

Aus der Klinik für pädiatrische Nephrologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nächtliche intermittierende Hämodialyse (Berlin-NHD) bei Kindern und  
Jugendlichen: Eine prospektive Anwendungsbeobachtung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Hoppe

aus Gardelegen

Gutachter/in:

1. Priv.-Doz. Dr. med. D. Müller

2. Prof. Dr. med. D. Haffner

3. Prof. Dr. med. M. J. Kemper

**Datum der Promotion:**

05.06.2011

**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis ..... I  
Abkürzungsverzeichnis ..... III  
1 Einleitung ..... 1  
1.1 Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz ..... 2  
1.1.1 Renale Anämie ..... 2  
1.1.2 Calcium- und Phosphatstoffwechsel ..... 3  
1.1.3 Blutdruck ..... 5  
1.1.4 Lebensqualität ..... 7  
1.1.5 Wachstum ..... 7  
1.1.6 Ernährung ..... 8  
1.2 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz ..... 9  
1.2.1 Transplantation ..... 9  
1.2.2 Kontinuierliche ambulante und automatisierte Peritonealdialyse (CAPD) ..... 9  
1.2.3 Hämodialyse ..... 10  
1.2.4 Intensivierte Verfahren ..... 13  
1.3 Pädiatrische Aspekte ..... 16  
1.3.1 Inzidenz und Prävalenz in der Nierenersatztherapie bei Kindern und Jugendlichen ..... 16  
1.3.2 Chronische Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter ..... 19  
1.3.3 Kinderdialysezentren ..... 20  
1.4 Fragestellung ..... 21  
2 Patienten und Methoden ..... 22  
2.1 Patienten ..... 22  
2.1.1 Charakteristika ..... 24  
2.1.2 Grunderkrankungen ..... 25  
2.2 Methoden ..... 26  
2.2.1 Zugänge zur Dialyse ..... 26  
2.2.2 Statistische Auswertung ..... 28  
2.2.3 Ort ..... 28  
2.2.4 Maschinen ..... 29  
2.2.5 Rahmenbedingungen ..... 29  
2.2.6 Laborwerte ..... 30  
2.2.7 Psychologische Evaluierung ..... 30  
2.2.8 Wachstum ..... 31  
2.2.9 Ernährung ..... 31  
2.2.10 Medikamente ..... 31  
3 Ergebnisse ..... 33  
3.1 Biochemische Parameter und Kt/V ..... 34  
3.2 Anämiekontrolle ..... 35  
3.3 Calcium- und Phosphatstoffwechsel ..... 36  
3.4 Blutdruckkontrolle ..... 39  
3.5 Lebensqualität ..... 41  
3.6 Wachstum ..... 49  
3.7 Ernährung ..... 50  
3.8 Intradialytische Probleme ..... 52  
3.9 Andere Laborparameter ..... 53  
4 Diskussion ..... 55  
4.1 Ergebnisse ..... 56

## Inhaltsverzeichnis

4.1.1	Dialyseeffektivität .....	56
4.1.2	Anämiekontrolle .....	57
4.1.3	Calcium- und Phosphatstoffwechsel .....	58
4.1.4	Blutdruckkontrolle .....	59
4.1.5	Lebensqualität .....	60
4.1.6	Wachstum .....	62
4.1.7	Ernährung .....	62
4.2	Limitationen der Studie .....	63
4.3	Schlussfolgerungen .....	64
5	Zusammenfassung .....	66
6	Literaturverzeichnis .....	67
7	Abbildungsverzeichnis .....	74
8	Tabellenverzeichnis .....	76
	Danksagung .....	77
	Eidesstattliche Erklärung .....	78
	Anhang .....	79
	Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) .....	79
	Lebenslauf .....	87
	Publikationsliste .....	89

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACT	Activated clotting time
AGE	Advanced glycation end products
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMDA	Alpha-Methyldopamin
ANV	akutes Nierenversagen
APD	Ambulante Peritonealdialyse
APN	Arbeitsgesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (jetzt: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie, GPN)
ARPKD	autosomal rezessive Polyzystische Nierenerkrankung
AT II	Angiotensin II
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
β2-MG	β2-Mikroglobulin
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
C3	Komplementfaktor C3
Ca x P	Calcium-Phosphat-Produkt
Ca <sup>2+</sup>	Calcium (ionisiert)
CAKUT	Congenital Anomalies of the Urinary Tract (Angeborene Anomalien des Urogenitaltraktes)
CAPD	Continuous ambulatory Peritoneal Dialysis (Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse)
CCPD	Continuous cyclic Peritoneal Dialysis (Kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse)
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
d.h.	das heißt
D+HUS	Diarrhoe assoziiertes Hämolytisch Urämisches Syndrom
DAGKN	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie
DDnÄ	Deutsche Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte

## Abkürzungsverzeichnis

DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSO	Deutsche Organisation Organtransplantation
EHEC	enterohämorrhagische Escherischia Coli
EKFS	Else Kröner Fresenius-Stiftung
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale NO-Synthase
Epo	Erythropoetin
E-PTFE	Teflon-expanded Polytetrafluorethylen
ET	Eurotransplant
GBB-24	Gießener Beschwerdebogen 24
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Glc	Glukose
GN	Glomerulonephritis
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF	Hämofiltration
Hkt	Hämatokrit
HLA	Human Leucocyte Antigen (Humanes Leucozyten Antigen)
HTX	Herztransplantation
HUS	Hämolytisch-Urämisches-Syndrom
IE	Internationale Einheiten
IU	International Units
i.v.	intravenös
IGF BP-3	Insulin like Growth Factor – Binding Protein 3
IGF-1/2	Insulin like Growth Factor 1/2
IgG	Immunglobulin G
IHD	Intensivierte Hämodialyse

## Abkürzungsverzeichnis

IPD	Intermittierende Peritonealdialyse
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
LVED	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MAD	mittlerer arterieller Druck
MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
MMF	Mycophenolatmofetil
NaBic	Natriumbikarbonat
NET	Nierenersatztherapie
NAPD	Nächtliche automatisierte Peritonealdialyse
NHD	Nächtliche Hämodialyse
NHDF	Nächtliche Hämodiafiltration
NIPD	Nächtliche intermittierende Peritonealdialyse
NO	Stickstoffmonoxid
NPH	Nephronophthise
NTX	Nierentransplantation
OHC	Otto-Heubner-Zentrum ( <a href="http://www.charite.de/o hc">www.charite.de/o hc</a> )
PD	Peritonealdialyse
PO4	Phosphat
PTH	Parathormon
PTLD	Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disorders
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
R/KL	Widerstand/Körperlänge
rhGH	Recombinant human Growth Hormone (rekombinantes humanes Wachstumshormon)
RPGN	rapid progressive Glomerulonephritis
s.c.	subkutan
SDHD	Short dialy Hemodialysis
SF-36	Short Form 36

## Abkürzungsverzeichnis

SN	Single Needle
Syn.	Synonym
TG	Triglyceride
TGF $\beta$ 1	Transforming Growth Factor $\beta$ 1
TNV	Terminales Nierenversagen
TSH	Thyreotropin
UF	Ultrafiltration
V.	Vena
VUR	Vesikourethraler Reflux
WT-1	Wilms-Tumor-Gen 1
ZVK	Zentraler Venenkatheter



### 1 Einleitung

Während der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zur Verschlechterung bzw. dem Verlust der Nierenfunktion, und den damit im Zusammenhang stehenden Komplikationen. Dies sind in erster Linie Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, Überwässerung, Hypertonie, Blutarmut, Störungen des Knochenstoffwechsels, und des Elektrolythaushaltes. Dazu kommen meist auch erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität. Wenn diese Komplikationen konservativ nicht mehr beherrschbar sind, muss eine Nierenersatztherapie eingeleitet werden. Dazu zählen die Dialyse (Hämo- und Peritonealdialyse) sowie die Nierentransplantation. Da die Nierentransplantation meist mehrere Jahre Wartezeit voraussetzt, stehen oft nur die Dialyseverfahren primär zur Verfügung. Im Jahr 2006 wurden 17.548 Patienten erstmalig in Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie aufgenommen; dies entspricht einer Neuerkrankungsrate von 213 pro Million Einwohner. Diese Zahl umfasst sowohl Hämo- und Peritonealdialysepatienten als auch jene Patienten, die ohne vorherige Dialysetherapie nierentransplantiert wurden (präemptive Transplantation). 16.241 (92,6 %) erwachsene Patienten begannen die Behandlung mit Hämodialyse, der Anteil der Peritonealdialyse lag bei Therapiebeginn mit 1.067 erwachsenen Patienten bei 5,8 %. Weniger als 1 % aller Neuaufnahmen in chronische Nierenersatztherapieprogramme waren Kinder und Jugendliche (134 Patienten), von denen 111 mit Dialyseverfahren behandelt wurden. 129 präemptive Transplantationen wurden durchgeführt – 19 Kinder, 4 Jugendliche und 106 Erwachsene erhielten ohne Dialysebeginn ein Nierentransplantat.

Die konventionelle Hämodialyse mit 3x4 Stunden pro Woche kann aber die Folgen der terminalen Niereninsuffizienz nur unzureichend kompensieren. Insbesondere im Kindesalter ist die Morbidität und Mortalität der Patienten, verglichen mit gesunden Kindern um ein Vielfaches erhöht und eine soziale Rehabilitation schwierig oder gar unmöglich.

Daher haben das Interesse intensivierter Dialyseprogramme an Bedeutung gewonnen, insbesondere nachdem prospektive Studien zeigten dass eine moderate Erhöhung der Dialyседosis konventioneller Verfahren keinen Einfluss auf Morbidität und Mortalität von Hämodialyse- und Peritonealdialyse Patienten hat. Intensivierte Hämodialyseverfahren (5-6 x 3-8 Stunden pro Woche) bieten eine Alternative für Erwachsene, Kinder und Jugendliche. Lange nächtliche Hämodialyse (3 - 6-mal wöchentlich) oder kurze tägliche Hämodialyse sind die derzeit gebräuchlichen Formen der intensivierten Dialyse.

## 1.1 Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz

### 1.1.1 Renale Anämie

Die renale Anämie ist eine regelhaft auftretende Komplikation bei chronischer Niereninsuffizienz in der Regel ab Chronic Kidney Disease (CKD)-Stadium 3 (Tabelle 1) <sup>1</sup>. Zahlreiche Körperfunktionen wie kognitive und körperliche Leistungsfähigkeit, Skelettmuskelfunktion, Immunfunktion, Sexualfunktion, Glucosemetabolismus, Blutungsneigung und Pruritus werden durch die renale Anämie ungünstig beeinflusst. ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, nimmt mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung zu und liegt bei Dialysebeginn in 75 % der Fälle vor <sup>2 3</sup>. Der Abfall der Sauerstoffkapazität wird dabei durch einen Anstieg des Herzzeitvolumens kompensiert, was zu einer Volumen- und Druckbelastung des Herzens führt.

Stadium	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Erklärung
1	>89	Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion
2	60-89	Milde Nierenfunktionseinschränkung
3	30-59	Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung
4	15-29	Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung
5	<15	Chronisches Nierenversagen (Terminales Nierenversagen)

Tabelle 1: CKD-Stadien nach KDOQI

Ursache dieser hyporegenerativen Anämie ist vorwiegend eine inadäquat niedrige Erythropoetinproduktion in der Niere; aber auch ein gesteigerter Abbau und vermehrter Verlust von Erythrozyten sind für die Pathogenese bedeutsam<sup>4</sup>. Die Lebensdauer der Erythrozyten kann aufgrund einer urämie-assoziierten Hämolyse bis auf 1/3 des Normalwertes reduziert sein. Im Rahmen der Hämodialyse kommt es durch Blutentnahmen für die Labordiagnostik und über den Magen-Darm-Trakt zu zusätzlichen Blutverlusten. Seit der Verfügbarkeit von rekombinantem Erythropoietin liegt die Bedeutung des chronischen Blutverlustes v.a. in dem damit verbundenen Eisenverlust.

## Einleitung

### 1.1.2 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

Beim chronischen Nierenversagen kommt es zu zellulären und molekularen Veränderungen der Nebenschilddrüsen<sup>5</sup>. Neben einer Größenzunahme<sup>6</sup> kommt es zu einem progredienten Umbau von einer diffusen zu einer nodulären Hyperplasie (sekundärer Hyperparathyreoidismus)<sup>7</sup>. Daraus kann sich ein nicht kontrollierbares Adenom entwickeln (tertiärer Hyperparathyreoidismus).

Die resultierende renale Osteopathie umfasst ein Spektrum verschiedener Knochenstoffwechselstörungen. Der gestörte Calcium-Phosphatstoffwechsel führt zu Komplikationen wie beispielsweise extraossären Verkalkungen. Die Mehrzahl der Patienten mit terminalem Nierenversagen (TNV) weisen einen sekundären (renalen) Hyperparathyreoidismus mit Parathormon (PTH)-Überschuss auf (Abbildung 1). Dabei kommt es im Knochen zur Ostitis fibrosa, einer Osteopathie mit erhöhtem Knochenauf- und -abbau. Es gibt aber auch Patienten (25 - 30 %), die einen erniedrigten Knochenumsatz, also eine adynamische Osteopathie haben.

## Einleitung

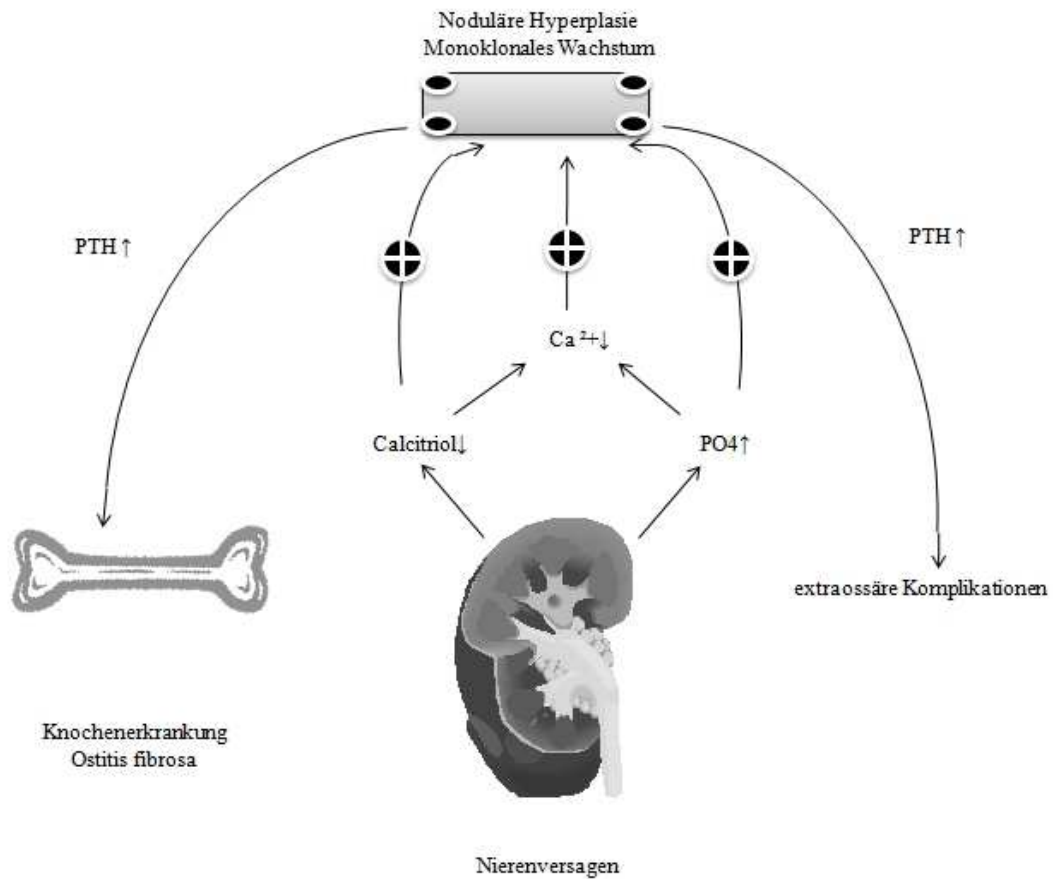


Abbildung 1: Pathogenese des renalen Hyperparathyreoidismus.

Die aus der fehlenden renalen Phosphat-Clearance hervorgehende Hyperphosphatämie, die ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ) bedingt, steht auch im Zusammenhang mit kardiovaskulären Komplikationen (Tabelle 2).

Organsystem	Extraossäre Komplikationen
Muskulatur	Myopathie (v.a. proximale untere Extremitäten)
Haut	Pruritus
Herz/ Kreislauf	plötzlicher Herztod
	Kardiomyopathie
	myokardiale interstitielle Fibrose
	Zunahme der Arterienwanddicke
	Low-density Lipoprotein (LDL)- Zunahme
	Triglycerid (TG)-Zunahme
	Hypertonie
	Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)
Blut	Renale Anämie

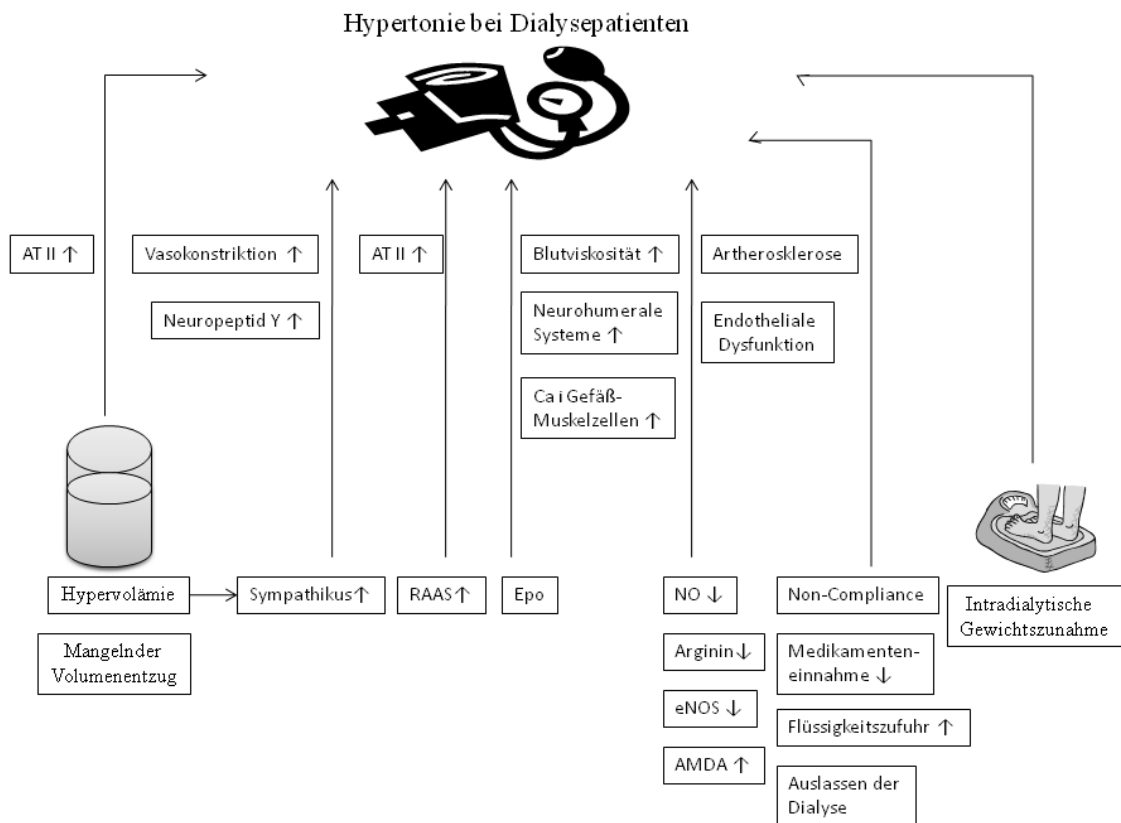
Tabelle 2: Extraossäre Komplikationen des Hyperparathyreoidismus bezogen auf verschiedene Organsysteme

## Einleitung

Neben der Vermeidung der ossären Komplikationen der renalen Osteopathie hat angesichts der extraossären Komplikationen, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, eine optimale Kontrolle von Serumphosphat, Calcium-Phosphat-Produkt und PTH eine hohe therapeutische Bedeutung. Zur Standardtherapie gehören heute die Gabe aktiver Vitamin D-Metaboliten, Phosphatbinder und gegebenenfalls die chirurgische Parathyroidektomie beim tertiären Hyperparathyreoidismus. Mittlerweile stehen auch Substanzen wie Cinacalcet, einem allosterischer Modulator des Calcium sensing receptors der Nebenschilddrüsen zur Verfügung, dieses Medikament erhöht die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsen für Calcium und führt zu einer verminderten Freisetzung von Parathormon.

### **1.1.3 Blutdruck**

50 - 90% der Dialysepatienten unter konventioneller HD leiden unter einer arteriellen Hypertonie, welcher als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor gilt<sup>8</sup>. Ursächlich für eine Hypertonie bei Dialysepatienten sind: Überwässerung, Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA)-System-Aktivierung, Sympathikus-Aktivierung, Störung der endothelabhängigen Vasodilatation, linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, arterielle Steifigkeit, Urämietoxine, genetische Faktoren, sekundärer Hyperparathyreoidismus, kochsalzreiche Ernährung, und Non-Compliance (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Pathophysiologie von Hypertonie bei Dialysepatienten.**

Die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) wird begünstigt durch eine fehlende Nachtabsenkung, hohes Alter, Hypertonie, Anämie, Urämie per se, Überwässerung, großes Shunt-Volumen der Fistel, männliches Geschlecht, Aortenklappenverkalkungen (v.a. unter PD), GFR unter 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer erhöhten Herzfrequenz, der bei 70 % der Patienten zu Beginn der Dialyse besteht <sup>2</sup>.

Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität von HD-Patienten sind ein niedriger diastolischer Blutdruck, ein erhöhter 24-h-Pulsdruck und ein erhöhter systolischer Blutdruck während der Nacht. Die Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit inadäquater nächtlicher Blutdruckabsenkung ist signifikant höher <sup>9</sup>. Die Blutdruck-Normalisierung gelingt teilweise durch Optimierung des Trockengewichts, Erhöhung der Dialyседosis und Modifikation des Dialyseprogrammes beispielsweise durch Reduktion des Dialysat-Natriums, Kochsalzrestriktion (< 6 g/d), Epo-Reduktion durch adjuvante Therapie mit Eisen oder/und Vitamin D. Einen besonderen Stellenwert in der antihypertensiven Therapie haben Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin II (AT II)-Rezeptorantagonisten und  $\beta$ -Blocker. Häufig ist eine Mehrfachkombination notwendig.

### 1.1.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität beschreibt psychische, physische und soziale Gesundheitsbereiche. Sie werden durch individuelle Erfahrungen, Glauben, Erwartungen und Wahrnehmungen beeinflusst und mit fortschreitender Niereninsuffizienz und den damit verbundenen Symptomen zunehmend beeinträchtigt. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung fühlen sich niereninsuffiziente Patienten sehr stark eingeschränkt. Die Nierenersatztherapie kann einerseits einen Teil der Probleme günstig beeinflussen, andererseits verursacht sie wiederum eine zusätzliche Beeinträchtigung (z.B. zeitliche Einschränkung).

Geeignete generische Fragebögen bei chronischer Niereninsuffizienz mit ausreichender Validität sind der am häufigsten verwendete Karnofsky-Index (KI), Sickness Impact Profile (SIP)<sup>10</sup> und der Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey (MOS SF-36)<sup>11</sup>. Der SF-36 enthält 36 Bereiche, welche 8 Dimensionen mit je einem Score zwischen 0 und 100 erfassen. Dazu gehören körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Der Test hat bei Dialysepatienten eine hohe Reliabilität<sup>12</sup>. Spezifische Fragebögen sind der Kidney Disease Questionnaire, Dialysis Quality of Life (DIA-QOL)<sup>13</sup>, Kidney Disease Quality of Life (KDQOL), Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF)<sup>14 15</sup> und Beck Depression Inventory<sup>16</sup>.

Es gibt eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß des Nierenfunktionsverlustes und der Abnahme des Wohlbefindens sowie der körperlichen Leistungseinbuße<sup>17 18</sup>. Größte psychische Probleme bereitet die Einschränkung der Trinkmenge, die ebenso wie diätetische Erfordernisse meist nicht eingehalten wird. Auch die Abhängigkeit von Maschinen und medizinischem Personal, trägt zur schlechten Lebensqualität der Patienten bei.

### 1.1.5 Wachstum

Im Kindesalter führt die Niereninsuffizienz oft zu einer Störung des Wachstums mit einem inadäquat verlangsamten Längenwachstum. Beeinflusst wird diese Störung durch Malnutrition, Osteopathie, Azidose und Anämie. Beim Vorliegen einer relativen Resistenz gegen GH/IgF1, die bei urämischen Kindern und Jugendlichen zusätzlich vorliegt, können supraphysiologische Dosen von Wachstumshormon ein Aufholwachstum induzieren, welches v.a. im ersten Jahr

## Einleitung

einen Effekt zeigt, und zwar beim jungen Kind vor der Nierenersatztherapie (NET). Dadurch wird die Endgröße im Durchschnitt um 2 - 10 cm verbessert; etwa 2/3 der behandelten Patienten erreichen eine Zielgröße über der alter- und geschlechtsspezifischen 3. Perzentile, die aber oft noch 10 cm unter der genetischen Zielgröße liegt <sup>19</sup>.

### 1.1.6 Ernährung

Ernährungsstörungen umfassen bei Dialysepatienten v.a. den Energie- und Proteinmangel. Der Anteil fehlernährter Patienten nimmt daher mit jahrelanger Dialysebehandlung zu und besteht meist ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 20 - 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>20</sup> (Malnutrition). Daher macht der Ernährungszustand zu Beginn der Dialysebehandlung eine Vorhersage über späteres Wohlbefinden, Morbidität und Mortalität, wobei bei erwachsenen Dialysepatienten ein BMI unter 30 kg/m<sup>2</sup> als niedrig aufzufassen ist; hohe BMI- Werte sind eher vorteilhaft <sup>21</sup>. Moderat erhöhte Serumcholesterinwerte sind, anders als in der Normalbevölkerung, mit einer verminderten Mortalität verbunden <sup>22 23</sup>.

Ein wichtiger Parameter für den Ernährungszustand ist der Körperstickstoffgehalt, welcher bei vielen Dialysepatienten erniedrigt ist <sup>24</sup>. Weitere Parameter für Eiweißmangelernährung sind ein vermindertes Serum-Albumin, welches mit erhöhter Mortalität korreliert ist <sup>25</sup>, sowie vermindertes Gesamteiweiß, Transferrin, Komplementfaktor C3, IGF-1 und IGFBP-3. Auch die metabolische Azidose kann zusätzlich zu anderen metabolischen Störungen auftreten und katabole Auswirkungen haben und damit den Gesamteiweißgehalt senken <sup>26</sup>.

Primäres Ziel der diätischen Behandlung von Dialysepatienten ist die Wiederherstellung bzw. Erhaltung eines normalen Ernährungszustandes. Kalium-, Natrium- und Phosphatzufuhr werden minimiert, ein Vitaminmangel wird medikamentös ausgeglichen. Oftmals ist die Compliance vieler Dialysepatienten für Diätverordnungen jedoch gering. Da ein Großteil des Körperkaliums intrazellulär ist, erweist sich die Kaliumregulation mittels Dialyse als relativ ineffektiv, weshalb die diätetische Kaliumzufuhr reduziert sein muss. Wegen der gastrointestinalen Nebenwirkungen sollte eine Reduktion der Kaliumaufnahme der Einnahme von Kaliumbindern vorgezogen werden.

Da eiweißhaltige Nahrungsmittel auch phosphatreich sind, kann man die Phosphatzufuhr diätisch nur unzureichend senken auch muss meist eine medikamentöse Therapie erfolgen.



## **1.2 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz**

Bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz muss eine Nierenersatztherapie initiiert werden, als Peritoneal- (PD) oder Hämodialyse (HD) als Übergang (bridging) bis zur Nierentransplantation da nur diese die endokrinologischen, hypertensiologischen sowie die sozialen Folgen therapieren kann. Aber im Erwachsenenbereich mussten 44.2 % aller Patienten im Jahr 2006 mehr als 60 Monate auf eine Spenderniere warten. Im gleichen Jahr wurden 67 Organe (Herz, Lunge, Leber, Pankreas, Niere) von Spendern mit einem Alter < 16 Jahre vermittelt worden<sup>27</sup>. Daher ist die Dialyse eine unverzichtbare Behandlung, um die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken.

### **1.2.1 Transplantation**

Sie ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz – soweit individuell möglich und gewünscht – die beste Form der Nierenersatztherapie da sie gegenüber der Dialyse deutlich stärker zur Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und sozialen Integration der Betroffenen beiträgt. Transplantiert werden Organe von hirntoten Organspendern und von Lebendspendern. Die Lebendspende findet im Idealfall präemptiv, d.h. noch vor einer Dialyse statt. Damit werden u.a. Wachstumsverzögerungen vermieden, den Patienten die Dialyse erspart und bessere Langzeitergebnisse als bei Transplantatempfängern mit vorangegangener Dialyse erreicht.

Die durchschnittliche Wartezeit für eine postmortale Spender-Niere etwa 3 - 4 Jahre, so dass die Dialyse nicht nur einfach dazu dient, die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken; sie muss zusätzlich möglichst effektiv gestaltet werden, um das kardiovaskuläre Risiko, welches auch nach der Transplantation bestehen bleibt, gering zu halten und eine gewisse Lebensqualität zu gewährleisten.

### **1.2.2 Kontinuierliche ambulante und automatisierte Peritonealdialyse (CAPD)**

Bei der CAPD wird über einen permanent implantierten Katheter Dialysatlösung in die Bauchhöhle installiert, wo sie für 5 bis 8 Stunden verweilt und dann wieder abfließt. Der Dialysatwechsel erfolgt so 3- bis 5-mal täglich. Die harnpflichtigen Stoffe werden durch den Austausch von Flüssigkeit und gelösten Stoffe zwischen dem Blut der peritonealen Kapillaren und dem Dialysat in der Peritonealhöhle eliminiert und der regulierte osmotische Druck des Dialysates garantiert die erforderliche Ultrafiltration. Am häufigsten wird Glucose in

## Einleitung

unterschiedlichen Konzentrationen als osmotisches Agens und teilweise auch Aminosäuren und Glucosepolymere genutzt.

In den letzten Jahren wurde das Konzept der „integrated care“ entwickelt. Dies beinhaltet einen primären PD-Beginn und einen Wechsel an die HD nach Verlust der Nierenrestfunktion oder PD assoziierten Problemen. Studien zeigen eine niedrigere Mortalität von Patienten, die mit diesem Konzept behandelt werden im Vergleich zu Patienten die durchgehend nur mit HD therapiert werden<sup>28</sup>. Haupttodesursache bei PD-Patienten sind kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen, Kachexie und Therapieabbruch.

<b>Vorteile der PD</b>	<b>Nachteile der PD</b>
Kardiovaskulär schonend	Ständige Konfrontation mit der Erkrankung
Kontinuierliche Elimination von Flüssigkeit und Urämetoxinen	Kosmetische Probleme durch den PD-Katheter und die Zunahme des Bauchumfangs
Unabhängigkeit von der Gefäßsituation	
Freiere Diätvorschriften	
Keine Antikoagulation	
Langsamere Verlust der Nierenrestfunktion	
Höheres Selbstwertgefühl und Flexibilität	Größere Eigenverantwortung
Geringere Inzidenz von Hepatitis B und C	Häufiger infektiöse Komplikationen
Technische Einfachheit und geringerer finanzieller Aufwand	Geringeres technisches Überleben

**Tabelle 3: Vor- und Nachteile der PD im Vergleich zur HD**

### 1.2.3 Hämodialyse

Bei der Hämodialyse (HD) beruht der Stoffaustausch auf Diffusion (für kleinmolekulare Substanzen bis 1000 Dalton), Konvektion (für mittelgroße Moleküle bis 20000 Dalton) und Ultrafiltration (Abbildung 3). Die harnpflichtigen Substanzen diffundieren auf Grund eines Konzentrationsunterschieds über eine semipermeable Membran aus dem Blut ins Dialysat an der Außenseite der Membran (Abbildung 4). Der extrakorporale Kreislauf beginnt am arteriellen Gefäßzugang und Blut wird mit Hilfe einer Pumpe gefördert. Hinter der Blutpumpe befindet sich der Dialysator. In ihm wird das Blut im Gegenstrom am Dialysat vorbeigeführt, um einen möglichst hohen Konzentrationsgradienten zu erzielen. Im Wesentlichen erfolgt der Stoffaustausch durch Diffusion. Die Ultrafiltration dient dem Flüssigkeitsentzug

Einleitung

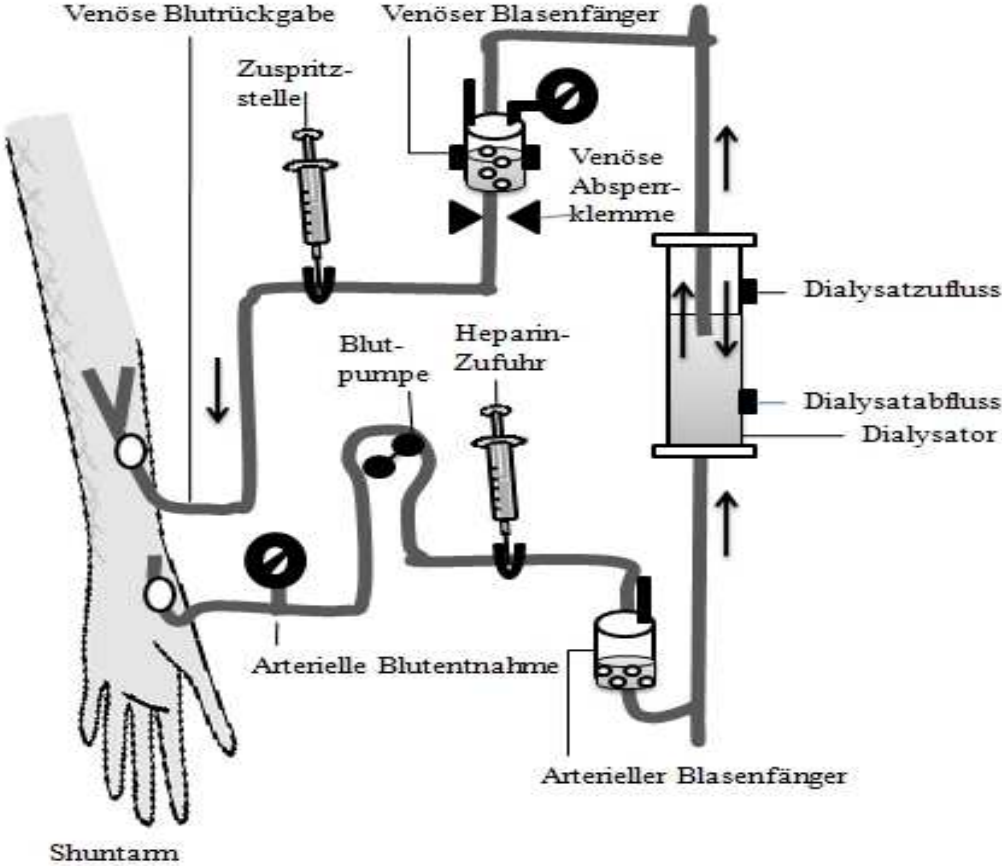
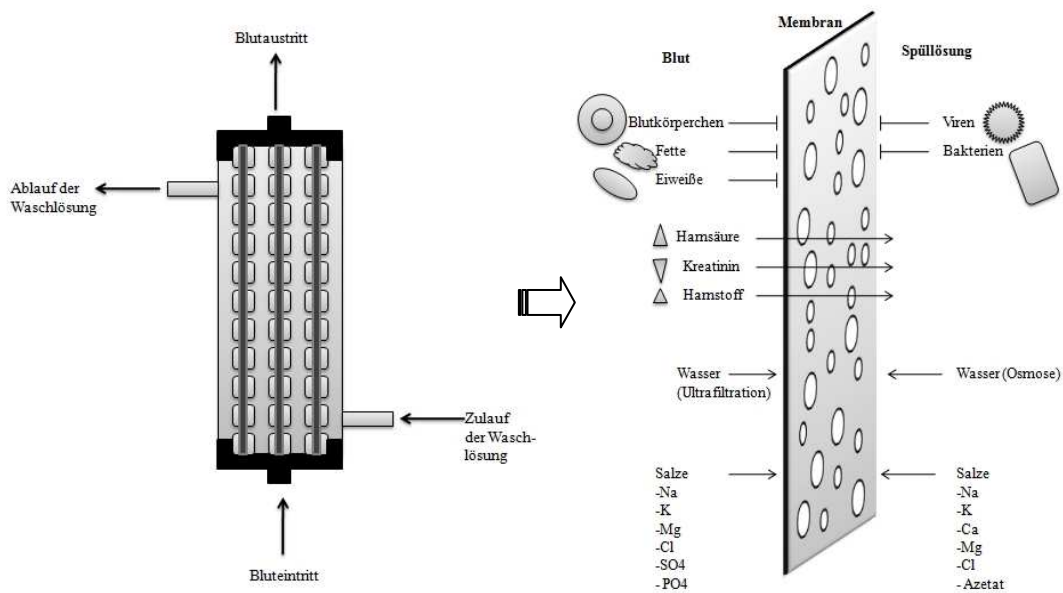


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Hämodialyse.

## Einleitung



**Abbildung 4: Schematische Darstellung des Dialysators: Zwei Flüssigkeiten werden durch eine Membran mit einem bestimmten Porendurchmesser getrennt. Abhängig von der Größe der Membranporen können Bestandteile entsprechend dem Konzentrationsgefälle vom Blut in das Dialysat übertreten. Kleinmolekulare Substanzen wie Harnstoff oder Kreatinin können ungehindert die Membran passieren; große Moleküle wie Eiweiße oder Erythrozyten nicht.**

Mit Hilfe der Proportionierungspumpe mischt das Dialysatgerät Elektrolytenkonzentrat und hochreines Wasser in einem bestimmten Verhältnis und bereitet so das Dialysat. Die Elektrolytzusammensetzung des Dialysats kann verändert werden. Das auf Körpertemperatur vorgewärmte Dialysat wird in vorgegebener Menge (meist 500 ml/min) durch den Dialysator gepumpt. Durch Variierung der Mengendifferenz zwischen Ein- und Austritt aus dem Dialysator ist ein kontrollierter und programmierter Flüssigkeitsentzug möglich.

Die Clearance als Messgröße für den Stofftransport wird analog als Reinigungsleistung der Niere bestimmt. Sie entspricht der Menge an Blut, die pro Zeiteinheit den Dialysator bei definiertem Blutfluss vollständig gereinigt verlässt. Ab 300 ml/min wird auch die Clearance kleiner Moleküle (bis 300 Dalton) geringer, weshalb möglichst hohe Blutflüsse (Erwachsene: von 250 - 300 ml/min) angewendet werden. Einen vergleichbaren Einfluss hat der Dialysatfluss auf die Clearance: Er kann zwischen 300 und 800 ml/min betragen und sollte doppelt so hoch sein wie der Blutfluss.

Als Standard-Frequenz haben sich historisch 3 Behandlungen pro Woche etabliert. Durch die Erhöhung der Dialysefrequenz kann die Effektivität jedoch erhöht werden, was v.a. bei Patienten

## Einleitung

mit urämischen Komplikationen und kritisch Kranken von Vorteil ist. Die Dialyseeffektivität beschreibt, wie viel harnpflichtige Substanzen pro Zeiteinheit aus dem Blut entfernt werden. Die Effektivität wird ebenfalls durch die Dialysezeit bestimmt. So wird die erhöhte Mortalität von Dialysepatienten in den USA im Vergleich zu Japan und Europa auf die dort üblichen kürzeren Dialysezeiten zurückgeführt<sup>29</sup>.

Die Dialyседosis wird mittels des Harnstoffmodells quantifiziert. Es beschreibt die Harnstoffbildung, Verteilung im Körper und Elimination durch die Dialyse und erlaubt Rückschlüsse auf die Ernährung des Patienten und Dialyseeffektivität. Die Harnstoffkonzentration unter Dialyse ergibt sich aus der Harnstoff-Clearance des Dialysators, der Dialysezeit und dem Verteilungsvolumen für Harnstoff im Körper:

$$\frac{Kt}{V_{\text{Harnstoff}}} = \frac{\text{Clearance} \times \text{Dialysezeit}}{\text{Verteilungsvolumen von Harnstoff}}$$

Ein Kt/V von unter 0,8 geht mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher. Deshalb sollte der Kt/V-Wert mindestens bei Erwachsenen bei 1,2 liegen<sup>30</sup>.

### 1.2.4 Intensivierte Verfahren

In einer umfangreichen Kohortenstudie mit 381 niederländischen Kindern gaben Groothoff et al. kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als eines der größten Probleme sowohl von Dialysepatienten als auch von transplantierten Patienten an<sup>31</sup>. Diese Daten und der Engpass an Spenderorganen zeigen die Notwendigkeit für dringende Verbesserung von Dialyseprogrammen. Die Ergebnisse der HEMO Studie zeigten, dass eine mäßige Erhöhung der Dialyседosis die Mortalität der Patienten, die dreimal wöchentlich Hämodialyse bekamen, nicht reduzierte<sup>32</sup>, erhielten intensivierete Dialyseprogrammen einschließlich der langen intermittierenden Hämodialyse (8 Stunden 3-mal wöchentlich), der kurzen täglichen Hämodialyse (2 - 3 Stunden 5 - 7-mal wöchentlich) und der täglichen nächtlichen Hämodialyse (6 - 8 Stunden 5 - 7-mal wöchentlich) gesteigerte Aufmerksamkeit<sup>33</sup>. Im Allgemeinen können diese Verfahren in Zentren oder zu Hause durchgeführt werden, allerdings haben Ressourcengrenzen die Verfügbarkeit dieser Verfahren in den Dialysestationen von Zentren stark begrenzt.

Ziel der Hämodialyse ist es, eine möglichst niedrige Morbidität und Mortalität sowie eine möglichst gute Lebensqualität der Patienten mit Nierenversagen zu erreichen. Eine Möglichkeit

## Einleitung

zur Verbesserung der HD-Qualität stellt die verlängerte Dialysezeit dar. Während die Verlängerung der täglichen Dialysezeit aus sozialer und beruflicher Sicht nicht möglich ist, stellt die NHD einen Erfolg versprechenden Ansatz dar, die Dialysedosis mindestens zu verdoppeln (3 Nächte pro Woche jeweils 8 h).

Die intermittierende nächtliche Hämodialyse (NHD) stellt eine innovative Methode dar, um nicht nur Urämie-assoziierte Symptome besser zu kontrollieren und die Lebensqualität zu erhöhen, sondern auch tagsüber ein selbstbestimmtes Leben zu führen (Tabelle 4). Die Grundlage dieser Arbeit ist die Vorstellung, dass diese Vorteile auch Kindern zugänglich gemacht werden sollten. Während Klein- und Schulkinder auf Grund ihrer häuslichen und elterlichen Bedingungen zunächst nicht als geeignet für die NHD erscheinen, wurde zunächst die , die Gruppe der Jugendlichen eingeschlossen<sup>34</sup>. Denn nur die NHD ermöglicht die Kombination einer sehr guten Urämiekontrolle mit der Möglichkeit, tagsüber die Schule uneingeschränkt zu besuchen oder eine Ausbildung zu verfolgen. Um den Jugendlichen trotzdem die Möglichkeit der weiteren Bindung an ihr Elternhaus, bei optimaler ärztlicher und schwesterlicher Betreuung während der Dialyse zu gewährleisten, wurde das Programm der intermittierenden (3-mal pro Woche) zentrumsbasierten NHD (Berlin-NHD) etabliert.

## Einleitung

Verbesserter Parameter	Ursache und Referenz
Verbesserte Kontrolle der Urämie	Erzielen eines Kt/V > 3,0 <sup>35 36</sup>
Erhöhte Clearance von mittelgroßen Molekülen	β2MG wird doppelt so viel durch NHD eliminiert als durch konventionelle HD <sup>35 37 38</sup>
Verbesserte Lebensqualität	Appetit, Libido bei Erwachsenen, Abnahme der Müdigkeit, vermehrte freie Zeit <sup>38-40</sup>
Verbesserte Anämiekontrolle	Signifikante Reduktion der Epodosierung <sup>40 41</sup>
Verbesserte Blutdruckkontrolle	41-43
Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie	42 43
Verbesserung der kardialen Funktion	44
Verbesserung der hämodynamischen Stabilität	38 43-45
Verringerung der intradialytischen Symptome	39
Verbesserte endotheliale Funktion	44
Verminderte Homocysteinspiegel	normalisiertes Aminosäurenprofil <sup>46</sup>
Erhöhte HDL-Spiegel	47
Verbesserte Phosphatkontrolle	38 39
Rückgang extraossärer Kalzifikationen	45
Korrektur der urämie-bedingten Schlafapnoe	48
Entfall der diätischen Restriktionen	Phosphat, Protein, Kalium <sup>38 39 45 49</sup>

**Tabelle 4: Vorteile der NHD**

Die Dialysezeiten der kurzen täglichen Dialyse liegen bei ca. 2 – 3 h. Sie garantiert zwar eine gute Kontrolle von Phosphat und Volumen, allerdings ist die schulische Rehabilitation nur in sehr eingeschränktem Maße möglich.

Die tägliche nächtliche HD wird 6 - 7-mal wöchentlich für je 6 - 10 Stunden durchgeführt und wird als Heimhämodialyse angeboten. Bei der NHD in Kanada wurden zunächst ausschließlich zentralvenöse Zugänge als Dialysezugänge mit einem speziellen Diskonnektionsschutz verwendet<sup>50</sup>. Bei der Heim-HD in Toronto, Kanada führten vier Jugendliche (Median: 14,25 Jahre) diese Form der NHD für 8 Stunden, 6 - 7 Nächte/Woche durch. Allerdings erfordert die tägliche nächtliche Heimdialyse die Mitarbeit der Eltern, deren während der Nacht die Überwachung des Patienten obliegt.

Hinsichtlich der täglichen NHD liegen noch keine ausreichenden Daten bezüglich Morbidität und Mortalität vor, wobei eine Reduzierung zu erwarten ist. Tabelle 5 stellt verschiedene HD-

## Einleitung

Programme gegenüber und zeigt Vor- und Nachteile auf. Dabei zeigt die nächtliche tägliche HD im Vergleich zur täglichen kurzen HD eine verbesserte Phosphatelimination, Clearance von Mittelmolekülen wie Vitamin B12 und  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Blutdruckeinstellung und eine noch höhere Dialyseeffektivität. Für die Eignung zu einem täglichen Verfahren spielt die Komorbidität meist keine Rolle; v.a. Patienten mit kardialen Problemen profitieren davon.

Als Alternative bietet die lange Nachtdialyse eine attraktive Methode, da Kinder und Jugendliche zur Schule gehen oder andere Aktivitäten während des Tages ausüben können.

HD-Methode (Beispiel)	Anzahl pro Woche	Dauer	Bemerkungen	Phosphatkontrolle	Volumenkontrolle	soziale Rehabilitation
Konventionell	3	4 – 5 h	Standardisierte, am meisten verbreitete Form	schlecht	schlecht	schlecht
Kurz täglich (Zentrumsdialyse Straßbourg <sup>51</sup> )	5 - 6	2 – 3 h	Ungestörter Schlaf zu Hause	sehr gut	sehr gut	schlecht
Intermittierend nächtlich (Zentrumsdialyse Berlin <sup>52</sup> )	3	8 h	Normaler Schulbesuch und Ausbildung möglich	gut	gut	sehr gut
Täglich nächtlich (Heimdialyse Toronto <sup>34</sup> )	5 - 6	8 h	Aufwändigstes aller Verfahren	sehr gut	sehr gut	gut

Tabelle 5: Vergleich verschiedener Hämodialyseprogramme

### 1.3 Pädiatrische Aspekte

Die verhältnismäßig kleine Gruppe pädiatrischer Dialysepatienten, die ca. 0,5 % des Erwachsenenlientels ausmachen, werden aufgrund physiologischer, pathophysiologischer und psychosozialer Sonderstellung in spezialisierten Kinderdialysezentren betreut. Diese müssen zur Wahrung ihres Qualitätsstandards über eine konstant ausreichende Patientenzahl sowie über entsprechende maschinelle und Personelle Ausstattung verfügen ([www.apn-online.de](http://www.apn-online.de))

#### 1.3.1 Inzidenz und Prävalenz in der Nierenersatztherapie bei Kindern und Jugendlichen

In 2006 betrug die Prävalenz für Kinder 40 pmcp (per million child population)<sup>53</sup>. Es wurden 57 Kinder und Jugendliche pro Million Bevölkerung dieser Altersgruppe mit chronischer



## Einleitung

Nierenersatztherapie behandelt. 70 % der Kinder und 81 % der Jugendlichen befanden sich in Transplantationsnachsorge (Tabelle 6).

<b>Behandlungsverfahren</b>	<b>Kinder &lt; 15 Jahren</b>	<b>Jugendliche 15 - 18 Jahre</b>	<b>gesamt</b>
<b>HD-Verfahren</b>	37	49	86
<b>PD-Verfahren</b>	104	25	129
<b>Transplantationsnachsorge</b>	321	326	647
<b>Prävalenz (gesamt)</b>	462	400	862
<b>Neu gemeldet mit HD/PD-Verfahren</b>	76	35	111
<b>Präemptive Transplantation</b>	19	4	23
<b>Inzidenz (gesamt)</b>	95	39	134
<b>Nierentransplantation (gesamt)</b>	88	37	125
<b>Verlust der Transplantatfunktion</b>	6	7	13
<b>Verstorben</b>	6	0	6

Tabelle 6: Übersicht Kinder und Jugendliche in chronischer Nierenersatztherapie 2006 (QuasiNiere<sup>53</sup>)

Neu in die Nierenersatztherapie (Inzidenz) wurden 134 Kinder und Jugendliche aufgenommen (95 Kinder und 39 Jugendliche) einschließlich 19 Kindern und 4 Jugendlichen mit präemptiver Nierentransplantation. Bezogen auf die Kinderpopulation (< 15 Jahre) betrug die Inzidenz 8,3 pmcp (per million child population). Es wurden 125 Nierentransplantationen einschließlich präemptiver Transplantationen durchgeführt, davon 88 bei Kindern und 37 bei Jugendlichen (Abbildung 5). Die Zahl der durchgeführten Nierentransplantationen lag höher als im Vorjahr und überstieg auch die Zahl der neu in die Dialyse aufgenommenen Kinder und Jugendlichen.

## Einleitung

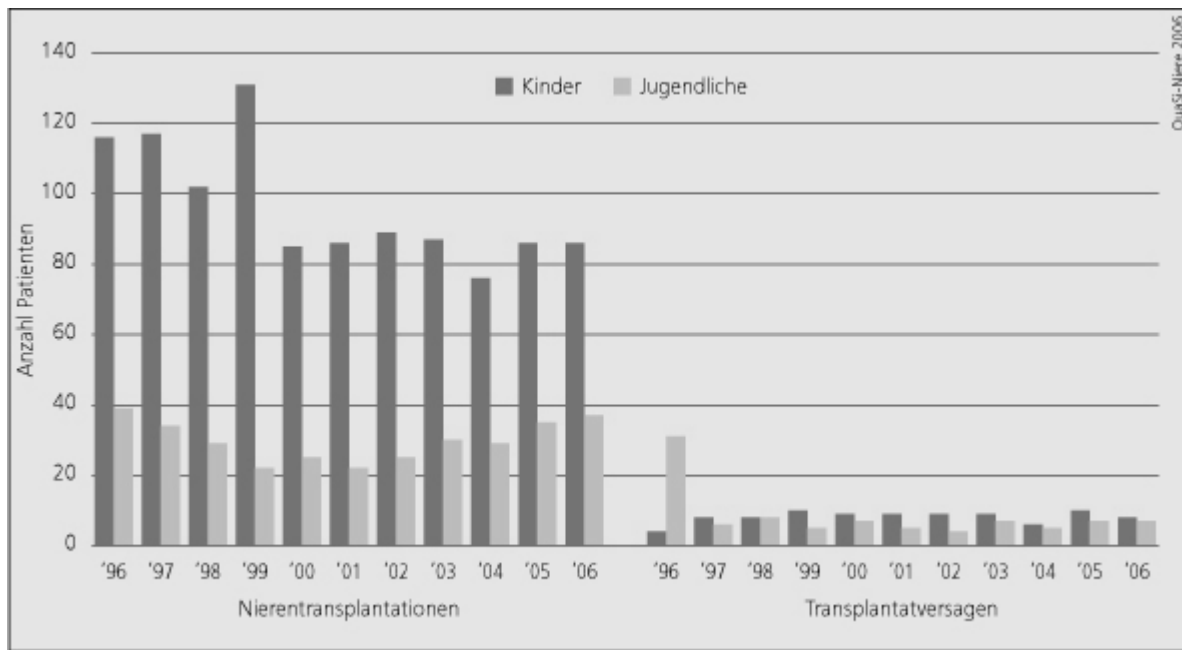


Abbildung 5: Nierentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen 1996–2006<sup>53</sup>.

Es wurden 13 Fälle von Transplantatversagen (6 Kinder, 7 Jugendliche), (Tabelle 6) und 6 Todesfälle, dieses Jahr nur von Kindern gegenüber 11606 erwachsenen Dialysepatienten, gemeldet (Tabelle 6). Die Gesamtzahl der Kinder und Jugendlichen in chronischer Nierenersatztherapie (Prävalenz) verringert sich jährlich nicht nur durch Todesfälle, sondern auch durch den Wechsel von Jugendlichen in die Erwachsenenbehandlung nach Vollendung des 18. Lebensjahres. Die prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen ist mit den spezifischen Erkrankungen der Kinder und Jugendlichen in Abbildung 6 dargestellt. FSGS war die Hauptdiagnose bei den erworbenen, Nierenhypoplasie/Dysplasie bei vererbten/angeborenen Nierenerkrankungen.

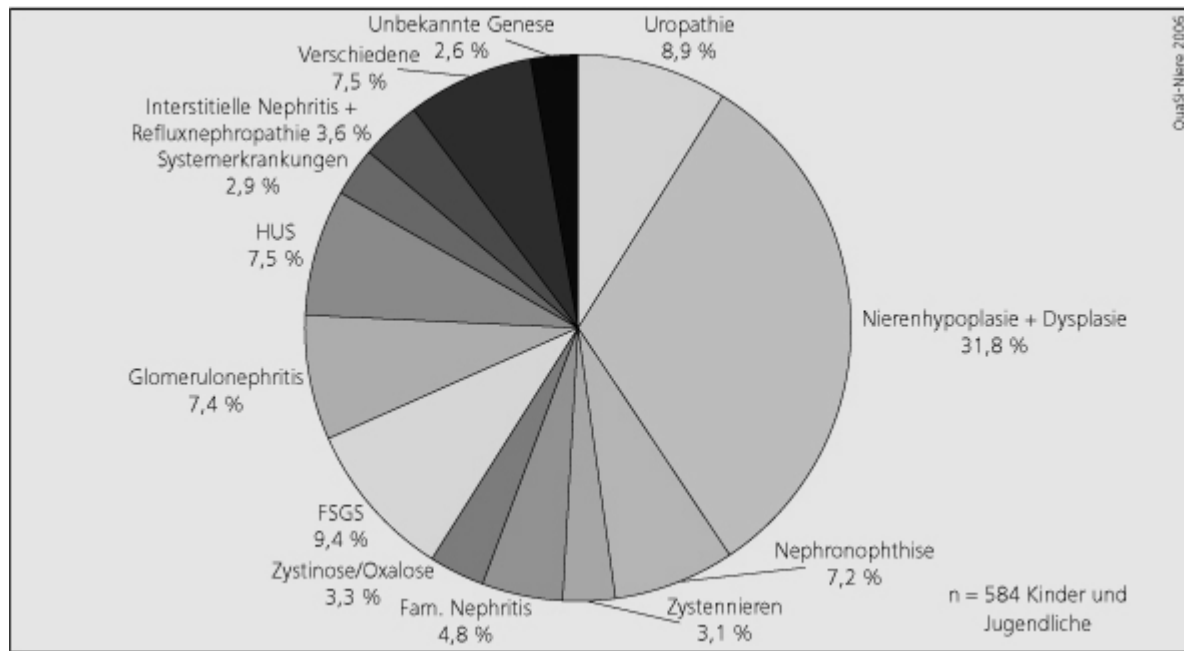


Abbildung 6: Diagnoseverteilung Kinder und Jugendliche in Nierenersatztherapie 2006<sup>53</sup>.

### 1.3.2 Chronische Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter

Bei pädiatrischen Patienten stehen als Komplikationen der Nierenersatztherapie v.a. Malnutrition, Wachstumsstörung, Entwicklungsverzögerung, eingeschränkte Lebensqualität, Anämie und Osteopathie sowie das Risiko der frühzeitigen Arteriosklerose im Vordergrund. Da gegenüber Gesunden das Ende des Längenwachstums und damit der Abschluss der Pubertätsentwicklung meist um ca. 2 Jahre verzögert ist, wird das gesamte zweite Lebensjahrzehnt bei chronischer Niereninsuffizienz noch als Entwicklungsphase betrachtet, die zumeist mit 18 Lebensjahren noch nicht beendet ist<sup>54</sup>. Gründe für die Sonderstellung des niereninsuffizienten Kindes und die sich ergebende spezielle Betreuung beinhalten u.a. physiologische Veränderungen im Entwicklungsverlauf wie eine Zunahme von Nierenfunktion, Körperaktivität, Muskelmasse, Blutdruck und Erythropoiese im Gegensatz zur Abnahme von Basalstoffwechsel, Körperwasser, Knochenumbau und Längenwachstum; spezielle Krankheitsursachen wie schwerwiegendere organische Komplikationen und Wachstumsretardierung; psychosoziale Veränderungen wie das Nachlassen der Compliance, der Abhängigkeit von den Eltern sowie der Bindung an das Behandlungsteam und die Steigerung der Kooperationsfähigkeit, außerfamiliärer sozialer Kontakte und des Durstgefühls; diagnostische sowie therapeutische Besonderheiten, insbesondere die Adaptation der technischen Hilfsmittel sowie des Untersuchers an kleine anatomische Verhältnisse und Bezug klinischer

## Einleitung

Laborparameter auf Altersnorm, ein erhöhter Bedarf an Wasser, Elektrolyten, Kalorien und Eiweiß sowie eine gewichtsbezogene Medikamentendosisberechnung.

Kinder und Jugendliche sollten schnellst möglich einer Nierentransplantation zugeführt werden, aber die Allokation von geeigneten Spenderorganen durch Eurotransplant liegt trotz Bevorzugung von Kindern auf der Warteliste deutlich hinter dem Bedarf von Organen zurück. Da derzeit keine Änderung des Transplantationsgesetzes in Aussicht steht, ist zu erwarten, dass diese Diskrepanz sich in Zukunft verschärfen wird. Somit kommt der Verbesserung und Optimierung von PD und HD im Kindesalter besondere Bedeutung zu.

Während die PD durch die Etablierung so genannter biokompatibler Lösungen und kindgerechter Systeme eine breite Akzeptanz gefunden hat, ist diese Methode limitiert durch ihre relativ geringe Effizienz, die häufigen Episoden von Peritonitis und die limitierte zeitliche Durchführbarkeit. Im Kindesalter erfolgt deshalb häufig nach Jahren der PD ein Wechsel zur HD. Diese hat im Kindes- und Jugendalter jedoch gravierende Nachteile: So kann sie dauerhaft keine bessere Blutdruck- und Flüssigkeitskontrolle bieten, der Bedarf an Antihypertensiva und Erythropoietin verringert sich nicht, und die Patienten benötigen weiterhin Phosphatbinder und Vitamin D-haltige Präparate. Aus pädiatrischer Sicht wiegt v.a. die schlechte schulische Rehabilitation schwer. Die Notwendigkeit, 3-mal pro Woche 4 - 5 h HD durchzuführen, ohne Berücksichtigung der oft dazukommenden stationären Aufenthalte, resultiert in einer nicht kontinuierlichen Ausbildung. Dies führt häufig zu einer niedrigeren Schulbildung, ein Schulabschluss wird, wenn überhaupt, mit schlechten Noten erreicht, eine Eingliederung ins Arbeitsleben (insbesondere bei der derzeitigen Situation) findet kaum statt, die weitere soziale Integration und damit Gesamtprognose sind schlecht.

### **1.3.3 Kinderdialysezentren**

Die Dialysebehandlung von Kindern kann nur in eigens dafür konzipierten Kinderdialysezentren erfolgen, da besondere Erfordernisse im gemeinsamen von DAGKN (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie), DDnÄ (Deutsche Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte) und GPN (Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie) erarbeitetem Dialysestandard festgeschrieben sind<sup>55</sup>. Meist sind diese in eine Universitätsklinik eingegliedert und haben ein eigenes Transplantationsprogramm. Dort liegt die Betreuung in den Händen von Kindernephrologen, einer spezifischen pädiatrischen Pflege durch eigens für die Dialyse geschulte Kinderkrankenschwestern, eine Diätassistentin für die alters-, entwicklungs- und

## Einleitung

erkrankungsgerechte Ernährung, Sozialarbeiter, Psychologen und Pädagogen mit einer 24-stündigen ärztlichen und pflegerischen Rufbereitschaft. Die apparative Minimalausstattung sollte drei HD-Behandlungsplätze, einen Platz für akute HD und einen Platz für infektiöse HD betragen.

### **1.4 Fragestellung**

Im Oktober 2005 wurde in Berlin die nächtliche intermittierende Hämodialyse (3 mal 8 Stunden wöchentlich; *Berlin-NHD*) für pädiatrische Patienten eingeführt. Diese Arbeit soll sich auf Ergebnisse und klinische Versuche der verschiedenen Formen der intensivierten Hämodialyseprogramme konzentrieren und die pädiatrischen Erfahrungen, die bis jetzt veröffentlicht wurden, zusammenfassen. Außerdem sollen die Ergebnisse der Berlin-NHD unter folgenden Gesichtspunkten ausgewertet werden: Durchführbarkeit der Dialyse während der Nacht, Verbrauch an Medikamenten, Änderung biochemischer, klinischer, psychosozialer und diätetischer Parameter. Die Untersuchung wird von Anbeginn als prospektive Anwendungsbeobachtung durchgeführt.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Bis zum Oktober 2009 wurden 15 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in das NHD-Programm eingeschlossen (Tabelle 7). Als Kontrollgruppe dienten historische Patienten des konventionellen Dialyseprogrammes, die den NHD-Patienten in Alter, Geschlecht und Gewicht entsprachen (Tabelle 8).

## Patienten und Methoden

Patient	Geschlecht	Grunderkrankung	Alter in Jahren	Anzahl NHD	Dauer in Monaten	Beendigung	Zugang
1	W	D+HUS	16,3	392	36,00	verstorben	Shunt
2	M	Senior-Løken-Syndrom	15,3	30	2,00	NTx	Shunt
3	M	Nephronophthise	17,4	9	0,60	Wechsel zur HD	Shunt
4	W	CsA-Toxizität n. HTx	14,5	10	0,75	NTx	ZVK
5	M	Wilmstumor bds.	16,9	10	2,00	NTx	ZVK
6	M	Interstitielle Nephritis	12,7	450	40,00	-	Shunt
7	M	CsA-Toxizität n. HTx	17,6	388	31,50	-	Shunt
8	M	Alport- Syndrom	17,5	105	8,50	NTx	Shunt
9	M	D+HUS; Z.n. NTx; Myokarditis; HTx; NTx- Versagen	14,8	84	7,25	verstorben	Shunt
10	W	Morbus Wegener	18,0	310	25,00	-	Shunt
11	M	ARPKD	11,9	100	8,00	NTx	Shunt
12	W	atypisches HUS (Faktor H-Antikörper)	12,3	76	7,00	NTx	Shunt
13	M	Urethralklappen	16,5	100	10,00	-	Shunt
14	W	ARPKD	13,4	80	7,00	-	Shunt
15	M	Nephronophthise	16,0	15	2,00	NTx	Shunt
<b>Median</b>			<b>16,0</b>	<b>96</b>	<b>8,00</b>		
Summe				2299			

Tabelle 7: Patienten des NHD Programms

Kontrolle	Erkrankung	Zugang	Alter in Jahren	Zeit an HD in Monaten	Anzahl	Ende
1	HUS	Shunt	14,3	12,00	171	
2	Alport-Syndrom	Shunt	16,3	14,00	197	
5	Dysplastische Nieren	Shunt	13,1	30,00	304	NTx
6	RPGN	Shunt	15,3	24,00	286	
7	Hypoplastische Nieren	Shunt	16,0	28,00	345	
8	VUR	Shunt	16,6	10,00	117	
9	Hypoplastische Nieren	Shunt	11,8	7,00	652	NTx
10	Membranoproliferative GN	Shunt	15,9	24,00	300	
11	VUR	Shunt	16,8	5,00	63	
12	Hypoplastische Nieren	Shunt	14,7	16,00	200	
13	VUR	Shunt	16,7	10,00	129	NTx
14	Senior Løken Syndrom	Shunt	15,4	8,50	96	NTx
<b>Median</b>			<b>15,7</b>	<b>13,00</b>	<b>199</b>	

Tabelle 8: Parameter und Merkmale historischer Kontrollen

Im Zeitraum von November 2008 bis April 2009 erhielten insgesamt 4 Patienten (jeweils 2 Patienten für 2 Monate) eine nächtliche Hämodiafiltration (NHDF), um die Frage zu beantworten, ob die intensivierete HD so noch effektiver gestaltet werden kann oder ob die NHD an sich schon so effektiv ist, dass sich auch durch die HDF keine Verbesserungen mehr erreicht werden kann.

### 2.1.1 Charakteristika

Die 15 eingeschlossenen Patienten waren zu Beginn des Programms 11,9 bis 18 (Median 16) Jahre alt. 5 Mädchen und 10 Jungen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen (siehe Grunderkrankungen 2.1.2) wurden eingeschlossen. Im Median war jeder Patient 96-mal (Spannweite 9 – 493-mal) für 8 Monate (Spannweite 0,6 – 40 Monate) an der NHD. Insgesamt wurden fast 2300 Nachtdialysen insgesamt durchgeführt.

Patient 7 und 8 hatten eine kurze 6/2-monatige Unterbrechung der NHD aus Kapazitätsgründen.

Die historischen Kontrollen wurden nach Alter (NHD-Patienten: 16 Jahre im Median, Kontrollen: 15,67 Jahre im Median), Geschlecht und Körpergewicht (NHD-Patienten 43 kg im



## Patienten und Methoden

Median, Kontrollen 42,5 kg im Median) gematched. Es wurden nur entsprechende Kontrollen für Patienten der Nachtdialyse gesucht, welche länger als 2 Monate am Programm teilgenommen haben, so dass zu 15 NHD-Patienten 12 Kontrollen gefunden wurden.

### 2.1.2 Grunderkrankungen

Patient 1 und 9 leiden am Diarrhoe-assoziierten oder typischen Hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS, auch Gasser-Syndrom).

Patientin 12 (Tabelle 7) leidet unter einem atypischen HUS.

Die familiäre juvenile Nephronophthuse (=NPH, Patient 3) ist eine autosomal-rezessive erbliche zystische Nierenerkrankung.

Das Senior-Løken-Syndrom (Patient 2) ist eine Kombination aus Retinitis pigmentosa, einer degenerativen Netzhauterkrankung und einer Nephronophthuse, die letztendlich zur Dialysepflichtigkeit führt.

Die Nephrotoxizität von Cyclosporin (Patienten 4 und 7) äußert sich in einem zeit- und dosisabhängigen Anstieg der Serumspiegel von Harnstoff und Kreatinin und in morphologischen Läsionen an den Tubuli und Arteriolen.

Das Nephroblastom (auch: Wilms-Tumor, Patient 5) ist der am häufigsten auftretende bösartige Nierentumor im Kindesalter.

Bei der interstitiellen Nephritis (Patient 6) sind die Ursachen vielfältig und umfassen Schäden durch Giftstoffe, Medikamente (z. B.  $\beta$ -Laktamantibiotika, Cephalosporine, Aminoglykoside, Nichtsteroidale Antiphlogistika, Schmerzmedikamente, Histamin<sub>2</sub>-Antagonisten, Antikonvulsiva und Harnsäure senkende Medikamente), Virusinfektionen und Autoimmunerkrankungen (z.B. Sarkoidose) oder Strahleneinwirkung. Sie ist eine relativ seltene Erkrankung und Grund von etwa 2 - 3 % aller Nierenbiopsien und ca. 7 - 15 % aller Fälle von akutem Nierenversagen.

Das Alport-Syndrom (Patient 8) ist durch eine progrediente Niereninsuffizienz mit Innenohrschwerhörigkeit charakterisiert. Histologisch finden sich typische Veränderungen der glomerulären Basalmembran (GBM) mit Verlust der charakteristischen trilaminären Struktur,

## Patienten und Methoden

Verdickungen sowie Aufsplitterungen und Lamellierungen, so dass eine netz- bis korbgeflechtartige Struktur imponiert.

Die Wegener-Granulomatose (Patient 10) ist gekennzeichnet durch eine nekrotisierende Entzündung der Gefäße, welche mit einer Granulombildung in den oberen (Nase, Nasennebenhöhlen, Mittelohr, Oropharynx) und den unteren Atemwegen (Lunge) einhergeht. In 80 Prozent der Fälle kommt es zu einer Glomerulonephritis und zur Bildung von Mikroaneurysmen in der Niere.

Die autosomal rezessive Polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD, Patienten 11 und 14) ist eine Erbkrankheit, welche zu einer zystischen Erweiterung der Nierentubuli und zu einer Lebererkrankung bestehend aus Fehlanlage der Gallenwege und Vernarbung von Lebergefäßen (Kongenitale Hepatische Fibrose) führen kann. Die genaue Häufigkeit der Erkrankung ist unbekannt und wird auf 1:10 000 bis 1: 40 000 Geburten geschätzt. ARPKD wurde sehr lange Zeit als reine Neugeborenenenerkrankung betrachtet, aber mittlerweile ist bekannt, dass die Erkrankung zu jedem Zeitpunkt zwischen der Pränatalperiode und dem frühen Erwachsenenalter auftreten kann.

Als Urethralklappen (Synonym: Harnröhrenklappen, Patient 13) bezeichnet man segelartige Vorsprünge in der Urethra, die unterhalb des Samenhügels liegen und den Harnfluss behindern. Im Extremfall findet sich ein vollständiger Verschluss der Harnröhre. Es sind lediglich Jungen von der Fehlbildung betroffen. Sie hat eine Auftretenshäufigkeit von 1:8000 – 1:25000. Durch das Hindernis in der Harnröhre muss die Harnblase einen vermehrten Druck aufbauen, um den Urin aus der Blase nach außen zu entleeren.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Zugänge zur Dialyse**

Als permanenter Gefäßzugang für die Langzeit-Hämodialyse hat sich der Cimino-Shunt und als intermittierender Zugang für die akute Dialyse der Shaldon- (Abbildung 8) und Demers-Katheter durchgesetzt. Der Demers-Katheter ist ein zweilumiger Zugang, der üblicherweise operativ über die Vena jugularis externa rechts oder seltener auch via Seldinger-Technik perkutan über die Vena jugularis interna rechts implantiert und bis in den rechten Vorhof vorgeschoben wird. Der äußere Teil kommt üblicherweise in der Grube unter dem Schlüsselbein zu liegen. Hierbei wird der Katheter durch eine unter der Haut eingebrachte Dacron-Muffe geführt, die im Bindegewebe

## Patienten und Methoden

verwächst und so einen stabilen Halt garantiert. Durch diese Tunnelung wird die Infektionsgefahr deutlich reduziert. Der Cimino-Shunt ist eine durch arteriovenöse Anastomose arterialisierte Unterarmvene <sup>56</sup>. Bei fehlenden geeigneten Venen wird das Prinzip mit Ersatzgefäßen wie der Teflon-expanded Polytetrafluorethylen (E-PTFE)-Prothese realisiert <sup>57</sup>.

Beim Cimino-Shunt (Abbildung 7) wird die eine distale Stammvene der Unterarmaußenseite rechts oder links subkutan gewählt; heute übliche Technik ist eine Seit-zu-End-Anastomose zwischen A.radialis und V.cephalica.

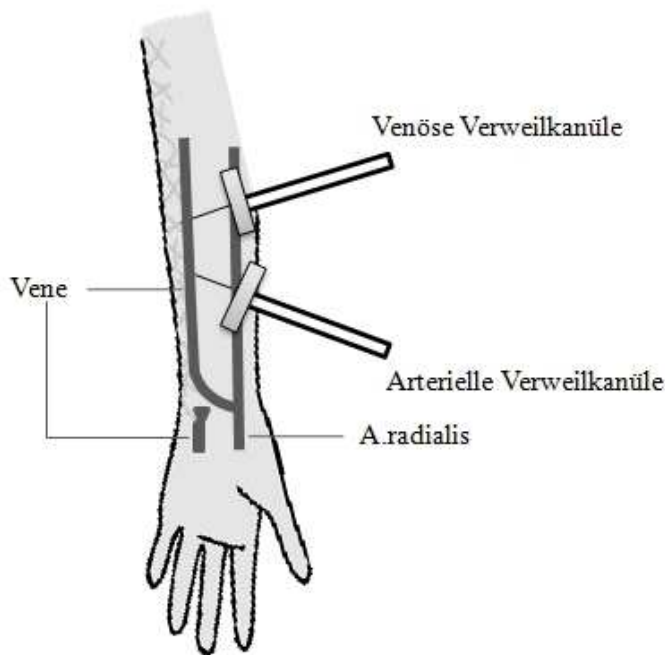


Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Cimino-Shunts.

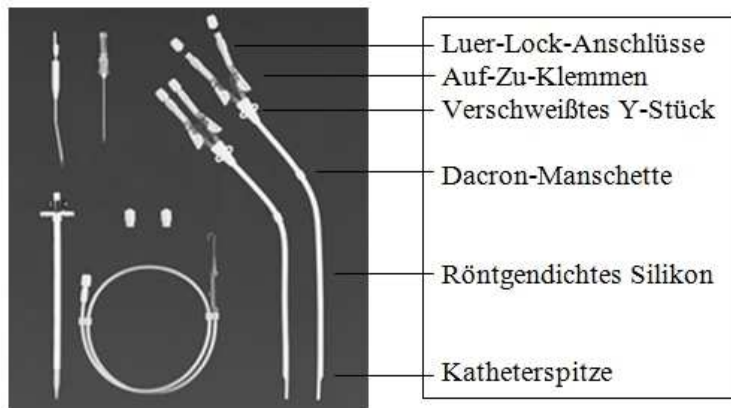


Abbildung 8: Doppellumen-Vorhof-Silikonkatheter ([www.akut-dialyse.de](http://www.akut-dialyse.de)).

Für die intensivierete Hämodialyse können alle Arten von Zugängen genutzt werden, obwohl der Gebrauch der nativen arteriovenösen Fistel gegenüber synthetischen Grafts und zentralvenösen Kathetern angeregt wird. Wegen ihrer deutlich besseren Funktionsraten stellt laut AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften) die av-Fistel den Gefäßzugang der ersten Wahl dar. So liegen die primären Ein- bis Zwei-Jahres-Offenheitsraten von av-Fisteln bei 85 % bis 90 %, diejenigen von Prothesenshunts lediglich bei 40 % bis 60 %<sup>58</sup>.

### 2.2.2 Statistische Auswertung

Die biochemischen Werte der Patienten vor Beginn der NHD wurden mittels Wilcoxon –Test mit Werten derselben Patienten unter NHD zum jeweiligen Zeitpunkt verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte hierbei mit Hilfe des Programms PASW.

Mittels Mann-Whitney-Test wurde ein Vergleich verschiedener Parameter zwischen Patienten unter NHD und historischen Kontrollen vorgenommen. Die historischen Kontrollen wurden dabei v.a. nach Optimalgewicht und Geschlecht sowie Alter und Zeit an der HD abgeglichen. Zu einem Großteil wurde die Studie deskriptiv statistisch ausgewertet, da bei der geringen Anzahl von 15 Patienten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

### 2.2.3 Ort

Diese klinische Studie ist integriert in das kontinuierliche Dialyseprogramm der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Das unmittelbare Einzugsgebiet beträgt ca. 4,5 Millionen Menschen, HD-Erfahrung bei Kindern

## Patienten und Methoden

besteht seit 25 Jahren. Angeboten werden alle chronischen und akuten Nierenersatztherapieverfahren.

### **2.2.4 Maschinen**

Die Hämodialysemaschinen Fresenius 4008 H (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) wurde v.a. zu Beginn der Studie für die NHD eingesetzt. Sie garantieren eine sichere und effektive Nierenersatztherapie mit allen wichtigen extrakorporalen Behandlungsverfahren. Die Dialysierflüssigkeit wird in einem geschlossenen, mediengetrennten, volumetrischen Bilanziersystem mit volumetrisch kontrollierter Ultrafiltration hergestellt. Dieser hoch entwickelte Dialysierflüssigkeitskreislauf bildet die Grundlage für die Durchführung der hochwirksamen online-Hämodiafiltration und für ein korrektes Online Clearance Monitoring (OCM®).

Das Dialysegerät AK 200 Ultra S von Gambro wurde ab Januar 2008 zur NHD eingesetzt und kann zusätzlich für alle konvektiven Verfahren die Substitutionslösung online aufbereiten. Gleichzeitig wird mit diesem Verfahren auch der für den jeweiligen Membrantyp optimale TMP sichergestellt. Über 3 Filterstufen mit Polyamidmembranen werden aus Osmosewasser bis zu 27 Liter Substitutionslösung aufbereitet. Die Filtration des Osmosewassers erfolgt vor Eintritt in das Dialysegerät und für jede Behandlung kommt ein steriler Einmalfilter zum Einsatz. Automatische Funktionen wie Diascan dienen zur Überwachung des Kt/V-Wert und Blutvolumenmessung. Die Maschinen der Firma Gambro wurden von unseren Patienten als lauter empfunden, konnten aber dennoch erfolgreich für die NHD genutzt werden. Die Dialysatoren wurden abhängig von der Körperoberfläche der Patienten ausgewählt.

### **2.2.5 Rahmenbedingungen**

Das HD- und PD-Programm wird betreut von 2 Ärzten und 5 Kinderkrankenschwestern (Fachschwestern für Nephrologie und Transplantation). Weiterhin gehören eine Diätassistentin und eine Psychologin zum Team. Das HD Programm beinhaltet einen 2 Schichtbetrieb von 4,5 effektiven HD-Tagen pro Woche. Durchgeführt wird die NHD in einer Dosierung von 3x8 Stunden pro Woche. Die Frequenz von 3x/Woche garantiert die weiterhin bestehende Bindung an das Elternhaus, das Kind übernachtet 4x/Woche zu Hause. Die gewählten Tage der NHD (Sonntag, Dienstag, Donnerstag) sollen ein fast komplettes Wochenende innerhalb der Familie

## Patienten und Methoden

gewährleisten. Der besondere Vorteil der NHD besteht vor allem in der Möglichkeit, den regulären Schulunterricht zu besuchen oder eine Ausbildung zu beginnen bzw. weiterzuführen.

Höhere Dialysat-Calcium-Verluste und das Absetzen von Calciumhaltigen Phosphatbindern können bei Patienten mit täglicher Nachtdialyse zu einer negativen Calciumbilanz führen, was höhere Dialysat-Calciumkonzentrationen notwendig macht: Das Dialysat-Calcium wird angehoben bis die post-Dialyse-Werte von Calcium größer sind als die prä-Dialyse-Werte.

### 2.2.6 Laborwerte

Folgende Parameter wurden während der Studie erhoben und mit historischen Kontrollen (Tabelle 8) im konventionellen Programm (3-mal 4 - 5 h/Woche) verglichen (Tabelle 9):

<b>Zeitpunkt der Erhebung</b>	<b>Parameter</b>
<b>Jede NHD:</b>	Gewicht vor und nach Dialyse, Blutdruck, Elektrolyte, Calcium, Blutgasanalyse
<b>Wöchentlich:</b>	Magnesium, Parathormon, Lipase, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, Retikulozyten, Thrombozyten, Alkalische Phosphatase, Transaminasen, GGT, CRP, Eisen, Ferritin, Transferrin, Harnsäure, Impedanz
<b>Monatlich:</b>	Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Diätplan
<b>3-Monatlich:</b>	Körperlänge, ECHO/EKG, Hba1c, Ambulante (24h) Blutdruckmessung
<b>Jährlich:</b>	Röntgen der linken Hand, Psychologische Evaluierung, Augenfundus

Tabelle 9: Untersuchte Parameter der Studie und ihre zeitliche Erhebung

Dieser Ablauf entspricht dem Standard des konventionellen HD Programms.

Neben der laborchemischen Analyse wurde außerdem in wöchentlichen Abständen die bioelektrische Impedanz vor und nach der NHD zur Ermittlung des Trockengewichtes der Patienten bestimmt.

### 2.2.7 Psychologische Evaluierung

Der psychologischen Evaluierung kommt besondere Bedeutung zu. Diese Evaluierung wird durch die in der Abteilung angestellte Psychologin durchgeführt. Zur Überprüfung der Lebensqualität wurde ein standardisierter SF-36 mit Dialyse-spezifischen Fragen erstellt,

welcher in bestimmten Zeitabständen sowohl von Patienten als auch von Ärzten, Pflegepersonal und Lehrern ausgefüllt wurde. Dabei soll die psychologische Evaluation bezüglich Gesundheitszustands (SF36), Gesamtbefinden, Beschwerden (GBB24), dialysespezifischer Beschwerden und dialysebezogener Probleme zum Zeitpunkt 0, 4, 12 und 24 Monate nach Beginn der NHD erfolgen. (Anhang)

### **2.2.8 Wachstum**

Das Wachstum wurde anhand der monatlich dokumentierten Körpergröße evaluiert. Der BMI der Patienten, als Quotient aus Körpergewicht (entsprechend dem Optimalgewicht der Patienten) und Körperlänge zum Quadrat diente zusätzlich der Beurteilung des Ernährungszustands der Patienten.

### **2.2.9 Ernährung**

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle erfolgte durch die Stations-Diätassistentin. Ausgewertet werden diese Protokolle, die für 3-5 Tage in etwa alle 4 Monate von den NHD-Patienten geführt werden, unter folgenden Aspekten: Proteinaufnahme in g/d, Fettaufnahme in % der Energie, Aufnahme von Kohlenhydraten in % der Energie, Gesamtenergie in kcal, Energieaufnahme pro kg Körpergewicht, Kaliumaufnahme in mmol/kg, Phosphataufnahme in mmol/kg und Calciumaufnahme in mg/d.

Wichtige laborchemische Parameter der Ernährung wie der Komplementfaktor C3 und Serum-Cholesterin wurden ebenfalls laborchemisch erfasst.

### **2.2.10 Medikamente**

Registriert werden (kontinuierlich, kumulativ und bezogen auf das Körpergewicht und Körperoberfläche) der Verbrauch an Antihypertensiva, Erythropoietin, Wachstumshormon, Kalium- sowie Phosphatbinder, Calcium und Vitamin D-(Analoge), Bikarbonat, Lipidsenker. Desweiteren werden Verordnungen von Schmerz- und Schlafmitteln beobachtet, um deren Verbrauch mit dem unter der konventionellen Dialyse zu vergleichen.

Alle Patienten erhielten ab März 2006 eine Umstellung von Erythropoietin auf Aranesp. Im Vergleich zu Erythropoietin hat Aranesp (Darbepoetin alfa) eine verlängerte Halbwertszeit, sodass es in größeren Zeitabständen appliziert werden kann. Die Patienten der Nachtdialyse konnten so

## Patienten und Methoden

zunächst 1-mal wöchentlich und später zwei- wöchentlich statt wie bisher in der Regel 3-mal in der Woche gespritzt werden. Zur vergleichenden Auswertung erfolgte die Dosisumrechnung von Erythropoietin von Mikrogramm in IE im Verhältnis 1:200 entsprechend der Herstellerangaben.



### 3 Ergebnisse

Außer einem lehnten es alle Patienten ab, zum Tageshämodialyse-Programm zurück zu wechseln und würden stattdessen eine Erwachsenenereinrichtung für Nachtdialyse bevorzugen.

Tabelle 7 im Abschnitt 2.1 zeigt, dass 7 Patienten die NHD auf Grund einer Nierentransplantation beenden konnten. Die mittlere Wartezeit von 7 Monaten lag dabei unter dem Erwarteten. Nur ein Patient wechselte zurück zur konventionellen intermittierenden täglichen HD. Im Median waren die Patienten 7,25 Monate bzw. 84-mal an der NHD.

Zwei Patienten des NHD-Programms verstarben, ohne dass dies im Zusammenhang mit der Dialyse stand: Ein Patient an einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation (post transplant lymphoproliferative disorder, PTLD) und ein weiterer durch Suizid auf Grund einer schon seit Jahren bestehenden Depression.

Intradialytische oder infektiöse bzw. thrombotische Komplikationen, die mit dem Gefäßzugang verbunden waren, wurden nicht beobachtet; alle Kinder beschrieben ihre Schlafqualität (nach einer anfänglichen Periode) als ihrem Schlaf zu Hause vergleichbar.

Untersucht werden sollte, ob und welche Vorteile die intermittierende nächtliche Dialyse bei Kindern und Jugendlichen gegenüber der konventionellen intermittierenden HD tagsüber hat. Dazu wurden laborchemische und klinische Parameter, Psychosoziale Fragebögen, Ernährungsprotokolle, Medikamentenverbrauch und intradialytische Komplikationen erfasst und verglichen, zu einen mit den Werten derselben Patienten vor der NHD im konventionellen Programm, zum anderen mit den Werten von historischen Kontrollen, die den NHD-Patienten in Alter, Gewicht und Geschlecht entsprachen. Zusätzlich erfolgte der Vergleich mit der nächtlichen Hämodiafiltration (NHDF), welche bei 4 Patienten der NHD für je 2 Monate durchgeführt wurde, um zu untersuchen, ob die Patienten dadurch einen zusätzlichen Benefit haben.

Es können mit der intermittierenden Nachtdialyse Verbesserungen der medizinischen Parameter und des subjektiven Wohlbefindens, verbunden mit einer besseren Schulbeteiligung und allgemeinen sozialen Rehabilitation erreicht werden.

Diätetische und Flüssigkeitsrestriktionen konnten für alle Patienten der Berlin-NHD aufgehoben werden.

## Ergebnisse

Ein großer Teil der Medikamente (Erythropoietin, Antihypertensiva, Phosphatbinder, Kaliumbinder, Bikarbonat, etc.) konnten abgesetzt oder verringert werden.

Auch wenn die verschiedenen Daten für die Aspekte Dialyseeffektivität, Blutdruckkontrolle, Anämiekontrolle, psychosozialen Status, Wachstum, Ernährungsstatus und intradialytische Komplikationen eine eindeutige Interpretation zulassen, ist diese Studie durch die geringe Anzahl der Patienten, welche nicht normal verteilt sind, limitiert.

### **3.1 Biochemische Parameter und Kt/V**

Die wichtigsten Parameter für die Dialyseeffektivität sind die Retentionsparameter Kreatinin, Harnstoff und das KT/V. Das Kt/V nahm im Median unter NHD v.a. in den ersten Monaten zu und verblieb dann auf einem höheren Niveau als vor der NHD (Tabelle 10). Kreatinin blieb annähernd gleich. Für eine verbesserte Clearance spricht auch die Verbesserung des Harnstoffs: Harnstoff im Serum war bei den NHD-Patienten zum Zeitpunkt des 1. Monats unter NHD ( $108,8 \text{ mg/dL} \pm 26,07 \text{ mg/dL}$  vs.  $151,4 \text{ mg/dL} \pm 42,34 \text{ mg/dL}$ ;  $p < 0,05$ ) und des 3. Monats ( $91,29 \text{ mg/dL} \pm 14,53 \text{ mg/dL}$  vs.  $131,3 \text{ mg/dL} \pm 36,65 \text{ mg/dL}$ ;  $p < 0,05$ ) signifikant geringer als bei den historischen Kontrollen. Kreatinin im Serum war ebenfalls bei den NHD-Patienten zum Zeitpunkt des 3. Monats ( $7,43 \text{ mg/dL} \pm 0,63 \text{ mg/dL}$  vs.  $8,94 \text{ mg/dL} \pm 1,43 \text{ mg/dL}$ ;  $p < 0,05$ ) signifikant geringer als bei den historischen Kontrollen.

Als Parameter für die metabolische Azidose als Komplikation von Hämodialysepatienten hat das Bikarbonat der NHD-Patienten im Vergleich zur konventionellen Dialyse derselben Patienten von  $23,1 \text{ mmol/L}$  auf  $23,5 \text{ mmol/L}$  zugenommen, bei abnehmender Bikarbonatsubstitution (Na Bic: von einem Median von  $3,78 \text{ g/d}$  unter SHD auf  $2,52 \text{ g/d}$  unter NHD).

Der totale Widerstand vor der NHD (gemessen mit OCM/BCM) sowie der Widerstand/Körperlänge (R/KL) nahm während des Programms ab (Tabelle 10).

## Ergebnisse

Parameter	Einheit	historische Kontrollen		konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Kt/V		1,44	1,0 - 2,1	1,74	1,68 - 1,79	2,15	1,21 - 3,16
Kreatinin	in mg/dL	7,96	2,8 - 16,9	8,05	2,56 - 18,57	7,42	3,24 - 13,36
Harnstoff	in mg/dL	119	40 - 257	126,00	48 - 256	100	37 - 232
Bikarbonat	in mmol/L	23,4	15,4 - 36,2	23,1	16,7 - 26,4	23,5	15,6 - 30,9
Na Bic	in g/d	2,52	1,5 - 7,56	3,78	1,5 - 5,04	2,52	1,68 - 5,04
R/KL	in $\Omega$ /m	731,29	413 - 2176	684	562 - 2076	656	305,4 - 1254

**Tabelle 10: Parameter der Dialyseeffektivität von Patienten vor und unter NHD und von historischen Kontrollen**

Es zeigt sich eine zusätzliche Verbesserung des Harnstoffs unter NHDF auf 95 mg/dL (Spannweite 62 - 129 mg/dL), aber nicht des Kreatinins (Median 8,6 mg/dl, Spannweite 7,3 - 9,51 mg/dL) und Bicarbonats (Median 23,5 mmol/L, Spannweite 18 - 27,8 mmol/L), was keine höhere Dialyseeffektivität anzeigt.

### 3.2 Anämiekontrolle

Die renale Anämie ist eine regelhaft auftretende Komplikation bei chronischer Niereninsuffizienz, die erhebliche Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit hat. In unserer Studie verbesserten sich viele Anämie-Parameter während des Programms (Tabelle 12). Drei Patienten konnten nicht nur die Ferrlecit- und Ferrosanolmedikation reduzieren, sondern auch Erythropoietin teilweise absetzen (Tabelle 11). Ein Patient kommt inzwischen ohne jegliche Erythropoietinmedikation aus und hat laborchemisch sogar ein Epo im Serum, das mit 26,9 U/L über der Norm liegt (normal 5-25 U/L).

	Vor NHD	Kontrolle	12 Monate unter NHD
Erythropoietin in U/kg/Dialysesitzung (Median)	32,26	27,5	31,19

**Tabelle 11: Verbrauch von Erythropoietin pro 6 Monate**

## Ergebnisse

Parameter	Einheit	historische Kontrollen		konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Hämoglobin	in g/dL	11,2	6,6 - 16	9,85	7,1 - 16,8	11	6,9 - 15,3
Epo	in IU/ Woche	4000	1000 - 5000	5500	3000 - 22500	4000	3000 - 24000
Transferrin- sättigung	in %	29,5	10,0 - 58,0	21,5	7,0 - 41	23	4,0 - 86
Hämatokrit		0,33	0,21 - 0,47	0,32	0,18 - 0,49	0,34	0,2 - 0,47
Ferritin	in µg/L	178	25 - 1013	120	8 - 1842	126,5	6 - 1083
Eisen	in µmol/L	16,1	3,6 - 43,9	12,4	4,9 - 22,7	11,1	1,7 - 34
Retikulozyten	in %	1,2	0,2 - 3,31	1,07	0,44 - 2,35	1,09	0,23 - 5,23
Ferrlecit	in mg/ Woche	50	31,5 - 62,5	47,5	20 - 125	40	20 - 187,5
Ferrosanol	in mg/d	100	100 - 200	200	100 - 200	100	100 - 200

**Tabelle 12: Parameter des Eisenstoffwechsels von Patienten vor und unter NHD und von historischen Kontrollen**

Die NHDF konnte Anämie-assoziierte Parameter nicht weiter verbessern: Transferrinsättigung (Median 22 %, Spannweite 4 – 41 %), Hämoglobin (Median 11,3 g/dL, Spannweite 8,9 – 20,1 g/dL), Hämatokrit (Median 0,36, Spannweite 0,32 – 0,44) und Eisen (Median 11,1 µmol/L, Spannweite 1,7 - 13,8 µmol/L) blieben auf dem gleichen Niveau. Ferritin (Median 72 µg/L, Spannweite 20 – 170 µg/L) und Retikulozyten (Median 0,85 %, Spannweite 0,28 – 1,64 %) nahmen sogar ab.

### 3.3 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

In unserem Zentrum konnten Kinder und Jugendliche mit langer intermittierender Nachtdialyse Phosphatbinder deutlich reduzieren bzw. ganz absetzen (Tabelle 13).

	Vor NHD	Kontrolle	12 Monate unter NHD
Phosphatbinder in g/d/Patient (Median)	4,8	3,2	2,4

**Tabelle 13: Phosphatbinder pro Patient unter HD und NHD**

## Ergebnisse

Unter NHD persistierte bei 2 Patienten ein tertiärer Hyperparathyreoidismus. Bei beiden Patienten bestand die Notwendigkeit der subtotalen Parathyreoidektomie. Diese Patienten wurden von der statistischen Wertung ausgenommen, da sie zu hohe PTH- und AP-Werte hatten.

Das Calcium-Phosphatprodukt nahm unter NHD von 4,96 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> im Median auf 3,23 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> ab (Tabelle 14 und Abbildung 9, Abbildung 10). Auch bei der alkalischen Phosphatase und dem Parathormon wurden große Abnahmen beobachtet (Tabelle 14). Gleiches zeigte sich im Vergleich mit den historischen Kontrollen. Phosphat im Serum 1 Monat vor NHD, verglichen mit Phosphat 1 Monat unter NHD, war statistisch signifikant größer (2,12 mmol/L ± 0,33 mmol/L vs. 1,62 mmol/L ± 0,72 mmol/L; p<0,05). Calcium im Serum historischer Kontrollen war im 4./5. Monat verglichen mit Calcium 4/5 Monate unter NHD statistisch signifikant größer (2,56 mmol/L ± 0,14 mmol/L vs. 2,31 mmol/L ± 0,15 mmol/L / 2,58 mmol/L ± 0,22 mmol/L vs. 2,37 mmol/L ± 0,2 mmol/L; p<0,05).

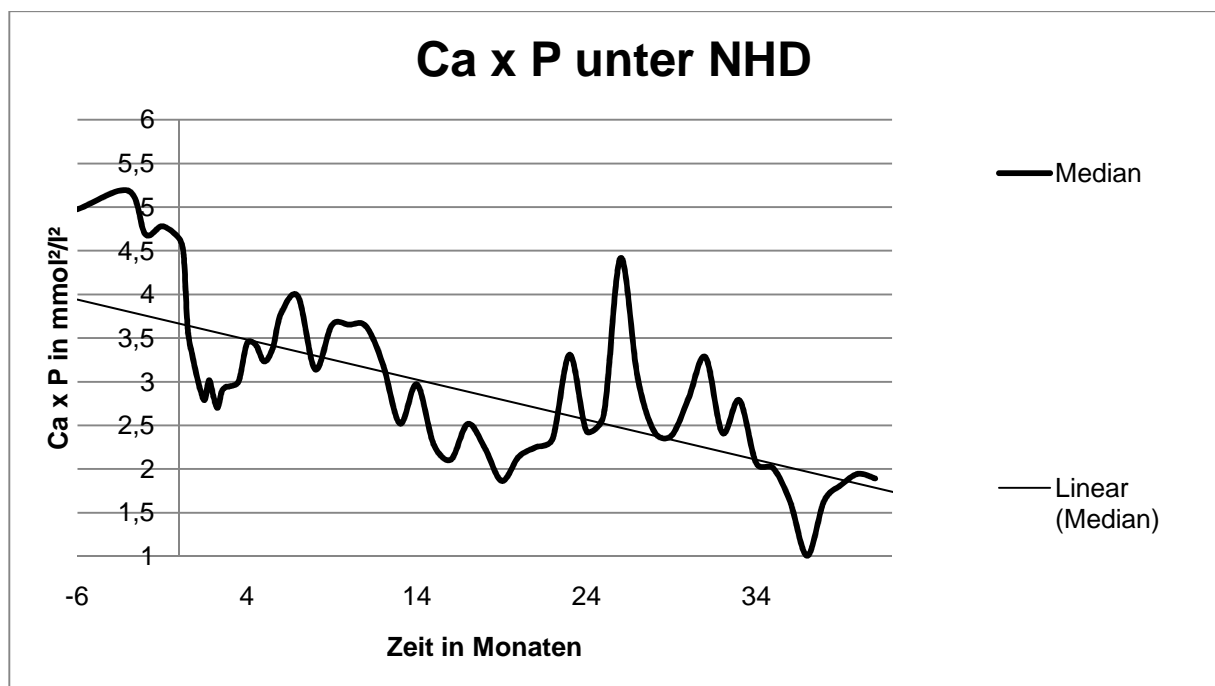


Abbildung 9: Calciumphosphatprodukt während und vor der NHD mit Median.

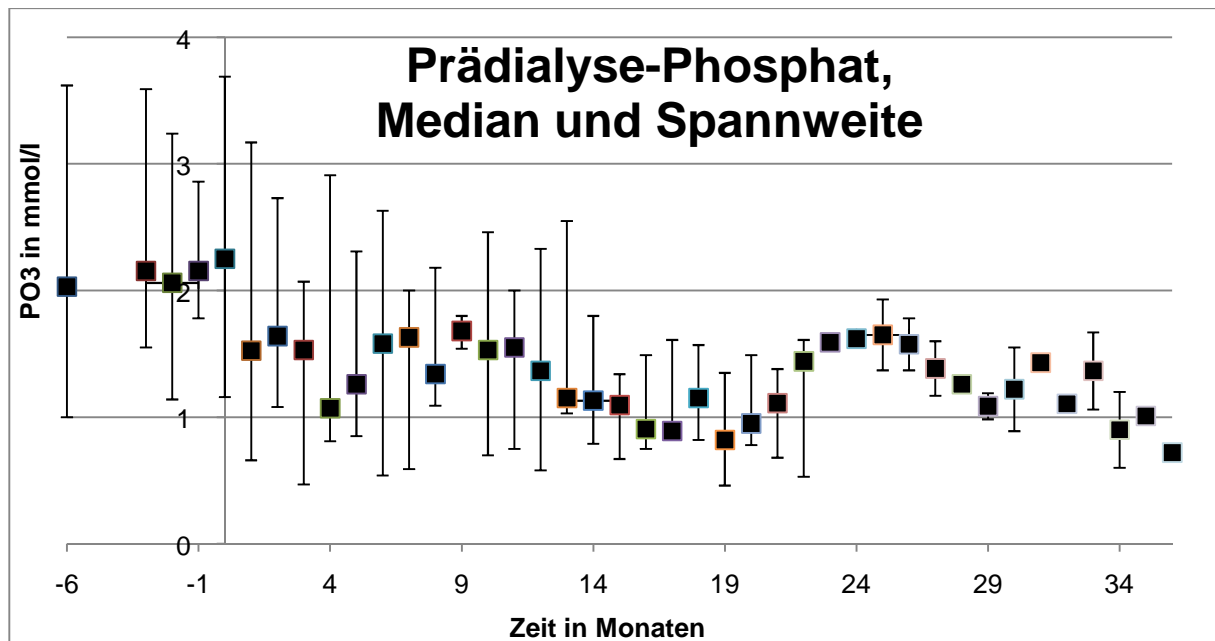


Abbildung 10: Phosphat während und vor der NHD mit Median.

Parameter und Einheit	konventionelle HD		NHD		historische Kontrollen	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Calcium in mmol/L	2,41	1,24 - 2,77	2,34	1,24 - 3,35	2,5	1,2 - 3,91
Phosphat in mmol/L	2,14	1 - 3,62	1,37	0,46 - 3,69	1,81	0,9 - 3,69
Calciumphosphatprodukt in mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>	4,96	2,43 - 7,66	3,23	1,01 - 10,04	4,34	1,8 - 9,96
iPTH in ng/L	444,5	117 - 1771	183,8	10 - 1084	217	14 - 1072
Calcitriol in µg/d	0,50	0,25 - 2	0,5	0,25 - 3	0,5	0,25 - 3
Calciumcarbonat in g/d	4,50	1,0 - 6,0	2,75	1,0 - 9	1,69	1,0 - 7,5
Alkalische Phosphatase in U/L	193	77 - 401	110	53 - 1147	147	50 - 432

Tabelle 14: Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels von Patienten vor und unter NHD und von historischen Kontrollen

Es zeigte sich, dass sich das Calciumphosphatprodukt (Median 1,78 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>, Spannweite 1,05 – 6,02 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>), PTH (Median 114,5 ng/L, Spannweite 2 – 516 ng/L) und die AP (Median 97 U/L, Spannweite 74 – 358 U/L) unter nächtlicher HDF nochmal verbesserten, v.a. durch eine zusätzliche Abnahme des Prädialyse-Phosphats (Median 0,89 mmol/L, Spannweite 1,99 - 2,84 mmol/L). Die NHDF hatte keinen zusätzlich positiven Einfluss auf Calcium, Phosphatbinder oder die Vitamin-D-Medikation.

## Ergebnisse

Zwei Patienten mit renaler Osteopathie vor NHD zeigten im NHD-Programm eine Normalisierung der Röntgenbefunde. Die Vitamin-D-Dosierung (Calcitriol) blieb bei allen Patienten unverändert.

### 3.4 Blutdruckkontrolle

Zwei Patienten hatten bei Eintritt in das NHD Programm eine Linksventrikuläre Hypertrophie, die nach 6 Monaten NHD nicht mehr nachweisbar war. Als Parameter der LVH konnte eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVED) von 48mm (Median; Spannweite: 38 - 74mm) auf 45mm (Median; Spannweite: 32 - 55mm) verzeichnet werden (Tabelle 16). Im Gegensatz zum systolischen BD nahm der diastolische BD sowie der mittlere arterielle Druck (MAD) unter NHD ab (Abbildung 11 bis Abbildung 13). Die Anzahl antihypertensiver Medikamente verringerte sich um 50% (Tabelle 15).

	Vor NHD	Kontrolle	12 Monate unter NHD
Antihypertensive Medikation in pro Patient und Tag (Median)	3	2	1,5

Tabelle 15: Verschreibung von Antihypertensiva pro Patient vor und während der NHD

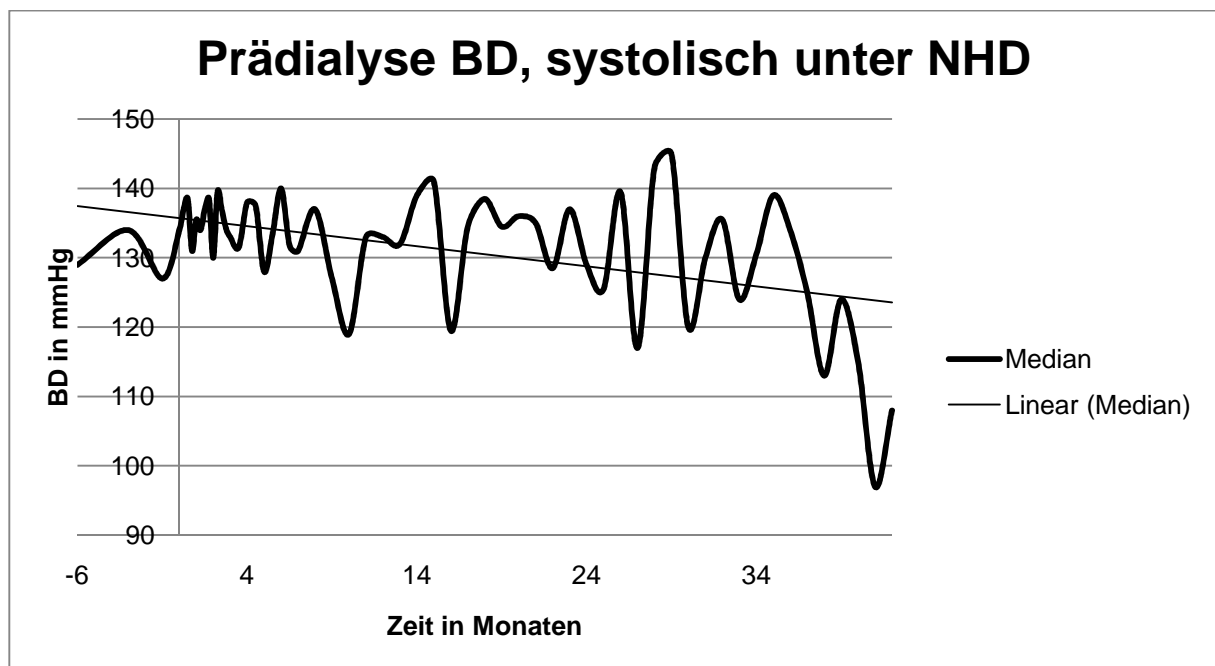


Abbildung 11: Systolischer Blutdruck während und vor der NHD mit Median.

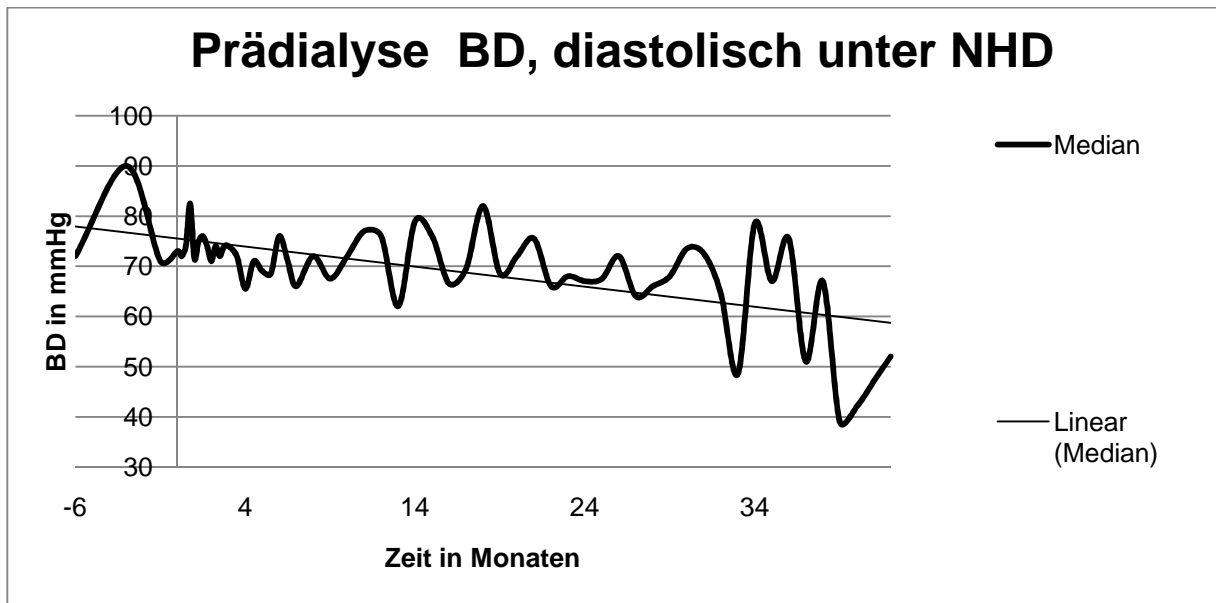


Abbildung 12: Diastolischer Blutdruck während und vor der NHD mit Median.

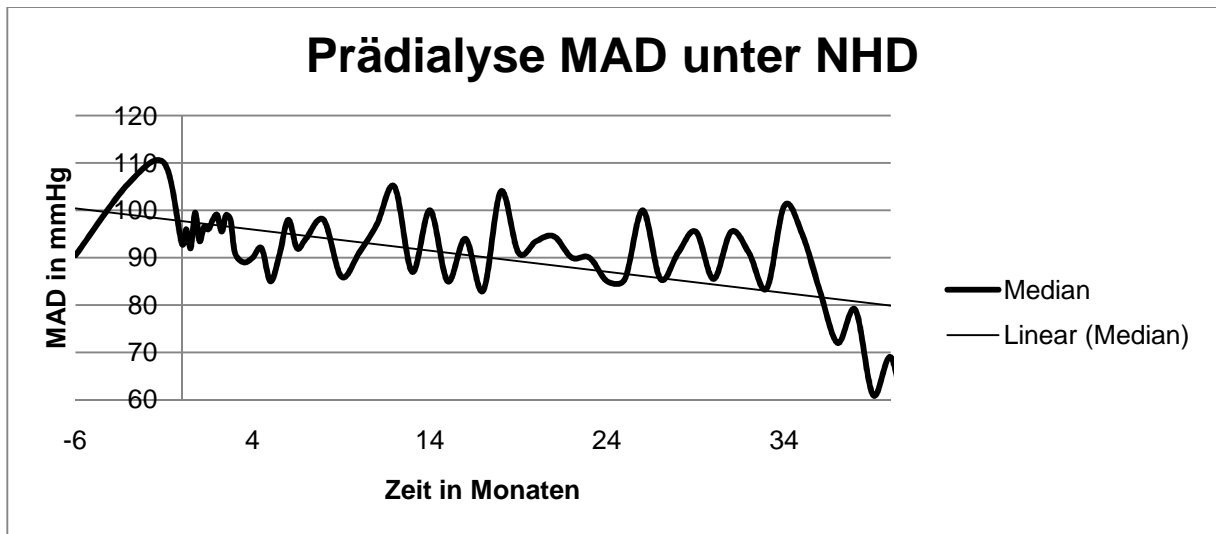


Abbildung 13: Mittlerer arterieller Druck während und vor der NHD mit Median.



Parameter und Einheit	konventionelle HD		NHD		historische Kontrollen	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Prädialytischer Blutdruck in mmHg						
systolisch	129	98-179	134	92-172	132	98-191
diastolisch	72	50-106	71	38-138	73	37-143
Prädialytischer MAD in mmHg	102,35	71-133	93	55-142	102	71,5-153
LVED in mm	48,35	38-74	45	32-55	44,4	31-59,6

Tabelle 16: Kreislaufparameter von Patienten vor und unter NHD/NHDF und von historischen Kontrollen

Der prädiälytische MAD 1 Monat vor NHD war signifikant höher als 1 Monat unter NHD (98,42 mmHg  $\pm$  11,61 mmHg vs. 88,03 mmHg  $\pm$  7,59 mmHg;  $p < 0,05$ ). Verglichen mit den historischen Kontrollen war der MAD nach 3 Monaten NHD signifikant geringer (102,41 mmHg  $\pm$  10,37 mmHg vs. 90,91 mmHg  $\pm$  13,02 mmHg;  $p < 0,05$ ). 3 Patienten, die vor der Nachtdialyse keine Tag-Nachtrhythmik in der ambulanten Blutdruckmessung (24 Stunden) aufwiesen, entwickelten unter NHD eine nächtliche Absenkung (nicht an NHD Tagen gemessen).

Die intermittierende nächtliche Hämodiafiltration (NHDF) konnte sowohl den diastolischen (Median 70 mmHg, Spannweite 45 – 94 mmHg), als auch den systolischen Blutdruck (Median 128 mmHg, Spannweite 100 – 148 mmHg) sowie den MAD (Median 94 mmHg, Spannweite 73 – 119 mmHg) nicht weiter verbessern.

Ein schon bestehender Fundus hypertonicus Grad II wurde unter NHD bei einem Patienten beobachtet, wohingegen 1 historische Kontrolle einen Fundus hypertonicus Grad III besaß.

### 3.5 Lebensqualität

Die Auswertung des SF-36 der im NHD-Programm eingeschlossenen Patienten ergab eine Verbesserung sämtlicher psychosozialer Parameter in den ersten 4 Monaten.

8 Patienten inklusive ihrer Eltern und Lehrer sowie der behandelnden Ärzte und Schwestern wurden in die psychologische Evaluierung einbezogen.

Abbildung 14 zeigt eine kontinuierliche Zunahme des Allgemeinen Befindens von 2,25 Punkten zu Beginn der NHD auf 5 Punkte nach 36 Monaten NHD.

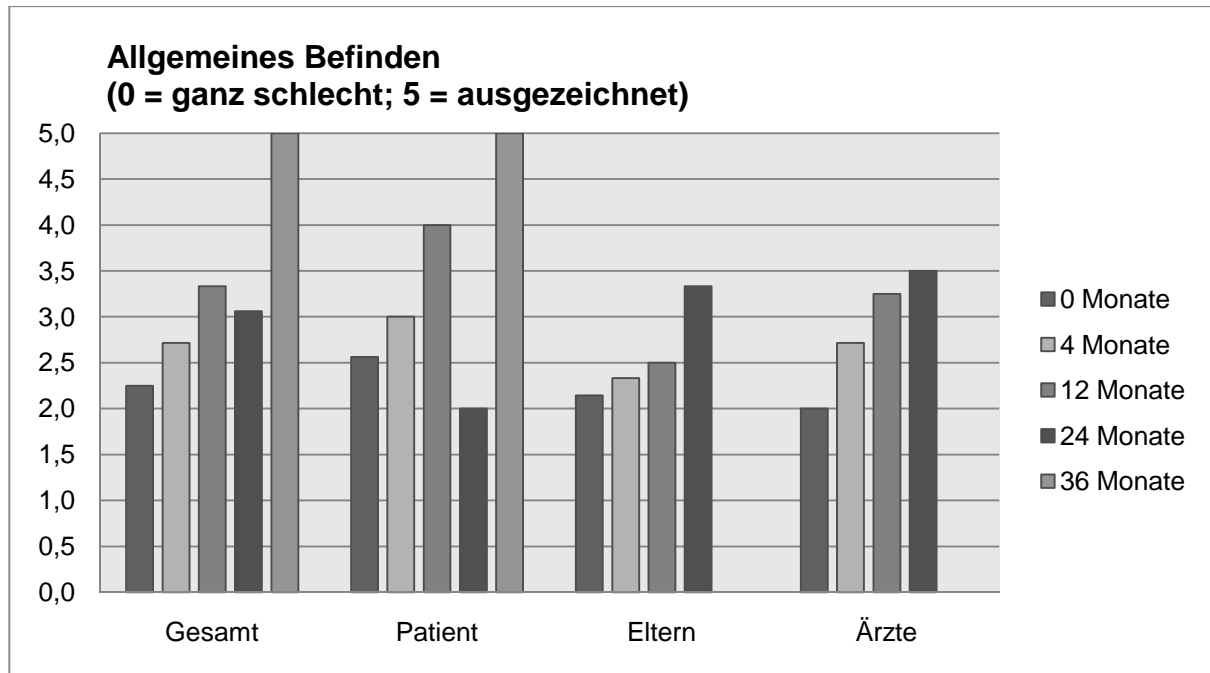


Abbildung 14: Allgemeines Befinden zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.

Insgesamt ist mit dem GBB-24 eine Abnahme aller Beschwerden zu verzeichnen (Abbildung 15 bis Abbildung 19). Die größte Abnahme zeigt sich nach 4 Monaten intensivierter Dialyse.

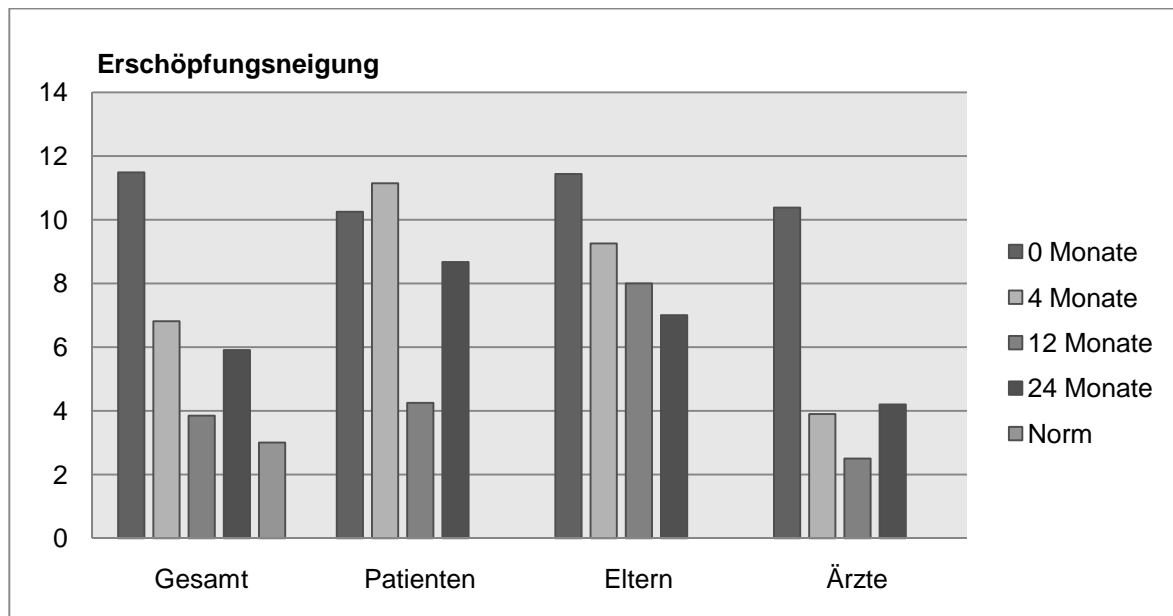


Abbildung 15: Erschöpfungsneigung zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.

## Ergebnisse

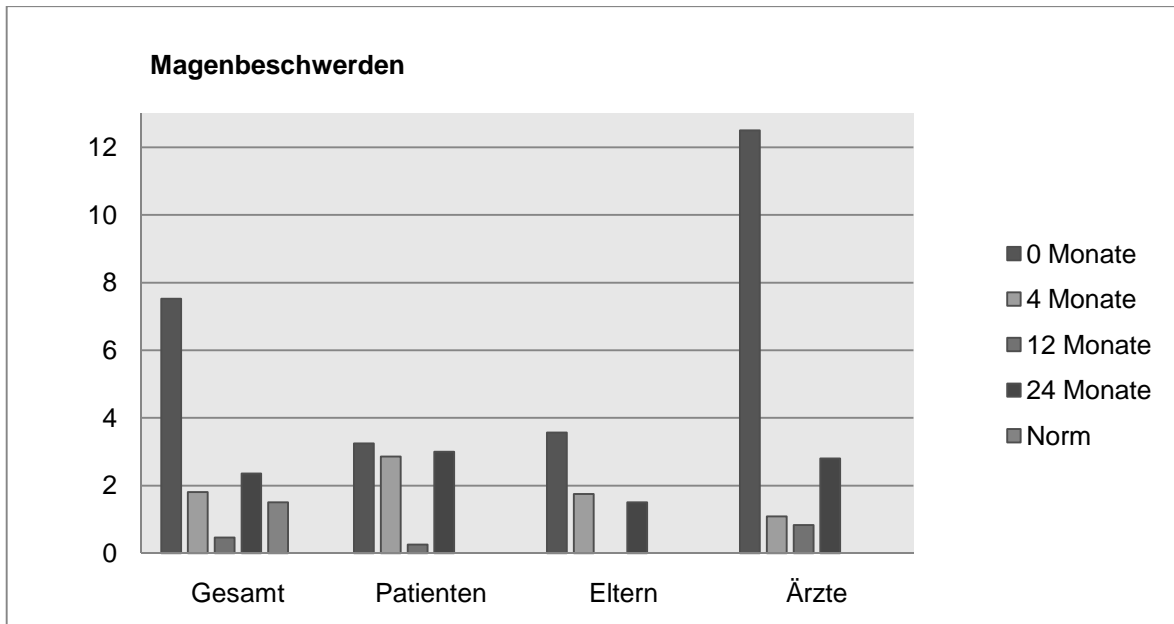


Abbildung 16: Magenbeschwerden zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.

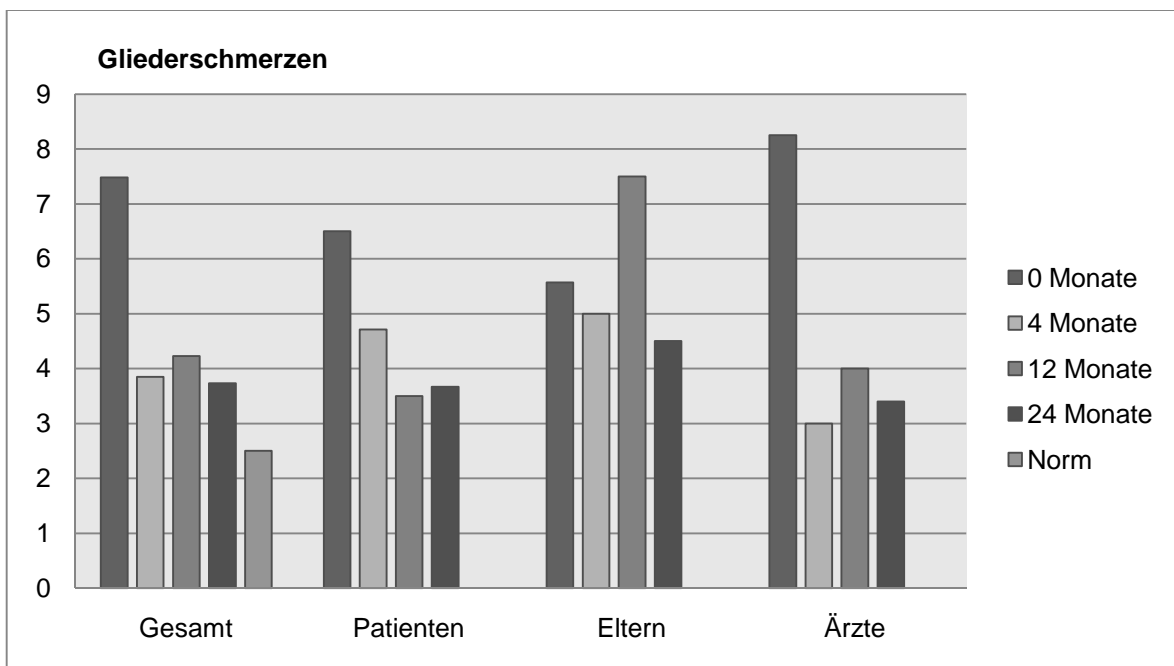


Abbildung 17: Gliederschmerzen zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.

## Ergebnisse

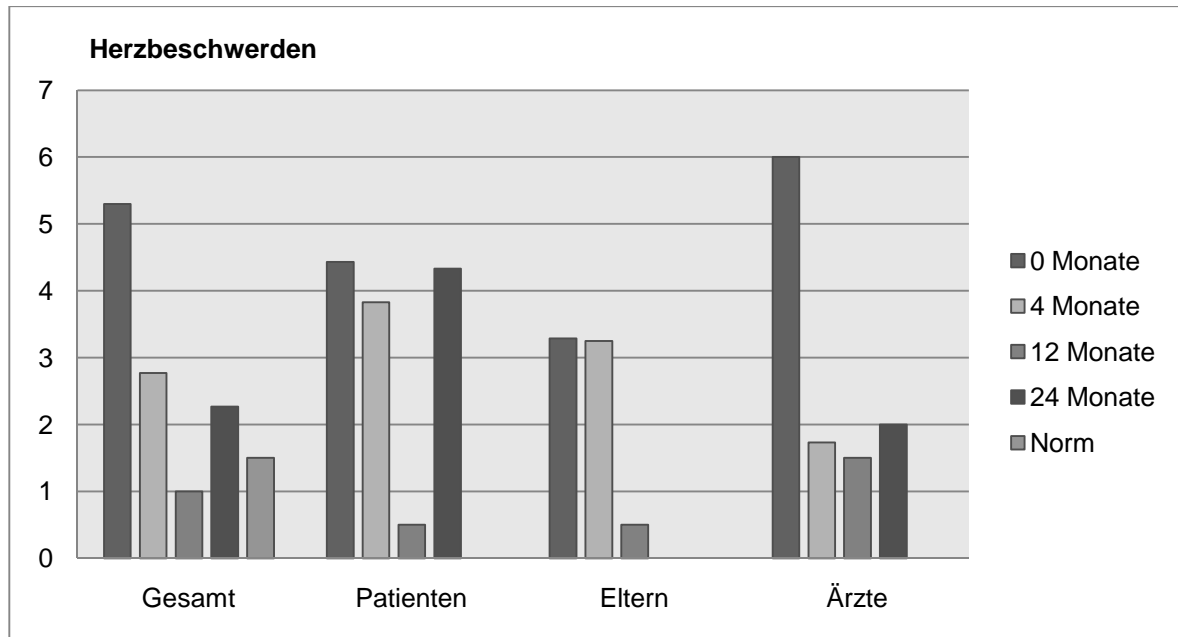


Abbildung 18: Herzbeschwerden zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.

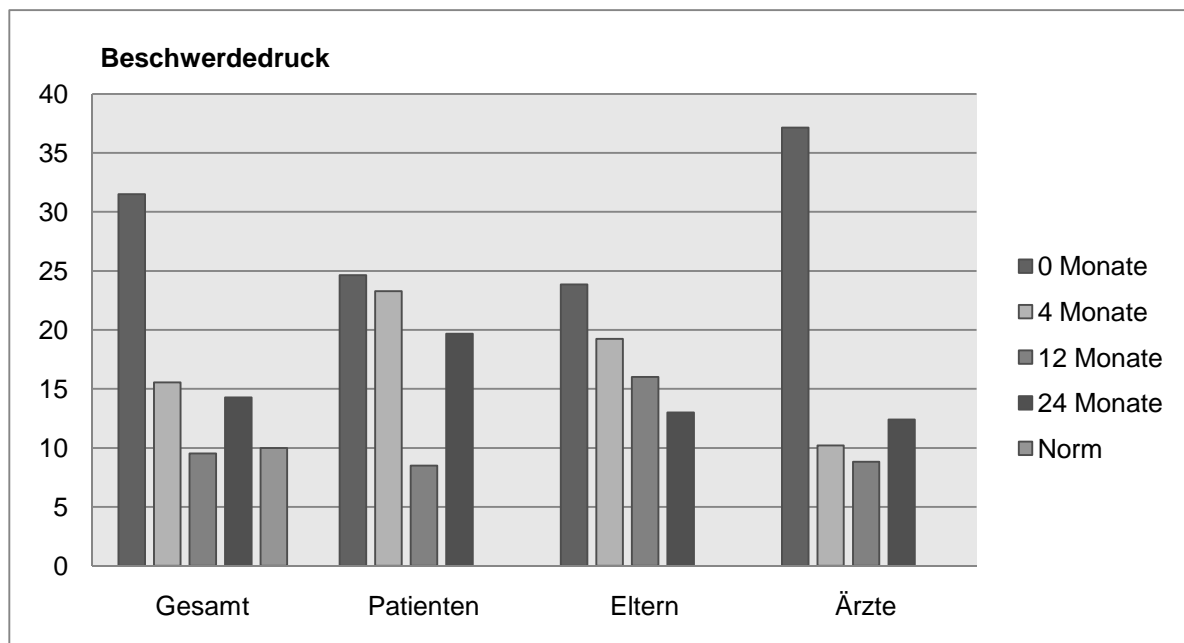


Abbildung 19: Beschwerdedruck zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.

Alle im SF-36 erfassten Dimensionen der Lebensqualität verbesserten sich zu Beginn: Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung erhöhte sich nach 4 Monaten unter nächtlicher Dialyse um 10% (Abbildung 23), die soziale Funktionsfähigkeit um 22% (Abbildung 24), die körperliche Funktionsfähigkeit um 15% (Abbildung 20), das psychische Wohlbefinden (Abbildung 26) um 8% und die Vitalität um 11% (Abbildung 22). Auch Körperliche und emotionale Rollenfunktion

## Ergebnisse

zeigten im Verlauf unter NHD eine Verbesserung um jeweils 24 % (Abbildung 21, Abbildung 25). Fehltag in der Schule oder Arbeit verringerten sich um 81% (Tabelle 17).

	Vor NHD	6 Monate unter NHD	12 Monate unter NHD
Fehltag in Schule/Arbeit pro 6 Monate	37 (n =11)	12 (n = 8)	7 (n = 8)

Tabelle 17: Fehltag in der Schule/Arbeit pro 6 Monate

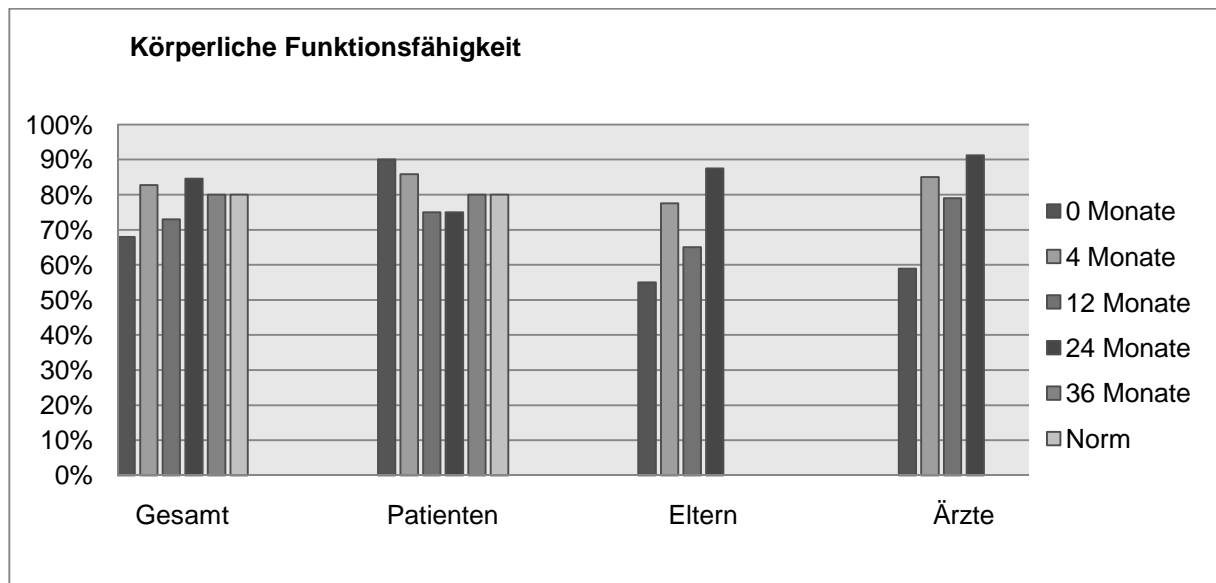


Abbildung 20: Körperliche Funktionsfähigkeit zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.

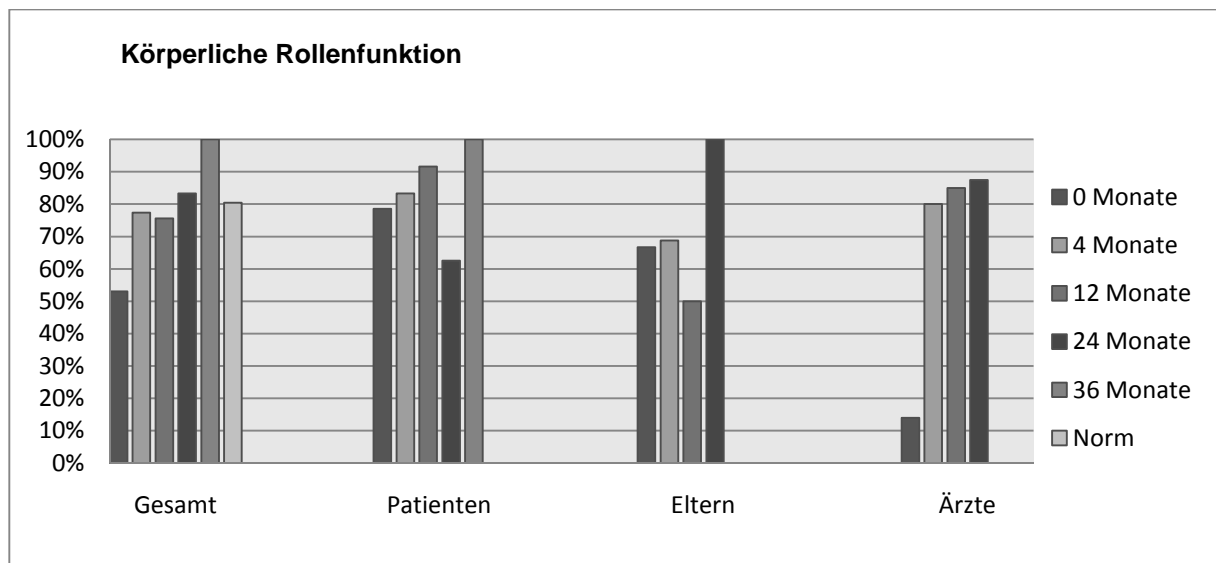


Abbildung 21: Körperliche Rollenfunktion zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.

## Ergebnisse

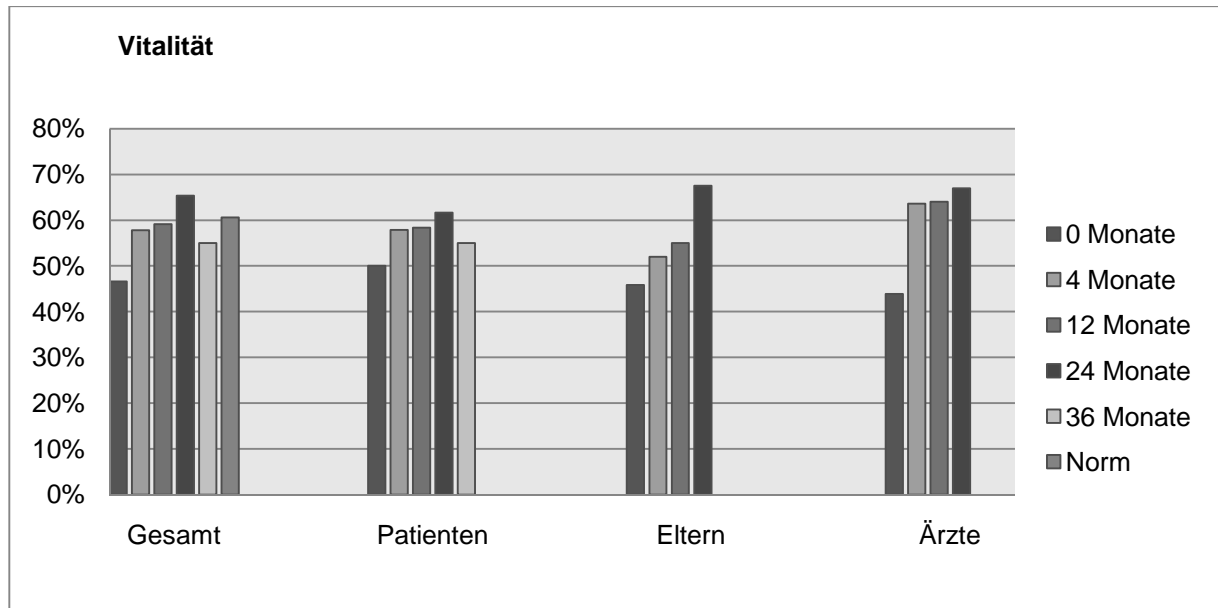


Abbildung 22: Vitalität zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.

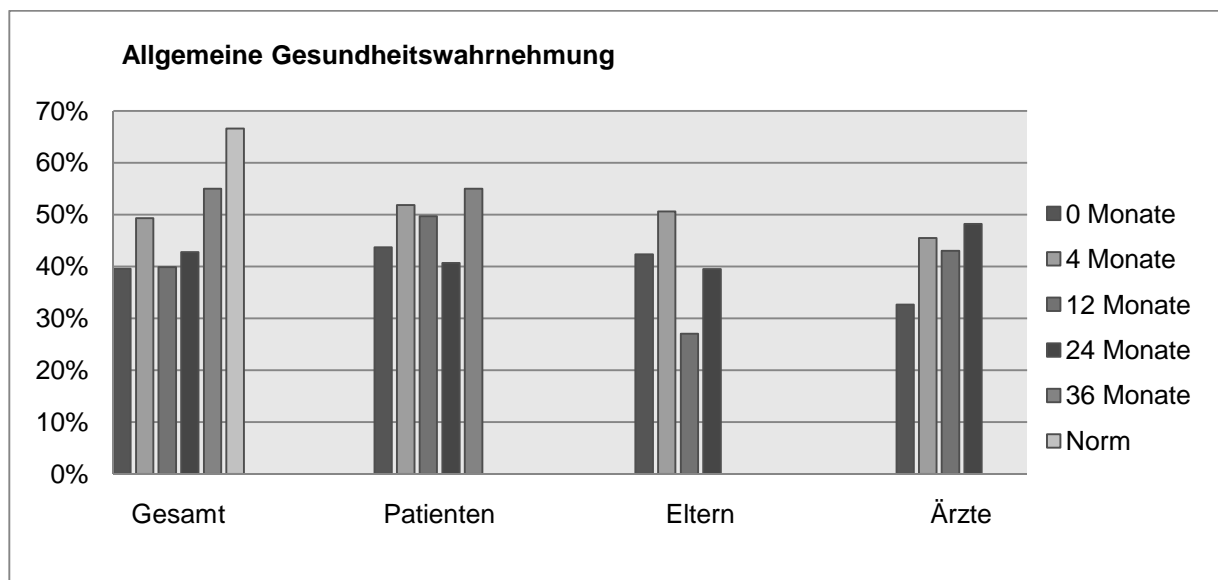


Abbildung 23: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.

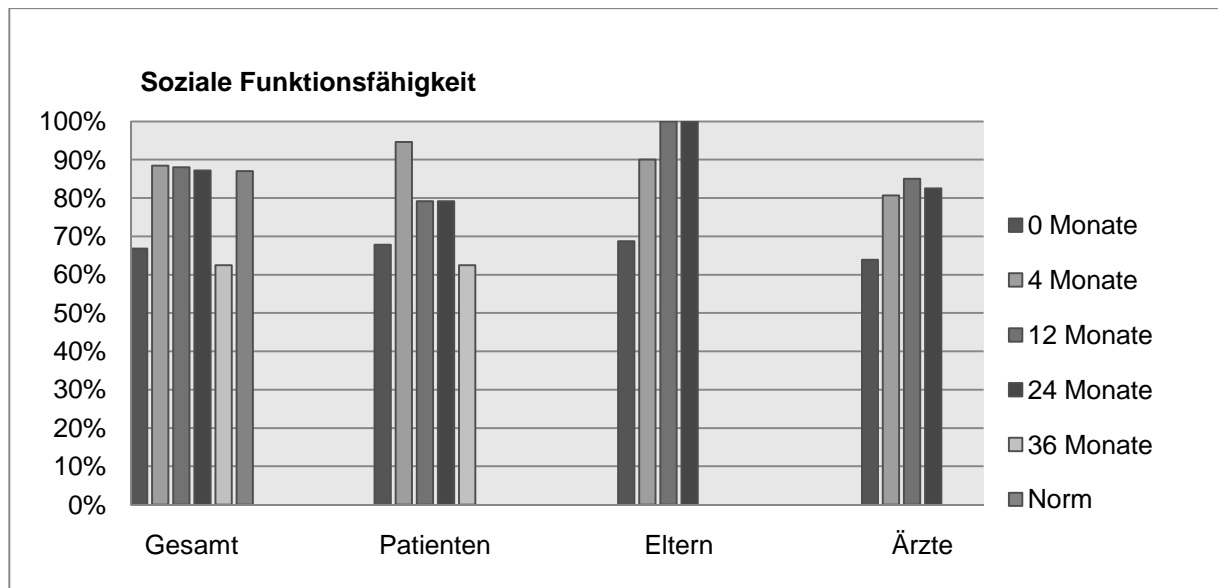


Abbildung 24: Soziale Funktionsfähigkeit zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.



Abbildung 25: Emotionale Rollenfunktion zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.

## Ergebnisse

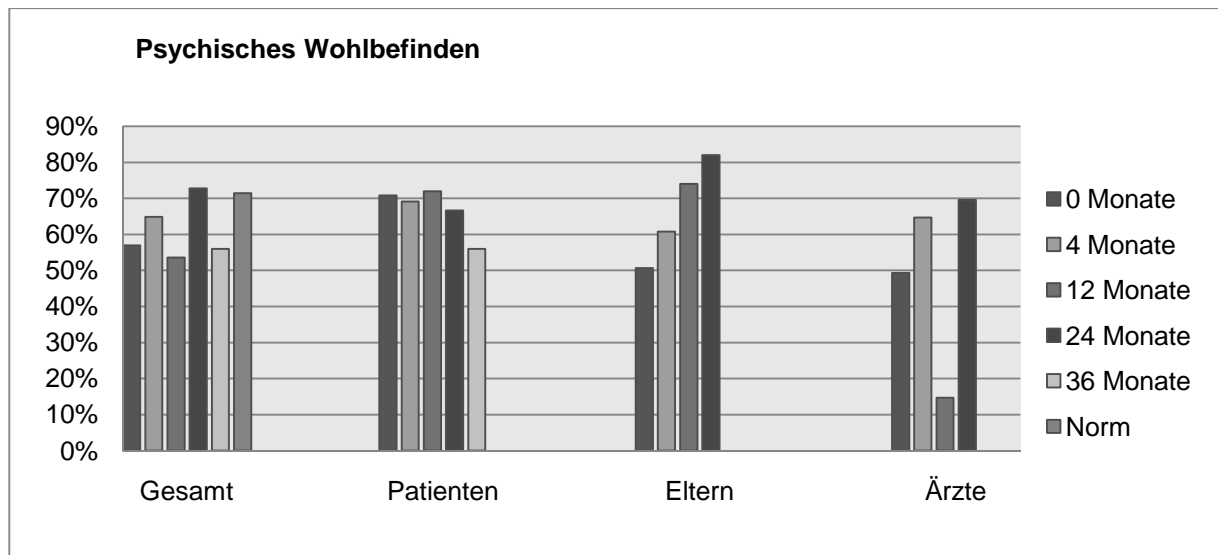


Abbildung 26: Psychisches Wohlbefinden zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.

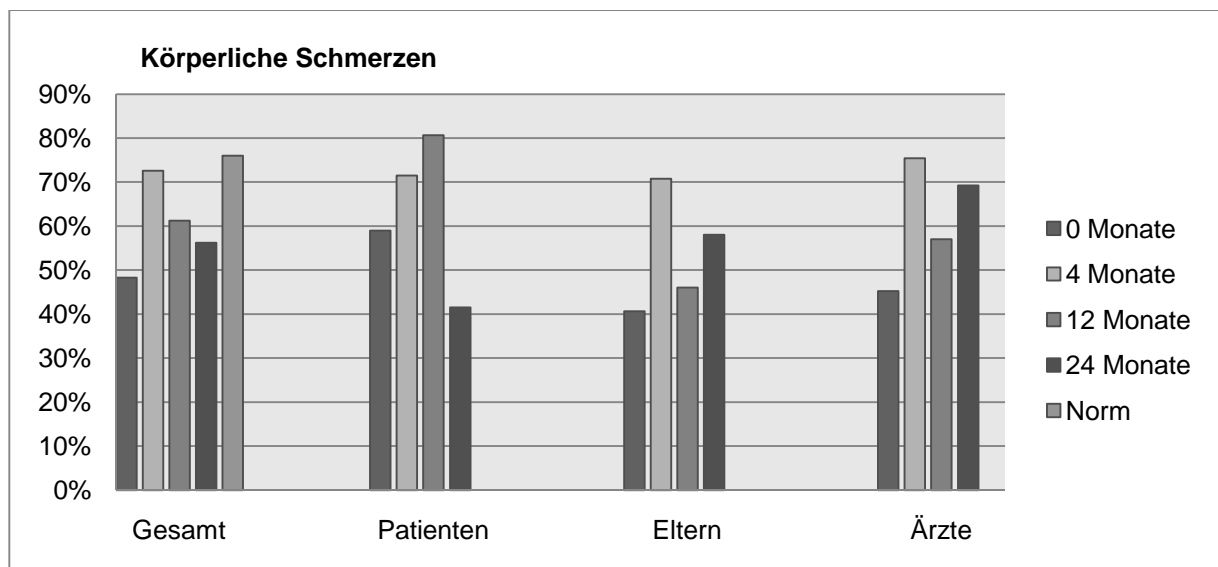


Abbildung 27: Körperliche Schmerzen zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.

Körperliche Schmerzen verbesserten sich zunächst um 24 %, annähernd auf Normalniveau, und fielen dann im Verlauf wieder auf ein niedrigeres Niveau, welches allerdings über dem Anfangswert lag (Abbildung 27).

In Abbildung 28 und Abbildung 29 zeigt sich eine Abnahme spezifischer Beschwerden und Probleme von Dialysepatienten; v.a. Appetitlosigkeit und Zeitmangel mit einer Gesamtabnahme um 1,3 bzw. 3,4 Punkte im Vergleich zum jeweiligen Punktwert 4 Monate zuvor.



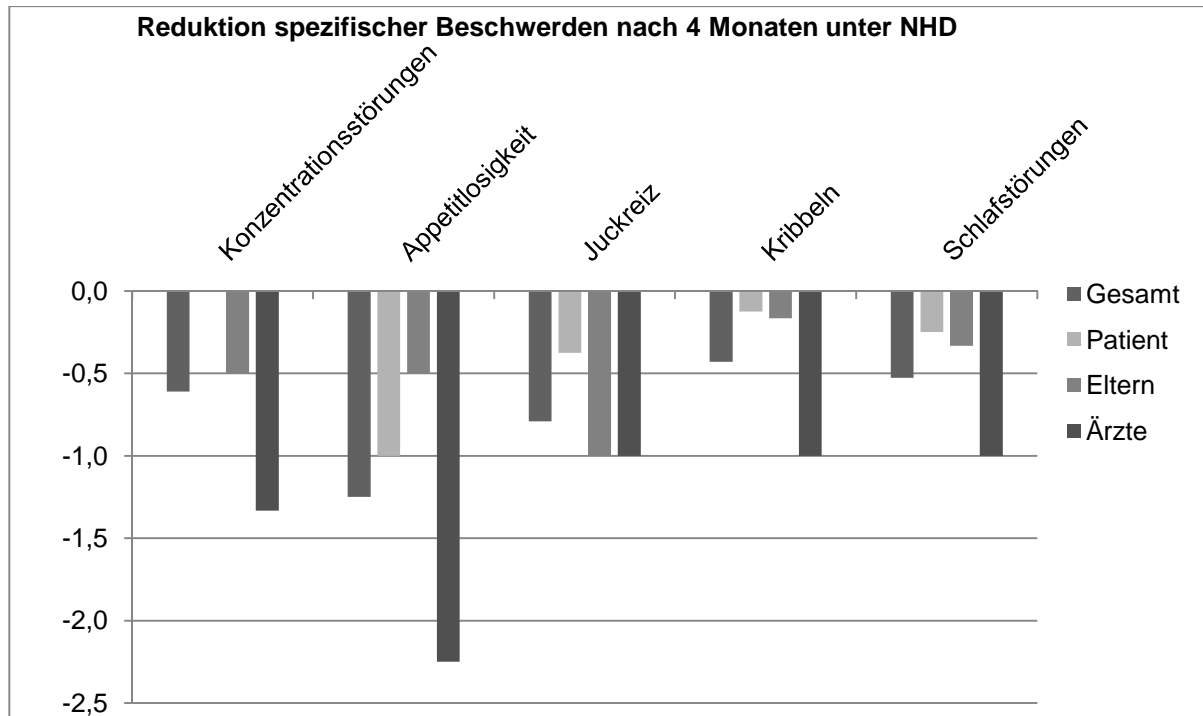


Abbildung 28: Reduktion spezifischer Beschwerden nach 4 Monaten unter NHD.

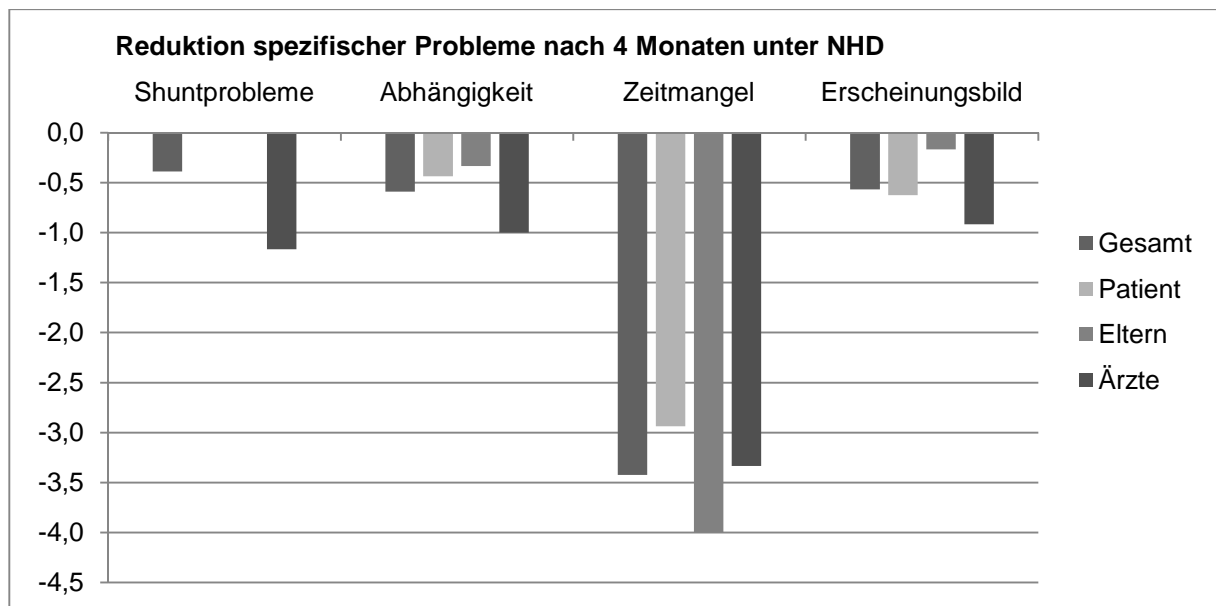


Abbildung 29: Reduktion spezifischer Probleme nach 4 Monaten unter NHD.

### 3.6 Wachstum

Unter NHD zeigte sich keine signifikante Verbesserung des Wachstums der NHD-Patienten. Der BMI der NHD-Patienten verbesserte sich nur im Vergleich mit den Kontrollen. IGF-1 zeigte eine nicht signifikante Zunahme (Tabelle 18).

Parameter	Einheit	historische Kontrollen		konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
IGF-1	in ng/ml	468	411 - 524	573	365 - 1070	591,5	273 - 811
IGF-BP3	in µg/ml	6,34	5,56 - 7,12	6,07	4,15 - 7,55	5,84	2,91 - 9,52
BMI	in kg/m <sup>2</sup>	16,4	15,1 - 21,2	18,2	12,3 - 56,8	18,1	12,42 - 56,75
BMI Perzentile		6	1,0 - 66	27	1,0 - 99	16	1,0 - 99
Körpergröße	in cm	161	135,1 - 170,3	156	126 - 173	158	126 - 173

Tabelle 18: Parameter des Wachstums vor und unter NHD und im Vergleich zu historischen Kontrollen

### 3.7 Ernährung

Unter NHD konnten diätetische und Flüssigkeitsbeschränkungen für jeden Patienten aufgehoben werden. Die Kaliumbinder konnten um 50% reduziert werden (Tabelle 19). Die Protein-Aufnahme stieg ebenfalls an (von 1,2 g/kg/d unter konventioneller HD auf 1,5 g/kg/d unter NHD).

Ein weiterer Parameter für Eiweißmangelernährung, der Komplementfaktor C3, stieg unter NHD um 3,5 mg/dL im Vergleich mit den historischen Kontrollen. Die Gesamtenergieaufnahme nahm um 6,96 % zu. Nur bei Cholesterin und Kohlenhydraten verzeichnete sich eine nicht signifikante Abnahme. Transferrin zeigte unter der NHD keine signifikante Änderung (Tabelle 20).

Serum-Albumin und Gesamtprotein verzeichneten einen kontinuierlichen Anstieg unter NHD (Abbildung 30, Abbildung 31, Tabelle 20).

	Vor NHD	Kontrolle	12 Monate unter NHD
Flüssigkeitsbeschränkungen (pro Patient)	14	10	0
Kaliumbeschränkungen (pro Patient)	14	10	0
Kaliumbinder in g/d/Patient (Median)	20	10	10

Tabelle 19: Diätetische Beschränkungen und Präskription von Kaliumbindern unter HD und unter NHD

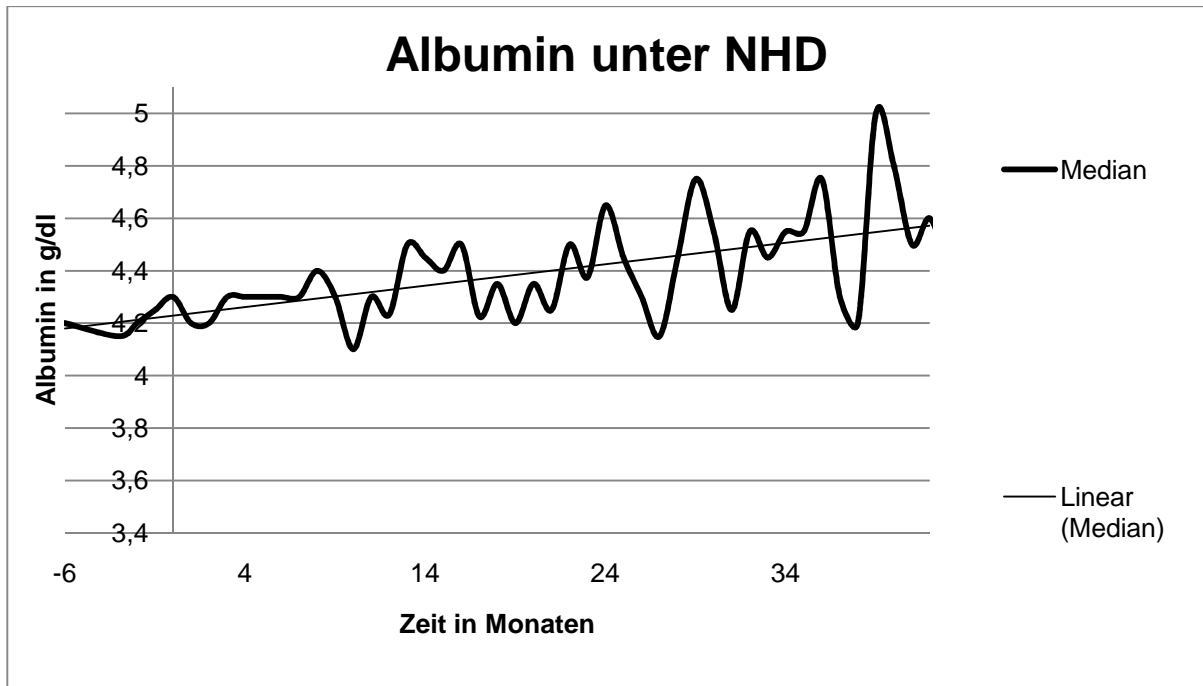


Abbildung 30: Albumin während und vor der NHD mit Median.

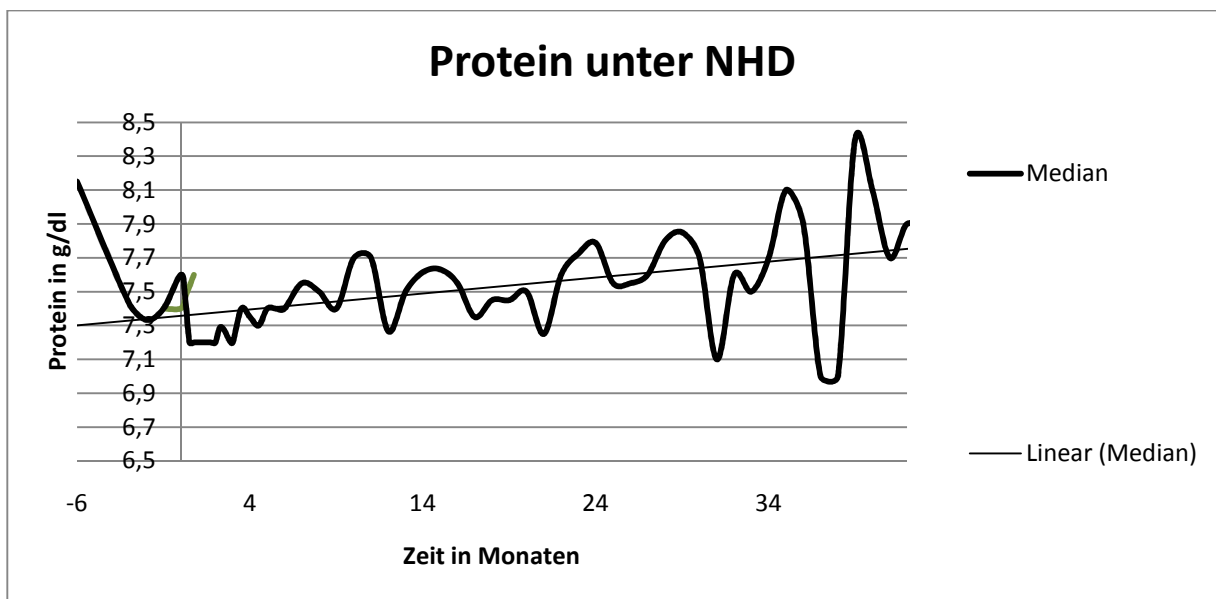


Abbildung 31: Gesamtprotein während und vor der NHD mit Median.

## Ergebnisse

Parameter	Einheit	historische Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Protein	in g/kg/d	1,12	0,84 - 1,6	1,2	0,8 - 2	1,5	0,8 - 2,9
Fett	in %	32	30 - 43,5	32	25 - 41	39,5	20 - 57
Kohlenhydrate	in %	50,3	40 - 60	52	45 - 60	46,5	29 - 87
Energie, total	in kcal	1489	1156 - 1952	1790	1225 - 2255	1924	1137 - 3290
Energie, Ist	in kcal/kg	32,8	23,5 - 44,5	38	23 - 62	46	22 - 92
Phosphat	in mmol/l	0,5	0,4 - 0,7	0,6	0,3 - 0,9	0,7	0,4 - 1,7
Kalium	in mmol/kg/d	0,9	0,8 - 1,97	0,85	0,4 - 1,6	1,1	0,5 - 2
Albumin	in g/dl	4,1	1,86 - 5,1	4,3	3,3 - 5	4,3	3,3 - 5
Protein	in g/dl	7,1	5,4 - 8,7	7,3	6,2 - 8,9	7,4	5,4 - 9
Cholesterol	in mmol/l	174	70 - 294	168	146 - 213	153	59 - 293
Transferrin	in mg/dl	216	114 - 1208	218	203 - 280	213	124 - 352
C3	in mg/dl	76,5	41 - 129	116	76 - 134	80	74 - 136

**Tabelle 20: Ernährung von Patienten vor NHD, unter NHD und historischen Kontrollen**

### 3.8 Intradialytische Probleme

Unter NHD benötigten die Patienten im Median je ein Schlafmittel zu Beginn der NHD (insgesamt für die Dauer von < 1 Monat), wohingegen unter konventioneller Dialyse kein Patient diese Medikamente benötigte. Die Einnahme von Schmerzmitteln pro Patient ist geringer unter NHD verglichen mit den historischen Kontrollen unter konventioneller Dialyse (Tabelle 21).

Es traten keine lebensbedrohlichen Probleme während der Dialyse auf; die Häufigkeit der Abbrüche pro Patient war gleichbleibend.

Die Hospitalisierungen pro Patient waren um 8 bzw. 11,5 Tage geringer als unter konventioneller HD. Außerdem zeigte sich ein höheres Immunglobulin G (IgG) unter NHD (Tabelle 21).

## Ergebnisse

klinische Parameter	historische Kontrollen		konventionelle HD		NHD	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Abbrüche im 1. Monat in Anzahl/ Patient	0	0 - 2	0	0 - 2	0	0 - 2
Schlafmittel in Anzahl/ Patient	0	-	0	-	1	0 - 11
Schmerzmittel in Anzahl/ Patient	2,5	0 - 13	0	-	1	0 - 11
Hospitalisierung in Tage/ Patient	13,5	3,0 - 45	10	4,0 - 38	2	1,0 - 24
IgG in mg/dL	1064	444 - 2100	641	303 - 1034	1141	5,3 - 2165

**Tabelle 21: Schlaf, intradialytische Probleme und Immunschwäche von Patienten vor NHD, unter NHD und historischen Kontrollen**

### 3.9 Andere Laborparameter

Die Alanin-Amino-Transferase (ALAT) als Leberparameter nahm im Vergleich zu den Kontrollen um 7 U/L unter NHD zu, aber es zeigte sich kein Unterschied verglichen mit den Werten vor der NHD (Tabelle 22).

Als Parameter für die Schilddrüsenfunktion wurde der Verlauf von Thyreotropin (TSH) unter NHD kontrolliert. Es zeigte sich eine nicht signifikante Abnahme (Tabelle 22).

Parameter	Einheit	historische Kontrollen		konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
ALAT	in U/L	8	2,0 - 28,0	15,5	5,0 - 38	15	4,0 - 56
TSH	in mU/L	2,41	1,33 - 3,3	2,1	0,43 - 5,51	1,43	0,58 - 3,58

**Tabelle 22: Leber- und Schilddrüsenparameter vor und unter NHD und im Vergleich zu historischen Kontrollen**

Ein Patient mit D+HUS und erhöhten C-Peptid-Konzentrationen konnte während des NHD-Programms die Insulintherapie zunächst reduzieren und nach 36 Monaten ganz absetzen (Abbildung 32). Die Glukosekonzentrationen vor der Dialyse waren im Median um 55 mg/dl niedriger als die der historischen Kontrolle mit der gleichen Grunderkrankung.

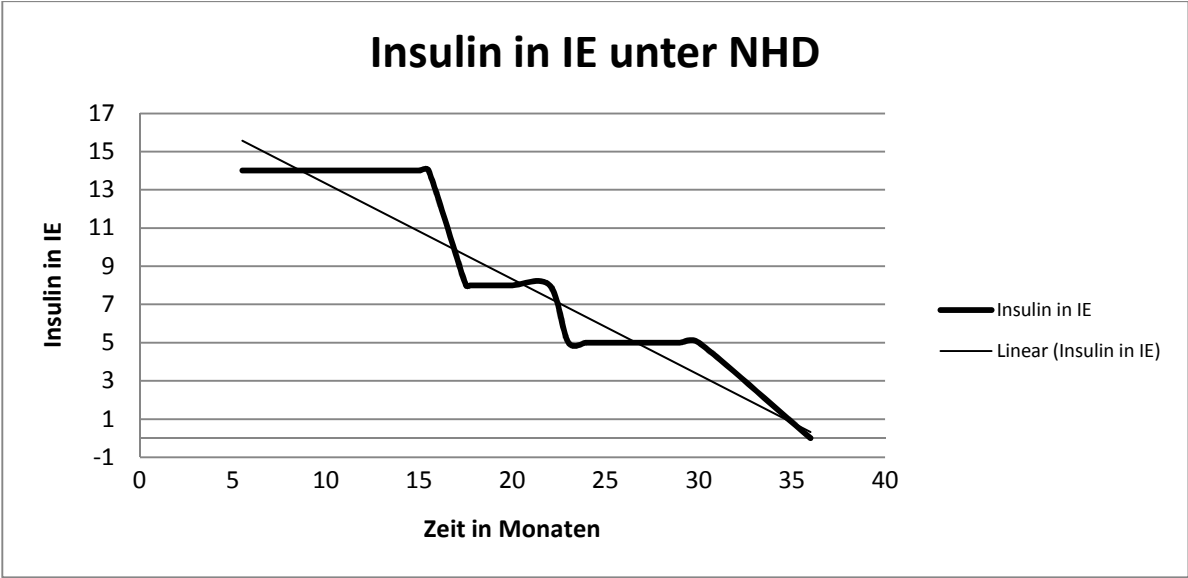


Abbildung 32: Insulineinheiten unter NHD (Patientin 1).

#### 4 Diskussion

Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl der terminalen Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. Die Wartezeit aber beträgt mehrere Jahre, die aufgrund verschiedener individueller Parameter, wie dem Vorliegen von Antikörpern oder niedrigem Empfängergewicht, nochmals erheblich verlängert sein kann. Zusätzlich sind Morbidität und Mortalität von jungen Dialysepatienten verhältnismäßig höher als die von älteren Patienten. Daher müssen die Verfahren, die bis zur Transplantation verwendet werden, besonderes Augenmerk auf die möglichst gute Kontrolle Urämie-assoziiertes Parameter auch im Kindes- und Jugendalter legen. Zusätzlich muss aber auch berücksichtigt werden, dass in diesem Abschnitt des Lebens außerdem Schule und Ausbildung stattfinden. Ein erfolgreicher Abschluss von Schule oder Ausbildung ist aber die Grundlage, damit diese Patienten zukünftig soziale Systeme mittragen können, statt lebenslang zu deren Empfängern zu werden.

Nahezu alle existierenden Studien haben einheitlich gezeigt, dass die intensivierten Hämodialyse-Formen eine Verbesserung der Lebensqualität, biochemischer und kardiovaskulärer Parameter sowie der Anämie und Ernährung zeigen.

Es existieren kaum systematische Studien, welche verschiedene Formen der intensivierten Hämodialyse vergleichen<sup>59</sup>. Die Vorteile der nächtlichen täglichen Hämodialyse müssen gegen den Bedarf an langer und häufiger Behandlung, die Möglichkeit für Mangelsyndrome, langes Aussetzen gegenüber Dialysemembranen und Heparin genauso wie Sicherheitsbedenken während der Nacht abgewogen werden. Eine prospektive nicht randomisierte Studie mit 11 Patienten an kurzer täglicher, 12 Patienten an nächtlicher Hämodialyse und Matched Controls, die eine konventionelle Hämodialyse für 5 - 36 Monate bekamen, bestätigten Verbesserungen der Lebensqualität und der Blutdruckkontrolle für die beiden täglichen Formen und eine bessere Phosphatkontrolle mit der Nachtdialyse<sup>60-63</sup>. Die Hauptvorteile der langen intermittierenden Hämodialyse sind das günstige finanzielle Profil, die bekannten hämodynamischen Vorteile und die gesteigerte Entfernung mittelgroßer Moleküle<sup>33 59</sup>. Es gibt nur wenig Anwendung der täglichen zentrumbasierten Hämodiafiltration oder Heimhämodiafiltration für Erwachsene und Kinder<sup>51 64</sup>.

Intensivierte Zentrumshämodialyse ist nicht unbedingt die erste Wahl des Patienten. Nur ungefähr 56 % sind damit einverstanden, täglich zur Dialyseeinrichtung zu kommen, und nur wenn der Nutzen der täglichen Hämodialyse bewiesen würde<sup>65</sup>. Motivation, eine adäquate Wohnung und die Fähigkeit des Patienten oder eines Pflegers, die Durchführung der Technik zu

## Diskussion

erlernen, sind die Voraussetzungen für die Heimdialyse. Motivation und, für den Fall der täglichen Dialyse, die Fähigkeit an häufigen Behandlungen teilzunehmen sind die Voraussetzungen für die Zentrumsdialyse. Im pädiatrischen Rahmen äußern viele Eltern ihre Angst vor der Handhabung der Dialysegeräte, der Maschinenfunktionsstörung und Ausschaltung sowie dem Unbeaufsichtigt-Lassen der Dialyse über Nacht; diese Einstellung begünstigt den Zentrumsansatz. Die Patienten müssen motiviert werden von den konventionellen Regimen zu einer anderen Form zu wechseln. Von Seiten des Programms sind die Voraussetzungen für intensivierete Hämodialyse ein engagiertes Team von Ärzten und Schwestern, die mit den Modalitäten vertraut sind, eine ausreichende Schulung und klinische Räumlichkeiten sowie entfernte Kontrolleinrichtungen, wenn das Programm entschieden hat seine nächtliche Heimdialysepatienten zu überwachen. Infektiöse und thrombotische Komplikationen des Zugangs bei der intensivierten Hämodialyse treten mit einer ähnlichen oder fast verminderten Häufigkeit verglichen mit der konventionellen Hämodialyse auf, aber es fehlen randomisierte kontrollierte Studien<sup>66 67</sup>.

### 4.1 Ergebnisse

#### 4.1.1 Dialyseeffektivität

In hier vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Dialyседosis auch zu einem erhöhten Kt/V führte (Median: 2,15). Damit einhergehend zeigte sich eine exzellente Phosphatkontrolle, mit der Folge der Aufhebung diätetischer und Flüssigkeitsrestriktionen, einer Reduktion von Medikamenten (einschließlich Erythropoietin, Phosphatbinder, Kaliumbinder, Antihypertensiva) und eine deutlich verbesserte soziale und v.a. schulische Rehabilitation.

Auch unerwartete Beobachtungen, wie das Absetzen von Insulin bei insulinpflichtigem Diabetes unter der NHD und einer über die Norm erhöhten Epo-Konzentration trotz abgesetzter Epo-Medikation, weisen auf weitere positive Aspekte dieses intensivierten Verfahrens hin.

In unserer Studie benötigten die Patienten v.a. anfangs einschlaффördernde Medikamente; schon nach kurzer Zeit kamen alle Patienten ohne Schlafmittel aus. Der Schlaf war durch die Nachtdialyse nicht beeinträchtigt.

Schlafstörungen müssen als Marker für die Dialysequalität angesehen werden<sup>66</sup>. Es wurde gezeigt, dass die tägliche Nachtdialyse das Schlafmuster bei Patienten mit vorheriger



## Diskussion

Schlafapnoe normalisiert <sup>48</sup>. Aber Tagesschläfrigkeit und Häufigkeiten der periodischen Extremitätenbewegungen änderten sich nach dem Wechsel zur täglichen Nachtdialyse nicht <sup>68</sup>.

Bei der Berlin-NHD traten keine ernsthaften intradialytischen Probleme auf. Kopfschmerzen und Arterienalarmlarme waren die häufigsten intradialytischen Komplikationen. Die Abbrüche unter NHD wurden aus verschiedenen Gründen meist weniger als 1 Stunde früher als vorgesehen vorgenommen und waren wegen der langen Dialysezeit auch gut vertretbar. Erstaunlicherweise ist die Einnahme von Schmerzmitteln pro Patient geringer unter NHD.

Die Hospitalisierungen pro Patient waren geringer als unter konventioneller HD, so dass die Hypothese, dass Patienten unter intensivierter HD ein schwächeres Immunsystem und damit mehr Infektionen und damit verbundene stationäre Aufenthalte haben, nicht bestätigt werden konnte. Ein zusätzlicher Beweis dafür ist ein höheres Immunglobulin G (IgG) unter NHD.

### **4.1.2 Anämiekontrolle**

Bei der Berlin-NHD zeigte sich: Erythropoietin, aber auch Eisenmedikation oral sowie intravenös konnten reduziert oder abgesetzt werden, ohne negative Auswirkungen auf die Anämie-assoziierten Parameter wie Hämoglobin, Hämatokrit, Ferritin, Eisen und Retikulozyten.

Die Berichte über die Effekte des Einflusses der täglichen Hämodialyse auf das Anämiemanagement sind verschieden. Die meisten Gruppen beschrieben einen Anstieg der Hämoglobinkonzentration und einen Abfall des Erythropoietinbedarfs von 45 % <sup>69</sup>. Aber auch negative Ergebnisse sind berichtet worden <sup>70 71</sup>. Einige negative Ergebnisse wurden dem ungenügenden Eisenersatz oder der ungenügenden Länge des Follow-Ups zugeschrieben. Im Gegensatz zur fehlenden Verbesserung des Erythropoietins in den frühen Berichten über die Nachthämodialyse, wurde kürzlich über einen signifikanten Anstieg des Hämoglobinwertes und ein Abfall des Erythropoietinverbrauchs berichtet <sup>72</sup>. In dieser Studie brauchten 24 % der Patienten keine Behandlung mit einem Erythropoietin-Wirkstoff.

Der Erythropoietin-Verbrauch konnte bei täglich nächtlicher Heimdialyse um 30 % gesenkt werden, wobei der Hämatokrit noch stieg.

### 4.1.3 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

Unsere Studie, unter Anwendung der intermittierenden nächtlichen Hämodialyse, konnte einen deutlichen positiven Effekt von Phosphatelimination und PTH belegen. Die Patienten konnten Phosphatbinder deutlich reduzieren bzw. ganz absetzen. Von einer erhöhten Phosphat-Aufnahme wurde ausgegangen, da diätetische Einschränkungen aufgehoben wurden und die Protein-Aufnahme anstieg. Die Abnahme des Calcium-Phosphatproduktes beruhte v.a. auf einer Serum-Phosphatabnahme; Serum-Calcium nahm auch in geringerem Maße ab. Anpassungen der Calcium-Lösungen über das Dialysat (von 1.25 mmol/l auf 1.75 mmol/l) waren unter diesen Bedingungen notwendig.

Auch nach dem Wechsel zur Berlin-NHD persistierte bei 2 Patienten ein tertiärer Hyperparathyreoidismus<sup>73</sup>, was eine subtotale Parathyreoidektomie notwendig machte. Vitamin-D Verordnungen veränderten sich nicht.

Eine wichtige Determinante für die Phosphatelimination ist die Dauer der Dialyse. Wenn die Dialyse-Zeit nicht länger als 2 Stunden ist, führt die kurze tägliche Hämodialyse zu einer minimalen Abnahme des Serum-Phosphat (bei gleichzeitigem Verbrauch von Phosphatbindern) ohne dass Veränderungen der Parathormonkonzentrationen beobachtet werden<sup>74 75</sup>. Verglichen mit der konventionellen Hämodialyse entfernt die tägliche Nachtdialyse etwa die doppelte Menge an Phosphat pro Woche, was den meisten Patienten erlaubt, Phosphatbinder abzusetzen trotz einer im Verlauf zunehmenden diätischen Phosphataufnahme<sup>74 75</sup>. Allerdings steigern Patienten normalerweise ihre Protein-Aufnahme, was den Effekt auf Serum-Phosphat minimiert<sup>76 77</sup>. Bei der Hälfte der Patienten mit täglicher Nachtdialyse muss Phosphat sogar zum Dialysat zugegeben werden, um eine Hypophosphatämie zu verhindern. Die Normalisierung des Serumphosphats führt zu einer Normalisierung des Calcium-Phosphat-Produktes und führt – anders als bei der Berlin-NHD-zu höherem Serum-Calcium und geringeren Parathormonwerten. Serum-Vitamin D-Werte steigen bei Patienten, die zur täglichen Nachtdialyse wechseln<sup>75</sup>.

Extraossäre Verkalkungen können sich nach der Umstellung auf die tägliche nächtliche Hämodialyse auflösen<sup>78</sup>. Höhere Dialysat-Calcium-Verluste und das Absetzen von Calciumhaltigen Phosphatbindern können bei Patienten mit täglicher Nachtdialyse zu einer negativen Calciumbilanz führen, was höhere Dialysat-Calciumkonzentrationen notwendig macht

### 4.1.4 Blutdruckkontrolle

In unserem Patientengut konnte ein Verschwinden der linksventrikulären Hypertrophie bei zwei Patienten festgestellt werden, die vor Eintritt in das NHD Programm eine solche aufwiesen. Ein niedrigerer prädialytischer mittlerer arterieller Druck konnte bei den Kindern und Jugendlichen unter NHD beobachtet werden, trotz unlimitierter Flüssigkeitsaufnahme und Reduktion von Antihypertensiva. Kardiovaskuläre Parameter, die sich außerdem unter der Berlin-NHD verbessern, sind der diastolische Blutdruck sowie der LVED.

Die Verbesserung der Blutdruckkontrolle mit oder ohne Verschreibung von Antihypertensiva wurde einheitlich für die intensivierten Formen nächtliche tägliche und kurze tägliche Hämodialyse berichtet<sup>69</sup>. Das derzeitige Verständnis der Mechanismen, durch welche der Blutdruck durch die regelmäßige Dialyse gesenkt wird, weist darauf hin, dass die tägliche kurze Hämodialyse den Blutdruck primär über die verbesserte Kontrolle des extrazellulären Volumens senkt<sup>63 79</sup>. Im Gegensatz dazu senkt die tägliche nächtliche Hämodialyse den Blutdruck zusätzlich durch eine selektive Abnahme des total peripheren Widerstandes<sup>80</sup>. Beide Formen der intensivierten Hämodialyse sind mit einer Regression der linksventrikulären Hypertrophie assoziiert, was nicht überzeugend bei der langen intermittierenden Nachtdialyse von Erwachsenen gezeigt wurde<sup>79 81</sup>. Andere kardiovaskuläre Effekte, die in der Nachtdialyse einmalig sind, beinhalten die Wiederherstellung der beeinträchtigten linksventrikulären systolischen Ejektionsfraktion<sup>81</sup>, die Besserung der Schlafapnoe und die Wiederherstellung der kardialen autonomen Balance während des Schlafs, die Verbesserung der Fluss-vermittelten Dilatation und der Endothel-abhängigen Vasodilatation, die Wiederherstellung des beeinträchtigten peripheren vaskulären Flusses und ein Anstieg des Serum-High density Lipoproteins (HDL)<sup>82</sup>. Patienten mit täglicher Nachtdialyse können an anhaltender Hypotension nach einer Nierentransplantation leiden; aber der Blutdruck in dieser Gruppe neigt dazu 12 Monate nach der Transplantation zu steigen, während er bei Patienten mit konventioneller Dialyse tendenziell sinkt<sup>83</sup>. Der Unterschied in der Phosphatkontrolle zwischen den zwei täglichen Programmen könnte die verschiedenen kardiovaskulären Effekte erklären.

Die koronare Kalzifizierung, die durch Spiral-CT quantifiziert wird, ist ein Jahr nach dem Wechsel zur Nachtdialyse unverändert, was einen positiven Effekt auf die verbesserte Urämiekontrolle und Normalisierung des Serumphosphats vermuten lässt<sup>84</sup>. Es wurde für eine unselektierte Erwachsenen-Dialysekohorte beschrieben, dass die Online-Hämodiafiltration das Mortalitätsrisiko um 35 % senkt<sup>85</sup>. Außerdem haben Patienten mit konventioneller Hämodialyse

## Diskussion

eine 3 – 4 fache Abnahme der endothelialen Progenitorzellanzahl und –funktion verglichen mit Kontrollen <sup>86</sup>. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit Nachdialyse eine normale Anzahl und Funktion endothelialer Progenitorzellen, was vermuten lässt, dass eine verbesserte Urämiekontrolle die Balance zwischen vaskulären Verletzungen und Reparatur wiederherstellt <sup>87</sup>.

Bei deutlich verbessertem Blutdruck unter kurzer täglicher HD konnte die antihypertensive Medikation um ca. 50 % reduziert werden, wobei 50 - 90 % keine Antihypertensiva mehr einnehmen mussten <sup>88-90</sup>. Dabei sind die Flüssigkeitsschwankungen in den dialysefreien Intervallen sehr gering; ebenso wie der Volumenentzug pro Dialysesitzung. Die daraus resultierende Blutdruckverbesserung führte auch zu einer Verbesserung der links ventrikulären Hypertrophie (LVH) <sup>81 91</sup>.

Fischbach M et al. untersuchten 5 Patienten im medianen Alter von 13,8 Jahren mit eingeschränkter kardialer Funktion und LVH <sup>51</sup>. Die intensivierte Hämodialyse (IHD) bei Kindern und Jugendlichen erfolgte nach mindestens 6 Monaten Standardhämodiafiltration (3 x 4h/Woche) als tägliche Hämodiafiltration (6 x 3h/Wo) und untersucht wurden folgende kardiovaskuläre Parameter, die sich allesamt besserten: mittlerer arterieller Druck, mittlerer systolischer arterieller Druck, mittlerer diastolischer arterieller Druck und Ejektionsfraktion.

Auch die Blutdruckkontrolle unter täglich nächtlicher Heimdialyse war ohne Verwendung von antihypertensiver Medikation exzellent, wobei nur wenige Patienten mit einem niedrig dosierten  $\beta$ -Blocker therapiert wurden. Eine Aufhebung des gestörten zirkadianen Rhythmus des Blutdrucks konnte jedoch nicht erreicht werden. 2 von 4 Kindern entwickelten eine persistierende relative Hypotension <sup>34</sup>.

### **4.1.5 Lebensqualität**

Daten unseres Zentrums zeigen eine klare Verbesserung verschiedener Scores der Selbsteinschätzung von physischer Stärke und Sozialvermögen. Interessanterweise wird dieselbe Verbesserung beobachtet, wenn Patienten, Schwestern, Lehrer, Psychologen und behandelnde Ärzte über ihre Einschätzung befragt werden. Eine reduzierte Erholungszeit von den intensivierten Dialyseregimen ist sicherlich ein beisteuernder Faktor zur verbesserten Lebensqualität solcher Regime <sup>92</sup>.

## Diskussion

Erwartungsgemäß zeigte sich bei der Auswertung der Ergebnisse nach 12, 24 und 36 Monaten keine weitere große Verbesserung bzw. sogar Verschlechterungen, die durch die Unzulänglichkeit des SF-36 Tests erklärt werden können: Der Test fragt die derzeitige Situation der Patienten im Bezug zu einem Zeitpunkt vor 4 Monaten ab. Geht es einem Patienten im Verlauf besser, zeigt sich anfangs eine klare Verbesserung, die im Verlauf abnimmt, obwohl es dem Patienten weiterhin gut geht.

Wenn einzelne Items nicht beantwortet wurden, konnten bestimmte Aspekte des Fragebogens nicht ausgewertet werden. Das gilt v.a. für die Ergebnisse der Lehrer- und Schwesternbefragung. Von den 15 Patientenfragebögen konnten nur 8 für die psychosoziale Auswertung genutzt werden. Alle anderen Patienten füllten den Fragebogen nur unregelmäßig oder gar nicht aus oder waren zu kurz (unter 4 Monate) an der NHD.

Auffällig ist, dass v.a. die Patienten selbst eine Verbesserung angeben und zwar sogar im höheren Maße als die Eltern und Ärzte. Ein wichtiger Aspekt, der vermutlich zur Lebensqualität beiträgt, ist die deutliche Verringerung der Fehltage in Schule und Ausbildung. Der regelmäßige Schulbesuch fördert auch die soziale Rehabilitation und damit das Selbstwertgefühl der Patienten.

Bezüglich des Dialysemodus scheinen Patienten mit CAPD eine bessere Lebensqualität im physischen, sozialen und emotionalen Bereich zu besitzen als solche, die 3-mal wöchentlich hämodialysiert werden<sup>93</sup>. Bei der täglichen Dialyse von Erwachsenen ist berichtet worden, dass sie mit einer Reduktion der Anzahl und Schweregrad von Dialyse-bedingten Symptomen assoziiert ist, genauso wie mit der Reduktion der Erholungszeit von der Dialyse<sup>92</sup>. Mittel, die die Lebensqualität messen wie der Kidney Disease Quality of Life, der Sickness Impact Profile, der Beck Depression Index, der RAND-36 und die SF-36 Methode haben alle über eine höhere allgemeine Lebensqualität bei Patienten mit täglicher Dialyse berichtet<sup>69 70 94</sup>. Nützlichkeitscores schätzen die Präferenz eines Patienten für seinen derzeitigen Gesundheitsstatus ab und bewerten auf einer Skala zwischen 0 (eine Lebensqualität vergleichbar mit dem Tod) und 1 (die best mögliche Lebensqualität)<sup>95</sup>. Patienten, die eine konventionelle Hämodialyse bekommen geben üblicherweise Utility Scores von ungefähr 0,5 an, welche geringer sind als Scores von Patienten, die an Blindheit oder Paraplegie (Querschnittslähmung) leiden. Der Mittelwert des Utility Scores von Patienten, die tägliche Heimdialyse bekommen, beträgt ungefähr 0,7, ähnlich den historisch berichteten Werten von Patienten mit Nierentransplantation<sup>60 95</sup>.

## Diskussion

Die Hospitalisierungsrate unter täglicher HD ist sehr niedrig und die Überlebensrate betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren, 79 % nach 3 Jahren und 56 % nach 10 Jahren; die 2 Jahres-Überlebensrate der AV-Fistel waren 92 %. Das technische Überleben betrug 77 % und war bei der Durchführung als Heimdialyse deutlich höher als bei der Zentrumsdialyse<sup>90</sup>.

### 4.1.6 Wachstum

Der Effekt auf das Wachstum, der sich bei der Berlin-NHD nicht nachweisen ließ, ist sicherlich mit einem hohen medianen Alter und pubertären Entwicklungsstand der Patienten zu erklären.

IGF-1 zeigte eine Zunahme, was möglicherweise eher durch den verbesserten Ernährungszustand als durch eine vermehrte Ausschüttung von rhGh verursacht wurde.

Fischbach et al. zeigten, dass sich unter täglicher Hämodiafiltration bei Kindern und Jugendlichen nicht nur kardiovaskuläre Parameter, sondern auch das Wachstum der Patienten besserten<sup>96</sup>: 2006 wurden dazu 5 Patienten im Alter zwischen 3 und 14 Jahren (Median: 8,58 Jahre) untersucht, von denen zu Beginn der IHD 4 präpubertär waren. Sie unterteilten in 3 Vergleichsperioden: StandardHD ohne rhGh (Median 20.2 Monate, Spannweite 4 - 39 Monate), StandardHD mit rhGh (Median 11,5 Monate, Spannweite 11 - 12 Monate) und IHD ohne rhGh (Median 18,6 Monaten, Spannweite 4 - 41 Monate). Die Nachteile der täglichen Kurzzeitdialyse sind jedoch die Gefährdung der schulischen Rehabilitation, sowie die Einschränkung der Freizeit.

### 4.1.7 Ernährung

Unsere Studie konnte ein Ansteigen der Proteinaufnahme sowie der Gesamtenergie zeigen und eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit. Diätetische und Flüssigkeitsrestriktionen konnten für alle Patienten aufgehoben werden. Kalium- und Phosphataufnahme nahm zu.

Bei den meisten Erwachsenen Patienten, die zur täglichen Hämodialyse wechselten, verbesserte sich der Appetit. Berichte über die kurz- und langfristigen Auswirkungen der täglichen Hämodialyse auf Serumalbumin und Gewicht sind variabel, mit Verbesserungen in den meisten, aber nicht allen Studien<sup>65 97</sup>. Hohe Basis-Komorbiditäten scheinen den Ernährungsvorteil der

## Diskussion

täglichen Hämodialyse abzuschwächen und das scheint die Unterschiede des Serumalbumins zwischen den Patienten mit kurzer und nächtlicher täglicher Hämodialyse zu erklären<sup>98</sup>.

Bei der kurzen täglichen HD konnte ein deutlich verbesserter Ernährungszustand mit einer um 24 % gesteigerten Eiweißzufuhr sowie einer um 13 % gesteigerten Kalorienzufuhr gezeigt werden<sup>89 90 97</sup>. Das Trockengewicht stieg um bis zu 7 kg. Ein Anstieg von Albumin, Präalbumin, Transferrin und Cholesterin bekundete ebenfalls den verbesserten Ernährungszustand. Durch die Reduzierung von Toxinspitzenwerten, verbesserte Kreislaufstabilität bzw. Verträglichkeit der Dialysebehandlung, fehlende Überwässerung und geringere diätische Einschränkungen sind Ursachen für einen besseren Appetit. Sogar anurische Patienten haben durch eine bessere Phosphatelimination sowie verringerte Einschränkung der Phosphatzufuhr keine Kaliumprobleme. Ein verbesserter Phosphatstoffwechsel führt zu einer verminderten Einnahme von Phosphatbindern auf Calciumbasis, jedoch nicht zu einem Absetzen.

Bei der täglich nächtlichen Heimdialyse musste – ähnlich wie in unserer Studie – die Calciumkonzentration im Dialysat auf 1,75 mmol/L angehoben werden, um bei abgesetzten Phosphatbindern eine negative Calciumbilanz zu verhindern. Der positive Ernährungszustand der Patienten war vergleichbar mit dem unter täglicher kurzer HD. Es kam zu einem Anstieg essentieller und nicht essentieller Aminosäuren im Serum, obwohl ein Aminosäureverlust von 10-15 g/d vorlag. Die tägliche Eiweißzufuhr stieg signifikant an und die Patienten befanden sich in einem anabolen Zustand mit Gewichtszunahmen bis zu 7 kg<sup>50</sup>.

Alle Patienten waren frei von Phosphatbindern und mussten sich phosphatreich ernähren oder benötigten sogar einen Phosphatzusatz im Dialysat und haben damit keine diätetischen Einschränkungen. Im Ergebnis hatten die Kinder uneingeschränkte Diäten und Flüssigkeitserlaubnis, was auch wir beobachten konnten. Dialyseverluste von Calcium, Phosphat und Carnitin wurden durch Supplementierung ausgeglichen.

### **4.2 Limitationen der Studie**

Die Grenze der Aussagekraft dieser Studie ist sicher die geringe Fallzahl von 15 Patienten. Vergleichbare Studien mit Kindern und Jugendlichen unter intensivierter HD weisen ebenfalls eine geringe bzw. geringere Fallzahl auf. So berichteten Geary et al. über nur 4 Patienten mit einem medianen Alter von 14,25 Jahren, welche über eine Dauer von 6-20 Monaten täglich nächtlich zu Hause dialysiert wurden<sup>99</sup>. Fischbach et al. untersuchten 15 Kinder mit einem medianen Alter von 8,25 Jahren, welche über 20,5 Monate täglich für 2-3 h im Zentrum der

## Diskussion

Hämodiafiltration zugeführt wurden <sup>100</sup>. Die Compliance der Patienten war bei allen Programmen gut, da die Patienten alle subjektiv große Verbesserungen beispielsweise der Leistungsfähigkeit verspürten.

### 4.3 Schlussfolgerungen

Das einzig existierende Zentrumsprogramm mit langer Nachtdialyse von Kindern wurde 2005 in Berlin etabliert.

Die Vorteile intensivierter Verfahren sind: eine erhöhte Clearance von kleinen und mittelgroßen Molekülen ( $\beta$ -2-MG wird doppelt so viel durch NHD eliminiert), Erzielen eines besseren Kt/V, verbesserte Anämiekontrolle und signifikante Reduktion der Erythropoietindosierung (um ca. 45 %), verbesserte Phosphatkontrolle, Entfall der diätetischen Restriktionen für Phosphat, Protein und Kalium, Verbesserung der kardialen Funktion, Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie, Verbesserung der hämodynamischen Stabilität, verbesserte endotheliale Funktion, Rückgang extraossärer Kalzifikationen, verbesserte Blutdruckkontrolle, Verringerung der intradialytischen Symptome, verkürzte Erholungsphasen nach der Dialysebehandlung, verminderte Homozysteinspiegel, normalisiertes Aminosäurenprofil, erhöhte HDL-Cholesterol Spiegel, Korrektur der urämie-bedingten Schlafapnoe, verbesserte Lebensqualität, verbesserter Appetit, Abnahme der Müdigkeit sowie vermehrte freie Zeit während des Tages.

Es wäre wünschenswert, dass pädiatrische Patienten mit intensivierten Programmen in einem internationalen Register aufgeführt werden, so wie es erfolgreich für Erwachsene getan wurde <sup>101</sup>. Dort sind Patienten aus drei verschiedenen Programmen eingeschrieben: nächtliche Heimdialyse, kurze tägliche Heimdialyse und kurze tägliche Zentrumsdialyse. Die Daten dieses Registers werden von großer Bedeutung sein, um die Vorteile und Nachteile der einzelnen Regime zu untersuchen und die angemessene Form für den einzelnen Patienten zu finden.

Weitere Studien aller Aspekte der intensivierten Hämodialyse sind notwendig, um unser Verständnis für die Methoden und auch die Daten, die für ihre angemessene Rückzahlung nötig sind, zu liefern. Leider sind prospektive Studien mit einer größeren Anzahl von pädiatrischen Patienten schwierig durchzuführen, da man sie einerseits kaum bzw. nicht randomisieren und cross-over untersuchen kann. Inzidenz und Prävalenz von Kindern und Jugendlichen unter HD ist verglichen mit der von Erwachsenen viel geringer. Angesichts der immer noch steigenden Engpässe für Spenderorgane sind intensivierte Regime, die die Nebeneffekte des TNV reduzieren jedoch zwingend. Die noch limitierten Daten von pädiatrischen Zentren zeigen,



## Diskussion

genauso wie unsere eigenen Erfahrungen, dass die intensivierete nächtliche Hämodialyse eine innovative, effektive und sichere Form der Nierenersatztherapie ist. Sie führt zu Verbesserungen Urämie-assoziiertes Parameter und besonders auch der bisher nicht gekannten sozialen Rehabilitation.

## **5 Zusammenfassung**

Während der letzten Jahre hat die Bedeutung intensivierter Dialyseprogramme zugenommen. Die intermittierende NHD stellt ein innovatives Verfahren im Bereich der Nierenersatztherapie dar, weil sie nicht nur die Urämie-assoziierten Symptome wie Anämie und Hypertonie signifikant verbessert, sondern den Patienten auch die Fähigkeit über den Tagesablauf zu verfügen, bietet. Somit stellt die NHD ein ideales Verfahren für terminal niereninsuffiziente jugendliche Patienten dar, die in die Schule gehen oder eine Ausbildung absolvieren. Ziel der vorliegenden Studie ist es, in einem Zeitraum von 4 Jahren die Vor- und Nachteile der NHD bei Jugendlichen zu evaluieren.

Für diese kontrollierte prospektive klinische Studie werden ständig 6 Kinder im Alter zwischen 12 und 17 Jahren gleichzeitig intermittierend nächtlich hämodialysiert. Die NHD ist in das seit 25 Jahren bestehende HD-Programm der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité Berlin integriert. Die Dialysedosis beträgt 3 mal 8 Stunden pro Woche um auch zu garantieren, dass die soziale und familiäre Integration gewährleistet bleibt. Die Überwachung der Kinder erfolgt stets durch einen Kinderdialysearzt und zwei Kinderdialyseschwestern. Alle biochemischen und audiologischen Parameter werden kontrolliert um die Effizienz der NHD zu beschreiben.

Die Form der intermittierenden nächtlichen Dialyse liefert substanzielle Hinweise wie verbesserte Blutdruckkontrolle für kardiovaskuläre und verbesserte psychologische Parameter als Zeichen der Lebensqualitätsverbesserungen, jedoch finanzielle Nachteile.

Durch den anhaltenden Engpass von Spenderorganen für Nierentransplantationen, die zunehmende Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz und die schädlichen Effekte der lang dauernden TNV, wie Wachstumsretardierung und soziale Rehabilitation, ist die NHD eine wichtige Option sowohl für Erwachsene als auch für Kinder. Mit der Berlin-NHD ist eine für Jugendliche moderne Form der HD etabliert worden, die nicht nur eine verbesserte Urämiekontrolle ermöglicht, sondern auch dauerhaft regelmäßige Schulbesuche bzw. eine Ausbildung gewährleistet.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1317-23.
2. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34(1):125-34.
3. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1277-85.
4. Eckardt KU. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol* 2000;53(1 Suppl):S2-8.
5. Silver J, Kilav R, Sela-Brown A, Naveh-Many T. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 2000;14(7):626-8.
6. Mendes V, Jorgetti V, Nemeth J, Lavergne A, Lecharpentier Y, Dubost C, et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients: a clinico-pathological study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983;20:731-8.
7. Drueke TB. Parathyroid gland hyperplasia in uremia. *Kidney Int* 2001;59(3):1182-3.
8. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992;19(5):453-9.
9. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Lenfant V, Conte JJ, Chamontin B. Influence of nycthemeral blood pressure pattern in treated hypertensive patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1997;51(6):1863-6.
10. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981;19(8):787-805.
11. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31(3):247-63.
12. Meyer KB, Espindle DM, DeGiacomo JM, Jenuleson CS, Kurtin PS, Davies AR. Monitoring dialysis patients' health status. *Am J Kidney Dis* 1994;24(2):267-79.
13. Mingardi G. Quality of life and end stage renal disease therapeutic programs. DIA-QOL Group. Dialysis quality of life. *Int J Artif Organs* 1998;21(11):741-7.
14. Perneger TV, Leski M, Chopard-Stoermann C, Martin PY. Assessment of health status in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2003;16(2):252-9.
15. Korevaar JC, Merkus MP, Jansen MA, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Validation of the KDQOL-SF: a dialysis-targeted health measure. *Qual Life Res* 2002;11(5):437-47.
16. Watnick S, Wang PL, Demadura T, Ganzini L. Validation of 2 depression screening tools in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):919-24.

## Literaturverzeichnis

17. Sacks CR, Peterson RA, Kimmel PL. Perception of illness and depression in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990;15(1):31-9.
18. Fujisawa M, Ichikawa Y, Yoshiya K, Isotani S, Higuchi A, Nagano S, et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Urology* 2000;56(2):201-6.
19. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med* 2000;343(13):923-30.
20. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 2000;57(4):688-703.
21. Wiesholzer M, Harm F, Schuster K, Putz D, Neuhauser C, Fiedler F, et al. Initial body mass indexes have contrary effects on change in body weight and mortality of patients on maintenance hemodialysis treatment. *J Ren Nutr* 2003;13(3):174-85.
22. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341(15):1097-105.
23. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. 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* 2001;16(12):2386-94.
24. Rayner HC, Stroud DB, Salamon KM, Strauss BJ, Thomson NM, Atkins RC, et al. Anthropometry underestimates body protein depletion in haemodialysis patients. *Nephron* 1991;59(1):33-40.
25. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15(5):458-82.
26. Mitch WE, Medina R, Griebler S, May RC, England BK, Price SR, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994;93(5):2127-33.
27. Oosterlee A, Rahmel, A., van Zwet, W. Eurotransplant International Foundation: Annual Report 2006, 2007.
28. Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):116-25.
29. Held PJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1990;15(5):451-7.

30. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997;30(3 Suppl 2):S15-66.
31. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002;61(2):621-9.
32. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2010-9.
33. Pierratos A. New approaches to hemodialysis. *Annu Rev Med* 2004;55:179-89.
34. Geary DF, Piva E, Gajaria M, Tyrrel J, Picone G, Harvey E. Development of a nocturnal home hemodialysis (NHHD) program for children. *Semin Dial* 2004;17(2):115-7.
35. Alloatti S, Molino A, Manes M, Bonfant G, Pellu V. Long nocturnal dialysis. *Blood Purif* 2002;20(6):525-30.
36. Mudge B, Helferty M, Wallace L, Ouwendyk M. Nocturnal hemodialysis (NHD) adapted to the in-centre setting--a pilot study. *J Cannt* 1998;8(1):30-1.
37. Blagg CR, Ing TS, Berry D, Kjellstrand CM. The history and rationale of daily and nightly hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2004;145:1-9.
38. Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int* 2005;67(4):1500-8.
39. McPhatter LL, Lockridge RS, Jr., Albert J, Anderson H, Craft V, Jennings FM, et al. Nightly home hemodialysis: improvement in nutrition and quality of life. *Adv Ren Replace Ther* 1999;6(4):358-65.
40. Schwartz DI, Pierratos A, Richardson RM, Fenton SS, Chan CT. Impact of nocturnal home hemodialysis on anemia management in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005;63(3):202-8.
41. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, et al. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(5):859-68.
42. Heidenheim AP, Leitch R, Kortas C, Lindsay RM. Patient monitoring in the London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1 Suppl):61-5.
43. Ouwendyk M, Pierratos A, Francoeur R, Wallace L, Sit W, Vas S. Slow nocturnal home hemodialysis (SNHHD)--one year later. *J Cannt* 1996;6(2):26-8.
44. McCormick BB, Chan CT. Improved blood pressure control with nocturnal hemodialysis: review of clinical observations and physiologic mechanisms. *Curr Hypertens Rep* 2004;6(2):140-4.

## Literaturverzeichnis

45. O'Sullivan DA, McCarthy JT, Kumar R, Williams AW. Improved biochemical variables, nutrient intake, and hormonal factors in slow nocturnal hemodialysis: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1998;73(11):1035-45.
46. Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Plasma amino acid profile on nocturnal hemodialysis. *Blood Purif* 2000;18(2):97-102.
47. Bugeja AL, Chan CT. Improvement in lipid profile by nocturnal hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Asaio J* 2004;50(4):328-31.
48. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001;344(2):102-7.
49. McPhatter LL, Lockridge RS, Jr. Nutritional advantages of nightly home hemodialysis. *Nephrol News Issues* 2002;16(3):31, 34-6.
50. Pierratos A. Nocturnal hemodialysis: dialysis for the new millennium. *Cmaj* 1999;161(9):1137.
51. Fischbach M, Terzic J, Laugel V, Dheu C, Menouer S, Helms P, et al. Daily on-line haemodiafiltration: a pilot trial in children. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2360-7.
52. Muller D, Zimmering M, Chan CT, McFarlane PA, Pierratos A, Querfeld U. Intensified hemodialysis regimens: neglected treatment options for children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008.
53. Frei U S-HH. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006-2007. QuaSi-Niere Jahresbericht 2006/2007, 2008.
54. Schaefer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, Mehls O. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. The Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):136-45.
55. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie e.V. uMdaFPNudDDnÄ. Dialysestandard 2002. *Nieren- und Hochdruckkrankh* 2002;31:1-29.
56. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966;275(20):1089-92.
57. Baker LD, Jr., Johnson JM, Goldfarb D. Expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) subcutaneous arteriovenous conduit: an improved vascular access for chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976;22:382-7.
58. Hodges TC, Fillinger MF, Zwolak RM, Walsh DB, Bech F, Cronenwett JL. Longitudinal comparison of dialysis access methods: risk factors for failure. *J Vasc Surg* 1997;26(6):1009-19.
59. Mahadevan K, Pellicano R, Reid A, Kerr P, Polkinghorne K, Agar J. Comparison of biochemical, haematological and volume parameters in two treatment schedules of nocturnal home haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2006;11(5):413-8.

## Literaturverzeichnis

60. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1 Suppl):36-41.
61. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, Leitch R, Clement L, Heidenheim AP, et al. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1 Suppl):24-9.
62. Lindsay RM, Leitch R, Heidenheim AP, Kortas C. The London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study--study design, morbidity, and mortality results. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1 Suppl):5-12.
63. Nesrallah G, Suri R, Moist L, Kortas C, Lindsay RM. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1 Suppl):13-7.
64. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 2003;64(1):305-13.
65. Halpern SD, Berns JS, Israni AK. Willingness of patients to switch from conventional to daily hemodialysis: looking before we leap. *Am J Med* 2004;116(9):606-12.
66. Perl J, Lok CE, Chan CT. Central venous catheter outcomes in nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70(7):1348-54.
67. Piccoli GB, Bermond F, Mezza E, Burdese M, Fop F, Mangiarotti G, et al. Vascular access survival and morbidity on daily dialysis: a comparative analysis of home and limited care haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(8):2084-94.
68. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):403-10.
69. Ting GO, Kjellstrand C, Freitas T, Carrie BJ, Zarghamee S. Long-term study of high-comorbidity ESRD patients converted from conventional to short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):1020-35.
70. Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF. Daily home haemodialysis in The Netherlands: effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(11):2853-60.
71. Rao M, Muirhead N, Klarenbach S, Moist L, Lindsay RM. Management of anemia with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1 Suppl):18-23.
72. Nesrallah GE, Suri RS, Zoller R, Garg AX, Moist LM, Lindsay RM. The International Quotidian Dialysis Registry: annual report 2006. *Hemodial Int* 2006;10(3):219-24.
73. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R, Heidenheim AP, Clement L, Nesrallah G, et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(9):2322-8.
74. Chan C. Re: Nocturnal home dialysis and salt restriction. *Semin Dial* 2004;17:321-322.

## Literaturverzeichnis

75. Nessim SJ, Jassal SV, Fung SV, Chan CT. Conversion from conventional to nocturnal hemodialysis improves vitamin D levels. *Kidney Int* 2007;71(11):1172-6.
76. Ayus JC, Achinger SG, Mizani MR, Chertow GM, Furmaga W, Lee S, et al. Phosphorus balance and mineral metabolism with 3 h daily hemodialysis. *Kidney Int* 2007;71(4):336-42.
77. Galland R, Traeger J. Short daily hemodialysis and nutritional status in patients with chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17(2):104-8.
78. Kim SJ, Goldstein M, Szabo T, Pierratos A. Resolution of massive uremic tumoral calcinosis with daily nocturnal home hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):E12.
79. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G, Pasticci F, Ciao G, Cicconi B, et al. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(11):2332-8.
80. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, Pierratos A, Miller JA, Floras JS. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 2003;42(5):925-31.
81. Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2002;61(6):2235-9.
82. Chan C, Floras JS, Miller JA, Pierratos A. Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1518-21.
83. McCormick BB, Pierratos A, Fenton S, Jain V, Zaltzman J, Chan CT. Review of clinical outcomes in nocturnal haemodialysis patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(3):714-9.
84. Yuen D, Pierratos A, Richardson RM, Chan CT. The natural history of coronary calcification progression in a cohort of nocturnal haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(5):1407-12.
85. Canaud B. Effect of online hemodiafiltration on morbidity and mortality of chronic kidney disease patients. *Contrib Nephrol* 2007;158:216-24.
86. de Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, Koenig J, Menne J, Haller H, et al. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int* 2004;66(2):641-6.
87. Chan CT, Li SH, Verma S. Nocturnal hemodialysis is associated with restoration of impaired endothelial progenitor cell biology in end-stage renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(4):F679-84.
88. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nisell J, Divino Filho JC, Leypoldt JK, et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(2):369-75.
89. Pierratos A. Daily hemodialysis: why the renewed interest? *Am J Kidney Dis* 1998;32(6 Suppl 4):S76-82.



## Literaturverzeichnis

90. Woods JD, Port FK, Orzol S, Buoncristiani U, Young E, Wolfe RA, et al. Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int* 1999;55(6):2467-76.
91. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(2):371-6.
92. Lindsay RM, Heidenheim PA, Nesrallah G, Garg AX, Suri R. Minutes to recovery after a hemodialysis session: a simple health-related quality of life question that is reliable, valid, and sensitive to change. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):952-9.
93. Cameron JJ, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):629-37.
94. Reynolds JT, Homel P, Cantey L, Evans E, Harding P, Gotch F, et al. A one-year trial of in-center daily hemodialysis with an emphasis on quality of life. *Blood Purif* 2004;22(3):320-8.
95. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, Redelmeier DA. The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int* 2003;64(3):1004-11.
96. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Soskin S, Helmstetter A, et al. Intensified and daily hemodialysis in children might improve statural growth. *Pediatr Nephrol* 2006;21(11):1746-52.
97. Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60(4):1555-60.
98. Agar JW, Pierratos A. Changes in hemoglobin and albumin concentration during nocturnal home hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11(3):303-8.
99. Geary DF, Piva E, Tyrrell J, Gajaria MJ, Picone G, Keating LE, et al. Home nocturnal hemodialysis in children. *J Pediatr* 2005;147(3):383-7.
100. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Seuge L, Zalosczyk A. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*;25(3):867-73.
101. Nesrallah GE, Suri RS, Carter ST, Moist LM, Garg AX, Awaraji C, et al. The International Quotidian Dialysis Registry: annual report 2007. *Hemodial Int* 2007;11(3):271-7.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese des renalen Hyperparathyreoidismus.....	4
Abbildung 2: Pathophysiologie von Hypertonie bei Dialysepatienten.....	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Hämodialyse.....	11
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Dialysators.....	12
Abbildung 5: Nierentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen 1996–2006 <sup>53</sup> .....	18
Abbildung 6: Diagnoseverteilung Kinder und Jugendliche in Nierenersatztherapie 2006 <sup>53</sup> ..	19
Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Cimino-Shunts.....	27
Abbildung 8: Doppellumen-Vorhof-Silikonkatheter (www.akut-dialyse.de).....	28
Abbildung 9: Calciumphosphatprodukt während und vor der NHD mit Median.....	37
Abbildung 10: Phosphat während und vor der NHD mit Median.....	38
Abbildung 11: Systolischer Blutdruck während und vor der NHD mit Median.....	39
Abbildung 12: Diastolischer Blutdruck während und vor der NHD mit Median.....	40
Abbildung 13: Mittlerer arterieller Druck während und vor der NHD mit Median.....	40
Abbildung 14: Allgemeines Befinden zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.....	42
Abbildung 15: Erschöpfungsneigung zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.....	42
Abbildung 16: Magenbeschwerden zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.....	43
Abbildung 17: Gliederschmerzen zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.....	43
Abbildung 18: Herzbeschwerden zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.....	44
Abbildung 19: Beschwerdedruck zu Beginn und 4, 12, 24 Monate unter NHD.....	44
Abbildung 20: Körperliche Funktionsfähigkeit zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD. .....	45
Abbildung 21: Körperliche Rollenfunktion zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.	45
Abbildung 22: Vitalität zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.....	46
Abbildung 23: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.....	46
Abbildung 24: Soziale Funktionsfähigkeit zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.	47
Abbildung 25: Emotionale Rollenfunktion zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.	47
Abbildung 26: Psychisches Wohlbefinden zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD.	48
Abbildung 27: Körperliche Schmerzen zu Beginn und 4, 12, 24, 36 Monate unter NHD. ....	48
Abbildung 28: Reduktion spezifischer Beschwerden nach 4 Monaten unter NHD.....	49
Abbildung 29: Reduktion spezifischer Probleme nach 4 Monaten unter NHD.....	49

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 30: Albumin während und vor der NHD mit Median.....	51
Abbildung 31: Gesamtprotein während und vor der NHD mit Median.....	51
Abbildung 32: Insulineinheiten unter NHD (Patientin 1).....	54

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CKD-Stadien nach KDOQI.....	2
Tabelle 2: Extraossäre Komplikationen des Hyperparathyreoidismus bezogen auf verschiedene Organsysteme .....	4
Tabelle 3: Vor- und Nachteile der PD im Vergleich zur HD.....	10
Tabelle 4: Vorteile der NHD .....	15
Tabelle 5: Vergleich verschiedener Hämodialyseprogramme .....	16
Tabelle 6: Übersicht Kinder und Jugendliche in chronischer Nierenersatztherapie 2006 (QuasiNiere <sup>53</sup> ).....	17
Tabelle 7: Patienten des NHD Programms .....	23
Tabelle 8: Parameter und Merkmale historischer Kontrollen .....	24
Tabelle 9: Untersuchte Parameter der Studie und ihre zeitliche Erhebung.....	30
Tabelle 10: Parameter der Dialyseeffektivität von Patienten vor und unter NHD und von historischen Kontrollen.....	35
Tabelle 11: Verbrauch von Erythropoietin pro 6 Monate .....	35
Tabelle 12: Parameter des Eisenstoffwechsels von Patienten vor und unter NHD und von historischen Kontrollen.....	36
Tabelle 13: Phosphatbinder pro Patient unter HD und NHD.....	36
Tabelle 14: Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels von Patienten vor und unter NHD und von historischen Kontrollen.....	38
Tabelle 15: Verschreibung von Antihypertensiva pro Patient vor und während der NHD .....	39
Tabelle 16: Kreislaufparameter von Patienten vor und unter NHD/NHDF und von historischen Kontrollen .....	41
Tabelle 17: Fehltag in der Schule/Arbeit pro 6 Monate .....	45
Tabelle 18: Parameter des Wachstums vor und unter NHD und im Vergleich zu historischen Kontrollen .....	50
Tabelle 19: Diätetische Beschränkungen und Präskription von Kaliumbindern unter HD und unter NHD .....	50
Tabelle 20: Ernährung von Patienten vor NHD, unter NHD und historischen Kontrollen .....	52
Tabelle 21: Schlaf, intradialytische Probleme und Immunschwäche von Patienten vor NHD, unter NHD und historischen Kontrollen.....	53
Tabelle 22: Leber- und Schilddrüsenparameter vor und unter NHD und im Vergleich zu historischen Kontrollen.....	53

## Danksagung

### **Danksagung**

Meinem Betreuer, PD Dr. Müller, bin ich zu großem Dank verpflichtet - für die Überlassung des Themas und die vielen anregenden Diskussionen und Hinweise, die mich zum weiteren selbstständigen Arbeiten animierten.

Herrn Professor Querfeld danke ich dafür, dass er die Voraussetzungen für diese Arbeit an seiner Klinik schuf.

Ein großer Dank gilt Frau Schley für die Überlassung der Ernährungsprotokolle sowie Frau Hirte für die Auswertung der Fragebogen zur Lebensqualität, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Bei den Dialyseschwestern (besonders Schwester Christina) bedanke ich mich für die Erstellung der Dialyseprotokolle und die Suche nach längst verschollenen Akten.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Frau Gericke für Rat und Hilfe bei statistischen Fragen.

Mein Freund Matthias und meine Schwester Tina nahmen so oft Rücksicht auf mich und meine Promotion und waren für mich da, wenn es mal nicht so gut lief – vielen Dank dafür!

Meiner Mutter danke ich für das Vertrauen und die Geduld, welche sie mir entgegenbrachte und für die große Unterstützung und Hilfe, die sie mir während des Studiums und des Schreibens der Promotion gab.

Eidesstattliche Erklärung

**Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Anne Hoppe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: “Nächtliche Hämodialyse bei Kindern und Jugendlichen” selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

**Anhang**

**Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)**

Bitte beantworte jede Frage, indem du die Zahl ankreuzt, die am besten auf dich zutrifft.

**1. Wie würdest du deinen Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?**

Ausgezeichnet	1
Sehr gut	2
Gut	3
Weniger gut	4
Schlecht	5

**2. Im Vergleich zu vor 3 Monaten, wie würdest du deinen derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?**

Derzeit viel besser	1
Derzeit etwas besser	2
Etwa so wie vor 3 Monaten	3
Derzeit etwas schlechter	4
Derzeit viel schlechter	5

**3. Bist du durch deinen derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt ? Wenn ja, wie stark ?**

	Ja, stark	Ja, etwas	Nein, überhaupt nicht
anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwer heben, Fußball spielen	1	2	3
mittelschwere Tätigkeiten, z.B. sauber machen, Bowling	1	2	3
Schul/Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3

## Anhang

mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
sich beugen, knien, bücken	1	2	3
mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
mehrere hundert Meter weit zu Fuß gehen (Wandertag, Einkaufsbummel)	1	2	3
kurze Strecken zu Fuß gehen	1	2	3
sich baden oder anziehen	1	2	3

### **4. Hattest du in den vergangenen 4 Wochen aufgrund deiner körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten in der Schule oder anderen alltäglichen Tätigkeiten zu Hause?**

	JA	NEIN
Ich konnte nicht so lange wie üblich etwas machen	1	2
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
Ich musste mich besonders anstrengen	1	2

### **5. Hattest du in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten in der Schule oder anderen alltäglichen Tätigkeiten zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?**



## Anhang

	JA	NEIN
Ich konnte nicht so lange etwas machen	1	2
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

### **6. Wie sehr hat deine körperliche oder seelische Gesundheit in den vergangenen 4 Wochen deine Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden und Bekannten beeinträchtigt?**

Überhaupt nicht	1
Ein bisschen	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

### **7. Wie stark waren deine Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?**

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

### **8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause behindert?**

Überhaupt nicht	1
Ein bisschen	2

Anhang

Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

**9. Wie oft warst du in den vergangenen 4 Wochen...**

	Immer Meistens		Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
voller Schwung	1	2	3	4	5	6
sehr nervös	1	2	3	4	5	6
niedergeschlagen	1	2	3	4	5	6
ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
voller Energie?	1	2	3	4	5	6
entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
erschöpft	1	2	3	4	5	6
glücklich	1	2	3	4	5	6
müde	1	2	3	4	5	6

**10. Wie häufig hat deine Gesundheit oder Befinden in den vergangenen 4 Wochen Kontakte zu anderen Menschen (Besuche, Verabredungen) oder andere Aktivitäten beeinträchtigt?**

Immer	1
Meistens	2
Ziemlich oft	3
Manchmal	4

## Anhang

Selten 5  
Nie 6

### 11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf dich zu?

	ganz	weitgehend	Weiß nicht	weitgehend nicht	überhaupt nicht
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

### 12. Wie hast du dich in den vergangenen vier Wochen im Allgemeinen gefühlt?

ganz schlecht	1
meistens schlecht	2
mal gut mal schlecht	3
überwiegend gut	4
sehr gut	5
ausgezeichnet	6

### 13. Wie stark leidest du unter den folgenden Beschwerden?

	Gar nicht	kaum	einigermaßen	erheblich	stark
Schwächegefühl	1	2	3	4	5

## Anhang

Herzklopfen/Herzjagen	1	2	3	4	5
Druck/Völlegefühl im Bauch	1	2	3	4	5
Übermäßiges Schlafbedürfnis	1	2	3	4	5
Gelenk-/Knochenschmerzen	1	2	3	4	5
Schwindelgefühl	1	2	3	4	5
Kreuz/Rückenschmerzen	1	2	3	4	5
Nacken/Schulterschmerzen	1	2	3	4	5
Erbrechen	1	2	3	4	5
Übelkeit	1	2	3	4	5
Kloßgefühl/Enge im Hals	1	2	3	4	5
Aufstoßen	1	2	3	4	5
Sodbrennen	1	2	3	4	5
Kopfschmerzen	1	2	3	4	5
Rasche Erschöpfbarkeit	1	2	3	4	5
Müdigkeit	1	2	3	4	5
Gefühl der Benommenheit	1	2	3	4	5
Schweregefühl in den Beinen		1	2	3	4
5					
Mattigkeit	1	2	3	4	5
Schmerzen in der Brust	1	2	3	4	5
Magenschmerzen	1	2	3	4	5
Anfallsweise Atemnot	1	2	3	4	5
Druckgefühl im Kopf	1	2	3	4	5
Anfallsweise Herzbeschwerden	1	2	3	4	5
Krämpfe	1	2	3	4	5
Schmerzen an der Fistel	1	2	3	4	5

## Anhang

Juckreiz	1	2	3	4	5
Mißempfindungen/ Kribbeln	1	2	3	4	5
Konzentrationsstörungen	1	2	3	4	5
Schlafstörungen	1	2	3	4	5
Tremor (Zittern Hände)	1	2	3	4	5
Appetitlosigkeit	1	2	3	4	5
Durstgefühl	1	2	3	4	5
Gestörtes Geschmacksempfinden	1	2	3	4	5

### 14. Inwieweit stellen die folgenden Punkte ein Problem für dich dar

	Gar nicht	etwas	mittel	stark	sehr stark
Krankheitsbedingte Beschwerden	1	2	3	4	5
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit	1	2	3	4	5
Konzentrationsprobleme	1	2	3	4	5
zu wenig Zeit für Schule/Hausaufgaben	1	2	3	4	5
zu wenig Zeit für Familie/Freunde	1	2	3	4	5
zu wenig Zeit für Hobbys/Aktivitäten	1	2	3	4	5
Zukunftsängste, Sorgen	1	2	3	4	5
Abhängigkeit von der Medizin/Ärzten	1	2	3	4	5
äußeres Erscheinungsbild	1	2	3	4	5
Shunt/Katheterprobleme	1	2	3	4	5
diätische Einschränkungen	1	2	3	4	5
Flüssigkeitseinschränkungen	1	2	3	4	5
Medikamenteneinnahme	1	2	3	4	5

### 15. Wie zufrieden bist du mit der medizinischen Behandlung und Betreuung?

sehr zufrieden	1
eher zufrieden	2
teils/teils	3
eher unzufrieden	4

Anhang

sehr unzufrieden                      5

**16. Wie beurteilst du deine Lebensqualität insgesamt?**

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

miserabel

genau dazwischen

ausgezeichnet

Lebenslauf

**Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.





