

Einfluss der Online-Hämodiafiltration (HDF) auf das Patientenüberleben: Ergebnisse aus einer großen Network-Datenbank

*T. Jirka, S. Cesare, A. Di Benedetto, M. P. Chang, P. Ponce, N. Richards
 Fresenius Medical Care*

Einführung: Durch die Verfügbarkeit von sicheren und einfach zu bedienenden HDF-Geräten mit Online-Herstellung von Infusionsflüssigkeit lassen sich die Kosten drastisch verringern, die Online-HDF wird somit zu einem kosteneffizienten Verfahren. Ziel dieser Studie ist, den Einfluss der Online-HDF auf harte Ergebnismaße an einer großen Patientenkohorte im Vergleich zur Behandlung mit Standard-HD zu untersuchen.

Variable	ODDS Ratio	95%ci (LL)	95%ci(UL)	P
Alter (Jahr)	1.054	1.045	1.063	> 0.001
Geschlecht (vs. Frauen)	1.207	0.990	1.470	0.063
Diabetes (vs. ohne)	1.664	1.323	2.094	>0.001
Neoplasmen (vs. ohne)	1.387	1.037	1.856	0.027
Dauer der RRT (Jahr)	1.041	1.021	1.062	>0.001
Online-HDF (vs. HD)	0.626	0.426	0.921	0.017

Patienten und Methoden: Die meisten Patienten, die zwischen dem 1. Juli 2003 und dem 30. Juni 2004 in 67 Kliniken in der Tschechoslowakei, Italien, Portugal und Großbritannien vom europäischen Dialyse-Netzwerk der Fresenius Medical Care behandelt wurden, konnten für die Studie berücksichtigt werden. Die Daten wurden der Klinik-Datenbank EuCliD entnommen. Die Validität der Daten konnte durch Abgleich der wichtigsten Variablen mit einer Verwaltungs-Datenbank bestätigt werden. Es wurden nur Patienten mit einem durchschnittlichen eKt/V $\geq 1,20$ bei 3 oder mehr Behandlungen eingeschlossen.

Ergebnisse: Von den 3.828 ausgewählten Patienten waren 50,5 % männlich (HDF: 52,3 vs. HD: 50,2 %, p=ns) mit einem mittleren Alter von $63,7 \pm 15,2$ Jahren. Patienten unter Online-HDF waren signifikant jünger ($58,4 \pm 14,8$ vs. $64,4 \pm 15,2$ Jahre, $p < 0,001$) und wiesen ein höheres Körpergewicht auf als HD-Patienten ($67,9 \pm 14,2$ vs. $64,9 \pm 13,8$ kg, $p < 0,001$). Der Anteil von Diabetikern betrug 19,5 % und unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (18,3 % vs. 19,6 %, p=ns). 9,7 % der Patienten mit Online-HDF und 10,4 % der HD-Patienten waren von Neoplasmen betroffen (p=ns). Die ausgewählten Patienten erhielten bereits 5,2 Jahre lang eine Nierenersatztherapie, wurden 4,2 Jahre im Dialyse-Netzwerk behandelt, und die Online-HDF-Patienten wurden im Durchschnitt 2 Jahre länger behandelt. Im betrachteten Zeitfenster wurden ca. 11,6 % von ihnen mit Online-HDF behandelt, 87,0 % bzw. 1,4 % mit High-flux- bzw. Low-flux-Dialyse. Alle Patienten wurden mit Polysulfonmembranen dialysiert.

Gemäß der logistischen Regressionsanalyse (Tabelle) war das Alter mit einer um 5 Prozent erhöhten Odds-Ratio (OR) pro Jahr assoziiert, wobei die OR von Männern leicht signifikant höher war als die der Frauen. Die OR in Verbindung mit Diabetes oder mit dem Vorhandensein von Neoplasmen waren beide signifikant größer als 1. Jedes Jahr unter RRT war mit einer 4 % höheren OR assoziiert. Nach Berücksichtigung aller oben genannten Kovariaten zeigte sich, dass die Online-HDF mit einer signifikanten Abnahme der OR von 37% verglichen mit Standard-HD assoziiert war. Das Körpergewicht ging nicht mit einer signifikant von 1 abweichenden OR einher.

Schlussfolgerung: Trotz der hohen Leistung der High-flux-Polysulfonmembran bei der konventionellen HD zeigt die vorliegende Studie, dass ihre Verwendung mit konvektiven Techniken die Mortalitätsrate senkt. Diese Ergebnisse werden nicht durch Unterschiede in der Angemessenheit der Dialyse beeinflusst.

Faktoren, die das Ergebnis bei akutem Nierenversagen (ANV) bei Behandlung mit Hämodialyse (HD) auf der Intensivstation (ICU) beeinflussen

E. Mancini, C. Zanzani, E. Ferramosca, F. Grammatico, E. Mambelli, S. Faenza, A. Santoro

Malpighi Nephrology Department, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italy; Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

Das ANV steht beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation mit einer hohen Mortalitätsrate in Verbindung, insbesondere wenn eine Dialysebehandlung erforderlich wird. Um die wesentlichen prädiktiven Faktoren für das Behandlungsergebnis zu identifizieren, haben wir alle dialyseabhängigen ANV-Fälle analysiert, die wir auf einer Intensivstation für Erwachsene (ohne herzchirurgische Patienten) in der Poliklinik S. Orsola-Malpighi verfolgt haben. Bei den 129 Fällen (93 m, 35 w; 63,4 ± 15 Jahre; intermittierende Dialyse (ID) bei 85 und kontinuierliche (CD) bei 44 Pat.) lag die Gesamtmortalität bei 40,6 % (30,9 % bei ID, 60,4 % bei CD). Wir verwendeten eine multivariate logistische Regression mit Vorwärts- und Rückwärts-Variablenauswahl, um die Bedeutung von verschiedenen Variablen für das Ergebnis zu zwei verschiedenen Zeitpunkten zu untersuchen, einmal bei der Aufnahme auf die ICU (T1) und zum Zeitpunkt der HD-Notwendigkeit (T2). Die Aufnahme auf die ICU erfolgte in 41,7 % der Fälle aus medizinischen Gründen, mit einer Sterblichkeit von 54 %, und in den übrigen Fällen aus chirurgischen Gründen (32 % Notfallbehandlung bzw. Therapie der Wahl bei 26,3

%, mit einer Sterblichkeit von 48,3 % bzw. 29,2 %). Die Ätiologie des ANV war in 64,8 % der Fälle multifaktoriell. Die Diurese betrug bei 23 Patienten nach Aufnahme < 200 ml/Tag, 16 dieser Patienten (69,6 %) verstarben anschließend. Es ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen den Überlebenden (Ü) und den Nicht-Überlebenden (nicht-Ü) hinsichtlich Alter, Vorliegen von bedeutenden Begleitpathologien (APACHE), der Anzahl von Krankenhaustagen, der Gesamtzahl von Dialysebehandlungen und der Anzahl von Tagen zwischen Aufnahme auf die ICU und der ersten HD-Behandlung.

In der univariaten Analyse zeigten die folgenden Variablen die stärkste signifikante Verbindung mit der Sterblichkeit: Herzinsuffizienz (p<0,0001, Odds Ratio, OR, 1,8 an T1 und 2,36 an T2), respiratorische Insuffizienz (RI) mit erforderlicher assistierter mechanischer Beatmung (p=0,001, OR 3,76) und Sepsis als die Ursache des ANV (p=0,009, OR 2,93). In den multivariaten Analysen war die RI zum Zeitpunkt T2 - mehr noch als die Herzinsuffizienz - der stärkste prädiktive Faktor, gefolgt von APACHE Score, Sepsis und Diurese zu T2.

Das postchirurgische ANV und eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung, die sich bei der univariaten Analyse als signifikant erwiesen hatten (p=0,07 bzw. 0,04), waren jedoch bei der multivariaten Analyse keine prädiktiven Faktoren für das Ergebnis.

Zusammenfassend erwies sich eine längere respiratorische Insuffizienz als der Faktor, der absolut am engsten mit dem Ergebnis verknüpft war, mehr noch als das Herzversagen; Sepsis, Kontraktion des Harnvolumens und der APACHE Score sind weitere Faktoren, die sich sehr kritisch auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken.

Tabelle 1: Multivariate Regressionsanalyse

	P value	Odds ratio	95%CI
RI at T2	0.0006	6.08	2.16-17.1
Sepsis at T1	0.0027	5.19	1.77-15.23
Diuresis at T2	0.0033	0.21	0.74-0.89
APACHE at T2	0.0065	1.12	1.03-1.21
Myoc. Insuff. at T1	0.02	3.1	1.22-8.68
Sepsis at T2	0.033	2.99	1.1-8.2

Das sich verändernde Gesicht des ANV auf der Intensivstation: Daten aus dem Casemix-Programm

P. E. Stevens, A. Crowe, G. Lipkin, D. Harrison

Renal Medicine, Kent and Canterbury Hospital, Canterbury, Kent, United Kingdom; Renal Medicine, Countess of Chester Hospital, Chester, United Kingdom; Renal Medicine, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, United Kingdom; ICNARC, London, United Kingdom

Das Casemix-Programm (CMP) ist ein nationales vergleichendes Audit von Intensivstationen (ICUs) für Erwachsene in England, Wales und Nordirland, das vom Intensive Care National Audit & Research Centre koordiniert wird. Das Programm sammelt Informationen über Patienten in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die ICU sowie über ihr nachfolgendes Ergebnis.

Es wurden Daten aus 276.731 Aufnahmen auf 170 Erwachsenen-Intensivstationen über 8 Jahre hinweg ausgewertet. Das ANV wurde definiert als Serum-Kreatinin ≥ 300 $\mu\text{mol/l}$ und/oder Serumharnstoff ≥ 40 mmol/l bei den Patienten, bei denen vor der Aufnahme keine Nierenersatztherapie (RRT) erforderlich war. Es wurden Subgruppen von oligurischem und nicht-oligurischem ANV gebildet, je nach Urinproduktion $<$ oder $>$ 400 ml/Tag. Ursache der Aufnahme, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus (LOS) sowie Überleben auf der ICU und im Krankenhaus wurden aufgezeichnet.

Zu einem ANV kam es bei 17.326 aufgenommenen Patienten (6,3 %), das mittlere Alter betrug $63,2 \pm 15,6$ Jahre, 66,4 % der Pat. waren Männer. 83,7 % der Aufnahmen erfolgten aus nicht-chirurgischen Gründen. Eine Sepsis war bei 47,3 % vorhanden, eine Beatmung war erforderlich bei 59,6 % und in 63,9 % der Fälle handelte es sich um ein nicht-oligurisches ANV. Die Gesamt-ANV-Sterblichkeit in der CMP-Einheit betrug 43,3 % und stieg bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus auf 58,6 % an. Die Sterblichkeit der Patienten mit oligurischem ANV betrug 55,8 % bei Entlassung aus der CMP-Einheit bzw. 70,3 % bei Krankenhaus-Entlassung, verglichen mit 33,4 % bzw. 49,3 % beim nicht-oligurischen ANV. Die Aufnahmen mit ANV machten 9,3 % aller ICU-Betten-Tage aus. Die mittlere CMP-LOS bei ANV betrug 4,1 Tage für die Überlebenden bzw. 2,0 Tage für die Nicht-Überlebenden

versus 1,7 bzw. 2,0 Tage für alle Aufnahmen. Die mittlere Krankenhaus-LOS beim ANV lag bei 31 Tagen für die Überlebenden und bei 8 Tagen für die Nicht-Überlebenden versus 16 bzw. 9 Tage für alle Aufnahmen. Eine Oligurie ging mit längerer Aufenthaltsdauer für die Überlebenden und kürzerer Dauer für die Nicht-Überlebenden einher.

Die folgenden Faktoren waren mit erhöhten Mortalitäts-Odds assoziiert: steigendes Alter, männliches Geschlecht, Vorliegen von Erkrankungen in der Vorgeschichte, CPR innerhalb von 24 Stunden vor Aufnahme auf die CMP-Einheit, mechanische Beatmung während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die CMP-Einheit, Oligurie, mindestens einwöchiger Krankenhausaufenthalt vor Aufnahme auf CMP-Einheit, extreme (niedrige oder hohe) Temperatur, niedriger mittlerer arterieller Druck, extreme Herzfrequenz, extreme Atmungsfrequenz, hohe Atmungsfrequenz, hohes AaDO₂, niedriger pH, abnormales Serum-Natrium, hohes Serum-Kalium, niedriges Serum-Albumin, hoher Hämatokrit, niedrige Leukozytenzahl und niedriger Glasgow Coma Score. Sowohl chirurgische Eingriffe eine Woche vor Aufnahme oder während der ersten Woche auf der CMP-Einheit als auch Sepsis waren mit einer niedrigeren Mortalitäts-Odds assoziiert.

Ein ICU-ANV entsteht nun vorwiegend aus nicht-chirurgischen Gründen; das mittlere Alter steigt beim ICU-ANV an und spiegelt damit auch den Bevölkerungstrend wider. Das ANV ist für fast 10 % aller ICU-Aufnahmen verantwortlich, und das Vorhandensein eines ANV verdoppelt sowohl die ICU- als auch die Krankenhaus-LOS bei den Überlebenden. Das nicht-oligurische ANV bleibt mit einem Überlebensvorteil verbunden. Auch wenn die Sepsis in der univariaten Analyse nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war, blieben die anderen mit höherer Mortalität verbundenen Faktoren unverändert wie in früheren Berichten.

Design und Baseline-Charakteristika der Masterplan-Studie (Multifaktorieller Ansatz und höhere Behandlungseffizienz bei Nierenpatienten mit Hilfe von Pflegekräften)

A. D. van Zuilen, J. F. M. Wetzels, P. J. Blankestijn, M. L. Bots, M. van Buren, M. A. G. J. ten Dam, K. A. H. Kaasjager, P. J. van de Ven, G. Vervoort, L. Vleming, G. Ligtenberg
Nephrology, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands; Nephrology, UMC St Radboud, Nijmegen, Netherlands; Julius Center, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands; Internal Medicine, Haga Hospital, The Hague, Netherlands; Internal Medicine, Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen, Netherlands; Internal Medicine, Rijnstate Hospital, Arnhem, Netherlands; Internal Medicine, Medical Center Rijnmond Zuid, Rotterdam, Netherlands

Patienten mit leichter bis mäßiger chronischer Nierenerkrankung weisen ein hohes Risiko kardiovaskulärer (CV) Ereignisse auf. Dies ist auf ein stärkeres Vorliegen von bereits bekannten und auch neueren Risikofaktoren wie Anämie und Kalzium-Phosphat-Störungen zurückzuführen. Das CV-Risikomanagement ist zeitaufwendig. In der klinischen Praxis ist es schwierig, auf alle relevanten Risikofaktoren einzugehen, und die in den Richtlinien empfohlenen Behandlungsziele werden selten eingehalten. Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnten jedoch durch eine multifaktorielle Intervention zur Senkung des CV-Risikos mit Hilfe von Pflegekräften die Ereignisse um 50 % verringert werden. Wir haben eine Studie gestartet, um einen solchen Ansatz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zu erforschen.

Es handelt sich hier um eine randomisierte klinische Studie, mit der untersucht werden sollte, ob eine verstärkte medizinische Betreuung das CV-Risiko verglichen mit einer Behandlung durch Nephrologen reduzieren kann. 800 Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault) zwischen 20 und 70 ml/min, sollen in die Studie eingeschlossen werden. Für alle Patienten gelten die gleichen Richtlinien und Behandlungsziele. Pflegekräfte werden die Therapie intensivieren – im Vergleich zur Behandlung durch Nephrologen – durch

Interventionen in Bezug auf den Lebensstil und durch akribisches Befolgen der Richtlinien. Die Patienten werden bis 5 Jahre nach Baseline verfolgt. Als primärer Endpunkt werden Gesamtmortalität, CV-Morbidität und CV-Mortalität zusammengefasst.

Bis jetzt wurden 211 Patienten (69 % Männer) randomisiert. Das mittlere Alter liegt bei 56 (\pm 14) Jahren und die Kreatinin-Clearance bei 50 ml/min (\pm 21 ml/min). 13 % der Patienten sind Diabetiker und bei 64 % liegt ein Übergewicht vor (BMI > 25 kg/m²). 38 % berichteten ein früheres CV-Ereignis. 72 Patienten (35 %) leiden unter Proteinurie (> 0,5 g/24 h). Bei diesen Patienten beträgt der mittlere Blutdruck (BP) 137 (\pm 20)/78 (\pm 11) mmHg. Trotz einer blutdrucksenkenden Behandlung bei 62 Pat. (in 86 % bestehend aus ACE-Hemmern oder einem AT2-Rezeptorantagonisten in 65 %) konnten lediglich 15 (21 %) den Ziel-Blutdruck < 125/75 mmHg erreichen. Bei den 139 Patienten ohne Proteinurie liegt der mittlere BP bei 132 (\pm 19)/77 (\pm 10) mmHg. Trotz Behandlung bei 114 Pat. (82 %) konnten 73 (53 %) den Ziel-BP von 130/85 mmHg nicht erreichen. Das Serum-LDL-Cholesterin überschritt 3,5 mmol/l bei 46 Patienten (22 %) trotz Verabreichung eines Statins an 16 Pat. Von 200 unbehandelten Patienten weisen 10 % einen Hb \leq 6,9 mmol/l auf.

Vitamin-D-Präparate wurden bei 37 von 126 Patienten verschrieben, die die KDOQI-Richtlinien für die Vitaminergänzung erfüllten. Lediglich 7 Patienten haben ein Serum-Phosphat von über 1,5 mmol/l.

Von all den Patienten mit einem früheren CV-Ereignis nahmen 58 % Thrombozyten-Aggregationshemmer oder Coumarin-Derivate ein und 68 % ein Statin.

Die MASTERPLAN-Studie zielt darauf ab, das CV-Risikomanagement bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zu verbessern und so das CV-Risiko zu verringern. Zum Baseline-Zeitpunkt erreichen die meisten Patienten die Behandlungsziele nicht, was die Bedeutung unserer Initiative unterstreicht.

Asymmetrisches Di-Methyl-Arginin (ADMA) sagt die Progression zu Dialyse und Tod bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung voraus

P. Ravani, F. Malberti, S. Testa, S. Cutrupi, P. Pizzini, G. Tripepi, F. Mallamaci, C. Zoccali

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Istituti Ospedalieri, Cremona, Italy; Servizio di Patologia Clinica, Azienda Istituti Ospedalieri, Cremona, Italy; Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'ipertensione arteriosa, IBIM-CNR, Reggio Calabria, Italy

Hohe Werte von asymmetrischem Di-Methyl-Arginin (ADMA) im Plasma signalisieren endotheliale Funktionsstörungen und Atherosklerose in der Allgemeinbevölkerung und sagen Tod und auftretende kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) voraus. Wir untersuchten die Beziehung zwischen ADMA-Plasmaspiegeln, Nierenfunktion und dem Risiko einer Progression zum ESRD sowie die Mortalität in einer Kohorte von 131 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. ADMA wurde mittels validierter ELISA (Flüssigkeits-Chromatographie-Massenspektrometrie-ADMA vs. ELISA-ADMA $r=0,98$; Clin Chem Lab Med 2004;42:1377-1383) untersucht. Die Cox-Regressionsanalyse wurde verwendet, um die Zeit bis zum ESRD (Dialysebeginn) und Tod als eine Funktion der ADMA-Spiegel zu modellieren. Die für die Anpassung berücksichtigten Kovariaten umfassten klinische Charakteristika, Baseline-GFR (MDRD7-Formel), herkömmliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, C-reaktives Protein (CRP) im Serum, Homozystein (Hcy), Proteinurie und Begleittherapien. Das mittlere Alter bei der Aufnahme in die Studie betrug 71 (SD 11) Jahre, 62,6 % der Patienten waren Männer, 24,4 % Diabetiker und 57,2 % wiesen in ihrer Vorgeschichte kardiovaskuläre Komplikationen auf. Die Baseline-GFR schwankte von 8 bis 77 (Durchschnitt: 30 ± 15) ml/min/1,73 m². Zum Baseline-Zeitpunkt zeigte das ADMA im Plasma einen inversen Bezug zur GFR ($r=-0,23$, $p=0,008$). Nach einem mittleren Follow-up von 26,8 Monaten (Bereich 3,4; 34,4) begannen 24 Patienten mit ihrer Dialysebehandlung und 22 verstarben. ADMA [HR pro 1,1 $\mu\text{m/l}$ = 1,16; 95 % CI: 1,02 – 1,32] und Proteinurie [HR pro g/l = 1,28

(1,11 – 1,48)] sagten die Progression zum ESRD oder zum Tod voraus unabhängig von anderen möglichen Faktoren, einschließlich Baseline-GFR-Werte.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer Nierenerkrankung steht das ADMA im Plasma in direkter Beziehung zur GFR und stellt einen starken und unabhängigen Prädiktor der Progression zum ESRD und der Sterblichkeit dar. Diese neueren Befunde bestätigen, dass ADMA ein starker Risikomarker ist, und erweitern die Folgerungen aus früheren Beobachtungen an ESRD-Patienten. Die gewonnenen Daten führen auch insofern zu Hypothesen, als sie nahe legen, dass ADMA in die Progression der chronischen Niereninsuffizienz involviert ist.

Gestörter Stoffwechsel des Lipoprotein-Profiles bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und nach Nierentransplantation

E. Kimak, M. G. Majdan, J. Solski, L. Janicka, A. Ksiazek

Interfaculty Department of Laboratory Diagnostics; Dept. of Rheumatology and Connective Tissue Diseases; Dept. of Nephrology, Medical University, Lublin, Poland

Stoffwechselstörungen des Lipoprotein-Profiles finden sich häufig bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (CNV). Eine der Haupttodesursachen unter diesen Patienten sind atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen. Ziel dieser Arbeit sind: 1. umfassende Untersuchungen des Lipid- und Lipoprotein-Profiles, 2. die statistische progressive schrittweise Regressionsanalyse der Beziehung von Triglyzeriden (TG) zu Lipoproteinen, ebenso die Einschätzung der Beziehung von Hypertriglyzeridämie zu erniedrigten HDL-Cholesterin (HDL-C)-Spiegeln bei Patienten mit chronischem Nierenversagen.

Material und Methoden: Die Studien wurden an 183 Patienten vor Dialysestart, 123 HD-Patienten, 81 CAPD-Pat. und 35 Patienten nach Nierentransplantation sowie 103 gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Lipide und apoA1, apoB wurden mit einem Cobas, Integra, Roche Analysator bestimmt. Die zur ApoB-Familie gehörigen triglyzeridreichen Lipoproteine (TGRLs) (non HDL) und apoCIII nonB, apoE nonB (in HDL) wur-

den aufgeteilt nach anti-apoB-Antikörper in 4 Gruppen von CNV-Patienten und gesunde Kontrollen. Die Lipoproteine wurden mittels Elektroimmundiffusion nach Laurell gemessen. Durch statistische progressive schrittweise Regressionsanalyse wurde die Beziehung zwischen den Konzentrationen von TG zu TGRLs, apoAI, apoB, Gesamt-apoCIII, apoCIII-nonB, Gesamt-apoB, apoEnonB und der Konzentrationen von HDL-C zu TGRLs, apoAI, apoB, Gesamt-apoCIII, apoCIII-non-B, Gesamt-apoE, apoEnonB.

Die Ergebnisse wiesen auf das Vorhandensein von Dyslipidämie, Dyslipoproteinämie und einen gestörten TGRLs-Stoffwechsel bei Patienten vor Dialysestart, HD-Patienten und CAPD-Patienten hin. Multifaktorielle Studien an großen Gruppen von Pat. vor Dialysestart, HD-Pat. und CAPD-Pat. zeigen, dass Störungen der Lipid-Konzentrationen im Gefolge von Lipoprotein-Störungen auftreten, die abhängig vom Fortschreiten der Niereninsuffizienz und von der Art der Dialysetherapie modifiziert werden. Die Lipoprotein-Störungen manifestierten sich in einem Anstieg der TGRLs-Konzentrationen und in einer Abnahme der Konzentrationen von apoAI-Lipoproteinen bei CNV-Patienten, während Patienten nach Nierentransplantation eine Normalisierung der Lipid- und Lipoprotein-Profile – außer TG-Serumspiegel – und von Gesamt-apoCIII und apoCIII-nonB (in HDL) zeigen.

Die statistisch progressive schrittweise Regressionsanalyse ergab, dass die Hypertriglyceridämie bei CNV-Patienten durch erhöhte TGRLs-Konzentrationen verursacht wird, verringerte HDL-C-Konzentrationen werden jedoch auch von erhöhten TGRLs verursacht. Bei Patienten nach Nierentransplantation entsteht die erhöhte TG-Konzentration durch eine erhöhte TGRLs-Konzentration. Normales HDL-C wird bei nicht gestörtem Stoffwechsel von apoAI-Lipoproteinen beobachtet.

Wir schlussfolgerten daraus, dass Hypertriglyceridämie und erniedrigte HDL-C-Spiegel bei CNV-Patienten durch gestörten Stoffwechsel der zur apoB-Familie gehörigen triglyzeridreichen Lipoproteine verursacht wird.

Knochenmineraldichte bei Kindern und Jugendlichen unter Peritonealdialyse und bei Nierentransplantatempfängern

J. Slavicek, S. Cvijetic, V. Slavicek, R. Smalcelj, Z. Puretic, P. Kes

Dialysis Department, UHC Zagreb, Zagreb, Croatia; Center for Osteoporosis, Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croatia

Knochenstoffwechselstörungen sind eine häufige Komplikation bei Patienten unter Dialysetherapie bzw. nach Nierentransplantation. Bei Kindern können diese Folgen für das Skelettsystem zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des Knochenwachstums und der Knochenbildung führen.

In der vorliegenden Studie wurde die Knochenmineraldichte bei Kindern und Jugendlichen unter CAPD und bei Nierentransplantierten untersucht. Beziehungen der Knochenmasse zur Nierenfunktion und zum anthropometrischen und pubertalen Status wurden analysiert. Insgesamt wurden 22 Kinder untersucht. Gruppe A: Patienten unter Peritonealdialyse (CAPD, n=7, Alter $14,5 \pm 4,3$ Jahre). Gruppe B: Nierentransplantierte (n=15, Alter $16,8 \pm 2,7$). Die mittlere Dauer der CAPD betrug $19,1 \pm 16,2$ Monate. Die mittlere Phase nach Transplantation lag bei $4,9 \pm 4,3$ Jahren, die mittlere Dauer der immunsuppressiven Therapie bei $9,4 \pm 0,4$ Jahren. Es wurden grundlegende anthropometrische Messungen (Größe, Gewicht) durchgeführt. Die folgenden biochemischen Parameter wurden bestimmt: Serum-Kalzium, Phosphat, Kreatinin, Alkaliphosphatase, PTH, D3 sowie Kreatinin-Clearance. Die Knochenmineraldichte (BMD) von Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, distalem Drittel der Speiche und im Gesamtkörper wurde mit DXA-System gemessen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Alter, Größe und Gewicht zwischen den Patientengruppen. Die Mehrheit der Patienten (n=10) wurde als Tanner-IV-Stadium klassifiziert. Die niedrigste Knochenmineraldichte wurde bei Kindern unter CAPD gemessen (Wirbelsäule 0,933; Schenkelhals 0,761; Speiche 0,583; Körper gesamt 0,933 g/cm²). Verglichen mit den transplantierten Patienten waren diese Unterschiede nicht signifikant. Patienten unter CAPD wiesen erhöhte mittlere PTH-Spiegel auf, die signifikant höher als bei Patienten nach Nierentransplantation waren (p<0,05).

Die Dauer der CAPD und der immun-suppressiven Therapie korrelierte nicht signifikant mit der BMD. Eine signifikante Korrelation wurde zwischen Tanner-Stadium und BMD der Wirbelsäule, des Schenkelhalses, des Körpers gesamt ($p < 0,05$) und der Speiche ($p < 0,01$) gefunden. Zudem gab es signifikante Korrelationen zwischen Körpermassenindex und Knochenmineraldichte ($p < 0,01$ für Wirbelsäule, Schenkelhals und Körper gesamt sowie $p < 0,0001$ für Körper gesamt).

Bei den vorgestellten Kindern und Jugendlichen hatten hormonelle und Wachstumsparameter einen stärkeren Einfluss auf die Bildung von Knochenmasse als Faktoren im Zusammenhang mit dem Nierenversagen.

Erythropoietin-Bedarf bei adynamischer Knochenerkrankung bei Dialysepatienten

A. Sikole, G. Spasovski, M. Polenakovic, K. Abendroth, R. Schmidt, P. Scigalla, H. Klinkmann

Department of Nephrology, University of Skopje, Skopje, F.Y.R.M.; Department of Nephrology and Rheumatology, University of Jena, Jena, Germany; Department of Nephrology, University of Rostock, Rostock, Germany

In allen veröffentlichten Richtlinien gilt die Behandlung mit Erythropoietin als grundlegende Notwendigkeit für eine angemessene Therapie von Patienten mit terminaler Nierenerkrankung. Die erforderliche Dosierung des rekombinanten humanen Erythropoietins (rhEPO) kann zwischen den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich sein. Wir untersuchten den Bedarf an rhEPO in zwei Gruppen von Patienten mit etablierter histologischer Diagnose einer renalen Knochenerkrankung: sieben Patienten mit hyperparathyroider Knochenerkrankung (HPBD) und neun Patienten mit adynamischer Knochenerkrankung (ABD). Sie wurden dreimal pro Woche regulär mit Hämodialyse behandelt. Ihr Hämatokrit lag unter 27 vol%. Die Gruppe mit HPBD war jünger ($42 \pm 8,2$ vs. $54 \pm 7,9$ Jahre) und länger in Dialysebehandlung ($58,4 \pm 28,2$ vs. $43,2 \pm 21,5$ Monate). Epoetin beta wurde dreimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die anfängliche Wochendosis betrug 60 Einheiten/kg Körpergewicht. Die Dosis konnte in Abständen von 4 Wochen nach Bedarf angepasst werden,

um einen Ziel-Hämatokrit von 30-35 vol% zu erreichen. Die Patienten wurden 1 Jahr lang nachuntersucht. Ziel-Hämatokrit und -Hämoglobinspiegel konnten in beiden Gruppen erreicht und gehalten werden. Zu Beginn (Baseline) und während der Studienphase wies die Gruppe mit HPBD signifikant höhere Serumspiegel von Parathormon (PTH), Osteocalzin sowie Knochen- und Gesamt-Alkaliphosphatase auf. Die Spiegel von Kalzium und Phosphat wurden im gesamten Verlauf der Studie gut kontrolliert ($\text{Ca} \sim 2,2 \text{ mmol/l}$, $p < 2,0$) durch Gabe von Kalziumkarbonat. Bei Bedarf wurde Aluminium-Hydroxid zugegeben, um die Phosphatspiegel zu kontrollieren. Einige Patienten mit HPBD erhielten Calcitriol, um die PTH-Spiegel abzusenken. Die zum Beibehalten des Ziel-Hämatokrits benötigten rhEPO-Dosen waren bei Patienten mit HPBD signifikant höher als bei Patienten mit ABD. Die mittlere individuelle Wochendosis von Epoetin beta betrug in der Gruppe mit ABD $51,6 \pm 12,9 \text{ U/kg KG}$, während in der Gruppe mit HPBD $80,4 \text{ U/kg KG}$ verabreicht wurden. Die Marker für die Eisensättigung (sFe, TIBC, Ferritin) wiesen auf eine gute Eisenzufuhr in beiden Gruppen hin. Die Ferritin-Spiegel im Serum lagen immer über 270 ng/ml. Eine zweite Biopsie erfolgte nach 12 Monaten rhEPO-Therapie, um Veränderungen zu beobachten, die eventuell während der Studie stattgefunden haben. In beiden Patientengruppen fielen eine Verringerung der Osteoid-Oberfläche und eine größere Erosionsfläche auf. Ein Anstieg der Osteoklasten-Oberfläche und -Anzahl wurde nur in der Gruppe mit HPBD beobachtet. Bei beiden Biopsien wiesen ABD-Patienten im Vergleich zur HPBD-Gruppe eine signifikant stärkere Ablagerung von Aluminium auf, obwohl die Gesamtdosis von Aluminium-Hydroxid zwischen den Gruppen nicht verschieden war. Trotz der guten Kontrolle von Kalzium und Phosphat konnte eine Beschleunigung des Knochenumsatzes in beiden Gruppen beobachtet werden, auch wenn dieser in der HPBD-Gruppe etwas ausgeprägter war. Bei Fehlen der bekannten Mechanismen für erhöhten Knochenumsatz – insbesondere in der Gruppe mit ABD – konnte eine mögliche Rolle des Erythropoietins nicht ausgeschlossen werden. Es müssen jedoch weitere Studien durchgeführt werden, um dieses Phänomen zu klären.

Prädiktoren der Parathormonspiegel bei Hämodialysepatienten – Mögliche Bedeutung für Klinische Praxis-Leitlinien¹

R. Walker, B. A. Pussell, A. Gillin

Department of Nephrology, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, VIC, Australia; Department of Nephrology, Prince of Wales Hospital, Sydney, NSW, Australia; Renal Unit, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia

Mit der vorliegenden Studie sollten die Variablen untersucht werden, die mit den Parathormon (PTH)-Spiegeln bei Hämodialysepatienten (n=2071) in Zusammenhang stehen; dafür wurden Daten aus der Renal Anaemia Management (RAM)-Datenbank der Janssen-Cilag ausgewertet.

Daten aus 15 Zentren in Australien wurden wie vorab festgelegt auf ihre Datenausgabe und Logik geprüft und Rückfragen zu den Daten mit den hierfür zuständigen Koordinatoren jeweils vor Ort geklärt. Bei der Prüfung betrug die Diskrepanz der Dateneingaben in Bezug zu den Datenquellen 2,8 %. Innerhalb eines 6-Monats-Fensters bis zum 30. September 2003 wurde der letzte PTH-Wert durch logistische Regression analysiert, um die Prädiktoren der PTH-Spiegel in den folgenden Wertebereichen zu bestimmen: <10 pmol/l (22 %; n=450), 10 – 20 (17 %; n=352), 20 – 50 (30 %; n=613) und >50 (32 %; n=665, einschließlich einem Subset >100 pmol/l mit n=263). Zu den Analysevariablen gehörten Alter, Geschlecht, Serumkalzium (in Quartilbereichen), Phosphat (in Dezilbereichen), Alkaliphosphatase (ALP) und Aluminium (in Quartilbereich, [Q]) sowie die Dialyseangemessenheit, gemessen mittels Harnstoffreduktionsrate oder Kt/V. Als Prädiktoren des PTH ≥ 50 pmol/l erwiesen sich jüngeres Alter (Mittel 57 ± 16 vs. 61 ± 14 Jahre bei Patienten mit $PTH \leq 50$ pmol/l), hohe Phosphatwerte im Serum ($1,86 \pm 0,60$ vs. $1,61 \pm 0,57$ mmol/l) und hohe ALP (170 ± 158 vs. 106 ± 70 U/l; $p < 0,001$). Dieselben Variablen waren signifikante Prädiktoren des PTH für die Patientengruppe mit $PTH > 100$ pmol/l, zusammen mit höherem Kalzium ($> 2,34$ mmol/l; $p < 0,05$).

Die Prävalenz von erhöhtem PTH, definiert als alle 3 Bereiche ≥ 20 pmol/l, nahm mit steigenden Kalziumspiegeln ab (Odds Ratio [OR] = 0,50 [95% Konfidenzintervalle: 0,353, 0,708] für Q4 [$> 2,49$ mmol/l] vs. Q1 [$< 2,20$ mmol/l]) und nahm mit steigender

ALP zu (OR = 7,15 [4,4889, 10,472] für Q4 [> 143 U/l] vs. Q1 [< 74 U/l]). Patienten mit Phosphatspiegeln über der 3. Dezile ($> 1,34$ mmol/l) besaßen ein signifikant größeres Risiko (OR = 2,35 – 4,06) für erhöhtes PTH als Patienten in der niedrigsten Dezile (Phosphat $< 1,00$ mmol/l).

Weitere Analysen zeigten, dass in allen PTH-Bereichen > 10 pmol/l der Anteil von Patienten, die die Hämoglobin-Zielwerte¹ von $> 11,0$ g/dl erreichten, sehr ähnlich war (67,2 – 69,2 %) und der Anteil im niedrigsten PTH-Bereich (< 10 pmol/l; $p = 0,4$) auch nicht signifikant höher lag.

Es sind gut konzipierte randomisierte kontrollierte Studien und erweiterte Analysen der bereits vorhandenen Daten erforderlich.

Es wird jedoch nahe gelegt, dass

1. Phosphat Spiegel unter den Zielwerten der Klinischen Praxis-Leitlinien¹ von 1,80 mmol/l vorteilhaft sein könnten, um das Risiko erhöhter PTH-Spiegel zu verringern.
2. die Folgen eines erhöhten PTH auf Patienten, die ihre Hämoglobin-Zielwerte im Zeitalter des Erythropoietins erreichen, wohl nur gering sein werden¹.

¹CARI Guidelines;

<http://www.kidney.org.au/cari/index.htm>

Dauer des interdialytischen Intervalls beeinflusst die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat

L. Dervin, M. K. Sigrist, C. W. McIntyre

Department of Renal Medicine, Derby City General Hospital, Derby, United Kingdom; CISBM, the University of Nottingham

Höhere Serumspiegel von Phosphat und Kalzium gehen mit einer höheren Sterblichkeit bei Hämodialysepatienten (HD) einher. Beide Faktoren wirken synergistisch und fördern die Differenzierung von glatten Muskelzellen in einen Osteoblasten-artigen Phänotyp sowie die anschließende Gefäßverkalkung. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss des interdialytischen Intervalls auf die Serumspiegel sowie die Folgen von oraler Zufuhr von Phosphatbindern auf Kalziumbasis auf das Ausmaß der beobachteten Unterschiede zu untersuchen.

Wir untersuchten 47 Patienten, die dreimal pro Woche HD erhielten, über einen Zeitraum von zwei Wochen. Hämoglobin, Al-

bumin, Kalzium und Phosphat wurden vor jeder einzelnen HD-Behandlung gemessen. Die oral eingenommene Menge an Phosphatbindern wurde aufgezeichnet. Alle Patienten wurden mit einer Dialysierflüssigkeit mit 1,25 mEq/l Kalzium dialysiert.

Die mittleren Serumspiegel sowohl von Phosphat als auch von Kalzium waren nach dem langen interdialytischen Intervall ca. 10 % höher ($1,52 \pm 0,07$ vs. $1,45 \pm 0,05$ mmol/l, $p=0,002$ und $2,46 \pm 0,03$ vs. $2,4 \pm 0,02$ mmol/l, $p=0,001$, für Serumphosphat bzw. unkorrigiertes Kalzium). Es gab keine signifikanten Unterschiede im Hb oder Serum-Albumin, was annehmen lässt, dass eine unterschiedliche Dilution bei einem erhöhten Hydratationszustand im langen interdialytischen Intervall wahrscheinlich nicht zu diesen beobachteten Unterschieden beitrug. 33 Patienten wurden mit kalziumhaltigen Bindern und 14 Pat. mit Sevelamer behandelt. Mit Sevelamer behandelte Patienten zeigten nicht den beobachteten zyklischen Anstieg des Serumkalziums, wie er bei Patienten mit kalziumhaltigen Bindern zu verzeichnen war (Mittel $8,7 \pm 0,9$ % Unterschied im Serumkalzium in der mit Kalzium behandelten Gruppe vs. $-0,8 \pm 1,1$ % in der Sevelamer-Gruppe). Der Anstieg von Serumkalzium nach dem langen Intervall war im Vergleich zum kurzen Intervall proportional zur täglichen Menge an oral aufgenommenen kalziumhaltigen Bindern ($r=0,62$, $p=0,0001$).

Zyklische Unterschiede im interdialytischen Intervall und die Gesamtaufnahme von Phosphat in der Nahrung und oralem Kalzium beeinflussen die Serumspiegel. Dies kann Folgen haben für die Datenerfassung, Therapieanpassung und möglicherweise auch die Pathogenese einer beschleunigten Gefäßverkalkung, wie sie bei HD-Patienten zu beobachten ist.

Auswirkungen einer Dialysierflüssigkeit mit reduziertem Kalziumgehalt auf Hämodialysepatienten

Y. Sook Lee, S.-J. Kim, D.-H. Kang, K.-I. Yoon, K. B. Choi

Division of Nephrology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, South Korea; Ewha Medical Research Institute, Seoul, South Korea

Hintergrund: Neuere Studien haben aufgezeigt, dass auch ein relativer Hypoparathy-

roidismus die Sterblichkeit bei Hämodialysepatienten vorhersagt. In den K/DOQI-Richtlinien wird empfohlen, die adynamische Knochenerkrankung bei chronischer Nierenerkrankung im Stadium V (bestimmt durch Knochenbiopsie oder iPTH <100 pg/ml) durch bewusstes Anheben der iPTH-Plasmaspiegel zu behandeln. Eine Dialysebehandlung mit reduziertem Kalzium sollte die Freisetzung von PTH und den Knochenumsatz ankurbeln.

Ziel dieser Studie war, die therapeutische Bedeutung einer Dialysierflüssigkeit mit niedrigem Kalzium (LCD=lower calcium dialysate) zu untersuchen und die Beziehung zwischen einer Verbesserung der iPTH-Spiegel und Entzündungen bei Hämodialysepatienten mit verringertem iPTH und angenommener adynamischer Knochenerkrankung zu erforschen.

Methoden: Seit Dezember 2002 wurden in unserem Krankenhaus von 116 Hämodialysepatienten 57 klinisch stabile Patienten mit einem iPTH <85 pg/ml ($40,0 \pm 24,6$ pg/ml) in die Studie aufgenommen (mittleres Alter $61,2 \pm 13,7$ Jahre, 25 Männer) und der Kalziumgehalt ihrer Dialysierflüssigkeit wurde von üblicherweise 3,5 mEq/l (3,5D) auf 3,0 mEq/l (3,0D) abgesenkt und über 8 Monate hinweg (Bereich 2,5 - 14,0 Monate) nachverfolgt. Patienten mit Calcitriol- oder Phosphatbinder-Behandlung, Lebererkrankungen, Infektionen oder Krankenhausaufnahme innerhalb des 1. Monats wurden ausgeschlossen.

Responder (iPTH ≥ 150 pg/ml) wurden wieder auf 3,5D umgestellt, um sich zu vergewissern, ob die iPTH-Zielspiegel 4 Monate oder länger aufrechterhalten werden können. Trotz der Verwendung von 3,0D über 5 Monate hinweg, wurde das Kalzium in der Dialysierflüssigkeit bei den Non-Respondern (iPTH <85 pg/ml) weiter auf 2,5 mEq/l gesenkt.

Ergebnisse: Interessanterweise war hsCRP während der Verwendung von LCD bei allen Probanden signifikant reduziert ($p<0,05$). Die Responder ($n=27$, 47,4%) wiesen höhere Spiegel von PRE-iPTH ($51,3$ vs. $29,8$ pg/ml, $p<0,01$), eine kürzere Dauer von LCD ($6,8 \pm 3,0$ vs. $10,5 \pm 3,8$ Monate, $p<0,01$) sowie niedrigere Spiegel von PRE-hsCRP ($0,23 \pm 0,28$ vs. $0,84 \pm 1,31$ mg/dl, $p<0,05$) als Non-Responder auf. Diejenigen der Responder, die ihre Spiegel nicht aufrechterhalten konnten ($n=8$, 29,8 %) hatten häufiger einen Diabetes mellitus, eine längere Dauer der LCD und höhere Spiegel von mittlerem hsCRP mit verringerten Spiegeln

von POST-iPTH als diejenigen Responder, die ihre Werte aufrechterhalten konnten. In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass Alter, PRE-hsCRP und mittleres hsCRP während der Verwendung von LCD negativ mit POST-iPTH korrelierten ($p < 0,005$). In der multiplen linearen Regressionsanalyse waren die Spiegel von PRE-hsCRP und PRE-iPTH die Untergruppe von Variablen, die die POST-iPTH-Spiegel am besten erklären konnten ($r = 0,66$, angepasstes $r^2 = 0,438$, $p = 0,002$).

Schlussfolgerungen: Wir kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung von Dialysierflüssigkeit mit reduziertem Kalziumgehalt bei Hämodialysepatienten in Betracht gezogen werden sollte, bevor das iPTH auf 50 pg/ml oder darunter abfällt; dadurch könnte der Zielspiegel für iPTH schneller erreicht werden. Des Weiteren geht aus unserer Studie eine bisher unbekanntes kausale Beziehung zwischen adynamischer Knochenkrankung und Entzündung hervor. Es werden weitere Studien benötigt, um die histopathologischen Veränderungen bei renaler Osteodystrophie und Entzündung in Kombination mit einer kalziumreduzierten Dialysierflüssigkeit bei Hämodialysepatienten zu verstehen.

Serumphosphat Spiegel bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung: Ab welchem Spiegel sollten Phosphatbinder eingesetzt werden?

W. F. Finn

Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

Unregelmäßigkeiten in der endokrinen und der Ausscheidungsfunktion der Niere sind die ersten Faktoren beim gestörten Mineralstoffwechsel bei chronischer Nierenerkrankung. Diese manifestieren sich in einer Phosphat-Retention sowie in einem Mangel

an 1,25-Dihydroxy-Vitamin D [$1,25-(OH)_2D$]. Neben der Entwicklung einer metabolischen Knochenkrankung wurde auch die Deregulierung der Phosphat- und Kalziumhaushalts mit dem hohen Auftreten von peripheren Gefäßerkrankungen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in Verbindung gebracht.

Ein Serumphosphat Spiegel zwischen 2,5 und 4,5 mg/dl wird im Allgemeinen als im „Normalbereich“ betrachtet. In der Tat schlagen die K/DOQI-Richtlinien der National Kidney Foundation bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in den Stadien 3 und 4 keine Interventionen vor, bis die Phosphatkonzentration im Serum 4,5 mg/dl übersteigt – trotz der Tatsache, dass eine frühe Verringerung der Phosphataufnahme oder -absorption die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyroidismus verzögern oder verhindern kann. Es wäre also möglich, dass die obere Grenze dessen, was als „im Normalbereich“ angesehen wird, abgesenkt werden sollte, um bereits in einem früheren Stadium einzugreifen.

Um das Muster der Phosphat-Retention in Zusammenhang mit den Schwankungen in der Nierenfunktion herauszufinden, wurden Serumphosphat (PO_4) und Kalzium (Ca) ebenso wie die Spiegel von $1,25-(OH)_2D$ und intaktem Parathormon (iPTH) bei 140 Patienten mit unterschiedlichen Ausprägungen der chronischen Nierenerkrankung gemessen. Die Kreatinin-Clearance (C_{Cr}) wurde errechnet mittels MDRD-Gleichung und zur Einteilung der Patienten in die Stadien 2, 3, 4 und 5 der chronischen Nierenerkrankung herangezogen.

Für die gesamte Bandbreite der Werte wurde die Beziehung zwischen dem Serum- PO_4 und der geschätzten C_{Cr} am besten beschrieben als: $PO_4 = -1,197 \ln(C_{Cr}) + 7,911$ ($R^2 = 0,432$).

Nach den vorliegenden K/DOQI-Richtlinien würden 5,6 %, 23,1 % bzw. 58,8 % der Patienten in den Stadien 3, 4 bzw. 5 für ein Serum- $PO_4 > 4,5$ mg/dl behandelt werden. Bei einem Serum $PO_4 \geq 4,0$ mg/dl würden

	Stage 2 (n=17)	Stage 3 (n=54)	Stage 4 (n=52)	Stage 5 (n=17)
CCr, mL/min	71.6 ±9.7	41.4 ±7.1	22.7 ±4.2	13.0 ±1.9
PO4, mg/dL	2.8 ±0.6	3.5 ±0.6	4.1 ±0.8	5.1 ±1.2
Ca, mg/dL	9.5 ±0.8	9.4 ±0.6	9.1 ±0.8	8.8 ±0.8
Ca X PO4	26.1 ±5.1	32.1 ±7.5	37.1 ±7.4	44.9 ±10.5
iPTH, pg/mL	98 ±66	103 ±75	198 ±134	238 ±96

sich 29,6 %, 53,8 % bzw. 76,5 % der Patienten in den Stadien 3, 4 bzw. 5 für diese Behandlung qualifizieren.

Wenn man die Beziehung zwischen PO_4 -Retention, metabolischer Knochenerkrankung und kardiovaskulärer Erkrankung betrachtet, kann nahe gelegt werden, dass die PO_4 -Serumkonzentrationen bei Patienten in den Stadien 3 und 4 der chronischen Nierenerkrankung unter 4,0 mg/dl gehalten werden sollten.

Auswirkungen des Serumkalziums auf die Gefäßreaktivität während Hämodialysebehandlung

A. Scholze, A. Maier, F. Stocks,
F. Karamohamad, M. Tepel
Charite Campus Benjamin Franklin, Berlin,
Germany

Veränderungen der Gefäßreaktivität stehen bei Hämodialysepatienten in Zusammenhang mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität. Messungen der arteriellen Vasokonstriktion, mittels Wellenbilder der A. radialis, wurden bei 65 Patienten mit terminalem Nierenversagen durchgeführt. Die Wellenbilder der A. radialis wurden mit einem kalibrierten Tonometer an der A. radialis der Patienten erzeugt, an der obersten Stelle am Handgelenk über der Vorwölbung des Radius-Knochens. Der Blutdruck wurde mit einem Cuff am ipsilateralen Arm gemessen. Die arteriellen Wellenbilder wurden für den systolischen und diastolischen Cuff-Druck kalibriert. Es wurde ein computerbasiertes 4-Elementen-Windkessel-Modell dritten Rangs des Blutkreislaufs verwendet, das zu einem diastolischen Blutdruckabfall der Wellenbilder passen sollte und mit den Veränderungen in der arteriellen Compliance von kleinen Arterien quantifiziert werden sollten. Die Messungen erfolgten unmittelbar vor und nach einer regulären 4-stündigen Hämodialysebehandlung bei 65 Patienten mit terminaler Nierenerkrankung. Das mittlere Alter betrug 64 ± 2 Jahre (Mittel \pm SEM), die mittlere Dauer der Dialysetherapie 28 ± 5 Monate und der mittlere Kt/V $1,23 \pm 0,04$. Während der Hämodialysesitzung nahm die Kalziumkonzentration im Serum signifikant von $2,28 \pm 0,03$ mmol/l auf $2,63 \pm 0,03$ mmol/l zu ($p < 0,001$). Der Anstieg des Serumkalziums ging mit einer arteriellen Vasokonstriktion von 31 ± 2 mmHg/ml auf 44 ± 3 mmHg/ml einher ($p < 0,001$). Es war eine

signifikante Korrelation zwischen Serumkalzium und arterieller Vasokonstriktion zu beobachten (Spearman-Korrelation $r=0,34$; $p < 0,001$). Das Körpergewicht nahm signifikant von $67,2 \pm 1,9$ kg auf $65,7 \pm 1,8$ kg ab. Systolischer und diastolischer Blutdruck waren zu Beginn und am Ende der Dialysesitzung nicht signifikant verschieden. Die multivariate Analyse ergab, dass prä- und postdialytisches Serumkalzium sowie prä- und postdialytisches Körpergewicht die einzigen unabhängigen Prädiktoren der arteriellen Vasokonstriktion während Hämodialyse waren. Die Studie zeigt, dass ein Anstieg des Serumkalziums die arterielle Vasokonstriktion bei Hämodialysepatienten verstärkt.

Fersenbein-Osteopenie ist ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse unabhängig von Mangelernährung und Entzündung bei chronischen Hämodialysepatienten

N. Joki, H. Hase, N. Kishi, S. Tochigi,
M. Shiratake, T. Saijyo, Y. Imamura
Division of Cardiology & Nephrology, Toho
University Ohashi Hospital, Tokyo, Tokyo,
Japan; Dialysis Center, Nissan Tamagawa
Hospital, Tokyo, Tokyo, Japan

Es ist allgemein bekannt, dass Störungen des Kalzium-/Phosphathaushalts (Ca/P) zu den atherogenen Faktoren bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zählen. Für die Knochenmineraldichte (BMD) hat sich eine enge Verbindung zu kardiovaskulären (CV) Erkrankungen bei der Allgemeinbevölkerung herausgestellt. Neuerdings wurde berichtet, dass auch bei Hämodialysepatienten die BMD eng mit arterieller Steifheit zusammenhängt. Unser Ziel ist es, den Einfluss der BMD für die Vorhersage von CV-Ereignissen bei Hämodialysepatienten zu untersuchen, die schon immer unter verschiedenen Ausprägungen von Ca/P-Störungen leiden.

Wir planten eine prospektive Single-Center-Kohortenstudie. In diese Studie wurden 77 chronische Hämodialysepatienten aufgenommen (67 Jahre, 64 % Männer, 47 % Diabetiker, Dauer der Hämodialyse: 6,8 Jahre). Die BMD wurde durch quantitative Fersenbein-Ultraschalluntersuchungen (AOS-100; Aloka Co. Ltd., Tokyo, Japan) des Osteo-Sono-Index (OSI) bei allen 77 Patienten

Tabelle: Univariates Cox-proportionales Zufallsmodell der Faktoren in Verbindung mit kardiovaskulären Ereignissen bei 77 Hämodialysepatienten

Variables	HR	95%CI	p
Age	1.04	1.00-1.08	0.085
DM	2.59	1.03-6.49	0.043
Pulse Pressure	1.03	1.00-1.05	0.041
Albumin (1 g/dL↑)	0.163	0.04-0.66	0.011
CRP (1 mg/dL↑)	1.87	1.01-3.47	0.048
PWV (0.1 m/sec↑)	1.001	1.000-1.002	0.004
OSI (1↑)	0.104	0.02-0.67	0.017

ten zu Studienbeginn (Baseline) gemessen. Es wurden auch andere klinische atherogene Faktoren - einschließlich Ernährung und Entzündungsmarker - gesammelt. Um die mit CV-Ereignissen zusammenhängenden Faktoren zu bereinigen, wurden univariate und multivariate Cox-proportionale Zufallsanalysen durchgeführt, um die Zeit bis zu den Ereignissen zu erhalten. CV-Ereignisse wurden definiert als Tod oder Hospitalisierung infolge zerebrovaskulärer oder kardiovaskulärer Erkrankung.

20 Patienten hatten CV-Ereignisse innerhalb einer mittleren Follow-up-Phase von 1,6 Jahren. Bei 13 der 20 Patienten waren kardiovaskuläre Gründe ausschlaggebend, bei den anderen 7 Patienten zerebrovaskuläre Ursachen. Bei der univariaten Analyse standen Alter, Diabetes, Pulsdruck, Serumspiegel von CRP und Albumin sowie OSI in enger Verbindung zu den CV-Ereignissen. In der multivariaten Analyse zeigte dann die OSI einen signifikanten Zusammenhang mit der Zeit bis zu den CV-Ereignissen, unabhängig nicht nur von den klassischen atherogenen Faktoren, sondern auch von Ernährungs- und Entzündungsmarkern. Um den Cutoff-Spiegel von OSI für die Vorhersage von CV-Ereignissen zu bestimmen, wurde darüber hinaus die charakteristische ROC (receiver operating curve) analysiert. Der beste Cutoff-Spiegel von OSI für die Vorhersage von CV-Ereignissen beträgt 2,02.

Diese Ergebnisse zeigten, dass OSI ein neuer starker Prädiktor für CV-Ereignisse bei Hämodialysepatienten ist. Die Stabilität der BMD könnte zu einer Verringerung der CV-Mortalität bei Hämodialysepatienten führen.

Die Verkalkung der Bauchschatlagader ist ein signifikanter Prädiktor der allgemeinen und der kardiovaskulären Sterblichkeit bei chronischen Hämodialysepatienten

S. Okuno, E. Ishimura, Y. Maeno, Y. Fujino, K. Shidara, K. Yamakawa, K. Maekawa, T. Izumotani, T. Yamakawa, M. Inaba, Y. Nishizawa

Kidney Center, Shirasagi Hospital, Osaka, Japan; Nephrology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; Metabolism, Endocrinology and Molecular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Seit kurzem wird die Gefäßverkalkung als eine ernste Komplikation bei Hämodialysepatienten angesehen. Die Verkalkung der Bauchschatlagader weist auf eine gravierend fortgeschrittene Aortensklerose hin. Man weiß jedoch nur wenig darüber, welche Auswirkungen die Verkalkung der Bauchschatlagader (AAC=abdominal aortic calcification) für die Prognose des Überlebens von Hämodialysepatienten hat. In der vorliegenden Studie haben wir den prognostischen Wert der AAC für die allgemeine und die kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit bei 515 Hämodialysepatienten untersucht (306 Männer und 209 Frauen; 24 % Diabetiker). Das mittlere Alter und die mittlere Dauer der Hämodialyse betragen bei diesen Patienten 60 Jahre (Bereich 25-90 Jahre) bzw. 81 Monate (Bereich 0-324 Monate). Bei Studienbeginn wurden die Röntgenbilder des lateralen Abdomens auf das Vorliegen oder Fehlen von AAC untersucht. Eine AAC lag bei 291 Patienten (57 %) vor. Bei Patienten mit AAC war das Alter signifikant höher als bei denen ohne AAC (64 ± 10 vs. 55 ± 12 Jahre, $p < 0,01$). Die Zeit unter Hämodialyse war bei Ersteren länger, auch wenn der

Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte (95 ± 75 vs. 83 ± 78 Monate, $p=0,07$). Die Häufigkeit einer Diabetes-Erkrankung war bei den Patienten mit AAC signifikant größer (92 von 291) als bei denen ohne AAC (32 von 224) ($p<0,01$). Es gab zwischen den Patienten mit oder ohne AAC keinen signifikanten Unterschied in den Serumwerten von Kalzium, Phosphat und iPTH. Während der Follow-up-Zeit von $51,2 \pm 16,9$ Monaten (Mittel \pm SD) waren insgesamt 103 Todesfälle zu verzeichnen, davon 41 infolge kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine Kaplan-Meier-Analyse ergab, dass die Gesamtsterblichkeit bei den Patienten mit AAC im Vergleich zu denen ohne AAC signifikant höher war ($p<0,01$). In der Analyse zeigte sich auch, dass die Sterblichkeit infolge kardiovaskulärer Erkrankungen bei den Patienten mit AAC im Vergleich zu denen ohne AAC signifikant höher war ($p<0,01$). Die multivariate Cox-proportionale Zufallsanalyse ergab, dass AAC ein signifikanter Prädiktor für eine erhöhte Gesamtsterblichkeit war (Hazard ratio: 2,06; 95 % CI, 1,24 bis 3,42; $p<0,01$) sowie für kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit (Hazard ratio: 2,44; 95 % CI, 1,02 bis 5,80; $p<0,05$) nach Anpassung für Alter, Geschlecht, Hämodialyse-Dauer, Diabetes und Serumalbumin. Diese Ergebnisse zeigen, dass AAC bei Hämodialysepatienten häufig vorkommt, insbesondere bei Patienten in höherem Alter und mit Diabetes. Die Ergebnisse demonstrieren weiter, dass das Vorliegen von AAC ein signifikanter Prädiktor nicht nur für kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit, sondern auch für die Gesamtsterblichkeit bei Hämodialysepatienten ist. Dies legt nahe, dass die Vorbeugung von Aortenverkalkung bei diesen Patienten ein wichtiges Behandlungsziel ist.

Procalcitonin – ein Infektionsmarker bei Hämodialysepatienten

*M. B. Michittu, G. Sau, P. A. Menneas,
M. C. Mereu, P. Altieri
Patologia Renale, Azienda Ospedaliera G.
Brotzu, Cagliari, CA, Italy*

Infektionen und kardiovaskuläre Komplikationen sind eine der Hauptursachen für die Mortalität und Morbidität von Hämodialysepatienten. Die üblichen Laborparameter, mit denen eine Infektion diagnostiziert wird,

können auf eine unspezifische Art und Weise verändert sein.

Ziel der vorliegenden Studie war zu untersuchen, ob bei Hämodialysepatienten das Procalcitonin (PCT) bei der Diagnose einer systemischen bakteriellen Infektion und chronischen Entzündung genauso hilfreich ist wie die PCR.

116 Patienten unter chronischer Hämodialysebehandlung wurden untersucht. Das mittlere Alter lag bei $64,87 \pm 13,86$ Jahre (74 Männer, 42 Frauen), die Dauer der Dialysetherapie betrug $7,13 \pm 5,19$ Jahre, Kt/Veq $1,29 \pm 0,19$, nPCR $1,1 \pm 0,25$, und 25 von 116 Patienten waren Raucher. Bei 98 von 116 Patienten (85 %) wurde eine High-flux-Membran verwendet. Die Patienten wurden eingeteilt in infizierte und nicht-infizierte. Bei den nicht-infizierten Patienten wurden zwei Gruppen gebildet: mit oder ohne kardiovaskuläre Pathologie. Die Kriterien für die Zuweisung zur Gruppe der Infizierten waren: Temperatur vor Dialyse $>38^{\circ}\text{C}$, Leukozytenzahl $>12000 \text{ mm}^3$, Antibiotikatherapie, positive Kultur, infizierter Gefäßzugang oder andere zweifelhafte Ursachen wie Geschwüre etc. Die Kriterien für das Feststellen der kardiovaskulären Pathologie waren: Aufzeichnungen über frühere Episoden von IMA, koronaren Erkrankungen, zerebrovaskuläre oder periphere Erkrankungen, diagnostiziert mittels instrumenteller Untersuchungen. Die prädialytischen PCT-Werte wurden mit anderen prädialytischen Entzündungs- oder Ernährungsparametern verglichen: PCR, Leukozyten, Fibrinogen, Präalbumin, Albumin, nPCR, BMI, Hb, EPO-Dosis. Bei den 116 untersuchten Patienten ergaben sich in 57 % der Fälle hohe PCT-Werte, 25 Patienten waren infiziert (25 %), 36 Pat. (31 %) mit und 55 Pat. (47 %) ohne kardiovaskuläre Pathologie. Im Phlogosis-Index waren das PCT ($1,24 \pm 0,83$ vs. $0,51 \pm 0,22 \mu\text{g/dl}$), $p<0,0001$, das Fibrinogen (408 ± 125 vs. $328 \pm 74 \text{ mg/dl}$), $p<0,0001$, PCR ($3,21 \pm 3,18$ vs. $0,49 \pm 0,49 \text{ mg/dl}$), $p<0,001$, und die Leukozyten ($7892 \pm 2368 \text{ mm}^3$), $p<0,001$, signifikant höher in der infizierten Gruppe als in der nicht-infizierten. In den Gruppen mit bzw. ohne kardiovaskuläre Pathologie gab es keine signifikanten Unterschiede bei den PCT-Werten ($0,48 \pm 0,23$ vs. $0,53 \pm 0,20 \mu\text{g/dl}$), $p=0,29$, oder im anderen Infektionsindex mit PCR. Beim Ernährungsindex wichen nur die Werte für Präalbumin signifikant in beiden Gruppen (mit und ohne Infektion) voneinander ab ($25,84 \pm 7,39$ vs. $31,05 \pm 7,85 \text{ mg/dl}$), $p<0,05$. Die PCT-Werte lagen über $0,5 \mu\text{g/dl}$ bei 14 von

36 Patienten in der Gruppe mit kardiovaskulärer Pathologie und bei 27 von 55 Patienten in der Gruppe ohne.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass PCT ein früher und sensitiver Marker einer ablaufenden Infektion ist. Sowohl PCT als auch PCR sind positiv in 100 % der infizierten Patienten. In den Gruppen mit oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung ist die Bedeutung des PCT nicht so eindeutig. Die chronische Entzündung ist nicht nur auf die Atherosklerose zurückzuführen, sondern auch auf verschiedene andere Ursachen wie Grunderkrankungen, Urämie oder die Hämodialyse selbst. Die Rolle des Präalbumins als ein früher Indikator einer Mangelernährung bei Patienten mit höherem Risiko ist nachgewiesen durch die niedrigeren Werte, die bei den Infizierten und den Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung gefunden wurden. Eine prospektive Studie wäre hilfreich, um zu überprüfen, ob das PCT ebenso wie die PCR die Sterblichkeitsrate vorhersagen kann.

Eine Verbindung zwischen Entzündungsstatus und linksventrikulärer Hypertrophie bei Hämodialysepatienten

Y. Erten, M. Tulmac, U. Derici, H. Pasaoglu, K. A. Reis, G. Guz, M. Bali, T. Arinsoy, A. Cengel, S. Sindel

Nephrology, Gazi University, Ankara, Besevler, Turkey; Cardiology, Gazi University, Ankara, Besevler, Turkey; Biochemistry, Gazi University, Ankara, Besevler, Turkey

Hintergrund: Diese Studie wurde durchgeführt, um die mögliche Beziehung zwischen linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) und proinflammatorischen Zytokinen bei Hämodialyse (HD)-Patienten und die Auswirkungen der HD auf die Zytokinproduktion zu erforschen.

Methoden: Es wurden Messungen der Serumwerte von Interleukin-1-beta (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) sowie echokardiographische Untersuchungen bei 35 stabilen HD-Patienten durchgeführt. Eine Vielzahl von möglichen Risikofaktoren für LVH einschließlich Alter, HD-Dauer, Blutdruck (BP), Body Mass Index, Lipidprofil, Hämoglobin-, Albumin-, Parathormon- und Homozystein-Spiegel wurden ebenso untersucht. Darüber hinaus wurden die Auswirkungen des HD-

Verfahrens auf die Zytokin-Spiegel analysiert. Die prädialytischen Serumspiegel von IL-1 β , IL-6 und TNF- α sowie Homozystein der HD-Patienten wurden mit 12 gesunden Probanden verglichen.

Ergebnisse: Eine linksventrikuläre Hypertrophie wurde bei 20 (57 %) Patienten durch Echokardiographie nachgewiesen. Der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) korrelierte positiv mit dem systolischen BP ($r=0,556$, $p=0,001$), dem diastolischen BP ($r=0,474$, $p=0,004$) und mit dem Serumspiegel von TNF- α ($r=0,446$, $p=0,009$). Aus der multiplen Regressionsanalyse folgte, dass der systolische BP und TNF- α signifikante unabhängige Prädiktoren der LVH sind. Keine Verbindung wurde zwischen LVH und anderen Parametern beobachtet. Der mittlere prädialytische IL-6-Spiegel war bei HD-Patienten signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen ($15,7 \pm 8,7$ vs. $7,3 \pm 0,7$ pg/ml, $p=0,001$). Trotz höherer mittlerer prädialytischer TNF- α -Serumspiegel bei HD-Patienten verglichen mit gesunden Probanden konnte hier keine statistische Signifikanz erreicht werden ($8,3 \pm 3$ vs. $7 \pm 1,45$ pg/ml, $p>0,05$). Die Serumspiegel von IL-6 und TNF-alpha waren jedoch nach HD im Vergleich zu den prädialytischen Spiegeln signifikant erhöht (von $15,7 \pm 8,7$ auf $17,8 \pm 9,5$ pg/ml, $p=0,001$ bzw. von $8,3 \pm 3,0$ auf $9,9 \pm 3,5$ pg/ml, $p=0,004$).

Schlussfolgerung: Neben dem Blutdruck scheinen auch proinflammatorische Zytokine, insbesondere TNF-alpha, mit der linksventrikulären Hypertrophie bei ESRD-Patienten assoziiert zu sein. Die Hämodialysetherapie selbst könnte die LVH bei urämischen Patienten durch Produktion von proinflammatorischen Zytokinen fördern.

In Deutschland mehr Transplantationen

Im ersten Halbjahr 2005 ist die Zahl der Nierentransplantationen in Deutschland leicht gestiegen: von 987 in 2004 auf 1103. Österreich meldet jedoch einen leichten Rückgang - von 181 auf 170.