt, wirken Coumarine antikoagulatorisch durch Hemmung von VKORC1 („vitamin K epoxide reductase complex subunit 1“). Durch diese Untereinheit wird physiologischerweise Vitamin-K-Epoxid in Vitamin K übergeführt. Polymorphismen im Promotor des VKORC1-Gens beeinflussen die VKORC1-Genexpression und damit die Coumarindosierung. Im Vergleich zu VKORC1c.-1639GA-Carrier haben AA-Carrier einen um 27,5 % niedrigeren Phenprocoumon-Bedarf pro Tag, während GG-Carrier um 44,6 % mehr Phenprocoumon pro Tag benötigen. Der Phenprocoumonbedarf ist stark altersabhängig und liegt im Mittel bei 2,14 mg/Tag (Schwankungsbreite 0,75–4,50 mg/Tag pro Patient). Patienten in der 8. und 9. Lebensdekade benötigen durchschnittlich 1,71 mg/Tag (1,50–2,36 mg/Tag) bzw. 1,50 mg/Tag (0,83–2,14 mg/Tag) im Vergleich zu 2,79 mg/Tag (1,82–3,64 mg/Tag) bei den 19- bis 50-Jährigen.

In einer retrospektiven Analyse wurde überprüft, ob eine Therapie mit Warfarin, Clopidogrel oder Aspirin das Überleben von HD-Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren beeinflusst. Von 41.425 inzidenten HD-Patienten hatten in den ersten 90 Tagen allein oder in Kombination erhalten:

- 8,3 % Warfarin
- 10,0 % Clopidogrel
- 30,4 % Aspirin
- 56,3 % keine Antikoagulation

In dieser Studie erhöhte Warfarin das Mortalitätsrisiko 1,27-fach, Clopidogrel 1,24-fach und Aspirin 1,06-fach. Viele Fragen blieben in dieser Studie jedoch unbeantwortet: War die Indikation für die Coumarintherapie und/oder Thrombozytenaggregationshemmung nur Vorhofflimmern? Wie sorgfältig wurden die Patienten bezüglich ihrer Antikoagulation überwacht? Sind die einzelnen Gruppen wirklich vergleichbar?

In einer weiteren retrospektiven Analyse bei 1.671 inzidenten HD-Patienten fanden die Autoren eine signifikante Zunahme ►

cerebraler Insulte unter Therapie mit Warfarin (HR 1,93) im Vergleich zu HD-Patienten ohne orale Antikoagulation. Bei Patienten mit Clopidogrel oder Aspirin ließ sich keine Zunahme cerebraler Insulte nachweisen. Besonders war das Insultrisiko – nicht überraschend – bei Patienten mit Warfarin ohne adäquate INR-Kontrolle (HR 2,79). Bei HD-Patienten mit Warfarintherapie waren Mortalität und Hospitalisierungsraten nicht erhöht.

Auch wenn Coumarine ganz überwiegend extrarenal metabolisiert werden, spielt die Nierenfunktion für eine optimale Antikoagulation eine wichtige Rolle. Bei 528 Patienten mit verschiedenen Stadien einer chronischen Nierenerkrankung hatten Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² einen geringeren Warfarinbedarf als Patienten mit einer GFR > 30 ml/min/1,73 m². Bei diesen Patienten waren INR-Werte zwischen 2 und 3 schwieriger zu erreichen, und mehr Patienten hatten INR-Werte > 4 als Patienten mit einer GFR > 30 ml/min/1,73 m². Einschränkend muss gesagt werden, dass die optimalen INR-Werte für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit und ohne Dialyse nicht wirklich definiert sind. Die orale Antikoagulation interagiert mit zwei Vitamin-K-abhängigen Proteinen, Matrix-Gla-Protein (MGP) und Growth Arrest Specific Gen (Gas-6), die normalerweise Gefäßverkalkung (MGP) und Apoptose glatter Gefäßmuskelzellen (Gas-6) verhindern. Die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X werden in der Leber produziert und durch Carboxylierung ihrer Glutaminreste in die biologisch aktiven Formen umgewandelt. Für diesen Prozess ist Vitamin K als Kofaktor notwendig. MGP und Gas-6 werden peripher in der Gefäßwand carboxyliert und aktiviert. Diese Prozesse werden durch Warfarin gehemmt und induzieren (zumindest im Tierexperiment) eine Kalzifizierung von Gefäßen. Die klinische Relevanz dieser Mechanismen ist für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung gegenwärtig ebenso unklar wie die Frage, ob diese Patienten eventuell von einer additiven Vitamin-K₂-Substitution profitieren. Auch ohne orale Antikoagulantientherapie haben viele Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine schwere Gefäßsklerose.

Bei 19 Männern < 55 Jahren mit mehr als 10-jähriger Coumarintherapie durch Herzklappenersatz oder rezidivierender Beinvenenthrombose (aber sonst keinem kardiovaskulärem Risikofaktor) fand man ein 8,5-faches Risiko für Femoralarterienverkalkung im Vergleich zu entsprechenden Kontrollpersonen durch Hemmung der Carboxylierung von Matrix-Gla-Protein.

Beseitigung des Vorhofflimmerns durch Katheterablation?

Die Katheterablation ist eine erfolgreiche Therapieoption sowohl bei paroxysmalem als auch permanentem Vorhofflimmern. Trotz mittel- und langfristiger Erfolge dieses Therapieverfahrens ist die

Rekurrenz des Vorhofflimmerns nach Ablation ein bedeutsames Problem. Prädiktoren für eine Rekurrenz des Vorhofflimmerns nach Katheterablation sind

- Volumen des linken Vorhofs
- persistierendes Vorhofflimmern
- Inflammation
- begleitendes metabolisches Syndrom
- chronische Nierenerkrankung

Bei 87 von 211 Patienten (39 %) mit chronischer Nierenerkrankung rekurrente das Vorhofflimmern innerhalb von 31,9 ± 7,6 Monaten. In der multivariaten Analyse wurden folgende Prädiktoren für die Rekurrenz des Vorhofflimmerns identifiziert:

- a. eine chronische Nierenerkrankung, definiert als GFR < 60 ml/min/1,73 m² (HR 2,089; 95%-CI 1,292–3,378, p < 0,01), und
- b. das Volumen des linken Vorhofs (HR 1,009; 95%-CI 1,002–1,017, p < 0,05)

Von den 221 Patienten mit Vorhofflimmern hatten 54 (24,4 %) eine GFR < 60 ml/min/1,73 m². Bei diesen Patienten war die Inzidenz des Vorhofflimmerns signifikant höher als bei Patienten mit einer GFR > 60 ml/min/1,73 m² (57,4 % versus 33,5 %, p < 0,01), wobei offenbleibt, ob nur die Niereninsuffizienz oder auch die (vielleicht) höhere Komorbidität zum Vorhofflimmern der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung beiträgt.

Alternative Antikoagulation?

Durch die Interaktionen mit verschiedenen Nahrungsmitteln und Medikamenten sowie die bereits diskutierten Nebenwirkungen (z. B. Blutungskomplikationen, Kalzifizierungen) wird seit Jahren nach alternativen antikoagulatorisch effektiven Substanzen gesucht.

Dabigatran ist ein potenter, direkter, kompetitiver Thrombininhibitor mit einer Bioverfügbarkeit von 6,5 %. Etwa 80 % der Substanz werden über die Nieren ausgeschieden, die Halbwertszeit im Serum liegt bei 12–17 Stunden. Bei 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko wurden zwei fixe Dabigatran-Dosierungen (110 mg oder 150 mg 2-mal/Tag) mit Warfarin verglichen. Die Inzidenz von Schlaganfällen oder zentraler Embolie lag in der Warfarin-Gruppe bei 1,69 % pro Jahr, bei 1,53 % pro Jahr in der Gruppe mit 110 mg Dabigatran 2-mal täglich (RR 0,91; 95%-CI 0,74–1,11) und bei 1,11 % pro Jahr in der Gruppe mit 150 mg Dabigatran 2-mal täglich (RR 0,66; 95%-CI 0,53–0,82). Die jährliche Raten schwerere Blutungskomplikationen lagen bei 3,36 % unter Warfarin, bei 2,71 % unter 110 mg Dabigatran 2-mal täglich (p = 0,003) und bei 3,11 % pro Jahr (p = 0,31) unter 150 mg Dabigatran 2-mal täglich. Die Raten an cerebralen Blutungen lagen in den drei Gruppen bei 0,38 %/Jahr, 0,12 %/Jahr (p < 0,001) bzw. 0,10 %/Jahr (p < 0,001). Die Mortalität betrug

4,13 % pro Jahr in der Warfarin-Gruppe, 3,75 % pro Jahr unter Dabigatran 110 mg 2-mal täglich ($p = 0,13$) und 3,64 % pro Jahr unter 150 mg Dabigatran 2-mal täglich ($p = 0,051$). Die Studienautoren schlossen, dass 110 mg Dabigatran 2-mal täglich bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einer vergleichbaren Senkung des Risikos für Schlaganfall und systemischer Embolie führt wie Warfarin, dies bei weniger Blutungskomplikationen. Umgekehrt senkt eine Therapie mit 150 mg Dabigatran 2-mal täglich die Raten an Schlaganfall und systemischer Embolie im Vergleich zu Warfarin signifikant, und dies bei vergleichbarem Risiko für Blutungskomplikationen. Nach der Dosis der Wahl bei Patienten mit Vorhofflimmern gefragt, antwortete Prof. Stuart Connolly beim ESC-Kongress 2009, beide Dosierungen hätte Vorteile gegenüber Warfarin: Die 150-mg-Dosierung reduziert signifikant das Schlaganfallrisiko bei gleichem Blutungsrisiko, die 110-mg-Dosierung reduziert signifikant das Blutungsrisiko bei vergleichbarer Reduktion des Schlaganfallrisikos. Hervorgehoben wurde auch, dass bei Dabigatran keine Dosisanpassung und kein Monitoring der Antikoagulation notwendig sei.

Ausgeschlossen von der Studie waren allerdings Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Schlussfolgerungen

Vorhofflimmern ist ein häufiger und signifikanter Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, vor allem aber in der HD-Population. Coumarine sind ein Risikofaktor für Blutungskomplikationen und Gefäß- oder Herzklappenverkalkungen durch Hemmung der Carboxylierung von Matrix-Gla-Protein. Daher soll die orale Antikoagulationstherapie individuell unter Berücksichtigung des CHADS₂- und OBRI-Scores erfolgen, z. B. Thrombozytenaggregationshemmer bei CHADS₂-Score 1 und 2, Coumarintherapie bei CHADS₂-Score 3–6. Um unter oraler Antikoagulationstherapie das Kalzifizierungsrisiko zu minimieren, wird bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eine strikte Kontrolle von Kalzium, Phosphat und Parathormon empfohlen. ■

Die Bedeutung der Phosphatkontrolle

Bereits bei Nierengesunden sind hoch normale Phosphatspiegel mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität vergesellschaftet. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses steht heute allerdings nicht das Parathormon, sondern FGF 23.

Bereits vor fast 10 Jahren publizierte die American Heart Association eine Arbeit zur kardiovaskulären Mortalität von Patienten mit Nierensatztherapie. Gezeigt wurde, dass die Mortalität von Dialysepatienten in jedem Lebensalter, beginnend mit 25 Jahren bis über 85 Jahre signifikant höher ist als in der altersgematchten Normalbevölkerung. Jüngere Patienten hatten eine um den Faktor 500- bis 1000-fach höhere Mortalität, bei Patienten über 65 Jahren war sie 20- bis 50-fach erhöht. Eine Nierentransplantation senkte die Mortalität signifikant – bei Patienten ab 65 Jahren sogar auf das Niveau der Normalbevölkerung. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden Anstrengungen gesetzt, die Mortalität der Dialysepatienten, z. B. mit Statinen, zu senken.

Die Statinstudie AURORA zeigte jedoch, dass eine 5-jährigen Rosuvastatin-Therapie die kardiovaskuläre Mortalität in der Dialysepopulation nicht verbessert. Rezente Post-hoc-Analysen der 4D-Studie weisen jedoch darauf hin, dass eine Subpopulation mit einem LDL >120 mg/dl von einer Statintherapie profitieren könnte. Der negative Studienausgang der AURORA- und der 4D-Studie dürfte darin zu suchen sein, dass sich die Todesursachen der Patienten an der Dialyse von denen der Normalbevölkerung dramatisch unterscheiden. In einer Metaanalyse von Statinstudien bei nierengesunden Patienten (CTT-trial; Cholesterol Treatment Trialist) verstarben 42 % der Patienten am Myokardinfarkt, in der 4D-Studie waren es nur 9 %. Dies entspricht ungefähr den Daten aus dem amerikanischen Dialyseregister. Interessanterweise verstarben in der 4D-Studie 35 % der Patienten am plötzlichen Herztod, während dies nur bei 7 % der nierengesunden Patienten unter Statintherapie die Todesursache war. Bei Dialysepatienten sind vermutlich strukturelle kardiale Veränderungen (Stichwort Linksventrikelhypertrophie, Myokardfibrose, Veränderung kleiner Myokardgefäße) führend.

Dialysepatienten sterben anders

Seit 15 Jahren wissen wir, dass Dialysepatienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) altersunabhängig wesentlich stärkere Verkalkungen aufweisen als vergleichbare Patienten mit KHK, die nicht an der Dialyse sind. In rezenten Untersuchungen (Shantouf, Am J Nephrology 2010) war der Grad der Verkalkung der Koronargefäße bei Dialysepatienten am Beginn der Dialyse ein Prädiktor für das weitere Outcome (signifikant höhere Mortalität bei einem Agatston-Score > 400). Block et al. haben wiederholt gezeigt, dass die Höhe des Phosphats bei Dialysepatienten mit der Mortalität korreliert. Neuere Daten (Edington, Clin J Am Soc Nephrology 2010) belegen darüber



Ass. Dr. **Werner Ribitsch** Univ.-Prof. Dr. **Alexander Rosenkranz**

Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

hinaus, dass die Mortalität bereits im Stadium 3–5, also bei noch nicht dialysepflichtigen Patienten, bei hoch normalem Phosphat signifikant erhöht ist. Eine rezente Arbeit von Floege zeigte, dass die Überlebensrate in einem Phosphatbereich zwischen 1,1 und 1,8 am besten ist (NDT 2010). Die „Nephrologische Community“ ist sich einig, dass Hyperphosphatämie mit kardiovaskulären Komplikationen verbunden ist, sei es durch direkte vaskuläre Schädigung, durch erhöhte FGF-23-Spiegel oder durch die Inhibition der Vitamin-D-Synthese bzw. die vermehrte Freisetzung von Parathormon aus der Nebenschilddrüse. Uneinigkeit herrscht über die Ursache für die Mortalität aufgrund einer Kalziumphosphatüberladung. Hier schwelt die Diskussion darüber, ob erhöhter Phosphor – so wie früher angenommen mit Kristallbildung – oder eher das Fehlen von Inhibitoren der Kalzifizierung (Stichwort Fetuin-A, Stichwort Pyrophosphat) ursächlich sind. Daten aus Neuseeland haben gezeigt, dass postmenopausale Frauen, die über 5 Jahre lang Kalzium einnehmen, eine erhöhte Anzahl an Myokardinfarkten aufweisen. Basierend auf den Erkenntnissen, dass sowohl bei Dialysepatienten als auch bei Prädialysepatienten die Kalzifizierung durch nicht calciumhaltige Phosphatbinder signifikant hintangehalten werden kann (Block, Kidney Int 2005), wurden zu Beginn des neuen Jahrtausends Versuche gestartet, die Kalziumzufuhr bei Patienten an der Dialyse zu reduzieren. Allerdings ergab die große interventionelle DCOR-Studie (Suki et al. Kidney Int 2007) mit über 2.000 Patienten keinen Hinweis darauf, dass die Mortalität durch die Verwendung von nicht calciumhaltigen Phosphatbindern im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern gesenkt werden kann. Auch diese interventionelle nephrologische Studie bei Dialysepatienten reiht sich in eine prominente Riege von Studien (4D, AURORA), die keinen Benefit gezeigt hat.

Vielleicht liegt das Problem anderswo ...

Epidemiologische Daten von Go et al. (New England Journal of Medicine 2004) zeigen, dass die kardiovaskuläre Mortalität ►

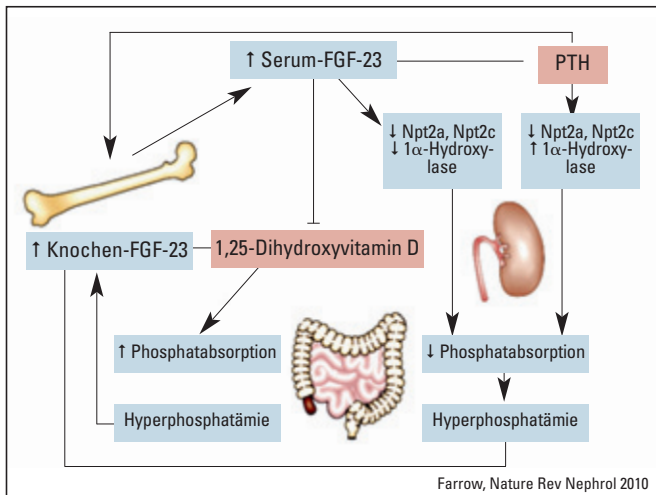


Abb. 1: PTH, Vitamin D, Phosphat und FGF 23

bei Patienten ab dem Stadium CKD 4 dramatisch ansteigt. Der Anstieg beginnt bereits ab einer GFR < 45 ml/min/1,73 m² und verläuft relativ parallel zur Phosphat-Erhöhung im Blut und dem PTH-Spiegel, der ab einer Clearance < 30 ml/min signifikant ansteigt (Kestenbaum et al., J Am Soc Nephrol 2005). Es stellt sich die Frage, ob dies ein kontinuierliches Phänomen ist, das bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz auftritt und initial noch kompensiert werden kann, oder ein Phänomen des Endstadiums der Niereninsuffizienz?

Die Framingham Offspring Study (Dhingra, Arch Int Med 2007) und auch die ARIC-Studie mit immerhin 15.000 Teilnehmern (Foley, Am Heart J 2008) zeigen, dass Patienten mit normaler Nierenfunktion bereits bei hochnormalen Phosphatspiegeln eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufweisen. Dies zieht sich durch die gesamte Literatur und gilt auch für die Progression der CKD (Schwarz, Clin J Am Soc Nephrol 2006). Aus observationellen Daten lässt sich herauslesen, dass das Ausmaß der Kalzifizierung mit der Höhe des Phosphatspiegels (im normalen Bereich) korreliert. Je höher der Phosphor, desto mehr Kalzifizierung bei Patienten im Stadium 3 der Niereninsuffizienz (Adeney, J Am Soc Nephrol 2009). Und letztlich zeigte die CARDIA-Studie (Dhingra, Arch Int Med 2007) auch bei Patienten mit Stadium 1–2 der Niereninsuffizienz bei hochnormalem Phosphat ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Verkalkung. Dies ist umso bemerkenswerter, als die Studienteilnehmer zwischen 18 und 30 Jahre alt waren und im Durchschnitt eine GFR von 116 ml/min aufwiesen. Die Patienten wurden über 15 Jahre verfolgt und es fand sich bei 9 % der Teilnehmer der Studie eine koronare Verkalkung. Aus rezenten Untersuchungen von Watanabe et al. (Clin J Am Soc Nephrol 2010) wissen wir, dass mit Stadium 3–4 die koronare Verkalkung mit dem Überleben Hand in Hand geht. Dass erhöhte Phosphat Spiegel und Kalzifizierung assoziiert sind, zeigt eine rezente Arbeit aus der eigenen Arbeitsgruppe (Eller et al., Am J Pathol 2011). Im Modell einer akuten Phosphatüberladung kam es zu einer massiven Ablagerungen von Hydroxyapatit in der Niere – der Grundsubstanz unserer Zähne.

Umdenken?

Basierend auf diesen neuen Erkenntnissen hat sich der Schwerpunkt der nephrologischen Forschung auf die Hyperphosphatämie konzentriert. Man weiß nun, dass bei Nierengesunden und Nierenkranken die Hyperphosphatämie zu einer vermehrten Freisetzung von FGF 23 aus dem Knochen führt. FGF 23 bewirkt an der Niere eine „Niederregulation“ der Phosphattransporter und eine Hemmung der 1-alpha-Hydroxylase. Dadurch sinkt die Phosphatresorption in der Niere, und durch Hemmung der Vitamin-D-Bildung verringert sich die Phosphatresorption aus dem Magen-Darm-Trakt. Es wird auch über eine direkte Wirkung auf die Nebenschilddrüse zur Parathormonfreisetzung spekuliert (Abb. 1). FGF 23 steigt früher an als das Parathormon. Ein Anstieg von FGF 23 führt damit zum Erhalt normaler Phosphat Spiegel. Gutierrez et al. (J Am Soc Nephrol 2005) zeigten, dass mit sinkender Nierenfunktion auch die FGF-23-Spiegel ansteigen, was zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphor führt (Evenpoel, Clin J Am Soc Nephrol 2010). Diese renale Phosphatexkretion kann sowohl von PTH als auch von FGF 23 getriggert werden. Der frühere Anstieg von FGF 23 dürfte für den Abfall der Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verantwortlich sein, da es bereits im Stadium 2 zu einem signifikanten Abfall kommt.

Ist der kompensatorische Anstieg von FGF 23 gut oder schlecht?

Arbeiten von Gutierrez et al. (New Engl J Med 2008) zeigen, dass der Anstieg von FGF 23 bei Dialysepatienten wesentlich besser mit der Mortalität korreliert als die Höhe des Phosphats. Andere Autoren konnten zeigen, dass FGF 23 als Marker für die Kalzifizierung verwendet werden kann (Jean, Nephrol Dial

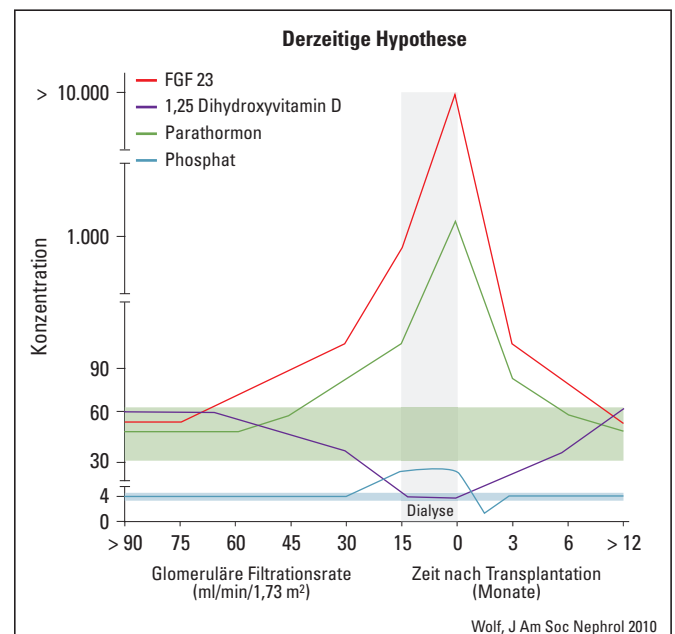


Abb. 2: Wichtigste klinische Anwendung für FGF-23: CKD

Transplant 2009), dass der erhöhte FGF-23-Spiegel mit der Progression der Nierenerkrankung korreliert (MMKD-Studie, Fliser et al., J Am Soc Nephrol 2007) und dass es ein Marker für die Linksventrikelhypertrophie ist (Gutierrez, Circulation 2009).

Senkt die Phosphatreduktion die Mortalität?

Wichtige klinische Fragen sind noch offen. Unter anderem die jene, ob die Phosphatreduktion per se die Mortalität beeinflusst. Es gilt nun, einen Überlebensvorteil für die Phosphatreduktion nachzuweisen. Isakova et al. haben gezeigt, dass Phosphatbinder die Mortalität senken kann, dies allerdings unabhängig von der Höhe des Phosphatspiegels (J Am Soc Nephrol 2009).

Bisher sind keine Unterschiede in der Effizienz und der Mortalitätsenkung der verschiedenen Phosphatbinder nachgewiesen. Direkte Vergleichsstudien mit Placebo versus Phosphatbinder liegen nicht vor. Es fehlt zwar der Nachweis dafür, dass die Reduktion des Serumphosphatspiegels das Überleben verbessert, die bisherige epidemiologische Evidenz deutet jedoch in die Richtung, dass wir bei unseren Dialysepatienten Serumphosphat senken müssen. Dass das Überleben in der späten Phase der Niereninsuffizienz durch Phosphatsenkung bisher nicht verbessert werden konnte, lässt für „evidenzbasierte Puristen“ natürlich auch die Frage nach der Sinnhaftigkeit der Intervention offen. Eine Möglichkeit wäre, eine frühzeitigere Phosphatsenkung in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen zu etablieren.

Frühe Phosphatsenkung

Der Phosphatspiegel steigt sehr spät im Verlauf der Niereninsuffizienz an (ab Clearance < 30 ml/min), die Mortalität allerdings bereits bei einer Clearance < 45 ml/min (Go et al., N Engl J Med 2004; Kestenbaum, J Am Soc Nephrol 2005). Rezente Untersuchungen von Oliveira et al. (Clin J Am Soc Nephrol 2010) haben gezeigt, dass eine Phosphatsenkung mit Phosphatbindern bei CKD 3 und 4 sowohl das Parathormon als auch FGF 23 signifikant senkt. Und obwohl Statin-Studien keinen Effekt bei Dialysepatienten hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisrate erbrachten, gibt es Hinweise darauf, dass der Zeitpunkt der Intervention bei Nierenpatienten von Bedeutung sein könnte. Im JUPITER-Trial (N Engl J Med 2008) konnte gezeigt werden, dass Rosuvastatin vaskuläre Ereignisse bei Männer und Frauen mit erhöhtem CRP signifikant senken kann. Eine Post-hoc-Analyse der JUPITER-Studie von Ridker et al. (JACC 2010) wies nach, dass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sehr wohl von einer Statintherapie im Sinne einer signifikanten kardiovaskulären Risikoreduktion profitierten – ein Ergebnis, das im Rahmen der SHARP-Studie bestätigt werden konnte (Ezetimib plus Simvastatin bei Prädialysepatienten; Risikoreduktion 17 %). Die SHARP-Studie lieferte allerdings keinen Hinweis auf eine Reduktion der Progression der chronischen Niereninsuffizienz.

Zusammenfassung

Das Konzept der Kalziumphosphatüberladung steht immer noch im Raum, allerdings sind die Mechanismen bisher noch nicht geklärt. Wir wissen, dass bereits bei Nierengesunden hoch normale Phosphatspiegel mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität vergesellschaftet sind und dass nicht das Parathormon, sondern das FGF 23 die Schlüsselrolle spielt. Allerdings müssen erst Studien zeigen, ob eine Intervention einen therapeutischen Effekt hat. Die derzeitige Hypothese lautet, dass FGF 23 früher ansteigt als Parathormon, und dass der Körper erst im späten Stadium, wenn es zu einem Abfall von Kalzium kommt, versucht, dies über Parathormon zu kompensieren (Abb. 2). Im frühen Stadium der Niereninsuffizienz, in dem es zu keinem Abfall des Kalziumspiegels kommt, stehen die Hemmung der Vitamin-D-Bildung und der Phosphataufnahme im Vordergrund. Schon jetzt gehen die wissenschaftlichen Anstrengungen in Richtung einer frühen Phosphatsenkung und damit einer Verbesserung des Outcomes. Die Schwierigkeit besteht darin, dass Phosphat im frühen Stadium der Niereninsuffizienz ein schlechter Biomarker ist. In Zukunft könnten uns andere Biomarker oder auch FGF 23 eine viel bessere Prognose ermöglichen, und vielleicht wird auch eine Intervention über FGF 23 möglich sein. ■

NEPHRO Spot

Das Konzept der Kalziumphosphatüberladung steht immer noch im Raum, allerdings sind die Mechanismen bisher noch nicht abgeklärt worden. Wir wissen, dass bereits bei Nierengesunden hoch normale Phosphatspiegel mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität vergesellschaftet sind. Wir wissen auch, dass durch Entdeckung neuer pathophysiologischer Mechanismen hier nicht das Parathormon, sondern das FGF 23 im Mittelpunkt unseres Interesses stehen wird. Allerdings müssen erst weitere Studien zeigen, ob eine FGF 23 spezifische Intervention eine Veränderung bringen kann.

Die derzeitige Hypothese lautet, dass FGF 23 früher ansteigt als Parathormon, und dass der Körper erst im späten Stadium versucht – wenn es zu einem Abfall von Kalzium kommt – dies über Parathormon zu kompensieren (Abb. 2). Im frühen Stadium der Niereninsuffizienz, wo es zu keinem Abfall des Kalziumspiegels kommt, stehen die Hemmung der Vitamin-D-Bildung und die Hemmung der Phosphataufnahme im Vordergrund. Schon jetzt gehen die Anstrengungen der nephrologischen Wissenschaft verstärkt in Richtung einer frühen Phosphatsenkung und damit einer Verbesserung des Outcomes. Die Schwierigkeit besteht darin, dass Phosphat im frühen Stadium der Niereninsuffizienz ein schlechter Biomarker ist. In Zukunft könnten uns andere Biomarker oder auch FGF 23 eine viel bessere Prognose ermöglichen, und vielleicht werden wir auch über FGF 23 intervenieren können.

Praktische Überlegungen zur Optimierung der Anlage von nativen Gefäßzugängen für die Hämodialyse

Durch den vermehrten Einsatz der präoperativen Ultraschalluntersuchung kann der Anteil an nativen AV-Fistelanlagen erhöht werden. Dieser Beitrag soll als Praxisleitfaden für die in den europäischen und amerikanischen Richtlinien empfohlene Untersuchung dienen.

Eine effektive Hämodialysebehandlung setzt einen adäquaten Dialysezugang voraus. Die native arteriovenöse Fistel, also die Anastomosierung einer Arterie mit einer Vene, stellt derzeit das Ideal des Hämodialysezuganges dar. Amerikanische Initiativen wie „fistula first“ unterstützten die rechtzeitige Anlage solcher Dialyseshunt, die Realität sieht jedoch anders aus. Der Anteil an zentralvenösen Dialysezugängen in Österreich ist sehr hoch (ÖDTR 2009: 22,5 %), wobei zwischen den einzelnen Bundesländern erhebliche Schwankungen zu beobachten sind (ÖDTR 2009: Tirol 6 %, Wien 37 %). Ursachen dafür sind vor allem in der Zunahme des Alters der Patienten und des Anteils an Diabetikern bei Dialysebeginn und die damit assoziierten Gefäßveränderungen zu suchen. Die Variabilität zwischen den Bundesländern kann damit aber nicht erklärt werden. Neben nicht direkt beeinflussbaren Faktoren, sind auch die späte Zuweisung zum Nephrologen, die nicht rechtzeitige Shuntanlage bzw. eine nicht adäquate Evaluierung der Gefäßsituation zur Planung der Shuntanlage Faktoren, die öfters einen Dialysestart über einem zentralvenösen Zugang notwendig machen. Zusätzlich machen eine inadäquate Shuntentwicklung oder die schwierige anatomische Lage der Punktionsstellen die Anlage eines Zentralvenenkatheters für den Dialysebeginn notwendig.

Eine Shuntanlage benötigt also entsprechende Vorbereitungen, um letztendlich ein für den Patienten, den behandelnden Arzt und das Pflegepersonal befriedigendes Ergebnis zu erreichen – einen leicht punktierbaren, lange und gut funktionierenden Hämodialyseshunt. Der Artikel sollte in Kontext mit den Übersichtsarbeiten von Prof. Rosenkranz und Doz. Prischl in einer früheren Ausgabe des NEPHRO Script 1/2007 gesehen werden. Es soll als Praxisanleitung für die präoperative Ultraschalluntersuchung dienen, wie sie von den europäischen und amerikanischen Richtlinien empfohlen wird, und dazu beitragen, den Anteil an nativen AV-Fistelanlagen zu erhöhen.

Wann ist der richtige Zeitpunkt für eine Shuntanlage?

Die Shuntanlage sollte etwa 6 Monate vor dem geplanten Dialysebeginn erfolgen. Dieser Zeitraum ermöglicht eine adäquate



Priv.-Doz. Dr. Christoph Schwarz
Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Shuntentwicklung und gibt ausreichend Spielraum für eventuell notwendige Interventionen bei fehlender Shuntreifung. Wegen einer möglichen kardiovaskulären Belastung durch das Shuntvolumen und die mögliche Gefahr von Verletzung bzw. der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die nötige Reduktion der Kraftausübung am Shuntarm, sollte von einer zu frühen Shuntanlage (> 1 Jahr vor zu erwartenden Dialysebeginn) abgesehen werden. Sobald die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie absehbar ist, sollte der Patient über Maßnahmen zur Schonung der peripheren Venen instruiert werden (*Malovrh M Nephrol Dial Transplant 18 [Suppl 5]:v50–v52, 2003*).

Evaluierung der Gefäßsituation vor der Shuntanlage

Anamnese

Die Anamnese beinhaltet frühere Shuntanlagen und vor allem aktuelle oder frühere Anlagen von zentralen Venenkathetern. Weiters sollte erhoben werden, ob eine internistische Kontraindikation für eine Shuntanlage besteht (z. B. schwere Herzinsuffizienz).

Klinisch-physikalische Untersuchung

Neben der Evaluierung des Pulsstatus (Arteria brachialis [A. brach.], Arteria radialis [A. rad.], Arteria ulnaris [A. uln.]) werden auch die Venen an der oberen Extremität (mit und ohne Anlage einer Stauungsbinde) begutachtet. Es sollte gezielt auf Zeichen der Störung des zentralvenösen Blutabflusses geachtet werden (venöse Kollateralbildung, Seitendifferenz im Armumfang).

Ultraschalluntersuchung

Aufgrund des nicht ausreichenden Vorhersagewerts der Anamnese und der klinisch-physikalischen Krankenuntersuchung für die Shuntreifung und Shuntfunktion wurde in den letzten Jahren die Ultraschalluntersuchung der Gefäße an der oberen Extremität als neues diagnostisches Hilfsmittel entdeckt (*Parmley MC Am J Surg 184:568–572, 2002*). In den letzten 10 Jahren wurden dahingehend zahlreiche Arbeiten publiziert,

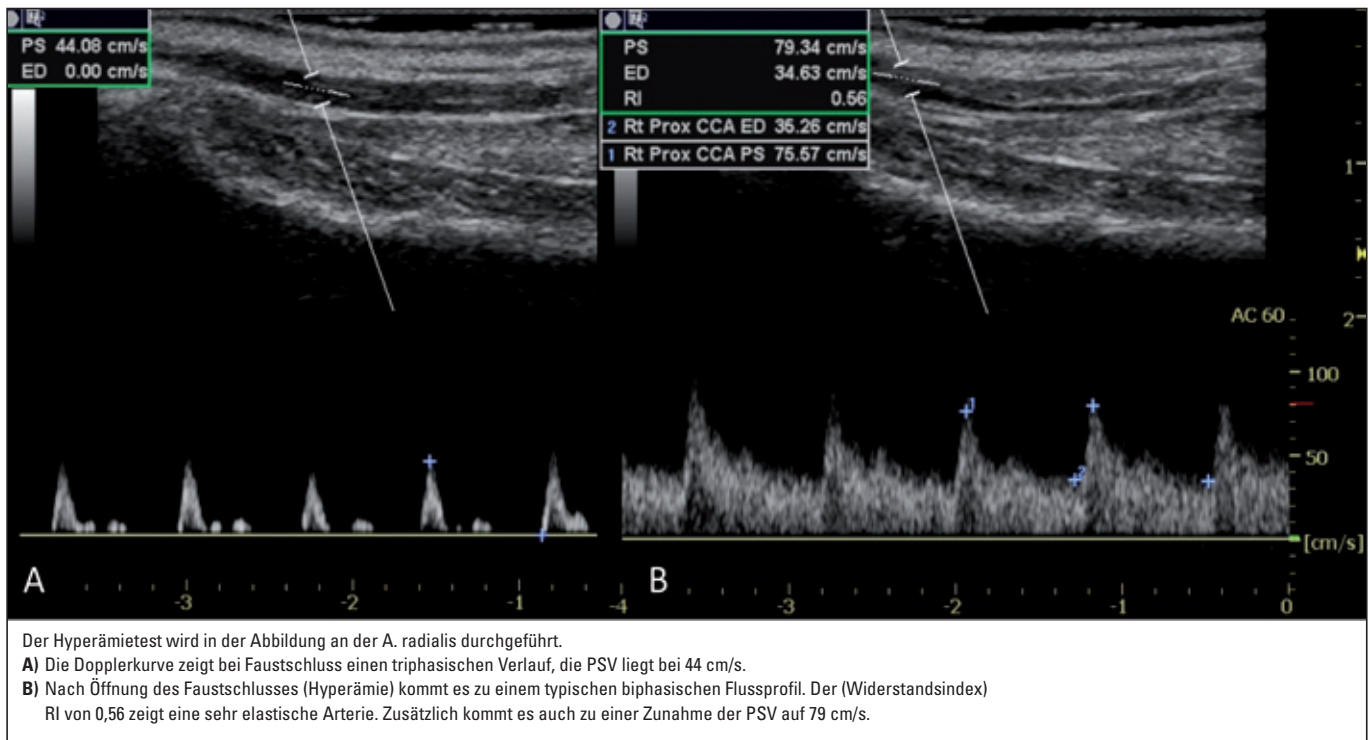


Abb. 1: Hyperämietest

die es uns nun möglich machen, die Planung der Shuntanlage zu optimieren. Die exzellenten Ergebnisse führten dazu, dass die Ultraschalluntersuchung der Gefäße vor Shuntanlage in die amerikanischen (KDOQI) und europäischen (EBPG) Richtlinien) aufgenommen wurden.

Der Untersuchungsgang ist leider zeitaufwendig und untersucherabhängig, da eine Vielzahl von Kriterien evaluiert werden müssen. Um die Gefäßverhältnisse adäquat interpretieren und um eine fundierte Empfehlung für die Shuntanlage an den Chirurgen abgeben zu können, bedarf es der Kenntnis sämtlicher Optionen zur Shuntanlage (siehe Absatz: Welche Shuntanlagen sind möglich bzw. sinnvoll?).

Die Ultraschalluntersuchung erfolgt in der Regel mit einem 7,5-MHz- oder höheren linearen Schallkopf im B-Mode. Zur Analyse von Flussgeschwindigkeiten wird der PW-Doppler bzw. die Duplexsonographie eingesetzt.

Arterien

Untersucht werden die A. rad. et uln. ausgehend von der A. brach. bis in den Bereich des Handgelenkes. Die A. brach. wird nach proximal bis in den Bereich der Axilla untersucht. Die Arterien sollen im Längs- und Querschnitt evaluiert werden. Primär sollte nach Stenosierungen, Verkalkungen oder Wandverdickungen und anatomischen Variationen im Verlauf der Arterie (z. B. A. rad. und uln. verlaufen getrennt bis zur Axilla, keine A. brach.) gesucht werden. Eine Stenosierung der Arterien liegt bei mehr als 50 % Lumenreduktion bzw. Verdoppe-

lung der maximalen Flussgeschwindigkeit (peak systolic velocity, PSV) vor. Zur Bestimmung des Arterienradius sollte der Innendurchmesser der Arterie (Intima zu Intima) im Längsschnitt gemessen werden (mind. 2 Messungen), da die Querschnittsmessung fehleranfällig ist. Die Beurteilung der Morphologie und Dicke der Arterienwand ist insgesamt sehr schwierig, wobei zumindest Verkalkungen leicht zu identifizieren sind. Die Messung der Intima-media Dicke könnte vielleicht in Zukunft eine exaktere Aussage über den Zustand der Arterienwand liefern (*Ku YM, Nephrol Dial Transplant 2006; 21:715–720*). In weiterer Folge werden die maximale Flussgeschwindigkeit (PSV), der Hyperämietest und der Gefäßdurchmesser an den möglichen Anastomosierungsstellen überprüft. Es muss ein antegrader Fluss in beiden Unterarmarterien vorhanden sein (*Ferring M, Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1809-1815*).

Der **Hyperämie- oder Faustschlussstest** (A. rad oder A. uln.): Für 2 Minuten sollte ein maximaler Faustschluss erfolgen. Nach Öffnen des Faustschlusses wandelt sich der triphasische Verlauf der Dopplerkurve (Gefäßsystem mit hohem peripherem Widerstand) in einen biphasischen Verlauf um (*Abb. 1*). Der Widerstandsindex berechnet sich aus der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit – der enddiastolischen Flussgeschwindigkeit dividiert durch die maximale systolische Flussgeschwindigkeit – und sollte an der Shuntarterie < 0,7 betragen. Dies ist ein Zeichen für eine optimale Elastizität der Arterie und Möglichkeit der Shuntvolumenzunahme nach Shuntanlage. Auch ein Anstieg ▶

Tabelle 1: Richtlinien für den präoperativen Ultraschall bei nativen Unterarmshunts

Kriterium	Zielbereich
Durchmesser Shuntvene (V. ceph. oder V. basilica) mit oder ohne Stauung	> 0,2–0,25 cm
Venentiefe	< 0,6 cm
Durchmesser Shuntarterie (A. rad. oder A. uln.)	> 0,16–0,2 cm
Durchmesser der Nichtshuntarterie	> 0,1 cm
Hyperämietest der Shuntarterie	RI ≤ 0,7
Flussgeschwindigkeit Shuntarterie (PSV)	> 50 cm/sek
Blutvolumen der Shuntarterie	> 50 ml/min

Tabelle 2: Richtlinien für den präoperativen Ultraschall beim nativen Oberarm

Kriterium	Zielbereich
Durchmesser Shuntvene (V. cephalica oder V. basilica) mit oder ohne Stauung bei Kunststoff	> 0,3 cm > 0,35 cm
Venentiefe	< 0,6 cm
Durchmesser Shuntarterie (A. brach.)	> 0,3 cm
Durchmesser der Unterarmarterien	jeweils > 0,1 cm
Flussgeschwindigkeit Shuntarterie (PSV)	> 70 cm/sek

der PSV um > 5 cm/s in der Hyperämiephase ist ein Zeichen für eine zukünftig gute Shuntentwicklung (Wall LP, Ann Vasc Surg 2004; 18: 167–171) (*Abb. 1*).

Venen

Die Evaluierung der Venensituation sollte wie bei den Arterien im Längs- und Querschnitt erfolgen. Sie gelingt nur dann, wenn ein minimaler Druck mit dem Schallkopf auf die Vene ausgeübt wird und damit ein korrekter Venendurchmesser gemessen werden kann. Die Variation des Venendurchmessers schwankt erheblich von Tag zu Tag, da diese von äußeren Umständen abhängig ist, wie Temperatur oder Körperlage oder dem Untersucher. Die Untersuchung sollte daher im Sitzen, bei angenehmer Raumtemperatur und mit Hilfe der Staubinde erfolgen. Die Stauung muss zumindest 2 Minuten vorher angelegt werden. Während der Untersuchung sollte die Vene im Querschnitt regelmäßig komprimiert werden, um die Durchgängigkeit des Gefäßes zu bestätigen. Die Venenwand ist in der Regel sehr zart (*Ferring M, Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1809–1815*). Es werden die V. cephalica und basilica am Unter- und Oberarm bis in den Bereich der Axilla sowie die Begleitvenen der A. brach. evaluiert. Im Bereich der Cubita ist auf eine V. mediana cubiti (Anlage einer Gracz-Fistel möglich?) sowie den weiteren venösen Abstrom zu achten. Neben der Möglichkeit der venösen Drainage

nach lateral über die V. cephalica kann die Drainage auch nach medial in Richtung V. basilica oder über das tiefe Venensystem (Begleitvenen der A. brach.) erfolgen. Es bestehen interindividuell erhebliche Variationen im venösen Abfluss über diese drei möglichen Venensysteme. Die Zentralvenen können sonographisch nur schwer beurteilt werden. Vor allem die Endstrecke der V. subclavia ist bezüglich einer möglichen Thrombosierung/Stenosierung oft schwierig zu evaluieren. Atemabhängige Schwankungen im venösen Fluss im Bereich der V. axillaris geben zumindest indirekt einen Hinweis auf eine offene Passage im Zentralvenenraum (*Patel MC Radiology 1999; 211:579–583*). In unklaren Fällen muss eine konventionelle Angiographie durchgeführt werden.

Die Venen müssen exakt auf Thrombosierungen (kurzstreckige Thrombosen nach Anlage von Dauervenoverweilkanülen) und den Durchmesser untersucht werden. Für die spätere Punktion des Shunts muss auch der Abstand der Vene von der Hautoberfläche untersucht werden. Im Idealfall sollte die Vene < 0,6 cm tief gelegen sein. Liegt die Vene tiefer als 1,0 cm, so muss mit erheblichen Punktionsproblemen gerechnet werden. Eine chirurgische Verlagerung der Vene in die oberflächliche Subcutis wäre in solchen Fällen notwendig. Bei der Untersuchung muss auch die spätere Shuntpunktionsstrecke gefunden werden. Es sollte auf eine ausreichend lange und möglichst gerade Punktionsstrecke geachtet werden. Auch auf größere Seitenäste sollte geachtet werden, vor allem wenn diese nach distal verlaufen. Die Untersuchung mit und ohne Staubinde liefert zusätzliche Hinweise auf die Elastizität der Vene. Kommt es nach deren Anlage zu einer deutlichen Zunahme des Venendurchmessers > 50 %, oder wird damit der minimale Venendurchmesser für die Shuntanlage erreicht, so kann diese Vene als Shuntvene verwendet werden (*Lockhart ME J Ultrasound Med 2006; 25:1541–1545; Malovrh M Sem Dial 2003; 16(4):299–303*). Neuere Methoden zur Objektivierung der Venenelastizität sind vor allem für die Beurteilung der späteren Shuntentwicklung notwendig, aber derzeit noch nicht für die tägliche Praxis geeignet (*Biswas R Sem Dial 2010; 23(1):105–109 und van der Linden J Am J Kidney Dis 2006; 47:1013–1019*).

Die Kriterien zur Interpretation der arteriellen und venösen Gefäßsituation ist je nach Shuntlage (Ober- oder Unterarm) unterschiedlich (*Tabelle 1 und 2*) (*Auswahl der Literatur: Karakayali FY Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 35(2):208–13; Malovroh M Am J Kidney Dis 2002; 39:1218–1225; Ferring M Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1809–1815*).

Welche Shuntanlagen sind möglich bzw. sinnvoll?

Abhängig von der klinischen Untersuchung des Patienten und des Ergebnisses der Ultraschalluntersuchung erfolgt gemeinsam

mit dem Chirurgen die Entscheidung für die ideale Anlagestelle der Fistel. Es ist primär eine native arteriovenöse Fistel anzustreben, wobei der Unterarm (V. cephalica) als Lokalisation der ersten Wahl gilt. Ist eine native Fistel am Unterarm nicht möglich, so muss nach einer Alternative am Oberarm gesucht werden. Oft ist eine Anastomosierung der V. cephalica mit der A. brachialis im Bereich der Cubita leicht möglich (Abb. 2C). In diesem Fall besteht ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Steal-Symptomatik, weshalb bei diesen Patienten die Evaluierung der Flüsse in der Art. rad. et uln. besonders wichtig sind. Eine Anastomosierung der V. cephalica an der A. rad. vor der Einmündung in die A. brach. verringert das Steal-Risiko deutlich. In der Cubita kann auch die V. mediana cubiti auf die A. brachialis anastomosiert werden (Grazc'sche Fistel-Abb. 2B).

Ist die V. cephalica am Unterarm und Oberarm nicht für eine Shuntanlage geeignet, so müssen die V. basilica oder die V. brachialis verwendet werden. Manchmal gelingt es, die V. basilica am Unterarm aufgrund der anatomischen Nähe zur A. uln. mit dieser zu anastomosieren. Im Regelfall hat jedoch die A. uln. einen deutlich geringeren Durchmesser als die A. rad., was eine Transpositionierung der V. basilica hin zur A. rad. notwendig macht. Diese kann dabei auf zwei verschiedene Wege durchgeführt werden: in erster Linie durch die komplette Mobilisierung der V. basilica bis auf Höhe der Cubita und einer langen subkutanen Tunnelierung von dort weg bis zur Anastomosenstelle im Bereich des Handgelenkes. Diese Technik hat den Nachteil, dass die V. basilica dabei von ihrer Versorgung durch die Vasa vasorum getrennt wird und damit eine avitale Shuntvene vorliegt, welche sich an die Ansprüche des Hochdruckkreislaufes weniger gut adaptieren kann. Als Alternative kann die V. basilica nur so weit nach proximal mobilisiert werden, dass genug Strecke für die Anastomosierung zur Verfügung steht und die Vene im weiteren Verlauf in ihrer natürlichen Position verbleibt. Ein Nachteil ist bei dieser Anastomosierung eine schwierigere Punktion durch die natürliche dorsolaterale Lage der V. basilica.

Am Oberarm kann die V. basilica ebenfalls transponiert werden, um eine Anastomose mit der A. brach. zu ermöglichen. Dabei muss die Vene weit genug nach lateral und oberflächlich gelegt werden, um eine Fehlpunktion durch die Nähe zur A. brach. zu vermeiden (Abb. 2D). Dies ist auch der Grund dafür, dass die V. basilica oder der mediale Ast der V. mediana cubiti nicht ohne Transpositionierung mit der A. brachialis anastomosiert werden sollte. Diese Shunts sind zumeist nur sehr schwierig zu punktieren und führen sowohl zur Frustration des Pflegepersonals als auch des Patienten. Als letzte Alternative kann eine Begleitvene der A. brachialis zur Shuntanlage herangezogen werden. Diese Venen sind meist sehr zart und benötigen deshalb einen deutlich längeren Reifeprozess als die zuvor erwähnten Venen (zumindest > 2 Monate). Ist die V. cephalica am Oberarm

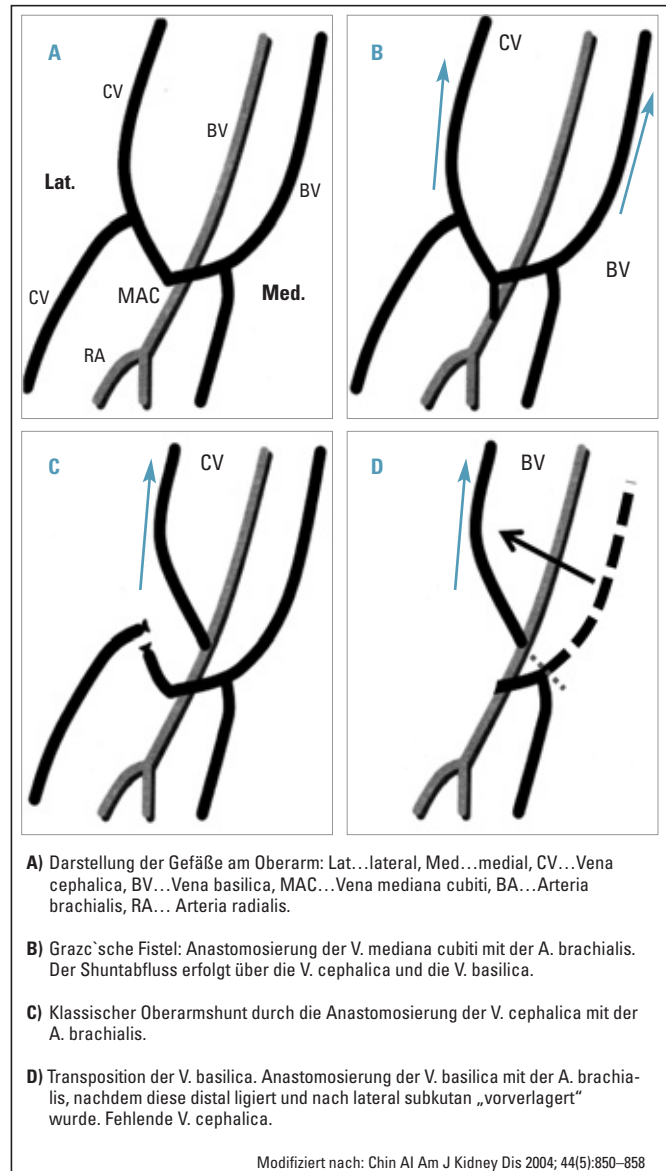


Abb. 2: Oberarm-Shunts

nicht vorhanden und muss die V. basilica oder eine Begleitvene der A. brach. verwendet werden, so muss darauf geachtet werden, dass nach Shuntanlage noch eine ausreichend große Vene verbleibt, welche den venösen Abfluss am Arm garantiert, um eine Ödembildung am Arm zu vermeiden.

Ist eine Shuntanlage mit den nativen Gefäßen nicht möglich, so stellt der Kunststoffshunt eine minderwertige Alternative dar. Selbst die Transpositionen der großen Venen am Arm zeigen bessere Langzeitfunktionsraten als die Kunststoffshunts (Woo K J Vasc Surg 2007; 46(1):94-99 und Maya ID Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:86-92). Die Anlage eines Unterarm-Loops macht arterielle und venöse Gefäßverhältnisse erforderlich, die fast immer eine andere Shuntanlage mit nativen Gefäßen ermöglichen (z. B. Basilica-Transposition am Oberarm). Die Anlage eines Kunststoff-Loops am Oberschenkel kann im Einzelfall (z. B. Verschluss der V. cava sup.) notwendig ▶

sein, da die Ergebnisse mit nativen Gefäßen (Transpositionierung der V. saphena magna) weniger gut sind als an der oberen Extremität.

Bei schwierigen oder atypischen Gefäßverhältnissen kann die Skizzierung der Gefäße auf der Haut den chirurgischen Eingriff zusätzlich erleichtern. Bei adipösen Patienten mit tiefer Venenlage (> 1 cm) kann die Vene durch sekundäre Eingriffe (verschiedene Techniken) nach Shuntreifung weiter zur Hautoberfläche hin vorverlagert werden (z. B. *Causey MW, J Vasc Surg 2010; 52(5):1397–1400*).

Postoperatives Monitoring der Entwicklung des Shunts

Für die Funktionalität eines Shunts gibt es verschiedene Kriterien. Diese inkludieren die Punktierbarkeit des Shunts sowie die Rate der ohne eine Intervention langfristig funktionstüchtigen Shunts (primary patency). Die assisted primary patency ist die Rate der durch radiologische oder chirurgische Interventionen funktionstüchtig erhaltenen Shunts. Kommt es zu einer Thrombosierung des Shunts, welche durch eine Intervention korrigierbar war, so werden diese Shunts in der Secondary-patency-Rate klassifiziert.

Die Ultraschalluntersuchung führt vor allem zu Reduktion der Anzahl unmittelbar postoperativ, aber auch der später auftretenden Shuntthrombosen. Insgesamt kann zwar nicht die primäre, wohl aber die primary assisted patency deutlich verbessert werden. Dass sich die primary patency durch eine Ultraschalluntersuchung vor Shuntanlage nicht verbesserte, ist einerseits darauf zurückzuführen, dass zum Teil die frühen postoperativen Thrombosen aus den Analysen exkludiert wurden, andererseits aber auch darauf, dass mit der Ultraschalluntersuchung die Shuntreifung nicht gut vorhersagbar ist (*Ferring M Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:2236–2244*).

Um die fehlende Shuntreifung (bis zu 50 % der Unterarmshunts) zu objektivieren, muss der Shunt also auch postoperativ untersucht werden. Am besten eignet sich dazu die Shuntvolumenmessung an der A. brach. Diese ist der direkten Messung an der Shuntvene überlegen, da sie einen geraden Verlauf zeigt, die Arterie nicht komprimierbar ist und keine Kaliberschwankungen aufweist. Bei Kunststoffshunts kann das Shuntvolumen direkt am Shuntgefäß gemessen werden. Leider sind nicht alle Kunststoffarten für eine Ultraschalluntersuchung geeignet. Das Shuntvolumen sollte innerhalb der ersten Woche nach Anlage etwa 300–400 ml/min am Unterarm bzw. > 500 ml/min am Oberarm betragen (*Basile C Sem Dial 2005; 18(3):243–246*). Bis zur ersten

Punktion muss das Shuntvolumen am Unterarm auf 600 ml/min und am Oberarm auf 800 ml/min ansteigen. Werden die Zielwerte nicht erreicht, so muss der Shunt auf Stenosierungen untersucht werden, welche einer radiologischen oder chirurgischen Intervention potenziell zugänglich sind. Bei Patienten, die noch keine Hämodialysebehandlung benötigen, kann zur Vermeidung einer Kontrastmittelanwendung in der Shuntreifungsphase auch eine ultraschallgezielte Dilatation der Shuntvene erfolgen (*Bacchini G J Vasc Access 2007; 8(2):81–85; Ascher E J Vasc Surg 2009; 50(3):594–599*).

Eine fehlende Zunahme des Shuntvolumens beruht aber oft auf einer fehlenden Elastizität der Gefäße im arteriellen oder venösen System. Dabei wird zwar keine Stenosierung im Shuntverlauf festgestellt werden, es kommt aber zu keiner Dilatation der Arterie vor der Anastomose (Arterien Durchmesser vor und nach der Anastomose annähernd gleich) oder zu keiner Dilatation der Shuntvene. Dilatiert sich die Shuntvene um > 50 % innerhalb der ersten Woche nach Anlage, so ist mit einer adäquaten Shuntreifung zu rechnen (*Malovroh M, Am J Kidney Dis 2002; 39:1218–1225*). Kommt es nach 8–12 Wochen (*Shunttraining – Rus RR, Hemodial Int. 9(3):275–80, 2005*) zu keiner entsprechenden Zunahme des Shuntvolumens, so muss eine Neuanlage überlegt werden.

Ist ein Shunt in Funktion und kann verwendet werden, so muss dessen Funktionalität weiterhin beobachtet werden (klinisch, Ultraschall, ...).

NEPHRO Spot

Aufgrund des zunehmenden Anteils älterer Patienten und Diabetiker an der Hämodialysepopulation ist ein erheblicher Mehraufwand notwendig, um das Ziel einer hohen Rate (> 70 %) an nativen arteriovenösen Fisteln zu erreichen. Nur durch die Kombination von physikalischer Untersuchung mit einer Ultraschallevaluierung der Gefäßsituation an der oberen Extremität ist in vielen Fällen (ca. 50 %) eine erfolgreiche Shuntanlage möglich. Der Nephrologe sollte diese Untersuchung durchführen und beherrschen, da dieser letztendlich auch mit der Punktierbarkeit des Shunts in der Praxis konfrontiert wird. Die Entscheidung über die Art der Shuntanlage erfordert immer die enge Zusammenarbeit mit einem exzellenten Shuntchirurgen.



ISFA Vienna **2011**

8th International Society for Apheresis Congress
3rd Wiener Aphereseseminar (Educational Program)

September 14th – 17th

University Hospital, Vienna - Austria

www.nephrologie.at

Kontrolle des Natrium- und Wasserhaushaltes bei Peritonealdialyse-Patienten

Noch sind nicht alle Fragen zum Management des Salzhaushaltes bei Peritonealdialyse-Patienten restlos geklärt. Der Beitrag gibt einen Überblick über den Stand des Wissens und die Möglichkeiten, den Natrium- und Wasserhaushalt bei PD-Patienten zu beeinflussen.

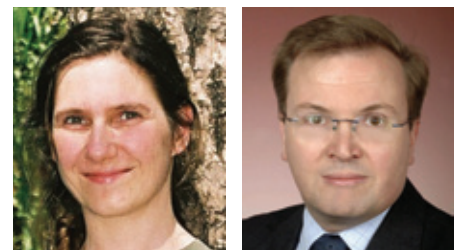
Ein adäquates Volumenmanagement ist nur bei gleichzeitiger Kontrolle des Natriumhaushaltes möglich. Laut einer WHO-Empfehlung sollte die tägliche Kochsalzzufuhr generell nicht mehr als 6 g betragen. Diese Menge wird jedoch von den meisten ÖsterreicherInnen überschritten. Eine hohe Salzausscheidung lässt bei erwachsenen, nierengesunden Personen auf eine hohe Salzzufuhr schließen. Diese ist nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität, sondern auch für akute koronare Ereignisse. Zwischen einem hohen Body-Mass-Index und einer hohen Salzausscheidung bestehen Zusammenhänge (Tuomilehto et al., Lancet 2001).

Salzhaushalt und Peritonealdialyse

Der Einfluss der Kochsalzzufuhr und -ausscheidung auf das Blutdruckverhalten, den Ernährungsstatus und die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten an der Peritonealdialyse (PD) wird kontroversiell diskutiert. Auch Umweltfaktoren beeinflussen offenbar die Natriumausscheidung. So kann ein Zusammenhang zwischen peritonealer Ultrafiltration bzw. der Serumnatriumkonzentration und der Außentemperatur festgestellt werden. Außentemperatur und Serumnatriumkonzentration sind negativ korreliert. Serumchlorid und Kreatinin zeigen diesen Zusammenhang mit der Temperatur und saisonale Abhängigkeit jedoch nicht (Li et al., Nephrol Dial Transplant 2008).

Speziell bei Rückgang der Nierenrestfunktion sehen sich PD-Patienten vor einige besondere Herausforderungen gestellt, um eine stabile Natrium- und Wasserbilanz zu erreichen.

Bei PD-Patienten besteht eine Assoziation zwischen Überwässerung, Inflammation und schlechtem Ernährungsstatus (Konings et al., Nephrol Dial Transplant 2003). Auch die Blutdruckvariabilität bei überwässerten PD-Patienten ist herabgesetzt. Bei Patienten an der kontinuierlichen ambulanten PD (CAPD) ist eine Assoziation zwischen verminderter Blutdruckabsenkung in der Nacht (nächtliche Non-Dipper) und erhöhten extrazellulären Flüssigkeitsvolumina beschrieben (Yang et al., Blood Purif 2008).



Dr.
Heidi Puttinger

Univ.-Prof. Dr.
Andreas Vychytil

Abteilung für Nephrologie und Dialyse,
Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Eine andere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen hypertensiven Episoden und Extrazellulärvolumen bei normotensiven, fallweise hypertensiven und permanent hypertensiven PD-Patienten. Diese ergab einen signifikanten zeitlichen Zusammenhang zwischen Hypertonieentwicklung und Salz- bzw. Wasserhaushalt. Permanent hypertensive Patienten hatten trotz höherer Gesamtultrafiltration und höherer Gesamtnatriumausscheidung ein höheres Extrazellulärvolumen als normotensive Patienten. Bei nur fallweise hypertensiven Patienten konnte auch ein zeitlicher Zusammenhang zwischen hypertensiven Pe-

Tabelle 1: Maßnahmen zum Erhalt der Nierenrestfunktion

- Vermeiden von Hypovolämie/Dehydratation
- Gabe von ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Blockern (günstiger Einfluss auf die Nierenrestfunktion auch an der Peritonealdialyse)
- Vermeiden beziehungsweise kurzzeitige Anwendung von Aminoglykosiden
- Strenge Indikationsstellung bei Röntgenkontrastmitteln
- Vermeiden von nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika
- Gabe von biokompatiblen Dialyselösungen (niedrige Konzentration an Glukosespaltprodukten, diese haben einen negativen Einfluss auf die Nierenrestfunktion)
- Gabe von Icodextrin (Polyglukoselösung) an Stelle von Glukoselösungen in der langen Dialysatverweilzeit

Tabelle 2: Beeinflussung des Natrium- und Wasserhaushaltes bei PD-Patienten

Maßnahme	Vorteile	Nachteile
Kochsalzrestriktion < 6 g/Tag	- effektiv und medikamentenunabhängig	- praktisch oft schwierig durchführbar
Flüssigkeitsrestriktion	- effektiv und medikamentenunabhängig	- bei anurischen Patienten schwierig
Diuretika	- reduzieren Bedarf an glukosehaltigen Dialyselösungen - steigern Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung	- eventuell Ototoxizität bei hohen Dosen
Icodextrin-hältige Dialyselösungen	- Reduktion der systemischen Glukosezufuhr - stärkerer konvektiver Transport von Urämietoxinen sowie von Natrium - weniger Einfluss auf die Nierenrestfunktion	- selten allergische Reaktionen (z. B. Haut)
Natriumarme Dialyselösungen	-effektive Natriumelimination	- bezüglich Langzeiteffekten noch geringe Datenlage - aufgrund des geringeren osmotischen Effektes Steigerung der Dialysat-Glukosekonzentration notwendig

rioden und Überwässerung, trotz höherer Natriumausscheidung und gesteigerter Ultrafiltration, festgestellt werden (Chen et al., Ren Fail 2007).

Bei PD-Patienten wird in mehreren Arbeiten über eine negative Korrelation zwischen Gesamtnatrium- und Flüssigkeitsausfuhr und systolischem sowie diastolischem Blutdruck berichtet. Neben Serumkreatinin, Komorbiditäten, Hypertonie und Nierenrestfunktion erwies sich die Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung in längeren Beobachtungszeiträumen auch als unabhängiger Überlebensfaktor (Ates et al., Kidney Int 2001). Die Kontrolle des Natrium- und Wasserhaushaltes hat bei PD-Patienten daher große Bedeutung.

Überprüfung der Natrium- und Flüssigkeitsbilanz

Es ist schwierig, die Kochsalzzufuhr ausschließlich über ein von den PatientenInnen geführtes Diätprotokoll zu analysieren, da dies ein Abwägen der Speisen und eine entsprechende Buchführung erfordert. Daher können die Patienten die genauen Mengen ihrer Salzzufuhr meist nicht angeben. Zudem kann das in verschiedenen Nahrungsmitteln enthaltene Salz oft mangels Herstellerangaben nicht genau quantifiziert werden. Da die Natriumausscheidung an der Dialyse starken Schwankungen unterliegt, ist die Gesamtnatriumausscheidung (die Summe aus Harnnatriumausscheidung und Dialysatnatriumelimination) bei diesen Patienten auch bei erhaltener Nierenrestfunktion kein verlässlicher Parameter, um die Natriumzufuhr zu beurteilen. Dennoch sollte die Natriumelimination (peritoneal und renal) bei PD-Patienten gemessen werden, um Risikopatienten (Natriumelimination < 8 g/Tag) zu erkennen und entsprechend zu monitoren.

Ein Überprüfen der Gesamtnatriumzufuhr und -ausscheidung ist auf jeden Fall bei klinischen Zeichen der Hypervolämie und

bei schwieriger Blutdruckeinstellung dringend erforderlich (Van Biesen, Perit Dial Int 2005). Besonders anurische Patienten sind diesbezüglich gefährdet.

In einer kürzlich publizierten Studie war die Gesamtnatriumausscheidung bei PD-Patienten ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität. Diese Assoziation war jedoch nicht mehr signifikant, wenn in der statistischen Analyse auch die Energie- und Proteinzufuhr sowie der Ernährungsstatus mit berücksichtigt wurden (Dong et al., Perit Dial Int 2011). Die Natriumbilanz ist daher immer in Zusammenhang mit der Ernährungssituation der Patienten zu beurteilen.

Eine gute Möglichkeit, den Wasserhaushalt und auch den Ernährungszustand genauer zu überprüfen, bieten Bioimpedanzmethoden, und vor allem die Bioimpedanzspektroskopie.

Rezente Arbeiten berichten über die Bindung von Natrium an Proteoglykane und Glykosaminoglykane der Haut, die somit ein osmotisch inaktives Natriumreservoir darstellt. Dies würde die bei manchen Patienten exzessive Natriumspeicherung bei eher geringer Flüssigkeitsretention und Gewichtszunahme erklären (Schafflhuber et al., Am J Physiol Renal Physiol 2007; Rabelink et al., Nephrol Dial Transplant 2009). Ob in der klinischen Routine mit speziellen Magnetresonanztomographie-Techniken eine Beurteilung der Natriumreservoirs in der Haut möglich ist, und welche therapeutischen Konsequenzen dann daraus gezogen werden können, müssen zukünftige Studien klären.

Beeinflussung des Natrium- und Wasserhaushalts

Verschiedene Maßnahmen zum Erhalt der Nierenrestfunktion (Tabelle 1) fördern die Natrium- und Wasserausscheidung und reduzieren den Bedarf an peritonealer Ultrafiltration.

Tabelle 2 fasst die Vor- und Nachteile verschiedener therapeutischer Strategien zusammen. ▶

Diätetische Beeinflussung des Salzhaushaltes

Eine diätetische Kochsalzrestriktion zur Vermeidung von Komplikationen wie Überwässerung und Hypertonie mit allen kardiovaskulären Folgen ist angezeigt.

Durch eine diätetische Natriumrestriktion gelingt eine bessere Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes (Cheng et al., *Perit Dial Int* 2006). Dass außerdem eine gute Hypertoniekontrolle bei PD-Patienten allein mit diätetischer Natriumrestriktion und in einigen Fällen zusätzlicher Steigerung der peritonealen Ultrafiltration (durch Verwendung von Dialyselösungen mit höherer Glukosekonzentration) möglich ist, konnte eine türkische Arbeitsgruppe zeigen. In dieser Studie wurden PD-Patienten mehrmals intensiv diätetisch beraten, um eine maximale tägliche Kochsalzzufuhr von 4 g zu erreichen. Voraussetzung war eine hohe Patientencompliance. Eine Normalisierung des Blutdrucks ohne Medikamente gelang bei insgesamt 79 % der Patienten, bei 43 % der Patienten nur durch Salzrestriktion, bei weiteren 36 % durch zusätzliche Intensivierung der peritonealen Ultrafiltration. Nur in wenigen Fällen war die Gabe eines ACE-Hemmers als einzige medikamentöse antihypertensive Therapie notwendig. Die günstige Beeinflussung des Blutdruckes war bei diesen Patienten mit einem Rückgang des Körpergewichts und einer Reduktion des Herz-Thorax-Index im Lungenröntgen assoziiert. Der Preis für die gute Kontrolle des Natrium- und Flüssigkeitshaushaltes war jedoch ein signifikanter Rückgang der Nierenrestfunktion (Günel et al., *Am J Kidney Dis* 2001). Bei PD-Patienten, bei denen eine gute Blutdruckkontrolle durch Beeinflussung des Salz- und Wasserhaushaltes gelingt, zeigt sich in den meisten Fällen ein Rückgang des mittleren linksventrikulären Massenindex. Patienten mit guter diätetischer Flüssigkeits- und Natriumbalance sowie damit einhergehender guter Blutdruckkontrolle entwickelten außerdem a priori seltener eine Linksventrikelhypertrophie (Asci et al., *Perit Dial Int* 2006). Die Gefahr der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie war bei Patienten mit erhaltener Nierenrestfunktion geringer als bei anurischen Patienten (Wang, *Kidney Int* 2002).

In der Praxis ist es nicht immer einfach, eine Balance zwischen dem Erhalt der Nierenrestfunktion und einem ausgeglichenen Salz- und Wasserhaushalt zu finden. Da die Nierenrestfunktion, die als unabhängiger Überlebensfaktor an der Dialyse gilt, unter sehr strikt kontrollierter Flüssigkeitszufuhr rascher abnimmt, wurde oft eine positive Flüssigkeitsbilanz, potenziell assoziiert mit hypertensiven Blutdruckwerten, in Kauf genommen. Dies ist jedoch nicht akzeptabel, da eine permanent hypertensive Kreislaufregulation durch chronische Überwässerung ein höheres Mortalitätsrisiko darstellt als der Rückgang der Nierenrestfunktion.

Dass eine reduzierte Natriumzufuhr nicht immer automatisch eine gesunde Ernährung mit ausreichender Kalorienzufuhr bedeutet, konnte rezent in einer retrospektiven Kohortenstudie an inzidenten PD-Patienten gezeigt werden. Da mangelernährte Patienten meist auch sehr wenig Salz zu sich nehmen, korrelierte eine niedrige Natriumzufuhr mit einer niedrigen Muskelmasse. War die Natriumzufuhr dieser Patienten hoch, waren auch der Ernährungsstatus gut und die Serumalbuminspiegel normal. Die höchste Natriumzufuhr hatten die jüngsten Patienten mit dem höchsten Body-Mass-Index. Obwohl die Malnutrition per se das Patientenüberleben an der Dialyse negativ beeinflusst, war die niedrige Natriumzufuhr ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität (Dong et al., *Clin J Am Soc Nephrol* 2010). Daraus ergibt sich möglicherweise die Gefahr, dass Patienten, die den Auftrag bekommen, die Natriumzufuhr diätetisch massiv einzuschränken und sich streng daran halten, zu wenig essen, wenn sie nicht nachsalzen dürfen. Die Anordnung zur Salzrestriktion muss daher individuell modifiziert werden.

Erhöhung der renalen Natriumausscheidung

Wenn – vor allem bei Überwässerung und Hypertonie – die diätetische Natriumrestriktion nicht in ausreichendem Maß durchgesetzt werden kann, muss versucht werden, die Natriumausscheidung zu erhöhen. Schon eine relativ geringe Nierenrestfunktion kann einen bedeutenden Beitrag zu einem ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt leisten (Konings et al., *Nephrol Dial Transplant* 2003). Dennoch ist auch bei diesen Patienten mit einer geringen Restdiurese oft ein höheres Extrazellulärvolumen zu beobachten als bei Patienten mit besser erhaltener Nierenrestfunktion. Patienten mit erhaltener Nierenrestfunktion haben korrelierend mit der Flüssigkeitsausscheidung auch eine höhere Salzausscheidung als anurische Patienten (Cheng et al., *Nephron Clin Pract* 2006). Bei noch vorhandener Nierenrestfunktion sollten ausreichend Diuretika zur Unterstützung der renalen Natrium- und Wasserausscheidung verabreicht werden (Medcalf et al., *Kidney Int* 2001).

Nicht alle Autoren konnten allerdings einen wesentlichen Unterschied im Flüssigkeitshaushalt zwischen anurischen Patienten und solchen mit erhaltener Nierenrestfunktion feststellen.

Erhöhung der peritonealen Ultrafiltration

Bei Patienten mit Oligo- oder Anurie muss allerdings die peritoneale Ultrafiltration und Natriumelimination gesteigert werden. Dabei ist sowohl die Wahl des PD-Regimes als auch die Wahl der Dialyselösungen von Bedeutung. PD-Lösungen mit höherer Glukosekonzentration steigern die peritoneale ▶

Ultrafiltration. Allerdings wird auch die lokale und systemische Glukosebelastung erhöht. Diese kann langfristig zu morphologischen Veränderungen der Peritonealmembran und zu metabolischen Komplikationen führen.

Die European Best Practice Guidelines empfehlen an der PD einen Gesamtf Flüssigkeitsentzug von zumindest 1 Liter pro Tag (Dombros et al., Nephrol Dial Transplant Suppl 2005). Da oligo- oder anurische Patienten häufig eine Cyclertherapie (automatisierte PD, APD) durchführen und die Dialysatverweilzeiten pro Zyklus kurz sind, kommt es vor allem bei Verwendung von Dialyselösungen mit hoher Glukosekonzentration zu einer Zunahme des Siebeffektes für Natrium. Dieser kommt dadurch zustande, dass zu Beginn der Dialysatverweilzeit ein großer Teil der peritonealen Ultrafiltration über Aquaporine, die kleinsten Wassertransportkanäle der peritonealen Membran, abläuft. Da Aquaporine nur für Wasser, nicht aber für Natrium permeabel sind, wird bei kurzen Dialysatverweilzeiten immer mehr Wasser als Natrium peritoneal eliminiert. Durch das im Blut zurückbleibende Natrium erhöht sich das Durstgefühl.

Bei längerer Verweilzeit des Dialysats in der Peritonealhöhle kommt es durch den zunehmend größer werdenden Natriumgradienten an der Peritonealmembran zu einem langsamen Natriumanstieg im Dialysat. Deshalb ist die Natriumelimination bei Patienten an der CAPD besser als an der APD.

Bedeutung anderer Dialyselösungen

Um den Bedarf an Dialyselösungen mit hoher Glukosekonzentration zu reduzieren und so die Glukosebelastung vor allem bei längeren Verweilzeiten zu senken, sollte Icodextrin-hältige Dialyselösung verwendet werden. Icodextrin enthält anstelle von Glukose als osmotisches Agens ein Gemisch aus Oligo- und Polysacchariden mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 17.000 D. Da Icodextrin nur langsam über den lymphatischen Weg aus der Peritonealhöhle resorbiert wird, ermöglicht diese Dialyselösung eine kontinuierliche Ultrafiltration über 12–15 Stunden. Icodextrin ist auch zur Optimierung der peritonealen Natriumelimination unerlässlich, da mit dieser Lösung der konvektive Natriumtransport an der Peritonealmembran gesteigert werden kann. Klinische Studien zeigen, dass der Einfluss auf die Nierenrestfunktion bei Verwendung von Icodextrin-hältigen anstelle von glukosereichen Dialyselösungen geringer ist, sofern eine allzu massive Ultrafiltration und dadurch Hypovolämie vermieden wird (Davies et al., J Am Soc Nephrol 2003; Konings et al., Kidney Int 2005). Da der Effekt von Icodextrin vor allem bei größerer effektiver peritonealer Oberfläche gut ist, sollte diese Lösung besonders bei oligo- und anurischen Patienten mit raschen peritonealen Transportraten an der APD (im langen Intervall

tagsüber) verwendet werden. Aber auch an der CAPD wird die peritoneale Natriumausscheidung bei Patienten, die Icodextrin verwenden, im Vergleich zu jenen, die ausschließlich konventionelle Glukoselösungen verwenden, verbessert (Fourtounas et al., Adv Perit Dial 2008).

Um die Natriumausscheidung zu erhöhen, wurden auch Dialyselösungen mit niedrigem Natriumgehalt erprobt, welche an der Peritonealmembran den Diffusionsgradienten für Natrium zwischen Blut und Dialysat erhöhen. Das Durstgefühl der Patienten, die Niedrig-Natrium-Lösungen verwenden, ist gegenüber Patienten, die mit Standard-Natrium-Lösungen behandelt werden, reduziert. Da bei Erniedrigung der Natriumkonzentration aber die Dialyselösung eine geringere Osmolalität aufweist, muss als Ausgleich der Dialysat-Glukosegehalt erhöht werden, um eine ausreichende peritoneale Ultrafiltration und eine gute Blutdruckkontrolle zu erzielen (Davies et al., Nephrol Dial Transplant 2009). Die Erhöhung der Glukosekonzentration hat aber nachteilige lokale und systemische Effekte. ■

NEPHRO Spot

PD-Patienten sollten ihre diätetische Natriumrestriktion auf ≤ 6 g Kochsalz pro Tag beschränken. Schleifendiuretika sind auch bei kleineren Harnvolumina von 400–500 ml indiziert. Besonderes Augenmerk liegt auf dem peritonealen Transporttyp, der die PD-Modalität und die Dialysat-Verweilzeit bestimmt. Dies gilt vor allem für Patienten mit inadäquater Ultrafiltration. Vor allem bei Patienten an der APD mit Oligo- oder Anurie sollte die Flüssigkeitselimination und der konvektive Natriumtransport durch Verwendung von Icodextrin in der langen Dialysatverweilzeit (tagsüber) gesteigert werden, um dem bei den kurzen nächtlichen Verweilzeiten auftretenden Natrium-Siebeffekt entgegenzuwirken. PD-Patienten mit langsamen peritonealen Transportraten benötigen auch bei Oligo- oder Anurie ausreichend lange Dialysatverweilzeiten. Ziel ist neben der Euvolämie auch eine stabile normotensive Kreislaufregulation. Dass das Erreichen einer guten Blutdruckeinstellung durch Natrium- und Flüssigkeitsrestriktion trotz Rückgang der Nierenrestfunktion die Mortalität eher reduziert als eine vorwiegend medikamentöse Therapie ist zwar wiederholt diskutiert, bei PD-Patienten in großen Studien allerdings noch nicht untersucht worden. Auch bleibt die Frage offen, inwieweit die peritoneale Natriumausscheidung tatsächlich ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben an der PD ist, oder ob eine verminderte Natriumelimination in vielen Fällen eher eine schlechte Ernährungssituation widerspiegelt.

Volumenmanagement an der Hämodialyse

Das Volumenmanagement gehört für mit der Hämodialyse Befasste zu den Standardthemen. Hauptprobleme sind die Bestimmung des korrekten Trockengewichts, die Kontrolle der interdialytischen Gewichtszunahme und die Verbesserung der Verträglichkeit der Ultrafiltration.

Das Management des Flüssigkeitshaushalts bei terminaler Niereninsuffizienz gehört nach wie vor zu den großen Herausforderungen für Patienten, pflegerisches und medizinisches Dialysepersonal.

Im Rahmen der chronischen Nierenerkrankung kommt es durch eine Abnahme der Anzahl funktionsfähiger Nephrone zu einer fortschreitenden Natrium- und Flüssigkeitsretention. Die daraus folgende Hypervolämie ist bereits im Prä-Dialysestadium klinisch bedeutsam. Die chronische Überwässerung wird als wesentlicher kausaler Faktor für die parallel zur GFR-Abnahme steigende Prävalenz der Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz angesehen. Bei den meisten Hämodialysepatienten kommt es im Laufe der Zeit zu einer weiteren Reduktion der Harnmengen bis hin zur Anurie. Eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz kann daher nur durch Flüssigkeitsentzug während der Hämodialysebehandlung erreicht werden. Für unsere Patienten ist es dabei sowohl entscheidend, eine chronische Überwässerung zu vermeiden, als auch einen (iatrogenen) Volumenmangel zu verhindern. Folgende Herausforderungen stellen sich im klinischen Alltag:

1. die Feststellung des korrekten Trockengewichts
2. die Minimierung der interdialytischen Gewichtszunahme
3. die Verbesserung der Kreislaufverträglichkeit des Flüssigkeitsentzugs während der Hämodialyse.

Wann ist das Trockengewicht „korrekt“?

Es gibt keine allgemein gültige Definition für das Trockengewicht. Generell wird das Trockengewicht als physiologisch erachtet, wenn 1. eine gute Blutdruckeinstellung möglich ist und 2. kein klinischer Hinweis auf Hyper- oder Hypovolämie besteht (keine klinischen Überwässerungszeichen, keine symptomatische orthostatische Dysregulation post HD). Trotz dieser Schwierigkeit in der Definition kommt der Festlegung des korrekten Trockengewichts große klinische Bedeutung zu. Ein zu hohes Trockengewicht geht mit chronischer Überwässerung einher. Wie erwähnt ist die Hypervolämie eine der Hauptursachen für die Hypertonie chronisch Nierenkranker. Eine Überwässerung führt durch eine Erhöhung des Cardiac-Output zur Hypertonie. Außerdem hat die chronische Niereninsuffizienz eine inadäquate Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands zur Folge. Die Hypertonie ist ihrerseits ein anerkannter wesentlicher Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei terminaler Niereninsuffizienz. Es konnte gezeigt



Priv.-Doz. Dr.
Matthias Lorenz
Dialysezentrum
Wien-Donaustadt

werden, dass eine adäquate Blutdrucksenkung die Mortalität und den kardiovaskulären Outcome verbessert. Andererseits gibt es auch Hinweise dafür, dass ein zu niedriger Blutdruck für Dialysepatienten ebenfalls ungünstig ist.

Ein zu niedriges Trockengewicht ist für unsere Patienten ebenfalls äußerst ungünstig. Bei ultrafiltrationsbedingter Hypovolämie sinkt die Dialyseverträglichkeit – es kommt vermehrt zu Dialyse-Nebenwirkungen wie Blutdruckabfällen, Übelkeit bzw. Erbrechen und (Waden-)Krämpfen, und dadurch sinkt die Patientenzufriedenheit. Es konnte gezeigt werden, dass ein zu niedriges TG

durch ein wiederholtes frühzeitiges Behandlungsende die Dialysequalität verschlechtert.

Abschätzung der Hydratation

Nach wie vor erfolgt die Festlegung des Trockengewichts in den meisten Fällen nach klinischer Einschätzung bzw. der „Trial and error“-Methode. Klinische Hinweise für eine Hypervolämie sind Beinödeme und eine schwer behandelbare Hypertonie.

„Trial and error“-Methode: Bei der „Trial and error“-Methode wird das Trockengewicht schrittweise gesenkt, bis Symptome wie Krämpfe, Übelkeit/Erbrechen oder Hypotonie auftreten. Die Limitationen von klinischer Einschätzung und „Trial and error“ sind bekannt: Das Fehlen von Ödemen schließt eine Überwässerung nicht aus. Eine bis zu 30%-ige Erhöhung des Extrazellulärvolumens kann klinisch inapparent bleiben. Das entspricht bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 75 kg einer Überwässerung von ca. 2,5 l. Weiters können Adipositas und Ödeme anderer Genese zu einer Fehleinschätzung führen. Eine andere Fehlerquelle stellen Schwankungen des Ernährungszustands durch z. B. interkurrente Erkrankungen dar, die bei der „Trial and error“-Methode unbemerkt bleiben können. Auf Grund der Fehleranfälligkeit der klinischen Abschätzung des Trockengewichts werden daher schon seit etlichen Jahren Alternativen gesucht, die im Folgenden diskutiert werden.

Thorax-Röntgen: Das Thoraxröntgen ist ein weit verbreitetes Hilfsmittel zur Diagnose einer Überwässerung. Die Hauptproblematik liegt in der geringen Sensitivität der Methode. Wenn im Thoraxröntgen bereits Überwässerungszeichen sichtbar sind, ist die Hypervolämie oft bereits klinisch diagnostizierbar. ▶

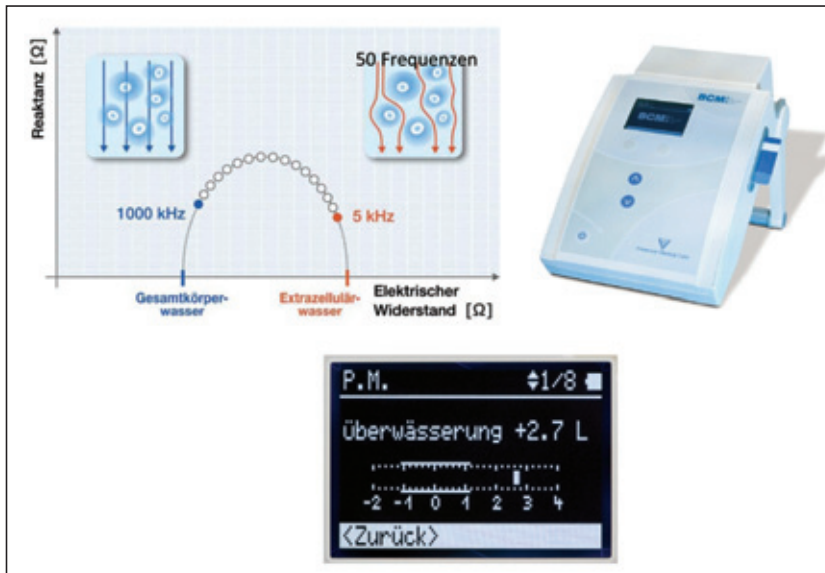


Abb.: Body Composition Monitor (BCM) – Bioimpedanz-Spektroskopie

Weitere Limitationen sind die Strahlenbelastung sowie die eingeschränkte Verfügbarkeit für extramurale Dialysestationen.

Biochemische Marker: Das atriale natriuretische Peptid (ANP) hat einen festen Stellenwert in der Herzinsuffizienzdiagnostik erobert. Es konnte gezeigt werden, dass das ANP auch bei Dialysepatienten ein sensibler Marker für Hypervolämie ist. Limitierend für einen breiten Einsatz des ANP zur Trockengewichtsbestimmung sind große interindividuelle Schwankungen, eine persistierende ANP-Erhöhung auch post Dialyse sowie der Einfluss der Herzfunktion auf die ANP-Werte.

Vena-cava-inferior-Durchmesser: Der Durchmesser der Vena cava inferior ist vom Volumenstatus abhängig. Die Schwankungen des Durchmessers lassen sich mittels Ultraschall quantifizieren. Klinisch bewährt hat sich vor allem der „Vena cava inferior collapsibility index: $(IVC_{max} - IVC_{min}) / IVC_{max} \times 100$; Normal 40–75; < 40: Überwässerung, > 75: Volumenmangel) Nachteile der Methode sind die große interindividuelle Variabilität und der Einfluss der Herzinsuffizienz und der Trikuspidalinsuffizienz auf diesen Parameter. Zudem gilt dieser als untersucherabhängig. Allerdings konnte in einer Studie aus dem Jahr 2006 gezeigt werden, dass eine kurze Einschulungszeit (4 h Einschulung und 20 Untersuchungen unter Supervision) ausreicht, um gut reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Meiner Meinung nach ist der Vena-cava-inferior-Durchmesser ein für Dialysestationen mit mobilem US-Gerät interessanter Parameter.

Bioimpedanz-Methoden: Bei der Bioimpedanz oder bioelektrischen Impedanzanalyse macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass Wechselstrom niedriger Frequenzen (< 10 kHz) nur extrazellulär fließt und bei höheren Frequenzen auch transzellulär geleitet wird. Bioimpedanzmessungen erlauben also Aussagen über Extrazellulär- und Gesamtkörperwasser. Erst-

mals wurde ein den 1990er-Jahren über Bioimpedanzuntersuchungen bei Dialysepatienten berichtet. Es konnte gezeigt werden, dass eine Anpassung des mit Bioimpedanz gemessenen Extrazellulärvolumens (EZV) an das EZV von gesunden Vergleichspersonen zu einer verbesserten Blutdruckeinstellung führt. Ein Schwachpunkt der Methode war die Quantifizierung der Überwässerung. Die Bioimpedanzspektroskopie mit dem „Body Composition Monitor“ (BCM) stellt eine Weiterentwicklung der Bioimpedanz-Anwendung dar. Dabei erfolgen Widerstandsmessungen bei 50 Frequenzen zwischen 5 und 1000 kHz. Um die Überwässerung bzw. den Volumenmangel des Patienten zu quantifizieren, bedient man sich eines Modells der Körperzusammensetzung, das neben den Körperkompartimenten Muskelmasse und Fettmasse die Überwässerung als 3. Kompartiment einführt. Die Bestimmung des Flüssigkeitsvolumens wurde durch verschiedene Referenzmethoden validiert. Anhand dieses „Body Composition Modells“ werden aus den Messdaten zu Extrazellulärwasser und Gesamtkörperwasser Überwässerung, Muskelmasse und Körperfettmasse berechnet. Aus der Differenz zwischen „normalem“ und gemessenem Extrazellulärwasser ergeben sich eine Überwässerung oder ein Flüssigkeitsmangel, angegeben in Liter. Für diese Methode fehlen große prospektive Studien mit harten klinischen Endpunkten. Es gibt aber Hinweise für einen klinischen Nutzen. So war in einer Beobachtungsstudie eine mittels BCM diagnostizierte Überwässerung ein unabhängiger Mortalitätsrisikofaktor. Bei einer Untersuchung mit ca. 50 Patienten konnten in einer hypertensiven Subgruppe nach einer der Body-Composition-Monitor-Messung angepassten Absenkung des Trockengewichts die Blutdruckeinstellung signifikant verbessert und die Anzahl der Hypertensiva um ein Drittel reduziert werden. Derzeit noch nicht zugelassen ist der Body Composition Monitor bei Patienten mit Herzschrittmacher/ICD und metallischen Stents in Herzkranzgefäßen oder herznahen Arterien. Amputierte Gliedmaßen stellen eine Fehlerquelle dar.

3. Kompartiment einführt. Die Bestimmung des Flüssigkeitsvolumens wurde durch verschiedene Referenzmethoden validiert. Anhand dieses „Body Composition Modells“ werden aus den Messdaten zu Extrazellulärwasser und Gesamtkörperwasser Überwässerung, Muskelmasse und Körperfettmasse berechnet. Aus der Differenz zwischen „normalem“ und gemessenem Extrazellulärwasser ergeben sich eine Überwässerung oder ein Flüssigkeitsmangel, angegeben in Liter. Für diese Methode fehlen große prospektive Studien mit harten klinischen Endpunkten. Es gibt aber Hinweise für einen klinischen Nutzen. So war in einer Beobachtungsstudie eine mittels BCM diagnostizierte Überwässerung ein unabhängiger Mortalitätsrisikofaktor. Bei einer Untersuchung mit ca. 50 Patienten konnten in einer hypertensiven Subgruppe nach einer der Body-Composition-Monitor-Messung angepassten Absenkung des Trockengewichts die Blutdruckeinstellung signifikant verbessert und die Anzahl der Hypertensiva um ein Drittel reduziert werden. Derzeit noch nicht zugelassen ist der Body Composition Monitor bei Patienten mit Herzschrittmacher/ICD und metallischen Stents in Herzkranzgefäßen oder herznahen Arterien. Amputierte Gliedmaßen stellen eine Fehlerquelle dar.

Beschränkung der interdialytischen Gewichtszunahme

Die Einschränkung der Trinkmenge stellt für Dialysepatienten eine der größten Beeinträchtigungen der Lebensqualität dar. Vielen Patienten mit An- oder Oligurie gelingt es trotz intensiver Schulung und Verhaltenstipps (wie z. B. kleine Trinkgläser, Trinkprotokoll; Lutschbonbons etc.) nicht, die orale Flüssigkeitszufuhr gering zu halten. Nicht selten führt das, vor allem im langen Intervall zu interdialytischen Gewichtszunahmen von 4 kg oder mehr. Auch schwere Hypervolämien mit Lungenödem, die eine Akutdialyse notwendig machen, sind keine Seltenheit. ►

Restdiurese: An der Hämodialyse können durch Ultrafiltration große Flüssigkeitsmengen entzogen werden. Das kann dazu führen, die Restdiurese zu vernachlässigen. Es gibt aber Hinweise dafür, dass es auf Grund der großen Volumenschwankungen durch den intradialytischen Flüssigkeitsentzug zu einem rascheren Verlust der Restnierenfunktion kommt als an der Peritonealdialyse. Oft kann durch eine Steigerung der Diuretikadosis (Furosemid bis 500 mg, fallweise bis 750 mg/Tag aufgeteilt auf 2–3 Einzeldosen; eventuell Kombination mit einem Thiaziddiuretikum) die Harnmenge gesteigert und damit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Es ist allerdings nicht belegt, ob durch dieses Vorgehen die residuale Nierenfunktion länger erhalten werden kann.

Einschränkung der Natriumzufuhr: Ein weiterer wesentlicher Ansatzpunkt zur Verringerung der interdialytischen Gewichtszunahme ist die Restriktion der Natriumzufuhr. Jede diätetische Natriumzufuhr führt zur Aktivierung eines ADH- und Durst-Feedbacks, um die Natriumkonzentration und damit die Plasmaosmolalität konstant zu halten. Die Prä-Dialyse-Natriumkonzentration bleibt bei Dialysepatienten im Zeitverlauf stabil. In der Regel unterscheidet sich die Kochsalzzufuhr bei Dialysepatienten nicht von jener der Allgemeinbevölkerung. Auch eine mäßige Beschränkung auf die empfohlene Natriumzufuhr von 2,4 g (d.h. ca. 6 g Kochsalz/Tag) ist von Dialysepatienten wie auch von nicht Nierenkranken leider nur schwer zu erzielen. Viele Lebensmittel, wie zum Beispiel Brot, enthalten hohe Kochsalzmengen. Das gilt auch für die von unseren Patienten oft verwendeten Fertiggerichte. Als Kochsalzersatz („Diätsalz“) wird das für Dialysepatienten ungeeignete Kaliumchlorid angeboten. Neben der Schwierigkeit, salzarme Lebensmittel zu finden, stellt auch die fehlende Bereitschaft zur Salzrestriktion ein Hindernis dar („Das schmeckt dann ja nach nichts!“). Es gibt aber Zentren, die durch gemeinsame Anstrengung von Ärzten, Diätologen und Pflegemannschaft Verhaltensänderungen der Essgewohnheiten in Hinblick auf die Salzzufuhr erreichen konnten.

Zwar fehlen bis dato große Studien, die belegen würden, dass kardiovaskuläre Endpunkte durch eine salzarme Diät beeinflusst werden können. Es konnte aber gezeigt werden, dass eine Restriktion der diätetischen Salzzufuhr den Flüssigkeitshaushalt und die Blutdruckeinstellung bei Dialysepatienten verbessern können.

Auch die Hämodialyse selbst stellt eine Natriumquelle dar. Ursachen für eine positive Natriumbilanz während der Hämodialysebehandlung sind die Verwendung von Natriumchlorid (NaCl) als Spüllösung für das Schlauchsystem, eine zu hohe Dialysat-Natriumkonzentration, falsche Natriumprofile (s. u.), NaCl-hältige Infusionslösungen (z. B. für Antibiotika) und NaCl-

Bolusgabe bei Blutdruckabfall und Krämpfen. Lösungsansätze sind eine Anpassung des Dialysat-Natriums an die Serumnatriumkonzentration, eine Online-Füllung des Schlauchsystems und natürlich die Vermeidung intradialytischer NaCl-Bolusgaben. Eine individualisierte Dialysat-Natriumkonzentration, bei der die Natriumkonzentration an das Prädialyse-Serumnatrium der Patienten angepasst wurde, führte zu einer Abnahme des Durstgefühls und der interdialytischen Gewichtszunahme sowie zu einer verbesserten Blutdruckkontrolle.

Verbesserung der Verträglichkeit der Ultrafiltration

Auch bei korrektem Trockengewicht kann die Ultrafiltration bei der Dialyse zu Kreislaufproblemen führen. Während der Behandlung kommt es im Dialysator zu einer Abnahme des Plasmawassers und zu einer Verringerung der Plasmaosmolalität von ca. 320 mosmol/l auf ca. 290 mosmol/l. Die Abnahme der Plasmaosmolalität führt zu einem Wasser-Shift nach intrazellulär. Das verstärkt die ultrafiltrationsbedingte Abnahme des Extrazellulärvolumens und begünstigt Blutdruckabfälle. Möglicherweise wird dieser Mechanismus durch eine Abnahme der Sympathikus-Responsiveness verstärkt.

Folgende Methoden zur Verbesserung der UF-Verträglichkeit finden Anwendung

Erhöhung des Dialysat-Natriums: Eine einfache Methode, die Verträglichkeit der Ultrafiltration zu verbessern, ist die Erhöhung der Dialysatnatriumkonzentration auf z. B. 140 mmol/l. Durch die Erhöhung der Natriumkonzentration werden der Abfall der Plasmaosmolalität verhindert und die osmotische Flüssigkeitsverlagerung nach intrazellulär vermieden. Die bessere Dialyseverträglichkeit wird dabei allerdings mit einer erhöhten Na-Zufuhr erkauft. Diese führt zu Durst und einer gesteigerten interdialytischen Gewichtszunahme, sodass die Erhöhung der Na-Zufuhr nur in Ausnahmesituationen zur Anwendung kommen soll.

Natrium- und Ultrafiltrationsprofile: Eine Alternative ist die Dialyse mit Na-Profilen (linear oder treppenförmig). Dabei ist aber ebenfalls darauf zu achten, dass die Gesamtnatriumzufuhr nicht ansteigt (s.o.). Dies ist bei modernen Dialysemaschinen möglich, bei denen ein absteigendes Natriumprofil eingestellt werden kann. Die Natriumbilanz entspricht einer kontinuierlichen Dialysat-Natriumkonzentration von z. B. 138 mmol/l, und bleibt somit neutral (Einstellung des Soll-Na). Es besteht auch die Möglichkeit der Einstellung eines Ultrafiltrationsprofils, bei dem die Ultrafiltration entweder zwi-

schenzeitlich stoppt oder die UF-Rate linear abnimmt. Eine Kombination aus Natrium- und Ultrafiltrationsprofil kann zu einer Abnahme der intradialytischen Blutdruckabfälle führen. Eine Neuerung ist eine Ultrafiltrationssteuerung in Abhängigkeit vom relativen Blutvolumen. Die verwendeten Systeme basieren auf einer kontinuierlichen Messung des Hämatokrit. Von der jeweiligen Hämatokritzunahme wird auf die relative Abnahme des Blutvolumens geschlossen. Vom Behandler werden ein kritisches relatives Blutvolumen (in der Regel zwischen 85 und 90 % des Ausgangsblutvolumens) sowie das gewünschte Ultrafiltrationsvolumen festgelegt. Der Flüssigkeitsentzug erfolgt mittels eines blutvolumengesteuerten Ultrafiltrationsprofils. Bei einer zu starken Abnahme des relativen Blutvolumens wird die UF-Rate reduziert oder auch gestoppt. Dadurch kommt es zu einem Refilling und einer Zunahme des Blutvolumens, was eine Fortführung der UF ermöglicht.

Erhöhung der Dialysat-Kalziumkonzentration: Auch eine Erhöhung der Kalzium(Ca)-Konzentration des Dialysats auf 1,5 oder 1,75 mmol/l kann die Häufigkeit des Auftretens von Krämpfen und Kreislaufproblemen verringern. Limitierend ist dabei aber, dass bei den meisten Dialysepatienten auf Grund der CKD-MBD eine Einschränkung der Ca-Zufuhr wünschenswert ist (siehe auch Artikel Ribitsch/Rosenkranz). Die generelle Empfehlung der Ca-Einschränkung hat dazu geführt, dass auf vielen Dialysestationen grundsätzlich ein Dialysat mit einer Ca-Konzentration von 1,25 mmol/l Anwendung findet.

Dialysattemperatur: Ein anderer Ansatzpunkt ist eine Erniedrigung der Dialysattemperatur. Der Mechanismus der dadurch erzielten Kreislaufstabilisierung ist nicht völlig geklärt. Eine kälteinduzierte vermehrte Sympathikusaktivität wurde als Ursache für die Befunde eines erhöhten peripheren Gefäßwiderstands sowie einer erhöhten kardialen Kontraktilität genannt. Die Dialysattemperatur kann dabei z. B. fix auf 36° C eingestellt werden. Eine technische Weiterentwicklung stellt die „isothermische Dialyse“ dar, bei der die Körpertemperatur über ein temperaturgesteuertes Modul konstant gehalten wird. Meistens wird eine Senkung der Dialysattemperatur, die zu einer Senkung der Körpertemperatur um ca. 1° C führt, gut vertragen. Es kann aber zu Nebenwirkungen wie Kältegefühl, Schüttelfrost und Krämpfen kommen. Die Dialysattemperatur sollte jedenfalls nicht unter 35° C eingestellt werden.

In einer Cross-over-Studie mit 10 Patienten waren Natriumprofil und Niedrigtemperaturdialyse die erfolgreichsten Strategien bei kreislaufinstabilen Patienten. Die sequentielle Ultrafiltration mit nachfolgender isovolämer Dialyse schnitt am schlechtesten ab.

Nahrungskarenz: Last, but not least sei die Nahrungskarenz erwähnt. Die Nahrungsaufnahme während der Dialyse führt über eine Senkung des systemischen Gefäßwiderstands zu einem Blutdruckabfall. Das Ausmaß des Effekts auf den Blutdruck ist individuell sehr unterschiedlich. Eine Nahrungskarenz während der Dialyse ist also bei Kreislaufinstabilität eine sinnvolle Maßnahme, wiewohl die Akzeptanz bei Patienten oft nicht vorhanden ist.

Zusammenfassung

Das Flüssigkeitsmanagement an der Hämodialyse bleibt auch im 21. Jahrhundert eine große Herausforderung. Bei der Feststellung des Trockengewichts wurden Bioimpedanzspektroskopie und Vena-Cava-inferior-Durchmesser als hilfreiche ergänzende Hilfsmittel zur klinischen Einschätzung etabliert. Eine Natriumrestriktion (diätetisch und intradialytisch) trägt dazu bei, die Gewichtszunahme im interdialytischen Intervall einzuschränken. Die Verträglichkeit der Ultrafiltration kann durch eine automatische Steuerung der Ultrafiltrationsrate in Abhängigkeit von relativen Blutvolumen sowie durch eine niedrigere Dialysattemperatur verbessert werden. ■

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Das Volumenmanagement ist eines der „ewigen Themen“ für alle mit Hämodialyse Betrauten. Dabei lassen sich 3 Problemkreise eingrenzen: 1. die Bestimmung des korrekten Trockengewichts, 2. die Kontrolle der interdialytischen Gewichtszunahme und 3. die Verbesserung der Verträglichkeit der Ultrafiltration.

Bei der Festlegung des korrekten Trockengewichts sind wir nach wie vor in erster Linie auf unsere klinische Einschätzung angewiesen. Allerdings haben wir mit der Messung des Vena-cava-inferior-Durchmessers und der Bioimpedanzspektroskopie zwei vielversprechende technische Hilfsmittel zur Verfügung. Für die Kontrolle der Gewichtszunahme im Intervall zwischen den Hämodialysebehandlungen ist es essenziell, die Natriumzufuhr unserer Patienten zu reduzieren. Interdisziplinäre Schulungsprogramme und die Reduktion der Natriumzufuhr bei der Dialyse können dabei zum Erfolg führen. Schließlich kann die Verträglichkeit der Ultrafiltration bei der Dialyse durch Verringerung der Dialysattemperatur und automatisierte, in Abhängigkeit vom relativen Blutvolumen gesteuerte Ultrafiltrationsprofile gesteigert werden.

Medikamentendosierung bei Niereninsuffizienz am Beispiel der Diabetestherapie

Eine Niereninsuffizienz hat einen wesentlichen Einfluss auf die Therapiewahl und die Dosierung von Medikamenten und macht den Einsatz verschiedener Medikamente überhaupt unmöglich. Eine terminale Niereninsuffizienz bzw. eine Nierenersatztherapie erfordert häufig ein nochmaliges Überdenken der Medikation.

Die Medikamentendosierung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) ist eine komplexe Fragestellung, die Ärzte aller Fachrichtungen betrifft. Bei vielen Medikamenten verändert sich die empfohlene Dosis bei Niereninsuffizienz, oder es ergibt sich eine Kontraindikation. Bei terminaler Niereninsuffizienz bzw. Nierenersatztherapie ist gegebenenfalls eine erneute Dosierungsadaptierung notwendig. Im ersten Abschnitt des Beitrags werden die Überlegungen zur Medikation von Patienten mit CNI anhand der Diabetestherapie dargestellt. Der zweite Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage nach der Dialysierbarkeit von Medikamenten.

Diabetestherapie beim niereninsuffizienten Patienten

Insulin

Der Großteil der Typ-2-Diabetiker mit terminaler NI benötigt Insulin. Prinzipiell gibt es nur wenige Arbeiten, die reguläres Insulin mit analogem Insulin vergleichen (Aisenpreis et al., 1999). Umso deutlicher ist das Fehlen relevanter pharmakokinetischer Studien der verschiedenen Insulinarten bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass eine intensivierete Insulintherapie einem konservativen Schema in Bezug auf die glykämische Kontrolle überlegen ist (Snyder et al., 2004). Auf Grund der unzureichenden Datenlage gibt es keine allgemeinen therapeutischen Guidelines, die anhand der Restnierenfunktion eine Insulindosisanpassung empfehlen (Bilous et al., 2004). Bei Hämodialysepatienten mit Typ-2-Diabetes sinken üblicherweise die benötigte Insulinmengen auf Grund einer verbesserten Insulinsensitivität an der Dialyse. Zusätzlich ist die reduzierte Insulin-Clearance mitverantwortlich für den geringeren Insulinbedarf. Ein Basis-Bolus-Schema mit einem langwirkenden Insulin Glargin (Lantus®) oder Detemir (Levemir®) als Basaltherapie gepaart mit einem schnellwirksamen Insulinanalogon wie Insulin Lispro (Humalog®), Insulin Aspart (NovoLog®, Novorapid®) oder Insulin Glulisine (Apidra®) vor Mahlzeiten ist der konventionellen Therapie überlegen, da die Wirkdauer von Insulin Glargin signifikant länger ist als jene von humanem NPH-Insulin (Protaphan®, Basal®, Humulin®) und zugleich zu einer kontinuierlicheren Senkung des Blutzuckerspiegels führt (Iglesias et al., 2008).



Dr. Peter Biesenbach¹



a.o. Univ.-Prof. Dr. Kurt Derfler¹



Univ.-Prof. Dr. Georg Biesenbach²

¹ Universitätsklinik für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien
² 4020 Linz

Gemäß Fachinformation ist das Wirkmaximum von Insulin Glargin durchschnittlich nach 8,6 Stunden und von NPH-Insulin nach 5,4 Stunden erreicht. Niedrigere NBZ-(Nüchternblutzucker-)Spiegel mit weitaus selteneren Hypoglykämieepisoden sind ein weiterer Vorteil von Insulinanaloga im Vergleich zu NPH-Insulin. Auf Grund dieser Vorteile haben Insulinanaloga NPH-Insulin mehrheitlich ersetzt und neuere Arbeiten die Anwendung dieser lang- und kurzwirksamen Analoga bei terminaler Niereninsuffizienz untersucht (O'Mara et al., 2010). Der Hauptvorteil der kurzwirksamen Analoga ist die schnelle Resorption, der wichtigste Vorteil der langwirksamen Analoga das geringere Hypoglykämierisiko und eine verbesserte Lebensqualität (Jehle et al., 1999). Trotzdem sind klinische Wirksamkeit und Sicherheitsprofil bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht eindeutig belegt. Speziell karzinogene und proliferative Effekte sind nicht auszuschließen, da ein Großteil der Studien zu Insulinanaloga Diabetiker mit fortgeschrittenen diabetischen Komplikationen wie Niereninsuffizienz exkludierten.

Dosierung: Beim insulinpflichtigen Typ-2-Diabetiker mit geringem Insulinbedarf (< 20 IU/Tag) kann eine konventionelle Insulintherapie mit 1- bis 2-täglichen Injektionen eines langwirksamen Insulins oder einer vorgemischten Insulinkombination (NPH-Insulin kombiniert mit Zweitsubstanz) eingesetzt werden. Falls die glomeruläre Filtrationsrate unter 10–50 ml/min sinkt, sollte die Gesamtdosis an Insulin, sowohl reguläres Insulin als auch Insulinanaloga, um 25 % reduziert werden. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Insulinmenge auf 50 % des Ausgangswertes zu senken. Zu be- ▶

achten ist jedoch die große interindividuelle Varianz der Senkung des Insulinbedarfs (Biesenbach et al., 2003).

Bei Hämodialysepatienten variiert der Insulinbedarf zusätzlich durch die Unterschiede in der residualen Nierenfunktion und der Dialysemodalitäten. Prinzipiell sinkt jedoch im ersten Jahr der Hämodialyse der Insulinbedarf weiter (Biesenbach et al., 2008). Die Ziele der antidiabetischen Therapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz entsprechen jenen beim nierengesunden Diabetespatienten.

- HbA_{1c}: 6–7 %
- Nüchternblutzucker-Spiegel < 140 mg/dl
- postprandialer Blutzuckerspiegel < 200 mg/dl.

Patientenspezifisch sollten jedoch individuelle therapeutische Ziele festgelegt werden, dies auch in Abhängigkeit von Lebensumständen oder einem möglicherweise erhöhten Hypoglykämierisiko (Uzu et al., 2008).

Orale Antidiabetika

Bei manchen Typ-2-Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz ist auch mit oralen Antidiabetika oder sogar ausschließlich mit Diät eine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielbar. Es stehen mehrere Medikamente bei Typ-2-Diabetes zur Verfügung, die auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden können. Nichtsdestotrotz sind die meisten speziell bei Dialysepflichtigkeit nicht empfohlen.

Zu den „klassischen“ oralen Antidiabetika zählen Sulfonylharnstoffe, Alphaglucosidaseinhibitoren und Biguanide, zu den „modernen“ oralen Antidiabetika werden Glinide, Glitazone und Gliptine gerechnet

Sulfonylharnstoffe können bei diabetischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eingesetzt werden (Charpentier et al., 2009). Gliquidon (Glurenorm®) sollte in der üblichen Dosierung gegeben werden, bei Gliclazid (Diamicon®) und Glimperid (Amaryl®) ist eine Dosisanpassung notwendig (50 %). Unter Hämodialyse sollten Sulfonylharnstoffe auf Grund des erhöhten Hypoglykämierisikos nur in Ausnahmefällen verwendet werden. Aus demselben Grund ist Glibenclamid (Euglucon®) bei Niereninsuffizienz absolut kontraindiziert (Krepinsky et al., 2000).

Alphaglucosidaseinhibitoren wie Acarbose (Glucobay®) und speziell Miglitol (Diastabol®) sind bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min kontraindiziert (Yaleet al. 2005)

Biguanide: Metformin (Glucophage®, Diabetex®, Metformin®) ist ein Biguanid, das die hepatische Glukoneogenese und die Glukoseaufnahme hemmt. Es ist wegen der Gefahr der Laktazidose (Mortalität 50 %) bei Niereninsuffizienz absolut kontraindiziert (Serumkreatinin > 1,1 mg/dl für Frauen und > 1,2 mg/dl für

Männer). Manche Studien beschreiben jedoch einen Nutzen von Metformin-Therapie bei Patienten über 80 Jahren und Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz, der das potenzielle Risiko bei Weitem übersteigt (McCormack et al., 2005).

Glinide: Repaglinid (Novonorm®; Prandin®) und Nateglinid (Starlix®) wirken über Kaliumkanalblockade der Betazelle der Bauchspeicheldrüse. Beide können bei Niereninsuffizienz bedenkenlos eingesetzt werden, sind aber nicht empfohlen an der Hämodialyse (Nagai et al., 2003)

Thiazolidindion (Glitazon): Bei Pioglitazon (Actos®) muss bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erfolgen. Hauptnebenwirkung ist die Ausbildung von Ödemen, weshalb es bei Herzinsuffizienz kontraindiziert ist, speziell in Kombination mit Insulintherapie. Rosiglitazon (Avandia®) wurde auf Grund vom erhöhten kardiovaskulärem Risiko vom Markt genommen (Thompson-Culkin et al., 2002).

Inkretine (GLP-1-Analoga, Gliptine) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) stimuliert die zuckerabhängige Insulinfreisetzung von pankreatischen Betazellen und inhibiert den postprandialen Glukagonrelease. Es verlangsamt zudem die gastrale Entleerung und reduziert die Nahrungsaufnahme. Die Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) ist ein ubiquitäres Enzym, das eine Vielzahl an bioaktiven Peptiden deaktiviert, einschließlich GLP-1.

Exenatide (Byetta®) ist ein GLP-1-Analogen, das gegen den Abbau durch DPP-IV resistent ist und dadurch eine längere Halbwertszeit aufweist. Bei subkutaner Gabe ist keine Dosisanpassung bei einer GFR > 30 ml/min notwendig, darunter ist eine Dosisreduktion um 50 % anzustreben. Laut Fachinformation ist Exenatide bei höhergradiger Niereninsuffizienz zu vermeiden und an der Hämodialyse absolut kontraindiziert (Kuehn et al., 2011). Sitagliptin (Januvia®) war der erste orale DPP-IV-Inhibitor. Die übliche Dosis von Sitagliptin beträgt 100 mg einmalig pro Tag, mit einer Reduktion auf 50 mg für Patienten mit GFR von 30 to 50 ml/min und 25 mg für Patienten mit einer GFR < 30 ml/min bis hin zur Hämodialyse (Bergman et al., 2007). Vildagliptin (Galvus®) sollte ebenfalls dosisadaptiert werden und ist ab einer GFR < 30 ml/min kontraindiziert. Die Kombination Vildagliptin/Metformin (Eucreas®) ist bei jeder Form der Niereninsuffizienz absolut kontraindiziert (Thuren et al., 2008).

Blutzuckereinstellung und Kontrolle

Mehrere Faktoren beeinflussen die Blutzuckereinstellung bei diabetischen Patienten mit Niereninsuffizienz ungünstig, so beispielsweise eine unregelmäßige Nahrungsaufnahme, eine insuffiziente körperliche Ertüchtigung, eine urämieinduzierte Anorexie, eine Veränderung des Insulinmetabolismus (Insulin-

resistenz und Insulin-Clearance) und auch eine inadäquate Therapie. Bei terminaler Niereninsuffizienz und an der Hämodialyse kommen noch weitere Faktoren hinzu, die Blutzuckerspiegelschwankungen verursachen und damit das Risiko für hypoglykämische Events können.

Blutzuckerschwankungen an der Hämodialyse: Große Schwankungen des Blutzuckers sind charakteristisch für Typ-2-Diabetiker an der Hämodialyse. An der Hämodialyse kann eine Hypoglykämie durch eine diffusionsbedingte Senkung des Blutzuckers sowie von immunoreaktivem Insulin ausgelöst werden. Weiters bemerken Patienten an der Hämodialyse den niedrigen Blutzucker oft nicht, und klinische Zeichen werden der Dialyse oder niedrigen Blutdruckwerten zugeschrieben. Speziell Patienten mit einer initialen Plasmaglukose unter 100 mg/dl an der Hämodialyse sind gefährdet, sofern sie nicht an der Dialyse essen oder parenteral ernährt werden, besonders falls antidiabetische Therapie eingenommen wird. Diese sollten mit einem Dialysat von zumindest 100 mg/dl dialysiert werden (Jackson et al., 2000). Bei Patienten mit schlechter metabolischer Einstellung sind Hyperglykämien direkt nach Hämodialyse oft anzutreffen, was der Absenkung von immunoreaktivem Insulin des Plasmas zugeschrieben wird. Zusammengefasst verursacht Hämodialyse Hypoglykämien während der Dialyse und Hyperglykämien nach der Dialyse durch absolute oder relative Defizienz an immunoreaktiven Insulin (Shrishrimal et al., 2009). Weiters ist beschrieben, dass es am Tag 1 post Hämodialyse vermehrt zu Hypoglykämien kommt, weshalb die Autoren eine Reduktion des Basalinsulins am postdialytischen Tag um 25 % empfehlen, jedoch keine Anpassung der Bolusgabe (Sobngwi et al., 2010).

Faktoren für die Dialysierbarkeit eines Medikaments

Folgende physikalischen und chemischen Parameter bestimmen, inwiefern ein Medikament dialysierbar ist:

Molekulargewicht: Dialysemembranen sind unter anderem durch die spezifische Porengröße definiert, die den Austausch nur bis zu einem gewissen Molekulargewicht erlauben. Die Elimination von Substanzen ist daher abhängig von der Größe des Moleküls und dessen räumlicher Konfiguration. Je kleiner und kompakter ein Molekül ist, umso größer ist Wahrscheinlichkeit, über die semipermeable Membran entfernt zu werden.

Plasmaproteinbindung: Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Anteil von freier, gelöster Substanz. Je höher die Plasmaproteinbindung einer Substanz ist, desto geringer ist die Plasmakonzentration an ungebundenen Molekülen, die für die Dialyse

relevant sind, da Albumin und andere Bindungsproteine die Dialysemembran nicht überschreiten. Im niereninsuffizienten Patienten kann die Proteinbindung eines Medikaments auf Grund von Urämie und Azidose jedoch niedriger sein als in der Fachinformation ausgewiesen. Bei der Peritonealdialyse (PD) ist zu beachten, dass die Permeabilität des Bauchfells im Rahmen von entzündlichen Veränderungen steigt und potenziell proteingebundene Substanzen verloren gehen.

Verteilungsvolumen: Medikamente verteilen sich entsprechend ihrer Löslichkeit und Proteinbindung unterschiedlich. Bei hoher Fettlöslichkeit von Substanzen verteilen sich diese primär im Interstitium, und nur ein geringer Anteil findet sich im Serum, dementsprechend gering ist auch die Erreichbarkeit für Dialyse.

Renale Elimination: Die Elimination einer Substanz ergibt sich aus renaler sowie extrarenaler Clearance und der hepatischen Metabolisierung. Bei terminaler Niereninsuffizienz übernimmt die Dialyse die Aufgabe der renalen Elimination. Überschreitet die Clearance einer Substanz durch die Dialyse 25 % oder mehr, kann von einer klinisch relevanten Elimination an der Dialyse gesprochen werden. Umgekehrt ist bei einer extrarenalen Clearance über 50 % von keiner Akkumulation bei CNI auszugehen.

Blutfluss und Dialysatfluss: Der Austausch von Molekülen kann durch ein gesteigertes Blutvolumen pro Zeiteinheit erhöht werden, da eine größere Menge der Substanz über die semipermeable Membran angeboten wird. Gegengleich wird die Elimination über die Membran begünstigt, wenn das Konzentrationsgefälle hochmaximal gehalten wird. Das wird durch eine Steigerung des Dialysatflusses erreicht. Diese Möglichkeit gibt es auch bei PD, bei der die Häufigkeit des Beutelwechsels und das Beutelvolumen variiert werden können.

Weitere wesentliche Rollen spielen das gewählte Verfahren, wie z. B. Hämofiltration oder Hämodiafiltration, das zeitliche Schema (intermittierend versus kontinuierlich) und die Wahl zwischen Low-Flux- und High-Flux-Kapillaren.

Empfohlene Literatur und Ratgeber

Alle Literaturangaben liegen den Verfassern vor. Die Information wurde größtenteils dem folgenden Ratgeber entnommen: „Medikamentendosierung bei Niereninsuffizienz“ von K. Derfler und P. Biesenbach, Exemplare bei AMGEN kostenlos bestellbar. Weitere Quellen für Recherche sind „Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz“ von W. Büchele; „Antibiotika und Antiinfektiva“ von F. Thalhammer; „Dialysis of Drugs“ von Genzyme, www.dosing.de. ■



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

und



Österreichische Gesellschaft für
Nephrologie



GEMEINSAME JAHRESTAGUNG

4. und 5. November 2011
Gmunden – Toscana Congress

Tagungspräsident:

Priv.-Doz. Dr. Thomas Weber
Abteilung für Innere Medizin II – Kardiologie
Klinikum Wels-Grieskirchen
Grieskirchner Straße 42, 4600 Wels

Hotelreservierung:

Toscana Congress
z.Hd. Frau Kerstin Gugganig
Tel.: (+43/7612) 66014-12
Fax: (+43/7612) 66843-12
E-Mail: kerstin.gugganig@traunsee-touristik.at

Tagungspräsident:

Prim. Univ.-Prof Dr. Erich Pohanka
Vorstand II Medizinische Abteilung
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Linz
Krankenhausstraße 9, 4021 Linz

Organisation:

Medizinische Ausstellungs- u. Werbegesellschaft
Frau Sonja Chmella
Freyung 6, 1010 Wien
Tel.: (+43/1) 536 63-32, Fax: (+43/1) 535 60 16
E-Mail: sonja.chmella@media.co.at

www.hochdruckliga.at
www.niere-hochdruck.at