

NEPHRO

Script

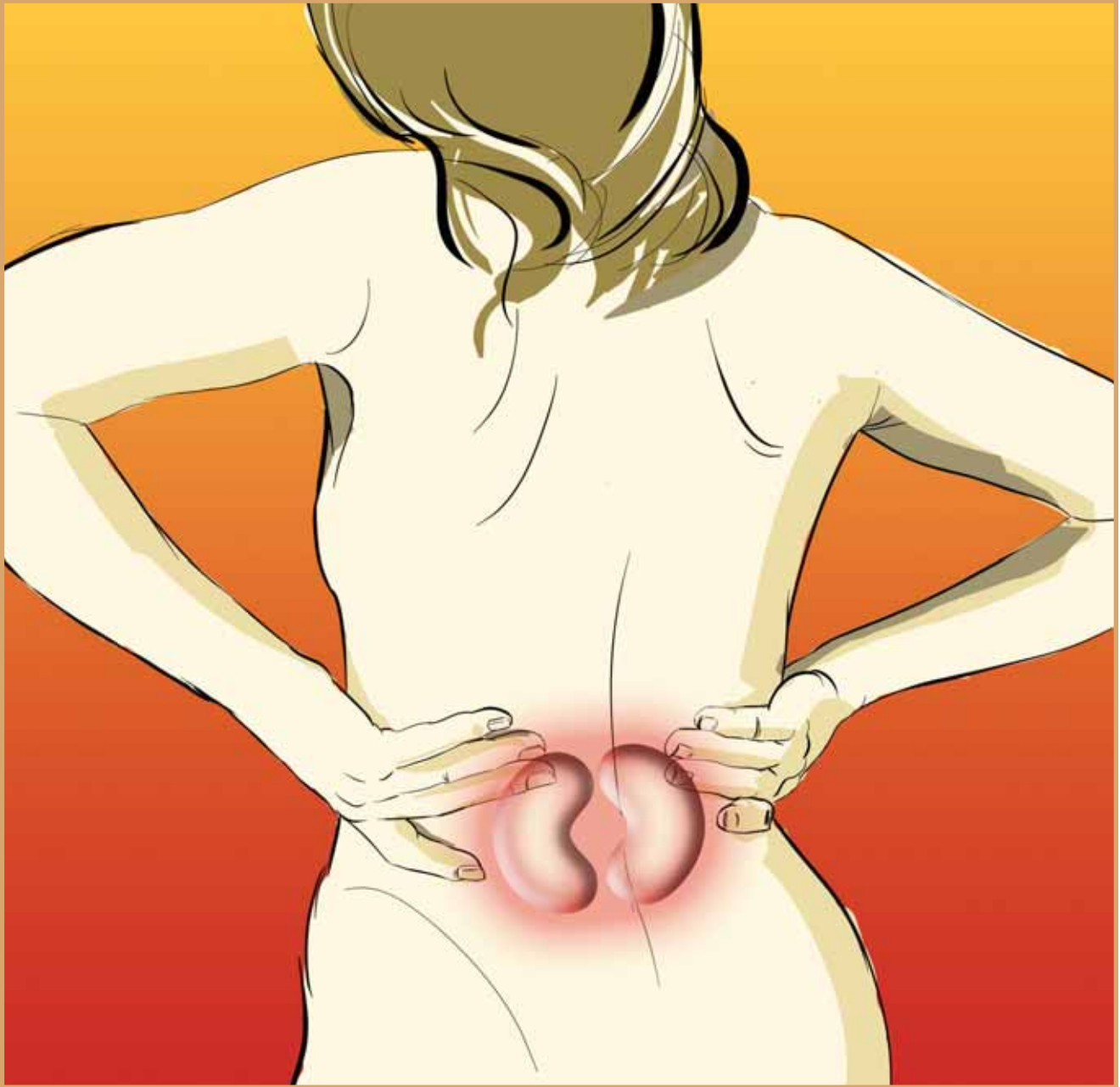


Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

9. Jahrgang / Nr. 1 / 2006

Falls unzustellbar, bitte retour an: MEDMEDIA Verlag, Alser Straße 21/8, 1080 Wien

P.b. GZ 02Z031654 M, Benachrichtigungspostamt 1080 Wien



Qualitätssicherung in der Nephrologie und Dialyse

- Früherkennung chronische Niereninsuffizienz
- Kardiovaskuläres Risiko • Urämie
- Differenzialtherapien bei SHPT

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Die Qualität der Nierenersatz-Therapie ist den NephrologInnen in Bezug auf alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein großes Anliegen. Insbesondere nehmen wir uns aber um die Langzeitprobleme der nicht für eine Transplantation geeigneten Patienten an. Das 6. Nephrologische Seminar in Wels am 13. und 14. Jänner 2006 hat, wie auch schon das erste Seminar in Wels vor 10 Jahren, diese Problematik thematisiert: „How to dialyze the non-transplantables?“ Es gelang, sehr renommierte Referenten wie Prof. Drüeke aus Paris, Prof. Druml aus Wien, Prof. Hakim aus Nashville, USA, Prof. Holzer aus Graz, Prof. Hörl aus Wien, Prof. Kovarik aus Wien, Prof. Mayer aus Innsbruck, Prof. Rosenkranz aus Innsbruck, Prof. Stenvinkel aus Stockholm und viele andere nach Wels zu bringen. Es ist mir somit Vergnügen und Ehre zugleich, den geschätzten LeserInnen eine Auswahl der allesamt hervorragenden Beiträge des Seminars in diesem Heft vorstellen zu dürfen. Ergänzt wurde das Seminar um zwei Sitzungen über Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung in der klinischen Nephrologie und Nierentransplantation. Auch dazu bringt Ihnen das vorliegende Heft eine kleine Auswahl.

Das 10-Jahres-Jubiläum des Nephrologischen Seminars in Wels lädt auch ein, Bilanz zu ziehen: ReferentInnen, die die ihnen gestellten Themen mit Umsicht und Genauigkeit klinisch relevant aufbereiten, getreu dem Motto unserer Veranstaltung: „Fortbildung: von uns – für uns“. Sponsoren, die vertrauensvoll beträchtliche Mittel zur Verfügung stellen. Seminarteilnehmer, die aufmerksam die Referate verfolgen, kri-

EDITORIAL



Univ.-Doz. Dr.
Friedrich Prischl

tisch diskutieren und fast so etwas wie gemeinsam erarbeitete österreichische Therapiestandards mit nach Hause nehmen und zum Wohl unserer gemeinsamen Patienten umsetzen. Viele Helfer im Team, ohne deren Mitwirkung die Seminare nie gelingen könnten. Danke an Sie alle!

Und die „nephrologische Zukunft“, was wird sie bringen? Gemeinsam müssen wir den Entscheidungsträgern in der Politik, in den Spitälern, in der eigenen Landesvertretung die Tragweite des Problems „Niereninsuffizienz“ aufzeigen. Es gilt zu vermitteln, dass wir NephrologInnen mit der von uns angebotenen umfassenden Patientenbetreuung Lösungen anbieten können. Selbstverständlich wollen (und müssen) wir diese optimale Betreuung als gemeinsames Anliegen mit den HausarztInnen und InternistInnen verwirklichen. Ich hoffe, dass mit dem vorliegenden **NephroScript** wieder ein kleiner Beitrag dazu geliefert wird. Wer noch mehr wissen möchte, der ist auf www.nephrovilava.net, der Kommunikationsplattform für Nephrologie, herzlich willkommen.

Univ.-Doz. Dr. Friedrich Prischl

INHALT

03 Editorial

04 Seiten der Gesellschaft

10 Qualitätssicherung in der täglichen Routine *Prim. MR Dr. Reinhard Kramar*

14 Chronische Niereninsuffizienz erkennen *Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta*

18 Kardiovaskuläres Risiko bei chronischer Niereninsuffizienz *Dr. Christoph Schwarz*

26 Inflammation in ESRD *Prof. Dr. Peter Stenvinkel* *Kommentar: Univ.-Prof. Dr. Wilfred Druml*

32 Oxidative Stress – The Elephant in Uremia *Prof. Dr. Raymond M. Hakim* *Kommentar: ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander R. Rosenkranz*

39 Differential Therapy of Secondary Hyperparathyroidism

Prof. Dr. Tilman Drüeke
Kommentar: Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Kovarik

42 Impressum & Offenlegung

44 10 Jahre Nephrologisches Seminar in Wels

FREIE THEMEN

(entgeltliche Einschaltungen)

46 Mimpara® (Cinacalcet) – Effektive Kontrolle aller 4 Parameter

48 Prograf® – Tacrolimus-Basis optimiert Immunsuppression

MEDAKTUELL

49 Mehr Mobilität für niereninsuffiziente Patienten



SEITEN DER GESELLSCHAFT

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen

Mit dieser neuen Ausgabe des **NephroScript** soll erstmal eine Seite für Nachrichten aus der ÖGN als Fixpunkt installiert werden, um Aktivitäten der Gesellschaft transparenter zu gestalten und um die Kommunikation mit den Mitgliedern zu forcieren. Als Sekretär der Gesellschaft bin ich beauftragt worden, als Bindeglied zwischen Gesellschaft und Verlag zu fungieren. Ich habe mir daher zur Aufgabe gesetzt, Ihnen mit diesen Seiten die neuesten Entwicklungen oder Änderungen in der Gesellschaft mitzuteilen. Wir werden nicht nur über den Eintritt neuer Mitglieder, sondern auch über die Aktivitäten der Gesellschaft berichten. Heute darf ich ihnen als Erstes die neuen Arbeitsgruppen, welche innerhalb der ÖGN etabliert wurden, vorstellen, und hoffe auf regelmäßige Berichte aus diesen. Ich könnte mir zukünftig folgende Rubriken in diesem Gesellschafts-Nachrichtenblock vorstellen:

- Neuigkeiten aus der Gesellschaft (Bericht des Präsidenten, Aktivitäten etc.)
 - What´s hot, what´s new (neue Medikamente, wichtige Studien)
 - Berichte der Arbeits- und Projektgruppen
 - Forum (z. B. Leserbriefe, Ernennungen etc.)
 - Vorankündigungen von Veranstaltungen
- Die Rubrik „What´s hot, what´s new“ soll in geraffter Form

einen Literaturüberblick über wichtige Neuerungen in der Nephrologie und Dialyse bringen. Das Forum soll sowohl etablierten als auch „Jung“-Nephrologen die Möglichkeit bieten, ihre Meinung kundzutun, aber ebenso über eigene Forschungsvorhaben und -ergebnisse auf dem nationalen Sektor zu berichten. Nachdem dieses Projekt sich noch in Entwicklung befindet, sind Änderungen sowohl in der Redaktion als auch im Layout noch möglich, es wird sich in den nächsten Ausgaben dann in seiner endgültigen Form präsentieren. Weiters sollen durch die Präsentation unseres Beitrittsannehmens auch diejenigen animiert werden, die noch nicht Mitglied sind, bzw. würde ich Sie bitten, neue Mitglieder zu werben, um unsere Gesellschaft zu stärken. Ich hoffe, dass Ihnen das Lesen der „Gesellschaftsseiten“ genauso Spaß bereitet wie mir die Abfassung und ich freue mich schon auf konstruktive Zuschriften (alexander.rosenkranz@uibk.ac.at) und Beiträge!

Mit *nephrologischen* Grüßen,

Alexander Rosenkranz
Sekretär der ÖGN



ao. Univ.-Prof. Dr.
Alexander Rosenkranz

Neuigkeiten aus der Gesellschaft

Arbeits- und Projektgruppen: Im Herbst letzten Jahres hat der Vorstand der ÖGN beschlossen, so genannte Arbeits- und Projektgruppen zu bilden. Arbeitsgruppen (AG) sollen Aufgaben übernehmen, die die ÖGN generell betreffen, Projektgruppen vorwiegend klinische Fragestellungen bearbeiten. Idealerweise besteht jede AG aus 3 bis 5 MitarbeiterInnen, eine Sprecherin/ein Sprecher der Gruppe soll in regelmäßigen Abständen der Gesellschaft über die Aktivitäten berichten. Die Aktivitäten der Gruppen werden auch über das **NephroScript** kommuniziert werden. In dieser Ausgabe stellen sich die einzelnen AGs vor, und wir hoffen Ihnen in den nächsten Folgen bereits über Fortschritte berichten zu können.

Kooptierter Vorstand: In jeder neuen Amtsperiode des Präsidenten der ÖGN können Mitglieder neu in den Vorstand kooptiert werden. Es wurden die Mitglieder dazu befragt und auch die bisherigen kooptierten Vorstandsmitglieder gebeten, wiederum ihre Kraft dem Vorstand zur Verfügung zu stellen.

Es wurden alle Meldungen berücksichtigt und der Präsident bedankt sich, dass die unten genannten Personen zur Verfügung gestellt haben. Neu – um hier auch die enge Zusammenarbeit mit den Transplantationschirurgen im klinischen Bereich zu demonstrieren – wurde Prof. Steininger für den kooptierten Vorstand gewonnen. Wir möchten ihm für seine Bereitschaft zur Mitarbeit danken und heißen ihm im erweiterten Vorstand willkommen.

Kooptierter Vorstand: Aufricht, Auinger, Balcke, Balzar, Barnas, Biesenbach, Graf, Holzer, Hörl, Joannidis, Klauser-Braun, König, Neyer, Pohanka, Regele, Sadjak, Steininger, Traindl, Ulrich.

Bewerbung für den Weltkongress der International Society of Nephrology (ISN) 2009: Die Gesellschaft bewirbt sich für das Jahr 2009 um die Ausrichtung des Weltkongresses für Nephrologie in Wien. Diesbezüglich wurden Unterstützungserklärungen des Wiener Bürgermeisters Dr. Häupl und des zuständigen Stadtrates Dr. Rieder eingeholt. Es wird auch versucht, diesen Termin mit der Deutschen Gesellschaft für das

Jahr 2009, ähnlich wie für Berlin 2003, zu koordinieren. Neben Wien bewerben sich noch Barcelona und Mailand.

Fortbildung zur Facharztprüfung: Unter der Ägide von Prof. Jäger und der Schirmherrschaft der österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin werden in der „Wiener Klinischen Wochenschrift“ von den verschiedenen Fachgesellschaften Fortbildungsartikel für die Facharztprüfung

veröffentlicht werden. Der Vorstand erarbeitete die Titel für 11 Übersichtsartikel, welche im Laufe der kommenden 2 Jahre publiziert werden. Die Koordination erfolgt durch Alexander Rosenkranz in Zusammenarbeit mit Wilfred Druml. An der Medizinischen Universität Wien werden für die Erstautorschaft Habilitationspunkte für die Lehre vergeben, sodass hier eine Zusammenarbeit zwischen „Jung“- und „Alt“-Nephrologen gefordert ist.

Berichte aus den Arbeitsgruppen

Hier finden Sie eine erste kurze Vorstellung der Arbeitsgruppen durch den jeweiligen Leiter:

Aufgaben und Ziele der Arbeitsgruppe „Standespolitik“: Die Vorstellungen der Arbeitsgruppe „Standespolitik“ sind folgende:

- Verbesserung des Kontakts zu lokalen und bundesweiten Gesundheitsbehörden
- Verbesserung des Kontaktes zu den LKF-Gremien, Ärztekammer und Sonderklasseversicherungen
- Interaktion mit anderen Fachgesellschaften

Hier gibt es sicher sehr große Problemkreise, die einer konkreten fachkompetenten Lösung zugeführt werden müssen. Unsere Patientengruppen sollten auch in unserer Gesellschaft ihren Stellenwert behaupten können, insbesondere die Dialyse- und Transplantationspatienten, welche einen besonderen Schutz benötigen. Wir wissen, dass die Nierenerkrankungen einen relativ großen Bevölkerungskreis erreicht haben. Wir finden, dass die Nephrologie in der gesundheitspolitischen Bewertung eine größere Wertigkeit bekommen muss und das durch nephrologische Primariate zum Ausdruck kommen kann. Auch die flächendeckende Versorgung der Dialysepatienten in „privaten Dialysen“ unter Führung und Eigentum österreichischer Nephrologen sollte forciert werden. Die wirtschaftliche Sinnhaftigkeit solcher Einrichtungen steht außer Zweifel. Es ist nicht zu verstehen, dass aktuelle Strukturprobleme und mancherorts der politische Wille in eine andere Richtung gehen. Dies sollte uns dennoch nicht davon abhalten, dafür einzutreten.

Sicherlich gibt es noch viele Aspekte, die wir in unserem nephrologischen Bereich erarbeiten und in den entsprechenden Gremien einbringen können. Ich versichere, dass ich mich mit all meinen Möglichkeiten dafür einsetzen werde, dass die für die Patienten optimalste Lösung erreicht wird. Natürlich sollen in Zukunft die Kontakte zu den Behörden, Politik, Sozialversicherungsträgern und mit anderen Fachgesellschaften intensiviert werden und gemeinsame Interessen auch der Öffentlichkeit gegenüber vertreten werden.

Prim. Dr. Günther Leiner

Aufgaben und Ziele der Arbeitsgruppe „Qualitätssicherung und Register“: Das Österreichische Dialyse- und Transplantationsregister (ÖDTR) der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie beruht auf einer freiwilligen Kooperation aller österreichischen Behandlungszentren, die Nierenersatztherapie anbieten.

Das ÖDTR hat die Aufgabe, aus allen österreichischen Dialysestationen und den nationalen Transplantationsnachsorgezentren epidemiologische Daten zu erheben und zu verwalten. Ziel dieser Arbeitsgruppe ist eine optimale Versorgung nephrologischer Patienten zu gewährleisten. Dies wird einerseits ermöglicht durch die jährliche Dokumentation von regionalen Prävalenz- und Inzidenzraten, die eine Planung des regionalen Dialysebedarfs erlauben, und andererseits durch die Erhebung von behandlungsassoziierten Patientenparametern, die eine nationale Qualitätssicherung gestatten.

Neben der deskriptiven Darstellung der Daten ist geplant, zunehmend auch wissenschaftliche Fragestellungen zum Nutzen der Patienten zu untersuchen. Dieses Angebot wurde in den vergangenen Jahren schon von einigen Mitgliedern der ÖGN wahrgenommen und resultierte in hochrangigen Publikationen. Ein wesentlicher Teil des Erfolges dieses Registers besteht in der guten Kooperation der einzelnen Behandlungszentren mit der Registerverwaltung. Die genaue und zeitgerechte Übermittlung der notwendigen Daten an das Register ist essenziell. Die Registerverantwortlichen bedanken sich hiermit im Namen der ÖGN bei allen teilnehmenden Zentren für die gute Zusammenarbeit in der Vergangenheit und sind sicher, dass diese auch in Zukunft ausgezeichnet funktionieren wird.

*Prim. Dr. Reinhard Kramar und
ao. Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer*

Arbeitsgruppe „Ausbildung und Zukunft“: Mit dem nephrologischen Wintermeeting 2006 wird sich die Arbeitsgruppe „Ausbildung und Zukunft“ im Rahmen der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie konstituieren. Alle Interessierten sich herzlich eingeladen, an den von der Arbeitsgruppe bearbeiteten Themen mit zu arbeiten. Einer der Arbeitsschwerpunkte wird die Umsetzung ►

des neuen Rasterzeugnisses für das Erlangen des Additivfachs für Nephrologie und Dialyse sein. Dabei ist es wichtig, dass nicht nur die Inhalte und Auflagen des Rasterzeugnisses eingehalten werden, sondern dass auch im Rahmen einer entsprechenden Rotation alle Kollegen und Kolleginnen in Ausbildung die Möglichkeit haben, das Rasterzeugnis komplett zu erfüllen. Zusätzlich wird die Arbeitsgruppe auch die nephrologische Ausbildung im Rahmen des Fachs innere Medizin bearbeiten. Dazu gehört die Schwerpunkt- und Themensetzung des Teilgebiets Nephrologie in der Internistenausbildung und die Koordination entsprechender Fortbildungskurse. Eine weitere Herausforderung für die Teilnehmer der Arbeitsgruppe wird die klare Definition des medizinischen Aufgabengebiets des Nephrologen sowohl im Rahmen der internistischen Patientenbetreuung wie auch gegenüber anderen Teilgebieten der Medizin sein. Dazu zählt die Erarbeitung und Ausformulierung des medizinischen Spektrums, das von einem Additivfach für Nephrologie primär abgedeckt werden soll und sich bereits teilweise im neuen Rasterzeugnis widerspiegelt. All das soll in engerer Kooperation mit der European Union of Medical Specialists (U.E.M.S.) erfolgen.

Dies ist nur Teil der auf die Arbeitsgruppe zukommenden Arbeitsschwerpunkte. Interessierte Mitglieder der Gesellschaft für Nephrologie sind herzlich eingeladen, bei der Erarbeitung und Umsetzung der Themen mitzuwirken.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl

Arbeitsgruppe „Kommunikation“: Die Arbeitsgruppe wird für die ÖGN Vorschläge erarbeiten mit dem Ziel, unser Fachgebiet Nephrologie in der Öffentlichkeit optimal zu präsentieren und zu positionieren. Die Zielgruppen sind dabei niedergelassenen Kollegen und Spitalsärzte ebenso wie Vertreter der Pflegeberufe oder anderer mit der Medizin assoziierter Berufsgruppen. Es gilt aber auch die breite Öffentlichkeit anzusprechen, die ein zunehmendes Interesse an Gesundheit, Vorbeugung sowie an Behandlungsmöglichkeiten und medizinischen Spitzenleistungen zeigt. Ich will heute und an dieser Stelle noch nicht ins Detail gehen, aber aus meiner persönlichen Sicht wird dazu auch die Darstellung von nephrologischen Problemen gehören, unabhängig davon, ob sie für uns Nephrologen oder für betroffene Patienten Relevanz haben. Die Aufgabenstellung der Arbeitsgruppe reicht dabei von der Neugestaltung des **NephroScripts** und der Homepage der Gesellschaft bis zum allgemeinen medialen Einsatz und zur Planung und Gestaltung von Schulungen und Fortbildungen, wobei sich zweifellos Überschneidungen und fruchtbare Kooperationen mit anderen Arbeitsgruppen, aber auch anderen medizinischen Gesellschaften oder gesellschaftspolitisch relevanten Institutionen ergeben werden. Zusammengefasst sehe ich unser vordringlichstes Ziel in einer aktiven Selbstdarstellung, die das öffentliche Bild des Nephrologen als „Dialysedoktor“ im medizinischen Nischenbereich korrigiert und durch ein zeitgemäßes Porträt ersetzt, in dem auch Prävention, Früherkennung und Progressionsverzögerung ihren verdienten Stellenwert einnehmen.

ao. Univ.-Prof. Dr. Erich Pohanka

Forum

Neue Mitglieder: Wir dürfen heuer die ersten zwei Neuzugänge in der Gesellschaft begrüßen: *ao. Univ.-Prof. Dr. Georg Böhmig*, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse; *OA Dr. Hans-Joachim Miska*, Abteilung für Innere Medizin, KH Zell am See.

Neubesetzung: Nach dem tragischen Ableben von Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans-Krister Stummvoll wurde kürzlich die Nachfolge geregelt. *ao. Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer* wird mit 2. Mai 2006 die Leitung der Abteilung für Nephrologie am Krankenhaus der Elisabethinen in Linz übernehmen. Wir gratulieren dem neuen Primar und hoffen weiter auf seine Mitarbeit in der Gesellschaft bauen zu können.

Vorankündigung von Veranstaltungen

Nephrologie Innsbruck – „State of the Art 2006“:

Veranstalter: Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck.

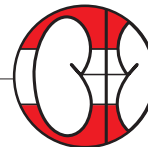
Die Veranstaltung ist für den 8./9. September 2006 wiederum in Anif/Salzburg angesetzt. Es sollen in geraffter Form Teilgebiete der Nephrologie in aktualisierter Form gebracht werden, daher sind auch KollegInnen in Ausbildung angesprochen.

Letztes Jahr hat das Interesse bewiesen, dass Fortbildung aber offensichtlich in jedem Alter notwendig ist und gerne in Anspruch genommen wird. Wir bitten wiederum um rechtzeitige Anmeldungen und würden uns freuen, Sie begrüßen zu dürfen.

Kontakt/Anmeldung:

ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Betreff: State of the Art 2006, nephrologie.hypertensiologie@i-med.ac.at.

Die Jahreshauptversammlung 2006: wird von Prof. Hörl, Wien ausgerichtet werden und findet am 13. und 14. Oktober 2006, Hotel Panhans, Hochstraße 32b, 2860 Semmering, statt.



An den Vorstand der

Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

Sekretariat: Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, Fax: +43 (0) 512 – 504 DW 25857

Ich ersuche um Aufnahme in die
Österreichische Gesellschaft für Nephrologie

- als Ordentliches Mitglied
 Außerordentliches Mitglied
 Unterstützendes Mitglied

Name/Titel: _____

Dienstanschrift: _____

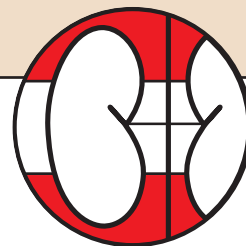
Telefon: _____ Fax: _____

E-Mail: _____

Netzpräsenz: _____

Privatanschrift: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____



Ausschreibung des Förderungspreises der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie 2006

PRÄSIDENT:

G. Mayer

VICEPRÄSIDENT:

J. Kovarik

BEIRAT:

D. Geissler

W. Gießauf

R. Kramar

SEKRETÄR:

A. Rosenkranz

SCHATZMEISTER:

R. Oberbauer

KOOPTIERTER**VORSTAND:**

C. Aufricht

M. Auinger

P. Balcke

E. Balzar

U. Barnas

G. Biesenbach

H. Graf

H. Holzer

W. Hörl

M. Joannidis

R. Klauser-Braun

P. König

U. Neyer

E. Pohanka

H. Regele

A. Sadjak

R. Steininger

O. Traindl

W. Ulrich

Gemäß Beschluss der Vollversammlung der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie wird der

Förderungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie in der Höhe von Euro 3.500,-

für das Jahr 2006 ausgeschrieben.

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, Medizinische Universität Innsbruck, Klinische Abteilung für Nephrologie, z. Hd. Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, zu erfolgen.

Der Endtermin für die Einreichung ist der 30. Juni 2006.

ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz
(Sekretär)

* Bezeichnungen erfolgen geschlechtsneutral

AM BEISPIEL ANÄMIEMANAGEMENT AN DIALYSEEINRICHTUNGEN

Qualitätssicherung in der täglichen Routine

Prim. MR Dr. Reinhard Kramar

Leiter 3. Interne Abteilung, Schwerpunkt Nephrologie und Dialyse, Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH
Leiter des Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregisters (ÖDTR)

Mit Qualitätssicherung wird vereinfachend ein komplexer Vorgang der kontinuierlichen Qualitätsverbesserung (CQI = Continuous Quality Improvement) umschrieben. Beispielhaft setzen wir uns hier mit dem Anämiemanagement auseinander, zumal die Mehrzahl der österreichischen Dialysestationen von den Zielvorgaben noch weit entfernt sind.



Prim. MR Dr.
Reinhard Kramar

Sicherung bezieht sich auf das Absichern von etwas, das schon erreicht wurde, wohingegen Verbesserung auf einen permanenten Wandel hinsteuert, der letztendlich Fortschritt bedeutet. Grundsätze des CQI wurden Anfang bis Mitte des letzten Jahrhunderts vom Statistiker W. Shewhart (1891–1967) beschrieben und dann gemeinsam mit dem Physiker W. E. Deming (1900–1993) verfeinert. W. Shewhart gilt als der Großvater von CQI. Er hat statistische Methoden beschrieben, mit denen er versuchte, Zufallsbeobachtungen von Kausalität zu trennen. W.E. Deming, der Vater von CQI, hatte viele praktische Ideen für die Umsetzung in seinem berühmten 14-Punkte-Programm in zahlreichen Büchern und 171 Veröffentlichungen niedergelegt.

Die 4 Komponenten der CQI: CQI hat seit dem 2. Weltkrieg Wirtschaft und Fabrikationsprozesse revolutioniert und erst in den letzten Jahren im Gesundheitsbereich Eingang gefunden. Im Kern beinhaltet CQI 4 Komponenten: Planung („plan“), Ausführen („do“), Kontrollieren („check“) und Handeln („act“). Der 4-teilige Prozess hat zwar einen Beginn, aber eigentlich kein Ende, da er sich in einem Kontinuum, wie in **Abbildung 1** dargestellt, fortsetzen sollte.

Im Gesundheitsbereich gibt es unzählige Problemfelder, die analog dem Grundprinzip von CQI jeweils mit folgenden 4 Komponenten beschrieben werden können:

1. „plan“: Dokumentation erarbeiten, im Team Verfahren festlegen, Protokolle erarbeiten, Aufzeichnungen führen.
2. „do“: Dokumentation in die Realität umsetzen, Monito-

ring, Audit der täglichen Praxis, Überprüfung ungewöhnlicher Ereignisse etc.

3. „check“: Evaluierung und kritische Überprüfung der Ergebnisse oder eingesetzten Strategien.
4. „act“: Änderungen durchführen.

Anschließend wird der Zyklus bei 1. mit Anpassung der Dokumentation neu begonnen.

Gibt es ein Rationale für die Implementierung eines CQI-Programms?

Kostenreduktion: Führen wir CQI nicht selbst ein, so wird es uns von außen diktiert. Abteilungen für Qualitätsmanagement haben bereits an fast allen Krankenanstalten in Österreich ihre Tätigkeit aufgenommen. Kostenintensive Segmente der Medizin, wie die terminale Niereninsuffizienz, erregen bei Gesundheitsökonomern besondere Aufmerksamkeit. Diese sehen beispielsweise in der Reduktion der Hospitalisierungsrate einen wesentlichen Schritt zur Kostenreduktion. Eine Reduktion der Spitalsaufnahmen funktioniert nicht primär durch einen Kahlschlag der Betten, wie es derzeit versucht wird, sondern durch eine verbesserte Patientenversorgung. Gelingt es z. B., die Infektionsrate bei Gefäßzugängen zu reduzieren, resultieren daraus auch weniger Interventionen und es reduzieren sich die Hospitalisierungs- wie auch die Mortalitätsrate aus diesem Titel. Im Versuch einer Kosteneindämmung werden zunehmend Managed-Care-Pro-

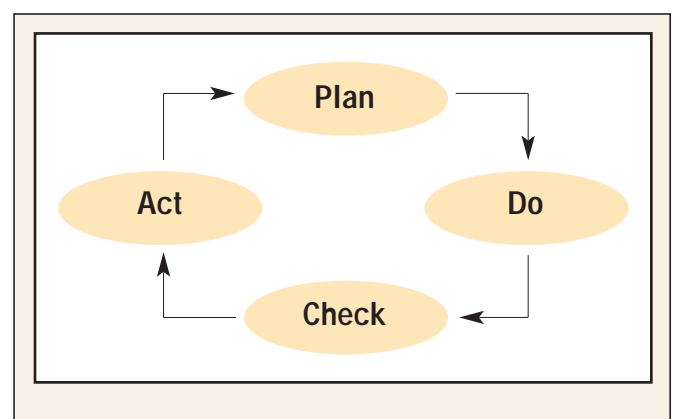


Abb. 1: Kontinuum der kontinuierlichen Qualitätsverbesserung

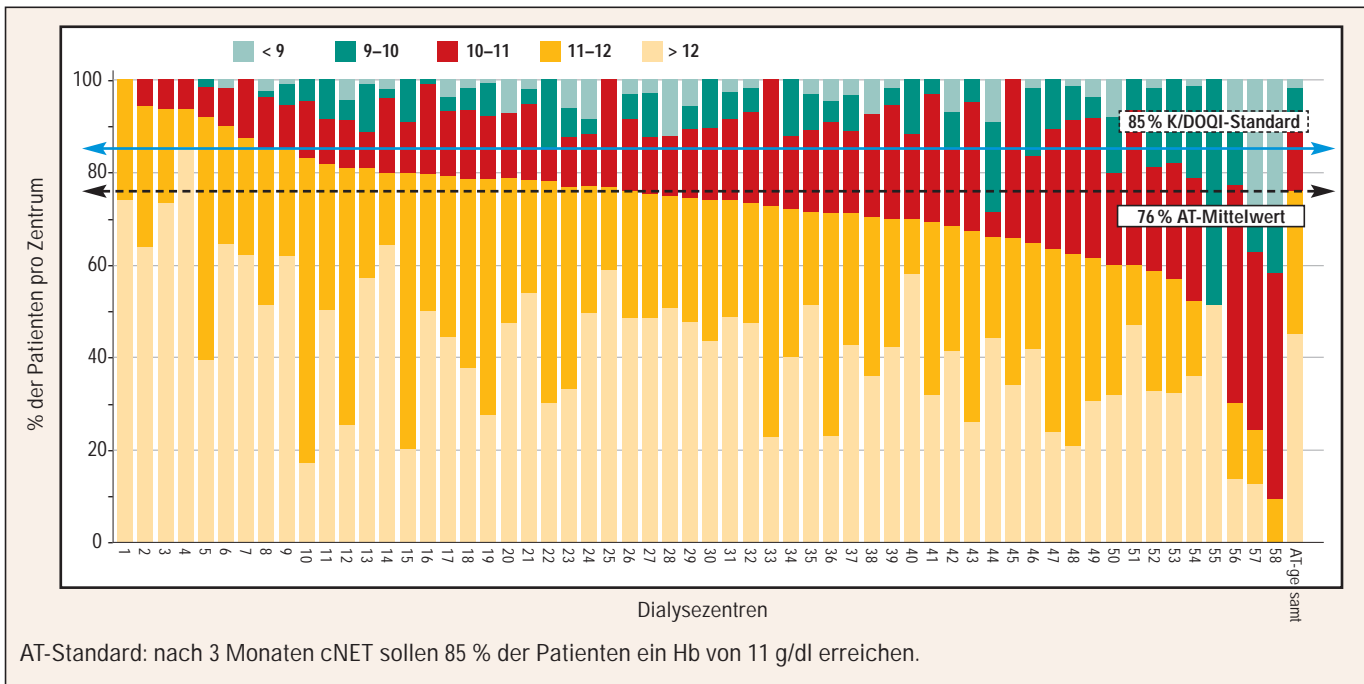


Abb. 2: Auswertung der Hämoglobinwerte aus der Umfrage „QUASI-2005“ des Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregisters

gramme mit pauschalem Kostenersatz anstelle einer Einzelleistungsvergütung eingeführt. Das Dialysepauschale ist bereits eine sichtbare und unaufhaltsame Folge dieser Entwicklung. Managed-Care-Programme sollen nach Expertenmeinung zu einer qualitativ verbesserten Patientenversorgung führen. Erwartet wird dabei die Senkung von Folgekosten. Als Steuerzahler sympathisieren wir mit den Versuchen des Staates, Ausgaben unter Kontrolle zu bringen. Versuche der verordneten Kostenkontrolle haben dabei leider nicht selten zu vermehrten Ausgaben geführt.

Transparenz, Patientenzufriedenheit, Teamgeist: Bereits erfolgreich laufende CQI-Programme im Gesundheitsbereich zeigen, dass mehr Transparenz und darüber hinaus günstige Kollateraleffekte wie mehr Patientenzufriedenheit und ein verbesserter Teamgeist zu beobachten sind.

Behördenvorgaben: Der Kostenersatz wird zunehmend an die Beibringung von Kennzahlen gekoppelt. Unabhängig von den Behördenvorgaben eignen sich viele Bereiche der chronischen Nierenersatztherapie ganz hervorragend für CQI. CQI wird in Zukunft unseren täglichen klinischen Alltag durchdringen.

Welche Segmente der Nephrologie eignen sich besonders für CQI?

Prinzipiell eignen sich alle denkbaren Problemzonen der Nephrologie für CQI. Es sollten allerdings die wenigen „wichtigen“ von den vielen „trivialen“ Projekten getrennt werden („... distinguish the ‚vital few‘ projects from the ‚trivial many‘“, Phillip Crosby).

Besonders kostenintensive Bereiche, für die es messbare Zielwerte (z. B. Laborbefunde) und klare Zielvorgaben (publizierte Richtlinien) gibt, eignen sich in der Regel besonders gut für ein erstes CQI-Projekt, an das sich nahtlos weitere anschließen können.

Anämiemanagement: Erythropoietin und Eisen sind kostenintensive Medikamente. Morbidität und Mortalität als Endpunkte sind messbar. Als Surrogatmarker eignen sich Laborwerte mit entsprechenden Zielwerten sowie Empfehlungen, die in verschiedenen Richtlinien (E. Ritz: „ad nauseam“) veröffentlicht wurden und als allgemein akzeptiert gelten.

Anämiemanagement an österreichischen Dialyseeinrichtungen

Im Sommer 2005 hat das ÖDTR im Auftrag der ÖGN eine Befragung der Dialyseeinrichtungen (QUASI 2005) durchgeführt. Von 59 angeschriebenen Einrichtungen haben 52 (= 86 %) geantwortet. Neben Fragen nach dem Knochenstoffwechsel wurde auch nach Hämoglobin und ESA (Erythropoietin Stimulating Agents) gefragt. Insgesamt waren 3.145 Datensätze auswertbar. Damit standen von 85 % der prävalenten Dialysepatienten Daten zur Verfügung.

Zielwertvorgabe: Nach den akzeptierten European Best Practice Guidelines (EBPG) sollten 85 % der Dialysepatienten ein Hämoglobin (Hb) von 11 g/dl oder darüber aufweisen (Nephrol Dial Transplant 1999, 14 [Suppl 5]: 11–13). Um diesen Wert zu erreichen, muss ein Hb-Mittelwert von > 12,5 g/dl angestrebt werden.

Erhebung des Status quo in der Praxis: Bei der Umfrageauswertung wurden die Hämoglobinwerte kategorisiert und zentrumsweise in 1-g-Bändern (< 9 g/dl, 9–10 g/dl, 10–11 g/dl, 11–12 g/dl und > 12 g/dl) ausgewertet. **Abbildung 2** zeigt zentrumsweise die prozentuell erreichten Hämoglobinwerte von 2.950 auswertbaren Patienten. Die Dauer der chronischen Nierenersatztherapie betrug über 3 Monate. Die Reihung der Zentren erfolgte nach Prozent der Patienten, die ein Hb von \geq 11 g/dl erreicht haben. Der Durchschnitt der ►

österreichischen Einrichtungen ist vom Zielwert ($Hb \geq 11$ g/dl bei 85 % der Patienten) weit entfernt.

Aufgrund dieser Ergebnisse eignet sich das „Anämiemanagement“ für die meisten Dialyseeinrichtungen hervorragend als CQI-Startprojekt.

Praktisches Vorgehen, falls

„Anämiemanagement“ als Projekt gewählt wird

1. Eine Projektgruppe formieren (bestehend aus Management, Ärzten und Pflegepersonal): Nicht ein Einzelner diktiert, sondern Ziele und Wege werden im Team gemeinsam erarbeitet.

2. Projekt definieren, Dokumentation und Auswertung festlegen: Die Projektgruppe diskutiert die angestrebten Ziele sowie Art und Frequenz der Befunderhebung („anemia work-up“). Reicht die vorhandene Dokumentation oder soll ein neues Formular entworfen werden?

3. Zielbereiche werden definiert („Target Hematocrit/Hemoglobin“): Und zwar für den Einzelpatienten wie auch für die Gruppe. Die begleitende Eisentherapie wird definiert („iron support“). Applikationsart, Dosierung und Frequenz werden diskutiert und festgelegt („administration of Epoetin“). Szenarien für Versagen werden definiert wie z. B. die Infektionsrate („Inadequate Epoetin Response“).

Die mögliche Verabreichung von Bluttransfusionen (schnelle Hb-Anhebung bei Patienten mit geringer Lebenserwartung) wird diskutiert und definiert („role of red blood cell transfusions“).

Mögliche Nebenwirkungen von ESA werden erörtert („possible adverse effects related to Epoetin therapy“).

Vom Standort abhängig können weitere mögliche Problemzonen existieren:

- sorgloses Rückspülen der Dialysatoren (werden die Kapillaren und Schlauchsysteme ausreichend auf Blutreste kontrolliert?)
- Frequenz und Menge der diagnostischen Blutabnahmen (Blutverluste von > 2 Liter/Jahr)
- Prävalenz der Dialysekatheter mit möglichem Biofilm

Die Liste von Schwachstellen kann beträchtlich sein.

4. Dokumentation in die Realität umsetzen: Die Dokumentation sollte möglichst alle definierten Variablen inklusive Audit der täglichen Praxis und Überprüfung von ungewöhnlichen Ereignissen inkludieren.

Zur Trendbeobachtung eignen sich in der Initialphase monatliche Kontrollen und kumulative Darstellung in einer Grafik. Eine mögliche Grafik ist die Darstellung der Hämoglobinbänder in der OEDTR-Umfrage 2005 (*siehe Abbildung 2*). Prinzipiell ist für eine solche Dokumentation nicht

einmal ein PC erforderlich, sondern es reichen Befundlisten, Zuordnung der Hb-Werte zu den 5 definierten Klassen, Summierung der Anzahl von Patienten pro Klasse und Übertragung auf Millimeterpapier. Die Ergebnisse lassen sich natürlich wesentlich eleganter in „Powerpoint“ oder „Excel“ darstellen. Diese beiden Programme sind Bestandteil jeder „MS Office“-Version unter dem Betriebssystem Windows. Die Handhabung ist denkbar einfach und leicht erlernbar.

5. Evaluierung und kritische Bewertung der Ergebnisse: Die Ergebnisse werden im Projektteam besprochen. Es erfolgt eine Schwachstellenanalyse für notwendige Änderungen der Strategie.

6. Änderungen durchführen: Fast immer sind Anpassungen der Strategie erforderlich, infolge der aufgedeckten Schwachstellen oder durch neu anzupassende Zielvorgaben über die Zeit.

Der Zyklus beginnt wiederum von vorne.

Grenzen der Qualitätssicherung selbst definieren

Wenn CQI eingeführt wird, ergeben sich nicht selten die folgenden Fragen:

- Wie können wir solche Verfahren in die tägliche Routine integrieren?
- Wie können wir Mitarbeiter integrieren?
- Wie lange ist das erforderlich und wie wissen wir, dass das funktioniert?
- Wo sollen wir anfangen?
- Wohin sollen wir steuern, wenn das erste Projekt beendet ist?

Wie wir schon eingangs festgestellt haben, wird CQI in Zukunft unseren Alltag begleiten. Dokumentationssysteme sind hilfreich und unerlässlich. In wenigen Jahren werden sie auch allgemein verfügbar sein. Über die Dokumentationssysteme hinaus sind Werkzeuge zur statistischen Auswertung und zur grafischen Darstellung fast nicht mehr wegzudenken.

Welche Rolle spielt ein externes Qualitätsinstrument?

CQI wird in Zukunft alle medizinischen Bereiche durchwirken. Eine externe Institution wie das Dialyse- & Transplantationsregister kann bestenfalls punktuell zu verschiedenen Problembereichen Aktionen setzen und allenfalls Vergleichszahlen darstellen. Eigene Datenerhebungen müssen immer den eigenen Bedürfnissen angepasst und über das Minimum hinausgehen.

Fortschritt liegt in der permanenten Veränderung und nicht im abwehrenden Stillstand. ■

PARAMETER DER NIERENFUNKTION

Chronische Niereninsuffizienz erkennen

Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta

Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck

Die CKD neigt zur progressiven Verschlechterung. Zusätzlich haben Patienten mit CKD ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. So ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod im Stadium 3 doppelt, im Stadium 4 dreimal so hoch wie in der Normalbevölkerung. Eine frühe Diagnose erlaubt den rechtzeitigen Einsatz wirkungsvoller progressionshemmender und vasoprotektiver Maßnahmen.

Was ist eine chronische Nierenerkrankung?

Um bei einem Patienten die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease – CKD) stellen zu können, sind zwei Kriterien notwendig. Dazu müssen funktionelle oder strukturelle Abnormalitäten (z. B. pathologische Blut- oder Harnbefunde, abnorme Bildgebung) vorliegen. Diese Veränderungen müssen über mehr als 3 Monate bestehen. Die Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate – GFR) kann dabei normal oder erniedrigt sein. Die normale GFR unterliegt einer großen individuellen Schwankungsbreite. Nur Werte unter 60 ml/min sind als eindeutig pathologisch und als sicherer Hinweis auf eine CKD zu betrachten. Die CKD wird anhand der GFR in 5 Stadien eingeteilt (**Tabelle 1**). Daraus ist ersichtlich, dass man erst ab dem Stadium 3 von



Univ.-Doz. Dr.
Karl Lhotta

einer chronischen Niereninsuffizienz spricht. **Tabelle 2** zeigt Daten zur Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen aus den USA. Insgesamt liegt die Prävalenz der CKD über 10 %. Sie ist höher bei Patienten mit Diabetes oder Hypertonie und steigt mit zunehmendem Lebensalter an.

Wer soll einer Screeninguntersuchung unterzogen werden?

Ein Screening zur Entdeckung einer CKD in der Allgemeinbevölkerung wird derzeit nicht empfohlen. Lediglich Risikogruppen sollen einer Untersuchung zugeführt werden. Dazu zählen: Patienten mit Diabetes oder Hypertonie, Patienten mit Gefäßerkrankungen (KHK, zerebrovaskuläre Insuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Personen über 65 Jahre und solche mit einer positiven Familienanamnese für CKD.

Die einfachste Untersuchung ist natürlich ein Harnstrei-

Welche Untersuchungen

eignen sich als Screeningmethoden?

Die einfachste Untersuchung ist natürlich ein Harnstrei-

Tabelle 1: Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen

Stadium	Beschreibung	GFR	Maßnahmen
1	Nierenerkrankung mit normaler GFR	> 90	Diagnose, spezielle Therapie, Progressionshemmung
2	Nierenerkrankung mit milder Funktionseinschränkung	60–89	Progressionshemmung
3	Mittelgradige Niereninsuffizienz	30–59	Diagnose und Behandlung von Sekundärkomplikationen
4	Hochgradige Niereninsuffizienz	15–29	Vorbereitung auf Nierenersatztherapie
5	Terminales Nierenversagen	< 15	Beginn Nierenersatztherapie

Adaptiert nach: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseases

fentest. Jeder Patient mit einem positiven Streifentest auf Blut oder Protein muss weiter abgeklärt werden. Bei Vorliegen einer Proteinurie sollte diese mit einem Protein-Kreatinin-Quotienten im Spontanharn quantifiziert werden. Bei Diabetes und Hypertonie kann eine Nierenschädigung bereits wesentlich früher durch die Albuminbestimmung im Harn erkannt werden. Dazu wird der Protein-Kreatinin-Quotient im Spontanharn (bevorzugt im ersten Morgenharn) gemessen. Ein Quotient über 30 mg/g ist bereits pathologisch und wird als Mikroalbuminurie bezeichnet. Bei einem Wert über 300 mg/g spricht man von einer Makroalbuminurie. Die Mikroalbuminurie ist ein Marker für eine generelle Endothelschädigung. Patienten mit Mikroalbuminurie haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Diabetiker mit Mikroalbuminurie haben ein Risiko von 30–50 %, in den nächsten Jahren eine diabetische Nephropathie Stadium 4 mit

Tabelle 2: Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen

Stadium	Prävalenz %	Patienten USA
1	3,3	5,9 Mio.
2	3,0	5,3 Mio.
3	4,3	7,6 Mio.
4	0,2	400.000
5	0,2	300.000

großer Proteinurie und progressivem Nierenversagen zu entwickeln. Die Prävalenz einer Mikroalbuminurie in der Normalbevölkerung liegt bei 7–8 %. Sie steigt mit zunehmendem Lebensalter (über 25 % der über 70-Jährigen). Eine manifeste Proteinurie über 500 mg/g Kreatinin wird bei ca. 1 % der Bevölkerung gefunden. ►

Bestimmung der Nierenfunktion

Serumkreatinin zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate: Die glomeruläre Filtrationsrate ist die von allen Glomerula pro Zeiteinheit produzierte Menge an Primärharn und gilt allgemein als bester Parameter der Nierenfunktion. Die Normwerte liegen für junge Männer bei 127 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche, für junge Frauen bei 118 ml/min/1,73 m² mit einer Standardabweichung von ±20 ml/min. Ab dem 30. Lebensjahr nimmt die GFR etwa um 0,5 ml/min pro Jahr ab, nach dem 50. Lebensjahr um etwa 1,0 ml/min im Jahr mit großer individueller Streubreite. Leider gibt es derzeit keine billige, überall verfügbare Methode zur Bestimmung der GFR. Es wird daher in der täglichen Praxis das Serumkreatinin als Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion herangezogen. Die Messung der Kreatininclearance mittels Harnsammlung wird wegen ihrer Ungenauigkeit (Sammelfehler), außer in speziellen Situationen, nicht mehr empfohlen.

MDRD-Formel: Eine wesentlich präzisere Abschätzung der GFR erlaubt die Berechnung anhand Kreatinin-basierter Formeln. Hier gilt die so genannte modifizierte MDRD-Formel derzeit als beste Möglichkeit. Die mit dieser Formel ermittelte GFR wird als eGFR bezeichnet. In die Formel gehen nur Kreatinin, Alter und Geschlecht des Patienten ein. Das Ergebnis kann daher leicht vom Labor errechnet und am Befundblatt ausgegeben werden.

Bei Anwendung der Formel sind allerdings einige Punkte zu beachten. Sie beruht auf der Annahme, dass die tubuläre Kreatininsekretion etwa 20 % der renalen Kreatininausscheidung beträgt. Bei normaler Nierenfunktion ist dieser Anteil allerdings wesentlich geringer. Es kommt daher durch die Formel zu einer Unterschätzung der GFR. Die Annahme der MDRD-Formel gilt erst ab einer GFR von 60–70 ml/min, wenn die tubuläre Kreatininsekretion gesättigt ist. Es wird daher empfohlen, Werte, die darüber liegen, nur als > 70 anzugeben. Umgekehrt ist bei präterminaler Niereninsuffizienz der tubulär sezernierte Anteil an der Kreatininausscheidung

wesentlich größer, nämlich bis zu 50 %. Das bedeutet, dass im Bereich < 20 ml/min die Formel die tatsächliche GFR tendenziell überschätzt. Auch bei Patienten mit nephrotischem Syndrom ist die tubuläre Kreatininsekretion gesteigert. Die Formel überschätzt daher beim Nephrotiker die tatsächliche GFR. Neben der GFR wird das Serumkreatinin auch von der Muskelmasse mitbestimmt. Grobe Abweichungen von einer normalen Muskelmasse können daher auch das Ergebnis der eGFR verfälschen. So wird die Formel bei Sportlern mit hoher Muskelmasse die GFR deutlich unterschätzen, bei Personen mit reduzierter Muskelmasse (Malnutrition, Muskelerkrankung, Lähmung, Amputation) die GFR überschätzen.

Cockcroft-Gault-Formel: Diese dient der Berechnung der Kreatininclearance. Die ermittelten Werte sind um etwa 16 % höher als die MDRD-Werte (tubuläre Kreatininsekretion). Die Formel ist unpräziser als die MDRD-Formel, weil sie die Faktoren Gewicht und Alter zu stark betont. So kommt es vor allem bei übergewichtigen Personen zu einer deutlichen Überschätzung und bei geriatrischen Patienten zu einer Unterschätzung der Nierenfunktion.

Ist Cystatin C ein besserer Marker der Nierenfunktion?

Cystatin C, ein Cysteinproteaseinhibitor mit einem Molekulargewicht von 13 kD, wird von allen kernhaltigen Zellen gebildet. Seine Serumspiegel sind unabhängig von Alter, Geschlecht und Muskelmasse. Cystatin C wird glomerulär frei filtriert, aber nicht tubulär sezerniert. Bei Abnahme der GFR kommt es daher früher zu einem Anstieg der Serumspiegel (ab einer GFR von 90) als beim Serumkreatinin. Möglicherweise lässt sich daher eine leichte Einschränkung der GFR besser diagnostizieren. Ob sich auch eine Abnahme der GFR im Normbereich oder sogar im erhöhten Bereich (Diabetes) durch wiederholte Cystatin-C-Messungen erkennen lässt, ist noch nicht zweifelsfrei geklärt. Rezente Untersuchungen haben ergeben, dass ein erhöhtes Cystatin C bei älteren Patienten mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen und Tod assoziiert ist und dieses Risiko deutlicher widerspiegelt als Serumkreatininwerte. ■

Tabelle 3: Formeln zur Bestimmung der Nierenfunktion

MDRD-Formel

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Kr}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \quad (\times 0,742 \text{ bei Frauen}) \quad (\times 1,210 \text{ bei Schwarzen})$$

Cockcroft-und-Gault-Formel

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{KG}}{72 \times \text{Kr}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

RISIKOFAKTOREN UND DIAGNOSTISCHES SCREENING

Kardiovaskuläres Risiko bei chronischer Niereninsuffizienz

Dr. Christoph Schwarz

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNV). Bei Patienten in den Stadien 2–4 des CNV werden zwar innerhalb von ca. 5 Jahren nur 3 % dialysepflichtig, hingegen versterben 25 % vor allem an kardiovaskulären Ereignissen. Mehr Aufmerksamkeit wurde auf den Risikofaktor Niereninsuffizienz erst gerichtet, als Untersuchungen nach Myokardinfarkt eine hohe Mortalität bei dieser Subpopulation zeigten.



Dr.
Christoph Schwarz

Ab Stadium 3 des CNV (**Tabelle 1**) steigt das Risiko, an einem kardiovaskulären (CV) De-novo-Ereignis zu versterben, deutlich an. Zu Dialysebeginn haben bereits 38 % der Patienten eine signifikante kardiovaskuläre Erkrankung. Das CNV stellt dabei einen unabhängigen Risikofaktor für eine CV-Erkrankung dar.

Für die Praxis sollte es ein Ziel sein, Patienten mit CNV und hohem CV-Risiko zu identifizieren und adäquat in Screening-Programmen zu evaluieren. Im Stadium 2–4 des CNV gibt es nur wenig Evidenz, welche Screeningmethoden geeignet sind. Da klassische CV-Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen, Diabetes etc.) nicht nur die Wahrschein-

lichkeit, an einem CV-Ereignis zu versterben, erhöhen, sondern auch die Progression der Niereninsuffizienz beeinflussen (**siehe Abb. 1**) und gehäuft bei CNV auftreten, ist die Risikoidentifizierung für diese Patientenklientel von doppelter Bedeutung. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen entwickeln in etwa zum gleichen Prozentsatz wie Patienten mit Diabetes eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Neben dem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) sind Patienten mit CNV auch gefährdet, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, welche ebenfalls zur hohen CV-Mortalität beiträgt. In einer Kohortenstudie hatten 5–21 % der Patienten im Stadium 3 und 4 des CNV bereits eine Herzinsuffizienz. Bis zum Beginn einer Nierenersatztherapie haben 57 % der Patienten bereits eine Episode einer kardialen Dekompensation und 18 % bereits einen Myokardinfarkt erlitten; bei ca. 40 % ist eine KHK zu diesem Zeitpunkt schon bekannt.

Ziel dieser Übersicht ist es, aktuell für die Praxis relevante klassische und neue CV-Risikofaktoren für CV-Erkrankungen/Mortalität und den aktuellen Wissensstand zur diagnostischen Evaluierung dieser Hochrisikogruppe zu zeigen.

Klassische CV-Risikofaktoren bei den CNV-Stadien 1–4

Die meisten Daten zur Bedeutung der klassischen Risikofaktoren (**Tabelle 2**) für CV-Erkrankungen bei leicht einge-

Tabelle 1: Stadium und Prävalenz des CNV bzw. Risiko für CV-Erkrankungen

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Prävalenz (%)	Hazard-Ratio CV-Events
1	Nierenerkrankung mit normaler GFR	> 90	3,3	erhöht**
2	Milder GFR-Abfall	60–89	3,0	1,25 (1,02–1,52) [#]
3	Moderater GFR-Abfall	30–59	4,3	2 (1,9–2,1)*
4	Starker GFR-Abfall	15–29	0,2	2,8 (2,6–2,9)*
5	Nierenversagen	< 15 oder Dialyse	0,1	3,4 (3,1–3,8)*

CV = kardiovaskulär

National Kidney Foundation and [#] Manjunath G. J Am Coll Cardiol 2003; 41:47-55

* Go AS. N Engl J Med 2004; 351:1296-305

** Henry RM. The Hoorn Study, Kidney Int 2002; 62:1402-7

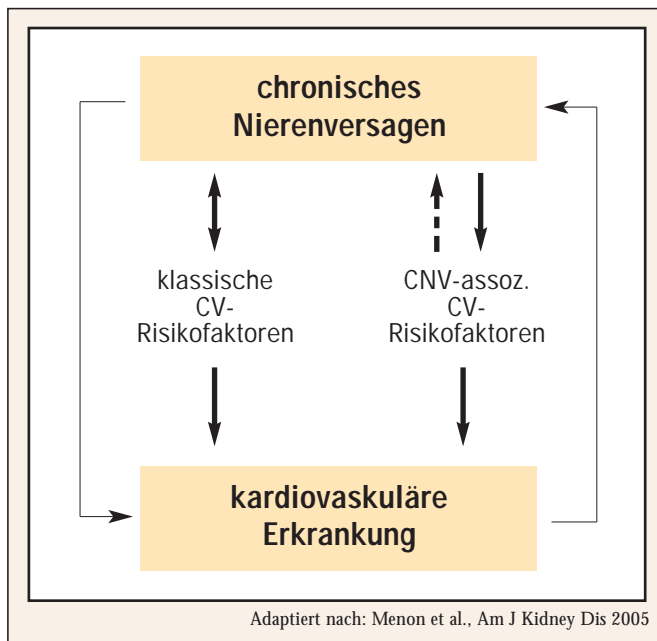


Abb. 1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und chronische Niereninsuffizienz

schränkter Nierenfunktion wurden aus großen Studien extrahiert. Eine rezente Studie bestätigt, dass Faktoren wie Diabetes, HDL, Rauchen, Blutdruck als Risikofaktoren auch bei Niereninsuffizienz mit einem höheren Risiko assoziiert sind.

Alter: Das CV-Risiko steigt beim Niereninsuffizienten vor allem ab dem 50. Lebensjahr steil an. Mit einem höheren Mortalitätsrisiko ist bereits ab Stadium 1–2 des CNV zu rechnen (pro 5 Jahre RR 1,59; 95%-CI: 1,26–1,86). Auch im Stadium 2–4 bleibt das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (pro 5 Jahre: RR 1,33; 95%-CI: 1,11–1,6).

Hypertonie: 60–100 % der Patienten mit CNV entwickeln in Abhängigkeit von der Nierenfunktion eine arterielle Hypertonie. Im Stadium 1–4 des CNV ist für die Hypertonie in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck und der Nierenfunktion ein steigendes Risiko für die kardiovaskuläre 10-Jahres-Mortalität (RR bis 2,3) identifiziert worden. Auch in der HOT-Studie wurde gezeigt, dass Patienten im Stadium 3 des CNV mit Hypertonie ein höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen als Patienten mit Hypertonie und einer GFR > 60 ml/min (RR 3,24; 95%-CI: 2,13–4,94); aber auch im Stadium 2 besteht bereits ein erheblich höheres Mortalitätsrisiko (RR 4,03; 95%-CI: 1,96–8,03).

Dyslipidämie: Veränderungen der Lipidzusammensetzung mit Erhöhung des Lp (a) und vermindertem HDL erfolgen bereits ab Stadium 1 des CNV und sind bei 15–20 % der Patienten in Abhängigkeit vom Stadium des CNV vorhanden.

Weiters besteht bei nephrotischen Patienten in > 90 % eine Hyperlipidämie. Sowohl ein höheres Gesamtcholesterin als auch erhöhte Triglyzeride und ein niedriges HDL sind wiederum in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und dem Ausmaß der Lipidveränderungen für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität verantwortlich (RR bis 2,7).

Diabetes: Diabetes mellitus ist der stärkste Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Da bis zu 40 % der Patienten, welche das Stadium 5 des CNV erreichen, Diabetiker sind, ergibt das eine große Risikopopulation. Das generelle relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse steigt bis auf 2,88 (95%-CI: 1,85–4,47) bei Diabetikern mit CNV im Stadium 1–4 an. Bereits in frühen Stadien des CNV (1–2 [3]) ist das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, bei Diabetikern stark erhöht (RR 3,02 95%-CI 1,73–5,28). Im Stadium 4 des CNV manifestiert sich eine KHK (OR 2,08) in einem hohen Anteil (bis zu 75 %, bei Nicht-Diabetikern hingegen „nur“ bis zu 45 %).

Rauchen: Nikotinabusus ist bei Niereninsuffizienz ebenfalls zumindest ab Stadium 2 mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse korreliert (RR 1,91, 95%-CI 1,16–3,15).

Linksventrikel-Hypertrophie (LVH): Bereits ab einer GFR < 90 ml/min ist mit einer Zunahme der Prävalenz einer Linksventrikelhypertrophie zu rechnen, die im Stadium 3–4 einen Wert von 30 % im Stadium 5 bis zu 80 % erreicht. Das CV-Risiko steigt wiederum in Abhängigkeit von der Nierenfunktion um 19 % pro 10 ml Abfall der GFR. Vor allem im Stadium 4–5 des CNV steigt die Bedeutung der Linksventrikelhypertrophie als Risikofaktor noch weiter an.

Adipositas: Nachdem der BMI nicht immer ein guter Marker für Adipositas ist, wurde in letzter Zeit die Bauchumfangmessung bevorzugt. Bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min) entspricht die Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse etwa dem der Normalbevölkerung. Erst bei höherer Einschränkung der Nierenfunktion verliert dieser Marker etwas an Bedeutung. Auch ein vorhergehendes CV-Ereignis oder eine pAVK ist beim CNV in Abhängigkeit von der Nierenfunktion deutlich mit einem hohen Risiko verbunden, erneut an einer CV-Komplikation zu erkranken.

Neue CV-Risikofaktoren bei den CNV-Stadien 1–4

Neben den klassischen CV-Risikofaktoren existieren neu evaluierte CNV-assoziierte Risikofaktoren (nicht-traditionelle CV-Risikofaktoren), welche in Rahmen von klinischen ►

Studien positiv mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen korreliert waren und mit dem Grad der Niereninsuffizienz an Bedeutung gewinnen (*siehe Tabelle 2*). Ob eine Pharmakotherapie (falls möglich) dieser Risikofaktoren einen Vorteil für das Patientenüberleben erbringt, ist zum größten Teil noch nicht untersucht.

Chronische Niereninsuffizienz: Aus der NANHES-II-Studie ergibt sich erst ab einem Abfall der GFR unter 70 ml/min ein signifikant höheres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko. In der Hoorn-Studie konnte aber ab einer GFR von 90–60 ml/min bereits ein 2–4-fach höheres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko gezeigt werden. Sowohl im Stadium 3 und 4 (Hazard-Ratio: 1,58; 95%-CI 1,01–2,47) als auch im Stadium 2 (Hazard-Ratio: 1,25; 95%-CI 1,02–1,52) des CNV ist das Risiko, an einer CV-Erkrankung zu leiden, deutlich höher als mit einer GFR > 90 ml/min. Auch bei Patienten mit anderen CV-Risikofaktoren ist das Ausmaß des CNV ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität.

Mikroalbuminurie/Albuminurie: Beide sind assoziiert mit einer erhöhten CV-Mortalität und sind gleichzeitig Zeichen einer Nierenschädigung bzw. einer generalisierten Kapillarschädigung und zeigen eine sehr hohe Prävalenz in der Normalbevölkerung (ca. 7 %). In der LIFE-Studie wurde bei Patienten mit Linksventrikelhypertrophie und normaler bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin < 1,8 mg/dl) eine (Mikro-)Albuminurie in Abhängigkeit von der Quantität als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität (adjustierte HR bis 2,5, bei Diabetikern bis 3,2) identifiziert.

Ähnliche Ergebnisse ergab die Hoorn-Studie, in der jedoch nur 55 % der Patienten eine Hypertonie hatten. Das gleichzeitige Bestehen zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren (Diabetes, frühere CV-Ereignisse, Rauchen) potenziert das Mortalitätsrisiko.

Hyperhomozysteinämie: Mit Progression der Nierenerkrankung (vor allem ab Stadium 3) kommt es auch zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Homocystein-Metabolismus. Dabei konnte bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion ein Anstieg der CV-Erkrankungen um 1 % pro Anstieg des Homocystein-Spiegels um 1 µmol/l beobachtet werden.

Anämie: Eine chronische Anämie wurde als negativer Prädiktor für das kardiovaskuläre Überleben beim niereninsuffizienten Patienten identifiziert und ist mit der Linksventrikelhypertrophie assoziiert.

Kalzium-Phosphat-Produkt: Dieser Risikofaktor betrifft meist nur Patienten mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz. Im Stadium 4 des CNV ist ein hohes Kalzium-Phosphat-Produkt mit einer KHK assoziiert.

Inflammation: In der MDRD-Studie wurde nachträglich das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko bei Patienten mit erhöhten CRP (> 3 mg/dl) analysiert und als unabhängiger Risikofaktor im Stadium 3 und 4 des CNV identifiziert (HR 1,94, 95%-CI: 1,13–3,31). Hinweise für eine Bedeutung des erhöhten CRP für das CV-Risiko gibt es jedoch bereits ab Stadium 2 des CNV.

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit chronischem Nierenversagen im Stadium 1–4

Klassische CV-Risikofaktoren	CNV-assoziierte CV-Risikofaktoren
Alter	CNV
Männliches Geschlecht	Albuminurie/Proteinurie
Hypertonie	Hyperhomocysteinämie
Erhöhtes LDL-Cholesterin	Anämie
Niedriges HDL-Cholesterin	Kalzium-Phosphat-Produkt
Diabetes	Hypervolämie
Rauchen	Inflammation (CRP)
Positive Familienanamnese	Malnutrition
Linksventrikelhypertrophie	Zeitdauer des CNV?
CV-Ereignis	
Bewegungsmangel	



Obstruktion
der Nierenarterie

Diagnostisches Screening bei CNV-Stadium 1–4 und hohem CV-Risiko (v. a. KHK)

Periphere (pAVK) und zentrale (cAVK) arterielle Verschlusskrankheit: Auch bei fehlender Claudicatio intermittens bzw. neurologischer Symptomatik ist der Nachweis einer pAVK oder cAVK (arterieller Gefäßstatus + Oszillometrie und Ultraschall der Halsgefäße) sowohl in Bezug auf Prävention als auch durch positive Korrelation mit einer KHK sinnvoll.

KHK: Besteht ein hohes CV-Risiko, ist ein diagnostisches Screening auch ohne Symptomatik sinnvoll, da auch mit einer höheren Rate an asymptomatischer Ischämie zu rechnen ist. Dies ist vor allem wichtig, weil die Sensitivität (ca. 43 %) und Spezifität (ca. 82 %) einer kardiologischen Symptomatik (Angina pectoris) bei diesem Patientenkollektiv ähnlich wie bei Diabetikern sehr gering ist. Zur diagnostischen Evaluation stehen mehrere Methoden mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Verfügung, welche aber zum größten Teil nur im Stadium 5 des CNV oder bei Nierengesunden validiert wurden.

Ruhe-EKG: Ein pathologisches Ruhe-EKG ist mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 62 % ein nur eingeschränkt verwertbarer Marker für eine KHK im Stadium 4 der Niereninsuffizienz. Ein Ruhe-EKG als Basis ist aber bei erhöhtem Risiko sinnvoll (*personal opinion*).

Ergometrie: Aufgrund der Linksventrikelhypertrophie und anderen unspezifischen EKG-Veränderungen sind Stress-EKG Aufzeichnungen schwierig zu interpretieren und haben keinen prädiktiven Wert (im Stadium 5) für die kardiovaskuläre 2-Jahres-Mortalität. Zusätzlich besteht vor allem bei höher eingeschränkter Nierenfunktion eine verminderte Leistungsfähigkeit und eine adäquate Belastung kann mit nicht-pharmakologischen Methoden nur in ca. 23 % erreicht werden, wobei die Sensitivität dieser Methode gering ist (30 %). Über die Wertigkeit der Ergometrie im Stadium 1–3 des CNV liegen nur wenige Daten vor. Bei Diabetikern (> 50 % davon mit Nephropathie) konnten mit Ergometrie oder nuklearmedizinischer Diagnostik asymptotische Patienten mit KHK gut identifiziert werden.

Nuklearmedizinische Untersuchung mit pharmakologischer Belastung: Auch im Bereich der nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden liegen nur wenige Daten im Stadium 1–4 des CNV vor. Erst ab Stadium 5 wird die Stress-induzierte Thalliumsintigraphie mit einer Sensitivität von 80–92 % und einer Spezifität von 33–89 % in 3 Studien beurteilt. Vor allem eine ausgeprägte Linksventrikelhypertrophie und diffuse Koronarveränderungen bei 3-Gefäßerkrankung (typisch beim Niereninsuffizienten) beeinflussen die Aussagekraft der nuklearmedizinischen Diagnostik. ▶

Malnutrition: Im Prä-Dialysestadium (Stadium 4) nimmt auch die Rate an Mangelernährung zu. Dies führt zwar zu einer Senkung der Gesamtcholesterin-Werte, ist aber paradoxerweise mit einem höheren CV-Risiko verbunden. Im Stadium 4 ist auch bereits das Phänomen des „reversal risk factors“ zu beachten, wobei ein niedriges Cholesterin, BMI oder Serum-Kreatinin zu Hochrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen mutieren

Persönlicher Kommentar

Das kardiovaskuläre Risiko des CNV-Patienten im Stadium 1 bis 3 ergibt sich zum größten Teil aus den klassischen Risikofaktoren, welche durch das Bestehen des CNV + Albuminurie/Proteinurie noch erhöht wird. Deshalb sollten Patienten mit CNV, bei denen sich bereits aus der Risikokalkulation mit den klassischen Risikofaktoren ein hohes kardiovaskuläres Risiko ergibt, schnell einer diagnostischen Evaluation zugeführt werden. Da einige CNV-assoziierte Risikofaktoren (Anämie, Störung des Kalziumstoffwechsels etc.) erst ab den Stadien 3 und 4 der chronischen Niereninsuffizienz auftreten, müssen diese erster später mitkalkuliert werden. Jeder einzelne dieser Risikofaktoren zum klassischen Risikoprofil dazu sollte jedoch die kardiovaskuläre Abklärung vorantreiben. Die Schwierigkeit der Interpretation aller klassischen und CNV-assoziierten Risikofaktoren besteht darin, dass die Interaktion innerhalb und zwischen diesen Risikofaktoren derzeit kaum abschätzbar ist (**Abb. 1**; z. B. Linksventrikelhypertrophie – Anämie – Hypertonie – Kalzium-Phosphat-Produkt – Nierenfunktion – Alter – Gefäßcompliance etc.).



Kolorierte Darstellung der Nieren mit Blutgefäßen und Nerven

Stress-Echokardiographie: Da die Echokardiographie in Ruhe nur die LVH als CV-Risikofaktor identifizieren kann, wird unter Belastungsbedingungen (Dobutamin) mit guter Sensitivität und Spezifität nach den Hinweisen für eine KHK gesucht. Bei Patienten, die für eine Nierentransplantation (Stadium 5) evaluiert wurden, konnte mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 86 % eine Koronarstenose > 50 % detektiert werden. Diese Ergebnisse konnten leider von anderen Untersuchern nicht mit der gleichen Sensitivität und Spezifität bestätigt werden. Auch beim diabetischen Patienten ist eine positive Stressechokardiographie mit einer höheren Rate an CV-Ereignissen assoziiert. Diese Untersuchung hat aber in vielen Zentren noch keinen Eingang in die tägliche Routine gefunden.

Koronarangiographie: Die Koronarangiographie stellt derzeit den Goldstandard zur Diagnose einer KHK dar. Aus nephrologischer Sicht wird aufgrund der Nierenvorschädigung ein akutes Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe mit anschließender Dialysepflichtigkeit befürchtet. Im Stadium 1–3 des CNV ist unter entsprechender Vorbereitung (i. v. Flüssigkeitsgabe etc.) eine Kontrastmittelinduzierte Nephropathie ein zwar häufiges (bis zu 30 % je nach Definition der KM-induzierten Nephropathie) jedoch meist reversibles Ereignis. Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickeln

nur etwa 0,44 %, wobei die Wahrscheinlichkeit mit dem Grad der Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, pAVK, KHK mit 3-Gefäß-Erkrankung und Menge des Kontrastmittels ansteigt. Nur wenige Patienten bleiben jedoch permanent dialysepflichtig, haben aber weiterhin ein sehr hohes Mortalitätsrisiko (1-Jahres-Mortalität 30 %). Deshalb wird oft bis zur Dialysepflichtigkeit abgewartet (v. a. für die Transplantations-Evaluation). Auch neuere Untersuchungsmethoden (Electron Beam Computed Tomography) sind nur bei Patienten mit terminalem Nierenversagen untersucht worden.

Persönlicher Kommentar

Aktuell müssen Patienten mit CNV und oft eingeschränkter Leistungsfähigkeit einer pharmakologischen Stressuntersuchung (Nuklearmedizin, Herzecho) zugeführt werden, um eine kontrastmittelfreie Untersuchung zu ermöglichen. Bei oft jedoch erheblich eingeschränkter Sensitivität/Spezifität dieser Untersuchungsmethoden sind diese für ein breites Screening auch aus ökonomischen Gründen nicht geeignet. Lässt sich ein pathologisches Korrelat in diesen Untersuchungen dennoch identifizieren, oder gibt es gute Erklärungen für ein möglicherweise falsch negatives Ergebnis (z. B. starke LVH) und/oder besteht auf Grund des CV-Risikoprofils ein sehr hohes CV-Risiko, sollte unter entsprechender Vorbereitung (Hydrierung, Shuntanlage u. ä.) die Koronarangiographie durchgeführt werden („Herz vor Niere“).

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Obwohl nur ca. 0,1 % der Bevölkerung unter Nierenersatztherapie stehen, hat ein deutlich höherer Anteil eine CNV in den Stadien 1–4. Das hohe CV-Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung sollte eine enge medizinische Kontrolle und Evaluierung der Risikofaktoren zur Folge haben. Zurzeit stehen leider nur wenige Screeningmethoden zur Verfügung und große randomisierte Studien zur Therapie der Risikofaktoren fehlen oder laufen zum Teil noch. Weiters konnte bislang kein kardiovaskulärer Risikoscore für diese Patienten erstellt werden, um die Hochrisikopatienten leichter definieren zu können. Erste Versuche dahingehend wurden rezent erst beim Dialysepatienten versucht.

THE FIRE THAT BURNS WITHIN

Inflammation in ESRD

Prof. Dr.
Peter Stenvinkel

Prof. Dr. Peter Stenvinkel

Department of Renal Medicine K56, Huddinge University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Introduction

The lifespan of end-stage renal disease (ESRD) patients is reduced, and cardiovascular disease (CVD) accounts for a premature death in more than 50 % of dialysis patients from Europe and North America¹. In fact, even subtle kidney dysfunction should be considered a medical condition predisposing to increased cardiovascular risk². Despite recent improvements in dialysis technology the majority of maintenance dialysis patients die within a 5-year period—a survival worse than that of the majority of patients with cancer disease. Moreover, recent multicenter clinical trials, such as ADEMEX³ and HEMO⁴, have failed to show any survival advantage of increased dialysis dosage over and above those applied in current clinical practice. Thus, to improve the poor survival rate in ESRD, we need to identify which uremia-related risk factor(s) best explain why there is such a marked discrepancy between the vascular and chronological age in this patient group.

By extrapolating data from the general population, nephrologists have mostly focused on conventional risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. Indeed, in elderly persons with mild to moderate chronic kidney disease (CKD) traditional risk factors seem to be the major contributor to cardiovascular mortality⁵. On the other hand, whereas the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) data suggests that both traditional and

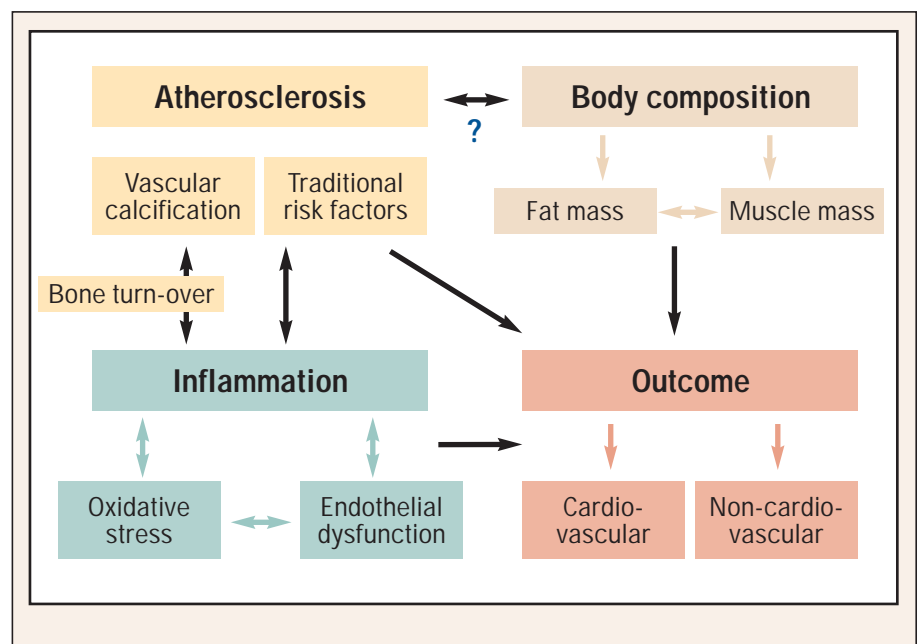


Fig. 1: Risk Factors for Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease

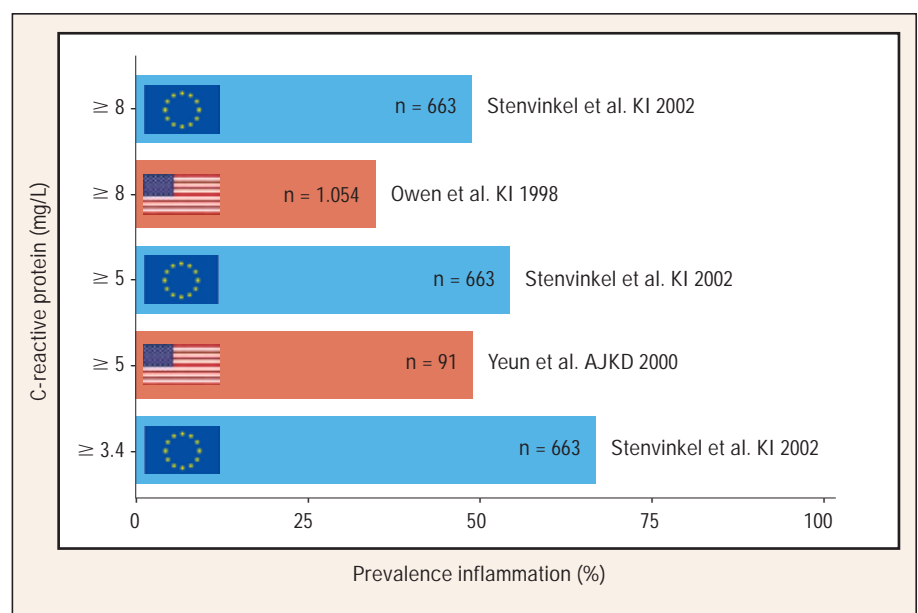


Fig. 2: Elevated CRP is a Common Finding in European and North-American Dialysis Patients

non-traditional risk factors are of relevance in moderate CKD⁶, studies in both hemodialysis (HD)⁷ and peritoneal dialysis (PD)⁸ patients suggest that novel (i.e. non-traditional) risk factors are far more prevalent in this population than in the general population (*Fig. 1*).

However, as novel risk factors and traditional risk factors do not operate in separate rigid compartments, a solid distinction between traditional and novel risk factors may not be easy to perform⁹. Among several novel risk factors such as oxidative stress and hyperhomocysteinemia, persistent inflammation (usually recognized by elevated serum levels of C-reactive protein [CRP]), has attracted much interest. Although the association between CRP and vascular disease has been recognized for several decades¹⁰, the concept of micro-inflammation is at present a hot topic both, in the non-renal and renal literature.

Inflammation is a common feature that predicts outcome in chronic kidney disease

Evidence suggests that persistent inflammation (and oxidative stress) starts early in the process of a failing kidney function⁵. Indeed, several recent studies^{5,11,12,13} have reported that kidney disease is associated with low-grade elevation of CRP even among patients with moderate renal impairment. Primed peripheral polymorphonuclear leucocytes seem to be a key mediator of low-grade inflammation and oxidative stress in mild CKD¹⁴. Since inflammatory and prothrombotic markers predict change in kidney function¹⁵, interventions that reduce inflammation have been suggested to not only confer cardiovascular, but also renal benefits. In ESRD patients elevated median CRP levels have been documented both close to the start of dialysis¹⁶ and in patients receiving dialysis¹⁷. As chronic inflammation is such a common phenomenon in European¹⁸ and North-American¹⁹ CKD populations (*Fig. 2*), its role as an atherosclerotic mediator and prognostic indicator has been the area of much recent interest in nephrology.

Numerous studies have shown that elevated CRP predicts both, all-cause and cardiovascular mortality in CKD²⁰ as well as ESRD patients treated by HD²¹⁻²³ or PD^{17,24,25}. Moreover, persistent rather than occasional, inflammation predicts death in dialysis patients²⁶ and elevated CRP values observed after a HD session are associated with both cardiac hypertrophy²⁷ and a higher mortality risk²⁸. In PD patients an elevated CRP was shown to be an independent predictor of non-fatal myocardial infarction²⁹ and increased incidence of CVD¹⁷. Further support linking inflammation to poor outcome in ESRD comes from two recent large studies of HD patients, showing a direct association between the neutrophil count and mortality^{30,31}. Also other, less commonly used, in-

Table 1: Evaluation of elevated CRP in hemo- or peritoneal dialysis patients at different levels

Level I. National/regional
<ul style="list-style-type: none"> • Cultural habits • Dietary differences, such as the intake of ... <ul style="list-style-type: none"> - soy - fish - fibers - anti-oxidants (berries, fruits, nuts etc.) • Genetic factors (single nucleotide polymorphisms)
Level IIA. Hemodialysis Unit
<ul style="list-style-type: none"> • Bioincompatible membranes • High flux dialysis • Daily dialysis • Unpure dialysate • Type of access (central venous catheter, AV-fistula or graft) • Biofilm
Level IIB. Peritoneal Dialysis Unit
<ul style="list-style-type: none"> • Bioincompatible PD solutions • Peritonitis and/or exit site infection rate • Impurity of PD solutions
Level III. Individual Patient
<ul style="list-style-type: none"> • Intercurrent clinical events, such as ... <ul style="list-style-type: none"> - infections (bacterial infection, chlamydia pneumoniae etc.) - major surgery - malignancy - peripheral vascular disease - silent cardiac ischemia - arthritis - vasculitis - congestive heart failure - periodontal disease • Low residual renal function • Volume overload • Failed kidney transplant • Increased truncal fat mass • Depression

flammatory markers, such as IL-6³²⁻³⁴ and fibrinogen³⁵, have been shown to predict mortality in this population. Actually, Panichi et al. have demonstrated that IL-6 has a stronger predictive value than CRP in a group of HD-patients. Their data are corroborated by own recent findings showing that out of four putative biochemical risk markers (CRP, IL-6, S-albumin and fetuin-A) IL-6 may be the most reliable predictor of CVD and mortality in ESRD³⁶. Further support for a role of inflammation in atherogenesis comes from an evaluation of a large cohort of US dialysis patients, which demonstra- ▶

KOMMENTAR ZU PROF. STENVINKEL

THE „TRIO INFERNAL“

Malnutrition, inflammation and anorexia in uremia



Univ.-Prof. Dr.
Wilfred Druml

Univ.-Prof. Dr. Wilfred Druml

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien

Malnutrition and Survival in CKD

Already many years ago it has been shown that malnutrition is one of the major determinants of survival in patients with CKD. Even more, increasing evidence has accumulated that the higher the BMI the better is the prognosis of patients, a fact which is in contrast to findings in the general population and thus was termed “reverse epidemiology”. A plethora of studies have documented that a broad range of parameters reflecting the nutritional state of the patients, e.g. anthropometric variables, BIA measurements, creatinine height index, cholesterol etc. can predict prognosis.

Malnutrition and Anorexia

Moreover, it is also an old observation that patients with uremia have a reduced spontaneous nutrient intake. There is a quite tight correlation between the progression of renal insufficiency and the extent of anorexia. Thus, patients with CKD and especially also subjects on RDT eat less than they should. There is an obvious intercorrelation between anorexia and malnutrition. If a patient does not eat enough, some day he will end up with malnutrition. However, this is not as simple as commonly assumed and I come back to this.

Uremia: an inflammatory condition

It is largely the credit of Dr. Stenvinkel and his group that a further and potentially the most important element in this scenario has been identified, i.e. inflammation. We had to learn that uremia per se—in a variable manner—has to be regarded as an inflammatory condition. An increasing number of studies have documented that inflammation is a major determinant for progression of CKD, for the evolution of atherosclerosis, and for complications and prognosis. This

inflammation can be identified by persistent elevations of CRP levels or concentrations of other cytokines such as IL-6. Because of this association with atherosclerosis this clinical picture was called the MIA-Syndrome (Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis; actually, I would reword it to MIA–Malnutrition, Inflammation Anorexia). Moreover, it was demonstrated that the reduction in plasma proteins, especially of albumin and cholesterol which previously were attributed to malnutrition, is rather determined by inflammation and not by the nutritional state.

Interaction of three elements

So we have a real “trio infernal”, three elements of the uremic syndrome which are major determinants of prognosis, but how are they interrelated, what do they have to do with each other, is one determining the other, “*what is the hen and what the egg?*”

As already mentioned it is clear that anorexia must result in malnutrition within some time. But it is not the whole story. Especially, the studies of Kalantar-Zadeh have demonstrated that even in the presence of an adequate nutritional state anorexia represents an independent predictor of poor prognosis. Moreover, we will see that also the other two players within this context have a crucial impact on spontaneous nutrient intake.

Malnutrition has to be viewed as the final resultant of reduced nutrient intake and altered/increased metabolic demands. Thus it is not at all exclusively the result of a simple nutrient deficiency. We have learned also that malnutrition per se can increase the proinflammatory state, augments the formation of reactive oxygen species and thus has a profound secondary attributable effect on protein metabolism. Furthermore, malnutrition of a certain extent decreases quality of life, the mood, and appetite, and thus augments an-

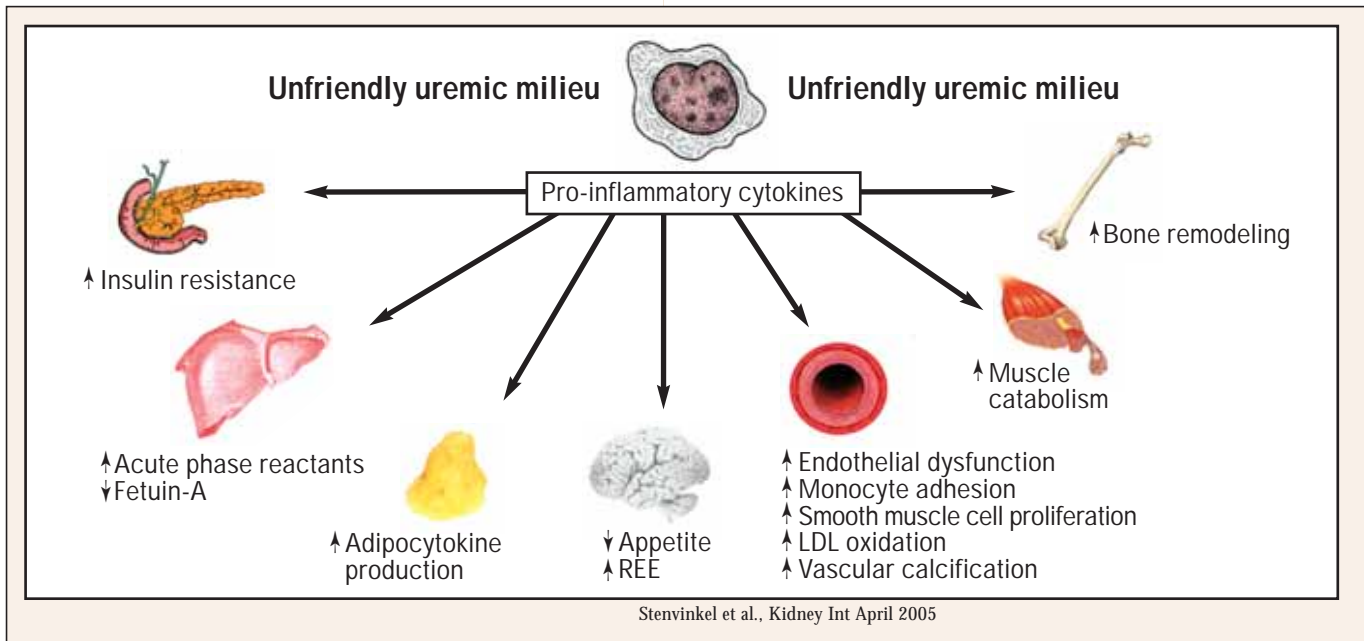


Fig. 3: Response to Pro-inflammatory Cytokines in Uremia

orexia. That means that malnutrition both is the result but also the cause of the syndrome and in a vicious cycle affects the other partners in this play.

We come to the last element in this scenario, inflammation. The most important consequence for this discussion is the fact that inflammation causes muscle wasting, loss of lean body mass, and malnutrition. But inflammation also causes an inhibition of the appetite center in the brain and thus also results in a reduced nutrient intake.

Conclusion

In conclusion we see a very unfortunate association of three factors in patients with CKD or on RDT which fundamentally are connected to morbidity and mortality of the patients. These factors cannot be viewed in an isolated way, there is no “hen or egg”, all three factors are tightly inter-related and serving both as a cause but also a consequence of the other. Lastly, as Stenvinkel already has elaborated inflammation has to be viewed as the most “aggressive” partner in this context.

The therapeutic implications of these findings are far reaching but unfortunately, quite difficult to translate into clinical practice. It is notoriously difficult to improve nutrition in patients with CKD/RDT. Furthermore, measures to limit or suppress inflammation are very limited and of questionable efficacy. Nevertheless, this will present one of the “hot” scientific areas of the coming years. ■

ted that septicaemia was associated with increased cardiovascular death risk³⁷.

Evaluation of elevated CRP

When an elevated CRP should be evaluated in a dialysis patient this could be done at three different levels; 1) a national-regional level, 2) the dialysis Unit level and, finally, 3) the individual patient’s level (*Table 1*).

The reason for evaluating CRP at a national/regional level is the markedly different prevalence of elevated CRP comparing dialysis patients of Caucasian and Asian origin.

As there are inflammatory signals associated with the dialysis procedure the second level to evaluate elevated CRP levels should be the dialysis unit level. By calculating and plotting yearly distribution curves of CRP in the HD-unit much important information can be gained, especially if national/regional CRP-distribution curves are available for comparison. The last and obviously most important level to evaluate an elevated CRP is the individual patient’s level. Not surprisingly, intercurrent clinical events may be the most important factor predicting CRP alterations in dialysis patients³⁸. Although there are multiple, dialysis-related and non-dialysis related factors that may cause an inflammatory response in dialysis patients, it should be emphasized that a large proportion of dialysis patients have normal, or even low, CRP levels. ▶

Conclusion

In summary, elevated circulating concentrations of CRP are a common phenomenon in ESRD patients (**Fig 3**). Data in the literature suggest that the prevalence and magnitude of inflammation increases as renal function declines. However, as not all ESRD patients have activated acute phase response this suggests that genetic factors play an important role in the propensity of inflammation in this patient group. Elevated CRP in dialysis patients should be evaluated at three different levels; a national/regional level, a dialysis Unit level and the individual patient level.

Although the clinical usefulness of regular CRP monitoring has not yet been fully validated careful search for infectious processes, correction of volume status as well as the use of biocompatible dialysis membranes and ultrapure water are to be recommended. ■

References

- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 [Suppl 5]:S112-S119.
- Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1048-56.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307-20.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;347:2010-9.
- Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-45.
- Muntner PHJ, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-538.
- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:353-362.
- Zoccali C, Enia G, Tripepi G, Panuccio V, Mallamaci F. Clinical epidemiology of major non-traditional risk factors in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25 (Suppl 3):S84-7.
- Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, Cheung AK. Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: Results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2005;46:577-86.
- Pepys MB. CRP or not CRP? That is the question. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1091-1094.
- Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:244-53.
- Sarnak MJ, Poindexter A, Wang SR, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 2002;62:2208-15.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan GC, Investigators CaRECT. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:237-45.
- Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, Mazor R, Chezari J, Shapiro G, et al. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2431-8.
- Fried L, Solomon C, Shlipak M, Seliger S, Stehman-Breen C, Bleyer AJ, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3184-91.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(5):1899-911.
- Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin J-M. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1417-1422.
- Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: Does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002;62:1791-1798.
- Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:44-52.
- Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:766-72.
- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):469-476.
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-658.
- Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1999;14:1956-1960.
- Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, et al. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1998;13:387-394.
- Wang A, Woo J, Wai Kei C, Wang M, Man, Sei M, Lui S-F, et al. Is a single time-point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1871-1879.
- Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic influence of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian hemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:2803-2809.
- Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Yu SE, Kim SY, et al. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1230-9.
- Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FD, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in CRP level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2916-22.
- Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Hawley CM, Campbell SB, et al. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:814-821.
- Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002;62:2238-2245.
- Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF, et al. White blood cells as a novel predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18:1167-73.
- Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Seur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-114.
- Pecoits-Filho R, Barany B, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 and its receptor is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17:1684-1688.
- Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1154-60.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, et al. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med* 2003;254:132-9.
- Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin-6 and fetuin-A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease and mortality in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005;In Press.
- Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ. Septicemia in the United States dialysis population 1991-1999. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1038-1045.
- van Tellingen A, Grooteman MPC, Schoorl M, Bartels PCM, Schoorl M, van der Ploeg T, et al. Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:632-8.

OXIDATIVE STRESS

The Elephant in Uremia



Prof. Dr.
Raymond M. Hakim

Prof. Dr. Raymond M. Hakim

Chief Medical Officer, Renal Care Group, Nashville, USA

Introduction

Cardiovascular disease is the single largest cause of mortality in the general population, and as such it is not surprising that it is also the leading cause of mortality in chronic dialysis patients, accounting for about 50 % of “all-cause” mortality (*Fig. 1*). What is surprising and different from the general population is the magnitude of cardiovascular complications and the near equivalence of cardiac mortality across age groups in uremic patients. Thus, cardiac mortality for dialysis patients aged 45 years or younger is more than 100-fold greater than in the general population. Even in the elderly, cardiovascular mortality is at least fivefold higher in the end stage renal disease (ESRD) population than in the general population. Data are now emerging that strongly suggest that cardiovascular complications accelerate as renal function is progressively lost, and that a high percentage of incident dialysis patients already have a substantial burden of cardiovascular disease as they start their lives on dialysis. In the past decade, numerous epidemiologic studies have attempted to determine the causative or associated factors that contribute to the high cardiovascular mortality in ESRD patients. While the prevalence of some risk factors commonly associated with cardiovascular disease, such as diabetes or left ventricular hypertrophy is higher in dialysis patients than the general population, such studies have also pointed out that other traditional risk factors for cardiovascular mortality in the general population such as hypertension and hypercholesterolemia do not discriminate well in dialysis patients. More important than these traditional risk factors are newer “non-traditional” risk factors that are seemingly difficult to reconcile.

At the risk of oversimplifying these epidemiologic observations, we summarize them as a starting point for a discus-

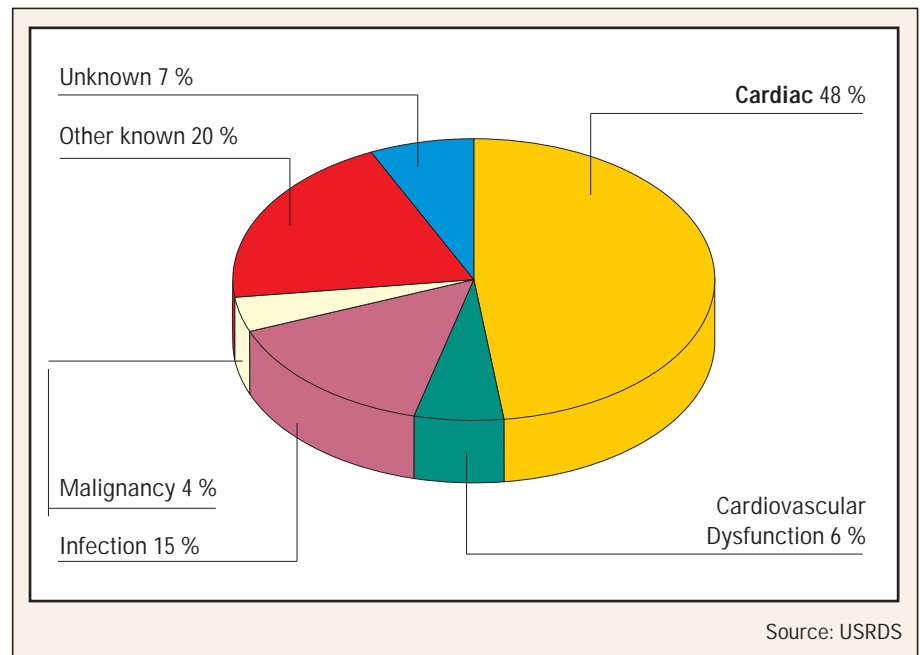


Fig. 1: Cause of Death in Advanced Uremia

sion that attempts to link these seemingly divergent observations to a common and potentially unifying pathophysiological basis for understanding.

1. The major causes of mortality in ESRD are cardiovascular (50 %) and infectious (25 %) diseases.
2. Inflammation, documented by elevated C-reactive protein (CRP) concentrations as a measure of acute phase response, is associated with increased risk of cardiovascular mortality.
3. ESRD patients with evidence of protein-calorie malnutrition, documented by lower concentrations of albumin and prealbumin, have a higher relative risk of mortality that increases with the extent of hypoalbuminemia.
4. Inflammation and malnutrition are interrelated, but each contributes independently to mortality risk. ▶

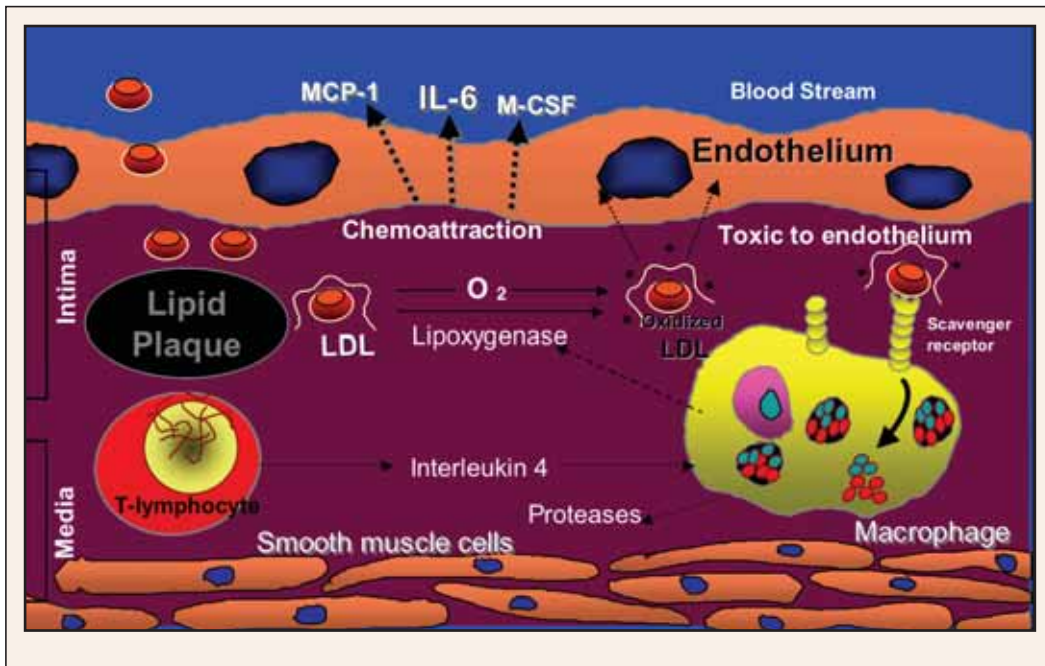


Fig. 2: Inflammation and Atherosclerosis

- Aspects of renal replacement therapy that contribute to inflammation, such as the prolonged use of catheters for vascular access or the use of bioincompatible membranes, are also associated with increased cardiovascular and infectious mortality risk.
- Hyperhomocysteinemia is highly prevalent in uremia and may be associated with cardiovascular toxicity.

How can these seemingly divergent cross-sectional observations be explained? The hypothesis we wish to advance is that in uremia, the balance between oxidative stress, a hallmark of most metabolic processes, is inadequately balanced by the level of antioxidants. This imbalance results in an oxidative burden in chronic kidney disease. This oxidative burden, leading to increased oxidation of proteins, lipids and carbohydrates, increases as renal disease progresses and is extensive by the time ESRD develops. The result is an accelerated development of atherogenesis.

The mechanism of increased oxidative stress

Steinberg and colleagues advanced the hypothesis that the atherogenicity of low-density lipoproteins (LDL) was greatly increased by oxidative modification. Oxidative processes predominantly occur in the mitochondria and the mitochondrial cytochrome oxidase enzyme is responsible for 90 % of the oxygen humans metabolize. A small fraction (1–2 %) of this reaction does proceed via an intermediate step that results in the formation of free ra-

radicals. In response to this problem, mammalian systems have evolved numerous intracellular antioxidant systems including enzyme systems, water soluble, and fat-soluble free radical scavengers that can avidly react with and eliminate these intermediate reactive oxygen species before they inflict oxidative damage to vital cellular components and function.

While mitochondria are the predominant source of “accidental” oxidative stress, phagocytes “deliberately” utilize high levels of oxygen for host defense against pathogens. Activa-

tion of phagocytes results in a host of oxidative stress markers which participate in oxidation of proteins, lipids, and carbohydrates and hence the accelerated development of atherosclerosis (Fig. 2).

Role of malnutrition and hypoalbuminemia

Oxidative injury generally takes place only when local oxidant production exceeds antioxidant defenses, and many factors contribute to its development (Fig. 3). While the intracellular milieu is maintained in a highly reduced state, and cells have evolved complex enzymatic defense against oxidant injury, in contrast, extracellular fluids generally contain much lower concentrations of similar antioxidants. In plasma, the most important antioxidant is provided by thiol groups, which are largely located on the albumin molecule and act as scavengers of hypochlorous acid and other oxidants. While ascorbate is also an important extracellular antioxidant, albumin, via its thiol groups, provides quantitatively almost tenfold greater antioxidant protection.

These observations provide the framework for a pathophysiologic link between the clinical observations in cross-sectional studies that hypoalbuminemia correlates with cardiovascular mortality in ESRD patients. According to this hypothesis, patients with malnutrition and low plasma albumin concentration will have a significantly diminished plasma antioxidant capacity due to the diminished availability of thiol groups. The oxidative stress hypothesis of vascular injury also suggests that the combination of increased inflammation (as manife-

sted by elevated CRP) and hypoalbuminemia will have a synergistic effect on the risk for cardiovascular toxicity, since inflammation would result in increased production of oxidants by leukocytes, whereas hypoalbuminemia results in reduced scavenging capacity for these oxidants. When hypoalbuminemia occurs due to diminished nutritional intake, either because of illness or anorexia, the burden of oxidative injury may be increased by diminished intake of exogenous antioxidants such as ascorbate and tocopherol. Ascorbate in particular is dialyzed through most high-flux dialysis membranes, and its concentration in dialysis patients is significantly lower.

Potential therapeutic approaches

The emerging evidence linking uremia to an increase in oxidative stress and cardiovascular injury will of necessity lead to new therapeutic approaches designed to ameliorate the devastating consequences of vascular disease in this patient population. Logical candidates for therapy include free radical chain-breaking antioxidants such as vitamin C and vitamin E. Caution must be exercised, however, in considering the administration of large doses of vitamin C, as vitamin C can function as both an antioxidant and prooxidant, may have procarcinogenic properties and may result in oxalate accumulation. The administration of alpha tocopherol (vitamin E) is a much more promising strategy to alleviate oxidative complications in uremic patients. Studies to date have reported conflicting results as to whether vitamin E levels are low, normal, or even high in uremic patients compared to healthy subjects. However, the administration of alpha tocopherol to uremic patients almost universally has been associated with improvements in biochemical measures of oxidant stress and interestingly has

frequently been associated with improvements in the anemia of chronic renal disease, likely as a result of decreased oxidant-mediated erythrocyte destruction.

Recently, the results of an important study (Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in End Stage Renal Disease – SPACE) became available, in which 196 patients on chronic hemodialysis therapy were randomized to receive either placebo or 800 IU of alpha-tocopherol daily, with a median follow-up of 519 days. This study demonstrated a substantial reduction in myocardial infarction and other cardiovascular events in the vitamin E-treated group compared to patients receiving placebo. However, despite the marked improvement in cardiovascular morbidity, there was no difference in overall survival between the two treatment groups, suggesting the need to investigate additional strategies to improve overall survival.

Conclusion

These concepts provide a framework to recognize the components of the “elephant in uremia”, which are the mechanisms that may explain the high cardiovascular mortality in ESRD patients. ■

Recommended readings

- ¹ Himmelfarb J, et al: The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*, Vol 62 (2002), pp 1524-1538.
- ² Steinberg D, et al: Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320: 915-924, 1989.
- ³ Brown DW, et al: White blood cell count: An independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 54: 316-322, 2001.
- ⁴ Stenvinkel P, et al: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 1899-1911, 1999.
- ⁵ Boza M, et al: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 356:1213-1218, 2000.

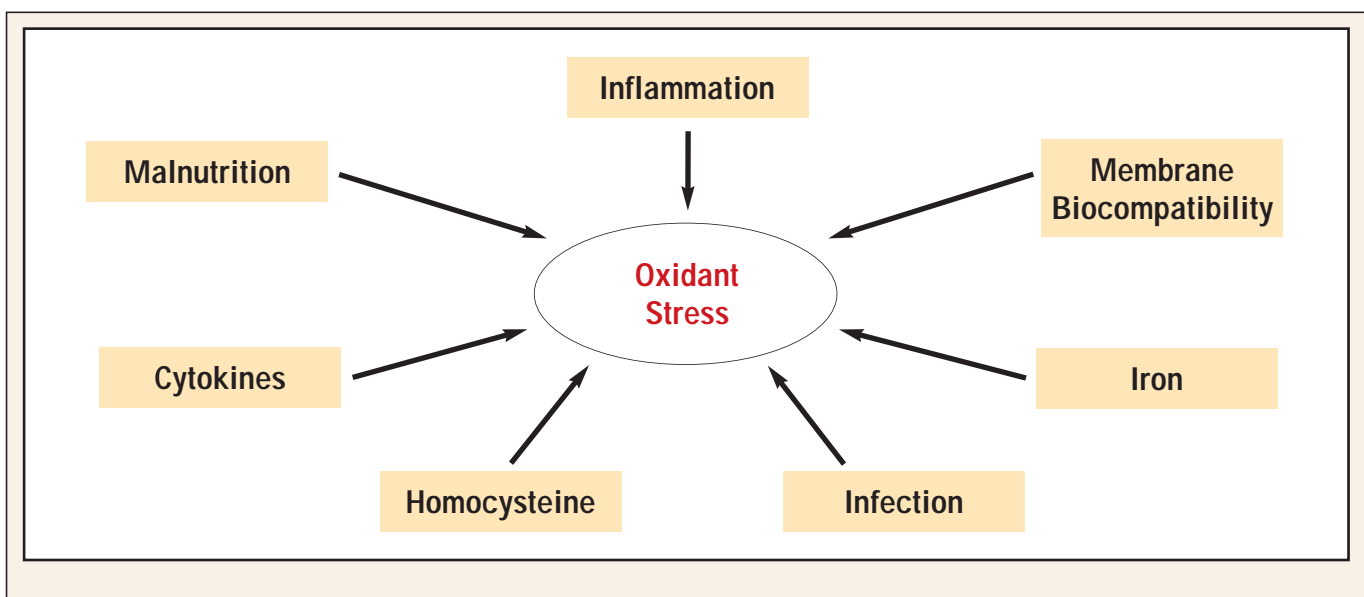


Fig. 3: Factors Contributing to Oxidative Injury

KOMMENTAR ZU PROF. HAKIM

EINE PROVOKATIVE REPLIK AUF DIE VERMEINTLICHE BEDEUTUNG DER SAUERSTOFFRADIKALE VON EINEM „RADIKALEN“-ANHÄNGER

Oxidativer Stress – na und?

ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander R. Rosenkranz

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

Im Lichte der Bedeutung der nicht-traditionellen, renalen Risikofaktoren stellt Hakim die Hypothese auf, dass es im Rahmen der Urämie und insbesondere unter Dialysetherapie zu einer Imbalance zwischen oxidativem Stress und antioxidativer Kapazität des Organismus kommt. Dies ist vom wissenschaftlichen Standpunkt aus faszinierend und kausal nachvollziehbar, steht allerdings in der klinischen Praxis derzeit ohne sicheren Beweis da.

Es ist unbestritten, dass die eklatante Erhöhung der Mortalität in der Gruppe der Nieren- und insbesondere Dialysepatienten nicht alleine auf traditionelle Risikofaktoren zurückzuführen ist. Vor diesem Hintergrund wurde bisher das MIA-Syndrom (Malnutrition, Inflammation und Atherosklerose) als eine der auslösenden Ursachen angesehen. Ebenso wurde immer wieder das Thema der Biokompatibilität von Dialysmembranen mit der resultierenden Entzündungsreaktion aufgewärmt. Hakim, eine Kapazität auf seinem Gebiet, präsentierte als einer der ersten Daten zur Komplementaktivierung und in weiterer Folge Sauerstoffradikale-Produktion in Zusammenhang mit der Verwendung von Zellulose-hältigen Membranen wie Cuprophan. Legionen von forschenden Medizinern, da ist der Autor dieser Zeilen durchaus inkludiert, konnten durch Beschäftigung mit diesem Thema wissenschaftlich profitieren (und sich profilieren/habilitieren). Doch wurde seine Bedeutung nicht zu hoch eingeschätzt?

Biokompatibilität

Aktivierung von neutrophilen Granulozyten (40–75 % der Leukozyten) durch zellulosehaltige Membranen wie Cuprophan (CU) führt zu dramatischen Veränderungen dieser Zellen: Produktion von Sauerstoffradikalen, Aktivierung der Zellen mit Veränderungen an ihren Rezeptoren, die zur Folge haben, dass diese Zellen aus der Blutzirkulation ausscharen (allerdings bei weniger als 10 % der Patienten, „first-



ao. Univ.-Prof. Dr.
Alexander R. Rosenkranz

use-syndrome“), Freisetzung von Enzymen, Komplementaktivierung und verfrühter Zelltod (Apoptose); Daten, die sowohl von Himmelfarb/Hakim als auch Rosenkranz und anderen publiziert wurden.

Es existieren randomisierte Studien, die einen Vorteil von biokompatiblen Membranen gegenüber bioinkompatiblen gezeigt hatten, allerdings mindestens genauso viele, die keinen Unterschied feststellen konnten. Die letzte große Studie auf diesem Gebiet war die HEMO-Study, bei der zwar hinsichtlich der Sauerstoffradikale-Produktion der Granulozyten Unterschiede in unterschiedlichen Membrantypen beobachtet wurden, aber auf das klinische Outcome (Studiendesign?), wie wir nun wissen, hatte dies keinen entscheidenden Einfluss (Rao et al., *Kidney Int* 2004). In manchen Regionen spielten sich in dieser Sache wahre Glaubenskriege ab (Europa/Deutschland), jedoch in Cochrane-Analysen konnte kein signifikanter Nachteil für bioinkompatible Membranen gefunden werden (MacLeod et al., *Cochrane Database* 2005).

Im Grunde stellt sich diese Frage auch nicht mehr, da in Europa und Österreich fast ausschließlich biokompatible synthetische Membranen verwendet werden, bei denen diese Art der Zellaktivierung, wie oben beschrieben, nicht nachgewiesen werden kann. Trotz neuester biokompatibler Technologie konnte aber bisher die Mortalität nicht befriedigend beeinflusst werden. Und letztendlich zeigen neue Trends in der Dialyse (täglich und kurz) in die Richtung, dass häufige Dialyse sogar die Entzündungsmarker reduziert (Ayus et al., *JASN* 2005). Allerdings muss diese Therapieform erst durch große randomisierte Studien untermauert werden, da dadurch enorme Belastungen auf unser Gesundheitssystem zukommen würden. ▶

Antioxidantien

Eine weitere, auf den ersten Blick sinnhafte Intervention wäre die Verwendung von Antioxidantien bei Dialysepatienten. Nach Hakim'scher Hypothese kommt es durch Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen oxidativem Stress und antioxidativer Kapazität beim Nierenpatienten zur fehlenden Abpufferung der normalerweise schon beim Gesunden produzierten Sauerstoffradikale. Eine Substanz, von der wir von Kindesbeinen an wissen, dass sie für uns „gesund“ wäre, stellt Vitamin C dar, ein bekanntes Antioxidans. Vitamin C wird von Dialysepatienten aufgrund der Diätvorschriften zu wenig mit der Nahrung zugeführt, zusätzlich ist es ein wasserlösliches Vitamin, welches durch die Therapie entfernt wird (Deicher et al., J Am Soc Nephrol 2005). Somit liegt es auf der Hand, dass dies leicht durch Zufuhr ausgeglichen werden könnte. Eine rezente Arbeit aus Frankreich zeigt uns allerdings, dass die Zufuhr von Vitamin C bei Dialysepatienten keinen der Parameter für oxidativen Stress oder Entzündung beeinflussen konnte (Fumeron, Nephrol Dial Transplant 2005). Umgekehrt Acetylcystein, ebenfalls als Antioxidans bekannt und in der Prävention vom Kontrastmittel-induziertem Nierenversagen umstritten (Metaanalysen können keinen sicheren Effekt nachweisen, nur einzelne Studien; letzte Metaanalyse: Zagher et al., Am Heart J 2006), zeigte bei Dialysepatienten über 2 Jahre gegeben einen positiven Effekt auf die Myokardinfarkt- und Schlaganfallrate (Tepel et al., Circulation, 2003). Im Labor kann dieser antioxidative Effekt bei Granulozyten nicht nachgewiesen werden (eigene, unpublizierte Daten). Auch hier wiederum sieht man die Schwierigkeit, sowohl aus Laborergebnissen als auch aus klinischen Daten kausale Zusammenhänge abzuleiten.

Hypalbuminämie

Der schwierigste Teil in der Replik auf die von Hakim vorgestellte Hypothese bezieht sich auf die Tatsache, dass der bedeutendste Anteil der antioxidativen Kapazität über Thiolgruppen, welche vor allem auf dem Albuminmolekül lokalisiert sind, vermittelt wird. Obwohl Vitamin C eine bedeutende extrazelluläre antioxidative Quelle darstellt, ist durch die „Allgegenwart“ von Albumin eine bis zu 10-fach höhere Quantität hinsichtlich des antioxidativen Schutzes gegeben. Dies – obwohl die Kausalität bisher nicht direkt gezeigt werden konnte – spiegelt sich in rezenten Daten aus Israel wider (Sela et al., J Am Soc Nephrol 2005). Es konnte hier der Zusammenhang zwischen der Abnahme der GFR und dem Rückgang der Albuminkonzentration in einer kleinen Anzahl von Patienten (n = 90) mit fortschreitender Niereninsuffizienz gezeigt werden. Es fand sich jedoch keine Korrelation zwischen Sauerstoffradikale-Produktion von

neutrophilen Granulozyten sowie den Entzündungsmarkern CRP und Interleukin 6, aber zwischen Albumin und oxidativem Stress. Hypalbuminämie ist unbestritten ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität des Dialysepatienten (beschrieben bereits durch Owen, NEJM 1993), auch unabhängig vom Entzündungszustand (Pupim et al., J Am Soc Nephrol 2004). Der umgekehrte Schluss, dass eine Verbesserung der Hypalbuminämie zu einer Verbesserung der antioxidativen Kapazität und damit zur einer Reduktion der Mortalität auf lange Sicht führt, konnte in der rezente als Abstract auf der ASN in Philadelphia präsentierten „French intradialytic nutrition evaluation study (FineS)“ nicht nachvollzogen werden. Trotz der Verbesserung des Albuminspiegels unter der intradialytischen Ernährung kam es zu keiner Reduktion der Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe über einen allerdings kurzen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren. Auch Daten aus der HEMO Study (Kaysen et al., Kidney Int 2004) ziehen den Schluss, dass der Abfall des Albumins mit einer verminderten Albuminsynthese einhergeht und die Entzündung den Auslöser darstellt. Inwieweit neue Akutphase-Marker wie Fetuin A und dessen Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität wesentlich stärkere Einflussfaktoren als Sauerstoffradikale hinsichtlich der hohen Mortalität in dieser Patientengruppe darstellen oder ob es hier auch einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Spielern gibt, bleibt vorerst noch Gegenstand von weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Konzept des oxidativen Stresses bei Dialysepatienten als Ursache der hohen Mortalität auf Laboruntersuchungen aufbaut, deren Implikation in vivo noch nicht klar belegt werden kann. Eine Assoziation zwischen Hypalbuminämie, Inflammation, oxidativem Stress und erhöhter Mortalität ist hier genauso zu finden wie für Fetuin A, für das ebenfalls eine Korrelation mit kardiovaskulärer Mortalität besteht. Insbesondere Studien mit antioxidativer Intervention (z. B. Vitamin C) konnten bis heute noch nicht die Hypothese belegen, dass Sauerstoffradikale der entscheidende Auslöser in der Beschleunigung der Atherosklerose bei Nierenpatienten sind. Malnutrition, Inflammation, Erhöhung oder Reduktion der Akutphase-Proteine wie Albumin, CRP, Interleukin 6 oder Fetuin A passen ebenso in das Bild der Pathogenese der kardiovaskulären Mortalität wie die komplexen Folgen des sekundären Hyperparathyreoidismus. Mit großer Sicherheit kann man festhalten, dass die Biokompatibilität bei europäischen Dialysepatienten heutzutage keine Rolle in der Progredienz der Erkrankung beim Dialysepatienten spielt, im Gegenteil, die Datenlage wird dichter, die uns beweist, dass häufigere und intensivere Dialyse trotz mehr Kontakt mit Fremdmaterial (Dialysemembran) Überlebensvorteile für unsere Dialysepatienten bringt. ■

Differential Therapy of Secondary Hyperparathyroidism

Prof. Dr. Tilman Drüeke

Necker Hospital, Paris, France

Introduction

Chronic renal failure is associated with disturbances of calcium and phosphate metabolism. They occur early in the course of chronic kidney disease (CKD) and generally worsen with its progression. The three major factors (*Fig. 1*) involved are low plasma calcitriol, hypocalcemia and hyperphosphatemia. An additional factor has come into play recently, namely fibroblast growth factor-23. Its precise role is still uncertain. These disturbances lead to a progressive increase in plasma intact parathyroid hormone (iPTH), parathyroid gland hyperplasia and osteitis fibrosa.



Prof. Dr.
Tilman Drüeke

Treatment goals

Early treatment and prevention of secondary hyperparathyroidism remains a prominent goal. Studies have shown that elevated serum concentrations of calcium, phosphorus and/or iPTH are associated with negative patient outcome in terms of vertebral fractures, congestive heart failure, myocardial infarction, vascular access thrombosis and an increase in the relative risk of amputation, vascular calcification, hospitalization, and mortality.

The multifactorial approach

From a practical point of view (*see Fig. 2*), CKD patients should ingest enough calcium early on, although daily amounts in excess of 2.5 g elemental calcium must be avoided. In presence of low plasma Ca and phosphorus, active vitamin D derivatives should be administered. Hyperphosphatemia can be treated by dietary protein restriction, oral phosphate binders and/or improved dialysis efficiency in patients with end-stage renal disease. Calcium-containing phosphate binders generally cannot be administered together with active vita-

min D derivatives because of the increased risk of developing hypercalcemia, adynamic bone disease and soft tissue calcification. Because of the observed association between the dose of calcium-containing phosphate binders and vascular calcification they should no more be used in large doses, even in the absence of concomitant vitamin D therapy.

Vitamin D therapy

There is no proven difference in the efficacy of intermittent versus daily therapy with active vitamin D compounds. The place of novel, so called “non-hypercalcemic” vitamin D analogs remains to be seen. Their claimed superiority over the classic compounds calcitriol and alfacalcidol in terms of hypercalcemia and hyperphosphatemia has not been proven in patients with CKD stage 4–5. Whether they give a survival advantage, as suggested from retrospective studies in large CKD patient cohorts¹, remains to be confirmed in prospective randomized trials².

Newer treatment options

Promising new treatment options are the calcium-free, aluminum-free phosphate binders and the calcimimetics. The administration of sevelamer has been shown in a prospective ▶

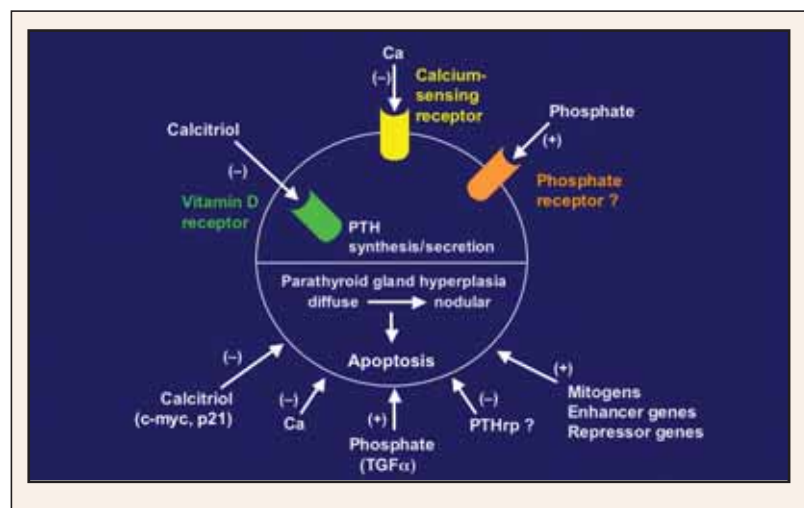


Fig. 1: Pathogenesis of 2° Hyperparathyroidism

randomized trial in hemodialysis patients to reduce the progression of aortic and coronary artery calcification, as compared to calcium-containing phosphate binders³. Using the apoE gene knockout mouse model, we found that sevelamer treatment not only led to a decrease in the progression of both intima and media calcification of the aorta, but also to a reduction in the progression of atherosclerosis. Whether sevelamer decreases mortality in CKD patients is at present a matter of hot debate.

Lanthanum carbonate is another possible option in the treatment of hyperphosphatemia. Its efficacy is comparable to that of calcium-containing phosphate binders. A potential problem is that this drug is absorbed from the intestinal lumen and accumulates in various tissues including the liver, bone, skeletal and cardiac muscle, kidney and brain. Although in long-term studies done in dialysis patients no evidence for toxic effects was observed, including the absence of histomorphometric changes in bone, we found a decrease in liver weight in lanthanum-treated uremic rats, as compared to placebo-treated uremic rats⁵. Since our study lasted for one month only and we did not examine hepatic structure and function, further studies are needed to confirm this observation and to see whether it has relevance for the human condition.

The calcimimetic cinacalcet has been shown in several placebo-controlled, double-blind, short-term and long-term studies to reduce both, plasma PTH and Ca x P product in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism, although they were already receiving optimal treatment with phosphate binders and active vitamin D sterols. Cinacalcet-treated subjects were more likely to achieve a mean iPTH \leq 300 pg/mL (31.8 pmol/L) than were control subjects on traditional therapy (roughly 60 % vs. 10 % of patients;⁶). Cinacalcet-treated subjects also were more likely to achieve concentrations of serum calcium and phosphorus within the range recommended by recent K/DOQI guidelines than were control subjects. Finally, cinacalcet also improved achievement of Ca x P product $<$ 55 mg²/dL² (4.44 mmol²/L²) and concurrent achievement of Ca x P $<$ 55 mg²/dL² (4.44 mmol²/L²) and iPTH \leq 300 pg/mL (31.8 pmol/L). Preliminary findings also showed that cinacalcet decreased the need for parathyroidectomy and the incidence of fractures, as compared to optimal traditional therapy⁷. Future will tell whether

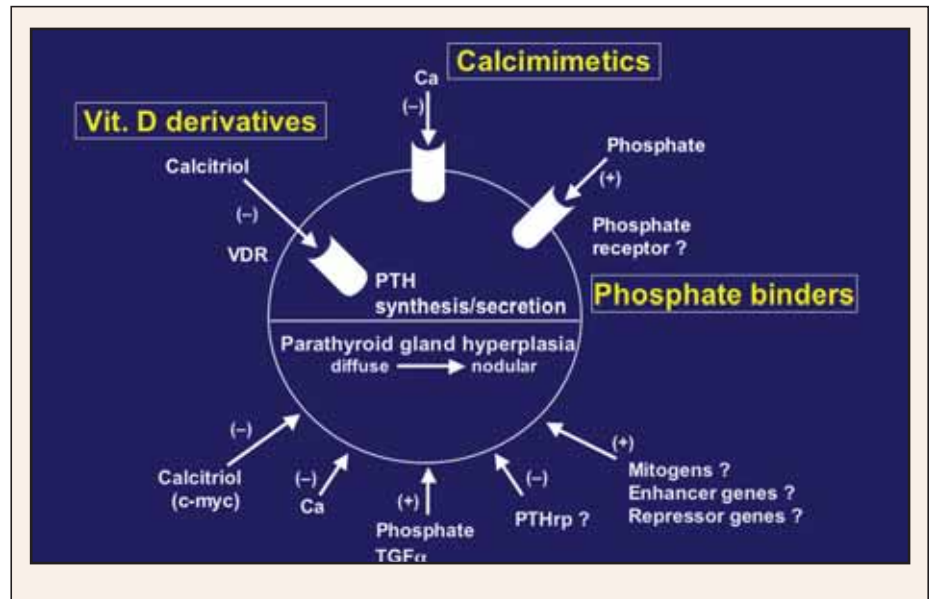


Fig. 2: Treatment Options of 2° Hyperparathyroidism

cinacalcet shall mainly be an add-on drug or can also be a first choice treatment, in CKD stage 3-4 as well as in CKD stage 5 patients.

Conclusion

It has become clear in recent years that the therapeutic window for the control of the disturbances of bone and mineral metabolism associated with CKD is relatively narrow. It actually proves extremely difficult to reach K/DOQI guideline targets for plasma calcium, phosphorus and PTH, all three together. Starting treatment early during the progression of CKD probably is the best answer to this dilemma, combining the optimal use of established and novel medications with adequate dietary advice and – if indicated – an efficacious dialysis technique. The above mentioned new therapeutic approaches should allow us to avoid more often than in the past the induction of parathyroid oversuppression, adynamic bone disease and vascular calcification in CKD patients. ■

References

- Teng M et al., Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349:446-456, 2003
- Drueke TB, McCarron DA: Paricalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 349:496-499, 2003
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:245-252., 2002
- Phan O et al., Sevelamer prevents uremia-enhanced atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 112:2875-2882, 2005
- Lacour B et al., Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 67:1062-1069, 2005
- Block GA et al., Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350:1516-1525, 2004
- Cunningham J et al., Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 68:1793-1800, 2005

KOMMENTAR ZU PROF. DRÜEKE

K/DOQI-Latte mit
neuen Substanzen in Griffweite

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Kovarik

Vorstand der 6. Medizinischen Abteilung mit Nephrologie und Dialyse, Wilhelminenspital der Stadt Wien

Die Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten unter chronischer Hämodialysebehandlung besteht aus adäquater Kalziumsupplementation, der Wahl der optimalen Dialysatkalziumkonzentration, diätetischer Phosphatrestriction, einer oralen Phosphatbindertherapie, der Gabe aktiver Vitamin-D-Analoga sowie in Einzelfällen der rechtzeitigen Indikationsstellung für eine chirurgische Reduktion der Epithelkörperchenmasse. Dem Problemkreis des sekundären Hyperparathyreoidismus wurde in den letzten Jahren wieder zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt, da nicht nur eine Reduktion der Parathormonkonzentration erzielt werden soll, sondern auch die Entwicklung einer adynamen Knochenerkrankung bzw. eine positive Kalziumbilanz mit Überschreiten des Kalzium-Phosphat-Löslichkeitsproduktes und vermehrter Atherogenese vermieden werden müssen.

Das therapeutische Repertoire in der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus wurde in den letzten Jahren durch die Einführung nicht-kalziumhaltiger Phos-

Prim. Univ.-Prof. Dr.
Josef Kovarik

phatbinder wie Lanthanum-Carbonat (Fosrenol®) und Sevelamer (Renagel®) sowie durch die Einführung eines Kalziummimetikums (Mimpara®) und eines Vitamin-D-Analogons der 3. Generation (Paracalcitol = Zemplar®) erweitert. Mit diesen neuen Substanzen ist eine subtilere Differenzialtherapie des sekundären Hyperparathyreoidismus möglich geworden, wobei für alle 3 Substanzklassen auch pleiotrope Effekte diskutiert werden, welche zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität der

Dialysepopulation führen.

Es ist somit zu hoffen, dass es unter Verwendung der neuen Substanzen in den nächsten Jahren leichter möglich sein wird, die K/DOQI-Richtlinien für die Zielbereiche von Parathormon, Kalzium, Phosphor und das Kalzium-Phosphat-Produkt zu erreichen. ■

IMPRESSUM

Verlag: MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Chefredakteur:** Univ.-Doz. Dr. Friedrich Prischl, 3. Interne Abteilung, Schwerpunkt Nephrologie und Dialyse, Klinikum Kreuzschwester Wels GmbH. **Anzeigen/Organisation:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Alser Straße 21/8, 1080 Wien, Tel.: 01/407 31 11. **Projektleitung:** Friederike Maierhofer. **Produktion:** Alexandra Kogler. **Redaktion:** Susanne Hinger, Peter Lex. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Lektorat:** Peter Lex. **Druck:** Bauer Druck, Wien. **Druckauflage:** 5.500 Halbjahresschnitt 2005, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **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.



OFFENLEGUNG gemäß § 25 Mediengesetz:

Verlag: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Alser Straße 21/8, 1080 Wien. **Geschäftsführer:** Mag. Wolfgang Maierhofer. **Inhaber:** 100 % Wolfgang Maierhofer Privatstiftung. **Gegenstand des Unternehmens:** Herstellung und Vertrieb von Medien aller Art. **Medieninhaber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie. **Herausgeber:** Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Redaktion:** Alser Straße 21/8, 1080 Wien. **Hersteller:** Bauer Druck, Wien



P. Stenvinkel



W. Hörl, R. Kramar und T. Drüeke

10 Jahre Nephrologisches Seminar in

Mit dem Seminar „Langzeitprobleme an der Dialyse sowie Qualitätssicherung und -verbesserung in der klinischen Nephrologie und Transplantationsnachsorge“, das am 13. und 14. Jänner 2006 in Wels stattfand, feierte die erfolgreiche nephrologische Seminarreihe bereits ihr 10-jähriges Bestehen.

Das erste Nephrologische Seminar in Wels fand am 20. April 1996 statt. Thema waren damals wie heuer bei der Jubiläumsveranstaltung 10 Jahre später „Spätkomplikationen bei chronischer Hämodialyse oder How to dialyze the non-transplantables?“.

Dass sich aus dem erfolgreichen ersten Seminar 1996 eine der bestbesuchten Veranstaltungsreihen entwickeln würde, war damals weder absehbar noch geplant: „Das Seminar 1996 war als einzelne Veranstaltung gedacht, um das 10-jährige Bestehen der III. Internen Abteilung/Nephrologie im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern vom Hl. Kreuz in Wels würdig zu begehen“, resümiert der Organisator, Univ.-Doz. Dr. Friedrich Prischl.

Konzept zum Erfolgsgeheimnis

Offenbar kamen Art und Ort sowie die Rahmenbedingungen bei den Teilnehmern so gut an, dass bald darauf die Einladung erfolgte, doch in Wels ein „Update Peritonealdialyse in Österreich“ zu organisieren. Dieses nächste (eigentlich noch nicht „zweite“) Seminar fand am 16. und 17. Jänner 1998 statt, sein Konzept wurde zum Erfolgsgeheimnis der Seminarreihe. Wie sieht dieses Konzept aus? „Für dieses Seminar wurde das Konzept der Fortbildung: ‚Von uns – für uns‘ entwickelt. Das bedeutet, dass nicht Spezialisten aus anderen Medizingebieten über ausgesuchte Themen referieren, sondern dass Nephrologinnen und Nephrologen mit besonderem Interesse an verschiedenen Teilgebieten sich der Mühe unterziehen, umfassende state-of-the-Art-Lectures auszuarbeiten, immer aber mit dem direkten Bezug zur täglichen klinisch-nephrologischen Arbeit“, beschreibt Prischl das Konzept. Außerdem wurden von Anfang an auch die Dialyseschwester und -pfleger mit einbezogen. „Denn sie sind wesentliche Partner in der Betreuung unserer Patienten.“



Höhepunkt der Abendveranstaltung: Prim Dr. Reinhard Kramar (II.) wurde für seine Verdienste der Titel Medizinalrat verliehen, im Bild mit dem Präsidenten der ÖGN, G. Mayer



T. Drüeke und J. Kovarik

Seminarbände setzen Therapiestandards

Mit dem 3. Nephrologischen Seminar in Wels (14. und 15.01.2000) war der Schritt zur Seminarreihe gesetzt, und auch der Termin nach den Weihnachtsferien wurde im Fortbildungsreigen der österreichischen Nephrologie fixiert. „Praxis der chronischen Hämodialyse“ war Thema dieses 3. Seminars, in dessen Rahmen klinisch relevante Bereiche dieser Therapie umfassend besprochen wurden. Ein wenig erfüllte es ihn schon mit Stolz, so Prischl, dass mit den zu jedem Seminar erscheinenden Seminarbänden – dank der Umsicht der Referenten – beinahe so etwas wie österreichische Therapiestandards entstehen.



H. Holzer und
D. Geissler



F. Prischl, P. Stenvinkel,
W. Hörl und R. M. Hakim

Wels



Österreichweit geschätzt und etabliert

Beim 4. Nephrologischen Seminar (11. und 12.01.2002) standen dann „Der/die chronisch Nierenkranke und der/die Patient/-in nach Nierentransplantation“ im Mittelpunkt des Interesses. Die präsentierten Beiträge kamen sowohl von allen drei österreichischen Universitätskliniken als auch von vielen nephrologischen Zentren in ganz Österreich; die Zahl der Seminarteilnehmer stieg auf 287. Mit dem 4. Seminar 2002 entstand auch die interaktive Internet-Kommunikationsplattform für Nephrologie in Österreich www.nephrovilava.net.

Bestätigung durch Rekord-Teilnehmerzahl

Das 5. Nephrologische Seminar (9. und 10. Jänner 2004) befasste sich mit zahlreichen Aspekten des „Patienten mit akutem Nierenversagen“. Erstmals wurde die Zahl von 300 Teilnehmern überschritten und damit die auch für die Organisatoren maximal mögliche Größe erreicht.

Mit dem 6. Seminar feierte die Seminarreihe am 13. und 14. Jänner 2006 ihr bereits 10-jähriges Bestehen und gab mit vielen interessanten Vorträgen rund um die Themen „Qualitätssicherung und -verbesserung“ sowie „Langzeitprobleme an der Dialyse“ ein kräftiges Lebenszeichen von sich.

Fortbildung und Begegnung

„Die Seminarreihe“, betont Prischl, „ist nur dank des Vertrauens der Referenten und Sponsoren möglich, die sich darauf verlassen, eine zahlreiche und interessierte Zuhörerschaft vorzufinden. Und sie ist möglich, weil sich die Seminarteilnehmer aktiv einbringen und den kontinuierlichen Fortbildungsgedanken leben.“ Auch wenn die Veranstaltung einen namhaften Betrag verschlinge, werde auf einen sparsamen Umgang mit den zur Verfügung gestellten Mitteln geachtet. Im Mittelpunkt stehen Medizin und Nephrologie, erst danach komme der gesellschaftliche Teil. Aber auch dieser darf natürlich nicht fehlen: „Auch nicht zu unterschätzen ist die freundschaftliche Begegnung unter Fach-KollegInnen, für die wir ebenfalls gerne den Rahmen organisieren“, sagt Prischl. ■



T. Druke und
R. M. Hakim



R. Klausner-Braun

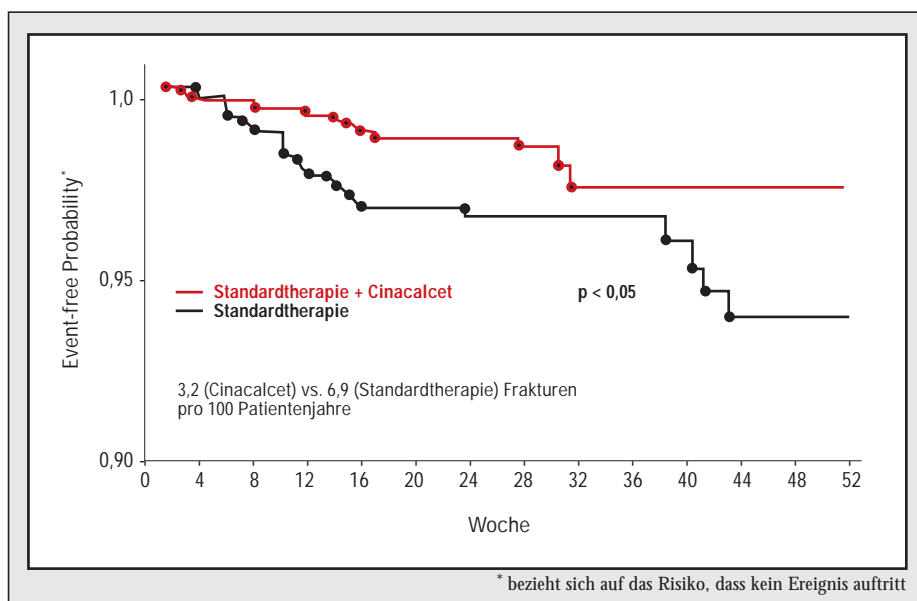


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven für Frakturen

und bis zum Zeitpunkt der Auswertung 3 Jahre mit Cinacalcet behandelt: Auch bei Anwendung über 3 Jahre war die Wirkung hinsichtlich PTH-Senkung unverändert und es kam zu keinem Anstieg von Ca, P oder Ca x P.

Klinischer Nutzen

Eine rezent publizierte Studie (Cunningham et al.) zeigt, dass Patienten von einer Therapie mit Mimpara® nicht nur hinsichtlich PTH und Mineralstoffwechsel, sondern auch in ihrem Outcome profitieren.³ Erstmals belegt die kombinierte Analyse von 4 vergleichbaren randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von 6–12 Monaten, in die insgesamt 1.184 Dialyse-Patienten mit unkontrolliertem SHPT aufgenommen waren, auch den klinischen Nutzen einer Therapie mit Cinacalcet. Die Behandlung mit Cinacalcet plus Standardtherapie (Vit. D und/oder Phosphatbinder) führt gegenüber Plazebo plus Standardtherapie zu signifikant weniger Parathyreoidektomien, Frakturen und Hospitalisierungen auf Grund von kardiovaskulären Ursachen.

Die Frakturrate unter Cinacalcet betrug nur 3,2 pro 100 Patientenjahre gegenüber 6,9 unter Standardtherapie, was einer relativen Risikoreduktion von 54 % entspricht. Die Parathyreoidektomie-Rate konnte von 4,1 pro 100 Jahre auf 0,3 gesenkt werden, was einer relativen Risikoreduktion um 93 % entspricht. Diese beeindruckende Reduktion der Parathyreoidektomie-Rate kann möglicherweise auf die verbesserte Kontrolle der PTH-Synthese zurückzuführen sein. Ein Benefit zeigt sich auch für die gesundheitsassoziierte Le-

bensqualität (HRQoL) mit signifikanten Verbesserungen im körperlichen Wohlbefinden und einem geringeren Schmerzempfinden.

Österreichische Daten

Den Nutzen der Therapie unter Alltagsbedingungen bestätigen eindrucksvoll die beim post-ASN von

Prim. Kramar präsentierten Daten⁴ einer österreichischen Querschnitterhebung (QUASI Qualitätssicherung Knochenstoffwechsel).

Die von der Firma AMGEN unterstützte Querschnitterhebung, in der österreichweit die Daten von Dialysepatienten an einem Stichtag im Jahr 2004 erfasst worden waren, ermöglichte vor einem Jahr erstmals einen gesamtösterreichischen Überblick hinsichtlich des Erreichens der K/DOQI-Zielwerte und zeigte, dass der kombinierte Endpunkt (Erreichen von PTH- und Ca-x-P-Zielwerten) im Österreich-Durchschnitt nur von 16 % der Patienten unter Hämodialyse bzw. 20 % unter Peritonealdialyse erreicht wird.

Ein Jahr später erfolgte eine neuerliche Erhebung, und in einem Patientenvergleich 2004 vs. 2005 wurde die Auswirkung einer Cinacalcet-Therapie auf die Parameter des Knochenstoffwechsels untersucht.

Von 1.976 in den Jahren 2004 und 2005 erfassten Patienten erhielten 224 eine Therapie mit Cinacalcet. Bei diesen Patienten wurde unter der Therapie mit Cinacalcet eine relevante Reduktion von PTH, Ca, P und Ca x P ($p < 0,01$) beobachtet (Reduktion des PTH-Spiegels um 24,3 %, des Ca x P um 9,1 %). ■

Literatur

¹ Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al.; Achieving NKT-K/DOQITM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl; *Kidney International* 2005;67:760-771

² Moe SM, Cunningham J et al.; Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calzimitic cinacalcet HCl; *Nephrol Dial Transplant* 2005;67:Jul 19 Epub ahead of print

³ Cunningham J, Danese M, Olson K et al.; Effects of the calzimitic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism; *Kidney International* 2005; 68:1793-1800

⁴ Kramar R., Qualitätssicherung bei Dialysepatienten. Parameter des Knochenstoffwechsels – Ergebnisse der Umfragen 2004 und 2005; *Post-ASN* 25.-26. November 2005

PERITONEALDIALYSE

Mehr Mobilität für niereninsuffiziente Patienten

Redaktion: Dr. Irmgard Bayer

Das Hanusch-Krankenhaus in Wien bietet ab sofort eine spezielle Ambulanz für Peritonealdialyse an.

Beim Einsatz der Peritonealdialyse zählt Österreich europaweit zu den Schlusslichtern. Nur etwa 8 % der österreichischen Dialysepatienten, im Vergleich zu 20–30 % der Dialysepatienten in den Niederlanden und in Skandinavien, erhalten diese mobile Form der Dialyse. Hinter Österreich in dieser Statistik liegen in Europa nur Portugal und seltsamerweise auch Deutschland.

Patienten können selbstständig bleiben

Weil der Bedarf an Dialyseplätzen steigt und die Peritonealdialyse gleichzeitig für viele Patienten ein schonender und bequemer Weg ist, bietet das Hanusch-Krankenhaus in Wien nun eine spezielle Ambulanz für die Bauchfelldialyse an. Franz Bittner, der Obmann der Wiener Gebietskrankenkasse, die das Krankenhaus betreibt: „Die Bauchfelldialyse gibt den Patienten die Möglichkeit, mobil und selbstständig zu bleiben.“ Vor allem zu Beginn einer Nierenersatztherapie ist diese Dialyseform für viele Patienten eine bevorzugte Option. Der Austausch des Dialysats über einen in die Bauchwand implantierten Kunststoffkatheter wird vom Patienten selbst 3–5 x pro Tag durchgeführt. Die Alternative ist der Austausch über einen Cycler während der Nacht.

Die Wartezeit bis zur Transplantation überbrücken

Über die Peritonealdialyse liegt nun ein Consensus der drei Universitätskliniken vor, erarbeitet von Univ.-Prof. Dr. Andreas Vychytil (Wien), Univ.-Prof. Dr. Herwig Holzer (Graz), Univ.-Prof. Dr. Paul König (Innsbruck) und Univ.-Prof. Dr. Dr. Walter H. Hörl (Wien). Die Peritonealdialyse sollte demnach auch in Österreich vermehrt als initiale Nierenersatztherapie eingesetzt werden. Die in Österreich relativ kurze Wartezeit von etwa 2 Jahren bis zu einer Nierentransplantation ist damit zumeist ohne Wechsel zur Hämodialyse zu überbrücken.

Internationale Studien zeigen, dass informierte Patienten sich bevorzugt für die Heimdialyse entscheiden. Für das Gesundheitssystem ist die Peritonealdialyse durch die geringere Inanspruchnahme von Ambulanzkapazitäten und die geringere

Notwendigkeit von Begleitmedikamenten der kostengünstigeren Weg. Mangelnde Erfahrung und fehlendes Personal für die nötigen Schulungen halten viele Spitäler davon ab, dieses Verfahren anzubieten.

Argumente pro Peritonealdialyse

- Schonung der Armvenen für das spätere Anlegen von Shunts
- geringer ausgeprägte Anämie
- Geringere Inzidenz der Hepatitis B/C
- langsamerer Rückgang der Nierenrestfunktion
- bessere berufliche und soziale Rehabilitation
- bessere Lebensqualität in den ersten Behandlungsjahren
- Überleben an der Peritonealdialyse in den ersten 2–3 Jahren mit Hämodialyse vergleichbar oder tendenziell besser, später schneidet Hämodialyse günstiger ab
- Peritonealdialyse ist billiger als Zentrums-Hämodialyse

„Es geht darum, jedem Betroffenen die optimale Versorgung zu bieten.“

Vychytil

Absolute Kontraindikationen

- aktive chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Abszesse in der Bauchhöhle
- psychiatrische Probleme
- ausgedehnte Verwachsungen in der Bauchhöhle
- hochdosierte Therapie mit Medikamenten, die die Immunabwehr reduzieren
- mangelnde Kooperation des Patienten

Mögliche Komplikationen

Infektionen des Katheters im Bereich der Bauchwand oder Entzündungen der Bauchhöhle durch eindringende Keime (Bauchfellentzündung oder Peritonitis). Sie können mehrheitlich antibiotisch oder antimykotisch behandelt werden. ■