



Besonderheiten der medikamentösen Therapie bei PD - Patienten

Christoph C. Haufe
Abt. Nephrologie / 2. Med. Klinik

**Sächsisch-Thüringischer Arbeitskreis Peritonealdialyse
12. Treffen
29. März 2012
Posterstein im Altenburger Land**

Physikalische Grundlagen

- **Hämodialyse**

extrakorporal
Kapillare

Transportmechanismus
*Diffusion, Osmose,
Konvektion*

Wasserentzug
*hydrostatische
Druckdifferenz*

Cimino-Fistel, Prothese,
Katheter

- **Peritonealdialyse**

intrakorporal
Peritoneum

Transportmechanismus
Osmose, Konvektion

Wasserentzug
*osmotischer Gradient
(Glukose, Polyglukose)*

Peritonealdialysekatheter

- Hämodialyse

extrakorporal

Kapillare

Transpiration

Diffusion

Konvektion

Wasserentzug

hydrostatische

Druckdifferenz

Cimino-Fistel, Prothese,
Katheter

- Peritonealdialyse

intrakorporal

osmosis

ion

Wasserentzug

osmotischer Gradient

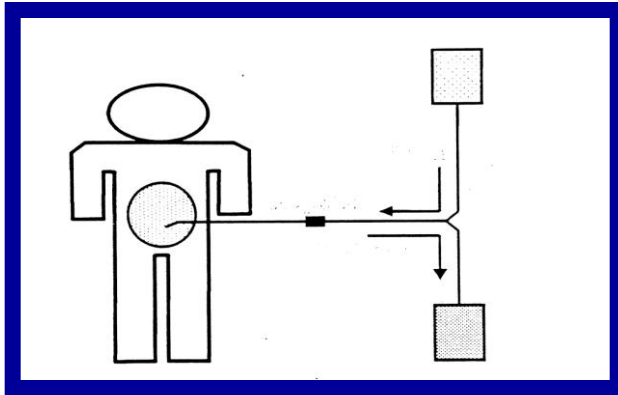
(Glukose, Polyglukose)

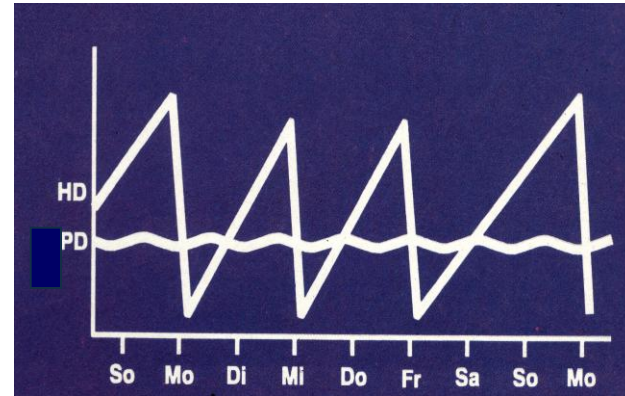
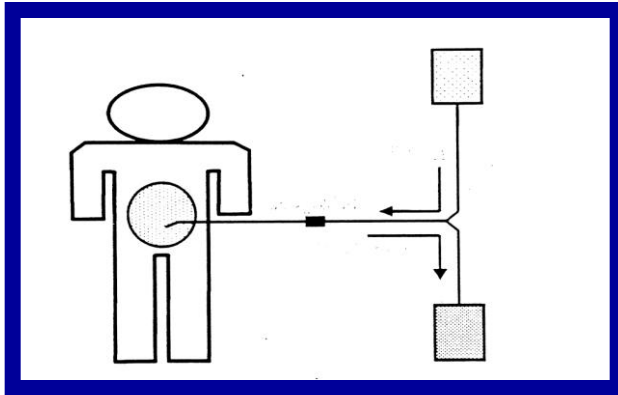
Peritonealdialysekatheter

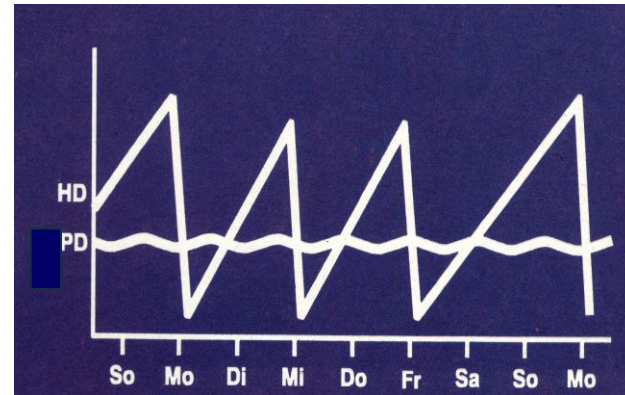
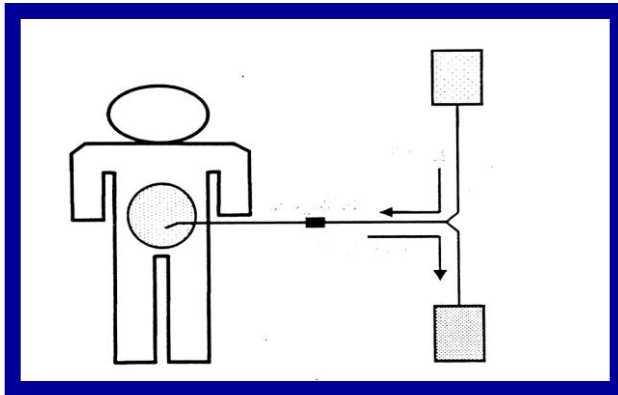
Arzneimittelapplikation

Pharmakokinetik

Arzneimittelimination





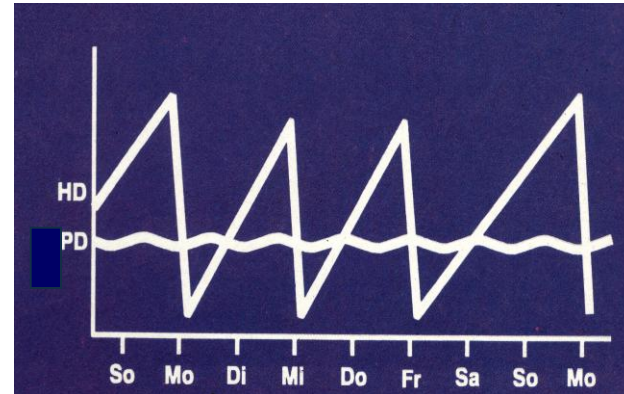
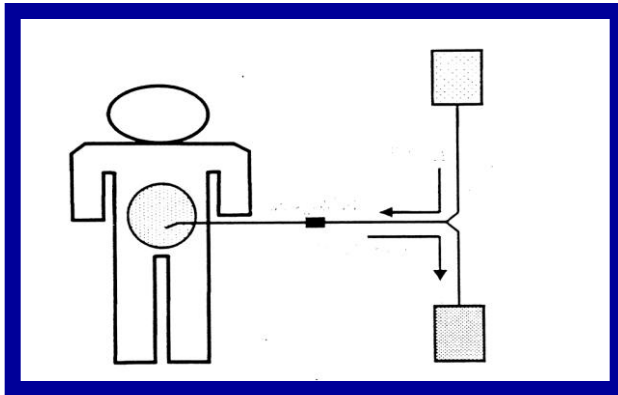


Antihypertensive Therapie

Antidiabetische Therapie

Medikamente für CKD – MBD (Ca / P / PTH)

Behandlung der renalen Anämie

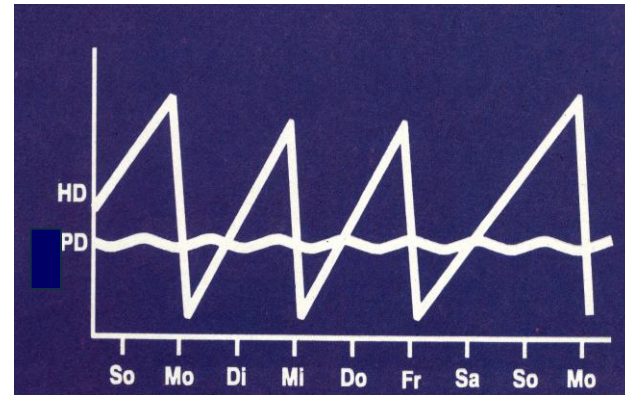
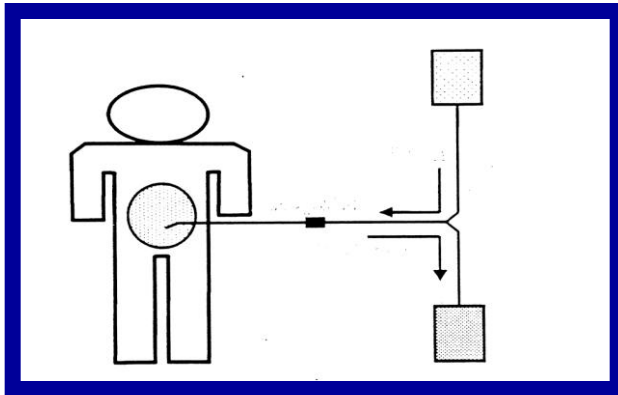


Antihypertensive Therapie

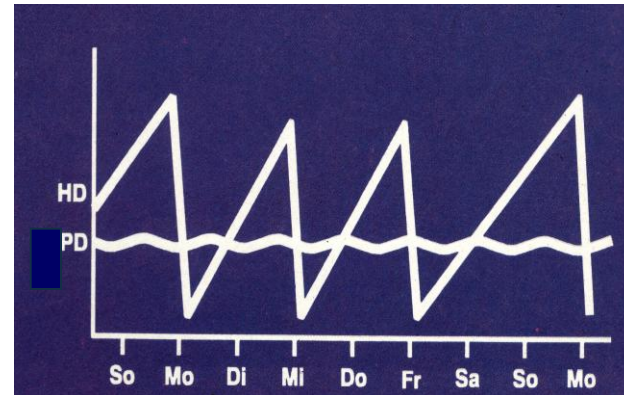
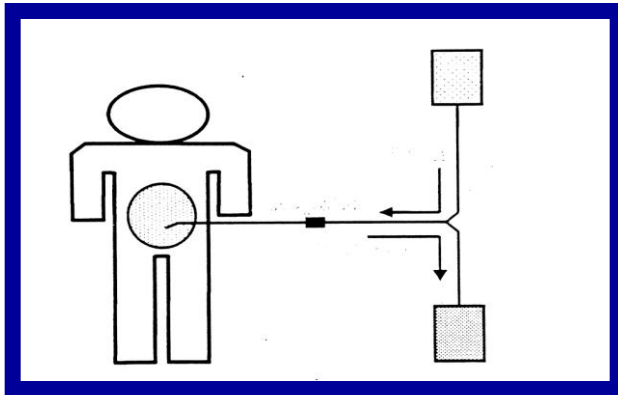
Antidiabetische Therapie

Medikamente für CKD – MBD (Ca / P / PTH)

Behandlung der renalen Anämie

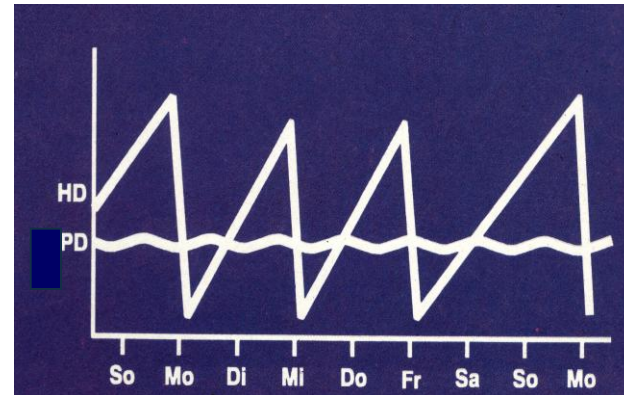
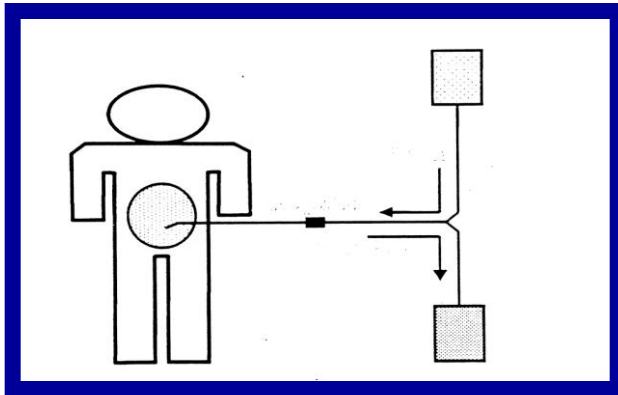


Antihypertensive Therapie



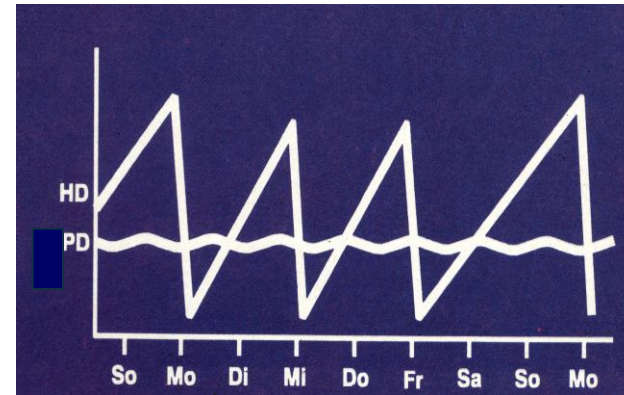
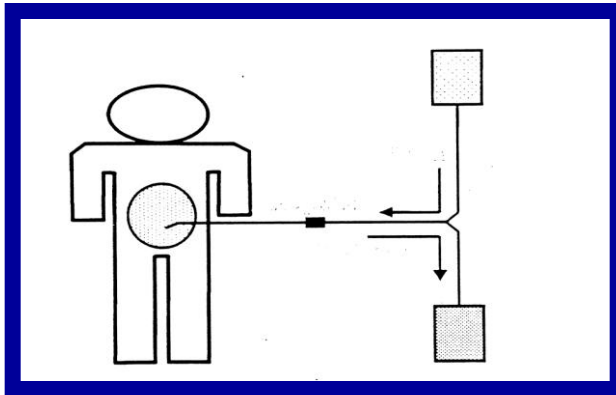
Antihypertensive Therapie

- Blutdruckeinstellung über Volumenmanagement
 - bei vorhandener Restdiurese u.U. problematisch
 - bei fehlender Restdiurese möglich, aber durch das PD-Verfahren begrenzt



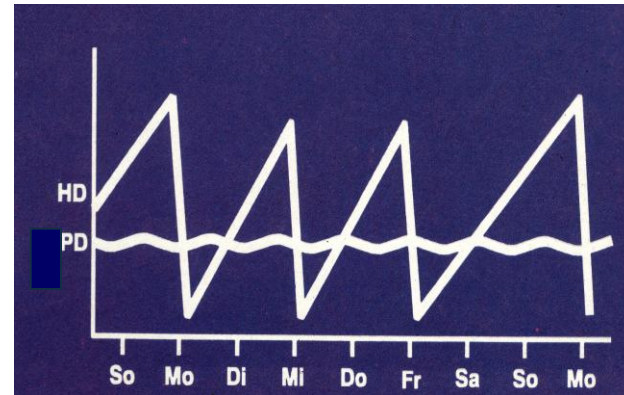
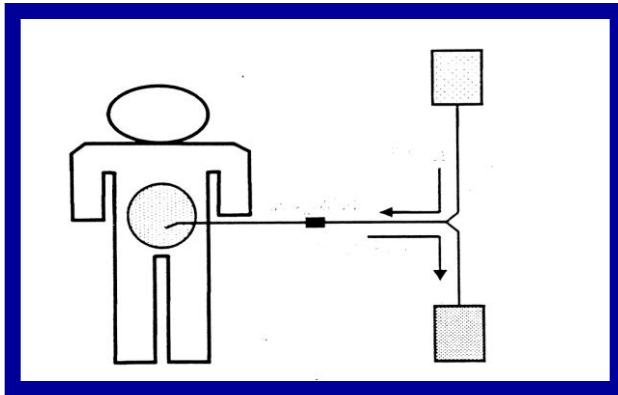
Antihypertensive Therapie

- Blutdruckeinstellung über Volumenmanagement
 - bei vorhandener Restdiurese u.U. problematisch
 - bei fehlender Restdiurese möglich, aber durch das PD-Verfahren begrenzt
- Blutdruckeinstellung mit Antihypertensiva
 - keine Variabilität von Tag zu Tag
 - kein Hypotonierisiko



Antihypertensive Therapie

- Blutdruckeinstellung über Volumenmanagement
 - bei vorhandener Restdiurese u.U. problematisch
 - bei fehlender Restdiurese möglich, aber durch das PD-Verfahren begrenzt
- Kein Risiko durch intradialytische Hypotonien**
- Blutdruckeinstellung mit Antihypertensiva
 - keine Variabilität von Tag zu Tag
 - kein Hypotonierisiko



Antihypertensive Therapie

Antidiabetische Therapie

Medikamente für CKD – MBD (Ca / P / PTH)

Behandlung der renalen Anämie

Renale Osteopathie → CKD-MBD

Mineral-Bone Disorder

Renale Osteopathie → CKD-MBD

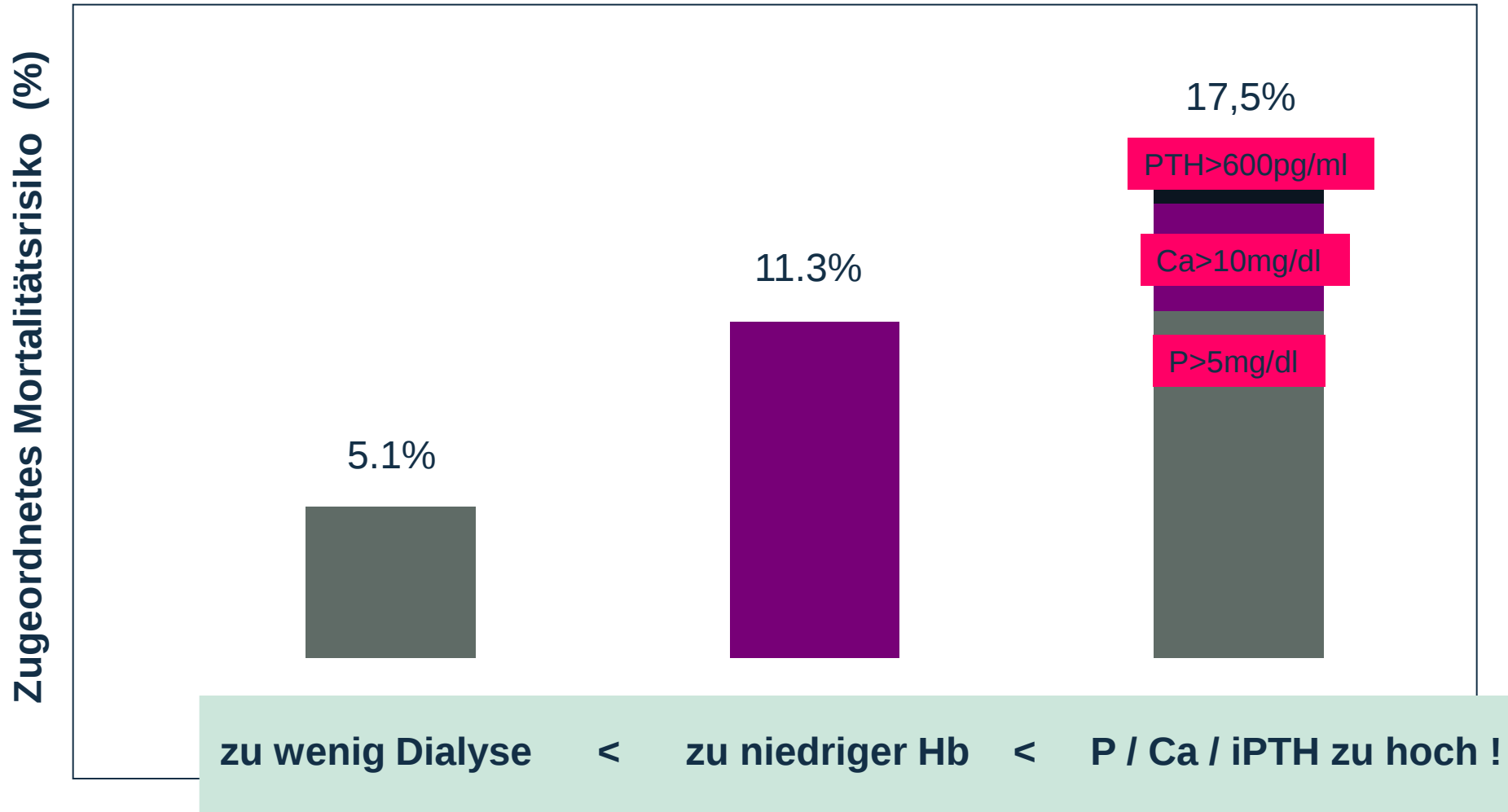
Mineral-Bone Disorder

Definition

Systemische Störung des Mineral- und Knochenmetabolismus aufgrund einer Niereninsuffizienz, die sich in zumindest einem der folgenden Punkte manifestiert:

- Ca, P, PTH oder Vitamin D außerhalb des Zielbereichs
- gestörte(r) Knochenumbau, -mineralisation und -stabilität
- vaskuläre und Weichteil-Kalzifizierung

Mortalitätsrisiko im Vergleich



Block et al. JASN 2004;15:2208–2218

Moe & Chertow. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:697–703

renale Osteopathie (*Frakturrisiko, Schmerzen*)

urämischer Pruritus (*infizierte Hautläsionen*)

renale Anämie

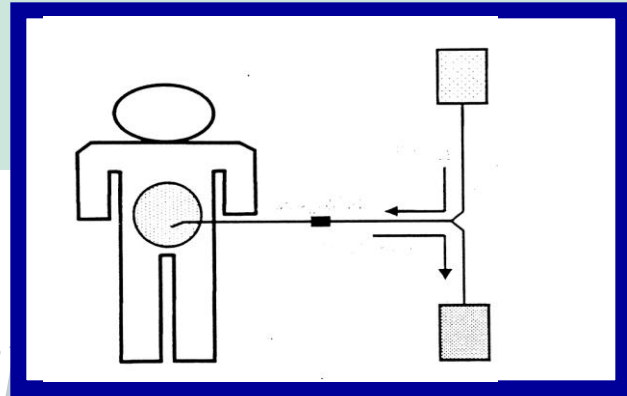
vaskuläre / viscerale Verkalkungen

linksventrikuläre Hypertrophie

(*proliferative Wirkung von PTH*)

Störungen der Immunfunktion

CKD – MBD



renale Osteopathie (*Frakturrisiko*)

urämischer Pruritus (*infizierte Hautläsionen*)

renale Anämie

vaskuläre / viscerale Verkalkungen

linksventrikuläre Hypertrophie
(*proliferative Wirkung von PTH*)

Störungen der Immunfunktion

CKD – MBD Behandlungsoptionen

Calciumzufuhr

Phosphatelimination

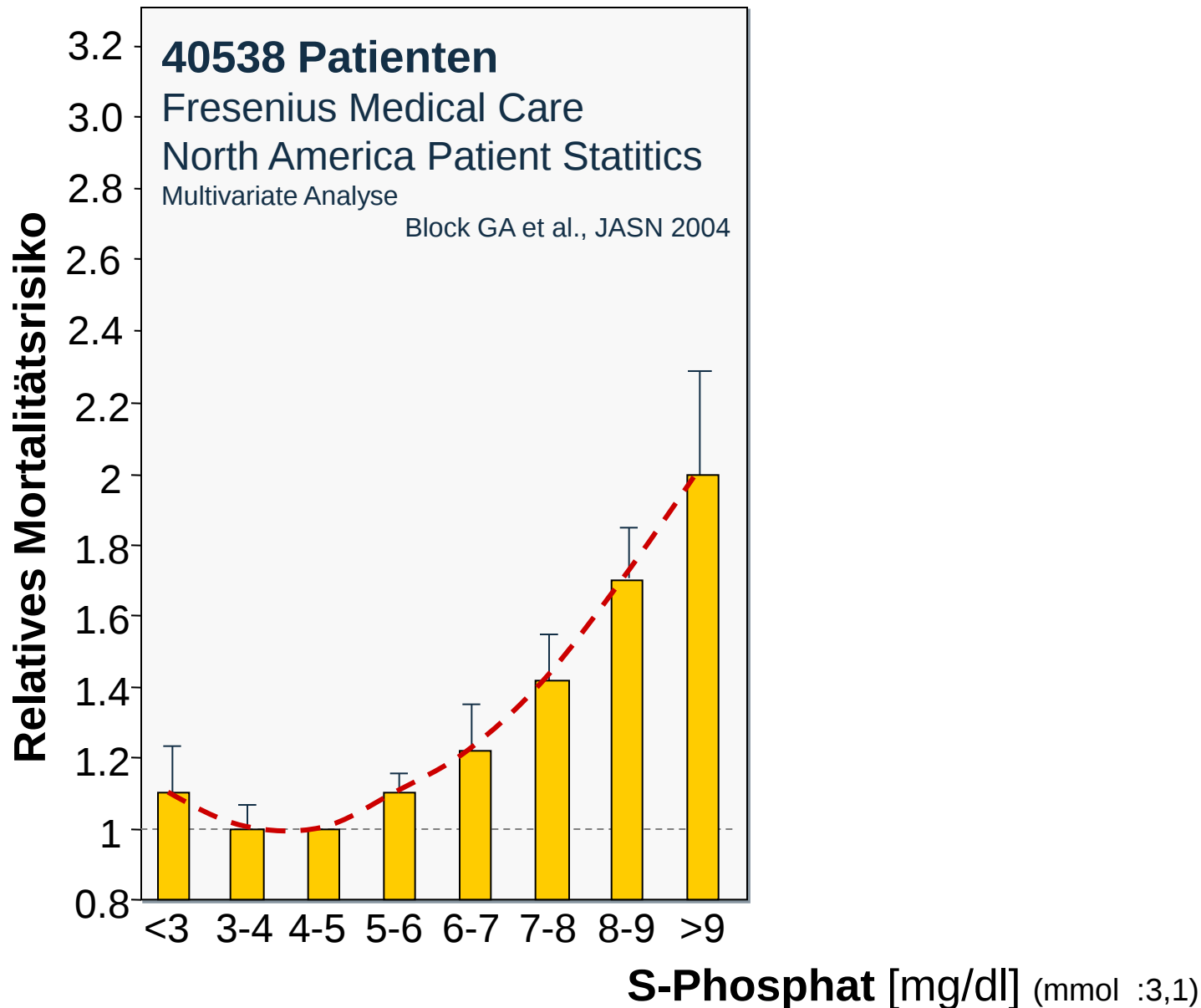
VDR-Aktivatoren

PTH-Suppression

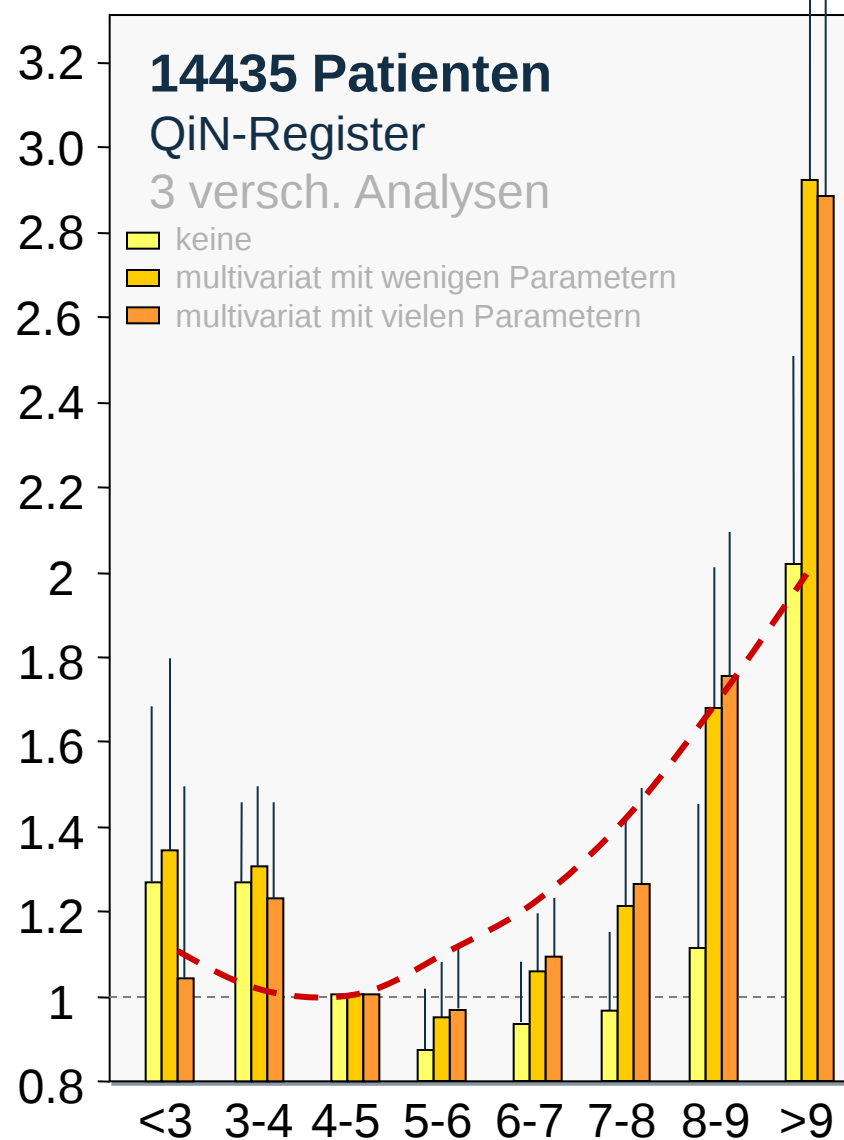
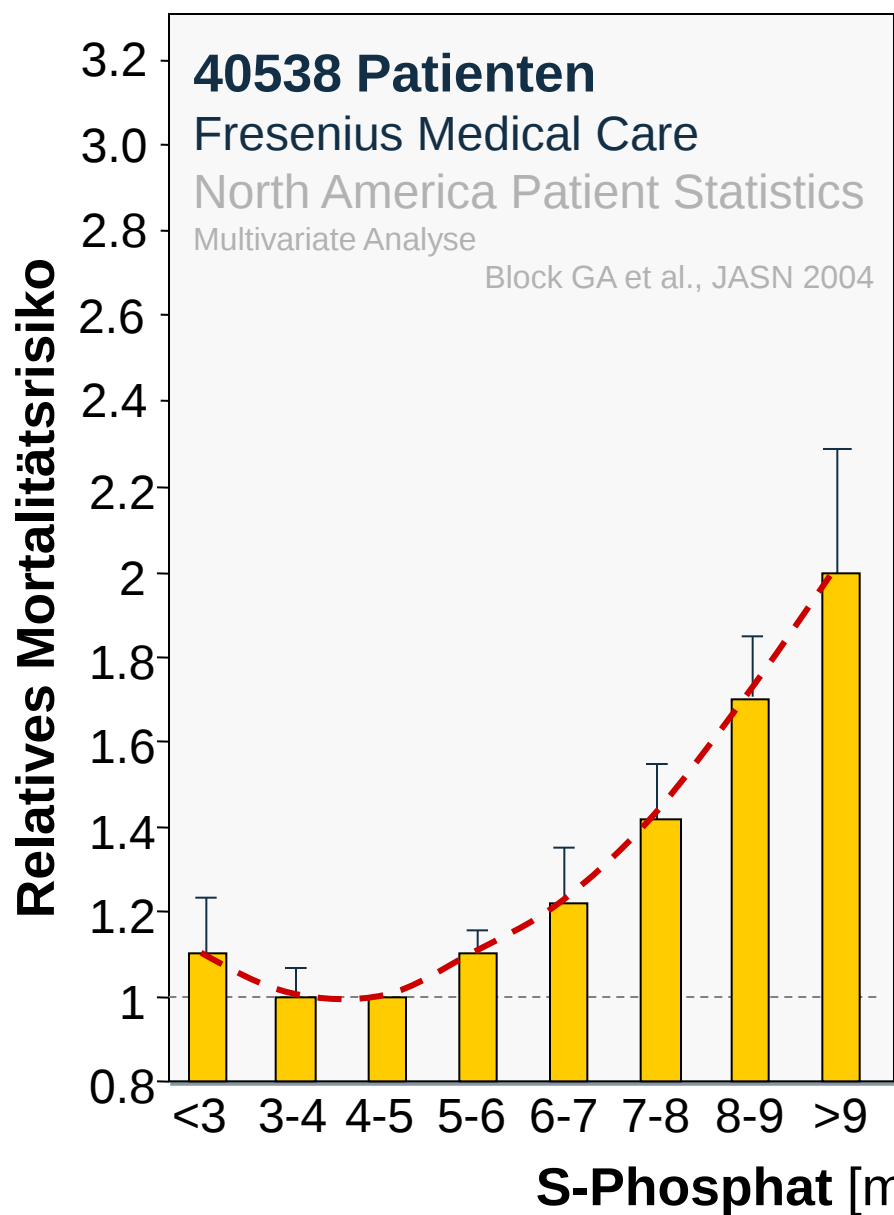
Phosphat



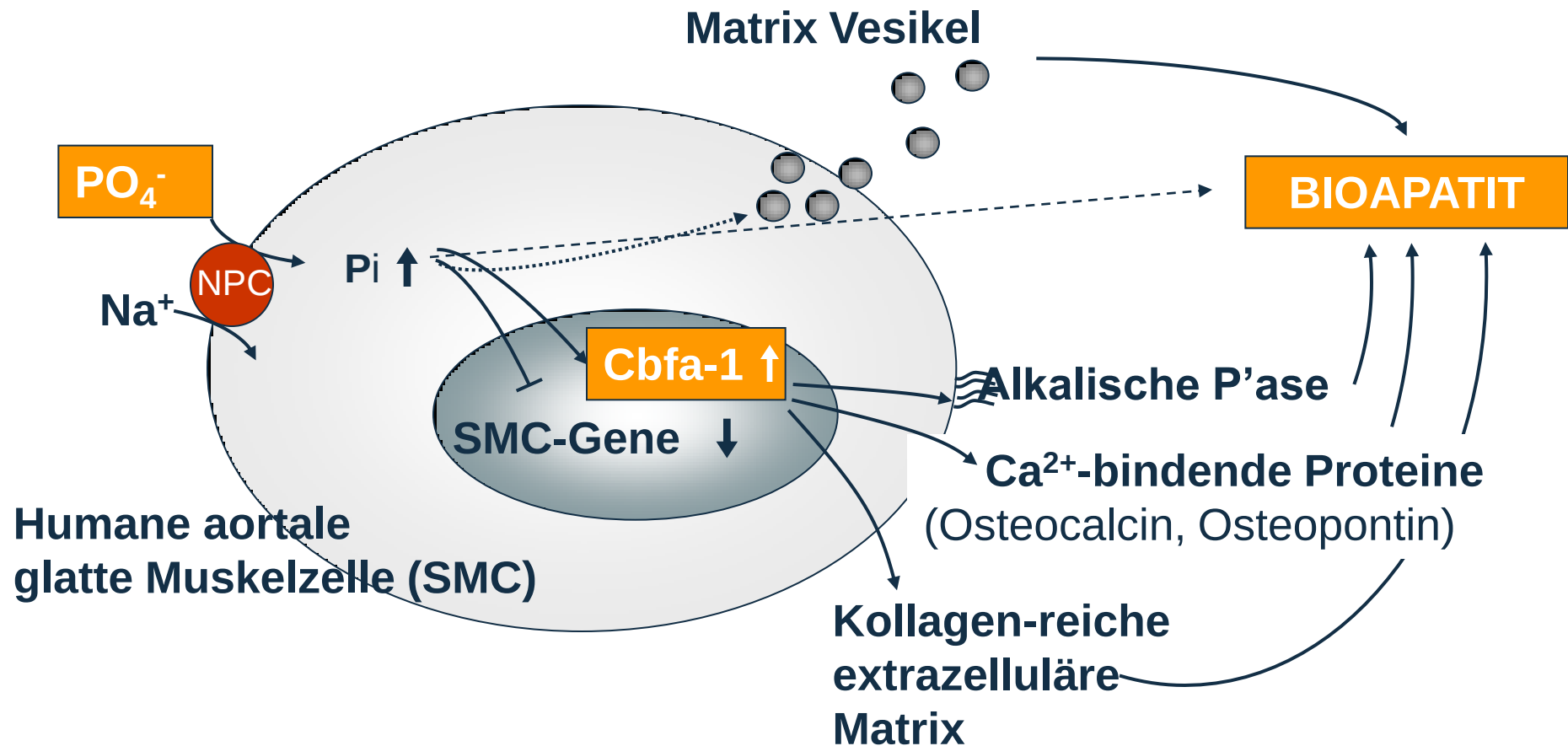
Phosphat vs. Mortalität (CKD-5D)



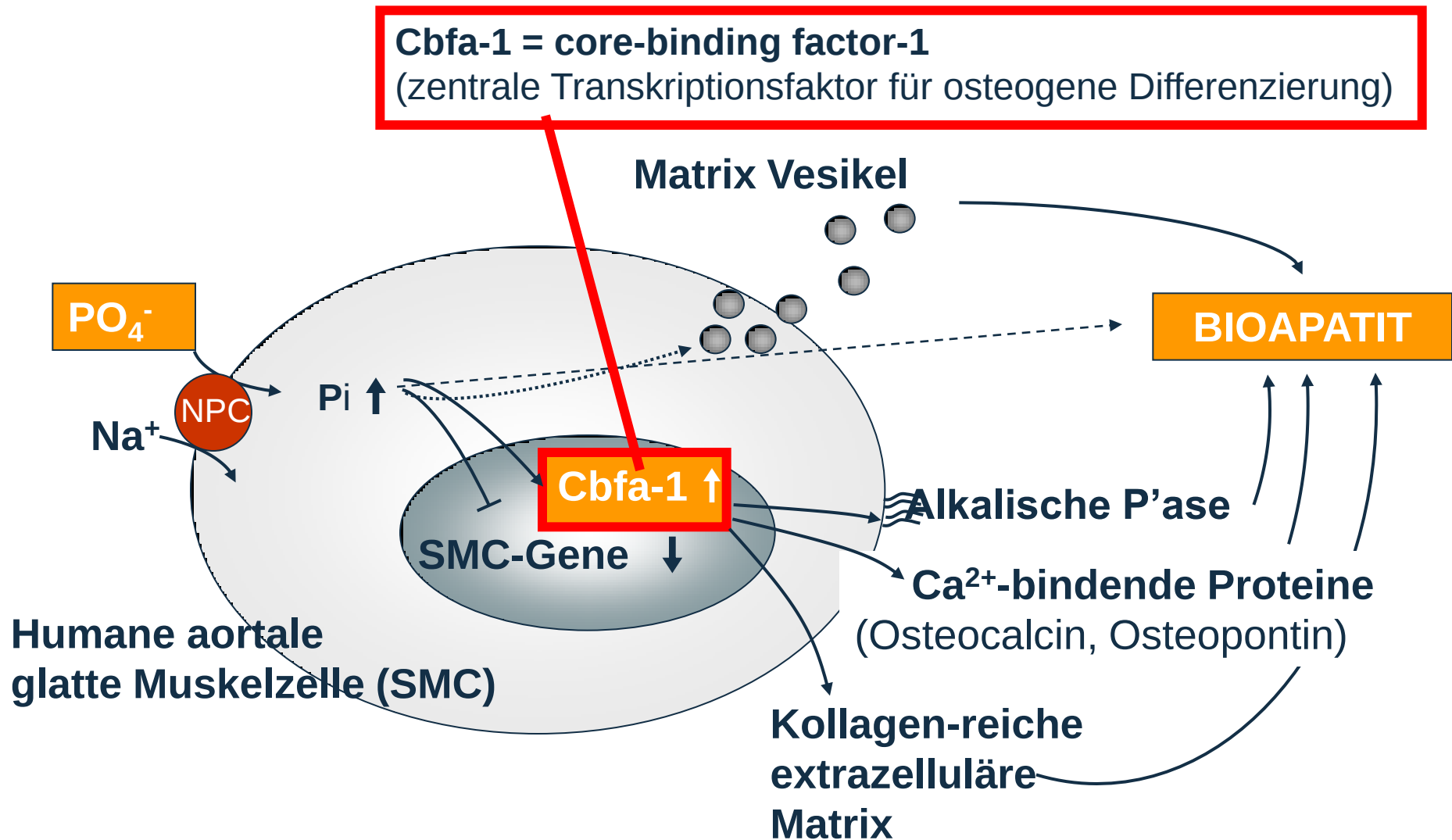
Phosphat vs. Mortalität (CKD-5D)



Urämie: Transformation von Gefäßmuskelzellen zu Osteoblasten

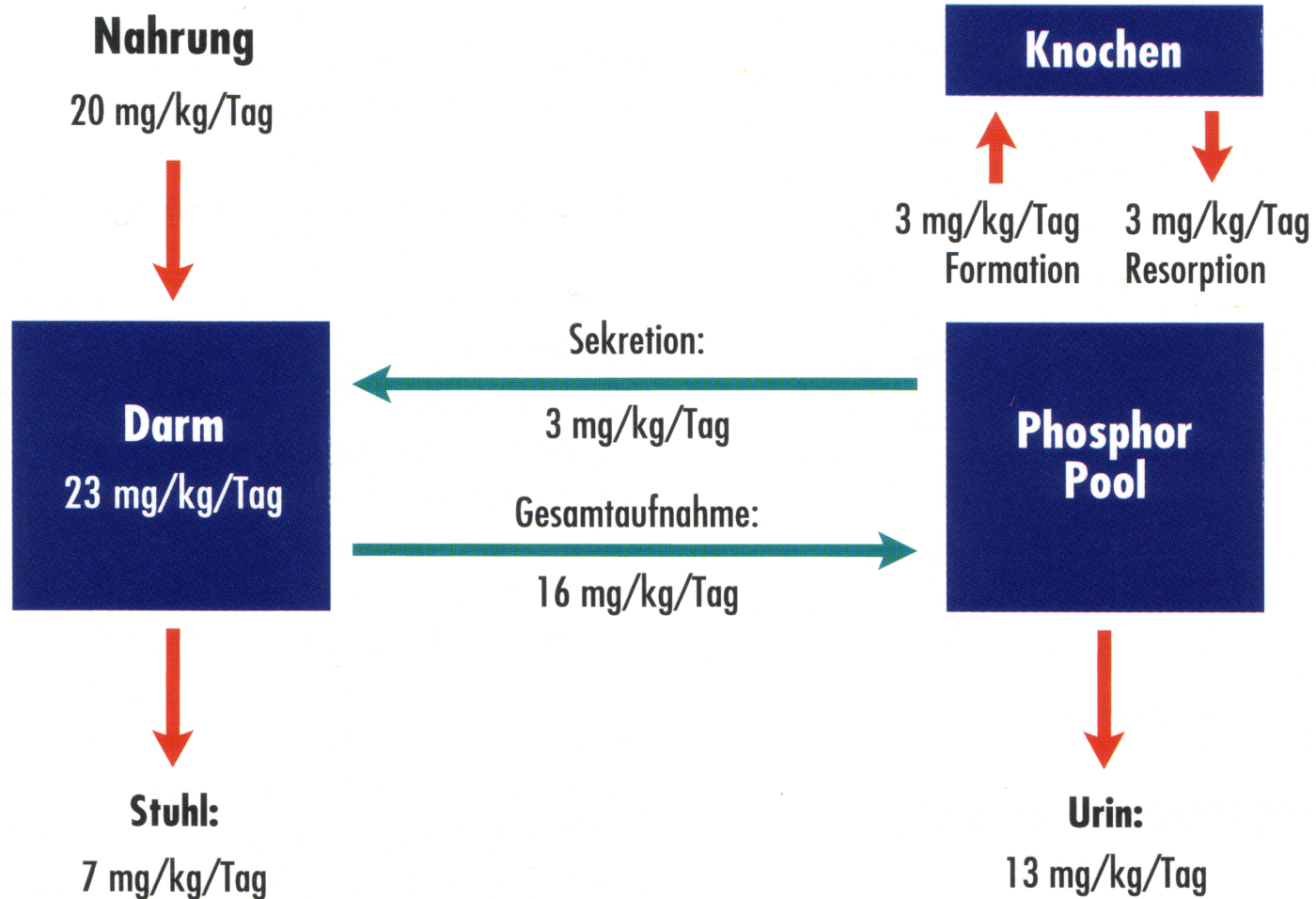


Urämie: Transformation von Gefäßmuskelzellen zu Osteoblasten

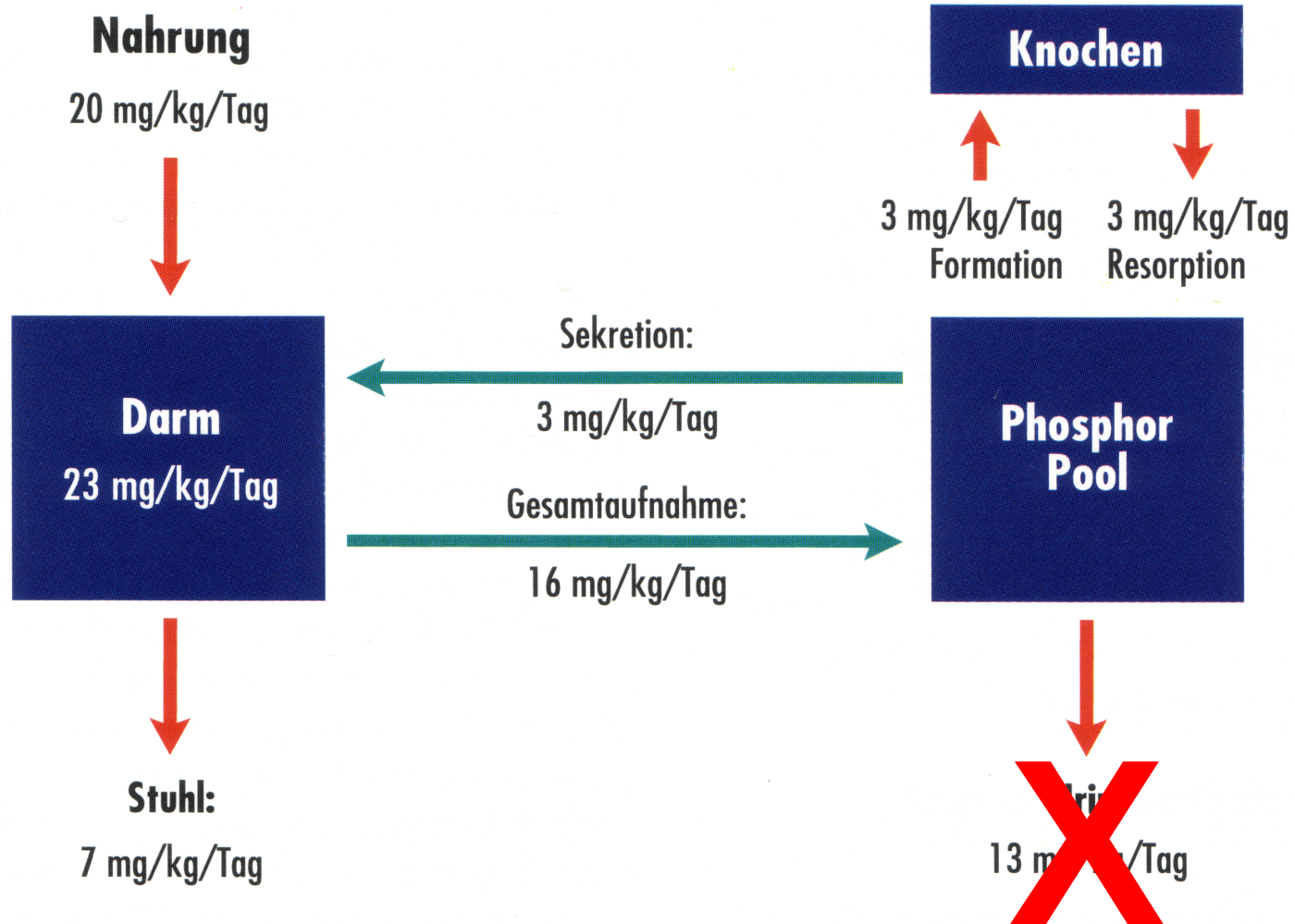




Phosphat - Stoffwechsel

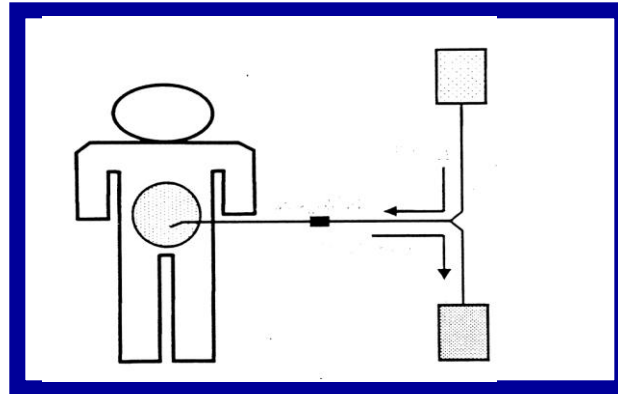


Phosphat - Stoffwechsel



Nierenersatztherapie

Phosphatbilanz bei Dialyse (CKD 5D)

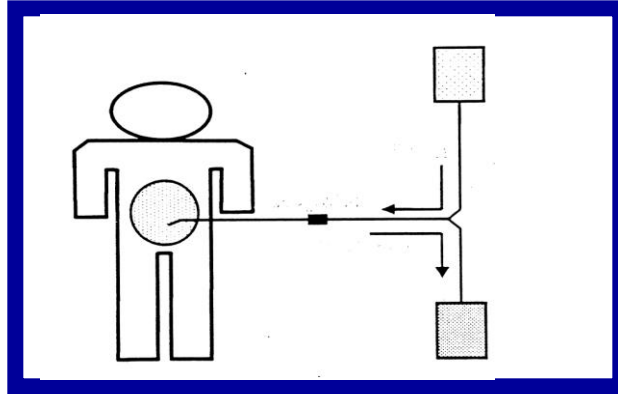


1000 mg / Tag	=	7000 mg / Woche
60 % Resorption	=	4200 mg / Woche
Entfernung durch HD ca.	=	700 – 900 mg
	=	2400 mg / Woche
durch PD ca.	=	300 – 350 mg / Tag
	=	2275 mg / Woche

Positive Phosphat-Bilanz = 1800 mg / Woche

250 mg / Tag !

Phosphatbilanz bei Dialyse (CKD 5D)

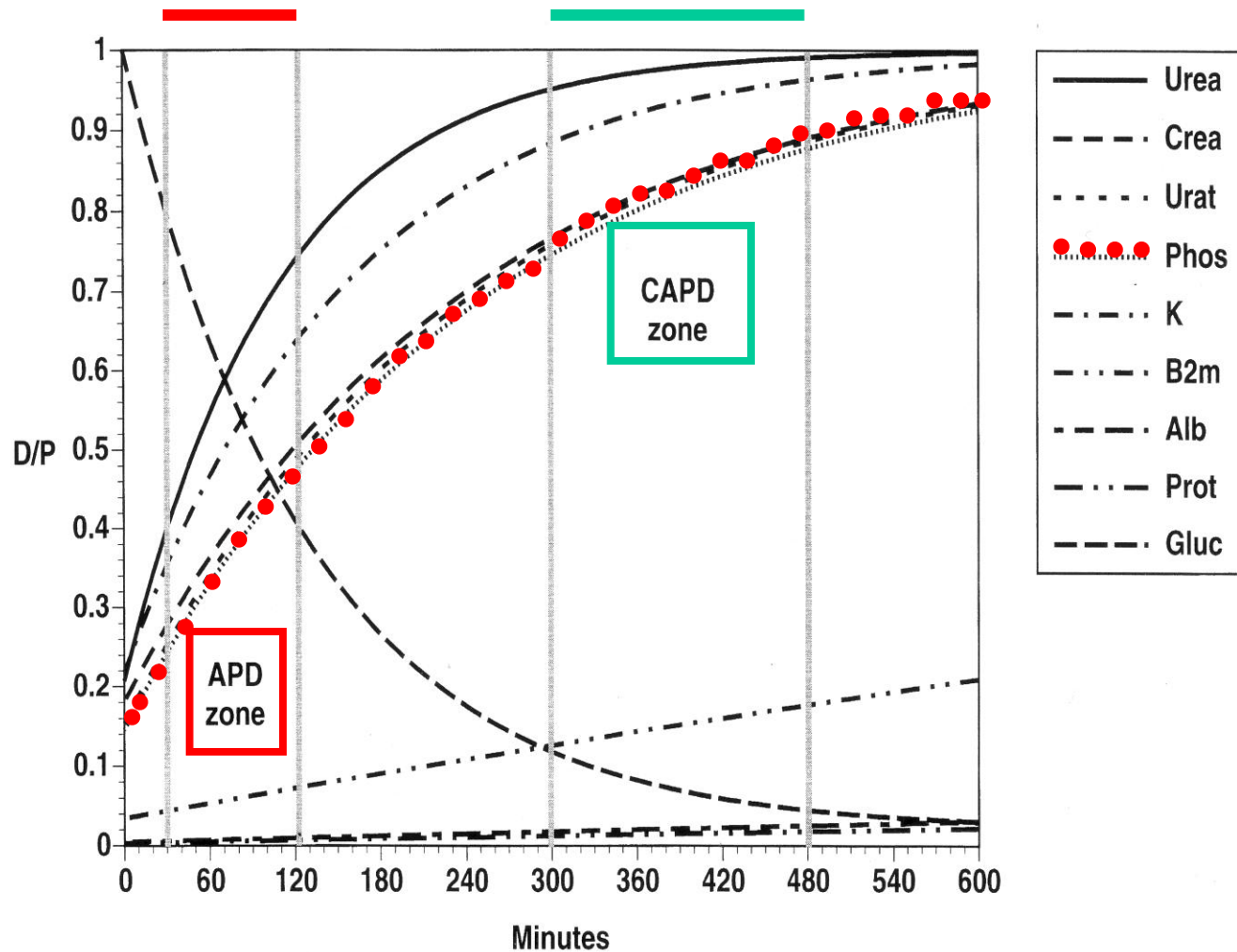


- **PD-Variablen**

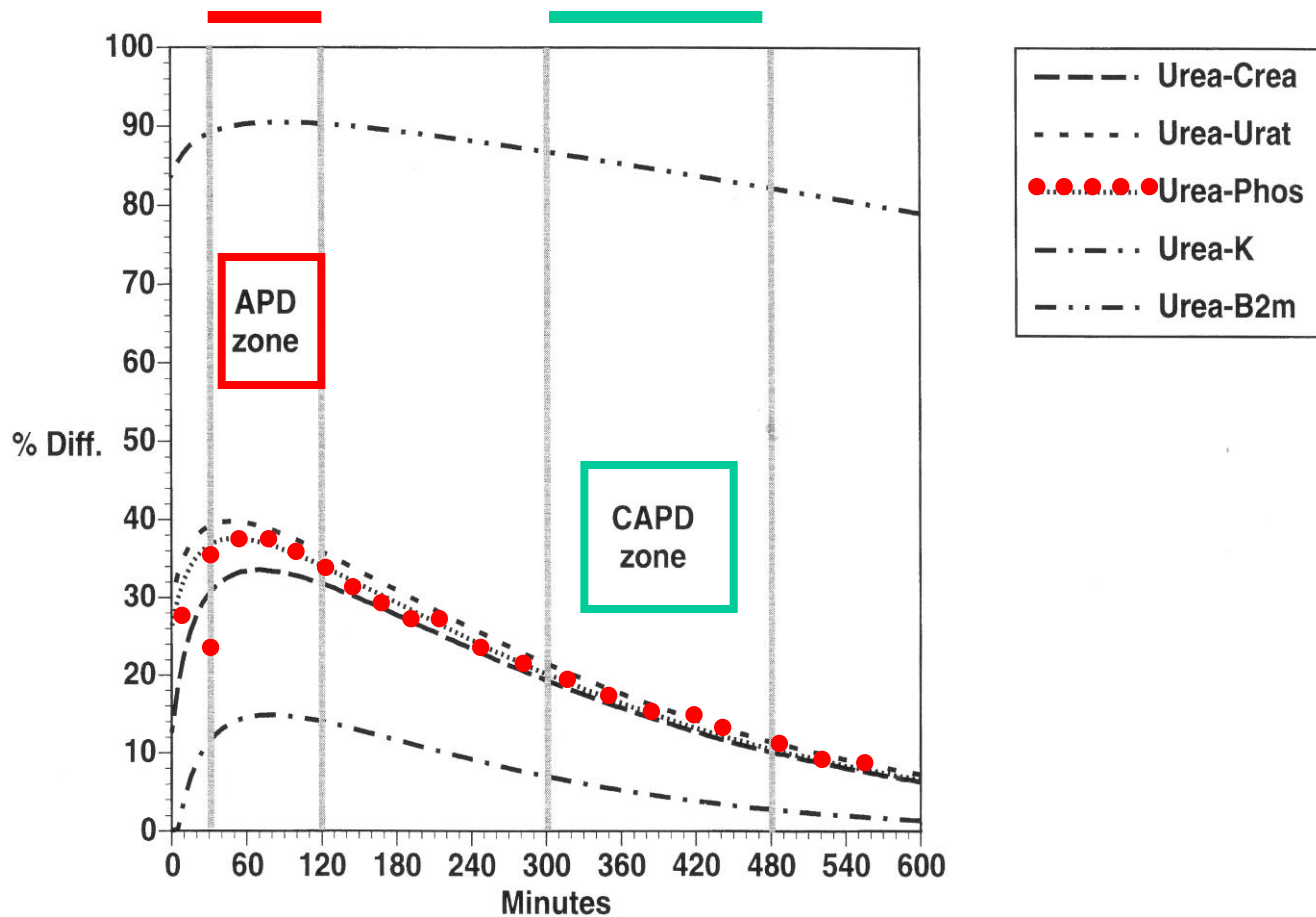
Füllvolumen, Anzahl der Beutelwechsel, APD

Optionen **patientenabhängig** (z.B. Transportertyp)

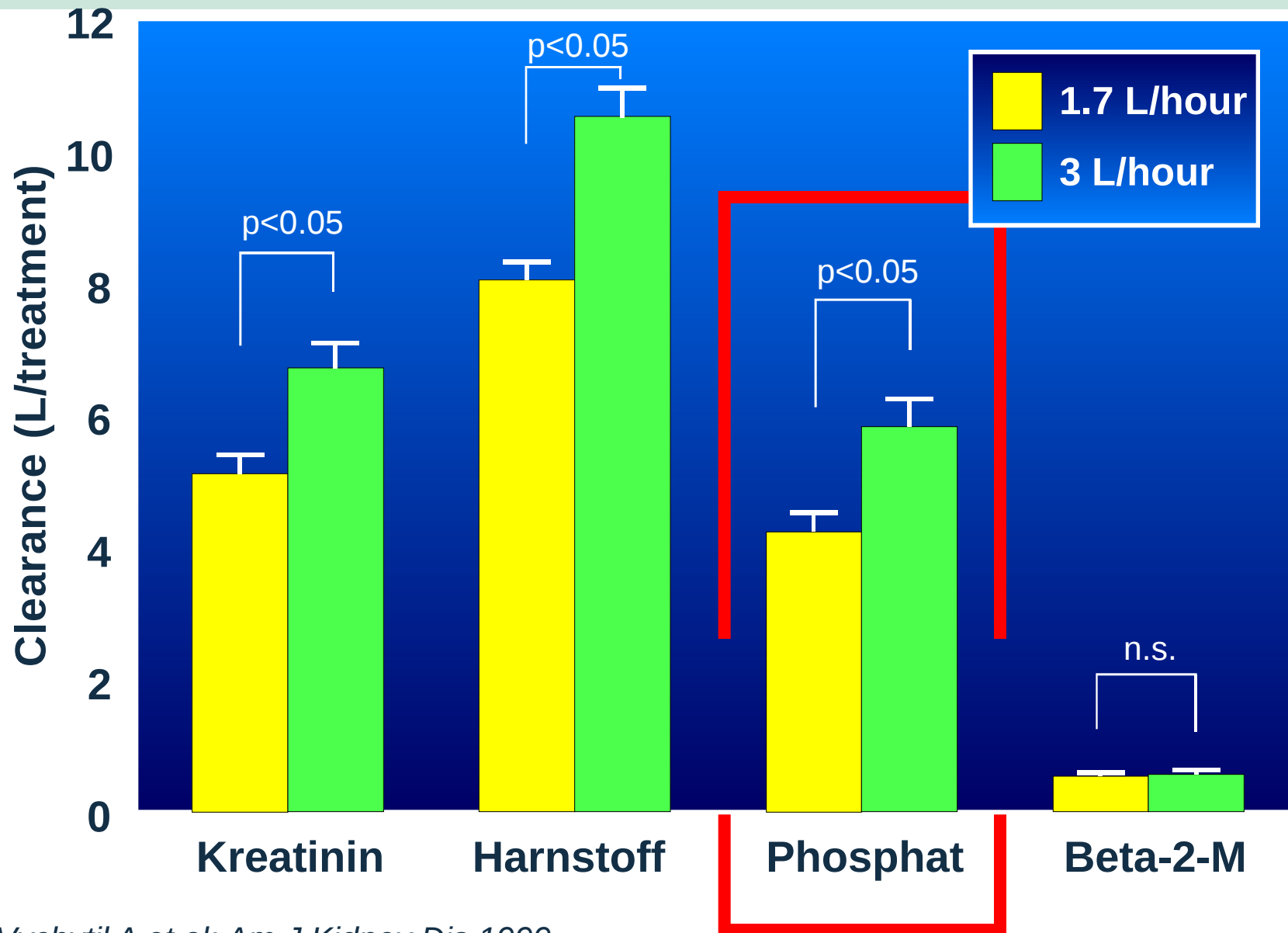
Phosphate elimination $\neq kt/V$



APD = größere Differenz zwischen Hst.- und P-Clearance



APD: Phosphatclearance hängt vom Dialysierflüssigkeitsumsatz ab



Bei CKD 3–5/ 5D: Phosphatbinder empfohlen

	K/DOQI (2003)	KDIGO (2009)
Serum-Phosphat	3,5-5,5 mg/dL 1,13-1,78 mmol/L	2,5-4,5 mg/dL 0,81-1,45 mmol/L
Serum-Calcium	8,4-9,5 mg/dL 2,1-2,37 mmol/L	8,5-10,5 mg/dL 2,1-2,6 mmol/L
Aufnahme an elementarem Calcium/Tag	1.500 mg	-
Ca x P	< 55 mg ² /dL ² < 4,48 mmol ² /L ²	-
iPTH	150-300pg/mL 18,5-33 pmol/L	2-9 mal die iPTH-Obergrenze

- Bei der Auswahl der Phosphatbinder müssen deren UAW-Profil, das CKD-Stadium und andere Störungen des Knochenstoffwechsels berücksichtigt werden.

Bei CKD 3–5/ 5D: Phosphatbinder empfohlen

	K/DOQI (2003)	KDIGO (2009)
Serum-Phosphat	3,5-5,5 mg/dL 1,13-1,78 mmol/L	2,5-4,5 mg/dL 0,81-1,45 mmol/L
Serum-Calcium	8,4-9,5 mg/dL 2,1-2,37 mmol/L	8,5-10,5 mg/dL 2,1-2,6 mmol/L
Aufnahme an elementarem Calcium/Tag	1.500 mg	-
Ca x P	< 55 mg ² /dL ² < 4,48 mmol ² /L ²	-
iPTH	150-300pg/mL 18,5-33 pmol/L	2-9 mal die iPTH-Obergrenze

- Bei der Auswahl der Phosphatbinder müssen deren UAW-Profil, das CKD-Stadium und andere Störungen des Knochenstoffwechsels berücksichtigt werden.

Bei CKD 3–5/ 5D: Phosphatbinder empfohlen

	K/DOQI (2003)	KDIGO (2009)	
Serum-Phosphat	3,5-5,5 mg/dL 1,13-1,78 mmol/L	2,5-4,5 mg/dL 0,81-1,45 mmol/L	
Serum-Calcium	8,4-9,5 mg/dL 2,1-2,37 mmol/L	8,5-10,5 mg/dL 2,1-2,6 mmol/L	
Aufnahme an elementarem Calcium/Tag	1.500 mg	-	
Ca x P	< 55 mg ² /dL ² < 4,48 mmol ² /L ²	-	
iPTH	150-300pg/mL 18,5-33 pmol/L	2-9 mal die iPTH-Obergrenze	

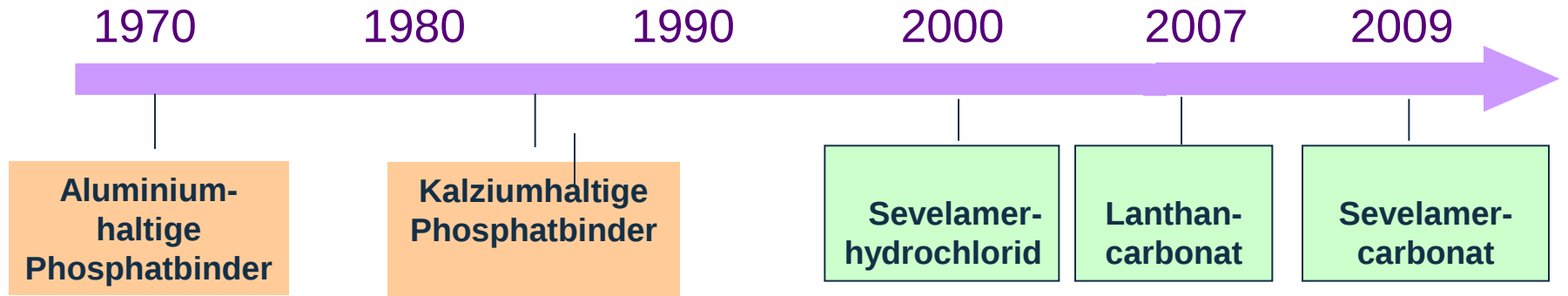
- Bei der Auswahl der Phosphatbinder müssen deren UAW-Profil, das CKD-Stadium und andere Störungen des Knochenstoffwechsels berücksichtigt werden.

Bei CKD 3–5/ 5D: Phosphatbinder empfohlen

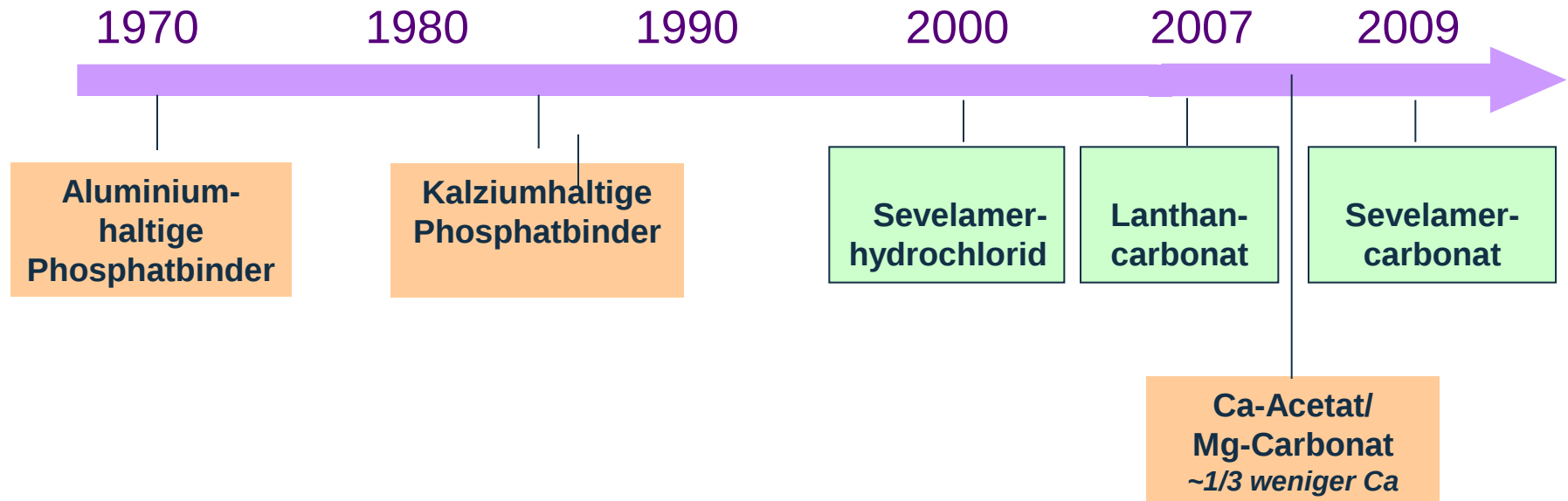
	K/DOQI (2003)	KDIGO (2009)	
Serum-Phosphat	3,5-5,5 mg/dL 1,13-1,78 mmol/L	2,5-4,5 mg/dL 0,81-1,45 mmol/L	
Serum-Calcium	8,4-9,5 mg/dL 2,1-2,37 mmol/L	8,5-10,5 mg/dL 2,1-2,6 mmol/L	
mehr + effektivere P-Binder-Therapie			
Ca x P	< 55 mg ² /dL ² < 4,48 mmol ² /L ²	-	
iPTH	150-300pg/mL 18,5-33 pmol/L	2-9 mal die iPTH-Obergrenze	

- Bei der Auswahl der Phosphatbinder müssen deren UAW-Profil, das CKD-Stadium und andere Störungen des Knochenstoffwechsels berücksichtigt werden.

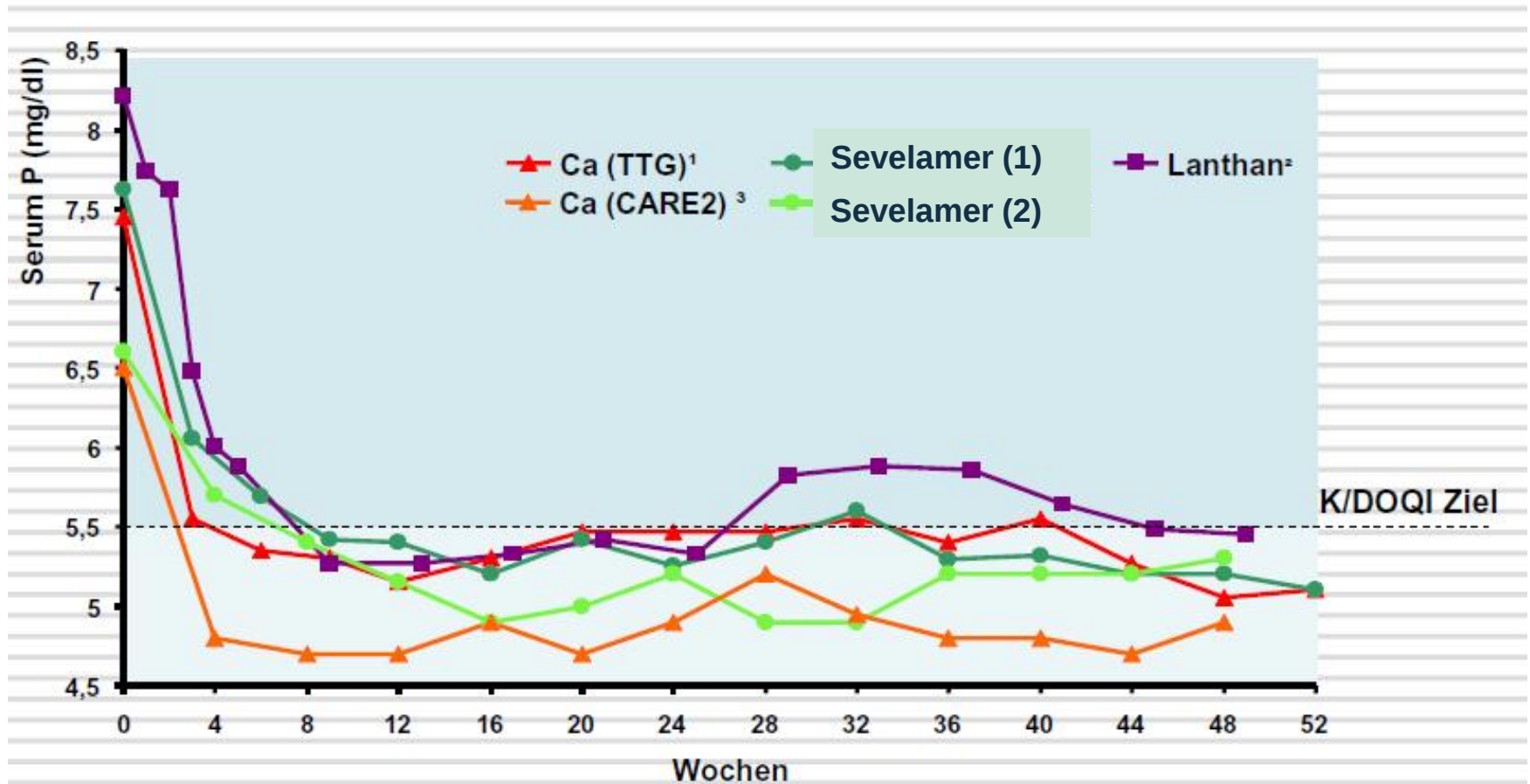
Phosphatbinder: Therapieoptionen



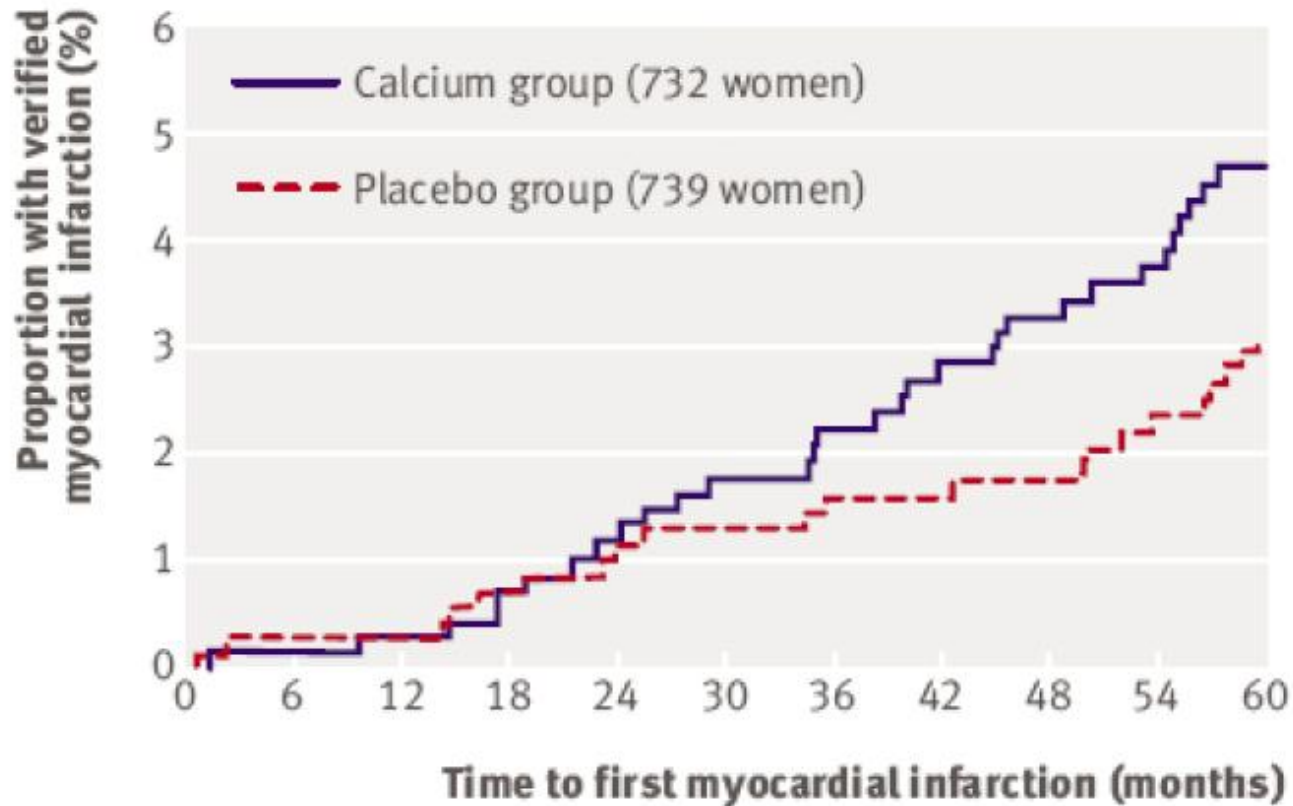
Phosphatbinder: Therapieoptionen



Welcher Phosphatbinder ?

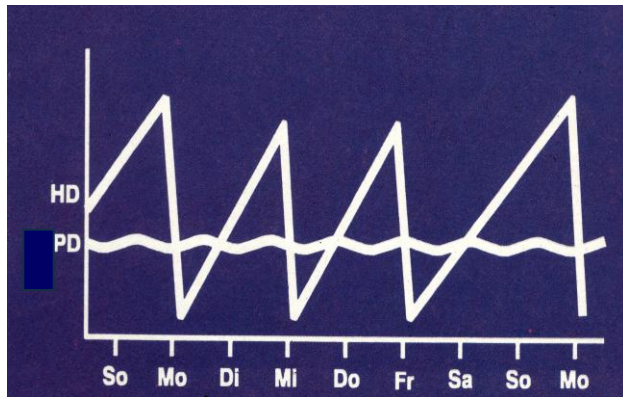


Calcium – Gabe: bereits ohne CKD ein Problem

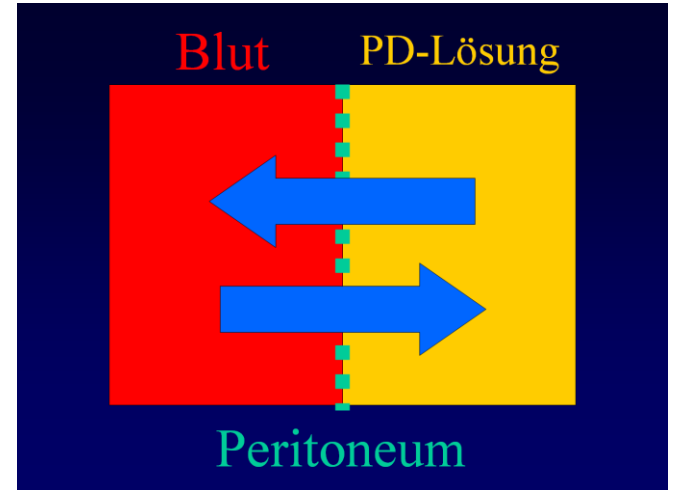
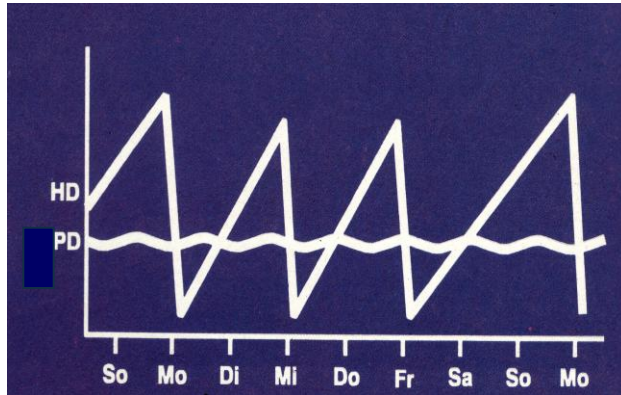


Bolland MJ et al, *Brit Med J.* 336 (2008) 262 – 266
Randomised Controlled Trial Ca oral vs. Placebo

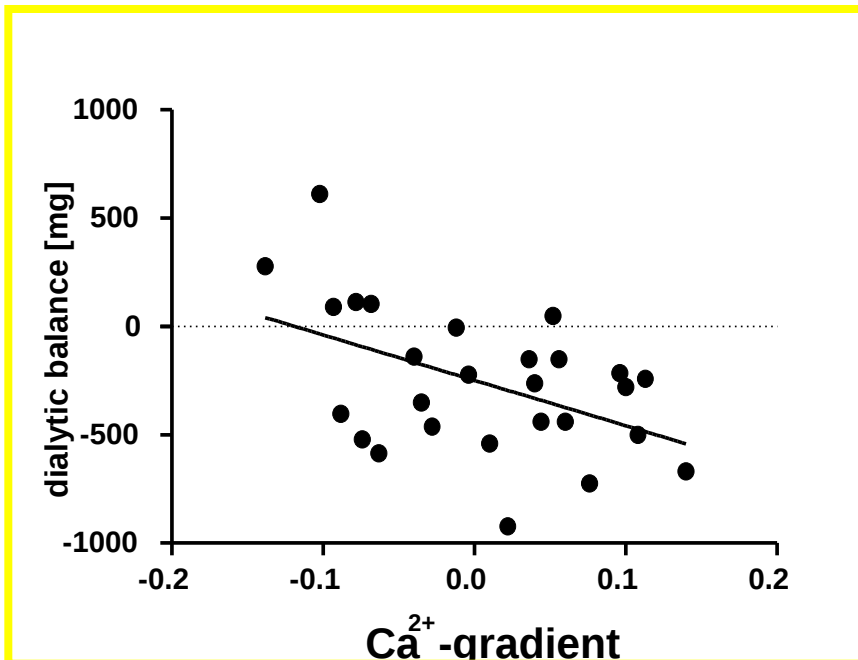
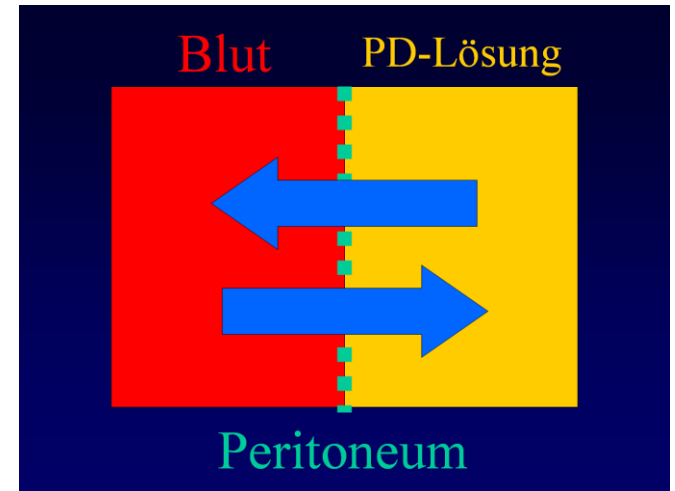
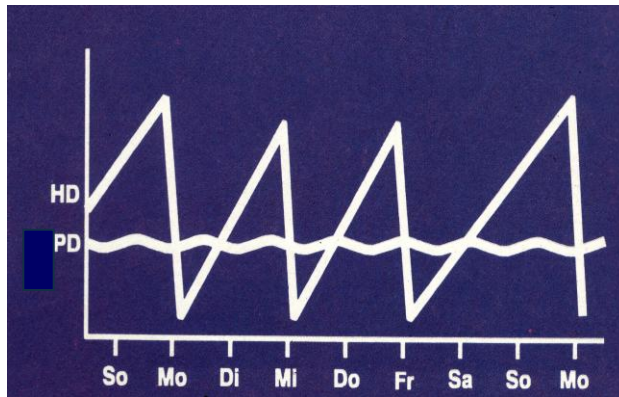
Calcium – CAVE !



Calcium – CAVE !



Calcium – CAVE !

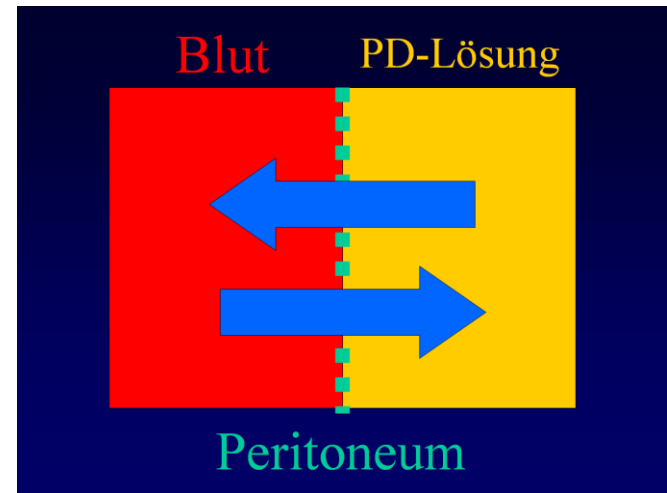


Je höher die Calciumexposition über die Dialyse, desto höher die Calciumzufuhr !

Calcium-Bilanz bei PD

hängt ab:

- vom Dialysatcalcium
- vom Serum-Calcium
- vom Flüssigkeitstransport
(Ultrafiltration)



2 Liter Glucose 1,36% → 10 mg Ca^{2+} Aufnahme

2 Liter Glucose 3,86% → 20 mg Ca^{2+} Verlust

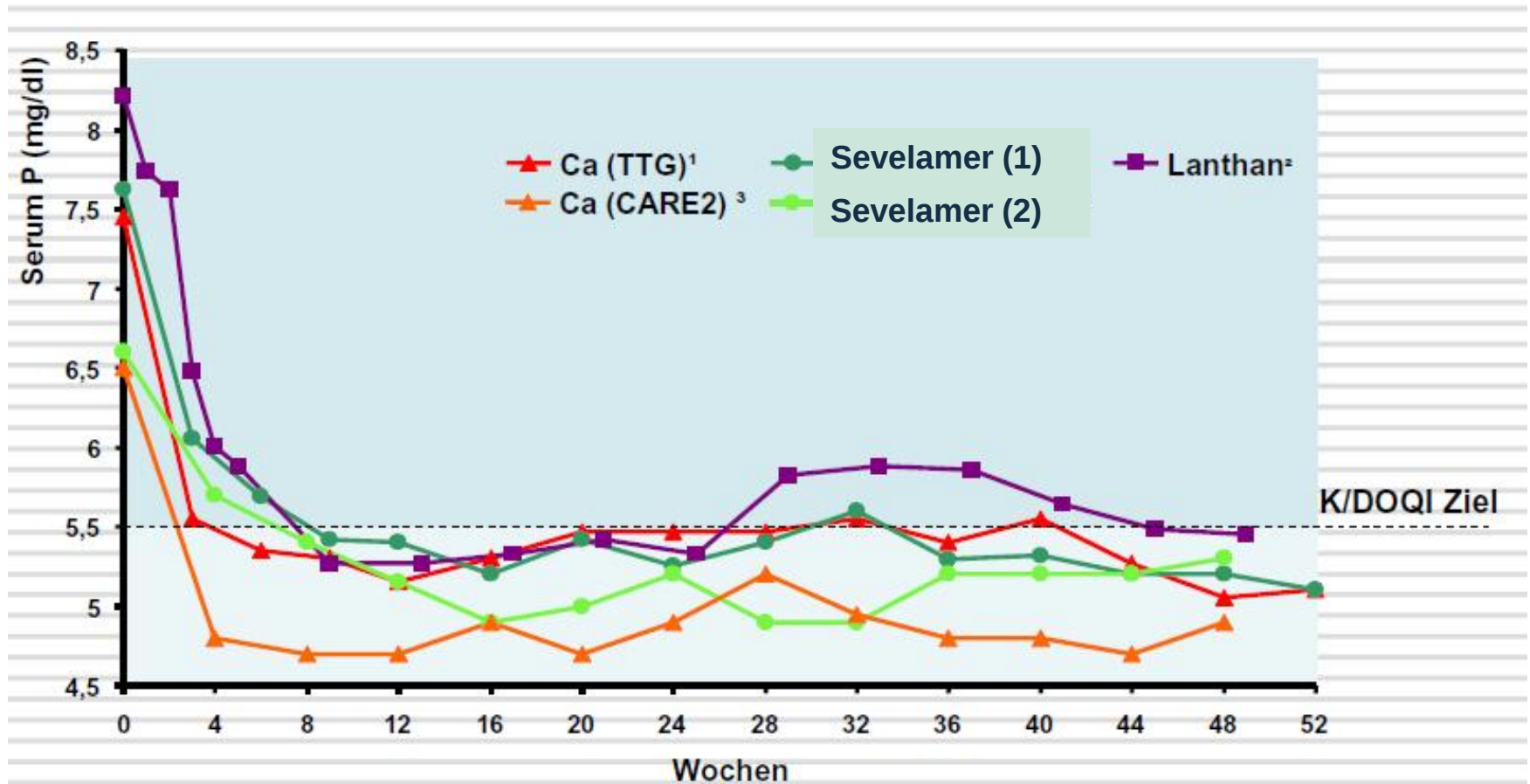
Calcium-Bilanz bei PD

Eiweiß- / Albumin-Verluste:

Ein erhöhtes ionisiertes Calcium im Serum
wird leicht übersehen !

Morton AR & Hercz G, Dial Transplant 20 (1991) 661-667

Welcher Phosphatbinder bei PD?



Cave bei Ca-basierten P-Bindern !
Cave hohes Dialysat-Calcium !

Vitamin D - Applikation

beste Applikationsform:

Orale Therapie ist die Regel !

1. Alternative: i.v.

- bei mangelnder Compliance (HD)
- bei unsicherer enteraler Resorption
- bei mangelnder Effektivität (Versuch)

2. Alternative: s.c. prinzipiell möglich

i.p. Applikation nicht indiziert

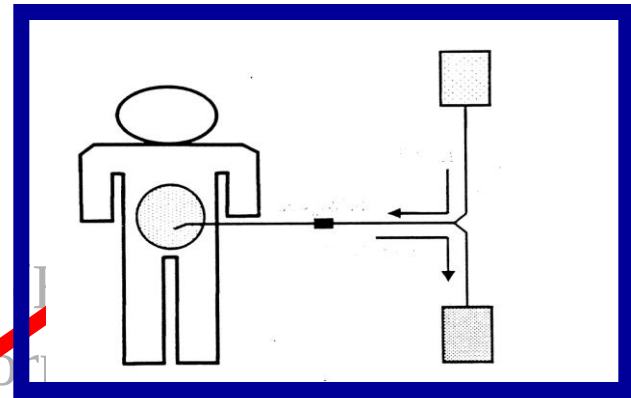
Vitamin D - Applikation

EINZIGE Applikationsform bei PD:

Orale Therapie

1. Alternative: i.v.

- bei mangelnder Compliance
- bei unsicherer enteraler Resorption
- bei mangelnder Effektivität (Versuch)



2. Alternative: s.c. prinzipiell möglich

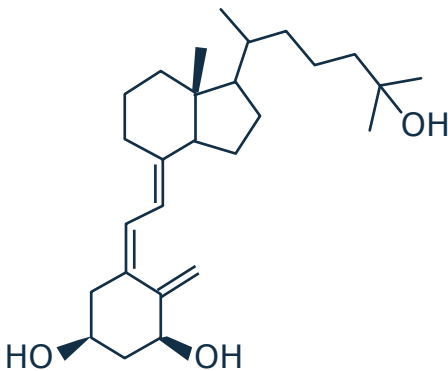
i.p. Applikation nicht indiziert

Vitamin D-Rezeptor-Aktivatoren (VDRA)

Calcimimetika

Nicht-selektive

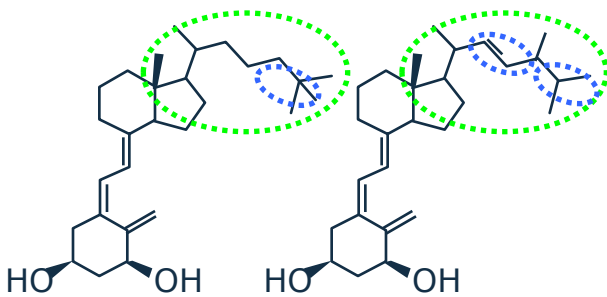
1. Generation



1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃

Calcitriol

2. Generation

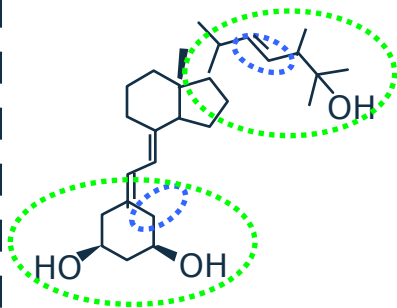


Prohormone

1 α -hydroxyvitamin D₃/D₂

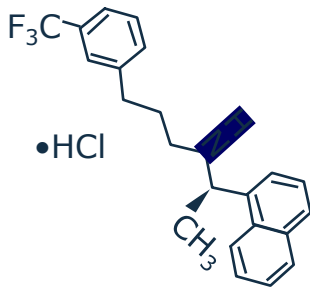
Alfacalcidol
Doxercalciferol

Selektive



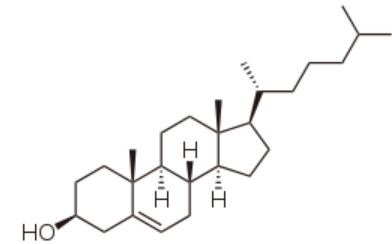
19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂

Paricalcitol

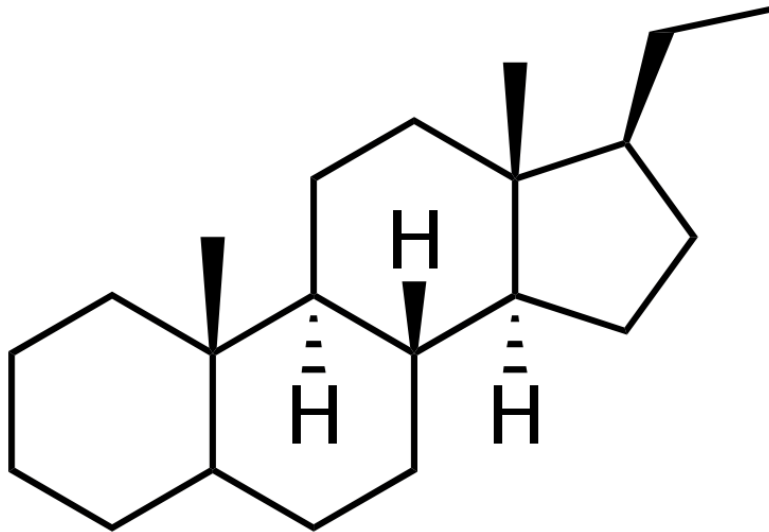


Cinacalcet
(nur CKD 5)

Molekulare Unterschiede – biologisches Potential

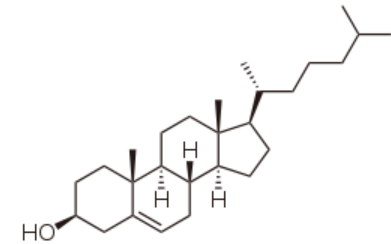


Cholesterin

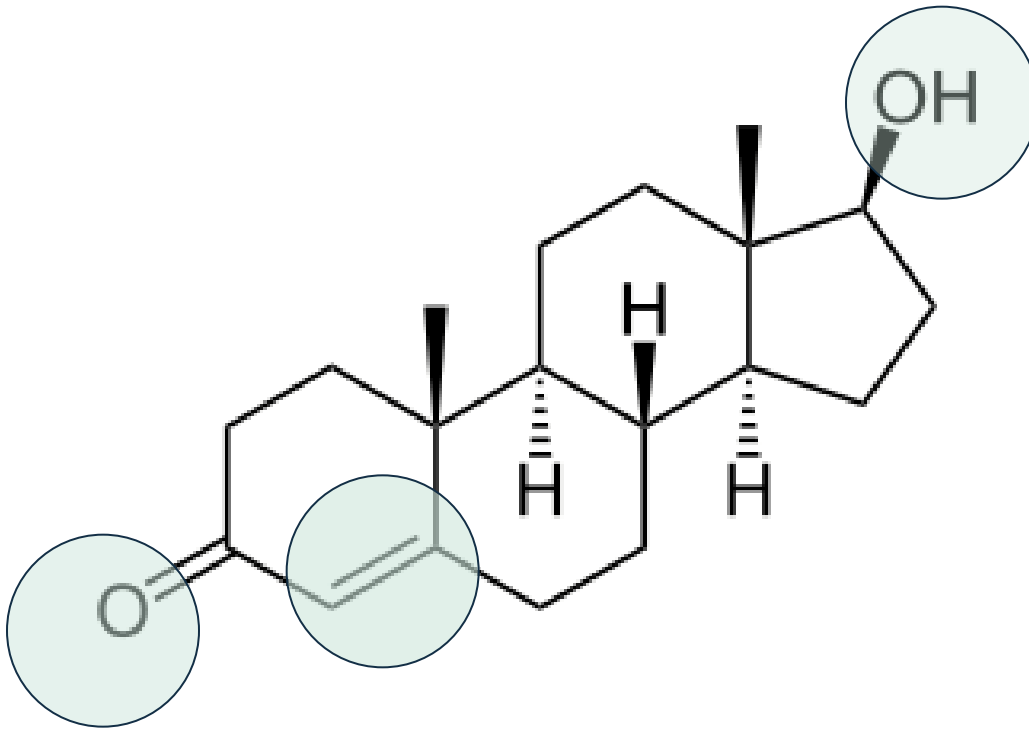


Gestagen

Molekulare Unterschiede – biologisches Potential

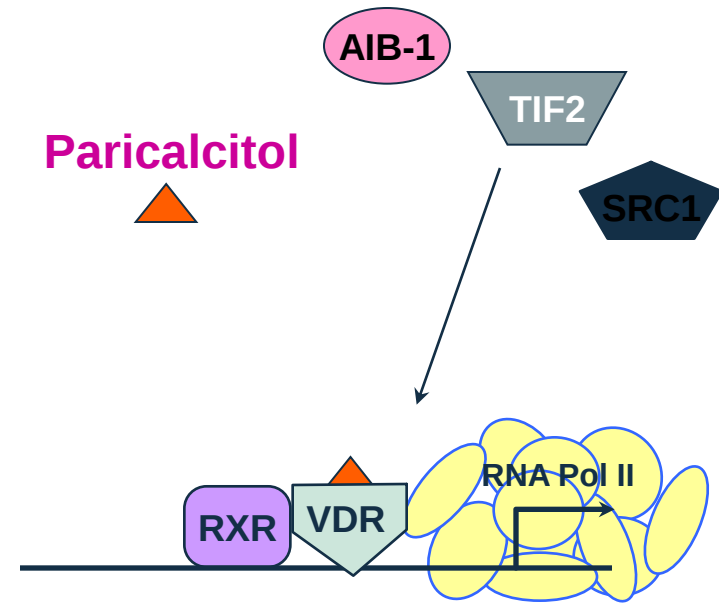
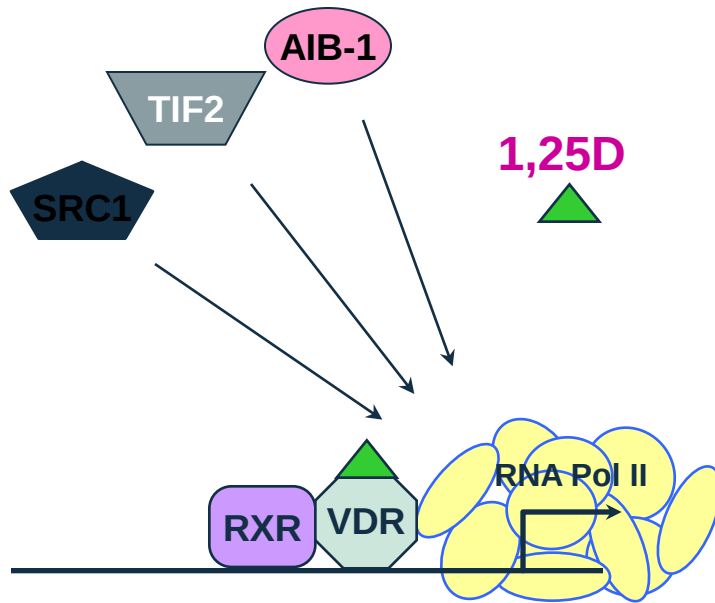


Cholesterin



Testosteron

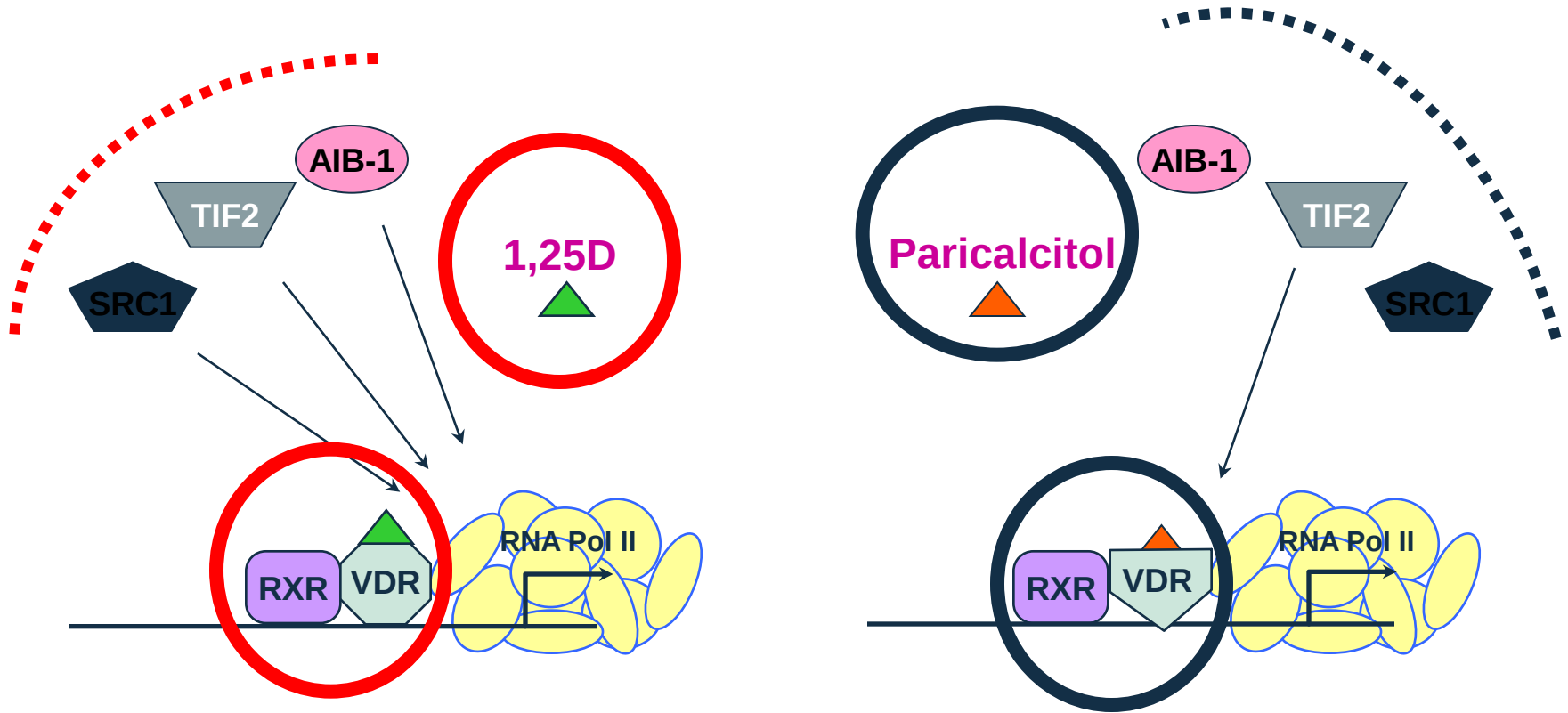
Molekulare Unterschiede – biologisches Potential



RXR = retinoid x receptor

Takeyama K et al. Mol Cell Biol 1999;19:1049–55

Molekulare Unterschiede – biologisches Potential



RXR = retinoid x receptor

Takeyama K et al. Mol Cell Biol 1999;19:1049–55

**Paricalcitol (Zemplar®) =
weniger Hypercalcämien !**

Zemplar® 1µg Kapseln - Initialdosis bei PD



Kuster S, Ritz E, Hörl W, XIII ISN Congress Jerusalem 1993

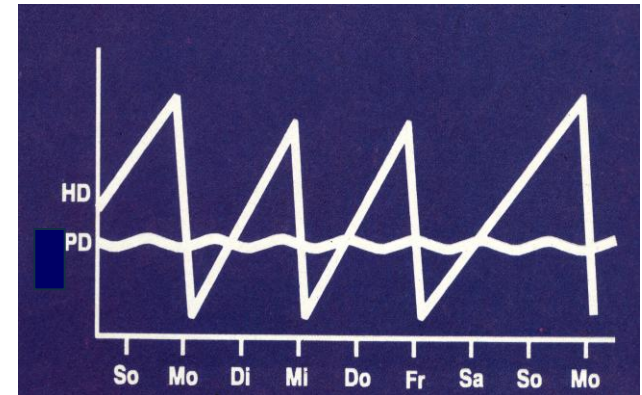
Bikarbonatinfusion

pH-Wert steigt

PTH sinkt um 20%

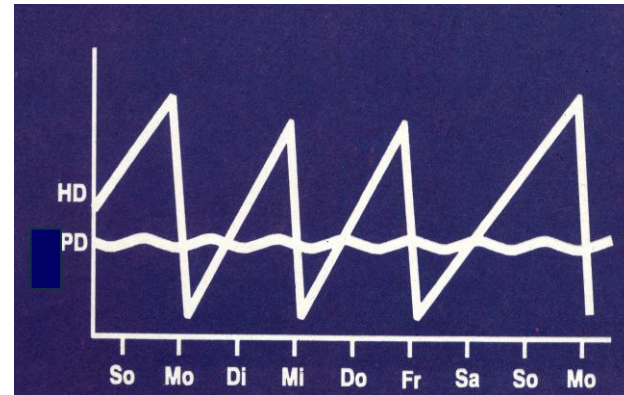
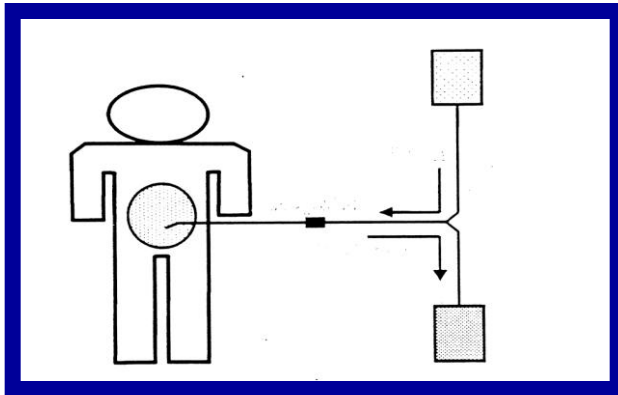
Kontinuierliche Azidosekorrektur

- Besseres Ansprechen der Nebenschilddrüsen auf Calcium
- Niedrigerer PTH-Wert



Normalisierung der Osteoblasten und Osteoklasten

Weinreich T, Kid Int 54 (1998) 2226-2233



Antihypertensive Therapie

Antidiabetische Therapie

Medikamente für CKD – MBD (Ca / P / PTH)

Behandlung der renalen Anämie

PD und renale Anämie

Vorteile

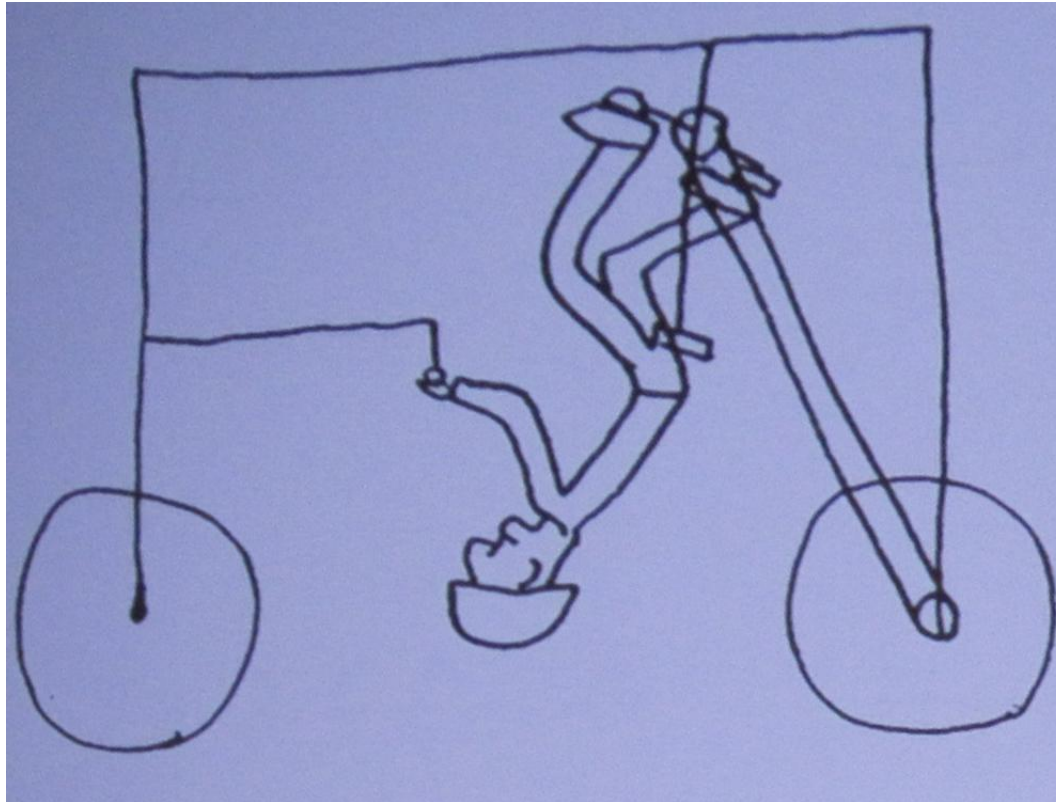
- Weniger Blutverluste !!
- ➔ geringerer ESA – Bedarf
- Längere Dosierungsintervalle sind nötig !
- Längere Dosierungsintervalle sind möglich !

von Vorteil: Darbepoetin- α (Aranesp[®])
 PEG-Epoetin- β (Mircera[®])

Renale Anämie - Debatten, Fragen

- ESA: wann beginnen?
- Optimale Ziel-Hb-Werte?
- ESA: Dosisanpassung
- Eisenspeicher

„The TREAT study has turned the world of anemia upside down“



New York Times, 24.6.2011

F.D.A. Urges Less Use of Anemia Drugs

By GARDINER HARRIS

Published: June 24, 2011

WASHINGTON — Federal drug regulators said on Friday that three drugs that had been widely used to treat [anemia](#) in both kidney and [cancer](#) patients were so dangerous to the heart that doctors should consider avoiding the medicines altogether in some patients and using less of them in others.



Erik Jacobs for The New York Times

Epogen is a erythropoietin-stimulating drug used by kidney and cancer patients suffering from anemia.

The [Food and Drug Administration](#) concluded that there were no risk-free doses of Epogen, Aranesp and Procrit, and that doctors should use the medicines only in patients suffering from severe anemia. Doctors have used the medicines in the past to make patients feel better and as a way to increase [chemotherapy](#) doses in cancer patients.

But there is growing evidence that the drugs may have cost many patients their lives by causing deadly strokes and other heart problems, as well as speeding the growth of

cancer [tumors](#).

-  RECOMMEND
-  TWITTER
-  SIGN IN TO E-MAIL
-  PRINT
-  REPRINTS
-  SHARE



Germany is a good fellow

GBA 22.9.2011

**Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage IV
Therapiehinweis zu Erythropoese-
stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung
der symptomatischen renalen Anämie)**

Vom 23. Juni 2011

Ehemalige Formulierung

Neue Formulierung

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

S. 3, Abs. 2, Satz 1:

[...]gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent.

S. 3, Abs. 2, Satz 1:

[...]gelten heute alle verfügbaren ESAs als vergleichbar.

S. 4, Abs. 2, 2. Spiegelstrich, Satz 2:

[...]von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen,[...]

S. 4, Abs. 2, 2. Spiegelstrich, Satz 2:

[...]von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten, thromboembolische Komplikationen,[...]

S. 4 Abs. 2., 4. Spiegelstrich:

Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin-Werten < 10,0 g/dl erwogen und bei Werten < 9 g/dl begonnen werden,[...]

S. 4 Abs. 2., 4. Spiegelstrich:

Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten $\leq$ 10 g/dl erwogen werden,[...]

New York Times, 24.6.2011

F.D.A. Urges Less Use of Anemia Drugs

By GARDINER HARRIS

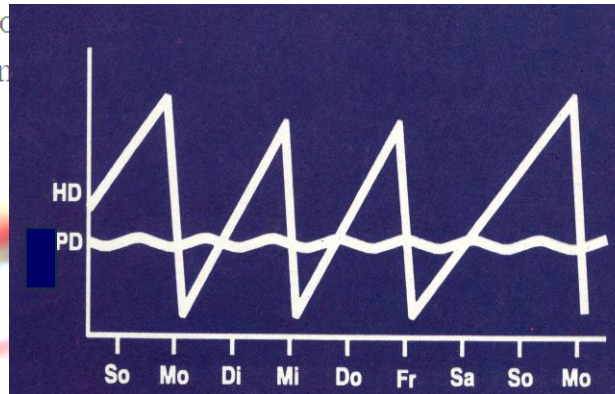
Published: June 24, 2011

WASHINGTON — Federal drug regulators said on Friday that three drugs that had been widely used to treat [anemia](#) in both kidney and [cancer](#) patients were so risky that they should consider avoiding the medicines, at least in some cases, and use less of them in others.



For The New York Times

EpoGen is an erythropoietin-stimulating drug used by kidney and cancer patients suffering from anemia.



medicines only in patients suffering from severe anemia. Doctors have used the medicines in the past to make patients feel better and as a way to increase [chemotherapy](#) doses in cancer patients.

But there is growing evidence that the drugs may have cost many patients their lives by causing deadly strokes and other heart problems, as well as speeding the growth of

cancer [tumors](#).

 RECOMMEND

 TWITTER

 SIGN IN TO E-MAIL

 PRINT

 REPRINTS

 SHARE



Renale Anämie - KDIGO 2012

neue Leitlinien sind kurz vor dem Druck

neue Zielwerte

- Prädialyse Hb > 10,0 g/dl
- Dialyse Hb nicht < 9 g/dl
nicht > 11,5 g/dl

neue Aspekte

- initial 3 Monate ohne ESA
- bei Hyporesponse: Dosis der ESA ↓

Renale Anämie - Debatten, Fragen

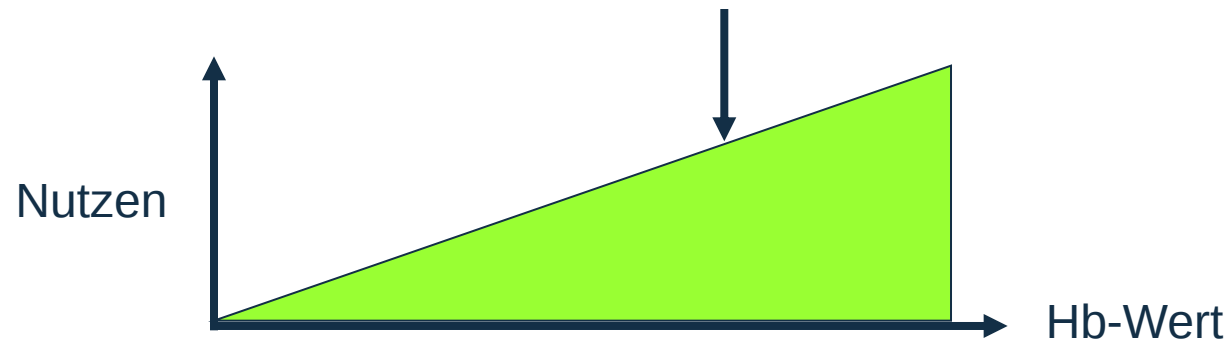
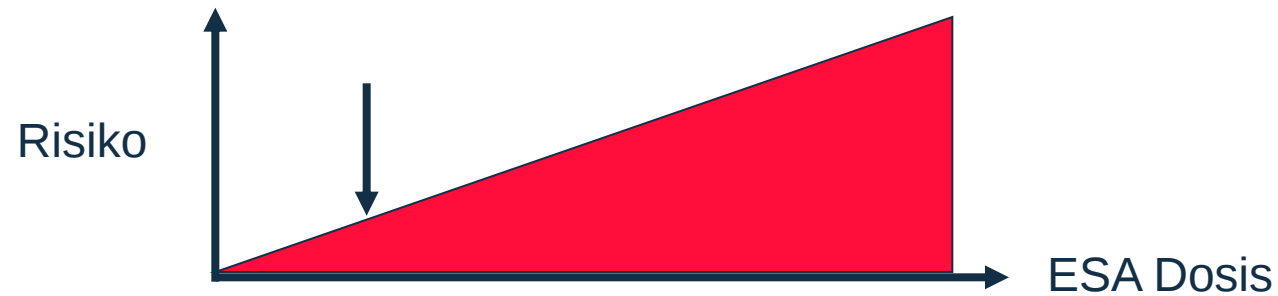
- zu bewerten:
- Standpunkt des Patienten
 - Symptome / Comorbidität
 - Behandlungscharakteristika

Keine Korrektur auf Hb-Normalwerte

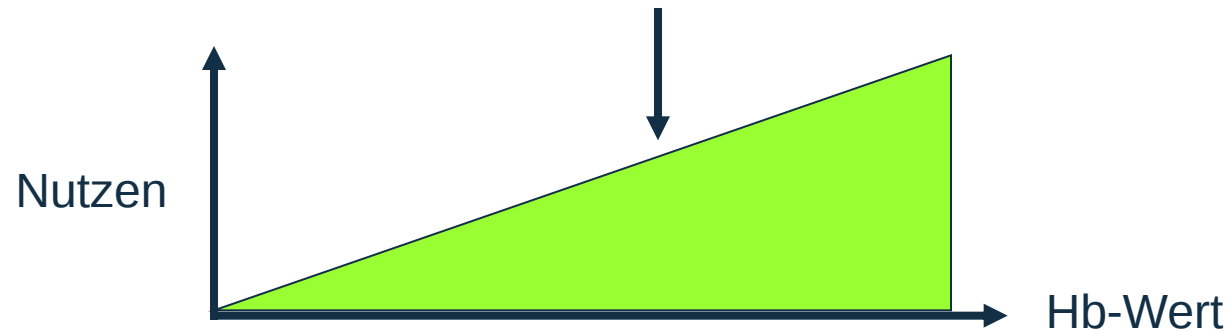
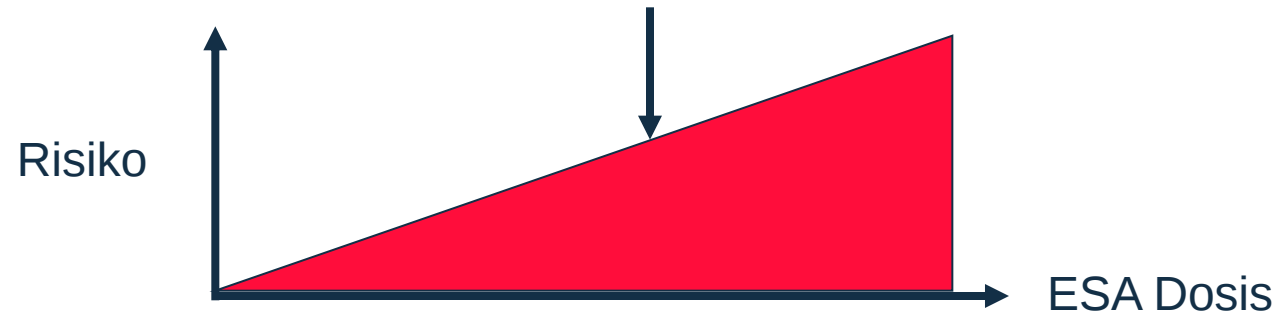
- Ziel 10 ... 12 g/dl
- Dosisanpassung bevor Zielkorridor verlassen wird
- bei hohen ESA-Dosen niedrigere Werte akzeptieren
- ohne ESA (Eisen allein) höhere Hb-Werte akzeptieren
(bei gutem Befund + niedrigem kardiovaskulären Risiko)

- Therapie erwägen:
 - bei Hb < 11g/dl
 - bei Anämiesymptomen

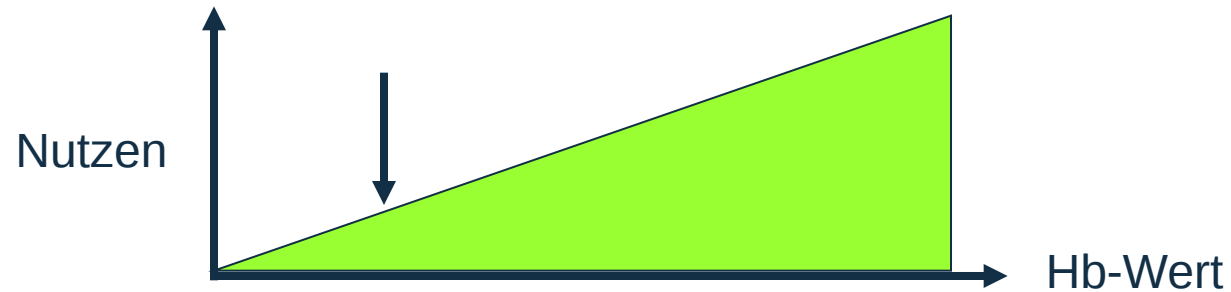
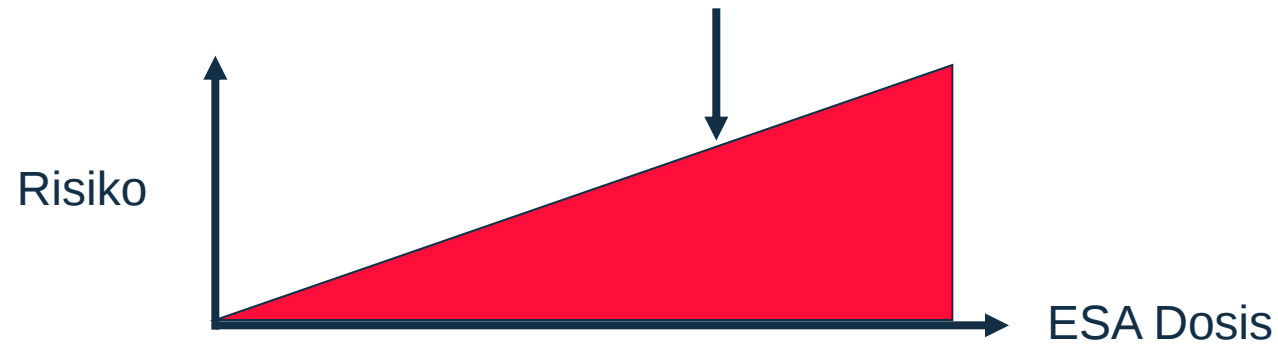
Anämietherapie - Balanceakt



Anämietherapie - Balanceakt



Anämietherapie - Balanceakt



Hämoglobin: die Zielwertdebatte

Against TREATing All Patients Alike: Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting

Wolfgang C. Winkelmayr

Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine,
Palo Alto, California

J Am Soc Nephrol 22: 1–2, 2011.
doi: 10.1681/ASN.2010111133

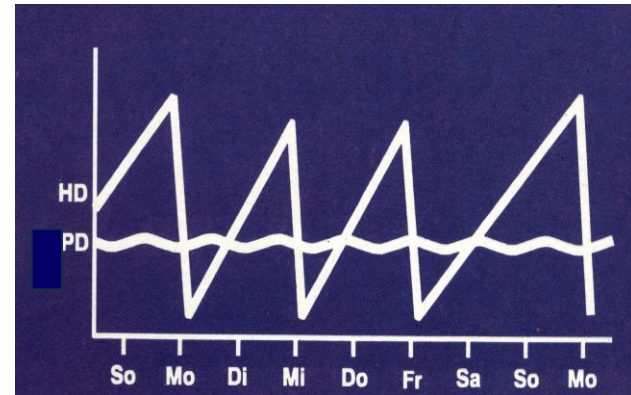
- es gibt KEINE SICHEREN Ziel-Hb-Werte, ESA-Dosierungen, Dosierungsschemata
- um Transfusionen SICHER zu vermeiden, gilt ein Ziel-Hb-Wert von 10...12 g/dl als angemessen
- CKD non-D-Patienten bleiben in der Indikation f. ESA bestehen

Hämoglobin: die Zielwertdebatte

Against TREATing All Patients Alike: Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting

Wolfgang C. Winkelmayr
Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine,
Palo Alto, California

J Am Soc Nephrol 22: 1–2, 2011.
doi: 10.1681/ASN.2010111133



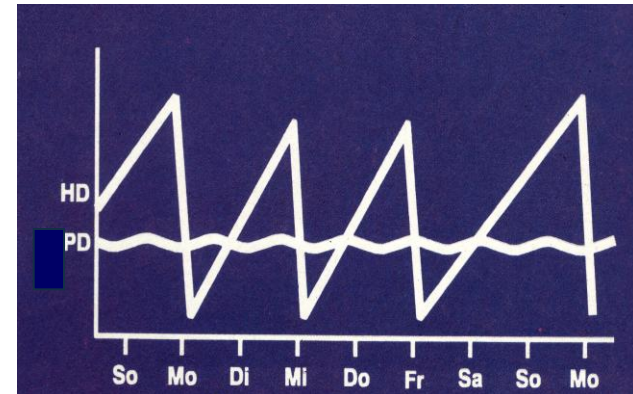
- es gibt KEINE SICHEREN Ziel-Hb-Werte, ESA-Dosierungen, Dosierungsschemata
- um Transfusionen SICHER zu vermeiden, gilt ein Ziel-Hb-Wert von 10...12 g/dl als angemessen
- CKD non-D-Patienten bleiben in der Indikation f. ESA bestehen

Hämoglobin: die Zielwertdebatte

Against TREATing All Patients Alike: Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting

Wolfgang C. Winkelmayer
Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine,
Palo Alto, California

J Am Soc Nephrol 22: 1–2, 2011.
doi: 10.1681/ASN.2010111133



- es gibt KEINE SICHEREN Ziel-Hb-Werte, ESA-Dosierungen, Dosierungsschemata
- um Transfusionen SICHER zu vermeiden, gilt ein Ziel-Hb-Wert von 10...12 g/dl als angemessen
- CKD non-D-Patienten bleiben in der Indikation f. ESA bestehen

PD – kein Risiko durch Hämokonzentration → höhere Ziel-Hb-Werte möglich

PD und renale Anämie

Müssen/dürfen Schlußfolgerungen aus Studien, deren Teilnehmer mehrheitlich

- HD-Patienten bzw.
- Prädialysepatienten

waren,

auf PD-Patienten übertragen werden?

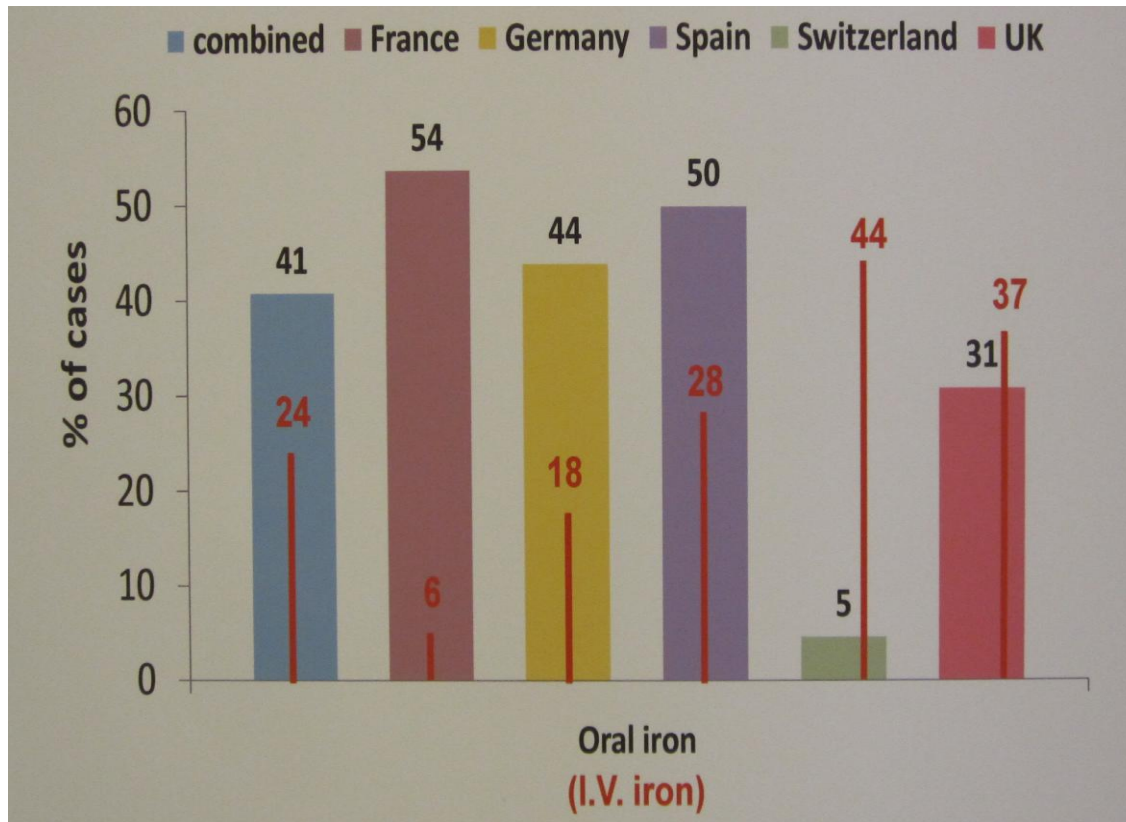
Eisen / Eisenpeicher



Stone age women were less happy than men about the arrival of the iron age.

Fe-Applikation in Europa

Mirescu G et al F 171)



% i.v. – Eisen (EU = 37)

F = 10

D = 30

E = 36

CH = 85

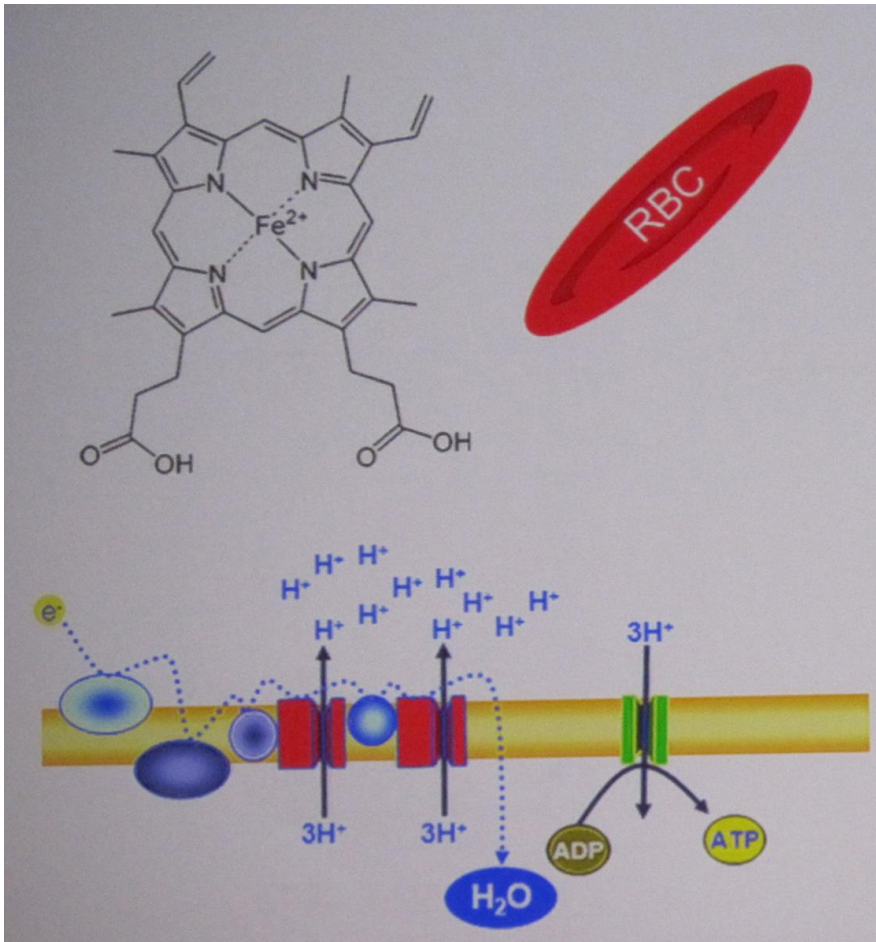
UK = 55

Eisenspeicher-Fragen

Ferritin bei CKD

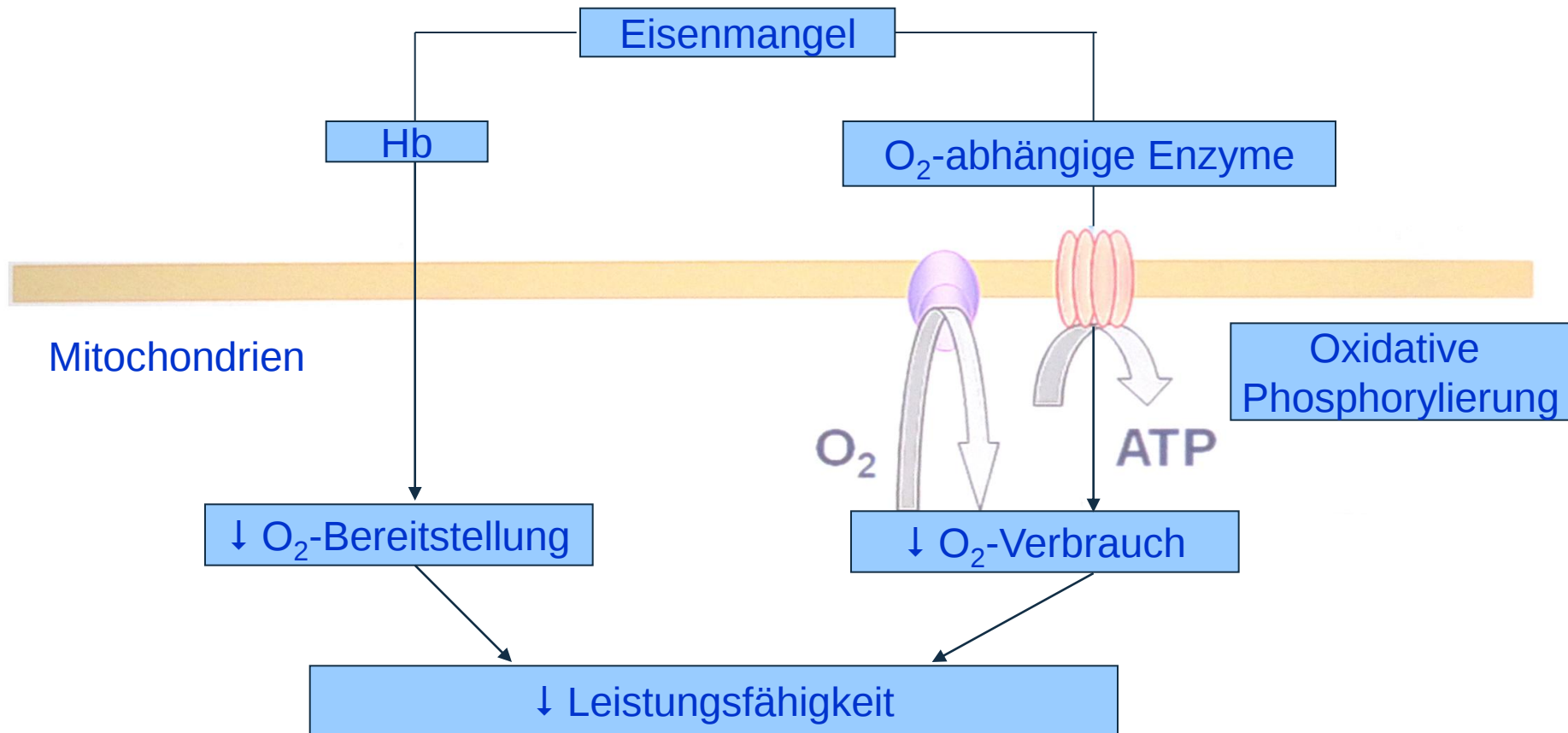
- unterschiedliche Zielwerte für D / non-D?
- unterer Grenzwert?
- oberer Grenzwert?

Physiologische Rolle von Eisen



O₂-Transport
O₂-Speicherung
Energiegewinnung
(ADP → ATP)

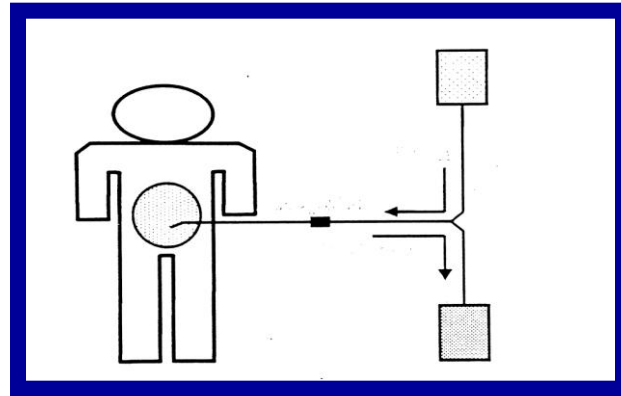
Anämie / Eisenmangel / Leistungsfähigkeit



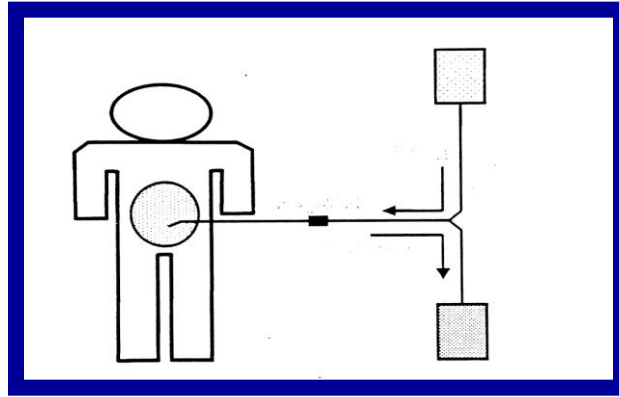
Haas JD & Brownlie T. J Nutr 2001; 131(2 suppl 2):676S-690S; Dallman PR. J Intern Med. 1989; 226:367-372.
Willis WT & Dallman PR. Am J Physiol 1989; 257: C1080-1085, Figure adapted from: Anker et al. EJHF 2009

Medikamentöse Fe-Zufuhr bei PD-Patienten

Medikamentöse Fe-Zufuhr bei PD-Patienten

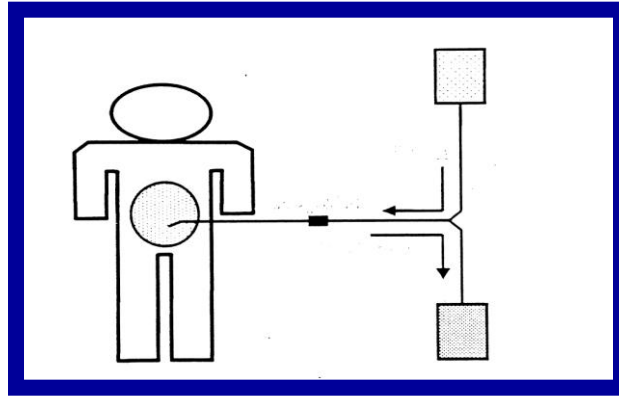


Medikamentöse Fe-Zufuhr bei PD-Patienten



- oral = insuffizient
- i.v. = effizient

Medikamentöse Fe-Zufuhr bei PD-Patienten

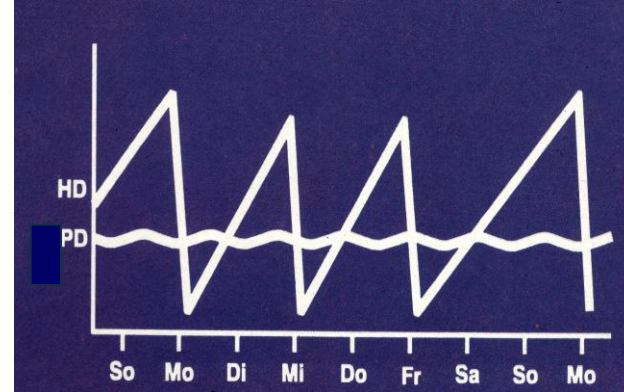
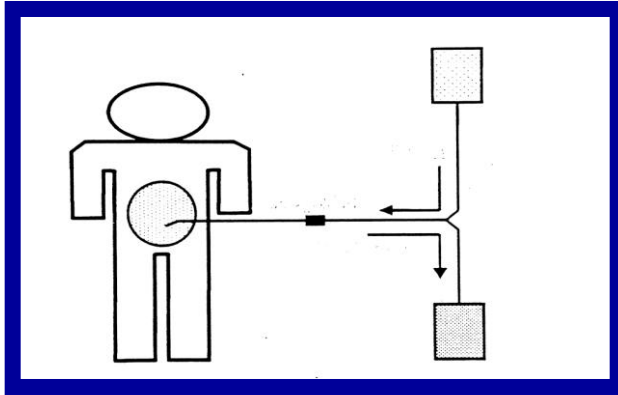


- oral = insuffizient
- i.v. = effizient

Vorschlag für die Praxis: 1x / Monat als Kurzinfusion bei der Blutentnahme

Neue Fe-Präparate → höhere verträgliche Einzeldosen

Endlich ist er fertig !



Antihypertensive Therapie

Antidiabetische Therapie

Medikamente für CKD – MBD (Ca / P / PTH)

Behandlung der renalen Anämie



Please, save the date !

2012 in Erfurt



10./31.März: Tandem-Workshop PD (für Ärzte)

3./4. Mai: 21. Dialysefachtagung

23. Juni: 10. Experten-Meeting Dialyse

VIELEN DANK !