

## Peritonealdialyse bei Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen

Martin Wiesholzer

I. Medizinische Abteilung, Landeskrankenhaus St. Pölten, St. Pölten, Österreich

### Peritoneal dialysis and cardiopulmonary comorbidity

**Summary.** The number of patients suffering from end-stage renal disease (ESRD) throughout the world continues to increase. The unacceptably high mortality in this population has led to current efforts to optimize dialysis treatment and has focused attention on comorbidities and their interaction with dialysis treatment.

Cardiovascular morbidity is the most important cause of death in patients with ESRD.

The advantages of hemodynamic stability and volume regulation offered by peritoneal dialysis (PD), compared with hemodialysis (HD), has made PD preferable for patients with cardiovascular comorbidity. However, recent studies on PD have shown a higher mortality in patients with coronary artery disease or congestive heart failure than in similar patients receiving HD. Nevertheless, the validity of the studies is limited by their retrospective study design and, furthermore, at the time of data collection, new dialysis solutions were not available and the percentage of patients on automated PD was low. Little is known about the frequency of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the ESRD population, but COPD data on the general population without kidney disease suggest that significant underestimation of both prevalence and mortality of this disease can be supposed in the ESRD population.

Data currently available do not suggest that PD is contraindicated in patients with cardiac diseases. However, consequent diagnostic and therapeutic interventions of cardiac comorbidities and corresponding risk factors are required. Patients suffering from mild COPD should not be generally excluded from PD as renal replacement therapy, although individually tailored modifications of dialysate volume and frequency of exchanges are often required.

**Key words:** Peritoneal dialysis, cardiovascular comorbidity, coronary artery disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease.

**Zusammenfassung.** Die Anzahl der Patienten mit terminalem Nierenversagen ist weltweit im Steigen begriffen. Die hohe Mortalität dieser Patientengruppe hat einer-

seits zu verstärkten Bemühungen zur Optimierung der Dialyseverfahren geführt, andererseits das Augenmerk auf bestehende Begleiterkrankungen und deren Wechselwirkungen mit der Dialysebehandlung gelenkt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen gelten als die häufigste Todesursache für Patienten mit terminalem Nierenversagen. Galt die Peritonealdialyse (PD) unter anderem aufgrund positiver Effekte auf die Volumensregulation und hämodynamische Stabilität als besonders geeignet für diese Patientengruppe, haben zuletzt Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz im Langzeitverlauf Hinweise auf eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Hämodialyse (HD)-Patienten ergeben. Die Aussagekraft der zugrunde liegenden Studien wird jedoch durch deren retrospektives Design eingeschränkt. Auch standen in der Zeitspanne der Datenerhebung die heute verwendeten Dialyselösungen in geringerem Ausmaß zur Verfügung, automatisierte Dialyseverfahren kamen kaum zur Anwendung.

Der Stellenwert chronischer pulmonaler Erkrankungen, allen voran der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), bei Patienten an der PD ist nicht abschließend geklärt. Geht man von Vergleichsdaten, erhoben an der nierengesunden Bevölkerung aus, muss von einer beträchtlichen Unterschätzung dieser Erkrankung bei Patienten mit terminalem Nierenversagen ausgegangen werden. Untersuchungen an Patienten ohne klinisch manifeste Lungenerkrankung ergaben Hinweise auf Kompensationsmechanismen der durch die PD ausgelösten extrapulmonal bedingten Restriktion der Lungenfunktion.

Die vorliegende Datenlage erlaubt zwar nicht den Ausschluss von Patienten mit kardialen Erkrankungen von der Durchführung eines PD-Verfahrens, konsequente Diagnostik und Therapie kardialer Komorbiditäten und deren Risikofaktoren erscheint aber von besonderer Wichtigkeit. Auch die COPD in mäßiggradiger Ausprägung stellt keine absolute Kontraindikation für die Durchführung der PD dar, wobei individuell angepassten Modifikationen der eingebrachten Dialysatvolumina und deren Wechselfrequenz besondere Bedeutung zukommen.

**Schlüsselwörter:** Peritonealdialyse, kardiovaskuläre Komorbidität, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

## Einleitung

Die dominierende Rolle kardiovaskulärer Erkrankungen und deren Einfluss auf die Morbidität und Mortalität von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird vielfach durch nationale und überregionale Registerdaten dokumentiert. So berichtet das österreichische Dialyse- und Transplantationsregister (OEDTR) für das Jahr 2003, dass 46% aller Todesfälle von Patienten an der Hämodialyse (HD) und Peritonealdialyse (PD) auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen sind [1].

Die Bedeutung häufiger chronischer Lungenerkrankungen, vor allem der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in der Population der Patienten an der Nierenersatztherapie und deren Auswirkungen auf die Mortalität dieser Patientengruppe sind hingegen nicht ausreichend geklärt. Geht man von Untersuchungen an altersgleichen nierengesunden Patientengruppen aus, so liegt ein beträchtliches Missverhältnis zwischen der Prävalenz der Erkrankung und den tatsächlich diagnostizierten Krankheitsfällen vor [2]. In diesem Übersichtsartikel werden wichtige klinische Aspekte kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen bei PD-Patienten diskutiert.

## Der Patient mit koronarer Herzkrankheit (KHK)

Die Ursachen, warum das kardiovaskuläre Risiko von Patienten an der Nierenersatztherapie das der Normalbevölkerung um das 15–20fache übersteigt, sind in ihrem Ausmaß ungeklärt und ergeben sich zum Teil aus dem Vorliegen einer Reihe von konventionellen und spezifischen Risikofaktoren dieser Patienten [3].

Viele der konventionellen, die Normalbevölkerung betreffenden atherosklerotischen Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, familiäre Disposition und Rauchen betreffen Dialysepatienten in gleicher Art. Andere Faktoren, wie z. B. Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie sind in der Population der Patienten mit Nierenersatztherapie deutlich überrepräsentiert. Darüber hinaus sind spezifische Risikofaktoren zu nennen, die für Patienten mit fortgeschrittener oder terminaler Niereninsuffizienz von besonderer Bedeutung sind. Dazu zählen Störungen des Calcium-Phosphathaushaltes, die renale Anämie, eine gesteigerte Insulinresistenz, Hyperhomocysteinämie, oder die Akkumulation anderer urämischer Toxine [4]. Auch wurde in der Literatur eine Assoziation zwischen Zeichen der chronischen Inflammation, die im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz oder Dialysebehandlung vermehrt auftreten (typischerweise mit erhöhtem C-reaktiven Protein, oft aber ohne einen eindeutigen Hinweis auf einen Entzündungsherd), sowie Malnutrition und kardiovaskulärer Morbidität beschrieben [5–8]. Endotheliale Dysfunktion durch verminderte Bioverfügbarkeit von Nitrit-Oxid (NO) gilt als wichtiger Promotor arteriosklerotischer Erkrankungen [9]. Erhöhte Blutspiegel von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), einem Inhibitor der NO-Synthese, werden bei terminal niereninsuffizienten Patienten gefunden und korrelieren mit deren kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [10].

Eine weitere Gruppe von Risikofaktoren wird durch die Dialysemodalität selbst (HD beziehungsweise PD) generiert oder tritt bei deren Anwendung in unterschied-

lichem Ausmaß zu Tage. So ist die PD mit einem ungünstigen Lipidprofil behaftet. PD-Patienten weisen oft erhöhte LDL-Cholesterinspiegel und Apolipoprotein B-Werte auf [11]. Die LDL-Partikel besitzen aufgrund geringer Größe und hoher Dichte im Vergleich zu normalem LDL weitere atherogene Potenz [12], die Entstehung von oxidiertem LDL ist erhöht [13]. Erhöhte Serum-Triglyceridwerte in Verbindung mit niedrigem High Density Lipoprotein (HDL) und Apolipoprotein A repräsentieren ein beträchtliches atherogenes Risiko [11]. Darüber hinaus weisen PD-Patienten im Vergleich zu HD-Patienten verschiedene dyslipidämische Faktoren öfter und in größerer Anzahl auf [14]. Eine protrahierte Hyperinsulinämie bei Patienten an der PD, hervorgerufen und verstärkt durch die kontinuierliche Glucoseresorption bei bestehender Insulinresistenz, ist als weiterer Promotor kardiovaskulärer Veränderungen denkbar. In der Allgemeinbevölkerung ist die Hyperinsulinämie als unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit identifiziert worden [15].

„Advanced Glycation End Products“ (AGEs) finden sich mit Fortdauer der PD vermehrt im Bereich der Peritonealmembran und auch in der Zirkulation [16, 17]. Während es durch die lokale Ablagerung von AGEs vermutlich zu nachteiligen strukturellen und funktionellen Veränderungen der Peritonealmembran kommt, hat die erhöhte systemische Konzentration direkte Wirkung auf die Entstehung und den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen [17, 18].

Als ursächlich für die Akkumulation von AGEs bei Patienten an der PD wird unter anderem eine verminderte renale Clearance, aber auch eine vermehrte Bildung dieser Substanzen in Anwesenheit von glucosehaltiger Dialyseflüssigkeit und von Glucose-Spaltprodukten (glucose degradation products) angenommen [19]. Letztere sind Glucoseabbauprodukte und entstehen bevorzugt im Rahmen der Hitzesterilisation und vor allem bei der Lagerung von konventionellen Dialyseflüssigkeiten [20].

HD-Patienten dagegen sind erheblichen hämodynamischen Stressfaktoren während der Behandlung ausgesetzt. Intra- und interdialytische Fluktuationen von Blutdruck, Hydratationszustand, Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyten sind ebenso kardial belastend wie der hyperdynamische Zustand des kardiovaskulären Systems durch die Rezirkulation im Shuntbereich. Neben intradialytisch wirkenden Scherkräften werden oxidative Stressfaktoren wie pro-inflammatorische Zytokine als Promotoren kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität diskutiert [17, 21].

Auch der raschere Verlust der Nierenrestfunktion an der HD im Vergleich zur PD kann indirekt bei Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rolle spielen.

Die genannten Unterschiede und abweichenden Gewichtungen im Risikoprofil von PD-Patienten und HD-Patienten führen zur Frage nach deren klinischer Relevanz. Für HD-Patienten wäre denkbar, dass aufgrund des im Vergleich zur PD günstigeren Risikoprofils (Lipidstatus, Hyperinsulinämie, AGEs etc.) Vorteile im Sinne einer niedrigeren Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen bestehen. Umgekehrt könnte aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von modalitätsspezifischen Risikofaktoren die Hypothese aufgestellt werden, dass vor allem ältere Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung

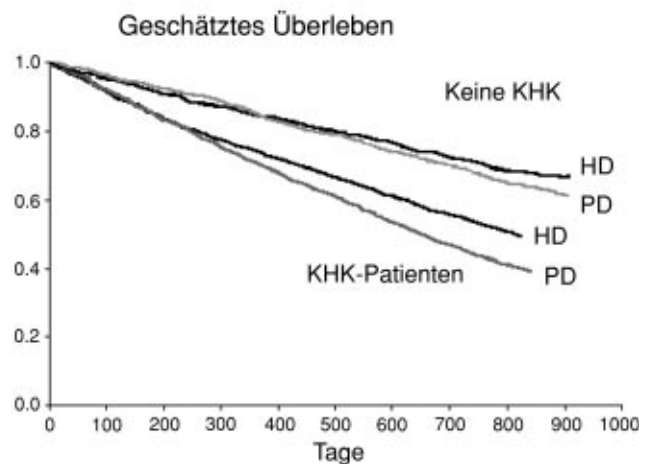
vom fehlenden hyperdynamen Status an der PD, der geringeren Fluktuation im Elektrolytstatus sowie im Säure-Basen-Haushalt und dem besseren Hydratationszustand profitieren könnten. Beide Postulate haben sich bis dato jedoch nicht bestätigt.

Eine Studie von Locatelli et al., hervorgegangen aus dem lombardischen Dialyseregister, untersuchte 2772 HD-Patienten und 1292 PD-Patienten mit Beginn der Nierenersatztherapie zwischen 1994 und 1997 mit der Fragestellung, ob eine der beiden Dialysemodalitäten bezüglich der Mortalität oder des Entstehens einer de novo KHK überlegen sei [22]. Im gesamten Beobachtungszeitraum von 3 Jahren verstarben in beiden Gruppen 900 Patienten, wobei für 42% aller Todesfälle eine kardiovaskuläre Ursache ausgewiesen wurde. Die Mortalitätsrate betrug 13,3 Todesfälle pro 100 Patientenjahre. Nach Stratifikation nach dem Diabetesstatus und Korrektur für Alter, Geschlecht und vorbestehender KHK ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der 4-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der angewandten Dialyseform (relatives Risiko, RR 0,91 [95%CI 0,79-1,06], PD versus HD). Das Risiko für eine de novo KHK unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR 1,06; [95%CI 0,79–1,43], PD vs. HD).

Eine fragebogenbasierte (Medical Evidence Form) Untersuchung an 10792 inzidenten Patienten, die in den Jahren 1995 bis 1997 vom Center for Medicare and Medicaid Services der USA erfasst wurden, untersuchte Mortalitätsunterschiede an Dialysepatienten mit und ohne KHK. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate, die Mortalität war mit 25,2% beachtlich hoch. Es ergab sich eine erhöhte Mortalität für Patienten mit KHK an der PD im Vergleich zur HD unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus [23]. Das relative Mortalitätsrisiko von Diabetikern mit KHK war an der PD verglichen zu HD-Patienten um 23% höher (RR 1,23 [95%CI 1,12–1,34]), das von Diabetikern ohne KHK um 17% höher (RR 1,17 [95%CI 1,08–1,2]). Nichtdiabetiker mit KHK wiesen an der PD ein um 20% höheres Mortalitätsrisiko auf als HD-Patienten (RR 1,20 [95%CI 1,10–1,32]), während Nichtdiabetiker ohne KHK an beiden Dialysemodalitäten vergleichbare Mortalitätsraten aufwiesen (Abb. 1).

Von einer altersbedingten Zunahme der Mortalität bei Patienten an der PD im Vergleich zu jenen an der HD berichtet eine auf derselben Datenquelle basierende Untersuchung, welche die Jahre 1995 bis 2000 einschloss. In der Altersgruppe der über 65-jährigen Diabetiker mit einer oder mehreren Komorbiditäten ergab sich ein Überlebensvorteil von HD-Patienten im Vergleich zu PD-Patienten, während bei nicht-diabetischen Patienten mit Komorbiditäten kein Mortalitätsunterschied zwischen den beiden Verfahren bestand. Innerhalb der Komorbiditäten, die nicht als Einzelvariablen untersucht wurden, war die koronare Herzkrankheit mit 25% nach der chronischen Herzinsuffizienz (30%) die zweithäufigste [24].

Als mögliche Ursachen für die schlechteren Ergebnisse der PD-Patienten mit KHK im Vergleich zu HD-Patienten wird neben den eingangs diskutierten unterschiedlich gewichteten Risikofaktoren auch eine chronische Hyperhydratation und damit in Zusammenhang stehende unkontrollierte Hypertonie diskutiert.



**Abb. 1** (adaptiert nach Ganesh et al. [23]). Cox Überlebenskurven für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit und ohne koronare Herzkrankheit (KHK), behandelt mit Peritonealdialyse (PD) versus Hämodialyse (HD). Angepasst für Alter, Geschlecht, Grundkrankheit, Hypertonie, Rasse, Herzinsuffizienz, periphere und cerebrale vaskuläre Verschlusskrankheit, Rauchen, chronische Lungenerkrankung, AIDS, Neoplasmen, Body-Mass-Index, Serum Albumin, Hämatokrit, geschätzte GFR, und Erythropoietin-Therapie vor Dialyse. Für Patienten mit KHK: PD versus HD:  $P < 0,0001$ ; für Patienten ohne KHK: PD versus HD:  $P = 0,03$

Ein Vergleich von 51 Langzeit-PD-Patienten mit 201 HD-Patienten ergab für PD-Patienten ein höheres Maß an echokardiographisch ermittelter Linksventrikelhypertrophie, Atriale Natriuretischen Peptid (33,8 pg/ml; 18,2–63,0 versus 22,7 pg/ml; 14,9–38,7;  $p < 0,01$ ) und ein größeres Vorhofvolumen ( $49 \text{ ml} \pm 22$  versus  $37 \text{ ml} \pm 17$ ;  $p < 0,0001$ ) bei vergleichbarer Auswurfraction des Herzens. Der Prozentsatz der Patienten mit antihypertensiver Therapie lag bei PD-Patienten mit 65% versus 38% bei HD-Patienten deutlich höher ( $p < 0,0001$ ). Die arteriellen Blutdruckwerte bei PD-Patienten unterschieden sich nicht von den Prädialysewerten der HD-Patienten, während die nach einer HD-Behandlung gemessenen Werte signifikant niedriger ausfielen [25].

Die Tatsache, dass die PD eine Heimtherapie ist und dadurch die Arzt-Patientenkontakte seltener sind als an der HD, verhindert möglicherweise auch zeitgerechte und adäquate Interventionen bei auftretenden kardiovaskulären Komplikationen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse oben genannter Studien auf die heutige Situation in Europa wird durch mehrere Punkte eingeschränkt. Beträchtliche geographische Unterschiede in Komorbidität und Mortalität, wie sie in verschiedenen Studien sichtbar werden, schränken die Übertragbarkeit von regional gewonnenen Ergebnissen auf andere Populationen ein [26, 27].

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung wurden außerdem kaum automatisierte PD-Verfahren durchgeführt, welche sich zur Behandlung von Ultrafiltrationsproblemen und zur Intensivierung der Dialyse bewährt haben. Seit den späten 1990er Jahren wurden Fortschritte in der Biokompatibilität der Dialyseflüssigkeiten gemacht, wie Anhe-



bung des definitiven pH-Wertes der Lösung nahe an den physiologischen Bereich, der Einsatz von Bikarbonat als Puffersubstanz, Reduktion der durch den Sterilisationsvorgang entstehenden Glucoseabbauprodukte mit atherogenem Potential, der Einsatz von Glucosepolymerlösungen zur Beherrschung der Hyperhydratation, oder glucosefreie Dialyselösungen auf Aminosäurebasis [28–31].

Die während der letzten Jahrzehnte praktizierte konsequente Nichtbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, treffend als „therapeutischer Nihilismus“ bezeichnet, beginnt einem aufkeimenden Problembewusstsein zu weichen [32]. Als Beispiel sei die medikamentöse Behandlung der Dyslipidämie genannt. So wurden gemäß Daten des US Renal Data Systems zufolge 1997 nur etwa 15 Prozent der PD-Patienten in den USA mit einem 3-Hydroxyl-3-Methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase Hemmer behandelt. Daten aus Österreich aus diesem Zeitraum liegen nicht vor. In Österreich haben aber nach Angaben des OEDTR für das Jahr 2003 bereits 52% aller Patienten eine derartige Therapie erhalten [1, 27].

Ob eine konsequente medikamentöse lipidsenkende Therapie entscheidende Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Mortalität von PD-Patienten hat, und ob diese im Vergleich zu HD-Patienten in höherem Ausmaß von einer derartigen Therapie profitieren, ist letztendlich unbewiesen. In einer retrospektiv durchgeführten Studie an 3716 Patienten mit Nierenersatztherapie profitierten Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung von einer HMG-CoA Reduktase Hemmer-Therapie hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität (RR 0,5 [95%CI 0,32–0,79]). Hinsichtlich des Ausmaßes des Benefits durch die medikamentöse Therapie unterschieden sich Patienten an der HD und an der PD nicht voneinander [33]. In einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie (4D-Studie), durchgeführt an Typ 2 Diabetikern an der HD [34], deren vorläufigen Ergebnisse am EDTA-Kongress in Istanbul 2005 vorgestellt wurden, ergab sich für Patienten unter HMG-CoA Reduktase-Hemmer-Therapie kein Vorteil hinsichtlich Mortalität und Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen. Patienten an der PD wurden nicht untersucht.

### Der Patient mit Herzinsuffizienz

Die Behandlung der schweren, diuretikaresistenten Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese, auch unabhängig von der Nierenfunktion, mit kontinuierlich-ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) reicht weit zurück.

Im Jahre 1949 berichtete Schneerson von der Behandlung therapieresistenter kardialer Ödeme durch Flüssigkeitsentzug über das Peritoneum, 1967 publizierten Mailloux et al. über die Behandlung von 15 Patienten mit therapierefraktärer Herzinsuffizienz mittels PD [35, 36]. Seither wurden eine Reihe von Artikeln veröffentlicht, die eine erfolgreiche Behandlung der therapierefraktären Herzinsuffizienz mit diesem Verfahren beschreiben [37, 38].

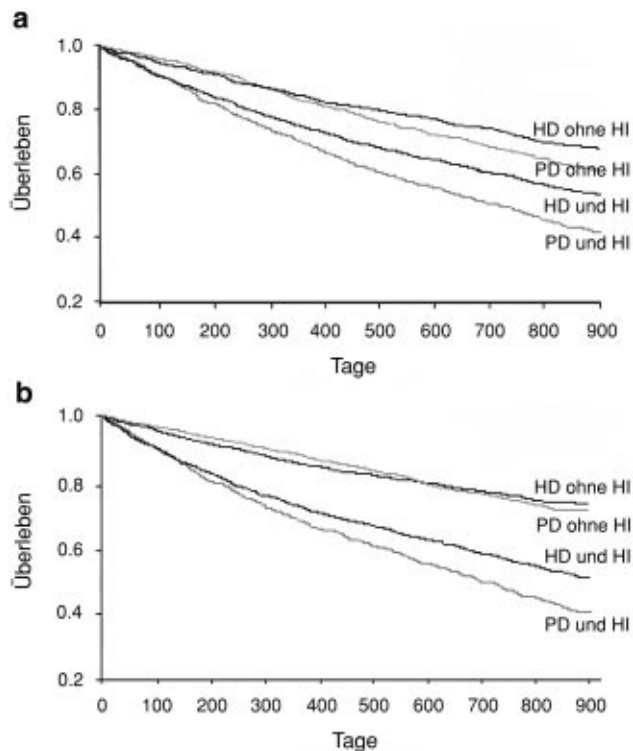
Unter anderem berichten König et al. über den erfolgreichen Einsatz der CAPD bei 41 Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese im klinischen Stadium NYHA IV. Als klinisch objektivierbare Zeichen einer Re-kompensation durch Ultrafiltration mittels PD wurde ein

Anstieg der durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte von 79 mmHg (70–115 mmHg) auf 121 mmHg (100–131 mmHg) beschrieben. Die Anzahl der Patienten mit Pleuraergüssen ging von 40 auf 0, jene mit Aszites von 23 auf 1 und jene mit Beinödemen von 41 auf 6 zurück. Als Zeichen der geringeren Druck- und Volumenbelastung im rechten Vorhof sanken die Blutspiegel des Atrialen Natriuretischen Peptides von durchschnittlich 1380 ng/l (470–2380 ng/l) auf 310 ng/l (280–1050 ng/l) [39].

Auf diesen positiven Ergebnissen basiert die Annahme, dass PD-Verfahren aufgrund der positiven Effekte auf die hämodynamische Stabilität und Volumensregulation für alle Patienten mit Herzinsuffizienz, unabhängig von Ausmaß und Genese, die Dialyseform der Wahl darstellen. Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kommt aber eine Untersuchung aus den USA an dem oben beschriebenen Patientenkollektiv der 107922 Medicare und Medicaid-Patienten der Jahre 1995 bis 1997. Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen eine durchwegs höhere Mortalität an der PD verglichen mit Patienten an der HD auf (RR 1,3 [95%CI 1,20–1,41] für Diabetiker und RR 1,24 [95%CI 1,14–1,35] für Nichtdiabetiker). Diese Differenz zwischen HD und PD-Patienten blieb nach Ausgleich von Unterschieden in Alter, Geschlecht, Rasse, anamnestisch erhebbarer Hypertonie, KHK, Body-Mass-Index, AIDS, unterschiedlicher Komorbiditäten und Transplantationsraten konstant und zeigte sich sowohl in der „Intention-to-treat“ Analyse als auch in der „As-treated“ Analyse [40]. Für Nicht-Diabetiker ohne Herzinsuffizienz ergab sich nach 6 Monaten Nierenersatztherapie ein geringer Vorteil der PD-Patienten, welcher sich nach 12 Monaten zugunsten der HD-Patienten umkehrte [40]. Abbildung 2a und 2b zeigen die Überlebenskurven in dieser Studie für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Das erhöhte Risiko für Patienten an der PD relativ zur HD nahm während der Beobachtungszeit laufend zu, was zu der Annahme führte, dass eine zeitabhängige Variable ursächlich für dieses Phänomen verantwortlich ist. Der progrediente Verlust der Nierenrestfunktion und die damit in Zusammenhang stehende Zunahme von Hyperhydratation und Inzidenz der arteriellen Hypertonie werden als mögliche Ursachen diskutiert [40]. Art und Ausmaß der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz werden in dieser Studie nicht genannt. Inwieweit die Diagnose Herzinsuffizienz durch entsprechende diagnostische Mittel objektiv abgesichert war oder etwa durch eine a priori bestehende Überwässerung der Patienten fehlinterpretiert wurde, blieb in der Fragebogen-basierten Untersuchung ebenfalls offen. Neben den Einschränkungen einer nicht randomisierten Beobachtungsstudie bleibt, in Analogie zu den Studienergebnissen an PD-Patienten mit KHK, die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige Behandlungssituation in Europa offen, wie dies auch oben diskutiert wurde.

### Der Patient mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Vorliegende Daten über die Prävalenz der COPD als Komorbidität bei PD-Patienten variieren stark und gelten als wenig verlässlich. Ebenso liefern epidemiologische Untersuchungen an der Normalbevölkerung sehr unterschiedliche Aussagen über die Häufigkeit dieser Erkran-



**Abb. 2a, b** (adaptiert nach Stack et al [40]). Cox Überlebenskurven für Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz (HI), und terminaler Niereninsuffizienz, behandelt mit Peritonealdialyse (PD) versus Hämodialyse (HD). Angepasst für Alter, Geschlecht, Grundkrankheit, Hypertonie, Rasse, Herzinsuffizienz, periphere und cerebrale vaskuläre Verschlusskrankheit, Rauchen, Chronische Lungenerkrankung, AIDS, Neoplasmen, Body-Mass-Index, Serum Albumin, Hämatokrit, geschätzte GFR, und Erythropoietin-Therapie vor Dialyse. Patienten mit Diabetes mellitus (Abb. 2a) und ohne Diabetes mellitus (Abb. 2b). **a** Für Patienten mit Herzinsuffizienz: PD versus HD:  $P < 0,0001$ , für Patienten ohne Herzinsuffizienz PD versus HD:  $P < 0,01$ . **b** Für Patienten mit Herzinsuffizienz: PD versus HD:  $P < 0,0001$ ; für Patienten ohne Herzinsuffizienz: PD versus HD:  $P = \text{NS}$

kung, wobei neben beträchtlichen geographischen Unterschieden auch ein hohes Maß an nicht diagnostizierten Fällen eine Rolle spielt. In einer Untersuchung aus Spanien wird die Prävalenz der COPD in der Normalbevölkerung im Jahr 1997 mit 9,1% (95%CI 8,1–10,2%) angegeben, wobei diese je nach Landesteil von 4,9% (95%CI 3,2–7%) bis 18% (95%CI 14,8–21,2%) schwankte. 78,2% der im Rahmen dieser Untersuchung diagnostizierten COPD-Fälle waren vor Beginn der Beobachtung noch nicht bekannt gewesen [2].

Angaben über die Prävalenzrate der COPD bei PD-Patienten schwanken je nach Land und Altersgruppe von 4% bis zu 27% [24, 41], wobei die Qualität dieser in der Regel registerbasierten Daten sehr unterschiedlich ist. Fundierte, spirometrie-basierte Daten finden sich nicht. Trotz der Häufigkeit der Erkrankung finden sich nur wenige Daten über die Auswirkungen der PD auf die Lungenfunktion oder den Krankheitsverlauf von Patienten mit COPD.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass die chronische Niereninsuffizienz an sich bereits zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion führt. So ergab eine Querschnittsuntersuchung an 80 Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (je 20 Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz, PD, HD bzw. nach Nierentransplantation) ohne anamnestisch erhebbarer Lungenerkrankung lediglich für neun Patienten eine im Vergleich zur Altersnorm normale Lungenfunktion. Alle übrigen Patienten wiesen eine geringfügig verminderte Vitalkapazität (VK), verminderte Einsekundenkapazität (Tiffeneautest, FEV1), einen verminderten expiratorischen Spitzenfluss (PEF) und verminderte inspiratorische Spitzenflusswerte (PIF) auf. Darüber hinaus wurde eine signifikant verminderte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität gemessen, die in der Gruppe der PD-Patienten am stärksten ausgeprägt war [42]. Vergleiche der einzelnen Gruppen von Patienten untereinander wurden aufgrund des Studiendesigns und der geringen Fallzahl nicht durchgeführt. Als Ursache für die verminderte Diffusionskapazität werden unter anderem ein chronisch interstitielles Lungenödem bei subklinischer Hyperhydratation, Urämiotoxine, proinflammatorische Zytokine als Folge des Dialysevorganges oder der chronischen Niereninsuffizienz per se, oder bei den Nierentransplantierten Spätfolgen der Immunsuppression diskutiert [42, 43]. Als weiterer Grund für Veränderungen oben genannter spirometrischer Kenngrößen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Vergleich zur Alters- und Geschlechtsnorm (verminderte VK, FEV1, PEF, PIF) wird auch eine urämiebedingte Schwäche der Atemmuskulatur vermutet [43].

Die unmittelbaren Auswirkungen des Instillierens von Dialysatlösung in die Abdominalhöhle auf die Lungenfunktion von Patienten ohne klinisch manifeste Lungenerkrankung erbrachten uneinheitliche Ergebnisse. Während vor allem Berichte älteren Datums von einer beträchtlichen Abnahme der Vitalkapazität von bis zu 20% durch die Instillation von Dialysatlösung berichten, konnte diese in Studien durchgeführt an chronischen CAPD-Patienten nicht nachgewiesen werden [43, 44]. Es kam lediglich zu einer Abnahme des Residualvolumens, welche durch eine vermehrte inspiratorische Kapazität ausgeglichen wurde [43, 44]. Untersuchungen an Kindern mit chronischer CAPD-Behandlung erbrachten ähnliche Ergebnisse [45].

Eine Erklärung für derartig divergente Ergebnisse könnten Kompensationsmechanismen im Laufe der CAPD-Behandlung sein, wie eine Abnahme des intra-abdominalen Druckes durch eine Erschlaffung der Bauchdecke oder die gesteigerte Kontraktilität des Zwerchfells durch die größere Vordehnung der Muskelfasern. Diese führen unabhängig von möglichen restriktiven Auswirkungen zu einer Erhöhung der inspiratorischen Kapazität [43].

Für das Vorhandensein derartiger Kompensationsmechanismen spricht auch eine 1985 von Taveira da Silva et al. an 19 Patienten durchgeführte Studie [46]. Die Autoren berichten von einem signifikanten Abfall des Sauerstoffpartialdruckes nach Dialysatinstillation in liegender Position zu Beginn der Behandlung, 4 Tage nach Implantation des PD-Katheters. In einer Follow-up Untersuchung, durchgeführt nach  $7,6 \pm 4,1$  Monaten an neun dieser Patienten, konnten diese Veränderungen nicht mehr

nachgewiesen werden. Als mögliche Ursachen für die vor allem in liegender Position aufgetretene initiale Herabsetzung des Oxygenierungsvorganges werden unter anderem eine verminderte Ventilation basaler Lungenabschnitte in dieser Körperlage oder ein vermehrtes pulmonales arteriovenöses Shuntvolumen diskutiert [46]. Die Tatsache, dass die erste Untersuchung in dieser Studie bereits 4 Tage nach der im Rahmen der Katheterimplantation erfolgten Eröffnung des Abdomens durchgeführt wurde, könnte allerdings auch den initialen Abfall des Sauerstoffpartialdruckes erklären.

Alle bisher genannten Untersuchungen wurden an einem heterogenen Patientengut ohne klinisch manifeste Lungenerkrankung und mit kleiner Fallzahl durchgeführt. Auch die Dauer an der Nierenersatztherapie, die Grundkrankheiten und die Komorbiditäten waren in diesen Arbeiten unterschiedlich.

Betrachtet man die Natur der COPD, die mit Obstruktion, ventilatorischer Verteilungsstörung, respiratorischer Partialinsuffizienz und letztendlich Globalinsuffizienz der Lunge einhergeht, so erscheinen diese Patienten nicht zur Durchführung einer Nierenersatztherapie geeignet zu sein, die durch Einbringen von Flüssigkeit in die Bauchhöhle zur intraabdominellen Drucksteigerung, zum Zwerchfelldruckanstieg und letztendlich zu einer extrapulmonal bedingten Restriktion der Lungenfunktion führen könnte [47, 48]. Weiters ist unbekannt, ob die oben genannten Auslöser und postulierten Kompensationsmechanismen auch auf PD-Patienten mit COPD übertragbar sind. Singh et al. führten prospektiv serielle Untersuchungen der Lungenfunktion vor Beginn der PD-Behandlung, sowie an den Tagen 1, 8 und 15 nach CAPD-Therapiebeginn durch [49]. Von den 13 untersuchten Patienten litten 5 an einer COPD, definiert durch einen Quotienten FEV1 durch die forcierte Vitalkapazität (FVC) von kleiner 70% in liegender und aufrechter Position. Die FVC und das funktionelle Residualvolumen sanken am ersten Tag der CAPD-Behandlung signifikant ab, lagen aber am Tag 15 sowohl in liegender als auch in sitzender Position wieder im Bereich des Ausgangswertes. Die Verlaufskurven für FEV1 sowie das maximal ventilierbare Volumen (MVV) verhielten sich ähnlich, der initiale Abfall verfehlte jedoch bei diesen Parametern die statistische Signifikanz. Weder die Kohlenmonoxiddiffusion noch die arteriell gemessenen Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid zeigten signifikante Veränderungen nach CAPD-Beginn [49]. Die Ergebnisse für jene fünf Patienten mit vorbestehender COPD unterschieden sich nicht vom Gesamtkollektiv. Diese Untersuchung spricht für das Vorhandensein der oben diskutierten Kompensationsmechanismen der Lungenfunktion und gibt erste, beschränkte Hinweise für die Übertragbarkeit dieser Daten auf PD-Patienten mit moderat ausgeprägter COPD.

### Zusammenfassung

Die hohe kardiovaskuläre Mortalität der Dialysepatienten erfordert prospektive, randomisierte Studien zur Evaluierung der optimalen Dialyseform, maßgeschneidert auf individuelle Patientencharakteristika wie kardiovaskuläre und pulmonale Komorbiditäten, Diabetesstatus, Alter oder Geschlecht. Bisher vorliegende Daten bieten diesbezüglich nur in geringem Ausmaß eine Hilfestellung. Eine

Kontraindikation zur Durchführung eines PD-Verfahrens für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen lässt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht ableiten. In jedem Fall ist aber eine konsequente, umfassende Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten zur Verbesserung der hohen Mortalitätsrate von Patienten an der Dialyse anzustreben. Dies beinhaltet diagnostische Maßnahmen zur Detektion einer kardiovaskulären Erkrankung, die Ausschöpfung interventioneller und konservativer Therapiemaßnahmen und vor allem eine konsequente Primär- und Sekundärprophylaxe.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz gilt neben der Optimierung der medikamentösen Therapie dem Hydrationszustand der Patienten besonderes Augenmerk. Effektive Maßnahmen zum Flüssigkeitsentzug, wie etwa die Verwendung von Glucosepolymerlösungen, Maximierung der Restdiurese und die Verwendung automatisierter PD-Verfahren stehen zur Verfügung.

Ob die PD-Behandlung nachteilige Auswirkungen auf Ausmaß und Verlauf chronischer Lungenerkrankungen hat, ist unbeantwortet. Hier fehlen auch grundlegende epidemiologische Daten über Prävalenz, Verlauf und Mortalität dieser Erkrankungen in der Population terminal nierenkranker Patienten. Bisher publizierte Einzelberichte schließen Patienten mit moderater COPD nicht a priori von der Durchführung der PD aus. Die Frage, welche Form der PD bei diesen Patienten zu bevorzugen sei, ist unbeantwortet. Für die Durchführung einer konventionellen CAPD-Behandlung sprechen die besseren Lungenfunktionsparameter und die rasch ablaufende Kompensation in seriellen Untersuchungen nach Füllung des Abdomens in aufrechter Körperposition. Als Alternative ist jedoch aufgrund des niedrigeren intraabdominellen Druckes in liegender Position ein automatisiertes PD-Verfahren mit moderaten Dialysat-Füllvolumina denkbar [47].

### Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister (2003) Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister: Nierenersatztherapie in Österreich. Jahresbericht 2003
2. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al (2000) Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 118: 981–989
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998) Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9 [Suppl 12]: S16–S23
4. Prichard S (2000) Major and minor risk factors for cardiovascular disease in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 20 [Suppl 2]: S154–S159
5. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al (2003) Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 44–52
6. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K (1999) Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956–1960
7. Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, et al (1998) Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 18: 387–394



8. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B (2004) Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int* 24: 327–339
9. Fliser D (2005) Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an „uraemic toxin“ to a global cardiovascular risk molecule. *Eur J Clin Invest* 35: 71–79
10. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al (2001) Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358: 2113–2117
11. Prichard SS (2003) Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14 [Suppl 4]: S315–S320
12. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al (1997) Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 7: 69–75
13. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G, et al (1994) Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 45: 876–883
14. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotka K, Koenig P, Auinger M, et al (2003) Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int* 63 [Suppl 84]: S113–S116
15. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al (1996) Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334: 952–957
16. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, et al (1999) Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1541–1549
17. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM (2002) The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62: 1524–1538
18. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Williams GT (2003) Peritoneal dialysis: changes to the structure of the peritoneal membrane and potential for biocompatible solutions. *Kidney Int* 63 [Suppl 84]: S158–S161
19. Lameire N, Vanholder R, De Smet R (2001) Uremic toxins and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 59 [Suppl 78]: S292–S297
20. Erixon M, Linden T, Kjellstrand P, Carlsson O, Ernebrant M, Forsback G, et al (2004) PD fluids contain high concentrations of cytotoxic GDPs directly after sterilization. *Perit Dial Int* 24: 392–398
21. Pawlak K, Naumnik B, Brzosko S, Pawlak D, Mysliwiec M (2004) Oxidative stress – a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis in haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 124: 154–161
22. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D’Amico M, Del Vecchio L, Limido A, et al (2001) Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12: 2411–2417
23. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG (2003) Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 415–424
24. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ (2004) The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 66: 2389–2401
25. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, Panuccio V, Parlongo S, Cutrupi S, et al (2001) Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1459–1464
26. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group (1996) Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 7: 198–207
27. United States Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (1998) USRDS 1997 Annual Data Report. United States Renal Data System, Bethesda
28. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, et al; Euro Balance Trial Group (2004) The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 66: 408–418
29. Finkelstein F, Healy H, Abu-Alfa A, Ahmad S, Brown F, Gehr T, et al (2005) Superiority of icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J Am Soc Nephrol* 16: 546–554
30. Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS (2004) Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: Effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 66: 1257–1265
31. Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, et al (2005) Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (balance). *Perit Dial Int* 25: 248–255
32. McCullough PA (2002) Cardioresenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med* 3: 71–76
33. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, et al (2002) HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 61: 297–304
34. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Asmus HG, Kramer W, et al, Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie (4D) Study Group (2004) Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 27: 259–66
35. Schneierson SJ (1949) Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema of cardiac origin. *Am J Med Sci* 218: 76–79
36. Mailloux LU, Swartz CD, Onesti G, Heider C, Ramirez O, Brest AN (1967) Peritoneal dialysis for refractory congestive heart failure. *JAMA* 199: 873–878
37. Hebert MJ, Falardeau M, Pichette V, Houde M, Nolin L, Cardinal J, et al (1995) Continuous ambulatory peritoneal dialysis for patients with severe left ventricular systolic dysfunction and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 25: 761–768
38. Ryckelynck JP, Lobbedez T, Valette B, Le Goff C, Mazouz O, Levaltier B, et al (1998) Peritoneal ultrafiltration and treatment-resistant heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 13 [Suppl 4]: S56–S59

39. Koenig P, Lhotka K, Neyer U, Stegmayr B (1997) Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse als Überbrückung zur Herztransplantation. *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 26: S55–S59
40. Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B (2003) Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 64: 1071–1079
41. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Mittleman MA, Levin R, Pliskin JS, Avorn J (2002) Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: a propensity score approach. *J Am Soc Nephrol* 13: 2353–2362
42. Bush A, Gabriel R (1991) Pulmonary function in chronic renal failure: effects of dialysis and transplantation. *Thorax* 46: 424–428
43. Gomez-Fernandez P, Sanchez Agudo L, Calatrava JM, Escuin F, Selgas R, Martinez ME, et al (1984) Respiratory muscle weakness in uremic patients under continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 36: 219–223
44. Marmanillo CG, Pecoits-Filho RF, Romao JE Jr, Kakehashi ET, Sabbaga E, Marcondes M, et al (2001) Reciprocal influences between ambulatorial peritoneal dialysis and pulmonary function. *Artif Organs* 25: 876–881
45. Paul K, Mavridis G, Bonzel KE, Scharer K (1991) Pulmonary function in children with chronic renal failure. *Eur J Pediatr* 150: 808–812
46. Taveira da Silva AM, Davis WB, Winchester JF, Coleman DE, Weir CW (1985) Dialysate infusion and lung function in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 24: 79–83
47. Bhatla B, Satalowich R, Khanna R (1994) Low-volume supine peritoneal dialysis in a chronic obstructive airway disease patient. *Adv Perit Dial* 10: 120–123
48. Winchester JF, Traveira da Silva AM (1981) Pulmonary function and peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 4: 267–269
49. Singh S, Dale A, Morgan B, Sahebji H (1984) Serial studies of pulmonary function in continuous ambulatory peritoneal dialysis. A prospective study. *Chest* 86: 874–877

Korrespondenz: Dr. Martin Wiesholzer, I. Medizinische Abteilung, Landeskrankenhaus St. Pölten, Probst Führerstraße 4, 3100 St. Pölten, Österreich,  
E-mail: wiesholzer@kh-st-poelten.at oder martin.wiesholzer@stpoelten.lknoe.at