

Differentialtherapie der Hämodialyse

Joachim Böhler

Deutsche Klinik für Diagnostik, Zentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten Wiesbaden

Email: Boehler@Nephrologie-Wiesbaden.de

Einleitung

Die individuelle Steuerung der Dialysetherapie erfolgt vor allem unter drei Gesichtspunkten: (1) Sicherstellung und Optimierung der Effektivität der Detoxifikation und Entwässerung entsprechend dem heute möglichen Stand der Technik (2) Anpassung an die Gegebenheiten des Patienten, z.B. hinsichtlich Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (3) Vermeidung von Komplikationen, z.B. Hypotonie.

Zu unterscheiden sind Komplikationen der Grundkrankheit, Komplikationen durch unzureichende Urämiekompensation (z.B. Knochenläsionen durch β_2 -Microglobulin) und Komplikationen während oder durch die Dialysebehandlung.

Parameter der Dialyseverordnung:

- Behandlungszeit
- Dialysator
 - high flux oder low flux
 - synthetisch versus Zellulose
 - biokompatibel oder inkompatibel
 - große oder kleine Oberfläche
- Diffusion (HD) oder Konvektion (HF) oder beides: Hämodiafiltration (HDF)
- Na^+ -, K^+ -, Bikarbonat-, Ca^{++} -, Mg^+ -, Glukosegehalt des Dialysats
- Natriumprofil
- Angestrebtes Trockengewicht
- maximal erlaubte Ultrafiltrationsrate
- Ultrafiltrationsprofil
- Blutvolumenmonitoring
- Dialysattemperatur
- Bluttemperaturmonitoring
- Antikoagulation

Unbefriedigend niedrige Kt/V Ergebnisse können beruhen auf

- falscher Dialyseverordnung (z.B. 4 h Dialyse bei 120 kg schwerem Patient)
- falscher Abnahme des Post-Dialysewertes (zu langer Zeitabstand zwischen Ende des Dialysatflusses und Abnahme der Probe -> Umverteilung des Harnstoffs aus dem Gewebe)
- hohe Shuntrezirkulation während der Dialysebehandlung (dadurch niedriger effektiver Blutfluss)

Wenn die Dialyseverordnung angepasst werden muss, gibt es 4 Möglichkeiten, die Dialyseclearance durch Diffusion zu steigern:

- Erhöhung des Dialysatflusses z.B. von 500 (=Standard) auf 800 ml/min
- Verwendung eines größeren Dialysators

Die Erhöhung des Dialysatflusses oder die Verwendung eines größeren Dialysators hat meist den geringsten Effekt auf die Clearance und ist nur dann sinnvoll, wenn dem Dialysator mehr Harnstoff (durch hohen Blutfluss) angeboten wird, als der Dialysator entfernen kann. Oft ist die Harnstoffextraktion ($[(1 - \text{Harnstoff}_{\text{venös}} / \text{Harnstoff}_{\text{arteriell}})] \times 100$) durch den Dialysator jedoch bereits >80 oder 90 %. Eine Erhöhung des Dialysatflusses oder der Dialysatmembranoberfläche erhöht eine schon hohe Extraktion nur um wenige Prozent.

Liegt bereits eine hohe Harnstoffextraktion im extrakorporalen Kreislauf vor, so kann die Clearance gesteigert werden durch:

- Erhöhung des Blutflusses z.B. von 250 auf 300 ml/min (wenn der Gefäßzugang es erlaubt)

oder

- Verlängerung der Dialysezeit.

Die Verlängerung der Behandlungszeit ist oft die effektivste und auch medizinisch sinnvollste Maßnahme, da dies nicht nur die Harnstoffclearance "schön rechnet" sondern auch die Steuerung des Wasserhaushalts und die Mittelmolekül-Elimination verbessert (siehe unten).

Elimination anderer Moleküle als Harnstoff

(Mittelmoleküle, Phosphat, große Moleküle ähnlich Albumin, Eiweiß-gebundene Urämietoxine)

Die Beurteilung von Dialyseeffizienz allein auf der Basis der Harnstoffclearance beruht darauf, dass die wichtigsten Studien zur Überlebensraten in Abhängigkeit von der Clearance auf den am einfachsten zu messenden Parameter Harnstoff basieren [NCDS Studie

Differentialtherapie der Hämodialysebehandlung Teil 1: Effektivität der Dialysebehandlung

Kt/V Harnstoff

Die vorherrschenden und inzwischen in Deutschland quasi "gesetzlich" festgelegten Qualitätskriterien orientieren sich an der Clearance für Harnstoff und werden hier nicht in ihren Grundlagen besprochen.

Wenn das Kt/V (Kt=Clearance pro Behandlung / V=Verteilungsvolumen für Harnstoff) nicht ausreichend hoch ist (<1,2), sollte als erstes die Plausibilität des Messergebnisses abgeschätzt werden.

etc.]. Harnstoff ist allerdings uncharakteristisch für die Urämietoxine. Kein anderes Toxin diffundiert so leicht durch alle Kompartments des Körpers z.B. von intrazellulär nach extrazellulär. Das Harnstoffmolekül bewegt sich fast ohne Einschränkungen durch den gesamten Wasserverteilungsraum. Andere Urämietoxine diffundieren langsamer als Harnstoff und haben daher eine abweichende Kinetik während der Dialyse (Abb 2).

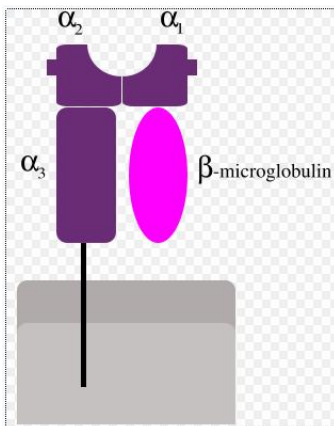
**Die "Warum-Frage" der Dialysetherapie:
Warum ist die Mortalität bei Nierenversagen soviel höher als die in der Allgemeinbevölkerung?**

Die logische Antwort ist, die Dialyse ist nicht effektiv genug. Aber eine Steigerung der "Dialysedosis" (im Sinne der Harnstoffclearance KT/V) durch höheren Blutfluss, Dialysatfluss, größere Dialysatoren und längere Behandlungszeiten brachten keine Senkung der Mortalität des Nierenversagens.

Hämodiafiltration und Mittelmoleküle

Laut Quasi-Niere wurden Hämofiltration (HF 0,4 %) und Hämodiafiltration (HDF 7,7%) in 2006 wesentlich seltener eingesetzt als die HD (91,9%). Im Jahre 2000 betrug der Anteil der HDF noch 12 % an allen Hämoverfahren, obwohl neue online Techniken die Anwendung preiswerter und durch höheres UF-Volumen auch effektiver gemacht haben.

Mittelgroße Moleküle diffundieren wesentlich langsamer als Harnstoff durch die Dialysemembran und innerhalb des Körpers zwischen den Kompartments, z.B. von intrazellulär zum Interstitium und von dort zum intravaskulären Kompartiment.



Als Marker für Mittelmoleküle wird gerne β_2 -Microglobulin gewählt, ein Bestandteil des MHC Class I Komplexes (MW 11.800, Abb.1). β_2 -Microglobulin Ablagerungen gelten als verantwortlich für die "Dialyse - Amyloidose", die sich u.a. als Carpal-Tunnel-syndrom äußert.

HF und HDF erhöhen die Clearance des Dialysators für Mittelmoleküle, da im Sog mit der ultrafiltrierten Flüssigkeit auch die größeren, nicht eiweißgebundenen Moleküle durch die modernen hochdurchlässigen Dialysemembranen ins Dialysatkompartiment über-treten.

Generell gilt: Eine hohe Dialysatorclearance ist nicht gleichzusetzen mit hoher Eliminationsrate.

Die resultierende höhere Dialysatorclearance führt schon kurz nach Behandlungsbeginn (Abb. 2) zu einer deutlichen Reduktion der Plasmaspiegel der Mittelmoleküle. Die gesteigerte Dialysatorclearance

liegt aber oft höher als die Übertrittsrate der Mittelmoleküle von den tieferen Kompartments des Körpers in das Plasmawasser des Blutkreislaufs. Diese Diskrepanz wird deutlich, wenn nach dem Abschalten der Dialyse ein hoher Rebound der Plasmakonzentrationen der Mittelmoleküle die Umverteilung vom Gewebe ins Blut erkennbar werden lässt. Dieses Phänomen, dass sie "Innere Clearance" niedriger liegt als die "Dialysator-Clearance" ist der wichtigste limitierende Faktor in dem Bemühen mit intermittierender Hämodiafiltration effektiv Mittelmoleküle zu entfernen. Die Hämodiafiltration führt zu einer Steigerung der Mittelmolekülelimination aber bei weitem nicht in dem Maße wie die Steigerung der Mittelmolekülclearance beim Übergang von Hämodialyse zu Hämodiafiltration suggeriert.

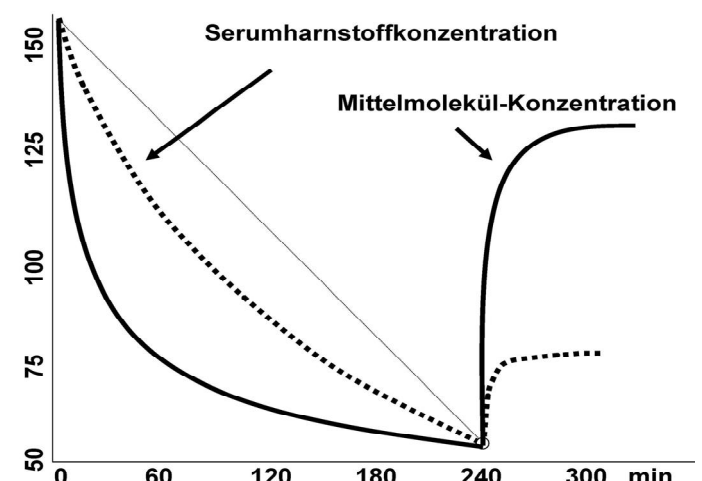


Abb. 2 höherer Rebound für Mittelmoleküle

Klinische Relevanz der gesteigerten Mittelmolekül-elimination

Der Beweis, dass die Hämodiafiltration für die Dialysepatienten eine reduzierte Morbidität und / oder Mortalität bewirkt, ist sehr schwer zu führen und wird überwiegend als ungeklärte Frage angesehen. Das Konzept ist plausibel, der letzte Beweis fehlt.

Die lange Beweiskette für die Überlegenheit der Hämodiafiltration im Vergleich zur Hämodialyse

- ➔ Ist das Mittelmolekül ein urämisches Toxin ?
- ➔ Führt die gesteigerte Dialysatorclearance zur gesteigerten Elimination
- ➔ Führt die gesteigerte Elimination eines Mittelmoleküls zur Senkung der Blutspiegel (nach Abschluss des Rebounds nach der Dialyse).
- ➔ Führt die Absenkung des mittleren Spiegels eines Mittelmoleküls zu messbaren Effekten auf Morbidität oder Mortalität.

Vergleich der Hämodiafiltration mit der Hämodialyse in klinischen Outcomestudien

Wenn von Vergleich von HD und HDF gesprochen wird, geht es in erster Linie um die Bewertung des Effektes der verbesserten Mittelmolekülclearance. Man muss sich aber bewusst sein, dass bei der Gegenüberstellung

der beiden Verfahren leicht weitere Faktoren beeinflusst werden:

- biokompatible vs. inkompatible Membran
- high-flux vs. low-flux Membran
- große vs. kleine Membranoberfläche
- Kühlung des Patienten durch längere Schläuche oder kühle Fertig-Substitutionslösungen

bei online HDF

- sterile vs. unsterile Dialysierflüssigkeit

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen zeigen mehrere neuere Studien keinen positiven Effekt einer höheren Dialyседosis von HD oder HDF auf Morbidität oder Erholung der Nierenfunktion. Dies bedeutet auch, dass die erhöhte Elimination von Mittelmolekülen (Hochdosis CVVHDF - z.B. 35-45 ml/min; versus Normaldosis-CVVHDF mit 25 ml/min), die Prognose nicht verbessert [2,3].

Eine Cochrane Metaanalyse [4] kam 2006 zu dem Schluss, dass die bis dahin vorliegenden Studien nicht belegen, dass eine HDF Behandlung eine Senkung der Mortalität im Vergleich zur konventionellen HD bewirke.

Der bisher als Abstract (ASN 2006) publizierte Vergleich von 32 HD-Patienten (steriles Dialysat) mit 31 Hämodilfiltrationspatienten (HF) zeigte trotz eines niedrigeren Kt/V (HF 1,1 vs HD 1,4) eine höhere Überlebensrate bei HF 68% vs 52 % bei HD.

Ebenfalls 2006 wurden europäische Daten der **DOPPS-Studie** [5] publiziert, die die kleine Subgruppe der HDF Patienten der Gruppe der low-flux-Dialysepatienten gegenüberstellen. In Europa wurden im Mittel 12% der Patienten mit HDF behandelt (1,8% Spanien bis 20,1% Italien). Die Mortalität der HDF behandelten Patienten lag in dieser beobachtenden Studie um 35 % niedriger als bei low-flux Hämodialyse. Die Autoren kommen zu dem vorsichtigen Schluss: "These observational results suggest that HDF *may* improve patient survival Owing to possible selection bias, the potential benefits of HDF must be tested by controlled clinical trials before recommendations can be made for clinical practice.

Da die Patienten nicht randomisiert den Verfahren HDF und low-flux HD zugeführt wurden, könnten die Patientenauswahl zu dem besseren Überleben der HDF Gruppe beigetragen haben.

Eine noch nicht abgeschlossene prospektive, randomisierte Studie in Holland (CONTRAST) mit mehr als 770 Patienten vergleicht die Effekte von HDF und low-Flux HD auf die Mortalität.

Während die Effekte der HDF auf die Mortalität weder im Vergleich zur low-flux HD und erst recht nicht zur high-flux HD noch nicht abschließend beurteilt

werden können, sprechen plausible pathophysiologische Konzepte durchaus für die HDF [6]:

Die verbesserte β_2 -Microglobulinelimination führt zu geringerer dialyseassoziiierter Amyloidose und Carpal-Tunnelsyndrom. Daher ist HDF besonders sinnvoll bei jungen Patienten die eine lange Lebenserwartung

FAZIT Differentialtherapie der Hämodialyse

Teil 1: Möglichst effektive Behandlung: HD/HDF

Die ausreichende kleinmolekulare Clearance (Kt/V Harnstoff $\geq 1,2$ durch Restausscheidung und Dialyseclearance) ist Grundvoraussetzung zeitgemäßer Behandlung. Wenn keine nennenswerte Restausscheidung besteht, ist die Forderung nach einer mindestens 4-stündigen Behandlungsdauer gerechtfertigt. Dialysezeit und Blutfluss sind entscheidend für die Steigerung des Kt/V.

Die Elimination von Mittelmolekülen durch HDF, besonders online HDF verspricht ein umfassenderes Spektrum von Urämietoxinen zu eliminieren. Eiweißgebundene Toxine bleiben nach wie vor ausgeschlossen.

- Das Konzept Mittelmoleküle vermehrt zu entfernen, ist plausibel
- Die online Hämodiafiltration ermöglicht relativ preiswert große Volumina zu filtrieren
- Die Anwendung von steril filtriertem Dialysat und Substitut ist bei HD wie bei HDF wünschenswert
- Der abschließende Beweis, dass die Mortalität beeinflusst wird steht aus
- Andere Facetten der Dialysesteuerung sind evtl. bedeutsamer für Morbidität und Mortalität als die Mittelmolekülclearance z.B.
 - (a) korrektes Trockengewicht
 - (b) normalisierter Blutdruck (Dialysatnatrium?)
 - (c) nebenwirkungsarme Dialyse (BVM, BTM)
 - (d) möglichst lange Behandlungszeiten
 - (e) niedriges Ca-PO4 Produkt
 - (f) chronische Inflammation

Differentialtherapie der Hämodialysebehandlung

Teil 2: Vermeidung von Nebenwirkung der Dialysebehandlung

Die Mehrheit der intermittierenden Hämodialysebehandlungen verläuft für die Patienten ohne spürbare Nebenwirkungen. In 20-30 % der Behandlungen treten Nebenwirkungen (z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Muskelkrämpfen) oder schwerwiegendere Zwischenfälle wie Rhythmusstörungen und Hypotonien auf. Mit der steigenden Anzahl älterer und multimorbider Patienten, die eine reduzierte Kapazität haben, auf die Anforderungen der intermittierenden Therapie zu reagieren, ist mit einer zunehmenden Frequenz von Zwischenfällen bei immer wieder den gleichen Patienten zu rechnen. Es ist gerade in diesen Fällen notwendig, die intermittierende Behandlung immer besser an die

begrenzten Reaktionsmöglichkeiten des Patienten anzupassen.

In der täglichen Routine einer Dialyseeinrichtung entwickelt sich leicht eine gewisse Selbstverständlichkeit im Umgang mit Nebenwirkungen an der Dialyse. Schwere Nebenwirkungen z.B. Hypotonien sind relativ selten und oft mit Standardprozeduren (Kopftieflage, Flüssigkeitsinfusion, Beendigung der Behandlung mit Retransfusion des Blutes aus dem extrakorporalen Kreislauf etc.) gut zu beherrschen. Da wiederholt dieselben Patienten betroffen sind, wird die Ursache von Nebenwirkungen an der Dialyse eher beim Patienten („verminderte Anpassungsfähigkeit“) als bei der Durchführung der Dialyse gesehen. Nebenwirkungen an Dialyse sollten jedoch immer auch Anlass sein, kritisch zu prüfen, ob differentialtherapeutisch alle Möglichkeiten zur Verbesserung der Verträglichkeit der Dialysebehandlungen genutzt wurden.

Störung des Äquilibriums durch die Dialyse

Wenn während der Dialyse Symptome auftreten, sollte davon ausgegangen werden, dass die intermittierende Dialysebehandlung der Auslöser ist und nicht der Patient. Im Dialyseintervall sind die Konzentrationen der Urämietoxine und das Ausmaß der Überwässerung ungünstiger als zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik während der Dialyse. Es ist nicht die absolute Höhe dieser Faktoren sondern das Tempo der Veränderung, die eine Nebenwirkung an der Dialyse provozieren, insbesondere wenn die physiologischen Kompensationsmechanismen des Dialysepatienten überfordert werden.

Die vier wichtigsten Störungen der Homöostase während der Dialyse sind:

- *Störung des Äquilibriums für gelöste Substanzen* (Dysäquilibriumsyndrom)
- *Störung des Äquilibriums für Elektrolyte* (z.B. Arrhythmie bei Kaliumverschiebungen)

Störung des Äquilibriums, die zur Hypotonie führen:

- *Störung des Äquilibriums für Wasser* (Hypovolämie bei zu starker Ultrafiltration)
- *Störung der Thermoregulation* und der Vasokonstriktion

Die meisten Nebenwirkungen der Hämodialyse werden nicht durch das Verfahren selbst, sondern durch die intermittierende Anwendung dieser Therapie hervorgerufen. Hypotonie durch zu raschen Volumenentzug oder Dysäquilibrium treten bei kontinuierlicher Dialyse oder 8 h Dialyse praktisch nicht auf. Kontinuierliche Verfahren kommen für chronische Dialysepatienten jedoch nicht in Frage und

auch die 8 h Dialyse, z.B. als Nachtdialyse, steht für die meisten Patienten nicht zur Verfügung.

Störung des Äquilibriums für gelöste Substanzen - Dysäquilibriumsyndrom

Ein schweres Dysäquilibriumsyndrom tritt nur noch selten auf, vor allem bei Dialyseeinleitung mit einer zu hohen Clearance während der ersten Behandlungen. Der Patient entwickelt Unruhe, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen, verschwommenes Sehen, Muskelzuckungen, Verwirrtheit, Tremor und Hypertonie. In schweren Fällen kommt es zu Eintrübung, Krampfanfällen und Koma. Die Wahrscheinlichkeit dieser Komplikation ist höher bei jungen Patienten, bei hohen Retentionswerten, die sich langsam entwickelt haben, bei vorbestehenden neurologischen Erkrankungen und bei niedrigem Dialysat-Natrium.

Weniger ausgeprägt werden ähnliche Symptome an der Dialyse jedoch häufig beobachtet, besonders der Kopfschmerz in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen. Es ist umstritten, ob diese Symptomatik einem milden Dysäquilibrium entspricht. Auch die Ursache des Dysäquilibriumsyndroms ist nicht eindeutig geklärt: Die Dialyse senkt rasch die Serumkonzentration des Harnstoffs, während die Harnstoffabgabe der tieferen Kompartimente (Gewebe) verzögert erfolgt. Flüssigkeit tritt in das Interstitium und in die Zellen über. Besonders das Gehirn reagiert mit einer Druckerhöhung aufgrund von Wassereinstrom und Schwellung, die im CT dokumentiert werden können [1]. Im Tierexperiment konnte außerdem eine paradoxe Azidose des Gehirns trotz Ausgleich der peripheren Azidose durch Alkalizufuhr aus dem Dialysat nachgewiesen werden. Wenn bei einem Patienten die Dialyse neu eingeleitet wird, ist die wichtigste Vorbeugung gegen das Dysäquilibriumsyndrom die nur kurze, wenig effektive (niedriger Blutfluss und/oder Dialysatfluss im Gleichstrom zum Blutfluss) aber dafür tägliche Dialyse. Entwickeln Patienten während der Dialyse wiederholt Kopfschmerzen, so müssen osmotische Verschiebungen mit leichter Hirnschwellung als mögliche Ursache bedacht werden [2]. Ein Natriumprofil (z.B. Dialysatnatrium am Anfang 3-5 mmol/L über der initialen Serumnatrียมkonzentration des Patienten, am Ende der Behandlung 3-5 mmol/L unter der initialen Serumnatrียมkonzentration) verspricht hier Abhilfe. Der rasche Verlust von osmotisch aktiven Molekülen (Harnstoff) aus dem Blutplasma in der ersten Dialysehälfte wird durch zugeführtes Natrium ausgeglichen, das später dem Körper wieder entzogen wird. Da die osmotische Aktivität des Plasmas nicht so stark sinkt, tritt weniger Wasser in die Zellen, insbesondere in das Gehirn über. Bei Natriumprofilen ist jedoch darauf zu achten, dass in der Summe dem Patienten kein Natrium zugeführt wird.

Störung des Äquilibriums für Elektrolyte

Die **Natriumkonzentration** im Dialysat sollte nicht höher liegen als die Serumnatrียมkonzentration des Patienten zu Beginn der Behandlung.

Ein zu niedriges Dialysat-Natrium erhöht die Inzidenz von Nebenwirkungen. Ein zu hohes Dialysat-Natrium führt zu vermehrtem Durst zwischen den Dialysen, einer vermehrten Flüssigkeitsaufnahme und arterieller Hypertonie. Injektionen von konzentrierten NaCl-Lösungen oder Infusionen von physiologischer NaCl-Lösung werden traditionell bei Hypotonie und Muskelkrämpfen an der Dialyse verabreicht. Die Zufuhr von Na gilt neben der Volumengabe als die effektivste Methode zur Anhebung des Blutdrucks an HD, sollte wegen der obigen Nebenwirkungen aber nur im Notfall eingesetzt werden. Werden die Muskelkrämpfe beim Nichtdiabetiker mit einem Bolus Glukose 20 % gebessert, so wird Natrium eingespart.

Der Entzug des über die Nahrung seit der letzten Dialyse zugeführten Natriums erfolgt durch das Ultrafiltrationsvolumen, da ein Liter Ultrafiltrat (136 mmol/L) mit 8 g ausreichend NaCl entfernt. Das Dialysatnatrium muss also im Prinzip nicht zur Natriumentfernung unterhalb des Serumnatriums eingestellt werden.

Eine Reduktion der Natriumkonzentration in der Dialysierflüssigkeit um 5 % unterhalb des Ausgangswertes im Serum vor Beginn der individuellen Dialyse kann jedoch innerhalb von 5 Wochen eine deutliche Senkung des Blutdrucks bei hypertensiven Patienten erreichen [3]. Eine Natriumelimination über die Ultrafiltration hinaus ist analog zum Diuretikaeeinsatz als antihypertensive Medikation bei Nierengesunden zu sehen, die zu den effektivsten Methoden der Blutdrucksenkung zählt (siehe ALLHAT-Studie).

Fazit: Wenn der hypertensive Hämodialysepatient es ohne Hypotonie und ohne Kopfschmerzen verträgt, sollte das Dialysatnatrium um 3-5 mmol/l niedriger als das Serumnatrium gewählt werden. Bei nicht hypertensiven Patienten kann die Natriumkonzentration in der Dialysierflüssigkeit genauso hoch liegen wie das initiale Serumnatrium.

Kalium muss bei den meisten Dialysepatienten während der Dialyse durch Diffusion entzogen werden. Eine zu schnelle Elimination führt zu Hypokaliämie und Arrhythmien bis zur Reanimationspflichtigkeit. Arrhythmien an der Dialyse sind häufig und werden, z.B. durch Kardiomyopathie, stille Ischämie oder Verkalkungen des Reizleitungssystems, Sympathikusaktivierung durch Hypovolämie, Elimination von Antiarrhythmika (bes. Sotalol) begünstigt. Die beste Vorbeugung ist die Messung des Kaliums zu Beginn und im Verlauf der Dialyse und eine Anpassung des Kaliumgehaltes der Dialysierflüssigkeit.

Störung der Blutdruckregulation – Hypotonie an Dialyse

Die Höhe des Blutdrucks wird von drei Faktoren bestimmt:

- **Blutvolumen** (Pathomechanismus z.B. Hypotonie mit Volumenmangelschock bei massiver Blutung)

- **Kontraktilität des Herzens** (z.B. kardiogener Schock bei Kammerflimmern)
- **Peripherer Gefäßwiderstand** (z.B. Vasodilatation bei Sepsis).

Die Hypotonie ist die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung während der Dialysebehandlung. Bei der Dialyse kommt es zu einigen bekannten aber auch noch vielen unzureichend untersuchten Einflüssen auf die obigen drei Stellgrößen. Wünschenswert wäre es, wenn während der Dialyse diese Parameter fortlaufend gemessen werden könnten und schon vor dem Auftreten einer Hypotonie die Durchführung der Dialyse automatisch dem Zustand des Patienten angepasst werden könnte, (sog. „Biofeedback-Dialyse“). Neuere Techniken in diese Richtung wurden in den letzten Jahren realisiert und werden zunehmend angewandt.

Ein noch immer ungelöstes Problem ist die korrekte Bestimmung des sich fortlaufend ändernden Trockengewichtes. Bei erheblich **zu niedrig angesetztem Trockengewicht** (=Zielgewicht bei HD-Ende) können auch die im Folgenden diskutierten neuen Steuerungsmöglichkeiten einen Blutdruckabfall nicht verhindern. Ebenso ist die zu kurze Behandlungszeit mit hohen Ultrafiltrationsraten mit erhöhter Mortalität assoziiert [4].

Störung des Äquilibriums für Wasser - Blutvolumenverminderung

Ein Flüssigkeitsentzug von 3 oder mehr Litern innerhalb von 4-5 Stunden Dialyse kann nur als in hohem Maße unphysiologisch bezeichnet werden. Da der größte Teil dieser Flüssigkeit sich nicht im Gefäßsystem, sondern im Interstitium befindet, ist entscheidend für die Blutdruckstabilität des Patienten die angemessene Vasokonstriktion bei reduziertem Blutvolumen (siehe unten). Die Ultrafiltrationsrate ist so zu wählen, dass sie dem „Refilling“, dem Wiederauffüllen des Gefäßsystems mit Flüssigkeit aus dem Interstitium, entspricht. Die Hämokonzentration während der Behandlung kann nicht-invasiv im arteriellen Dialyseschlauch gemessen werden. Das relative Blutvolumen (RBV, zu Anfang = 100 %) reduziert sich meist auf ca. 80-90 %.

Von Dialysemaschinen mit blutvolumengeregelter Ultrafiltrationsrate wird der Flüssigkeitsentzug so angepasst, dass die Blutvolumenreduktion in einer vorgegebenen Spannbreite abläuft und eine Hypovolämie als Ursache eines Blutdruckabfalls weitgehend verhindert wird. Mehrere Studien [3, 6, Übersicht 7] zeigen, dass ca. 30 % der Blutdruckabfälle mit dieser Methode vermieden werden können. Während das „BVM®“- Modul von Fresenius allein die Ultrafiltrationsrate in Abhängigkeit vom relativen Blutvolumen modifiziert, versucht das Gerät von Gambro-Hospal („Hemoscan®“) bei niedrigem Blutvolumen die Flüssigkeitsmobilisation aus dem Interstitium („Refillingrate“) zu erhöhen, indem der Kochsalzgehalt des Dialysats vorübergehend erhöht wird. Laut Herstellerangaben wird insgesamt während der Dialyse kein Natrium zugeführt, da zu anderen Zeiten, wenn das Blutvolumen ausreichend hoch ist, ein

niedrigeres Dialysat-Natrium eingestellt wird. Basile et al [6] fand bei Einsatz des Hemoscan keine Zunahme der Trinkmenge zwischen den Dialysen und deutet dies als Beleg für eine bilanzneutrale Natriummodulation.

Störung des Temperaturäquilibriums - Effekt des Bluttemperaturmonitorings auf den peripheren Gefäßwiderstand

Neben der Ultrafiltrationsrate ist das *Temperaturmanagement* an der Dialyse von entscheidender Bedeutung für die Stabilität der Patienten während der Behandlung. Die Dialysattemperatur beeinflusst, ob der Patient die ihm zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Vasokonstriktion als Gegenregulation bei Volumenentzug nutzen kann. Seit langem ist bekannt, dass bei Verwendung von kühlem Dialysat weniger hypotensive Nebenwirkungen auftreten als bei Standardtemperatur des Dialysats von 37 °C. Da die Variabilität der initialen Körpertemperatur zwischen den Patienten (35,2- 37,4 °C) und sogar bei einem Patient von Dialyse zu Dialyse erheblich ist, kann die gleiche Dialysattemperatur mal Erwärmung und mal Kältegefühl hervorrufen. Sinnvoll ist es als erstem Schritt, die Dialysattemperatur zumindest nicht höher als die Anfangstemperatur des Patienten zu wählen.

Wenn der Patient ohne Wärmezufuhr durch den Dialysekreislauf (d.h. „thermoneutral“) behandelt wird, steigt dennoch die Körpertemperatur an [8]. Die Reduktion des zentralen Blutvolumens führt (auch dialyseunabhängig z.B. bei Orthostase) zu einem Temperaturanstieg, da die Vasokonstriktion der Hautgefäße die Wärmeabgabe über die Haut reduziert und die Wärmeproduktion des normalen Grundumsatzes nur noch vermindert an die Umgebung abgegeben werden kann. Soll ein Temperaturanstieg des Patienten während der Dialyse verhindert werden („isotherme“ Dialyse), muss pro Liter Ultrafiltration die Wärmemenge, die ca. 6 % des Grundumsatzes entspricht, durch kühles Dialysat dem Körper entzogen werden. Wird diese Kühlung nicht durchgeführt, steigt die Temperatur im Körper so lange an, bis der Impuls zur Vasodilatation wegen Überwärmung stärker ist als der Impuls zur Vasokonstriktion bei Hypovolämie. In diesem Augenblick kommt es zu einem plötzlichen Blutdruckabfall. Ziel eines kühlen Dialysats (z.B. 35,5 °C in den ersten 2 h und 35 °C danach) ist es nicht, den Patienten unter seinen vom Hypothalamus vorgegeben Sollwert abzukühlen. Vielmehr soll bei dem Patienten durch kühles Dialysat lediglich eine Erwärmung über den Ausgangswert vermieden werden, damit er sein persönliches Optimum an Vasokonstriktion zum Ausgleich der Hypovolämie einsetzen kann. Mehrere Untersuchungen liegen vor, die eine Reduktion der Blutdruckabfälle bei hypotonieanfälligen Patienten um 50 % dokumentieren [8, 9, Übersicht 10].

Das Temperaturmanagement kann heute nach Flüssigkeitsinfusion oder Natriumgabe als effektivste Methode zur Hypotonievermeidung an Dialyse angesehen werden.

Die eleganteste Methode ist die automatisierte Durchführung mit dem BTM® Modul von Fresenius. Aber auch bei Verwendung anderer Dialysemaschinen muss auf die Anwendung der Erkenntnisse des Temperaturmanagements nicht verzichtet werden. Man kann z.B. die Kerntemperatur (Ohrthermometer) am Beginn der Dialyse messen und das Dialysat 0,5 °C niedriger einstellen. Nach 2 h Behandlung nochmals Reduktion um 0,5 °C, es sei denn der Patient friert.

Als Nebenwirkung der reduzierten Dialysattemperatur kann Kältegefühl und Frieren auftreten, selbst wenn die Kerntemperatur nicht gegenüber dem Ausgangswert gesenkt wurde. Kältegefühl tritt bei Hypovolämie häufig auf (auch z.B. bei massiver Blutung durch Verletzungen), weil die Vasokonstriktion der Hautgefäße (erwünscht bei Volumenentzug an HD !) die Wärmung der Hautrezeptoren durch warmes Blut aus dem Kern des Körpers vermindert. Als erste Reaktion sollte der Patient mit einer Decke, ggf. sogar Heizdecke versorgt werden und nicht die Dialysattemperatur erhöht werden.

Weitere Ansätze für Monitoring und Vermeidung von Zwischenfällen an HD

Die Messung des „relativen Blutvolumens“ (genauer „Hämokonzentration“) und die der „Bluttemperatur“ messen Surrogatparameter, nicht jedoch direkt die Determinanten des arteriellen Blutdrucks, den Füllungsdruck des rechten Herzens bzw. den peripheren Gefäßwiderstand. Auch die Kontraktilität des Herzens ist bisher keiner einfachen Online-Überwachung an HD zugänglich. Vielversprechende nicht invasive Messmöglichkeiten [11,12] wurden der Intensivmedizin oder Neurophysiologie entliehen und bei Dialysepatienten bereits angewandt. Sie sind bisher für die Routineüberwachung zu unbequem für den Patienten und zu aufwändig bei meist stabilen Hämodialysepatienten. Wenn intensivere Überwachung durchführbar ist, sowie in Studien, sollte mit diesen Methoden weitere Erfahrungen gesammelt werden. Rubinger et al [12] konnte z.B. zeigen, dass Patienten, die zu Hypotonien neigen sich hoch signifikant im Hinblick auf Sympathikus- und Parasympathicusreaktion von stabilen Patienten unterscheiden. Einen klaren prädiktiven Wert für die einzelne binnen Minuten anstehende Nebenwirkung lies sich noch nicht nachweisen. Eine Steuerung der Dialysedurchführung ist mit diesen neuen Entwicklungen im Monitoring von Dialysepatienten derzeit daher noch nicht möglich.

Langfristige Effekte der Komplikationen während der Hämodialyse

Die Kosten der „anstrengenden“ oder gar nebenwirkungsreichen Dialysetherapie sind menschlich und ökonomisch sehr hoch.

Erhöhte Mortalität bei (durch?)

Nebenwirkungen. Es besteht eine hohe Korrelation zwischen Sterblichkeit des Dialysepatienten und der Zahl seiner Nebenwirkungen an Dialyse. Es ist zwar plausibel anzunehmen, dass die Grundkrankheit der Patienten sowohl für Nebenwirkungen an HD als auch für das höhere Sterberisiko verantwortlich ist. Wir sollten jedoch nicht die Möglichkeit unbedacht lassen, dass häufige Zwischenfälle an Dialyse für den geschwächten Patienten einen enormen Stress, Sympathikusaktivierung, Minderperfusion von Organen etc. erzeugen. Die Tatsache, dass der Patient nicht während des Zwischenfalls stirbt, besagt nicht zwangsläufig, dass er nicht doch wegen des Zwischenfalls stirbt (z.B. Rhythmusstörungen nach HD). Eine erhöhte Sterblichkeit findet sich z.B. an Montagen und Dienstagen in den letzten 12 h des langen Intervalls aber auch in den ersten 12 h nach jeder Dialyse [13].

Verminderte Lebensqualität nach der Dialysebehandlung.

Viele Patienten fühlen sich nach der Dialyse erschöpft und viele Ältere müssen nach der Dialyse zunächst ruhen oder schlafen. Junge kräftige Patienten sind davon weniger betroffen. Wenn man jedoch die Dialyse ungewollt sehr belastend für während der Dialyse kreislaufstabile Patienten durchführt, können auch diese anschließend unter extremer Erschöpfung leiden. Bei Anwendung von phasenweise hohen Ultrafiltrationsraten gefolgt von Pausen („UF-Profil“), mussten die Patienten so stark mit Vasokonstriktion gegenregulieren, dass u.a. die hohe Muskelanstrengung während HD anschließend Treppensteigen teilweise unmöglich machte [14]. Diese unbeabsichtigte Demonstration, wie man Dialysen selbst bei kräftigen Patienten belastend machen kann, hat wichtige Implikationen für die schwächeren Patienten. Die Erschöpfung nach Dialyse bei alten und multimorbiden Patienten, sollte nicht als unveränderliche Folge von Dialyse bei alten Menschen angesehen werden. Vielmehr muss der Dialysearzt sich klar machen, dass sein Erzeugen eines Dysäquilibriums durch Dialyse und Ultrafiltration und die damit erzwungene Gegensteuerung durch den Organismus des Patienten den Dialysetag zum „schlechten“ Tag und den („vergifteten“) Nicht-Dialysetag zum „guten Tag“ für den geschwächten Patienten macht. Solange Dialysepatienten sich nach der Dialyse (entgiftet und entwässert) schlechter fühlen als vorher (hohe Konzentration an Urämietoxinen, Kalium und Wasser), müssen wir davon ausgehen, dass Entgiftung und Entwässerung nicht schonend genug durchgeführt wurden und technische und prozedurbezogenen Verbesserungen weiter gesucht und entwickelt werden müssen.

FAZIT 2 Differentialtherapie der Hämodialyse Vermeidung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen an der Dialyse sollten nicht vorschnell mit der Multimorbidität des Patienten erklärt werden. Die Überprüfung der Dialysebedingungen (Trockengewicht, UF-Rate, Dialysezeitverlängerung, Natriumgehalt und Temperatur des Dialysats etc.) sind der Einstieg, nicht den Patienten an das Gerät sondern das Dialyseverfahren an den Patienten anzupassen [15]. Die bestmögliche Erfassung von Parametern der Blutdruckregulation wird noch viele Untersuchungen und technische Entwicklungen erfordern. Die Verwendung des „Blutvolumenmonitors“ und besonders das „Bluttemperaturmanagement“ sind wichtige Weiterentwicklungen, die dem hämodynamisch instabilen Patienten nicht vorenthalten werden sollten [10]. Die Aussicht, dass auch geschwächte, ältere und multimorbide Patienten die Dialyse nicht als Belastung und Anstrengung erleben, sondern als „erfrischenden Entgiftungsvorgang“, besteht nur dann, wenn die Reaktionen des Patienten im Sinne eines Bio-feedback-loops den Dialysevorgang steuern.

Literatur:

Effektivität HDF vs HD

1. Vanholder, R., U. Baurmeister, P. Brunet et al.: A bench to bedside view of uremic toxins. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19 (2008) 863 - 870
2. Palevsky, P. M., J. H. Zhang, T. Z. O'Connor et al.: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.* 359 (2008) 7 - 20
3. Tolwani, A. J., R. C. Campbell, B. S. Stofan et al.: Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19 (2008) 1233 - 1238
4. Rabindranath KS; Strippoli GF; Daly C; Roderick PJ; Wallace S; MacLeod AM Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD006258.
5. Canaud B; Bragg-Gresham JL; Marshall MR; Desmeules S; Gillespie BW; Depner T; Klassen P; Port FK Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *SO - Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):2087-93
6. Wizemann, V., C. Lotz, F. Techert, S. Uthoff: On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15 Suppl 1 (2000) 43 - 48
7. Donauer J, Böhler J. Rationale for the use of blood volume and temperature control devices during hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26:82-9.
8. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, Panzetta G, Bonforte G, Hannedouche T, Alvarez de Lara MA, Tsouras I, Loureiro A, Ponce P, Sulkova S, Van Roost G, Brink H, Kwan JT; Study Group of Thermal Balance and Vascular Stability. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:280-90.
9. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1616-22.
10. Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21: 1883-1898
11. Wynne JL, Ovadje LO, Akridge CM, Sheppard SW, Vogel RL, Van De Water JM. Impedance Cardiography: A Potential Monitor for Hemodialysis. *J Surg Res.* 2006; Apr 19; [Epub ahead of print]
12. Rubinger D, Revis N, Pollak A, Luria MH, Sapoznikov D. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2053–2060
13. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 69 (2006) 2268 - 2273
14. Donauer J, Kolblin D, Bek M, Krause A, Böhler J. Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:115-123.
15. van der Sande FM, Kooman JP, Leunissen KML. Strategies for improving hemodynamic stability in cardiac-compromised dialysis patients *Am J Kidney Dis.* 2000;35:E19

Nebenwirkungen

1. Ronco C, Bellomo R, Brendolan A, Pinna V, La Greca G: Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. *Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis.* *J Nephrol* 1999;12:173-178
2. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:785-96.
3. de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, Dorigo D; Patricio PJ, Santos SF. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66:1232 - 1238
4. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69:1222-8