

## Anstatt eines Vorworts

H. E. Franz

### **Liebe Frau Oberin Schulz, liebe Frau Gaule, lieber Herr Dr. Bundschu, meine lieben Zuhörerinnen und Zuhörer,**

es ist dreißig Jahre her, dass in Ulm zum ersten Mal eine Fortbildungsveranstaltung mit dem Thema Dialyse durchgeführt wurde. Vorausgegangen war das Erscheinen des ersten Dialysebuchs in deutscher Sprache mit dem Titel *Praxis der Dialysebehandlung* im Georg-Thieme-Verlag. Die erste Fortbildung fand in einer Baracke in der Steinhövelstraße nahe der Klinik statt.

Organisiert wurde die Tagung von unserer sehr geschätzten Frau Oberin Schulz. Sie hatte sich von der Wirksamkeit der Dialyse in der Klinik überzeugt und machte ihren Einfluss auf die entscheidenden Gremien der Klinikverwaltung geltend, damit die Dialyse im Klinikum Ulm wegen ihrer großen klinischen Bedeutung personell und räumlich entsprechend ausgestattet wurde. Für diese beiden erfolgreich absolvierten Aufgaben danken wir Frau Oberin Schulz und möchten das hier noch einmal zum Ausdruck bringen. Frau Schulz wird in Kürze selbst Stellung nehmen. Von den vielen Helfern, die die Tagung über 30 Jahre ermöglicht haben möchte ich 2 herausnehmen. Es sind dies Frau Gaule-Scheffler sowie Herr Dr. Bundschu. Frau Gaule hat bei der Organisation Überragendes geleistet, Herr Dr. Bundschu hat als Referent und Organisator viel zum Gelingen beigetragen. Aber auch unsere Mitarbeiter in der Pflege haben sich in Wort und Schrift beteiligt. Ein besonders aktiver Mitarbeiter, Herr Michael Ott, ist letztes Jahr nach kurzer Krankheit gestorben, er fehlt uns sehr. Die leitende Schwester einer unserer KfH-Zentren, Frau Dietmayer, die von Anfang an dabei war, soll hier besonders wegen ihrer didaktischen Fähigkeiten geehrt werden. Es ist der Fa. Fresenius Medical Care zu verdanken, dass die Vorträge der Veranstaltungen in Buchform den Interessierten zur Verfügung gestellt werden können.

Die Fortbildungsbaracke war schon bei der 2. Veranstaltung zu klein, so dass die Fortbildung in die Hörsäle der Klinik verlegt wurde, was auch keine Abhilfe schuf. Schließlich zogen wir auf den oberen Eselsberg in die Räume, in denen die Tagung seither alljährlich stattfindet. Wir kamen damit auch der Industrie entgegen, die

hier die Möglichkeit bekam, ihre Produkte wirkungsvoll auszustellen und mit den Teilnehmern zu diskutieren. Wir möchten uns an dieser Stelle bei den zahlreichen Firmen bedanken, die uns bis auf den heutigen Tag unterstützt haben. Seitdem wir auf dem Eselsberg sind, nennen wir unsere Veranstaltung Internationale Dialysefachtagung, weil wir neben unseren deutschen Schwestern und Pflegern auch Gäste aus Österreich, der Schweiz und den Beneluxländern begrüßen dürfen.

Wie ist die Großwetterlage in Bezug auf die Nierenersatztherapie und in Bezug auf die Prävalenz der Niereninsuffizienz? Hier nur wenige Zahlen: Weltweit wird die Zahl der Personen mit begründetem Hinweis auf eine chronische Nierenerkrankung auf 60 Millionen geschätzt (man spricht bei dieser Größe von Epidemie der Niereninsuffizienz). 1,5 Millionen werden weltweit dialysiert oder haben ein Organ erhalten. Die Zahl von 1,5 Millionen soll sich in 10 Jahren verdoppeln.

Wie soll es weitergehen?

Neben Dialyse und Transplantation soll in dem Stadium der Prädialyse, also vom Erkennen der Erkrankung bis auf die Phase der Vorbereitung zur Nierenersatztherapie, eine medikamentöse Behandlung der primären Nierenerkrankung und der damit verbundenen weiteren Erkrankungen des Herzkreislaufs, des blutbildenden Systems, der Knochen usw. (man spricht hier von Comorbiditäten) stattfinden, mit dem Ziel den Beginn der Nierenersatztherapie hinauszuzögern. Erste Untersuchungen haben gezeigt, dass der Nephrologe alleine weniger gute Resultate bei dieser Aufgabe erzielt als ein Gremium von Organspezialisten einschließlich des Hausarztes und Nephrologen (im Neudeutsch: Multi Disciplinary Care (MDC)). Vorprogrammiert ist auch eine Beteiligung des für diese Aufgabe bereits gut geschulten nephrologischen Pflegepersonals. Deren genaue Rolle muss noch erarbeitet werden.

## Autorenverzeichnis

**Dr. Hans Böhme**

Institut für Gesundheitsrecht und -politik, Rostocker Str. 15, 72116 Mössingen  
E-mail: info@boehme-igrp.de

**Prof. Dr. Jürgen Bommer**

Abteilung I, Sektion Nephrologie, Med. Universitätsklinik und Poliklinik, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

**Dr. Klemens Budde**

Nephrologische Klinik, Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin  
E-mail: klemens.budde@charite.de

**Dr. Dieter Bundschu**

KfH Nierenzentrum, Eberhard-Finck-Str. 39, 89075 Ulm  
E-mail: dieter.bundschu@kfh-dialyse.de

**Isolde Dietmayer**

KfH Dialysezentrum, Spitalstr. 23, 89584 Ehingen

**Prof. Dr. Hans Eduard Franz**

Alte Bernstr. 36, CH-3075 Rüfenacht, Schweiz, E-mail: vdt-ulm@tiscali.ch

**Brigitte Glück**

Tokajerweg 19, 89075 Ulm

**PD Dr. Clemens Grupp**

Fachbereich III: Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Rheumatologie, Osteologie, Gefäßerkrankungen, Zentrum Innere Medizin, Klinikum Bamberg, Bugerstr. 80, 96049 Bamberg, E-mail: cgrupp@gwdg.de

**R. Günther**

KfH Dialysezentrum, Eberhard-Finckh-Str. 39, 89075 Ulm

**Dr. Ulla Häußler**

Sektion Nephrologie, Universitätsklinik Ulm, Robert-Koch-Str. 8, 89081 Ulm,  
E-mail: ulla.haeussler@medizin.uni-ulm.de

**PD Dr. Peter M. Jehle**

Klinik für Innere Medizin, KfH Dialysezentrum & Deutsches Panvaskuläres Kompetenzzentrum (DEPAK), Ev. Krankenhaus der Paul-Gerhardt-Stiftung, Paul-Gerhardt-Str. 42-45, 06886 Lutherstadt Wittenberg  
E-mail: p.jehle@pgstiftung.de

**Prof. Dr. Günter Kirste**

Deutsche Stiftung Organtransplantation, Emil-von-Behring-Passage, 63263 Neu-Isenburg, E-mail: barbara.stader@dso.de

**A. Natterer**

KfH Dialysezentrum, Eberhard-Finckh-Str. 39, 89075 Ulm

**Prof. Dr. Teut Risler**

Innere Medizin IV - Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinik Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen  
Email: teut.risler@med.uni-tuebingen.de

**Nicole Scherhag**

Auf dem Gewölb 36, 55291 Saulheim

**Prof. Dr. H. B. Steinhauer**

II. Medizinische Klinik, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Thiemstr. 111, 03048 Cottbus, E-mail: 2.med.klinik@ctk.de

**Dr. Sylvia Stracke**

Sektion Nephrologie, Universitätsklinik Ulm, Robert-Koch-Str. 8, 89081 Ulm  
E-mail: sylvia.stracke@medizin.uni-ulm.de

**Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer**

Klinische Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien, Österreich, E-mail: florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

**Dr. Eveline Wandel**

Abteilung für Nephrologie, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Mainz, Helmholtzweg, 55131 Mainz, E-mail: [wandel@1-med.klinik.uni-mainz.de](mailto:wandel@1-med.klinik.uni-mainz.de)

**Dr. Thomas Weinreich**

Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen, Schrambergerstr. 28, 78054 Villingen-Schwenningen, E-mail: [info@dialyse-schwenningen.de](mailto:info@dialyse-schwenningen.de)

**PD Dr. Ulrich Wenzel**

Zentrum Innere Medizin, Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, E-mail: [wenzel@uke.uni-hamburg.de](mailto:wenzel@uke.uni-hamburg.de)



# **Was ist DOPPS (Dialysis Outcome Practice Pattern Study) und was trägt es zur Verbesserung der Dialysequalität bei?**

**J. Bommer**

## **Was ist DOPPS und was sind die Ziele von DOPPS**

DOPPS ist eine umfassende Observationsstudie, die die Behandlungsverfahren und die Behandlungsergebnisse in der Hämodialyse in einer Reihe westlicher Länder untersucht. In DOPPS I waren die Länder Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien, Japan und USA eingeschlossen. DOPPS II umfasst zusätzlich Kanada, Australien, Neuseeland, Schweden und Belgien. Insgesamt umfasst somit die Studie mehr als 70% aller Hämodialysepatienten weltweit.

Als Observationsstudie werden nur die Daten erhoben. Die Studie selbst nimmt keinerlei Einfluss auf die Behandlungsverfahren in den einzelnen Ländern oder in einzelnen Zentren. Dabei ist es nicht Ziel der Untersuchung die Länder oder Zentren zu vergleichen, sondern DOPPS will in den verschiedenen Ländern insgesamt die Behandlung von Hämodialysepatienten und die Behandlungskomplikationen und Behandlungsergebnisse in Zusammenhang bringen. Dabei werden nicht nur die Patienten-Daten und die reinen Dialysebehandlungsformen wie Dialysator, Maschinen, Blutfluss, Dialysedauer, usw. erfasst, sondern umfassend die Behandlungsmodalitäten registriert. So werden neben den technischen Daten der Dialyse auch Anämiebehandlungen, kardiovaskuläre Risiken der Patienten, Fragen des Mineralhaushaltes und der Ernährung, Gefäßzugänge, Einflüsse durch das Personal (Pfleger, Techniker und Ärzte) und schließlich sogar Unterschiede in den Verwaltungen und Organisationen der verschiedenen Dialysezentren auf die Behandlungsergebnisse untersucht.

Die Behandlungsergebnisse werden vor allem in Form der Mortalität, Hospitalisation, Komplikationen und Funktion des Gefäßzugangs und Lebensqualität der Patienten evaluiert. Die Studie wird zentral von dem internationalen Koordinati-

onszentrum University Renal Research and Education Association (URREA) in Ann Arbor, Michigan, USA organisiert und geleitet und alle Daten werden dort zentral anonym ausgewertet.

Finanziert wird die Studie von Amgen und in Japan Kirin Brauerei, ohne dass die Firmen Einfluss auf Datenerhebung, Datenauswertung und Publikationen nehmen. Die Datenerhebung erfolgt mittels identischer Fragebögen in den jeweiligen Landessprachen getrennt durch drei Personengruppen, 1. den medizinischen Leiter der jeweiligen Dialysezentren, 2. einen so genannten Study-Coordinator, was meist die Oberschwester oder ein junger Arzt ist, und 3. werden die Patienten gebeten, Fragebögen betreffs ihrer Dialysebehandlung, Befinden u. Ä. auszufüllen. Um jeglichen Einblick der Mitarbeiter des Dialysezentrums in die Fragebögen ihrer Patienten zu vermeiden, werden die Fragebögen der Patienten in versiegelten Kuverts an die Studienzentrale in den USA geschickt.

Die Zentren, die an den DOPPS-Studien teilnahmen, wurden aus der Liste aller Hämodialysezentren in den einzelnen Ländern zufallsgemäß vom Computer in Ann Arbor ausgewählt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die verschiedenen Arten von Dialysezentren, wie z. B. Krankenhaus-Dialysezentrum, Universitätsklinik-Dialysezentrum, Zentren, die zu Organisationen gehören, oder Privatpraxen anteilig ausgewählt wurden und die ausgewählten Zentren über das gesamte jeweilige Land gleichmäßig verteilt waren. In den ausgewählten Zentren wurden alle Dialysepatienten erfasst und aus der Gesamtzahl der Dialysepatienten wurde randomisiert vom Computer in Ann Arbor USA ein gewisser Prozentsatz Patienten ausgewählt, bei denen die umfassenden Erhebungen mittels der Fragebogen durchgeführt werden. Insgesamt sind in DOPPS I 309 Zentren mit etwa 17.000 Patienten, einschließlich Ersatz von ausscheidenden Patienten, eingeschlossen. In DOPPS II sind ca. 15000 Patienten in 340 Zentren eingeschlossen.

Trotz dieser relativ geringen Zahl an Zentren und Patienten war es dennoch durch diese sehr sorgfältige Randomisierung möglich, sehr repräsentative Daten in den einzelnen Ländern zu erheben. So zeigt Tab 1 die hohe Übereinstimmung von einigen DOPPS-Ergebnissen mit der umfassenden vollständigen Dialysestatistik des USRDS Reports 1999, der alle Dialysebehandlungen in den USA erfasst. Es ist klar erkennbar, dass in DOPPS der Prozentsatz der Männer oder Diabetiker, wie auch das mittlere Alter der Patienten sehr gut mit den Daten des USRDS Reports in der gleichen Zeit übereinstimmt. Dies ist beispielsweise in anderen großen Studien wie der HEMO-Studie nicht in ähnlicher Form gegeben. Die umfassenden in vergleichbarer Form erhobenen Daten brachten in DOPPS einen entscheidenden Vorteil gegenüber allen anderen Studien. Sie erlaubten eine Beantwortung von vielen Fragen bei den gleichen Patienten und vor allem erlaubte es, den Effekt von

|              | <b>HEMO</b> | <b>USRDS<br/>1999</b> | <b>DOPPS US</b> |
|--------------|-------------|-----------------------|-----------------|
| Alter        | 57.6 ± 14   | ~ 61.7                | 61              |
| Männer %     | 43.8        | 53.1                  | 52.8            |
| Schwarze (%) | 62.6        | 38.7                  |                 |
| Diabetes (%) | 44.6        | 40.8                  | 40.6            |

**Abb. 1: HEMO-Studie, DOPPS und USRDS**

Faktoren genauer zu charakterisieren, da die Einflüsse anderer Faktoren, wie z.B. Alter Geschlecht, Begleitkrankheiten etc., statistisch herausgerechnet werden konnten.

## Dialysequalität

Viele frühere Erhebungen führten zur Schlussfolgerung, dass generell eine inverse Korrelation zwischen Mortalität und Höhe des Kt/V besteht. Dies konnte DOPPS nicht voll bestätigen. In DOPPS war das Kt/V in Japan und USA sehr ähnlich, jedoch die Mortalität der Dialysepatienten in den USA mehr als doppelt so hoch als in Japan [1]. In neuerer Zeit ergab auch die 2002 publizierte HEMO-Studie insgesamt bei allen Patienten keinen Unterschied in der Mortalität zwischen Patienten mit Standard-Kt/V-Dosis ( $\text{spKt/V} = 1,3$ ) gegenüber der high-dose Gruppe ( $\text{spKt/V} = 1,7$ ). Wie in der HEMO-Studie, fand sich jedoch auch in DOPPS eine Abnahme der Mortalität bei höherem Kt/V bei Frauen, jedoch nicht bei Männern. Letztendlich ist dieser Unterschied bei Männern und Frauen nicht geklärt. In der DOPPS-Studie fand sich jedoch in Übereinstimmung zu früheren Untersuchungen, dass sehr niedrige Kt/V-Werte unter 1,2 oder gar 1,0 mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass ein Kt/V unter 1,2, was die DOQI Guidelines auch als Minimalwert vorschlagen, mit einer erhöhten Mortalität einhergeht und unbedingt vermieden werden soll.

## Blutfluss

Die Blutflüsse bei der Dialyse waren in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich, wobei besonders in den USA sehr hohe Blutflüsse bis über 400 ml/min. ein-

gestellt wurden, während andere Länder einschließlich Japan langsamere Blutflüsse von 250 und weniger ml bevorzugten. Durch die umfassenden Datenerhebungen war es in DOPPS jedoch möglich, die verschiedenen anderen Unterschiede in den einzelnen Ländern genau zu erfassen und die Daten entsprechend dieser Unterschiede in den Ländern zu adjustieren. So wurde der mögliche Effekt des Blutflusses auf die Mortalität bezüglich einer Reihe anderer Gesichtspunkte adjustiert, wie Alter, Geschlecht, Rasse, Dauer der Dialysebehandlung in Jahren, BMI, Kt/V, Gefäßzugang, Begleiterkrankungen und individuelle Einflüsse der Länder und Zentren.

Wenn die Daten in dieser Form sorgfältig korrigiert waren, fand sich eine signifikant geringere Mortalität bei Patienten, die mit einem höheren Blutfluss dialysiert wurden. Um mögliche Unterschiede in den einzelnen Kontinenten auszuschließen, wurde auch der Zusammenhang zwischen Blutfluss und Mortalität in den einzelnen Kontinenten getrennt untersucht. In allen 3 Kontinenten (Japan, Europa und USA) fand sich jeweils eine signifikant bessere Überlebensrate bei den Patienten, die mit einem höheren Blutfluss behandelt worden waren. Dies legte nahe, dass durch eine Erhöhung des Blutflusses ein höheres Überleben der Patienten erzielbar ist. Selbstverständlich ist dies nicht universell anwendbar, sondern darf nur in einem Rahmen erfolgen, den der Patient trägt. Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass daraus auch in verschiedenen Zentren schon der Schluss gezogen wurde, den Blutfluss bei den Patienten an der Dialyse zu erhöhen.

## Gefäßzugänge

Die verwandten Gefäßzugänge waren in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich. Sowohl zu Beginn der Dialysebehandlung als auch während der chronischen Behandlung waren wesentlich mehr Patienten in USA über Gefäßprothesen oder Katheter dialysiert worden als in den großen europäischen Ländern Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien und auch in Japan [4-6].

Katheter, gleich ob getunnelt oder nicht getunnelt, waren im Vergleich zu Fisteln mit einer signifikant höheren Infektionsrate und erhöhten Mortalität assoziiert. Daraus war der Schluss zu ziehen, dass Katheter wie auch Gefäßprothesen zu vermeiden seien und die autologen Fisteln den geeignetsten Gefäßzugang bei der Hämodialyse darstellen. Diese DOPPS-Ergebnisse haben auch dazu beigetragen, dass in den USA in den letzten Jahren große Anstrengungen gemacht wurden, vermehrt Fisteln und weniger Gefäßprothesen bei den Patienten anzulegen und zur Dialyse zu benutzen. Mit diesem Ziel wurden sogar in einigen Städten der USA

Shunt-Zentren eingerichtet, wo intensiv eine Abkehr von Gefäßprothesen und Kathetern hin zu Fisteln betrieben wurde.

Weiterhin hat in diesem Zusammenhang DOPPS gezeigt, dass die Funktionsdauer der Fisteln deutlich besser ist als die von Gefäßprothesen, und weiterhin zeigte sich, dass Fisteln, die erst nach Beginn der Dialysebehandlung angelegt werden, eine wesentlich kürzere Funktionsdauer aufweisen als Fisteln, die schon vor Beginn der Dialysebehandlung veranlasst werden.

## Ernährung

Mit den stärksten Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte der Ernährungszustand der Patienten. So war die Mortalität der Patienten invers mit dem BMI assoziiert. [2] Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, lässt sich dies auch nachweisen, wenn die Patienten in Schwerkranke, Mittelkranke und Leichtkranke entsprechend ihrer Begleitkrankheiten unterteilt wurden. In jedem Falle war die Mortalität hoch signifikant erhöht bei den sehr schlanken Dialysepatienten und die Überlebensrate umso höher, je höher der BMI war.

*Tab. 1: Relatives Risiko der Mortalität entsprechend dem Schweregrad der Begleiterkrankung gegenüber BMI ( $\text{kg/m}^2$ )*

| RR bei Schweregrad der Erkrankung | < 20              | 20-22.9 | 23-24.9 | 25-24.9 | ≥ 30                |
|-----------------------------------|-------------------|---------|---------|---------|---------------------|
| Schwer-Kranke (n = 3205)          | 2.24 <sup>b</sup> | 1.87    | 1.74    | 1.46    | 1.40 <sup>c</sup>   |
| Mittel-Kranke (n = 3271)          | 1.33 <sup>b</sup> | 1.05    | 1 (ref) | 0.79    | 0.61 <sup>c,d</sup> |
| Leicht-Kranke (n = 3238)          | 0.70 <sup>b</sup> | 0.59    | 0.53    | 0.48    | 0.36 <sup>c</sup>   |

a: adjustiert for Pat.-Charakteristika, Begleitkrankheiten und Dauer von Dialysebehandlung;  
b: signifikant größer als das RR für BMI 23-24.9 ( $p < 0.05$ ); c: signifikant niedriger als das RR für BMI 23-24.9 ( $p < 0.05$ ); d: signifikant niedriger als das RR für BMI 25-29.9 ( $p < 0.05$ )

In gleicher Weise fand sich eine inverse Assoziation zwischen dem Serumalbuminspiegel und der Mortalität, wie auch Hospitalisationsrate der Dialysepatienten in USA und Europa in den Jahren 1996 - 1999. Je niedriger der Serumalbuminspiegel war, umso höher waren das Risiko einer stationären Aufnahme sowie das Risiko zu versterben. Auch weitere Analysen betreffs Albuminspiegel zu Beginn der Dialysebehandlung und im Verlaufe der Dialysebehandlung wie auch der Protein Catabolic Rate (entspricht der diätetischen Eiweißzufuhr) zeigten, dass eine

gute Ernährung und insbesondere eiweißreiche Ernährung die Überlebenschance der Dialysepatienten signifikant verbessert.

Doch nicht nur der physische Zustand einschließlich BMI und Ernährung, sondern auch der psychische Zustand hat einen großen Einfluss auf das Überleben der Dialysepatienten. So fand sich eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit depressiven Verstimmungen, wenn diese Daten auf die Charakteristika wie Alter, Geschlecht, usw. und Begleiterkrankungen adjustiert waren [3]. Diese DOPPS-Ergebnisse weisen darauf hin, dass neben der medizinischen Behandlung und Ernährung auch die psychische Verfassung der Dialysepatienten für ihr Überleben bedeutsam ist. Es bleibt zu untersuchen, wie weit durch Behandlungen der depressiven Verstimmung und psychologischen Betreuung das Überleben der Patienten und auch ihre Lebensqualität verbessert werden können.

## Zusammenfassung

Auch wenn DOPPS nur eine Observationsstudie ist, haben die Ergebnisse schon heute Einfluss auf die Behandlung der Dialysepatienten weltweit gehabt. So bedeutet ein hohes Kt/V von über 1,2 nicht unbedingt ein besseres Überleben. Dagegen können einfache Maßnahmen wie Erhöhung des Blutflusses und kalorien- und eiweißreiche Ernährung der Patienten die Lebenserwartung und Lebensqualität der Dialysepatienten verbessern. Die DOPPS-Ergebnisse haben mit dazu beigetragen, dass vermehrt Fisteln und weniger Gefäßprothesen zur chronischen Dialyse benutzt werden. Und schließlich hat DOPPS gezeigt, dass nicht nur die physischen, sondern auch psychischen Zustände der Patienten einen Einfluss auf Lebensqualität und Überleben haben.

## Literatur

1. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R (2002) Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 347: 2010-9. Notes: CORPORATE NAME: Hemodialysis (HEMO) Study Group
2. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW (2001) Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant 16: 2386-94

- 
3. Lopes AA, Albert JM, Young EW, Satayathum S, Pisoni RL, Andreucci VE, Mapes DL, Mason NA, Fukuhara S, Wikstrom B, Saito A, Port FK (2004) Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 66: 2047-53
  4. Pisoni RL (2002) Vascular access use and outcomes: results from the DOPPS. *Contrib Nephrol*: 13-9
  5. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ (2002) Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 61: 305-16
  6. Young EW, Dykstra DM, Goodkin DA, Mapes DL, Wolfe RA, Held PJ (2002) Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 61: 2266-71

# Intensivierte Dialysetherapie

**T. Weinreich**

Die Dialysetherapie ist seit über 40 Jahren die häufigste Form der Nierenersatzbehandlung. Mit ihrer Einführung hat sich die Prognose für terminal niereninsuffiziente Patienten wesentlich verbessert. Dennoch bleiben trotz aller technischen Verbesserungen, die die Methode im Verlauf der Jahre erfahren hat, zahlreiche Komplikationen unzureichend korrigiert, z.B. Kontrolle von Blutdruck, Anämie und Störungen des Knochenstoffwechsels, Polyneuropathie, metabolische Azidose und vor allem die Mortalität bei chronischen Dialysepatienten. Die führende Todesursache sind dabei kardiovaskuläre Komplikationen. So ist das Risiko eines Dialysepatienten an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben 10 – 1000fach höher als bei gleichaltrigen Nierengesunden. Die 1981 veröffentlichte NCDS-Studie war die erste prospektive randomisierte Studie, die den Einfluss der Dialyseeffizienz auf die Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten zum Ziel hatte. Alle Patienten wurden unter „Standardbedingungen“ behandelt, d.h. 3x/Woche für 3 - 4 Stunden. Die damaligen Daten zeigten, dass die Patienten mit der niedrigsten Dialyseeffizienz die höchste Morbidität und Drop-out-Rate hatten. Anhand dieser Daten wurde zunächst eine Untergrenze der Dialysequalität definiert, unter der sich klinische Komplikationen signifikant häuften und die nicht unterschritten werden sollte. Weitere Analysen der Daten der NCDS-Studie führten zur Etablierung der Harnstoffkinetik als standardisierter Marker der Dialysequalität. Nachdem in der Folgezeit zahlreiche retrospektive Untersuchungen eine Assoziation zwischen der Dialysedosis und der Mortalität der Patienten gezeigt hatten, sollte dieser Effekt auch unter prospektiv kontrollierten Bedingungen überprüft werden. In zwei großen randomisierten kontrollierten Studien an Hämodialysepatienten und Peritonealdialysepatienten (HEMO- und ADEMEX-Studie) ließ sich jedoch unter diesen Bedingungen trotz deutlich höherer Dialysedosen, als sie in der NCDS-Studie erreicht wurden, kein Effekt der Steigerung der Dialysedosis auf die Mortalität nachweisen.

Die Analyse dieser Studien lässt verschiedene Interpretationen zu: Hat die Dialysedosis oder die Methode der Therapie keinen Einfluss auf die Mortalität oder waren die erzielten Unterschiede in der Behandlungsqualität in den untersuchten

Gruppen zu gering, um zu signifikanten Unterschieden im Überleben zu führen? Braucht es deutlich höhere Dialysedosen, um bessere Ergebnisse zu erzielen, und sind diese unter konventionellen Therapieschemata zu erreichen? Positive Ergebnisse mit alternativen Dialysetherapien, insbesondere aus Tassin, wo seit vielen Jahren Patienten mit langen Dialysezeiten von 3 x 8h/Woche behandelt werden sind deshalb von besonderem Interesse. Die Erfahrungen aus diesem Zentrum zeigen, dass sich mit der Verlängerung der Dialysezeit eine Optimierung des Blutdrucks nahezu ohne antihypertensive Medikamente erzielen lässt. Die Mortalität liegt im Vergleich mit internationalen Daten deutlich niedriger. Andere Autoren berichteten über positive Erfahrungen mit einer Steigerung der Dialysefrequenz auf 6 Behandlungen/Woche bezüglich verschiedenster urämischer Komplikationen, die unter konventioneller 3x wöchentlicher Therapie nicht beherrschbar waren. Diese ermutigenden, aber zunächst unkontrollierten Berichte weckten das Interesse an diesen neuen Therapieverfahren. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Programme zu intensivierten Dialysetherapien gestartet, die den Einfluss längerer oder häufigerer Dialysebehandlungen auf verschiedene Dialyse- und Urämie-assoziierte Komplikationen untersuchen sollten. Die häufigsten Therapieschemata sind dabei die tägliche kurze Hämodialyse (6x2-3h), tägliche lange Dialyse über Nacht (6x7 – 8h) und 3x wöchentliche lange Nachtdialysen. Geringere interdialytische Schwankungen des Volumens und der harnpflichtigen Substanzen, eine leichtere Kontrolle des Trockengewichts und insgesamt niedrigere Retentionswerte durch eine Steigerung der kleinmolekularen als auch der mittelmolekularen Clearance können dabei für die Verbesserung der Langzeitergebnisse von Bedeutung sein. Mit diesen Verfahren gelingt in nahezu allen Untersuchungen eine Verbesserung der antihypertensiven Einstellung mit weniger oder gar keinen Medikamenten. Dies wird vor allem über eine Optimierung des Trockengewichts erreicht. Parallel dazu konnte ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie gezeigt werden. Die Phosphatkontrolle wird mit intensivierten Dialysetherapien deutlich verbessert, wobei insbesondere bei der langen täglichen Nachtdialyse vielfach ganz auf den Einsatz von oralen Phosphatbindern verzichtet werden kann. Trotz der laufenden Dialyse verbesserte sich die Qualität des nächtlichen Schlafes. In Blick auf die Anämiekorrektur finden sich unterschiedliche Beobachtungen. Während in kleineren Untersuchungen ein Anstieg der Hämoglobinwerte unter gleichzeitig verringertem Erythropoietinverbrauch nachweisbar war, ließ sich eine Verringerung des EPO-Verbrauchs insbesondere bei Patienten, die tägliche lange Behandlungen hatten, nicht regelmäßig zeigen. Dies ist möglicherweise auf höhere Eisenverluste durch die verlängerte und häufigere Therapie zurückzuführen. Obwohl diese Behandlungsverfahren alle eine Steigerung des zeitlichen Aufwands für die Dialysetherapie mit sich bringen, beschreiben die meisten Autoren eine Verbesserung der

Lebensqualität durch die intensivierte Dialyse (weniger intradialytische Komplikationen, kürzere Erholung nach der Therapie, größere diätetische Freiheiten, verbesserte Leistungsfähigkeit). Dies gilt insbesondere für Patienten, die ihre Therapie zu Hause durchführen können. Dies spiegeln auch zahlreiche Einzelberichte von Patienten wider, die fast ausnahmslos – vor die Wahl gestellt – eine Rückkehr zu konventionellen Therapieschemata ablehnen.

Einer weiteren Verbreitung intensivierter Therapieformen steht zumeist der finanzielle Mehraufwand auf Seiten der Dialyseanbieter entgegen. Bislang liegen nur wenig konkrete Zahlen über die Kosten dieser Therapien vor. Lindsay et al. haben die Therapiekosten der London/Ontario-Studie von Beginn an sorgfältig erfasst und analysiert. Dabei zeigte sich unter intensivierter Therapie (tägliche kurze oder tägliche lange Nachtdialyse als Heimbehandlung) eine Absenkung der Gesamtherapiekosten gegenüber konservativ therapierten Dialysepatienten. Diese Einsparungen wurden vor allem durch eine signifikant geringere Hospitalisationsrate, einen geringeren Verbrauch an Standardmedikamenten und einen geringeren Personalaufwand erreicht, wohingegen Behandlungskosten der Anämie kaum unterschiedlich waren und die Kosten für Dialyseverbrauchsmaterial deutlich höher lagen. Aufwandsgerechte Vergütungen für intensivierete Dialysetherapien sind in Deutschland so wenig wie in anderen Ländern außerhalb von Studien nicht vorgesehen. Der gegenwärtige Trend zu einer Pauschalierung der Dialysevergütung in Form der Wochenpauschale wird eine weitere Verbreitung dieser Therapieformen verhindern.

Trotz der Vielzahl positiver Berichte über intensivierete Dialysetherapien bleiben einige Fragen offen. So gibt es bislang nahezu ausschließlich nicht randomisierte, unkontrollierte Studien, in denen die Patienten vor und nach dem Therapiewechsel verglichen werden. Die Zahl der in diesen Untersuchungen ausgewerteten Patienten ist zumeist klein. Die Effekte der intensivierten Therapie auf die Anämiekorrektur, einen der größten Einzelposten in der Dialysetherapie, ist nicht abschließend beantwortet. Die Folgen der häufigeren und längeren Exposition gegenüber unphysiologischen Materialien und Prozessen sind unklar. Insbesondere fehlt aber bislang der Beleg, dass die Verbesserung einiger Ersatzmarker für höhere kardiovaskuläre Mortalität (Hochdruck, Anämie, Phosphat) sich auch in einer Senkung der Mortalität bemerkbar machen wird. Entsprechende Studien sind in der Planung. Bis jedoch verlässliche Ergebnisse vorliegen, wird eine Bündelung der unterschiedlichen Erfahrungen mit intensivierten Therapien für eine Verbesserung der Datenlage sorgen müssen.

# Was ist Renoprotektion und wie wird sie durchgeführt?

U. Wenzel

## Das Problem

Die Zahl der terminal niereninsuffizienten Patienten steigt in alarmierender Weise. Die Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz hat sich in den letzten 10 Jahren verdoppelt. Jedes Jahr werden mehr Patienten neu dialysepflichtig, als Patienten an einer einzelnen Krebsart sterben. Nur die Zahl der jährlich an Lungenkrebs sterbenden Patienten übersteigt noch die Zahl der neuen Dialysepatienten. Gleichzeitig stagniert die Zahl der Nierentransplantationen.

## Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Proteinurie, Tubulointerstitium

Chronische Nierenerkrankungen verlaufen in der Regel über Monate und Jahre langsam progredient, d.h. es kommt zu einer zunehmenden Verschlechterung der Nierenfunktion selbst bei ausgeheilter initialer Erkrankung. Arterielle Hypertonie und Proteinurie sind die entscheidenden Risikofaktoren, die die Progression von Nierenerkrankungen beeinflussen.

Arterielle Hypertonie ist der vermutlich wichtigste Progressionsfaktor chronischer Nierenerkrankungen. Arterieller Hypertonus schädigt direkt die für die Autoregulation der Durchblutung der Niere notwendigen präglomerulären Gefäße. Bei gestörter Autoregulation kann die systemische Hypertonie direkt auf Glomeruli einwirken und diese schädigen. Glomerulärer Druck, Hyperfiltration und konsekutiv die Proteinurie werden durch erhöhten Blutdruck verstärkt.

Die Proteinurie wurde früher traditionell als Marker der Schädigung der Niere angesehen. Inzwischen liegen gute klinische Daten vor, dass das Ausmaß der Proteinurie selber ein entscheidender Mechanismus des Funktionsverlustes bei chronischen Nierenerkrankungen ist (Ruggenti 1998). So konnte gezeigt werden, dass

Tabelle 1:

|                                             | <b>Zielblutdruck (mmHg)</b> |
|---------------------------------------------|-----------------------------|
| Arterielle Hypertonie                       | <140/90                     |
| Diabetes mellitus                           | <130/80                     |
| Eingeschränkte Nierenfunktion               | <130/80                     |
| Eingeschränkte Nierenfunktion + Proteinurie | <125/75                     |

von nierenkranken Patienten mit einer kleinen Proteinurie unter einem 1g/24 Stunden nach 4 Jahren nur 10% dialysepflichtig waren, während 75% der Patienten mit einer Proteinurie über 4 g eine terminale Niereninsuffizienz erreicht hatten (Ruggenenti 1998). Das Zusammenspiel der Risikofaktoren Hochdruck und Proteinurie ist an den Empfehlungen zur Blutdrucksenkung erkennbar. Mit Zunahme der Proteinurie werden niedrigere Zielblutdruckwerte angestrebt.

Eine große Proteinurie aktiviert das lokale tubuläre Renin-Angiotensin-System. Sie ist auch direkt tubulotoxisch und induziert über die Freisetzung von chemotaktischen Substanzen und profibrotischen Zytokinen eine initiale Entzündung im Tubulointerstitium mit anschließender tubulointerstitieller Fibrose. Ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Nierenerkrankungen ist es daher, die Proteinurie zu senken.

Eine wesentliche Bedeutung kommt den tubulointerstitiellen Veränderungen zu. Die Beurteilung der Glomeruli in einer Nierenbiopsie ist für die Diagnosestellung wesentlich. Unabhängig von der glomerulären Grunderkrankung haben Patienten, die in der initialen Nierenbiopsie ein gut erhaltenes Tubulointerstitium haben, in den meisten Fällen eine gute Prognose bezüglich des Nierenüberlebens. Von sehr großer Bedeutung ist die Einschätzung des Pathologen, ob die gefundenen Tubulusschäden potentiell reversibel sind. Hat der Patient dahingegen in der Nierenbiopsie eine schwere irreversible tubulointerstitielle Vernarbung, so ist die Nierenprognose ungünstig. Die herausragende Bedeutung des Tubulointerstitiums für die Prognose beruht vermutlich auf der Tatsache, dass auch schwere glomeruläre Erkrankungen im Gegensatz zum Tubulointerstitium ein hohes Reparationspotential besitzen.