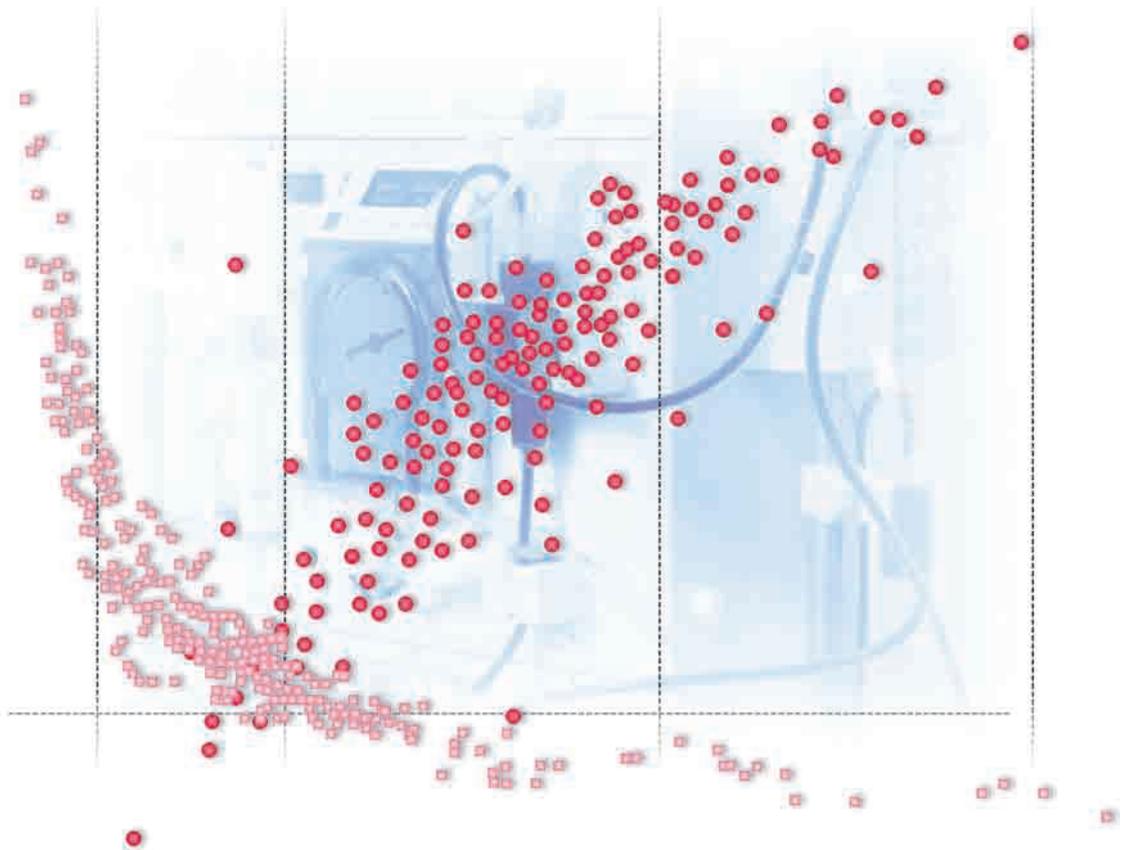


# ***Aktuelle Behandlungsstrategien in der Hämodialyse***

**3. Auflage**

Prof. Dr. Matthias Girndt  
Prof. Dr. Martin K. Kuhlmann



# **Aktuelle Behandlungsstrategien in der Hämodialyse**



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

Prof. Dr. Matthias Girndt  
Klinik für Innere Medizin II  
Schwerpunkt Nephrologie und Rheumatologie  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle/Saale  
*Kap. 3., 5., 7-10., 12.*

Prof. Dr. Martin K. Kuhlmann  
Klinik für Innere Medizin - Nephrologie  
Vivantes Klinikum im Friedrichshain  
Landsberger Allee 49  
10249 Berlin  
*Kap. 2., 4., 6., 11.*

**Girndt, Matthias:**

Aktuelle Behandlungsstrategien in der Hämodialyse/Matthias Girndt, Martin K. Kuhlmann.-  
3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2014 (UNI-MED SCIENCE)  
ISBN 978-3-8374-6317-0

© 2005, 2014 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

# **Vorwort und Danksagung zur 1. Auflage**

---

Die Dialysebehandlung ist in den letzten Jahrzehnten zu einer Routinetherapie geworden, die einer großen Zahl von Patienten zugute kommt. Dennoch sollte sie nicht in der Routine erstarren, weil es vielfältige differentialtherapeutische Optionen gibt, um sie an die individuellen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Nach wie vor werden heftige wissenschaftliche Diskussionen um die Weiterentwicklung der Dialyse und ihrer Begleittherapie geführt und die große Zahl neuer Publikationen belegt die lebendige Forschung auf diesem Sektor.

Dieses Buch versucht, die aktuellen Behandlungsstrategien im Bereich der Dialyse zu beleuchten. Wir haben nicht versucht, ein vollständiges Lehrbuch der Dialysetherapie zu verfassen, sondern beleuchten Schwerpunkte in Grundlagen und Anwendung der chronischen Nierenersatztherapie. Besonders haben wir uns dabei bemüht, die Diskussion zu kontroversen Themen wie der Verfahrens- oder Membranauswahl mit wissenschaftlicher Evidenz zu untermauern.

Das vorliegende Buch wurde aus dem klinischen und wissenschaftlichen Alltag heraus geschrieben. Wir hoffen, dass es für Interessierte, Internisten, Nephrologen und solche, die es werden wollen, eine Hilfe darstellt und entsprechenden Anklang findet. Herzlich möchten wir uns beim UNI-MED Verlag für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung dieses Werkes bedanken.

*Homburg, im Dezember 2004*

*Matthias Girndt  
Martin K. Kuhlmann  
Hans Köhler*

## **Vorwort und Danksagung zur 3. Auflage**

---

In vielen kleinen Schritten entwickelt sich die Therapie des dialysepflichtigen Patienten weiter. In den letzten Jahren kamen jedoch auch ein paar große Schritte hinzu. Klinische Studien mit großen Patientenzahlen und guter Methodik haben Einfluss auf die Gestaltung der Therapie genommen. Wir freuen uns daher über die Gelegenheit, das vorliegende Buch in vielen Details aktualisieren zu können. Dem UNI-MED Verlag sei für die kontinuierliche Unterstützung, Geduld und freundliche Hartnäckigkeit herzlich gedankt, ohne die es nicht zu dieser aktualisierten Auflage gekommen wäre. Natürlich freuen wir uns auch über die gute Resonanz, die wir erfahren haben und die eine Neuauflage erforderlich machte. Herzlichen Dank allen Kollegen, die uns mit freundlicher und konstruktiver Kritik auf Verbesserungsmöglichkeiten und Ergänzungen hingewiesen haben.

*Halle/S. und Berlin, im Dezember 2013*

*Matthias Girndt  
Martin K. Kuhlmann*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>11</b>
1.1.	Literatur .....	12
<b>2.</b>	<b>Dialyseeinleitung</b>	<b>13</b>
2.1.	Beurteilung der Nierenfunktion in den CKD-Stadien 4 und 5 .....	13
2.1.1.	Endogene Biomarker .....	13
2.1.2.	Formeln zur Abschätzung der GFR .....	14
2.1.3.	Messung der GFR in den CKD-Stadien 4 und 5 .....	15
2.2.	Klinische Parameter zur Dialyseeinleitung .....	17
2.2.1.	Urämiezeichen .....	17
2.2.2.	Ernährungszustand .....	18
2.3.	Festlegung des Zeitpunktes der Dialyseeinleitung .....	18
2.4.	Empfehlungen zum Zeitpunkt der Dialyseeinleitung .....	20
2.5.	Literatur .....	21
<b>3.</b>	<b>Behandlungsverfahren und ihre Differentialindikation</b>	<b>23</b>
3.1.	Chronische Behandlungsverfahren .....	23
3.1.1.	Hämodialyse .....	23
3.1.2.	Hämofiltration .....	23
3.1.3.	Ultrafiltration .....	24
3.1.4.	Hämodiafiltration .....	24
3.1.5.	High-flux-Dialyse .....	24
3.1.6.	Peritonealdialyse .....	25
3.2.	Vor- und Nachteile der Verfahren .....	25
3.2.1.	Entgiftungsleistung .....	26
3.2.2.	Mortalität .....	27
3.2.3.	Lebensqualität .....	28
3.2.4.	Hämodynamik .....	28
3.3.	Differentialindikation .....	29
3.3.1.	Nierenersatz: Konvektiv, diffusiv oder beides? .....	29
3.3.2.	Extrakorporale Behandlung oder Peritonealdialyse? .....	30
3.4.	Extrakorporale Verfahren mit unkonventionellen Zeitschemata .....	31
3.4.1.	Konzepte .....	32
3.4.2.	Eliminationsleistung .....	32
3.4.3.	Blutdruck .....	33
3.4.4.	Patientenakzeptanz, Lebensqualität .....	34
3.4.5.	Prospektive Studien - das FHN-Projekt .....	34
3.4.6.	Ökonomische Aspekte .....	35
3.4.7.	Fazit .....	35
3.5.	Gefäßzugang für die Hämodialyse .....	35
3.5.1.	Möglichkeiten des Gefäßzugangs .....	35
3.5.2.	AV-Fisteln .....	37
3.5.2.1.	AV-Fistelanlage .....	37
3.5.2.2.	Komplikationen .....	37
3.5.2.3.	Überwachung des Fistelflusses .....	39
3.5.3.	Zentrale Venenkatheter .....	40
3.5.3.1.	Typen und Lokalisationen .....	40

3.5.3.2.	Katheterpflege .....	40
3.5.3.3.	Katheterkomplikationen .....	41
3.6.	<b>Literatur</b> .....	<b>41</b>

## **4. Die Dialyseverordnung 44**

4.1.	<b>Dialyседosis</b> .....	<b>44</b>
4.1.1.	Grundlagen der Dialyседosis .....	44
4.1.1.1.	Harnstoffkinetik .....	44
4.1.1.2.	Behandlungsindex Kt/V .....	45
4.1.2.	Empfehlungen zur adäquaten Dialyседosis .....	46
4.1.3.	Einflussfaktoren auf die verabreichte Dialyседosis (Kt/V) .....	47
4.1.3.1.	Dialysator-Clearance (K) .....	47
4.1.3.2.	Blutflussrate (Qb) .....	47
4.1.3.3.	Dialysatflussrate (Qd) .....	47
4.1.3.4.	Effektive Dialysezeit (t) .....	48
4.1.3.5.	Harnstoff-Verteilungsraum (V) .....	49
4.1.3.6.	Online-Clearance-Monitoring .....	49
4.1.4.	Dialyседosis bei verschiedenen Dialysefrequenzen .....	50
4.1.4.1.	Standard-Wochen-Kt/V .....	50
4.2.	<b>Zusammensetzung und Temperatur des Dialysats</b> .....	<b>51</b>
4.2.1.	Dialysatzusammensetzung .....	51
4.2.2.	Dialysattemperatur .....	52
4.3.	<b>Festlegung des Ultrafiltrationsvolumens</b> .....	<b>53</b>
4.4.	<b>Literatur</b> .....	<b>54</b>

## **5. Dialysemembran und Dialyseflüssigkeit 56**

5.1.	<b>Membrangrundstoffe</b> .....	<b>56</b>
5.1.1.	Modifizierte Zellulose .....	56
5.1.2.	Vollsynthetische Membranen .....	57
5.2.	<b>Biokompatibilität</b> .....	<b>58</b>
5.2.1.	Definition .....	58
5.2.2.	Aktivierung des Immunsystems .....	58
5.2.2.1.	Komplementaktivierung .....	58
5.2.2.2.	Direktaktivierung von Monozyten an der Membran .....	61
5.2.2.3.	Dialysemembran und Zytokine .....	61
5.2.2.4.	Klinische Studien zum Dialysemembrantyp .....	65
5.2.3.	Oxidativer Stress .....	66
5.2.4.	Gerinnungsaktivierung .....	68
5.3.	<b>Hydrostatische Eigenschaften</b> .....	<b>69</b>
5.4.	<b>Sterilisationsmodus</b> .....	<b>70</b>
5.5.	<b>Differentialindikation des Dialysatortyps</b> .....	<b>70</b>
5.6.	<b>Qualität von Wasser und Dialyseflüssigkeit</b> .....	<b>71</b>
5.6.1.	Vom Trinkwasser zur Dialyseflüssigkeit .....	71
5.6.2.	Klinische Relevanz bakterieller Kontamination der Dialyseflüssigkeit .....	73
5.6.3.	Ursachen der Dialysewasser-Verkeimung .....	74
5.6.4.	Maßnahmen zur Reinhaltung .....	74
5.6.5.	Überprüfung der Qualität des Dialysewassers .....	75
5.7.	<b>Literatur</b> .....	<b>76</b>

<b>6.</b>	<b>Mangelernährung (Protein-Energy-Wasting)</b>	<b>79</b>
6.1.	Pathophysiologie .....	79
6.1.1.	Begriffsbestimmung .....	79
6.1.2.	Pathogenese des Protein-Energy-Wasting (PEW) .....	79
6.2.	Diagnostik des PEW .....	82
6.2.1.	Klinik und Anamnese .....	83
6.2.2.	Laborparameter .....	84
6.2.3.	Körperzusammensetzung .....	85
6.2.4.	Eiweiß- und Kalorienzufuhr .....	86
6.3.	Prophylaxe und Therapie des PEW .....	86
6.3.1.	Screening .....	87
6.3.2.	Weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf PEW .....	88
6.3.3.	Ernährungsempfehlungen bei chronischer Niereninsuffizienz .....	88
6.3.3.1.	CKD-Stadien 1-3 (GFR > 30 ml/min) .....	88
6.3.3.2.	CKD-Stadien 4-5 (GFR < 30 ml/min) .....	88
6.3.3.3.	Dialysepflichtige Niereninsuffizienz, CKD-Stadium 5D .....	88
6.3.4.	Therapie des PEW .....	89
6.3.4.1.	Generelles Konzept .....	89
6.4.	Literatur .....	93
<b>7.</b>	<b>Immundefekt und Infektionsschutz</b>	<b>95</b>
7.1.	Bedeutung von Infektionen .....	95
7.2.	Klinische Manifestationen des Immundefekts .....	95
7.2.1.	Bakterielle Infektionen .....	95
7.2.2.	Hepatitis B .....	96
7.2.3.	Hepatitis C .....	96
7.3.	Impfungen bei chronischer Niereninsuffizienz .....	96
7.3.1.	Hepatitis B .....	96
7.3.2.	Influenza .....	97
7.3.3.	Weitere Impfungen .....	97
7.4.	Pathogenese der Immundefunktionsstörung .....	97
7.4.1.	Auslösende Faktoren .....	97
7.4.2.	Immunpathologische Befunde .....	98
7.5.	Chronische Inflammation .....	99
7.6.	Therapieansätze des Immundefekts .....	99
7.7.	Infektionstherapie bei chronischer Niereninsuffizienz .....	100
7.7.1.	Indikationsstellung zur Therapie .....	100
7.7.2.	Infektionen des Dialysezugangs .....	100
7.7.3.	Infektionen der Atemwege .....	102
7.7.4.	Harnwegsinfektionen .....	102
7.7.5.	Haut- und Weichteilinfektionen .....	102
7.7.6.	Antibiotikadosierung bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz .....	103
7.8.	Hygiene in der Dialyseeinrichtung .....	104
7.8.1.	Standardhygienemaßnahmen .....	104
7.8.2.	Chronische Virusinfektionen .....	105
7.8.3.	Resistente Keime .....	105
7.8.3.1.	MRSA .....	105
7.8.3.2.	VRE und ESBL .....	106
7.9.	Literatur .....	106

<b>8.</b>	<b>Kardiovaskuläre Komplikationen beim Dialysepatienten</b>	<b>108</b>
8.1.	<b>Arteriosklerose: Änderung der biomechanischen Eigenschaften</b> .....	108
8.1.1.	Nachweis und klinische Bedeutung .....	108
8.1.2.	Pathophysiologie .....	109
8.1.3.	Ursachen und Risikofaktoren .....	110
8.2.	<b>Atherosklerose: Plaquetbildende Gefäßwandveränderungen</b> .....	111
8.2.1.	Nachweis und klinische Bedeutung .....	111
8.2.2.	Pathophysiologie .....	112
8.2.3.	Auslöser und Risikofaktoren .....	112
8.2.3.1.	Klassische Risikofaktoren .....	112
8.2.3.2.	Neue, nichttraditionelle Risikofaktoren .....	113
8.3.	<b>Kardiale Veränderungen</b> .....	118
8.3.1.	Strukturelle Veränderungen .....	118
8.3.2.	Autonome Dysfunktion .....	119
8.3.3.	Herzklappenerkrankungen .....	119
8.4.	<b>Diagnostik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beim Dialysepatienten</b> .....	120
8.4.1.	EKG und Labor .....	120
8.4.2.	Echokardiographie .....	121
8.4.3.	Nichtinvasive Koronaragnostik .....	121
8.4.4.	Koronarangiographie .....	121
8.4.5.	Nachweis von Gefäßverkalkung .....	122
8.5.	<b>Therapeutische Konzepte</b> .....	122
8.5.1.	Behandlung der arteriellen Hypertonie .....	122
8.5.2.	Weitere klassische Risikofaktoren .....	123
8.5.3.	Inflammation und oxidativer Stress .....	125
8.5.4.	Koronare Herzkrankheit .....	127
8.5.5.	Herzklappenerkrankungen .....	128
8.6.	<b>Literatur</b> .....	128
<b>9.</b>	<b>Antikoagulation</b>	<b>133</b>
9.1.	<b>Antikoagulanzen für die Hämodialyse</b> .....	133
9.1.1.	Unfraktioniertes Heparin .....	133
9.1.2.	Niedermolekulares Heparin .....	134
9.1.3.	Alternative Antikoagulationsformen .....	136
9.2.	<b>Antikoagulation in besonderen klinischen Situationen</b> .....	138
9.2.1.	Hohes Blutungsrisiko .....	138
9.2.2.	Heparininduzierte Thrombopenie Typ II .....	139
9.2.3.	Vitamin-K-Antagonisten .....	139
9.2.4.	Präoperative Dialyse .....	140
9.3.	<b>Literatur</b> .....	140
<b>10.</b>	<b>Renale Anämie</b>	<b>142</b>
10.1.	<b>Ursachen der renalen Anämie</b> .....	142
10.1.1.	Mortalität .....	142
10.1.2.	Linksventrikuläre Hypertrophie .....	143
10.1.3.	Lebensqualität .....	143
10.1.4.	Transfusionsbedarf .....	144
10.1.5.	Immundefizienz .....	144

10.2.	<b>Zielwerte der Anämiebehandlung nach Leitlinien</b> .....	144
10.2.1.	Zielerreichung in der Praxis.....	145
10.3.	<b>Erythropoetinsubstitution</b> .....	145
10.3.1.	Präparate und Applikation .....	145
10.3.2.	Nebenwirkungen .....	146
10.4.	<b>Erythropoetinresistenz</b> .....	146
10.4.1.	Eisenmangel .....	146
10.4.2.	Inflammation .....	146
10.4.3.	Dialysequalität .....	147
10.4.4.	Hyperparathyreoidismus .....	147
10.4.5.	Aluminiumüberladung .....	147
10.4.6.	Vitamin B12, Folsäure .....	147
10.4.7.	Pure red cell aplasia .....	148
10.5.	<b>Eisenhaushalt</b> .....	148
10.5.1.	Parameter des Eisenhaushalts .....	148
10.5.2.	Eisensubstitution .....	148
10.6.	<b>Literatur</b> .....	150
<b>11.</b>	<b>Management der Hyperphosphatämie</b>	<b>151</b>
11.1.	Pathophysiologische Grundlagen .....	151
11.2.	Phosphatelimination an der Hämodialyse .....	152
11.2.1.	Kinetik der Phosphatelimination.....	152
11.2.2.	Maßnahmen zur Steigerung der Phosphatelimination.....	153
11.3.	Diätetische Phosphatrestriktion .....	155
11.3.1.	Quellen der diätetischen Phosphatzufuhr .....	155
11.3.1.1.	Natürlicher Phosphorgehalt .....	155
11.3.1.2.	Phosphathaltige Lebensmittelzusatzstoffe .....	156
11.3.2.	Maßnahmen zur Einschränkung der diätetischen Phosphatzufuhr .....	156
11.4.	Phosphatbinder .....	158
11.4.1.	Als Phosphatbinder verwendete Substanzen.....	158
11.4.2.	Einfluss von Phosphatbindern auf den Outcome .....	159
11.4.3.	Maßnahmen zur Optimierung der Phosphatbindertherapie .....	160
11.5.	<b>Literatur</b> .....	162
<b>12.</b>	<b>Häufige klinische Probleme</b>	<b>163</b>
12.1.	Hyperkaliämie .....	163
12.1.1.	Regulation des Kaliumhaushalts .....	163
12.1.2.	Ursachen der akuten und chronischen Hyperkaliämie .....	163
12.1.3.	Notfallbehandlung.....	164
12.2.	Pruritus .....	166
12.2.1.	Ursachen .....	166
12.2.2.	Behandlung .....	166
12.3.	Polyneuropathie/Restless leg-Syndrom.....	168
12.4.	Blutdruckabfall und Muskelkrämpfe.....	169
12.4.1.	Ursachen .....	169
12.4.2.	Prävention und Behandlung.....	169
12.5.	<b>Literatur</b> .....	171
	<b>Index</b>	<b>172</b>

# 1. Einleitung

Die Bedeutung der Hämodialyse als Nierenersatzverfahren zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz hat in den vergangenen Jahrzehnten stetig zugenommen. Hauptgründe hierfür sind die weiter ansteigende Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz, eine zunehmend ältere und multimorbide Patientenpopulation, die für alternative Verfahren wie CAPD oder Transplantation nicht mehr in Frage kommt, sowie die fehlende Verfügbarkeit an Spenderorganen. Hinzu kommt, dass die Hämodialyse in ihren unterschiedlichen Spielarten ein äußerst effektives Verfahren zur Behandlung der Urämie darstellt und gemeinsam mit der heute zur Verfügung stehenden Begleitmedikation einen qualitativ hochstehenden Nierenersatz bietet.

Seit ihren Anfängen hat die Hämodialyse einen langen Weg genommen und sich dabei kontinuierlich weiterentwickelt. In den 70er Jahren schien zunächst keine entscheidende neue Entwicklung mehr möglich, als dann Verfahren wie Hämofiltration, Bicarbonatdialyse und die kontinuierlichen Dialyse-/Hämofiltrationsverfahren weitere Entwicklungsmöglichkeiten aufzeigten. In Zusammenarbeit mit der Industrie wurden Dialysatoren und Monitore in vielen Einzelschritten weiter verbessert. Die Anfang der 70er Jahre noch unter intensivmedizinischen Bedingungen durchzuführende Dialyse wurde so sicher, dass sie als Heimverfahren angeboten werden konnte, ein Verfahren, das leider nicht mehr die ihm gebührende Akzeptanz und Verbreitung hat.

Die Weiterentwicklung in der Hämodialyse im Verlauf der letzten 40 Jahre zeigt sich u.a. auch in der Indikationsstellung. Sämtliche Kriterien, die Anfang der 60er Jahre aufgrund der fehlenden Dialysemöglichkeiten eine Dialysebehandlung ausschlossen, treffen heute nicht mehr zu und stellen geradezu eine Indikation für eine Dialysebehandlung dar. 1962 entschieden Kommissionen, die sich aus Vertretern verschiedener gesellschaftlicher Schichten zusammensetzten, über die Aufnahme in ein Dialyseprogramm nach folgenden Kriterien (1):

- Alter zwischen 15 und 49 Jahren

- Gewissheit der Kooperation des Patienten (Diät und Medikamente)
- Emotionale Ausgeglichenheit (geordnete Familienverhältnisse)
- Normale Intelligenz
- Soziale Verpflichtungen (Familie) und/oder soziale Bedeutung (Wissenschaftler, Künstler)
- Fehlen nichtrenaler Erkrankungen (Diabetes mellitus, Malignome, Herzinsuffizienz, Geisteskrankheiten), keine bleibenden Hypertoniekomplikationen
- Potentielle Rehabilitation (Berufsarbeit)
- Finanzielle Sicherstellung

Inzwischen haben nahezu alle diese Kriterien ihre Gültigkeit verloren.

Das vorliegende Buch will den heutigen Stand der Dialysebehandlung und die verschiedenen Strategien darstellen. Dabei wird Wert auf die praktische Vorgehensweise gelegt, die durch die Einbeziehung der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion begründet und vertieft wird. Die Entwicklungen, Erfahrungen und Publikationen des letzten Jahrzehnts haben auch die Indikation zur Einleitung eines Dialyseverfahrens deutlich beeinflusst. Außerdem hat sich die schematische Dialyse in Richtung einer individuellen Behandlung entwickelt. Dialysator, Dialyseflüssigkeit und Monitor sind gemeinsam als "Medikament" zu sehen, das eine patientenindividuelle Verordnungsweise ermöglicht.

Eine zentrale Rolle für die Patientenprognose spielt die chronische Inflammation, die über eine Monozytenaktivierung durch Membrankontakt, verunreinigte Dialyseflüssigkeit und Infektionen begünstigt wird. Große Bedeutung für Patientenbefinden und -prognose hat auch der Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel, der mit einem breiten, modernen Behandlungskonzept reguliert werden kann. Hier zeigt sich, dass die Probleme von zunächst erfolgreichen Strategien erst nach vielen Jahren sichtbar werden, wie z.B. die Aluminiumintoxikation oder die Kalziumüberladung des Organismus. Darüber hinaus haben sich die Möglichkeiten der Kontrolle der renalen Anämie weitreichend verbessert und damit auch Lebensqualität und Prognose von Dialysepatienten. Dies sind nur

einige Beispiele einer zum Teil unmerklichen aber stetigen Weiterentwicklung der Hämodialysebehandlung.

*Prof. Dr. Hans Köhler, Homburg/Saar*

## **1.1. Literatur**

1. Murray JS, Tu WH, Albers JB, Burnell JM, Scribner BH: A community hemodialysis center for the treatment of chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 8:315-320, 1962

## 2. Dialyseeinleitung

Die Feststellung der Indikation zur Dialyseeinleitung stellt nicht nur für den Patienten und dessen Angehörigen sondern auch für den betreuenden Nephrologen ein einschneidendes Ereignis dar. Für den Patienten ändern sich ab diesem Zeitpunkt Lebensrhythmus und Lebensperspektive, für den Arzt bedeutet es eine schlagartige Veränderung in der Patientenbeziehung, weg von der Vermeidung einer Dialysepflicht hin zur Gewährleistung einer chronischen Dialysebehandlung, die vorher oft mit großen Ängsten belegt war. Geht es vor der Dialyseeinleitung für alle Beteiligten primär darum, die verbliebene Nierenfunktion so lang wie möglich zu erhalten und eine Dialyse zu vermeiden, treten mit dem Beginn der chronischen Dialysebehandlung ganz andere Aspekte in den Vordergrund, wie die Aufrechterhaltung von Lebensqualität, Mobilität, Ernährungszustand und körperlicher Belastbarkeit sowie die Verlängerung der Lebenszeit. In Anbetracht der beschriebenen dramatischen Veränderungen ist es verständlich, dass über die Festlegung des Zeitpunktes einer Dialyseleitung seit vielen Jahren innerhalb der Fachwelt intensiv und kontrovers diskutiert wird.

Generell sollte der Zeitpunkt der Dialyseeinleitung so gewählt werden, dass sich klinischer Zustand, Lebensqualität und/oder Überlebenschancen des Patienten durch den Einsatz einer Nierenersatztherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit verbessern. Auch sollte eine Dialyseeinleitung erwogen werden, wenn weiteres rein konservatives Management für den Patienten mit erheblichen gesundheitlichen Risiken verbunden ist, die durch den Einsatz der Dialyse vermindert werden können. Daneben müssen jedoch immer auch die möglichen Risiken einer Dialyseeinleitung berücksichtigt werden, der zu erwartende Nutzen sollte jederzeit höher sein, als die mit einer Dialyseeinleitung assoziierten Risiken. *Primum nil nocere* muss auch bei einer Abwägung der Kriterien zur Beurteilung der Dialyseindikation immer im Vordergrund stehen.

Die Indikation zur Dialyseeinleitung wird in der Regel erst im CKD-Stadium 5, also bei Abfall der GFR unter  $15 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ , gestellt. Ab welcher GFR die Dialyse dann eingeleitet werden sollte, wird kontrovers diskutiert und unterschiedlich ge-

handhabt. Eine wichtige Grundlage für die Entscheidung zum Einsatz der Nierenersatztherapie ist das Verständnis, dass eine konventionelle, intermittierend 3x pro Woche durchgeführte, adäquate Dialysebehandlung lediglich einer mittleren renalen GFR von 7-10 ml/min entspricht. Trotz dieses zunächst einmal überraschend geringen Quantums an künstlicher Nierenfunktion hat sich die Dialysetherapie aber als erfolgreiche lebensverlängernde Therapie etabliert.

Bei der Entscheidung über die Indikation zur Dialyseeinleitung im CKD-Stadium 5 werden zwei Kriterien herangezogen:

- das Ausmaß der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)
- und
- die Ausprägung der durch Urämie ausgelösten klinischen Symptome

Beide Parameter haben deutliche Einschränkungen, die dazu führen, dass keiner der beiden Parameter alleine zur Indikationsstellung herangezogen werden sollte. Grenzen und Schwächen eines jeden einzelnen Parameters müssen bekannt sein (1).

### 2.1. Beurteilung der Nierenfunktion in den CKD-Stadien 4 und 5

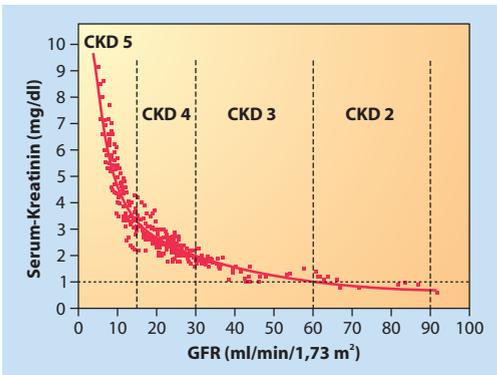
Prinzipiell kann die Nierenfunktion entweder anhand von Serumparametern abgeschätzt, oder mittels validierter Methoden direkt gemessen werden. Da es sich bei der Abwägung der Dialyseindikation um eine sehr weitreichende Entscheidung handelt, sollte ein besonderer Wert gelegt werden auf eine verlässliche, reproduzierbare und akkurate Bestimmung der Nierenfunktion.

#### 2.1.1. Endogene Biomarker

##### ■ Serum-Kreatinin

Die Serum-Kreatinin-Konzentration kann in der Praxis zur groben Abschätzung der GFR herangezogen werden. Allerdings ist Kreatinin zu diesem Zweck nur bedingt geeignet, da die Serumkonzentration nicht nur von der renalen Exkretionskapazität abhängt, sondern auch von der endogenen

Syntheserate, die wiederum direkt mit der Muskelmasse assoziiert ist. Bei Patienten mit geringer Muskelmasse, zum Beispiel aufgrund des Alters oder einer Mangelernährung, steigt der Serum-Kreatinin-Wert im Verhältnis zur Nierenfunktion wesentlich geringer an als bei Patienten mit normaler Muskelmasse. Einfluss auf die Kreatinin-Konzentration haben auch Medikamente, wie Trimethoprim, Cimetidin oder Fibrate (außer Gemfibrozil), welche die tubuläre Sekretion von Kreatinin hemmen und somit den Serum-Spiegel erhöhen (2). Die beste Korrelation zwischen Serum-Kreatinin und GFR findet sich im CKD-Stadium 3 (Abb. 2.1). In den Stadien 4 und 5 ist diese Korrelation nur noch schwach, so dass die tatsächliche Nierenfunktion ab Stadium CKD 4 anhand des Serum-Kreatinins nur unzureichend und unzuverlässig abgeschätzt werden kann. Da der Serum-Kreatinin-Wert im CKD-Stadium 5 besonders stark von zahlreichen anderen Faktoren abhängig ist, kann er nicht zur Beurteilung der Dialyseindikation herangezogen werden.



**Abb. 2.1:** Beziehung zwischen GFR und Serum-Kreatininkonzentration. Erst im Stadium CKD 3 überschreitet Kreatinin den oberen Normwert von 1,0 mg/dl. CKD 2: kreatininblinder Bereich; CKD 3: lineare Beziehung zwischen GFR und Kreatinin; CKD 4: keine lineare Beziehung zwischen Kreatinin und GFR; CKD 5: starke Variabilität der Kreatininwerte bei gleicher GFR.

### ■ Cystatin C

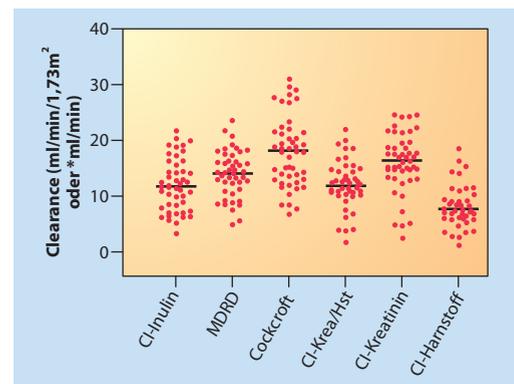
Cystatin C wird wie Kreatinin glomerulär nahezu vollständig filtriert, dann aber tubulär fast komplett metabolisiert. Die Cystatin C Serum-Konzentration ist somit direkt abhängig von der GFR, wird allerdings auch durch zahlreiche nicht-renale Faktoren, wie Rauchen, Alter, Geschlecht, Körperzusammensetzung und bestimmte Medi-

kamente, wie Steroide, beeinflusst. Den größten Nutzen hat Cystatin C sicherlich in frühen Stadien einer Nierenerkrankung und im Kreatinin-blinden Bereich (3). In den CKD-Stadien 4 und 5 ist die Validität von Cystatin C unzureichend, so dass die Cystatin C Serum-Konzentration zur Beurteilung der Dialyseindikation ungeeignet ist.

### 2.1.2. Formeln zur Abschätzung der GFR

#### ■ Cockcroft-Gault-Formel

Verschiedene Formeln zur Abschätzung der Nierenfunktion anhand einfach zu ermittelnder Parameter stehen zur Verfügung, die sich hinsichtlich der Genauigkeit in den CKD-Stadien 4 und 5 deutlich unterscheiden. Die klassische Cockcroft-Gault-Formel erlaubt die Berechnung der Kreatinin-Clearance anhand von Serum-Kreatinin, Alter und Geschlecht, allerdings ohne automatischen Bezug auf die Körperoberfläche (4). Da mit fortschreitender Niereninsuffizienz der Anteil an tubulär sezerniertem im Verhältnis zu glomerulär filtriertem Kreatinin im Urin deutlich zunimmt, wird die tatsächliche GFR durch die Kreatinin-Clearance und somit auch durch die Cockcroft-Gault-Formel um 50-75 % überschätzt (Abb. 2.2). Die Cockcroft-Gault-Formel ist zur genauen Beurteilung der Nierenfunktion in den CKD-Stadien 4 und 5 ungeeignet.



**Abb. 2.2:** Vergleich verschiedener Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion im Stadium CKD 4 und 5. Cl-Inulin = Inulinclearance; MDRD = MDRD-Formel; Cockcroft = Cockcroft-Gault-Formel; Cl-Kreatinin = Kreatinin-clearance; Cl-Harnstoff = Harnstoffclearance; Cl-Krea/Hst = gemittelte Harnstoff-/Kreatinin-clearance. Angabe einzelner Datenpunkte (n = 51) und Median.

### ■ MDRD-, CKD-EPI- und BIS-Formel

Inzwischen hat sich die automatische Berechnung der GFR mittels der MDRD-Formel (eGFR) durchgesetzt, mit der direkt die GFR, bezogen auf eine Körperoberfläche von  $1,73 \text{ m}^2$ , abgeschätzt wird. Dies ist auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz bis zu einer GFR von  $20 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$  relativ genau möglich (5). Allerdings ist die MDRD-Formel für Patienten jenseits des 70. Lebensjahres nicht validiert und spiegelt im GFR-Bereich  $< 20 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$  die tatsächliche GFR nicht verwertbar wider, da sie in diesem Stadium mehr von Muskelmasse und Ernährung als von der Nierenfunktion beeinflusst wird (6). Eine Verwendung der Formel zur Festlegung des Zeitpunktes der Dialyseeinleitung wird daher generell nicht empfohlen.

Die aus der MDRD-Formel weiter entwickelte CKD-EPI-Formel stellt eine Verbesserung der Genauigkeit der MDRD-Formel ausschließlich im GFR-Bereich  $> 60 \text{ ml/min}$  dar, die Alterseinschränkung und unzureichende Korrelation mit der GFR im CKD-Stadium 5 bestehen ebenso (7). Auch die CKD-EPI-Formel sollte nicht zur Entscheidung über die Dialyseindikation herangezogen werden.

Zur genaueren Abschätzung der Nierenfunktion älterer Patienten steht seit kurzem die BIS (Berliner Initiative Studie)-Formel zur Verfügung, die speziell für Patienten jenseits des 70. Lebensjahres entwickelt wurde. (8) Die Vorteile der BIS-Formel liegen im oberen GFR-Bereich  $> 50 \text{ ml/min}$ , eine Überprüfung bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz steht allerdings noch aus, so dass auch diese Formel nicht zur Festlegung des Zeitpunktes der Dialyseeinleitung herangezogen werden sollte.

Alle Schätzformeln, die sich auf die Serum-Kreatinin-Konzentration beziehen, unterliegen denselben Einschränkungen. Bei Patienten mit ungewöhnlich großer oder geringer Muskelmasse, wie Bodybuilder oder Patienten mit Mangelernährung, Muskelatrophien, oder nach Gliedmaßenamputation, liefern diese Formeln regelhaft ungenaue Ergebnisse (9). Darüber hinaus hängt die Validität der Formeln immer auch von der Genauigkeit des verwendeten Kreatininassays ab (10).

### 2.1.3. Messung der GFR in den CKD-Stadien 4 und 5

#### ■ Harnstoff/Kreatinin-Clearance

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz im Stadium CKD 4 und 5 kann die GFR am genauesten anhand der gemittelten Harnstoff-/Kreatinin-Clearance beurteilt werden. Kreatinin-Clearance und Harnstoff-Clearance habe jede für sich diamentrale Nachteile. Während die tatsächliche GFR mit der Kreatinin-Clearance um 50-75 % überschätzt wird, kommt es durch die Harnstoff-Clearance zu einer deutlichen Unterschätzung um einen ähnlichen Prozentsatz. Im Gegensatz zu Kreatinin wird Harnstoff nach der glomerulären Filtration tubulär rückresorbiert. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz steigt der relative Anteil der tubulären Harnstoffresorption und vermindert die im Urin ausgeschiedene Menge an filtriertem Harnstoff, so dass die gemessene Harnstoffclearance um 50-75 % niedriger liegt als die tatsächliche GFR. Der Mittelwert zwischen Harnstoff- und Kreatinin-clearance gleicht die Nachteile aus, die jeder einzelne dieser beiden Parameter mit sich bringt und zeigt in den Stadien CKD 4 und 5 eine gute Übereinstimmung mit der mittels Inulin gemessenen tatsächlichen GFR (☞ Abb. 2.2).

Die Bestimmung der "gemittelten Harnstoff-/Kreatinin-Clearance" ist in der Praxis einfach. Der Patient wird zu einer Urinsammlung über einen genau zu dokumentierenden Zeitraum zwischen 8 und 24 Stunden angehalten. Vor oder nach Urinsammlung werden Serum-Kreatinin und -Harnstoff bestimmt. Anhand von Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im bekannten Urinvolumen wird die "gemittelte Harnstoff-/Kreatinin-Clearance" als mathematischer Mittelwert zwischen Harnstoff- und Kreatinin-Clearances berechnet (☞ Tab. 2.1).

#### ■ Renale Kt/V

Um die Nierenfunktion mit dem klassischen Maß der Dialyседosis, der Harnstoff-Kt/V, zu verrechnen, wurde der Parameter "renale Kt/V" geprägt. Dieser errechnet sich aus der GFR (K) und der Anzahl an Minuten pro Woche ( $t = 10.080$  Minuten), bezogen auf den Verteilungsraum (V). Für Kreatinin und Harnstoff ist dies das Wasservolumen des Körpers, berechnet anhand der Watson-Formel (11). Für "K" sollte auch hier die gemittelte Harnstoff-/Kreatinin-Clearance verwendet werden, da

1. Kreatininclearance [überschätzt die tatsächliche GFR]
$Cl_{Krea} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Urinvolumen (ml)} \times \text{Urin-Kreatinin (mg/dl)} \times 1,73 \text{ (m}^2\text{)}}{\text{S-Kreatinin (mg/dl)} \times \text{Sammelperiode (min)} \times \text{KOF (m}^2\text{)}}$
2. Harnstoffclearance [unterschätzt die tatsächliche GFR]
$Cl_{Hst} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Urinvolumen (ml)} \times \text{Urin-Harnstoff (mg/dl)} \times 1,73 \text{ (m}^2\text{)}}{\text{S-Harnstoff (mg/dl)} \times \text{Sammelperiode (min)} \times \text{KOF (m}^2\text{)}}$
3. Gemittelte Harnstoff-/Kreatininclearance [Genauestes Maß der tatsächlichen GFR]
$Cl_{Hst/Krea} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = [Cl_{Hst} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} + Cl_{Krea} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)}] \div 2$

**Tab. 2.1:** Bestimmung der GFR in den CKD-Stadien 4 und 5.

die renale Harnstoff-Kt/V allein keine ausreichende Sensitivität und Spezifität hinsichtlich des Erreichens einer Grenz-GFR hat (12). In den *European Best Practice-Guidelines for Hemodialysis* (EBPG) wird die Verwendung der renalen Kt/V zur Beurteilung der Dialyseeindikation nicht ausdrücklich empfohlen (13), wohingegen sie in den amerikanischen K/DOQI-Guidelines als einer der Parameter zur Festlegung des Zeitpunktes der Dialyseeinleitung angeführt wird (14). Nach K/DOQI soll die Dialyseeinleitung bei einer renalen Kt/V < 2,0 und Vorliegen klinischer Kriterien erwogen werden. Es wird durchaus nachvollziehbar argumentiert, dass die renale Kt/V eines CKD 5-Patienten nicht niedriger sein sollte als die Wochen-Kt/V eines adäquat dialysierten Patienten. Hinweise zur Berechnung der renalen Kt/V finden sich in Tab. 2.2. In diesem Fall wird die gemittelte renale Harnstoff/Kreatinin-Kt/V verwendet, um ein Maß für die GFR zu gewinnen, die dann gleichgesetzt werden kann mit der reinen Dialyse Harnstoff-Kt/V, da bei der Dialyse der gesamte über die Dialysemembran filtrierte Harnstoff auch eliminiert wird.

Folgende Daten müssen zur Berechnung der renalen Kt/V ermittelt werden:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter, Gewicht (kg), Körpergröße (cm)</li> <li>• Serum-Harnstoff zu Beginn oder am Ende der Sammelperiode (mg/dl oder mmol/l)</li> <li>• Serum-Kreatinin zu Beginn oder am Ende der Sammelperiode (mg/dl oder <math>\mu\text{mol/l}</math>)</li> <li>• Urinvolumen (ml)</li> <li>• Harnstoff-Konzentration im Urin (mg/dl oder mmol/l)</li> <li>• Kreatinin-Konzentration im Urin (mg/dl oder <math>\mu\text{mol/l}</math>)</li> <li>• Urinsammelperiode (min)</li> </ul>
Berechnung
$\text{Renale Kt/V} = \frac{Cl_{Hst/Krea} \text{ (ml/min)} \times 10^3 \times 080 \text{ (min)}}{\text{Harnstoff-Verteilungsraum (ml)}}$ <p>K = GFR (ml/min)  t = Anzahl der Minuten pro Woche = 10<sup>3</sup>080  V = Harnstoff-Verteilungsraum (ml) nach der <i>Watson-Formel</i></p>
Watson-Formel
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer 2,45 - (0,09 × Alter [J]) + (0,11 × Größe [cm]) + (0,34 × Gewicht [kg])</li> <li>• Frauen -2,10 + (0,11 × Größe [cm]) + (0,25 × Gewicht [kg])</li> </ul>

**Tab. 2.2:** Berechnung der renalen Kt/V zur Beurteilung der Dialyseeindikation.

Zusammenfassend existiert für das CKD-Stadium 5 also keine Möglichkeit, die GFR anhand einfacher Serum-Parameter akkurat abzuschätzen. Je niedriger die GFR, desto ungenauer sind die verfügbaren Formeln, sei es Cockcroft-Gault, MDRD oder CKD-EPI. Auch wenn die Messung der GFR anhand eines zeitlich definierten Sammelurins für den Patienten aufwändig erscheint, ist die Harn-

stoff-/Kreatinin-Clearance doch die Methode, die in der Hand eines erfahrenen Nephrologen die genaueste Beurteilung der Nierenfunktion erlaubt (15). Wie auch für jede andere medizinische Messmethode, gilt jedoch auch hierbei, dass die Validität der Ergebnisse mit der Zahl durchgeführter Messungen steigt. Anhand eines einzelnen Messergebnisses sollte keine medizinische Entscheidung von weitreichender Bedeutung getroffen werden.

## 2.2. Klinische Parameter zur Dialyseeinleitung

### 2.2.1. Urämiezeichen

Klinische Urämiesymptome spielen bei der Dialyseindikation von je her eine bedeutende Rolle. Zu den Anfangszeiten der Dialyse wurde die Behandlung aufgrund geringer Verfügbarkeit der Methode erst dann begonnen, wenn schwere "urämische" Symptome vorlagen. Unter diesen Bedingungen waren die positiven klinischen Effekte der Dialyse meist eindrucksvoll, sowohl für Patienten, als auch für Ärzte. Aufgrund der breiten Verfügbarkeit der Dialysetherapie kann heute vermieden werden, dass Patienten stark urämisch an die Dialyse kommen.

Eine Auflistung absoluter und relativer klinische Indikationen zur Dialyseeinleitung findet sich in Tab. 2.3. Absolute Dialyseindikationen, wie Hyperkaliämie oder therapieresistente Überwässerung, stellen lebensbedrohliche Komplikationen dar, die durch eine Dialyseeinleitung rasch behoben werden können. Das Auftreten solcher Komplikationen sollte bei Patienten im CKD-Stadium 5 durch eine zeitgerechte Dialyseeinleitung verhindert werden.

Absolute Indikationen	Relative Indikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urämische Enzephalopathie</li> <li>• Urämisches Koma</li> <li>• Perikarditis</li> <li>• Lungenödem</li> <li>• Hyperkaliämie</li> <li>• Schwere metabolische Azidose</li> <li>• Blutungsdiathese</li> <li>• Therapieresistente Hypertonie</li> <li>• Schwere Neuropathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit, Abgeschlagenheit</li> <li>• Übelkeit, Erbrechen</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> <li>• Restless leg-Syndrom</li> <li>• Therapieresistenter Pruritus</li> <li>• Einschränkung kognitiver Fähigkeiten</li> </ul>

**Tab. 2.3:** Absolute und relative Dialyseindikationen.

Unter relativen Dialyseindikationen versteht man klassische Urämiesymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Anorexie, Schlafstörungen, Übelkeit und Pruritus. Diese Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein, wobei es festzuhalten bleibt, dass kein einziges dieser relativen Kriterien spezifisch ist für eine terminale Niereninsuffizienz (16). Die klinische Symptomatik korreliert nur unzureichend mit der gemessenen Nierenfunktion und ist daher alleine betrachtet kein valider Parameter zur Beurteilung der Dialyseindikation (17). Gerade bei älteren Patienten können vermeintlich "typische" Urämiesymptome durch eine Vielzahl von Komorbiditäten oder Medikamenten ausgelöst werden, zum Beispiel durch zentral angreifende Antihypertensiva (Müdigkeit), Analgetika oder orale Eisenpräparate (Übelkeit). Darüber hinaus werden diese Beschwerdebilder auch von 30-70 % aller Dialysepatienten trotz adäquater Dialysetherapie noch angegeben. (18) Rein medikamentöse Maßnahmen können die Ausprägung dieser Symptome oft deutlich lindern ohne die Niereninsuffizienz oder das Ausmaß der Urämie relevant zu beeinflussen. So führt eine erfolgreiche Behandlung der renalen Anämie mit Erythropoetin zu einer deutlichen Besserung des Wohlbefindens und Rückgang "urämischer" Beschwerden.