

Peritonealdialyse

Innovationen der letzten 5 -10 Jahre?

Thomas Mettang



Deutsche Klinik für Diagnostik
Fachbereich Nephrologie

DKD



Gemeinschaftspraxis für
Nieren- und Hochdruck-
Krankheiten



Probleme der Peritonealdialyse in der Anfangsphase



- hohe Peritonitisrate
- hohe Drop-out-Rate
- hohe Gesamtmortalität

Probleme der Peritonealdialyse in der Anfangsphase

- hohe Peritonitisrate
- hohe Drop-out-Rate
- hohe Gesamtmortalität

niedrige Akzeptanz bei Ärzten und Patienten

“PD is a second class treatment for second class people”

Probleme der Peritonealdialyse in der Anfangsphase

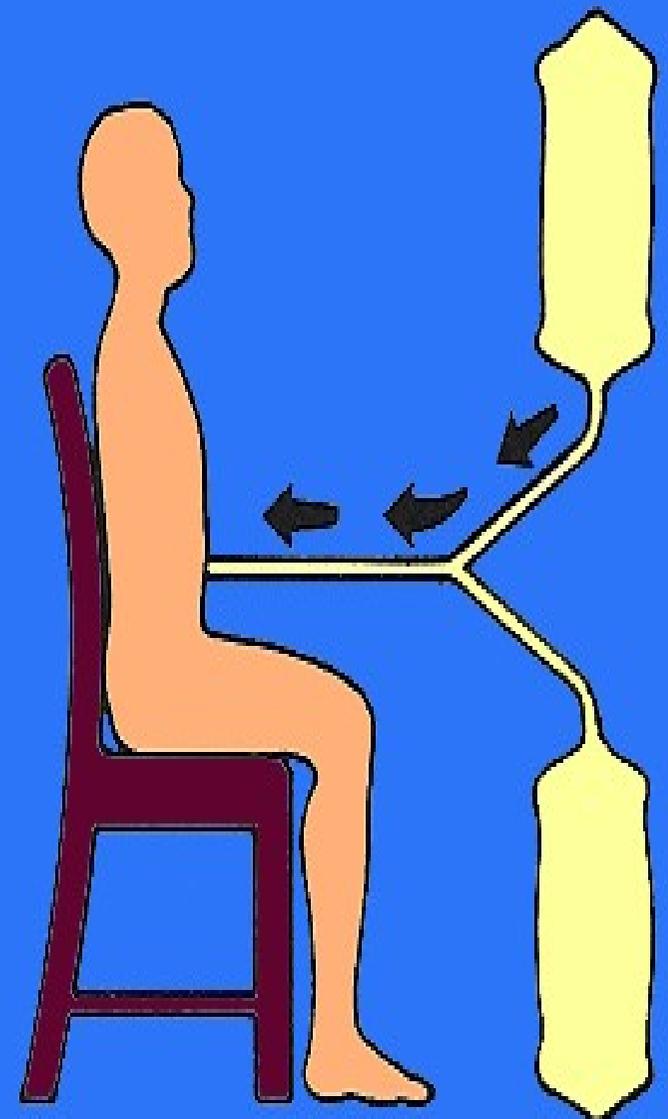
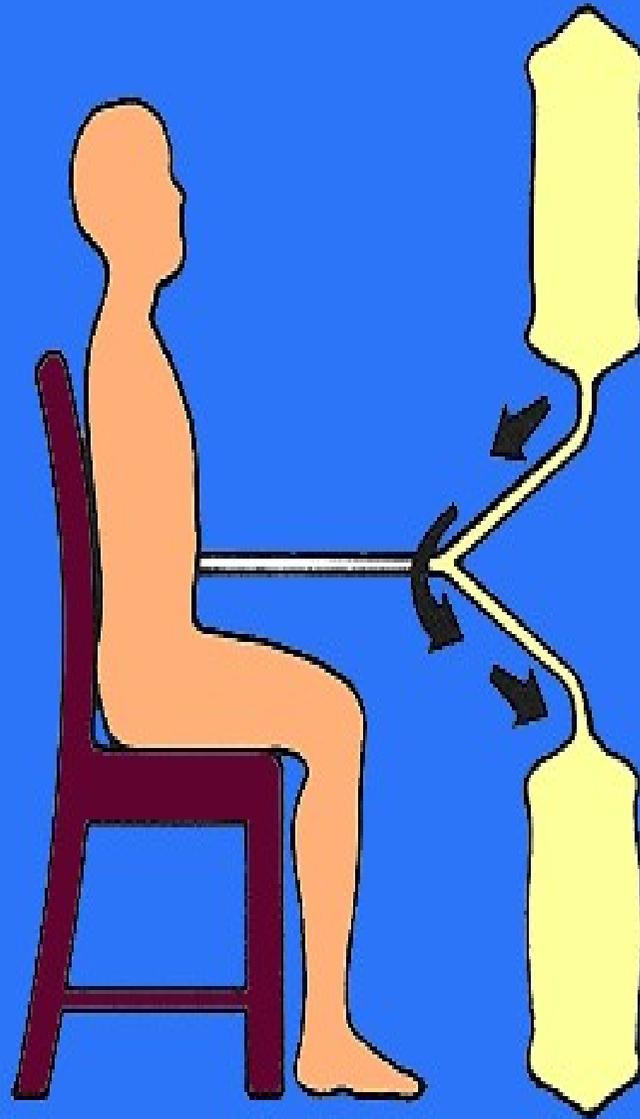
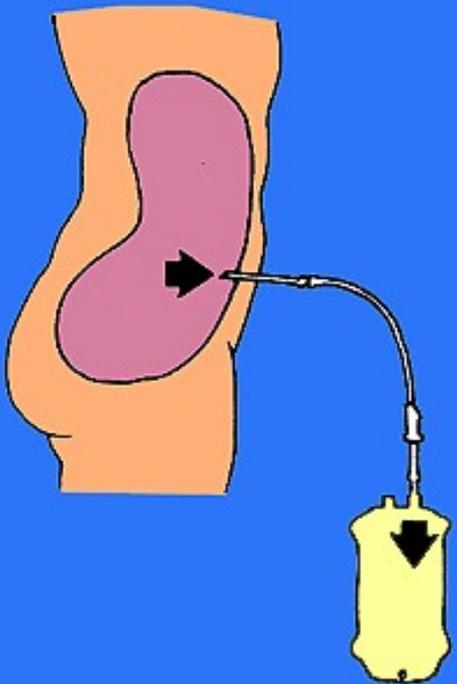
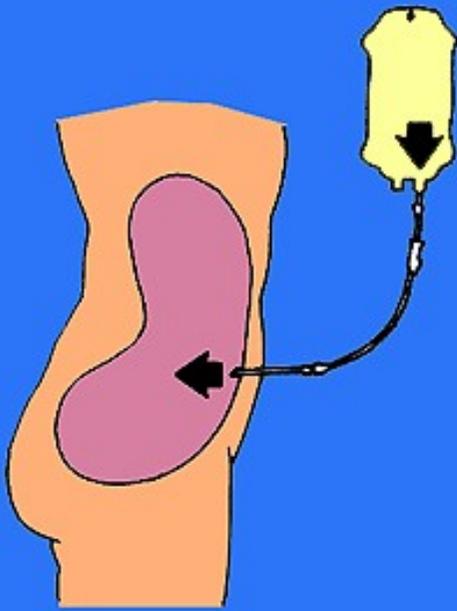
Unausgereifte
Systeme

Unphysiologische
Lösungen

Unterdimensionierte
Dialyседosis

- hohe Peritonitisrate
- hohe Drop-out-Rate
- hohe Gesamtmortalität

Y-System: "Flush before fill"



Probleme der Peritonealdialyse in der Anfangsphase

Unausgereifte
Systeme

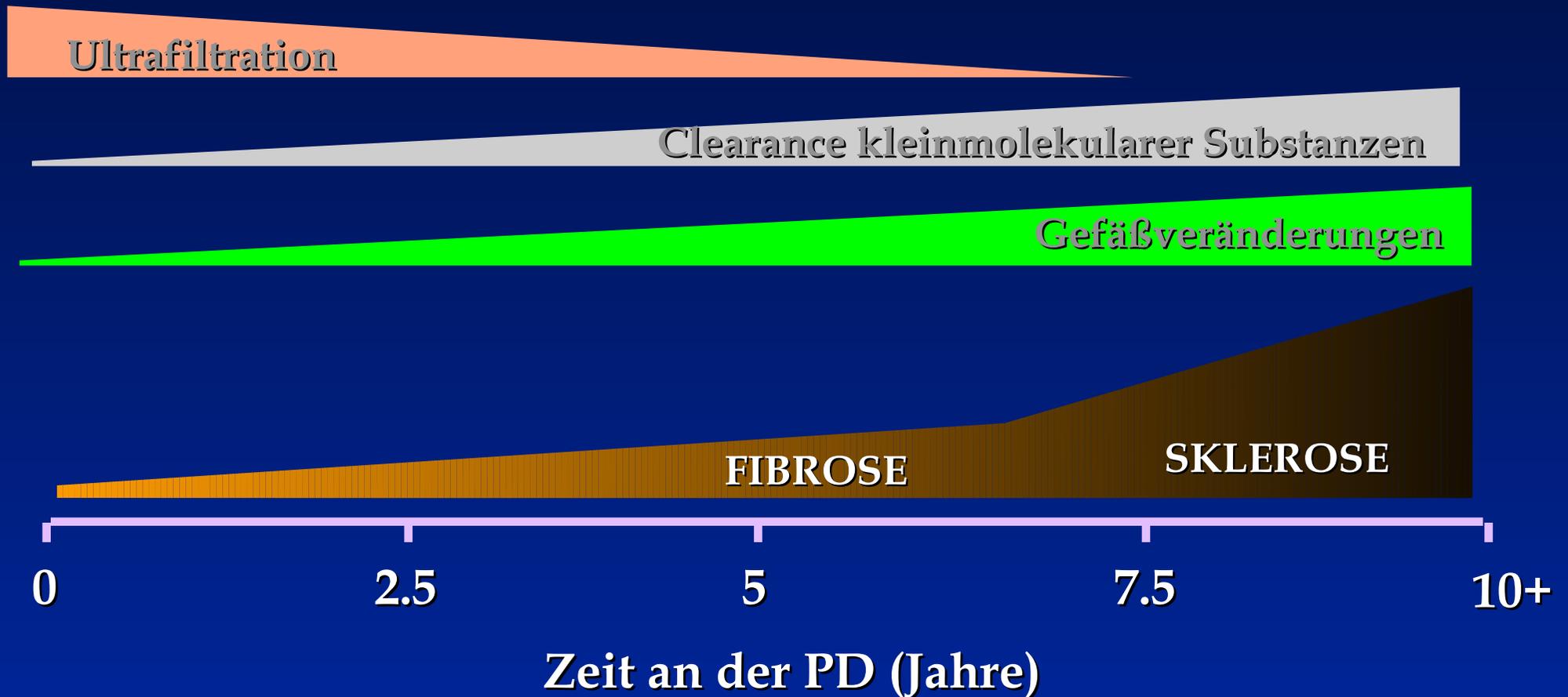
Unphysiologische
Lösungen

Unterdimensionierte
Dialyседosis

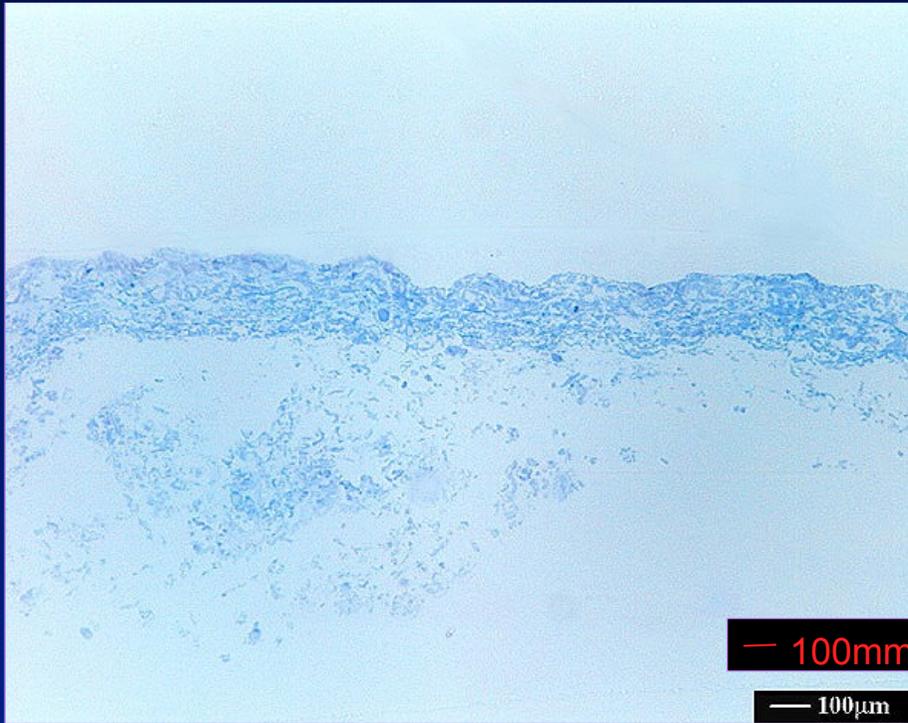
- hohe Peritonitisrate
- hohe Drop-out-Rate
- hohe Gesamtmortalität

- „Konventionelle Lösungen“
 - sind azide und hyperosmolar
 - haben hohen Gehalt an GDPs
 - sind nur mit Laktat als Puffer herstellbar
- Klinische Probleme
 - Einlaufschmerz
 - AGE-Bildung
 - Verschlechterung der peritonealen Abwehr
 - Langzeitschädigung des Peritoneums

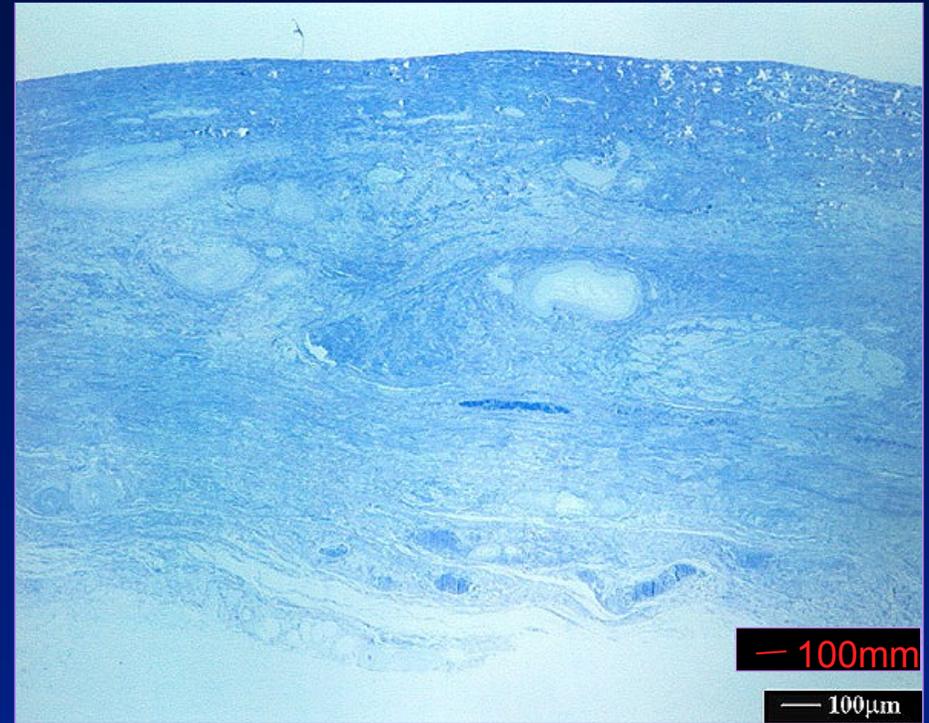
Veränderungen des Peritoneums während der Peritonealdialyse



Morphologische Veränderungen der Peritonealmembran



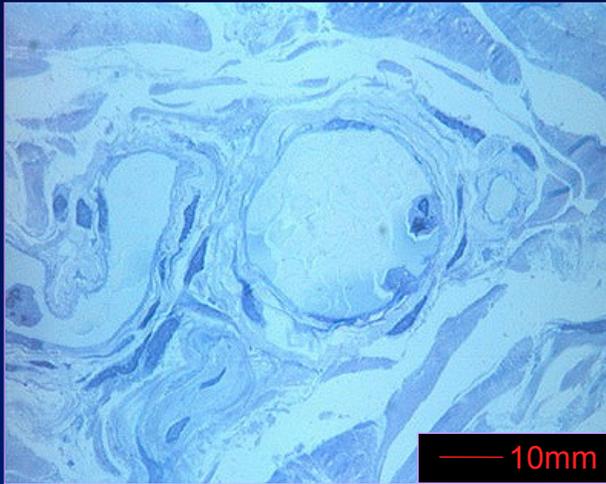
Normales parietales Peritoneum



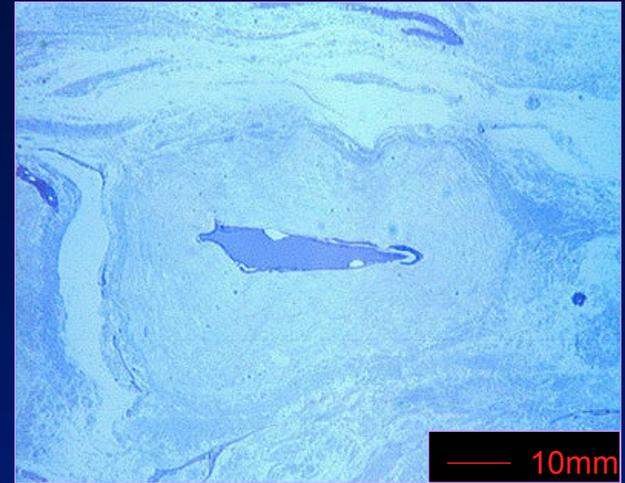
Parietales Peritoneum >5 Jahre PD

Morphologische Veränderungen der peritonealen Blutgefäße während der PD

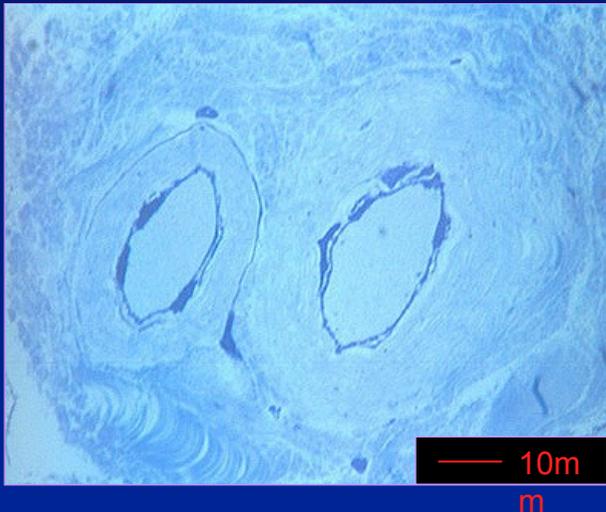
Grad I



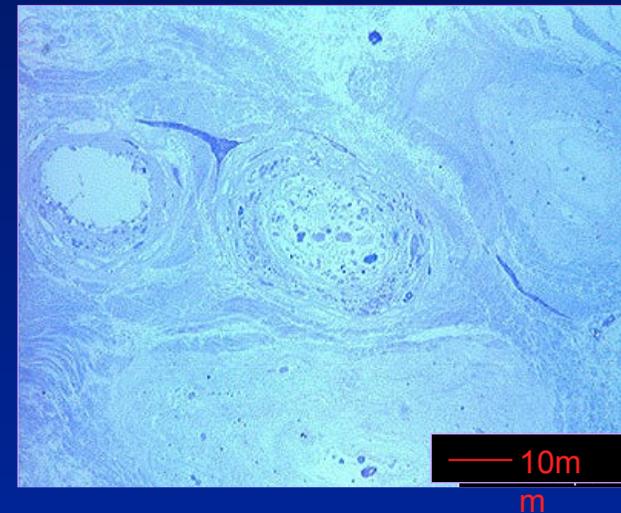
Grad III



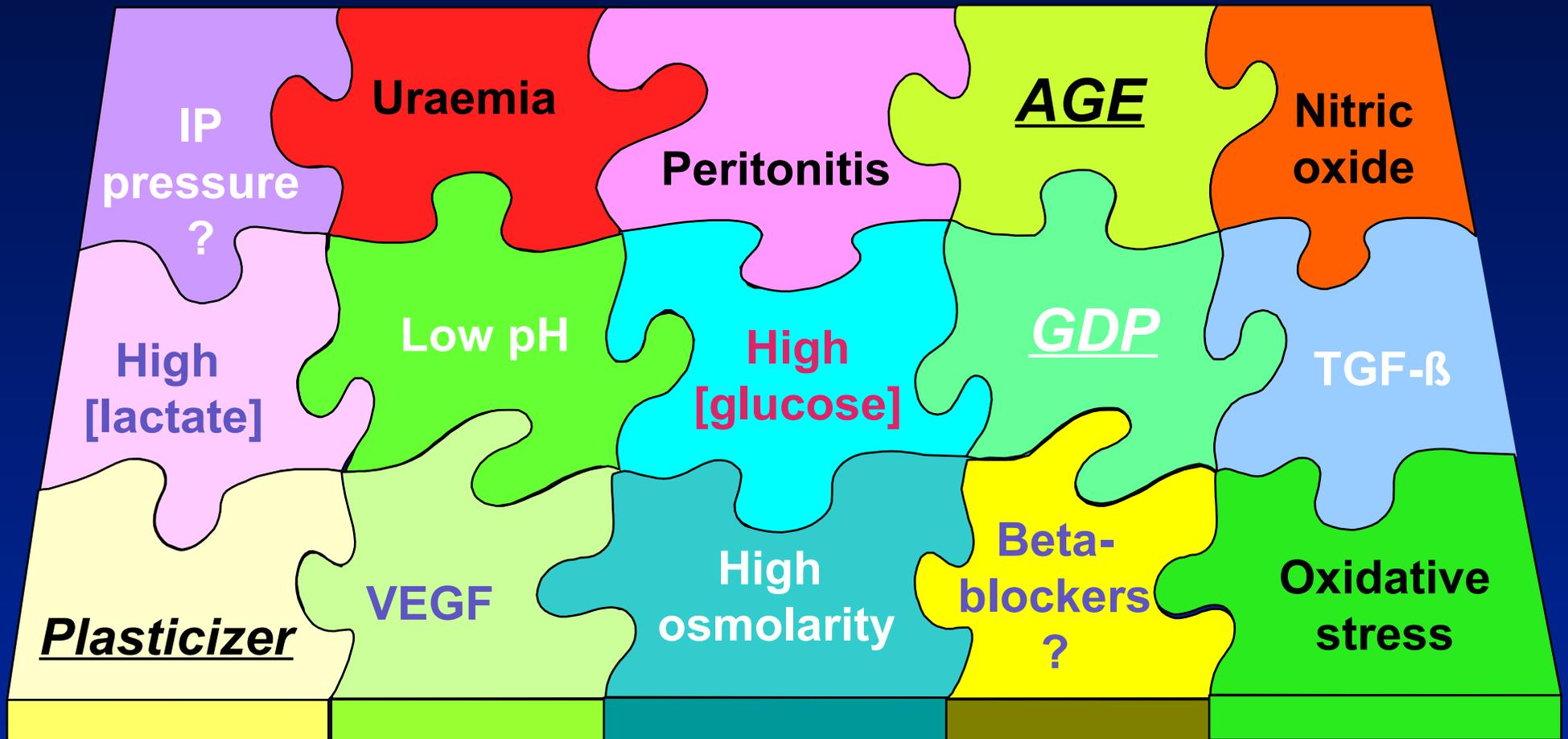
Grad II



Grad IV



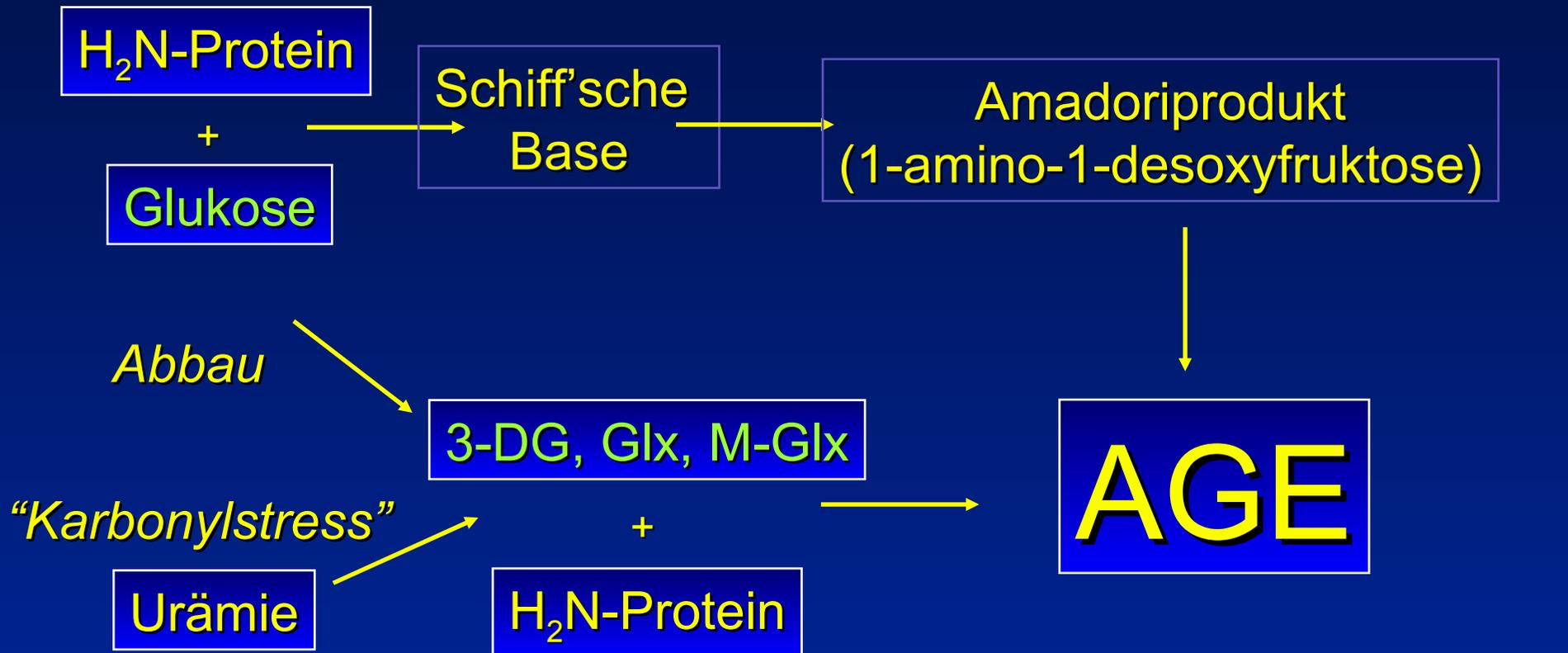
Welche Faktoren beeinflussen die Peritonealmembran?



Glukoseabbauprodukte...

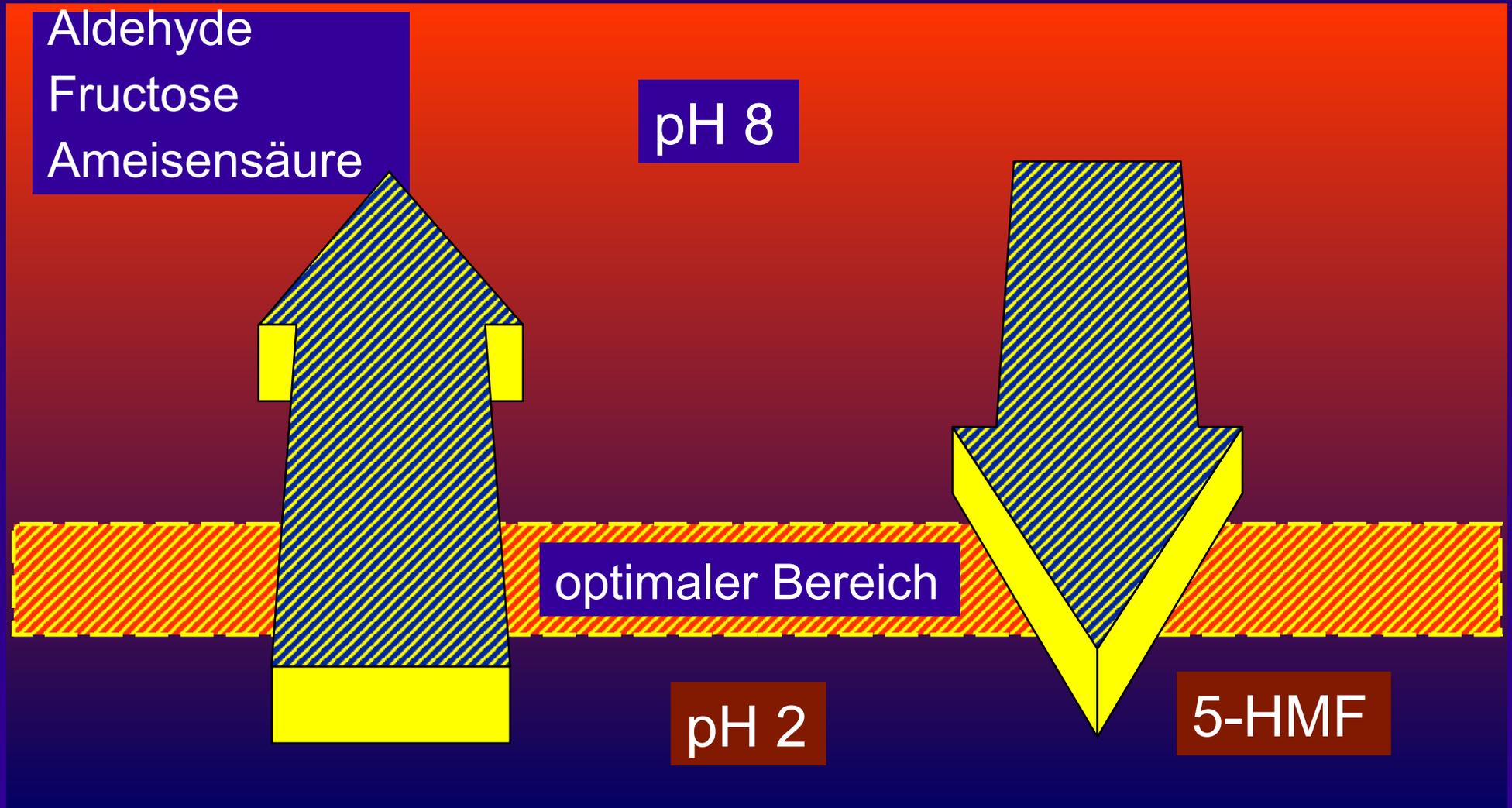
- verursachen Einlaufschmerzen
- sind zytotoxisch
- bestimmte GDPs (insbesondere Methylglyoxal und 3-Desoxyglukoson) induzieren die AGE-Bildung (Advanced Glycation End Products)

AGE-Bildung

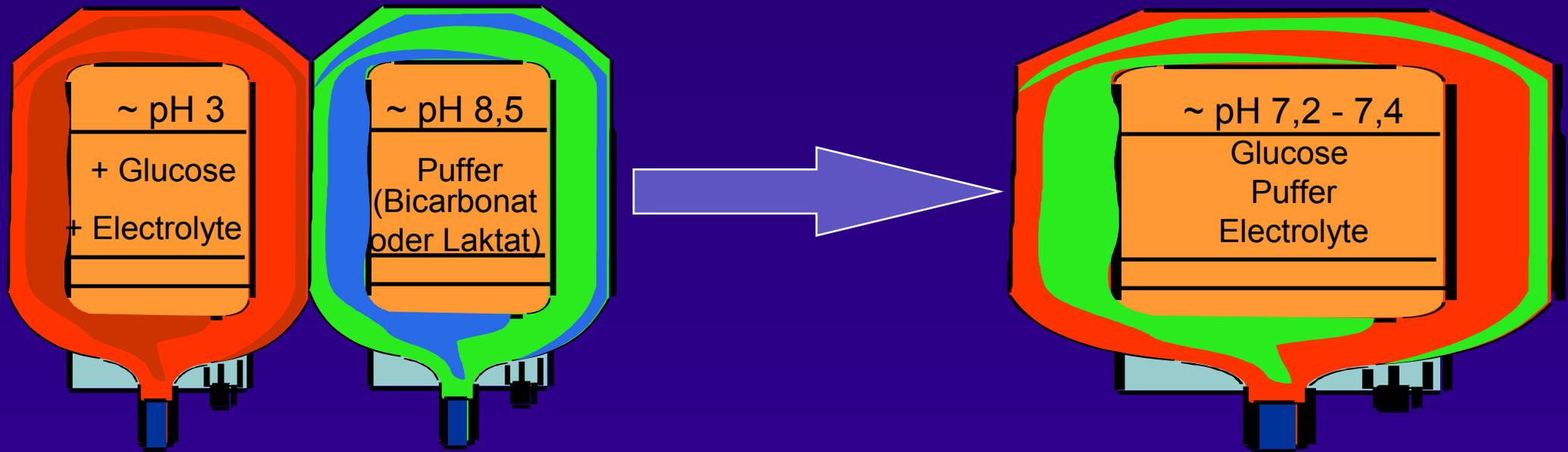


3-DG = 3-Desoxyglukoson,
Glx = Glyoxal, M-Glx = Methylglyoxal

pH-Abhängigkeit der Bildung von Glucose-Abbau-Produkten

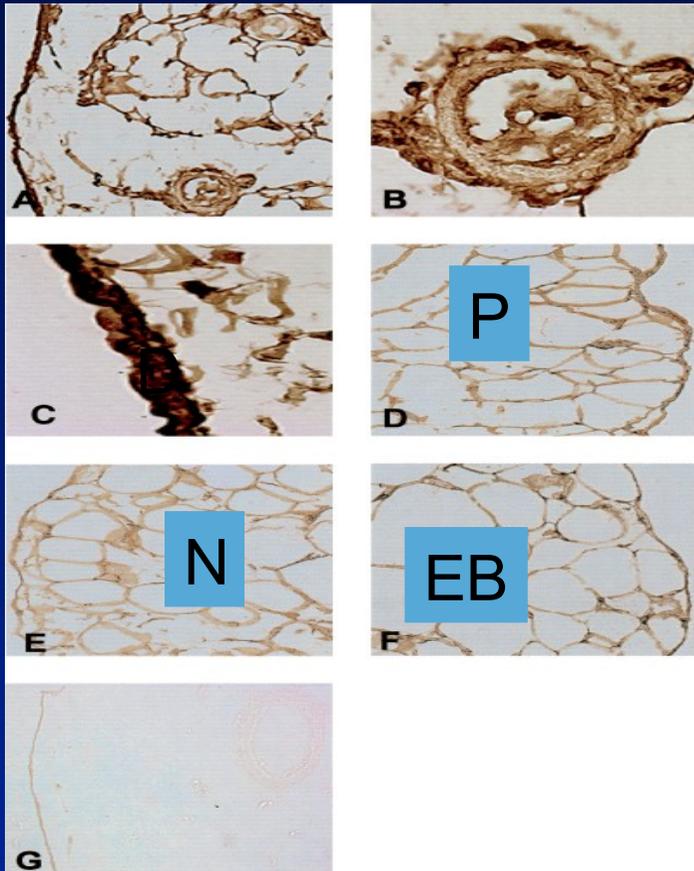


Prinzip des Zweikammer-Systems

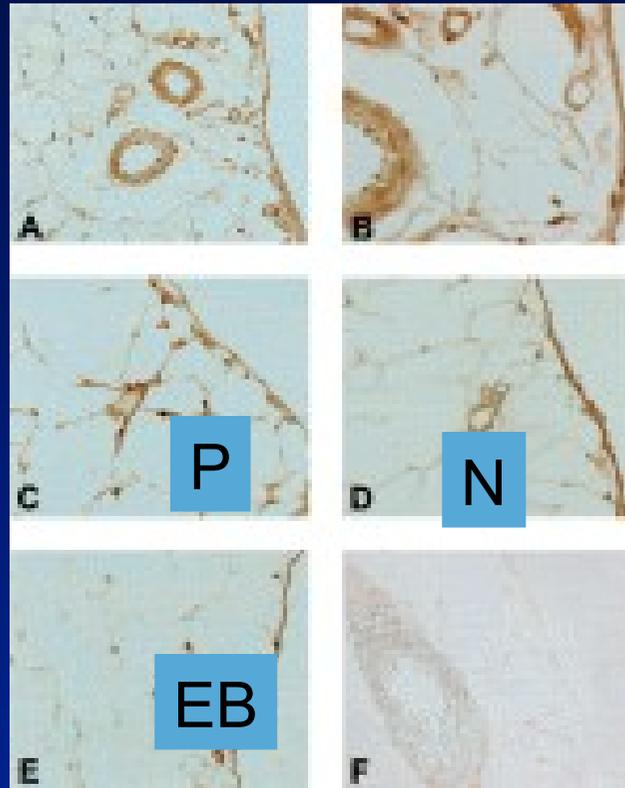


Einfluss GDP-armer Lösungen auf das Peritoneum im Tierversuch

Mortier et al. Kidney Int. 2004;66:1257



AGE staining



VEGF staining

Je 12 Ratten

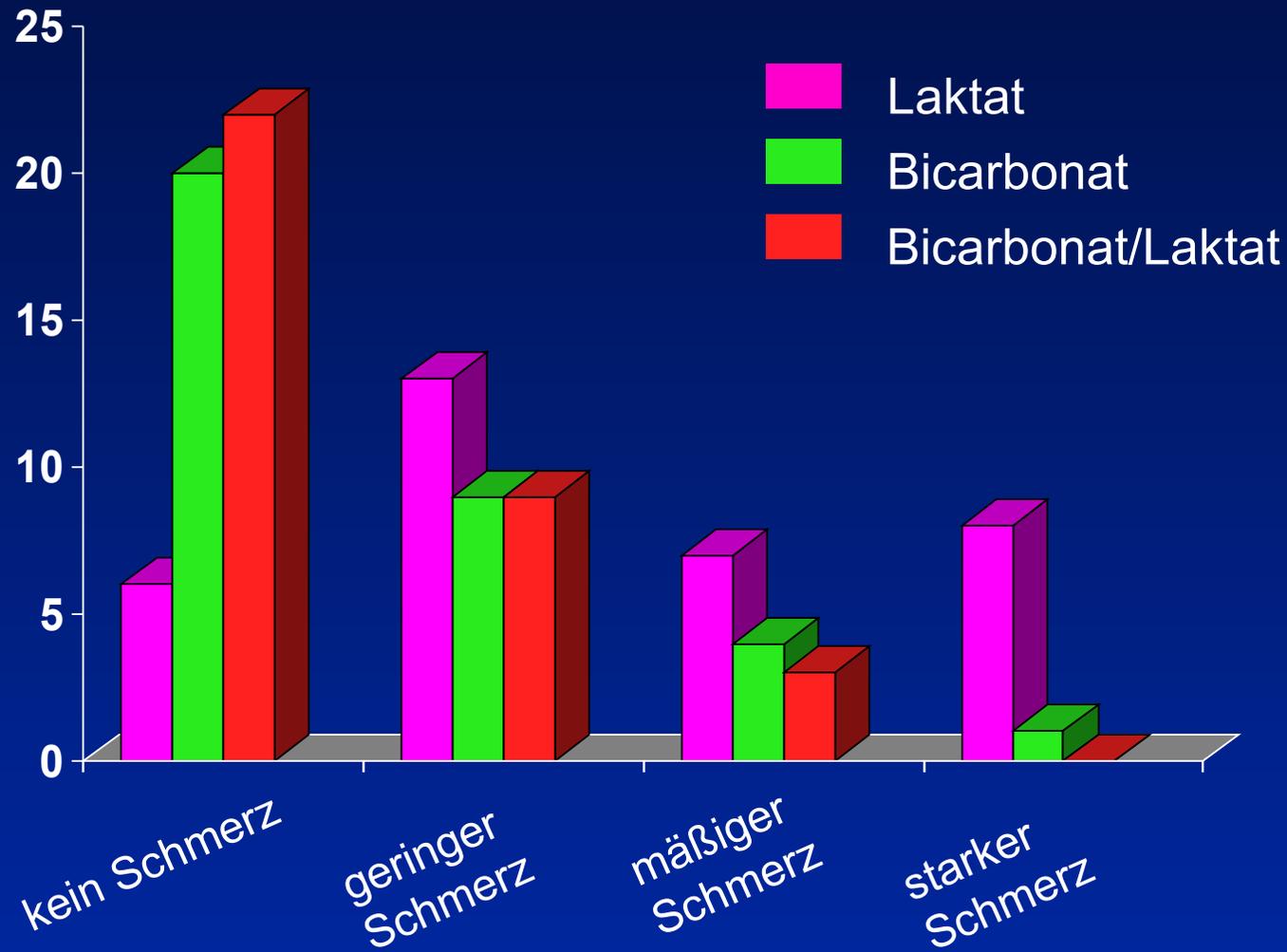
- Dianeal® (N= 12),
- Physioneal® (N= 12),
- Nutrineal® (N= 12)

Pufferlösung (EBSS)

12 Wochen Behandlung
mit hochprozentigen
Glucoselsg.

Einlaufschmerzen bei Verwendung unterschiedlicher PD-Lösungen

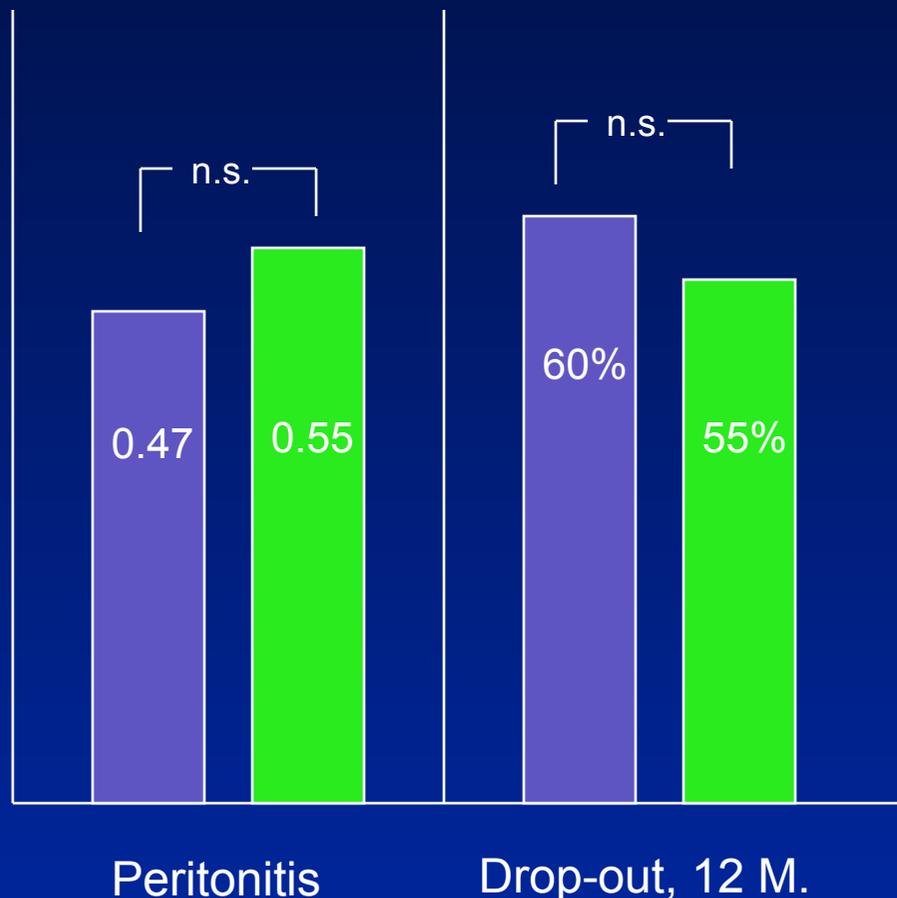
Mactier et al. *Kidney Int* 1998;53:1061



Klinische Langzeiteffekte von GDP-reduzierten Lösungen

Rippe et al. Kidney Int 2001;59:348

Konvent. biocompatibel



Prospektiv, randomisiert, kontrolliert

Je 40 Pat. Beobachtet über 24 Monate

A: konventionelle Lsg. (Gambrosol)

B. Biocompatible Lsg. (PD-Bio)

Klinische Parameter: Drop-out, Peritonitis, UF, Einlaufschmerz

Laborchemische P: CA-12-5, Prokollagen I-III, Hyaluronsäure

Alle laborchem. Parameter significant verändert.

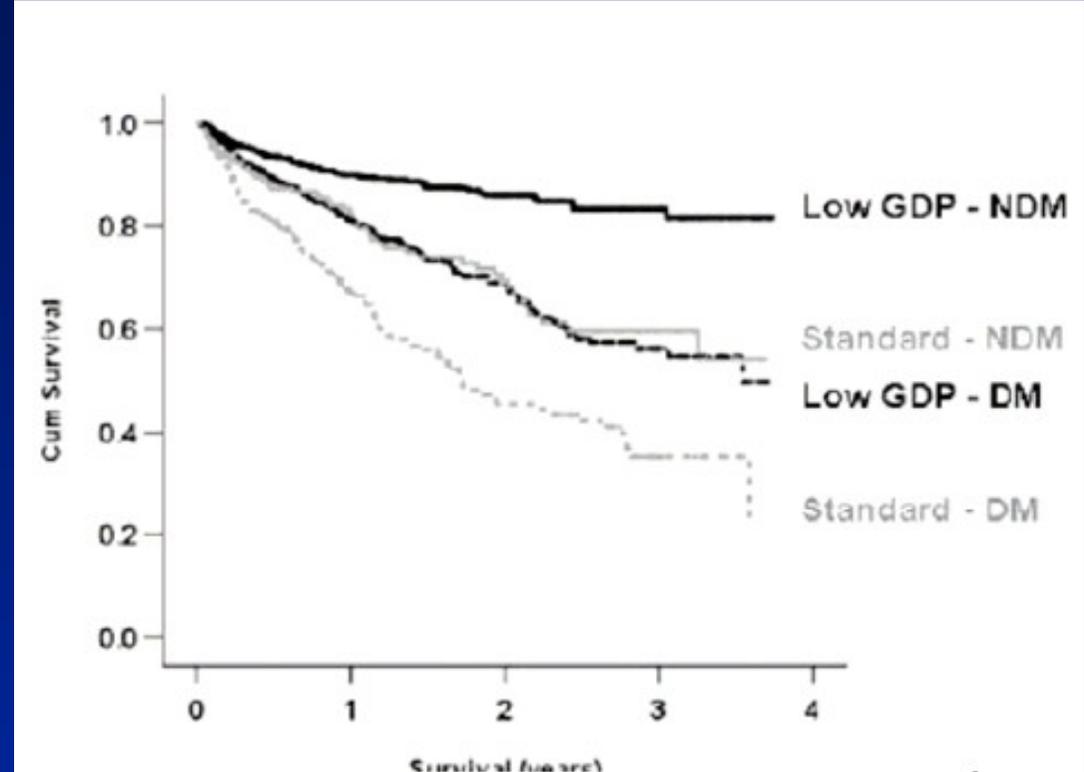
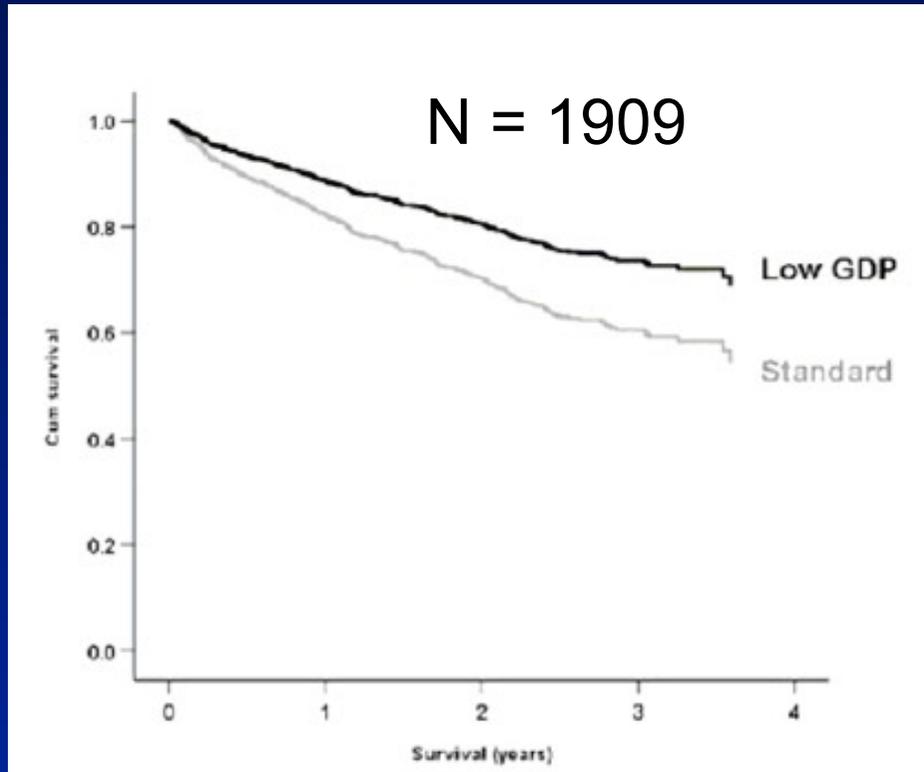
Mortalität unter Verwendung von low-GDP-Lösungen

Lee et al. NDT 2006

Prospektive Beobachtungsstudie

Zeitraum: 2002-2005

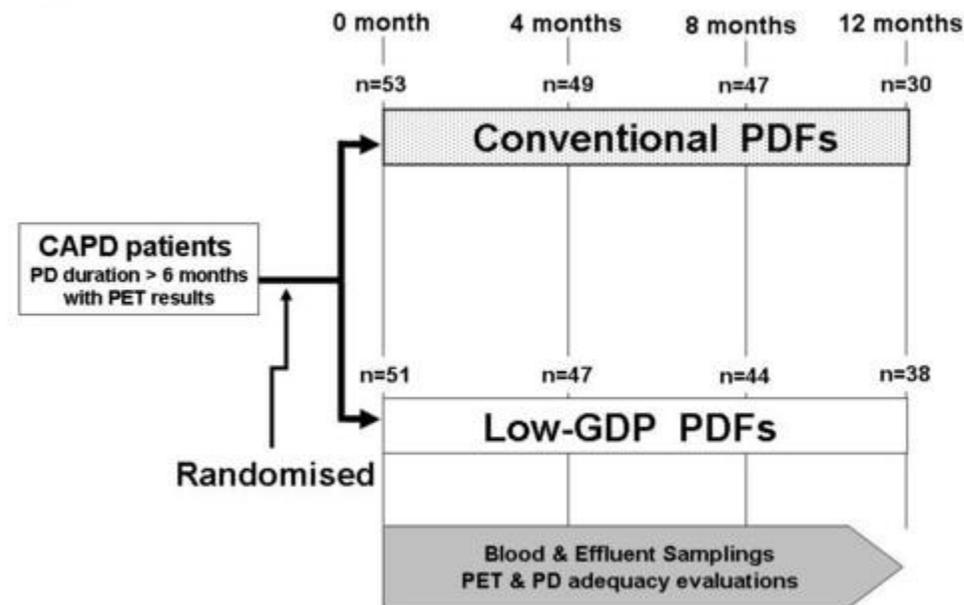
70% - 80 % erhielten GDP-arme Lösungen (jünger und aus größeren Zentren)



Klinische Studien mit low-GDP-Lösungen

Choi et al. PDI 2008

Figure 1



- 104 Patienten an PD (im Mittel 68 Monate an PD)

- Randomisiert kontrollierte Studie

- Fortführung PD mit konventionellen vs. Low-GDP-Lösungen

- Dauer 12 Monate

Klinische Studien mit low-GDP-Lösungen

Choi et al. PDI 2008

- Kein Unterschied im Verlauf der peritonealen Transporteigenschaften
- Bessere peritoneale Ultrafiltration (?)
- Höhere CA12-5-Werte in der low-GDP-Gruppe
- Peritoneale Clearance nach 4 Monaten etwas höher
- Kein Unterschied in der RRF

Vergleich konventionelle und biocompatible Lösungen – klinische Resultate

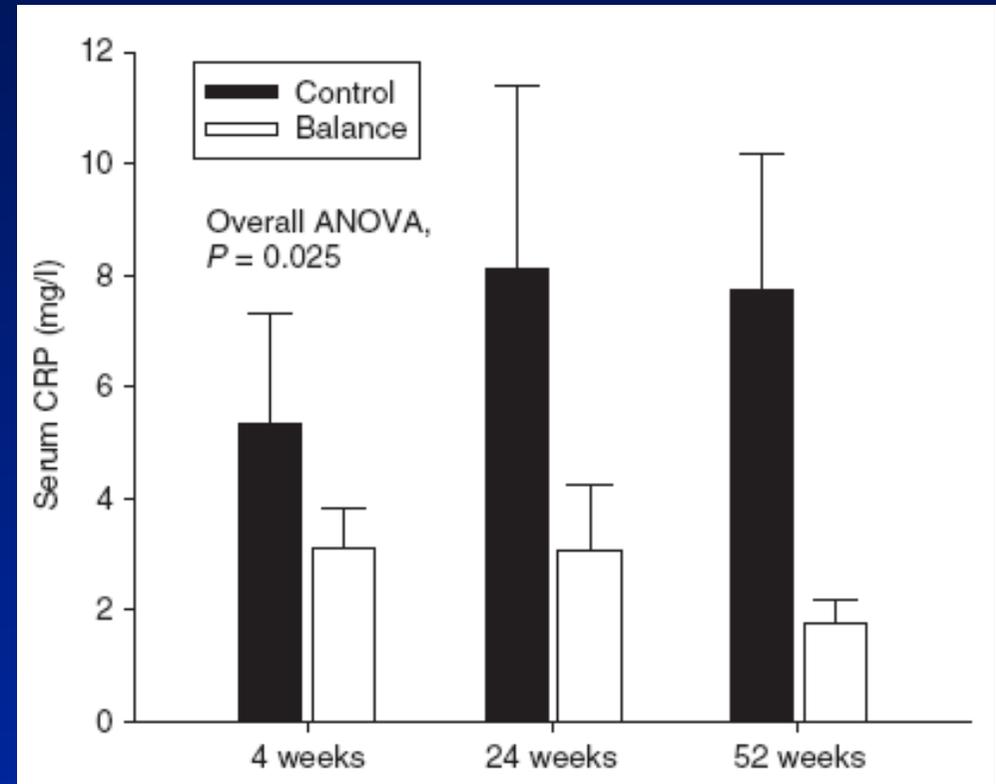
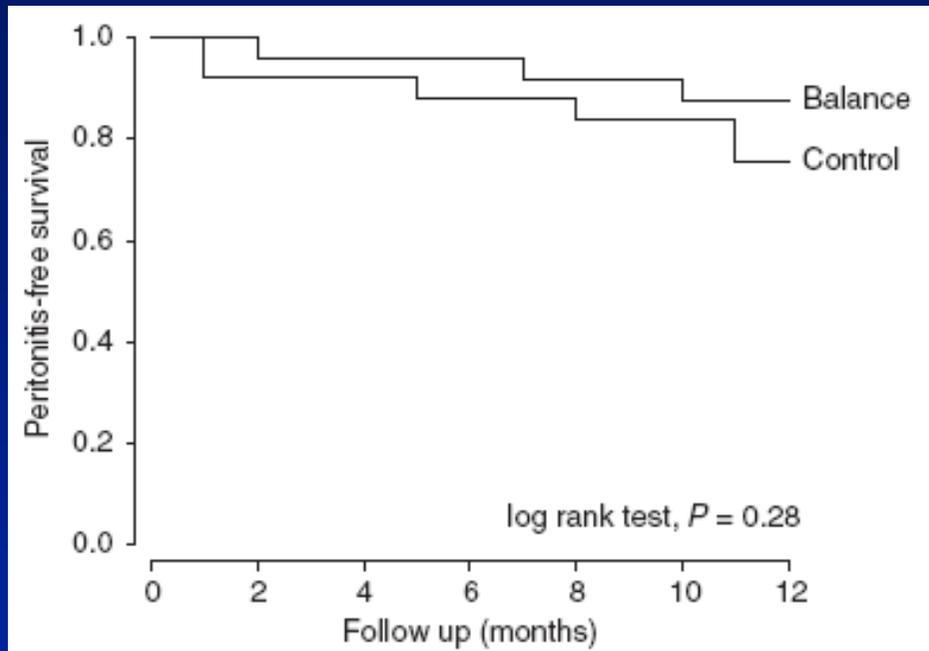
Szeto et al. NDT 2007

Randomisierte Studie

Verfahren: CAPD, N= 50

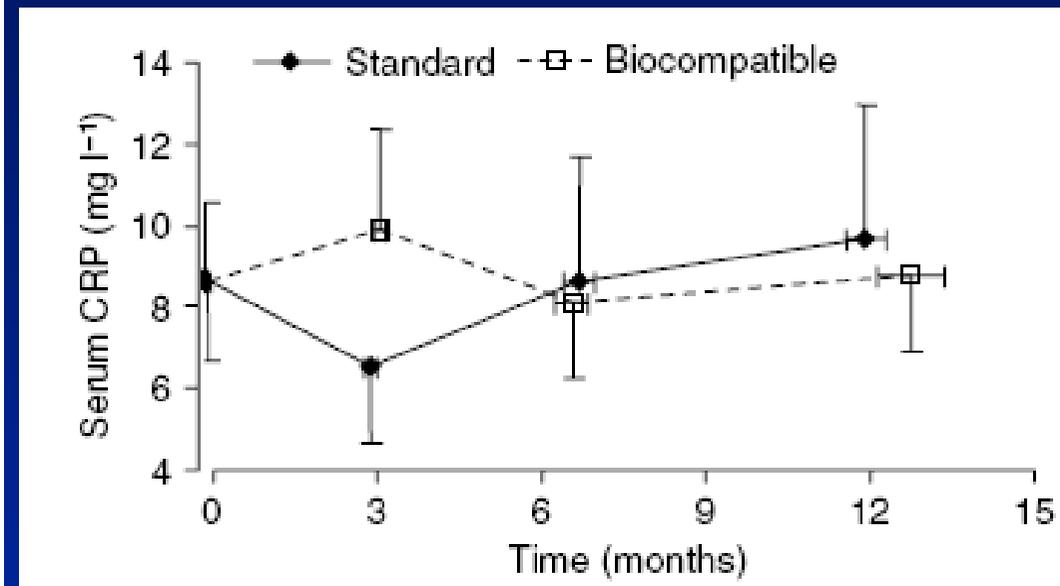
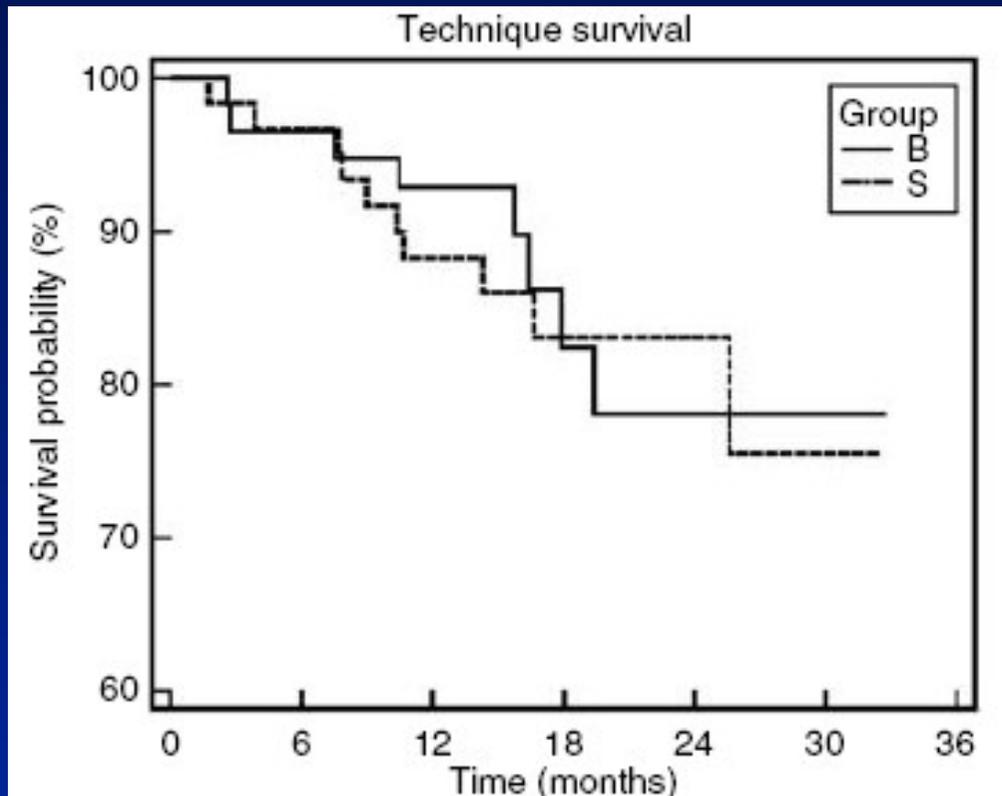
Lactat-haltige Standard vs. neutrale Lösung

Dauer: 52 Wochen



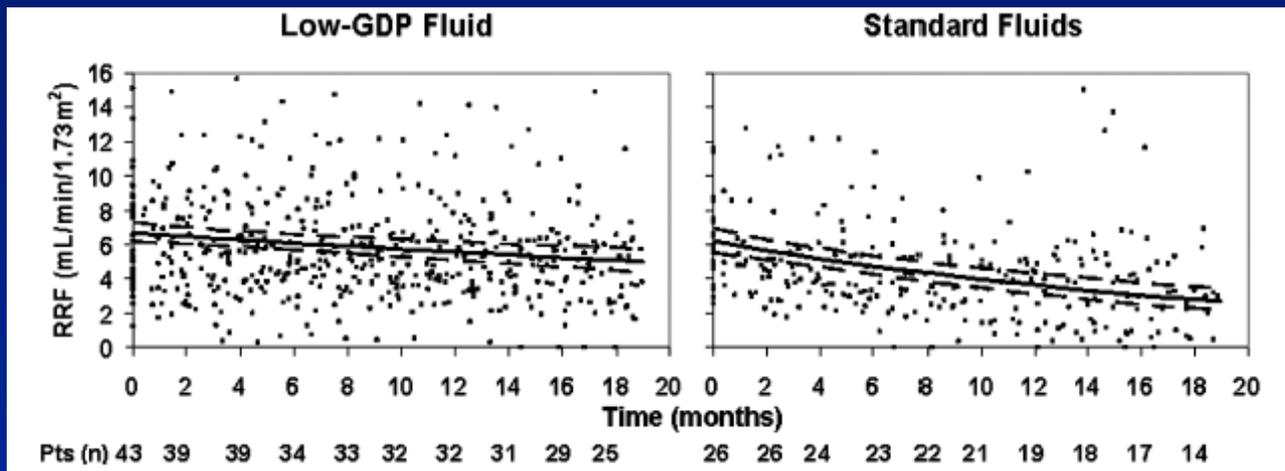
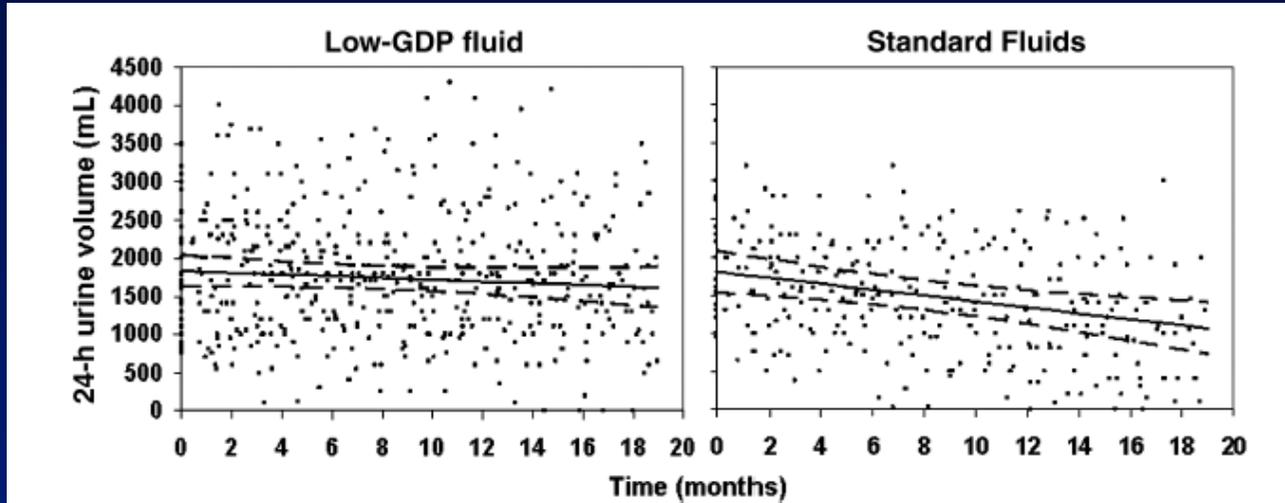
Vergleich konventionelle und biocompatible Lösungen – klinische Resultate

Fan et al. KI 2008



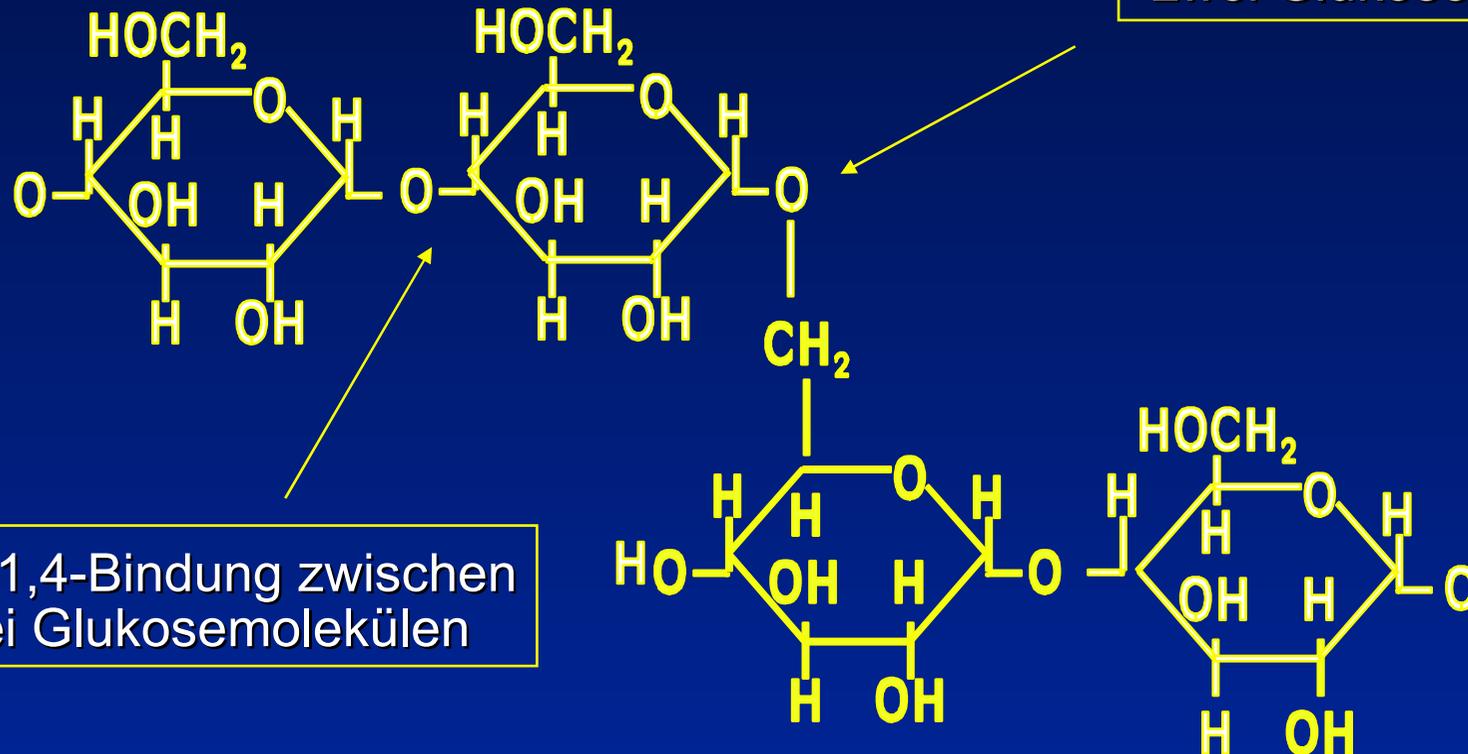
RRF unter Verwendung von low-GDP-Lösungen (Diurest-Studie)

Haag-Weber NDT 2010



80 Pat.
69 Pat mit sig.
Änderung der
RRF und
Urinproduktion
18 Monate
CRP, Ca12.5

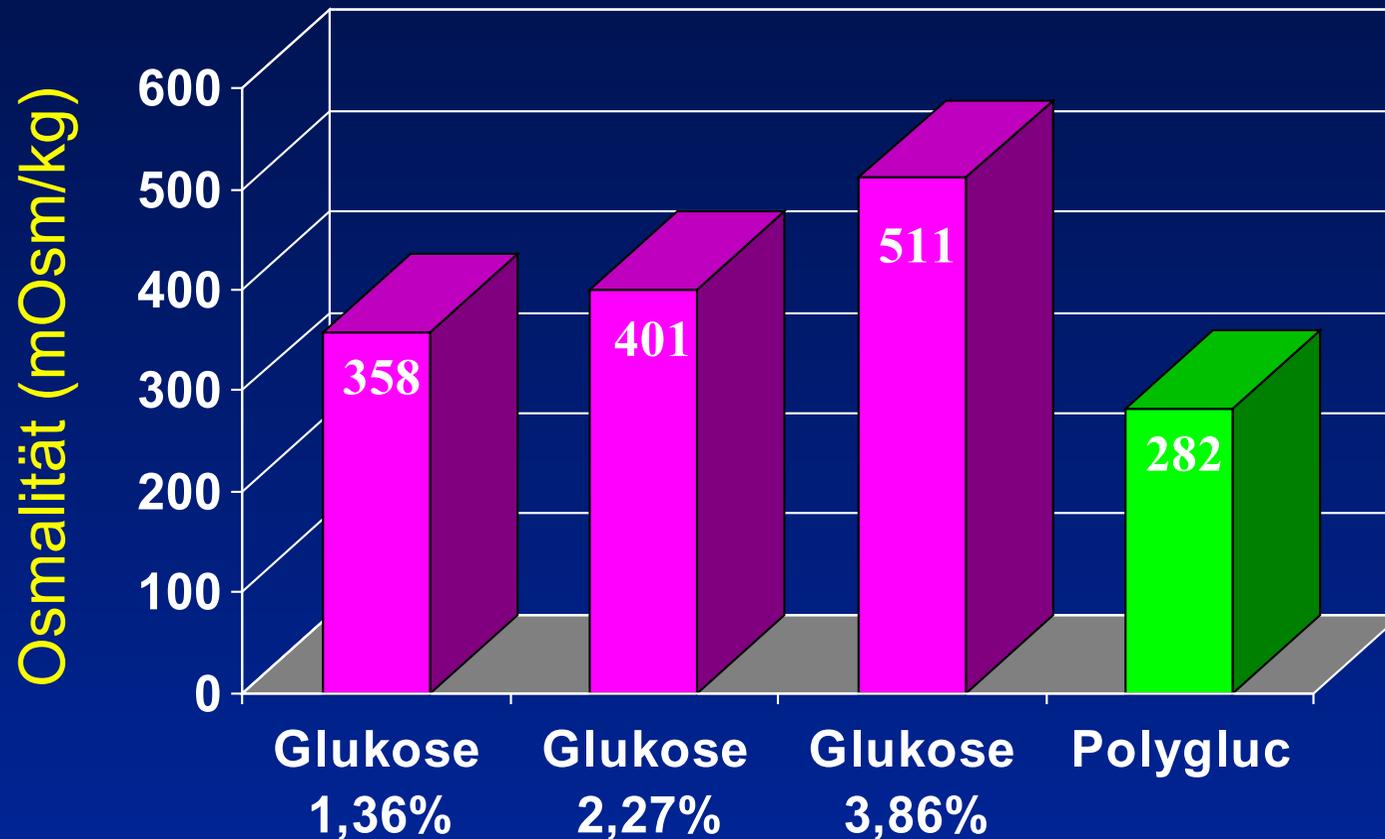
Biochemische Struktur von Polyglucose (Icodextrin MG ~16.800)



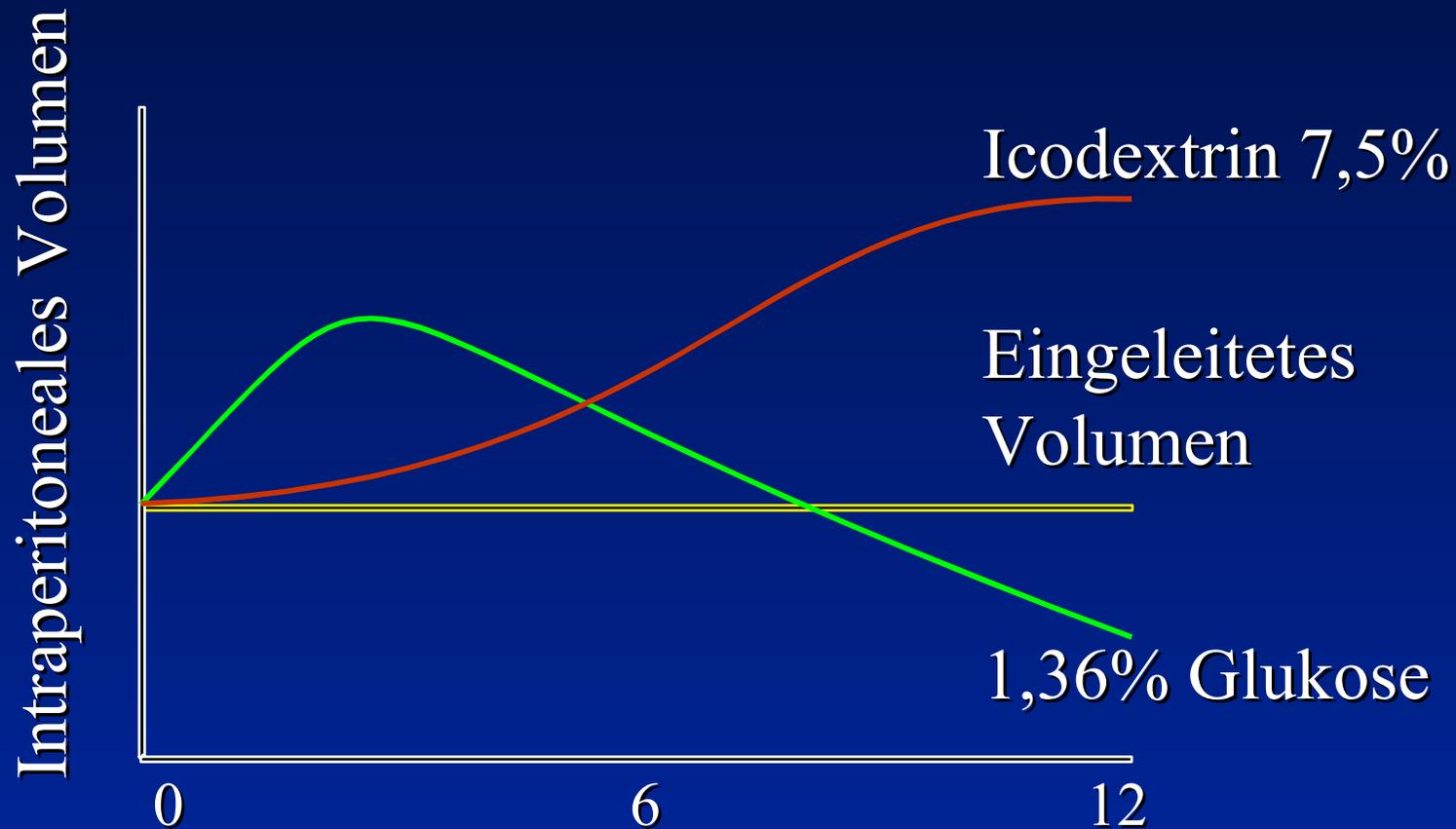
∞ -1,6-Bindung zwischen
zwei Glukosemolekülen

∞ -1,4-Bindung zwischen
zwei Glukosemolekülen

Osmolalität verschiedener PD-Lösungen

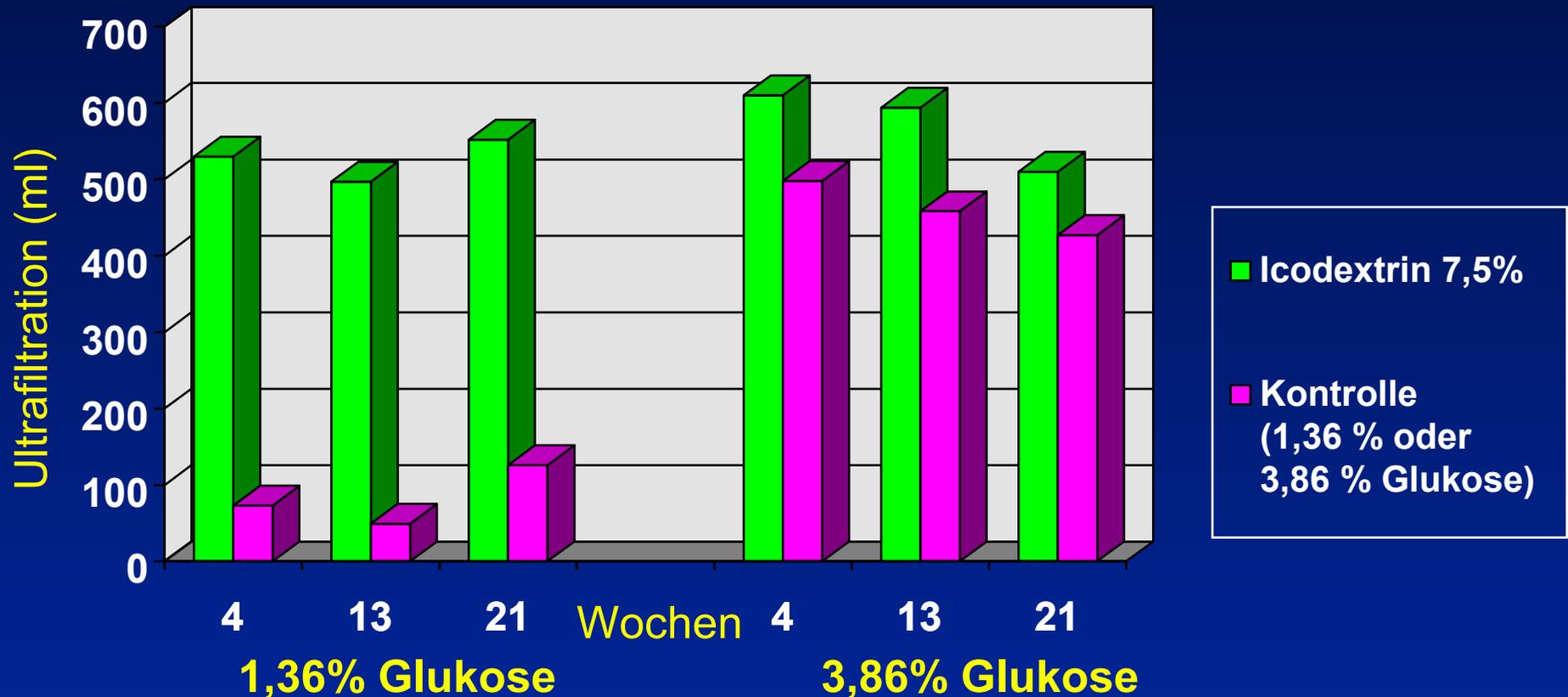


Ultrafiltration unter Verwendung von Polyglucose



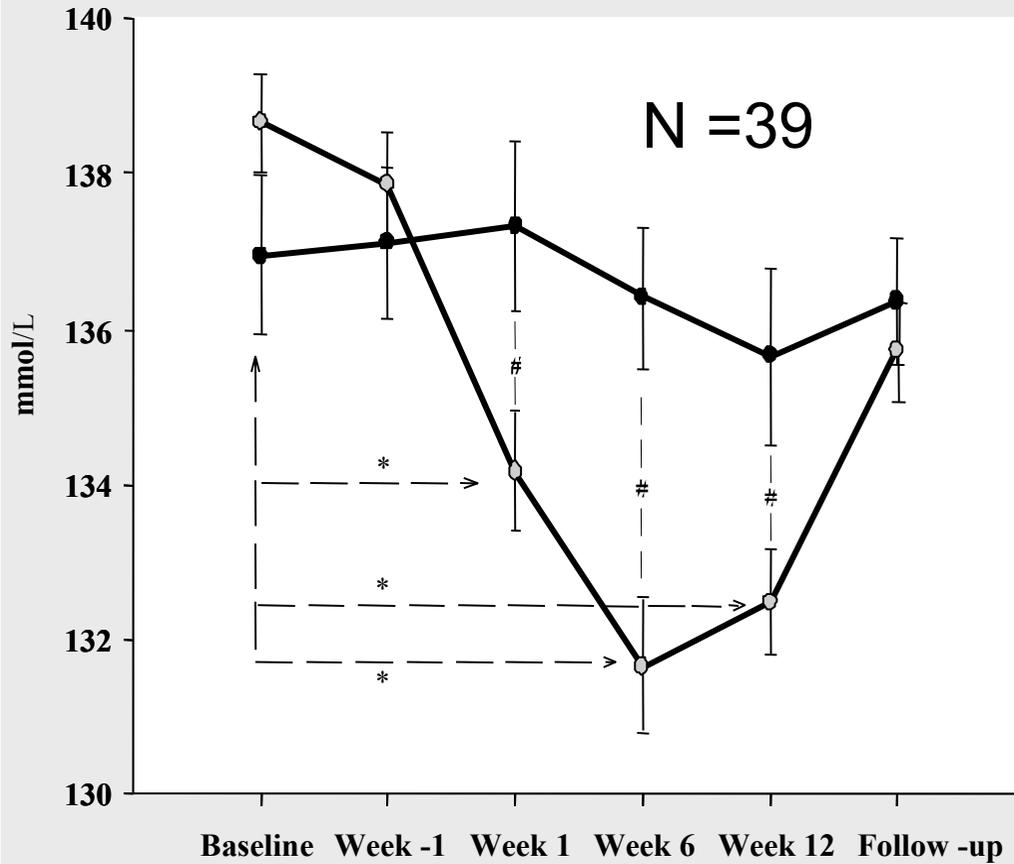
Mittlere Netto-UF über Nacht bei 12stündiger Anwendung, Vergleich von 1,36 % oder 3,86 % Glukoselösungen mit Icodextrin 7,5 %

Mistry et al. *Kidney Int* 1994;46:496-503

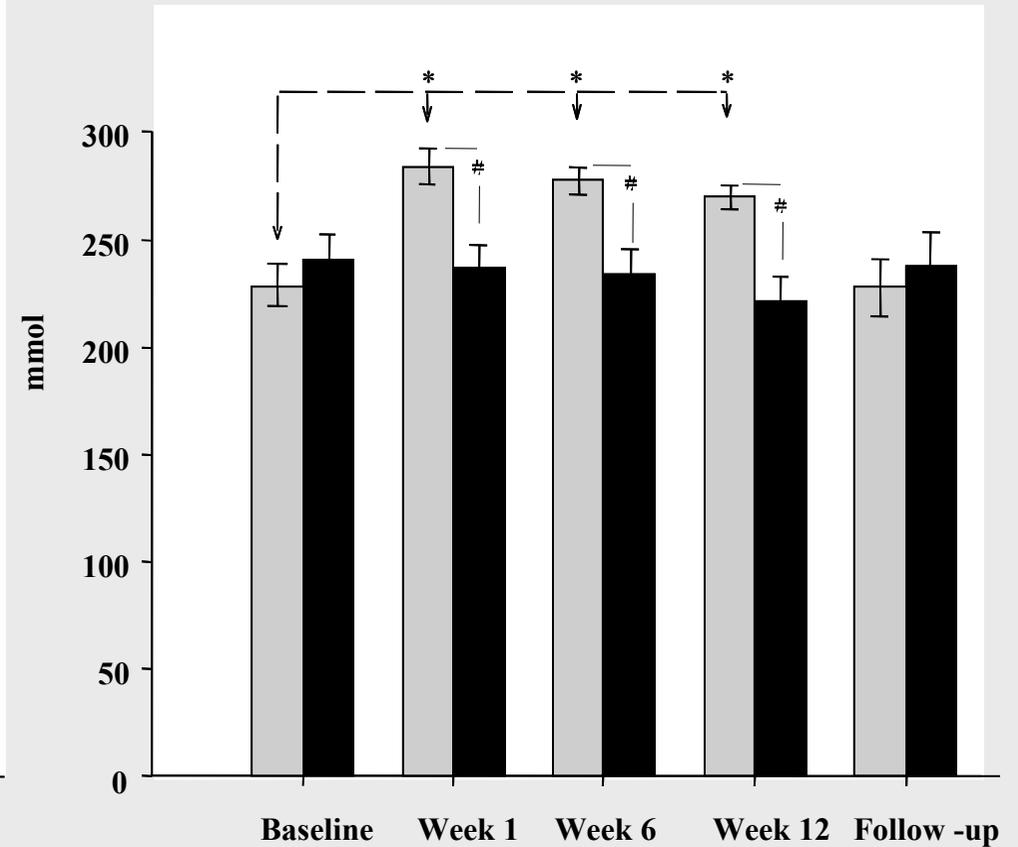


Icodextrin bei APD: Natrium Profile

Serum Sodium



Sodium in Dialysate : Total extracted during long-dwell



- Glucose Group
- Icodextrin group

Polyglucose

Vor- und Nachteile

- **Vorteile:**

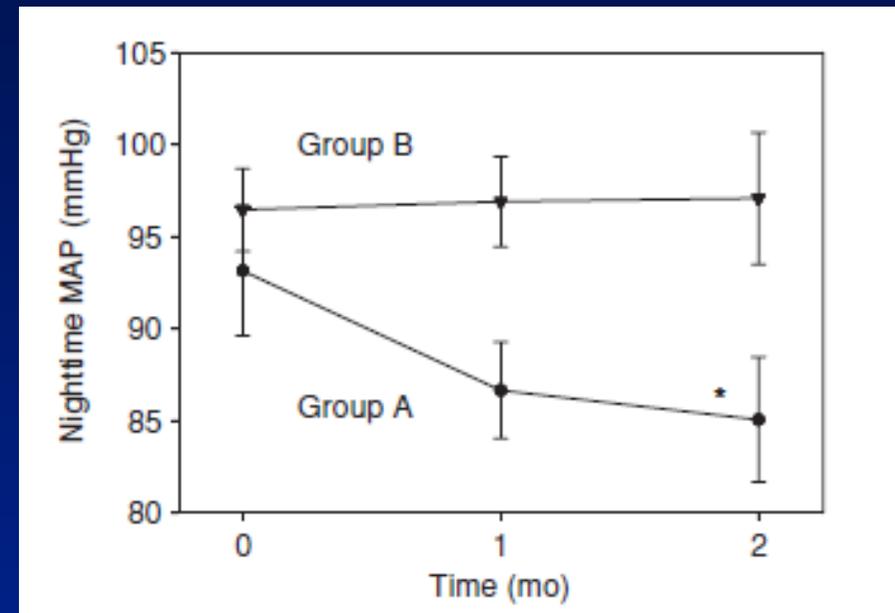
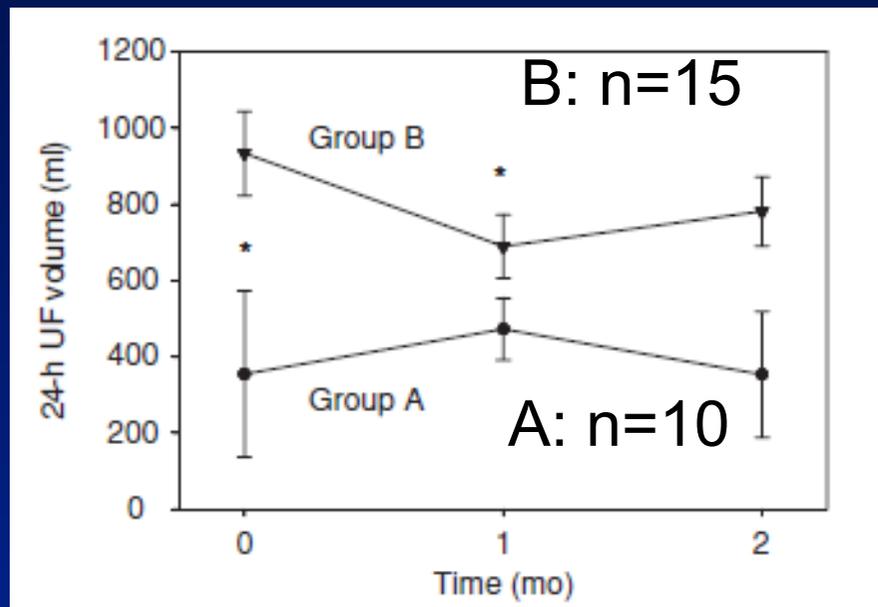
- Gute UF auch bei langer Verweilzeit
- Keine kalorische und hyperosmolare Belastung
- Gute Biokompatibilität
- Einsatz bei Herzinsuffizienz zur Volumenkontrolle

- **Nachteile:**

- Teurer
- Maltosebelastung noch nicht ganz klar
- Allergische Reaktionen
- (Sterile Peritonitis)

Niedriges Dialysat-Natrium

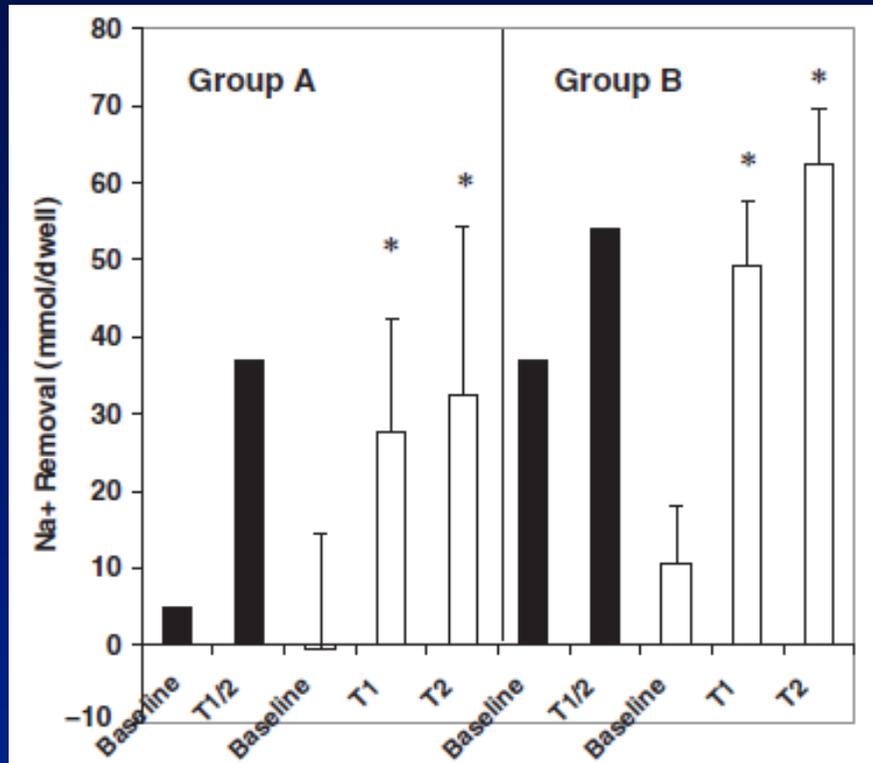
Davis et al. NDT, 2010



A: 1 Beutel pro Tag mit Natrium 115 mm/l und 2.0% (statt 1.5%) Glucose
B: 1 Beutel pro Tag mit Natrium 102 mm/l und 2.5% (wie bisher) Glucose

Niedriges Dialysat-Natrium

Davis et al. NDT, 2010



Durst sign. reduziert

A: 1 Beutel pro Tag mit Natrium 115 mm/l und 2.0% (statt 1.5%) Glucose
B: 1 Beutel pro Tag mit Natrium 102 mm/l und 2.5% (wie bisher) Glucose

Welche PD-Lösung für welchen Patienten?



Welche PD-Lösung für welchen Patienten? - I

Problem

keine Kompl.	Einlaufschmerz	Mangelernährung	Ultrafiltrationsversagen	Peritonitis
--------------	----------------	-----------------	--------------------------	-------------

Konventionelle Lsg.	+	-	(+)	(+)	(+)
neutrale Laktathaltige Lsg (Balance)	+	++	+	(+)	+
neutrale Bicarbonat- und Laktat-haltige (Physioneal)	+	++	+	(+)	+
Aminosäuenhaltige Lsg. (Nutrineal)	?	?	++	-	+
Polyglucose Lsg. (Extraneal)	-	-	-	+++	++

Welche PD-Lösung für welchen Patienten?-II

Problem

Hyper -
calcämie

Azidose-
neigung

Über-
wässerung

Konventionelle Lsg.

neutrale Laktathaltige Lsg
(Balance)

++

neutrale Bicarbonat-
und Laktat-haltige (Physioneal)

++

Calciumarme
Lösungen

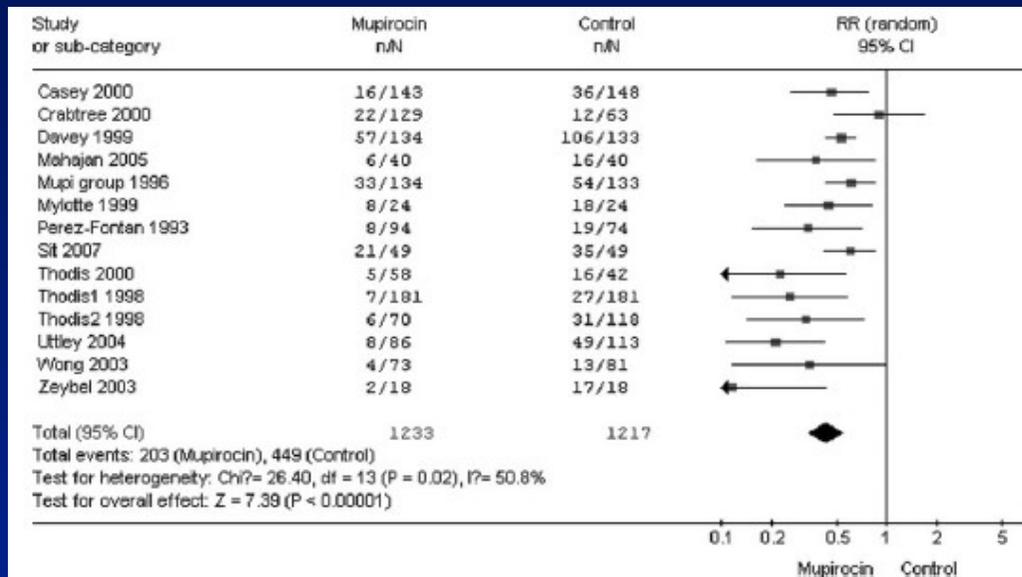
++

Polyglucose Lsg. (Extraneal)

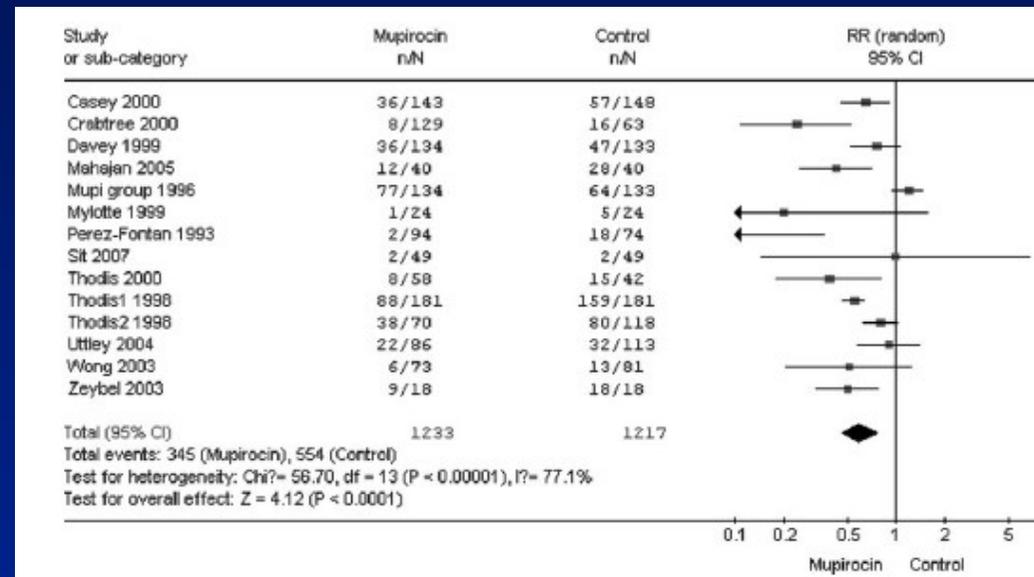
+++

Prophylaktische Behandlung des Exits mit Mupirocin

Xu et al., NDT 2010



Exitinfektionen



Peritonitis

Probleme der Peritonealdialyse in der Anfangsphase

Unausgereifte
Systeme

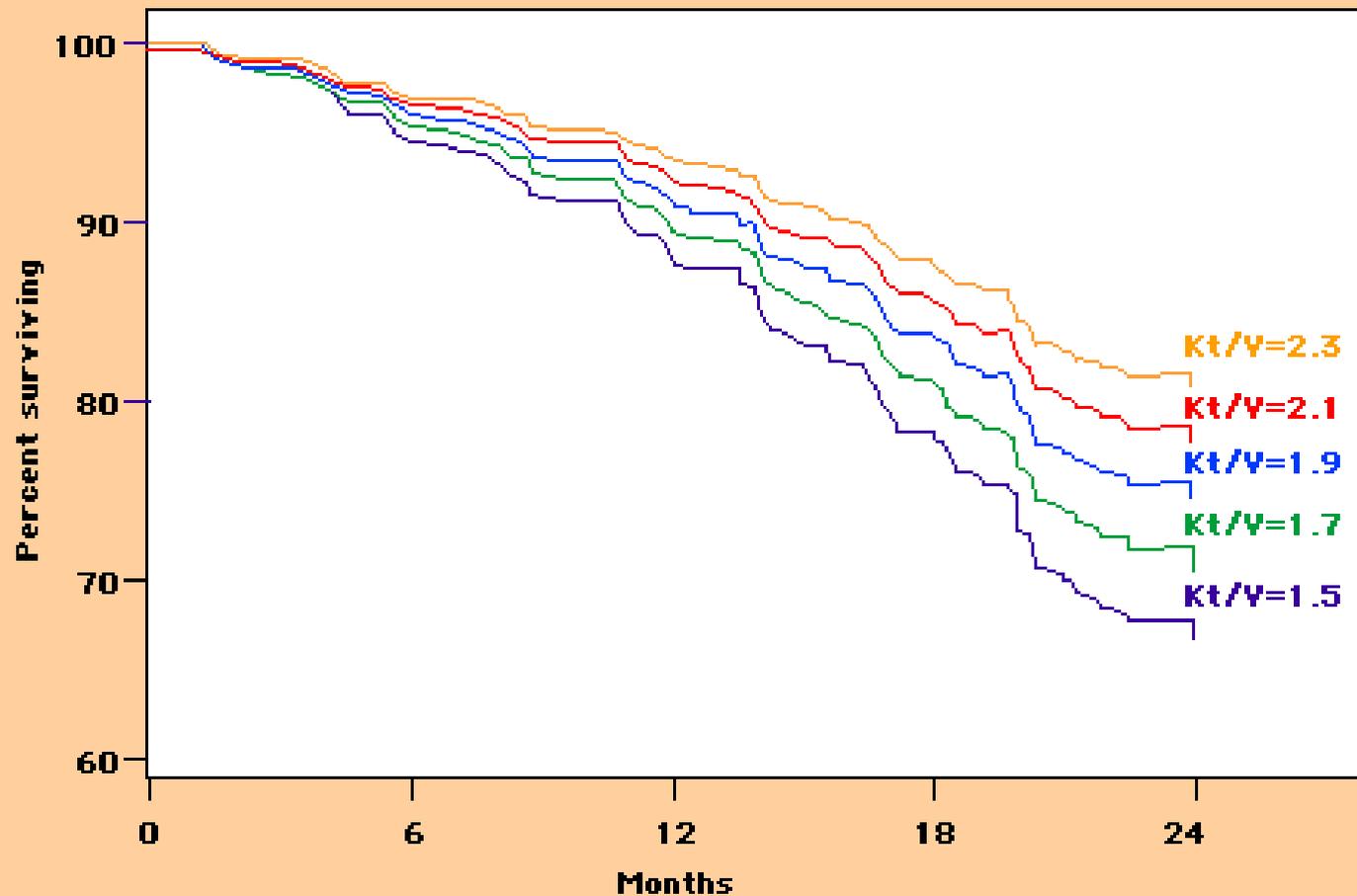
Unphysiologische
Lösungen

Unterdimensionierte
Dialyседosis

- hohe Peritonitisrate
- hohe Drop-out-Rate
- hohe Gesamtmortalität

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Harnstoffclearance

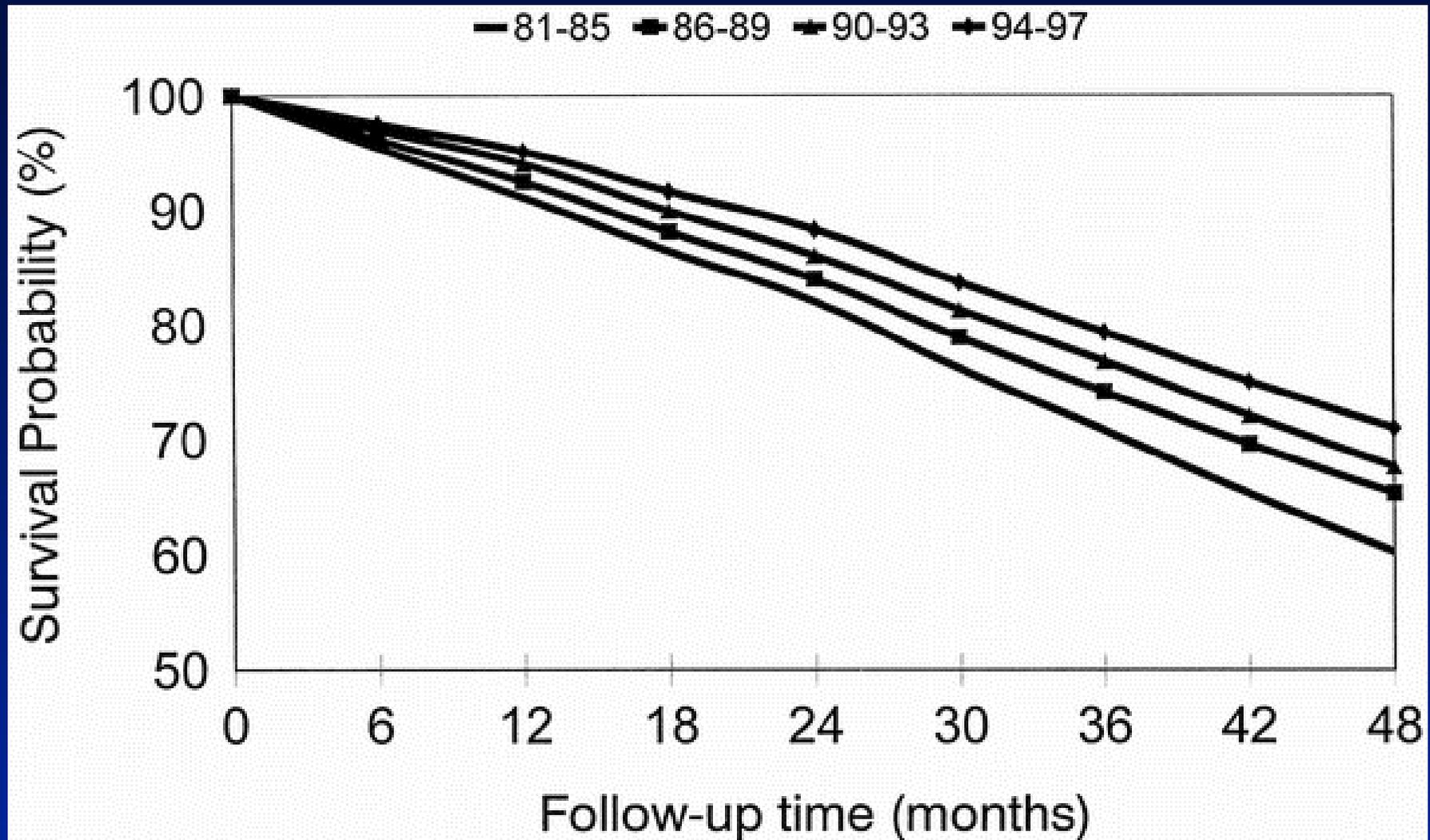
CANUSA Study Group: JASN 1996;7:198



Überlebenswahrscheinlichkeit an der Peritonealdialyse

in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum in Canada

Schaubel and Fenton, JASN 2000; 11.



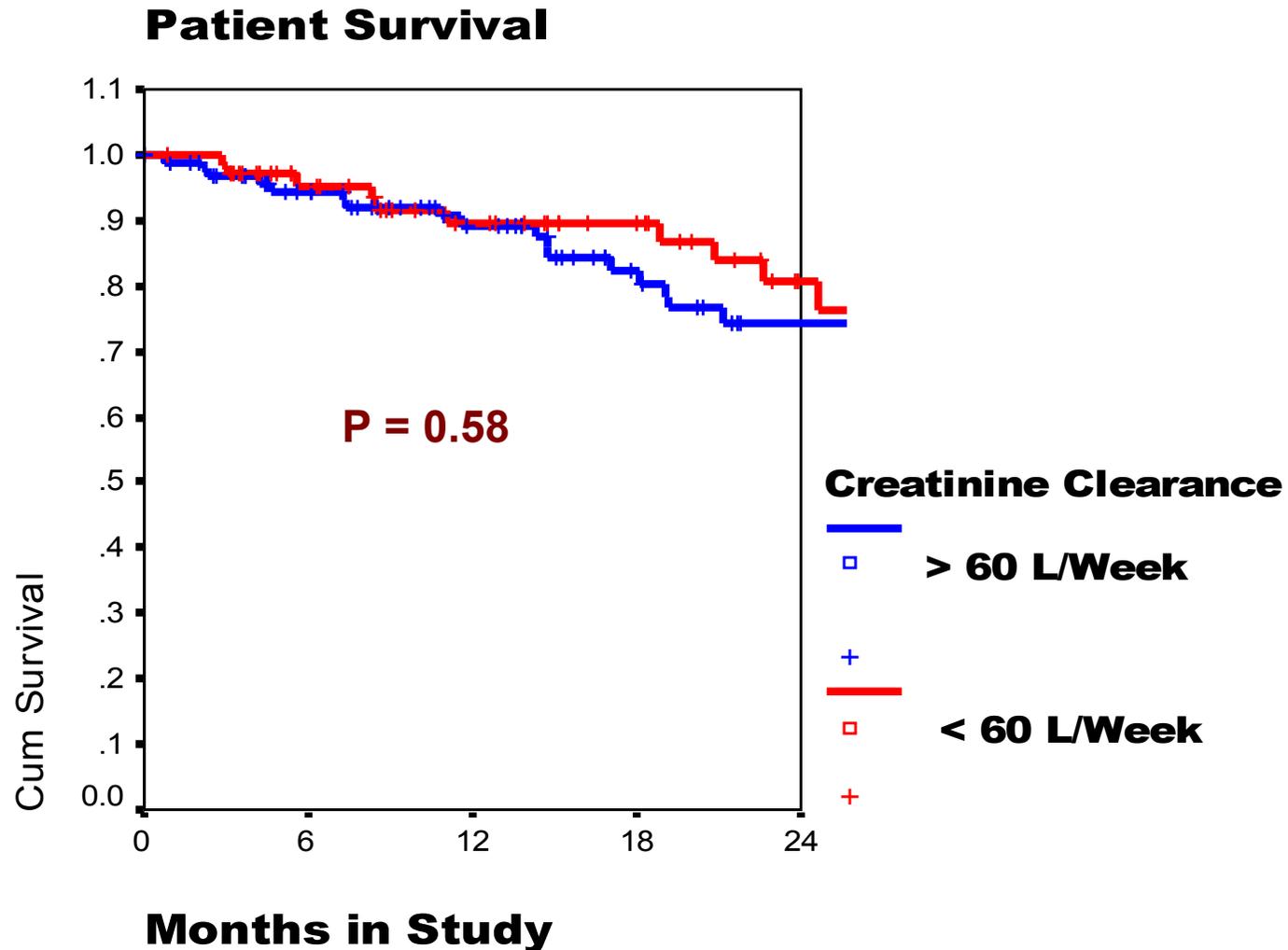
ADEMEX & Post DOQI Studies

Factor	CANUSA Rel. Risk	Rocco et al Odds Ratio	ADEMEX Rel. Risk
Age (per 10 yr)	1.33 (p=0.003)	1.40 (p=0.01)	1.16 (p=0.007)
Diabetes	1.43 (p=0.151)	2.40 (p=0.01)	1.76 (p<0.001)
pCCr (per 10L)	1.04 (p=0.664)	0.90 (p=0.41)	1.03 (p=0.558)
rCCr (per 10L)	0.83 (p=0.001)	0.60 (p<0.001)	0.89 (p=0.014)
Age (per 10 yr)	1.33 (p=0.002)	1.30 (p=0.003)	1.16 (p=0.007)
Diabetes	1.38 (p=0.197)	1.90 (p=0.01)	1.77 (p<0.001)
pKt/V (per .1↑)	1.00 (p=0.967)	1.00 (p=0.81)	1.00 (p=0.781)
rKt/V (per .1↑)	0.88 (p<0.001)	0.88 (p=0.003)	0.94 (p=0.005)

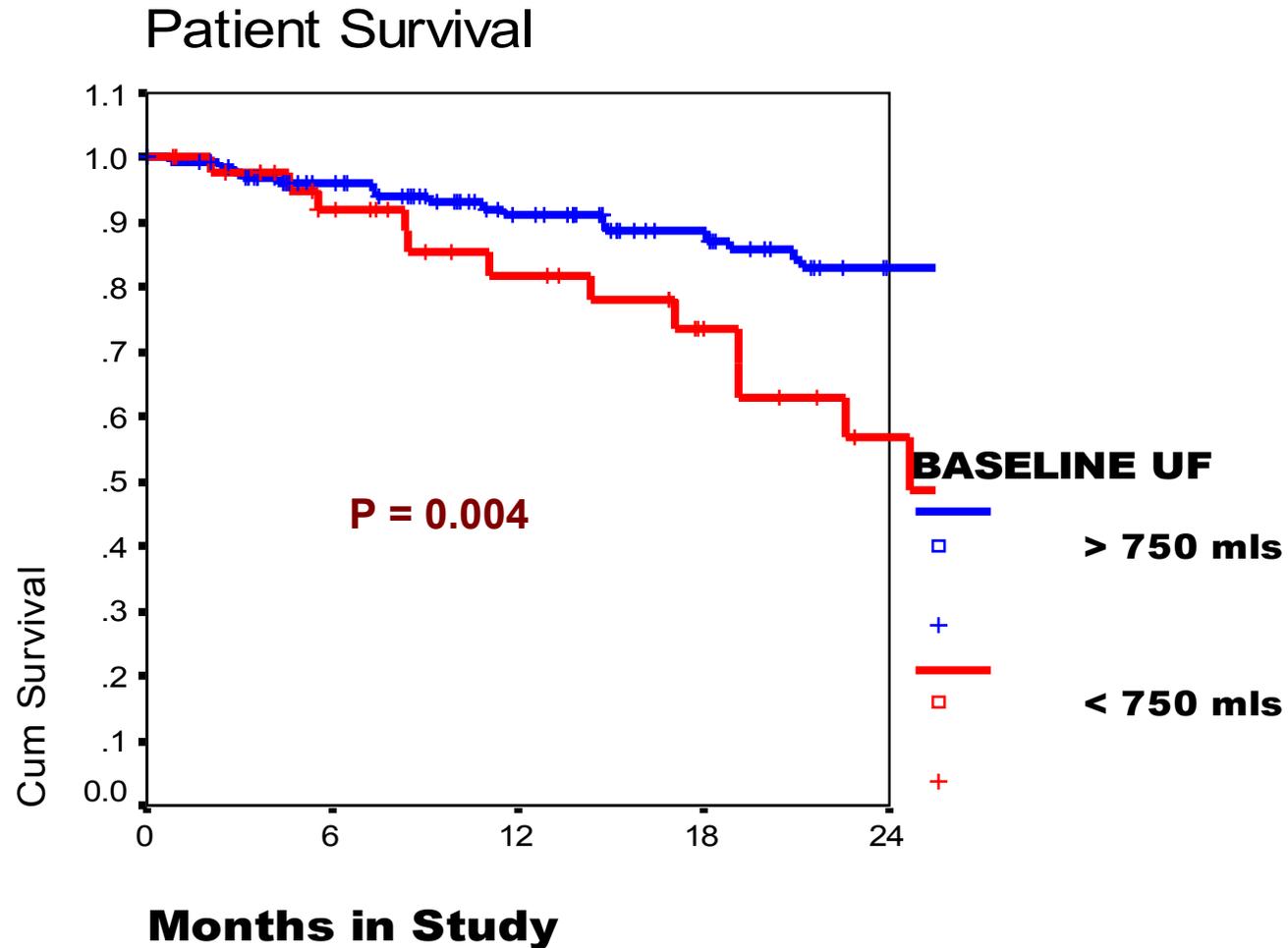
EAPoS - Demographische Daten

Anzahl (M : F)	177 (102:75)
Alter, Median	54 (21-91) yrs
Kaukasier, Asiaten	n=142, 21
Dialysegesamtzeit, median	37.8 (1.6-259) mths
Vortherapie mit HD	n=64 (36%)
Diabetes mellitus	n=27 (15%)
KHK	n=75 (42%)
Membranpermeabilität	LA n=44 (26%) HA n=80 (46%) H n=49 (28%)

Kreatinin-Clearance: Patientenüberleben



Ultrafiltration: Patientenüberleben

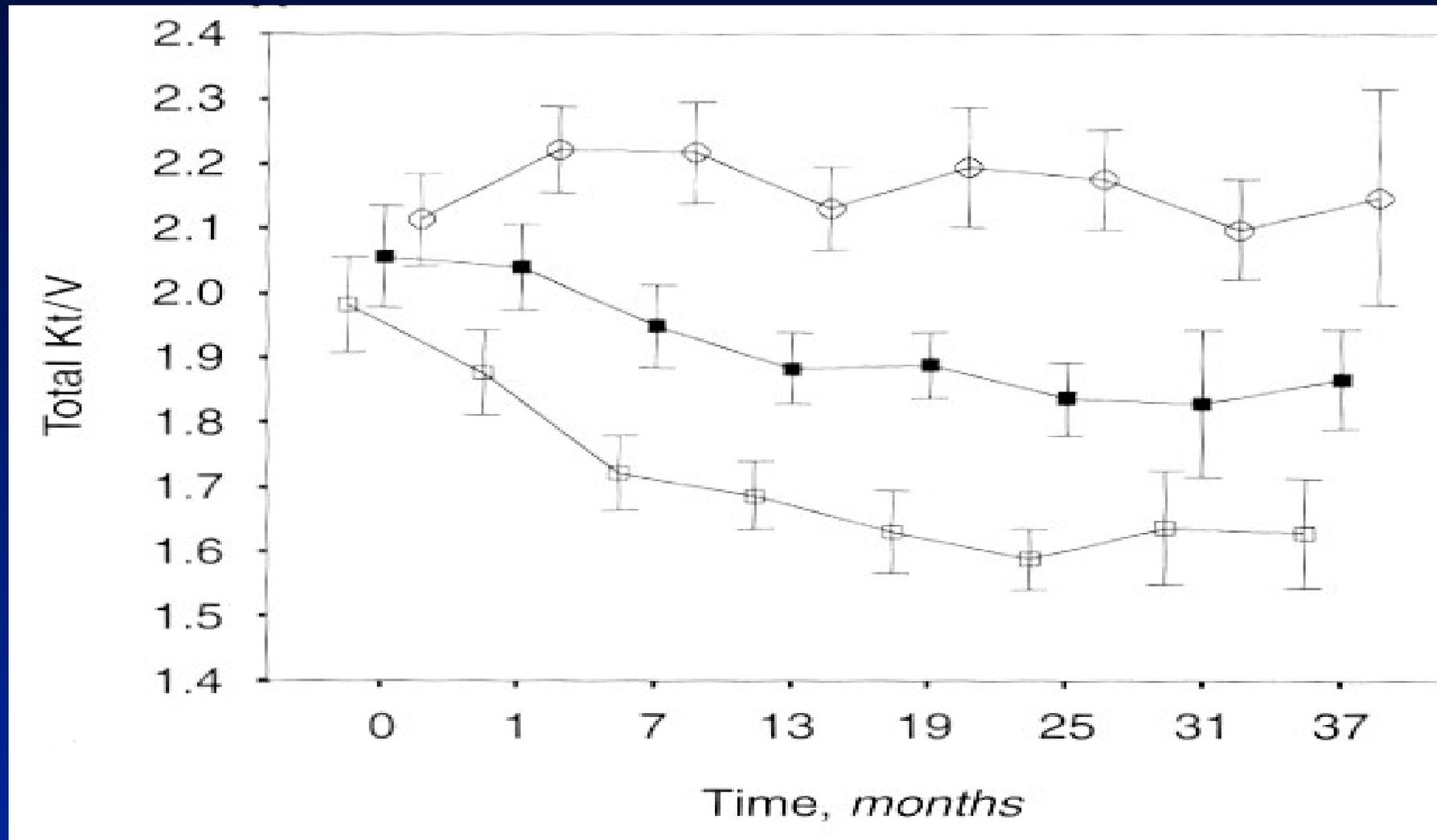


Lo et al (KI 2003)

- 320 inzidente CAPD Patienten in 6 Zentren in Hong Kong randomisiert in 3 verschiedene Kt/V Zielbereiche
- Kt/V 1.5 - 1.7 versus 1.7 - 2.0 versus > 2.0 pro Woche über 2 Jahre follow up
- Endpunkte waren Tod, Transfer zur HD, Ausschluss aus der Studie durch den behandelnden Arzt, und eine Kombination aller 3 Punkte genannt 'clinical death'

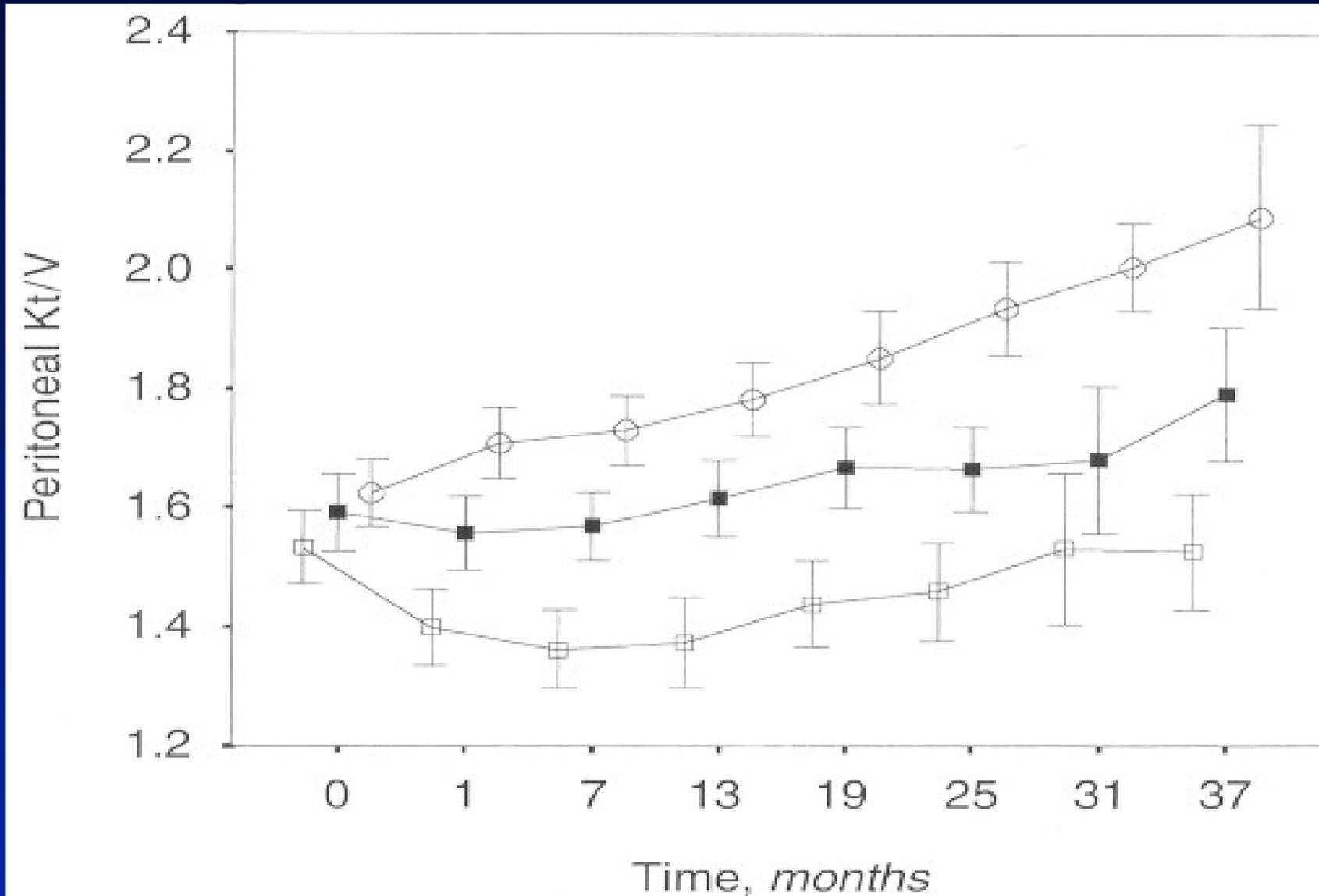
Total Kt/V in the 3 Groups

Lo et al KI 2003



Changes in Peritoneal Kt/V in the 3 Groups

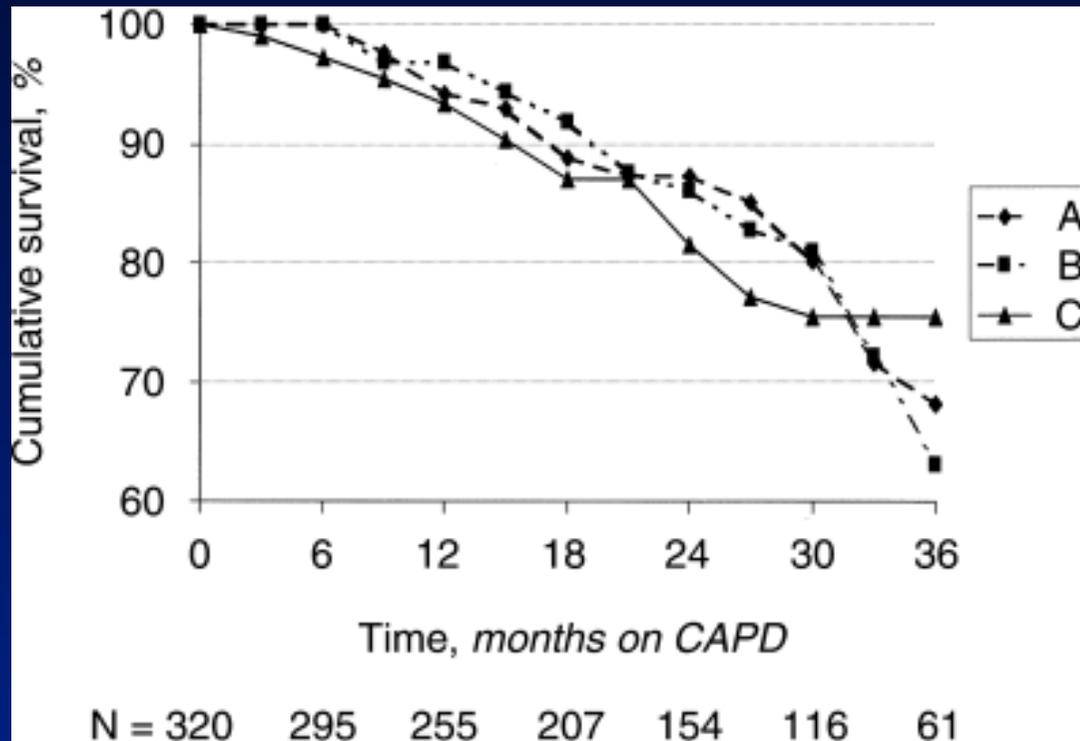
Lo et al KI 2003



Lo et al (KI 2003)

- Ausreichende Power um eine 20% ige absolute Survival-Differenz nachzuweisen
- Mittleres Alter der Pat. 58, 32% DM, 17% CVD
- Multiple Unterschiede baseline trotz Randomisierung
- Pat. in der höheren Kt/V-Gruppe waren älter, häufiger diabetisch, häufiger weiblich, kleiner und hatten bessere RRF

Überleben an CAPD unabhängig von Kt/V



Kt/V

1,5-1,7

1,7-2,0

> 2,0

320 neue CAPD-Patienten

*Mehr Anämie und Therapieabbrüche bei
Kt/V zwischen 1,5 und 1,7*

Lo WK, Kidney Int 2003

Zwischenresumee

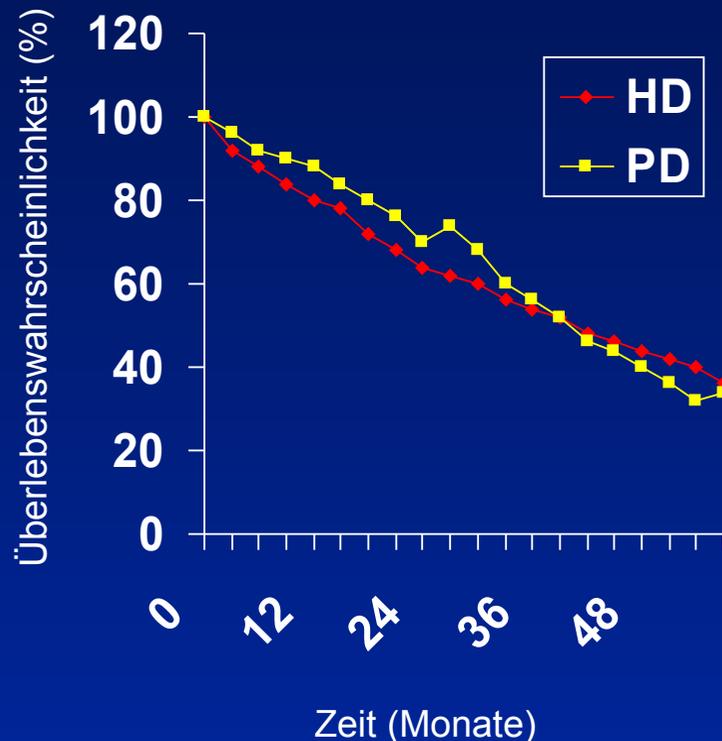
Es gibt keine Evidenz für einen Kt/V-Zielwert von 1.9

Im Prinzip gibt es überhaupt keinen validen Ziel-Wert

Es finden sich Indizien dafür, dass eine Wochen-Kt/V unter 1.7 mit einer erhöhten Morbidität verknüpft ist.

Hämodialyse vs Peritonealdialyse

Fenton u. Mitarb. Am J Kidney Dis 1997;30:334

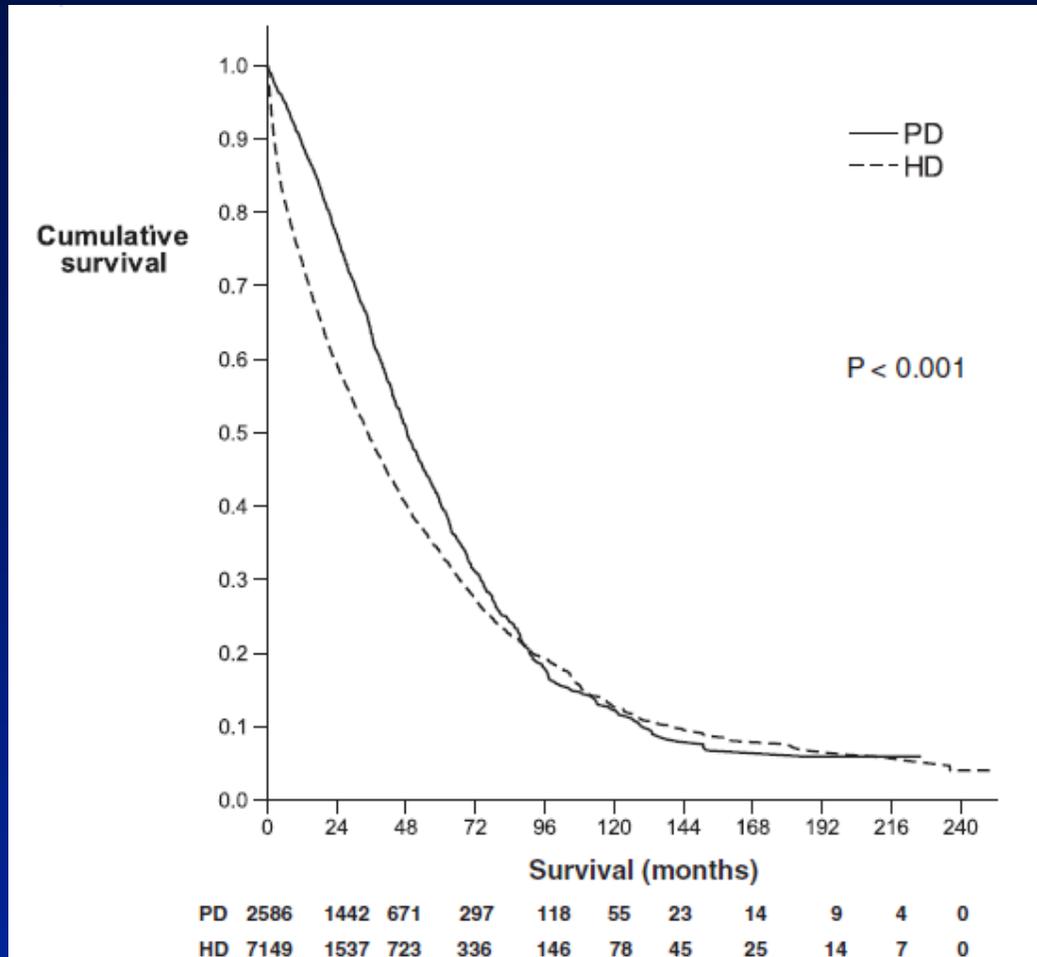


Kanadisches Dialyseregister

- 10633 Patienten mit term. Niereninsuffizienz
- Dialysebeginn zw. 1990 u. 1994
- Mortalitätsrisiko PD vs. HD
- HD: n = 7792
- PD: n = 2841
- Daten korrigiert für: Alter, Grunderkrankung, Zentrumsgröße und Begleiterkrankungen
- Relatives Risiko Mortalität PD: 0.73

Überleben von nicht-diabetischen PD und HD Patienten auf der Tx-Warteliste

Traynor NDT 2011



Weitere Neuerungen

Peritonealdialyse erfordert einen Zugang zur Bauchhöhle –

Anforderungen

- sicher
- dauerhaft
- den Patienten kaum beeinträchtigend
- infektionsfrei
- gering belastende Implantation
- gleichbleibender Dialysatwechsel

Chirurgische CAPD-Katheter-Implantation

Vorteile

Geringes Verletzungsrisiko von Gefäßen und Hohlorganen; gute Katheterplatzierung und Festlegung des Katheterverlaufs, niedrige Fehlfunktions- und Leckagerate

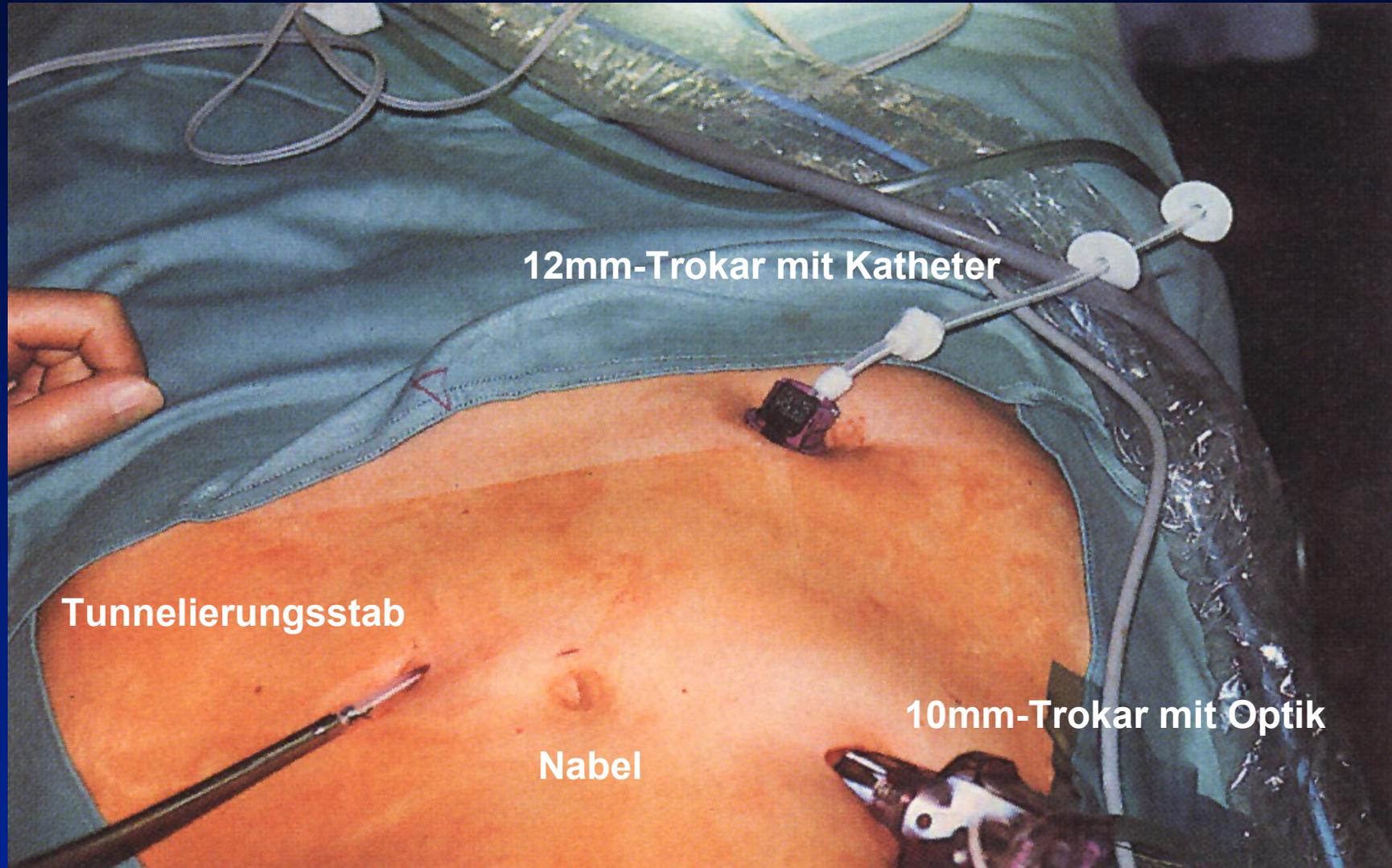
Nachteile

Größere Schnittführung; aufwendigere Methode (Narkose/Regionalanästhesie, Operation)

Beurteilung

Verbreitetes Standardverfahren mit guten Ergebnissen

Laparoskopische Oreopoulos-Zellermann-Katheter-Implantation



Laparoskopische CAPD-Katheter-Implantation

Vorteile

Optimale Katheterplatzierung, Festlegung des Katheterverlaufs und Dichtigkeitsprüfung, Adhäsionslösemöglichkeit bei Voroperierten

Nachteile

Operationserweiterung; evtl. höhere Leckagerate durch Trokareintrittsstellen

Beurteilung

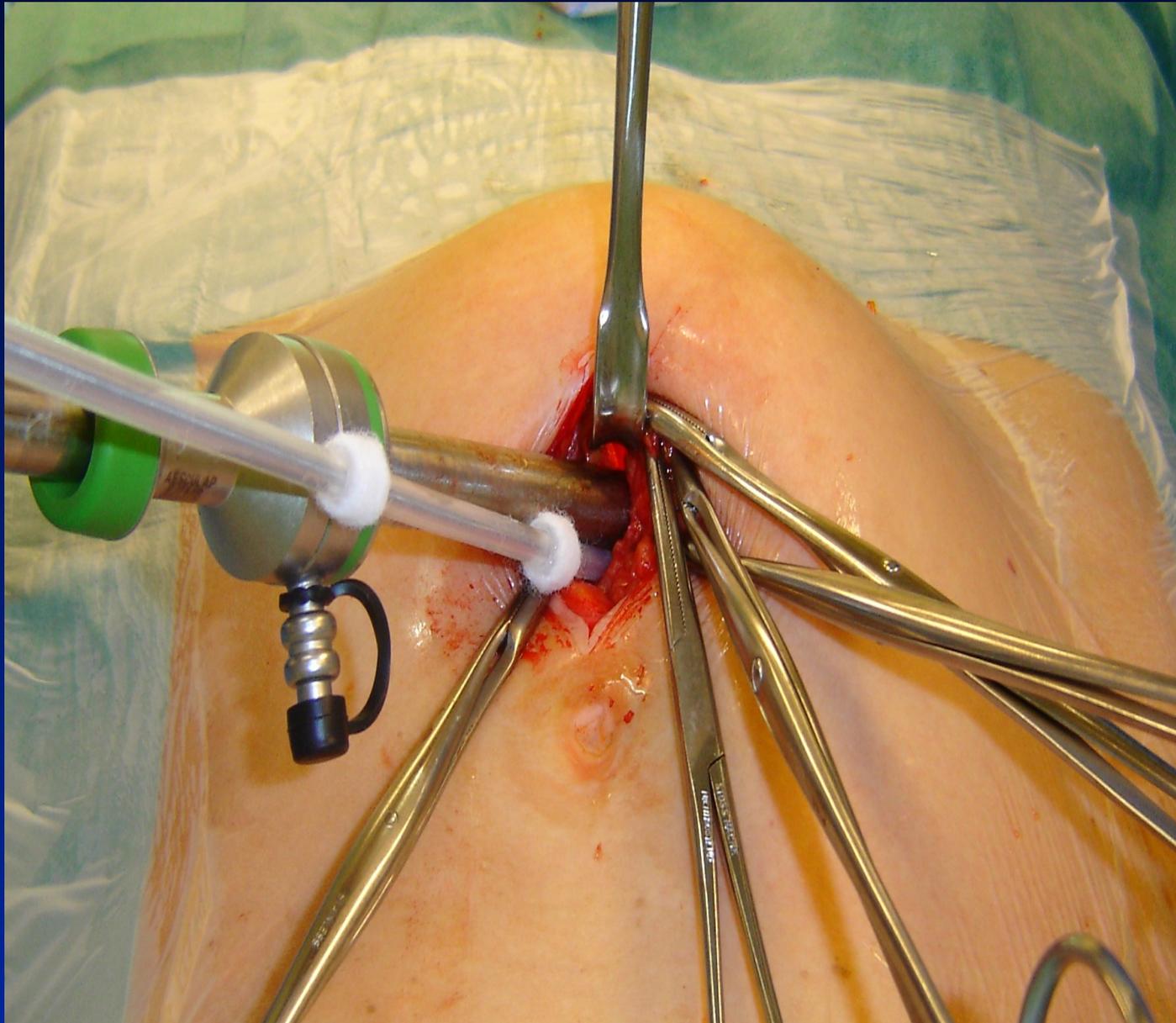
Ausnahmeverfahren bei spezieller individueller Indikation, evtl. zukünftiges Standardverfahren

Laparoskopisch assistierte CAPD-Katheter-Implantation

Bisherige Technik an der DKD:

- Allgemeinnarkose
- gerader Curlkatheter, zwei Cuff,
- Laparoskopisch assistiert, gaslos
- eine Minilaparotomie
- Cuffsegment in der Rektusscheide
-

Laparoskopisch assistierte Implantationstechnik

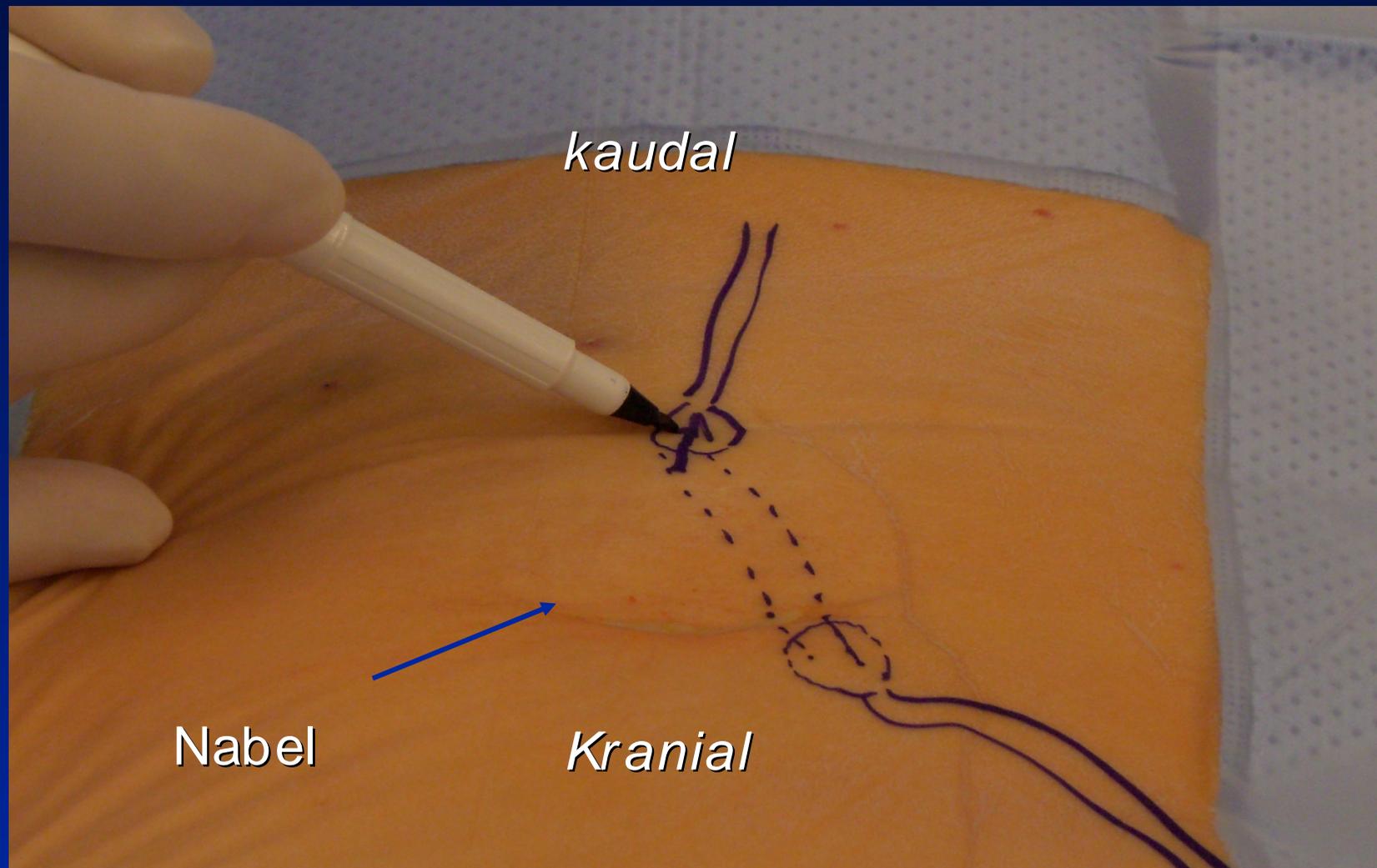


Erweiterte Anforderungen

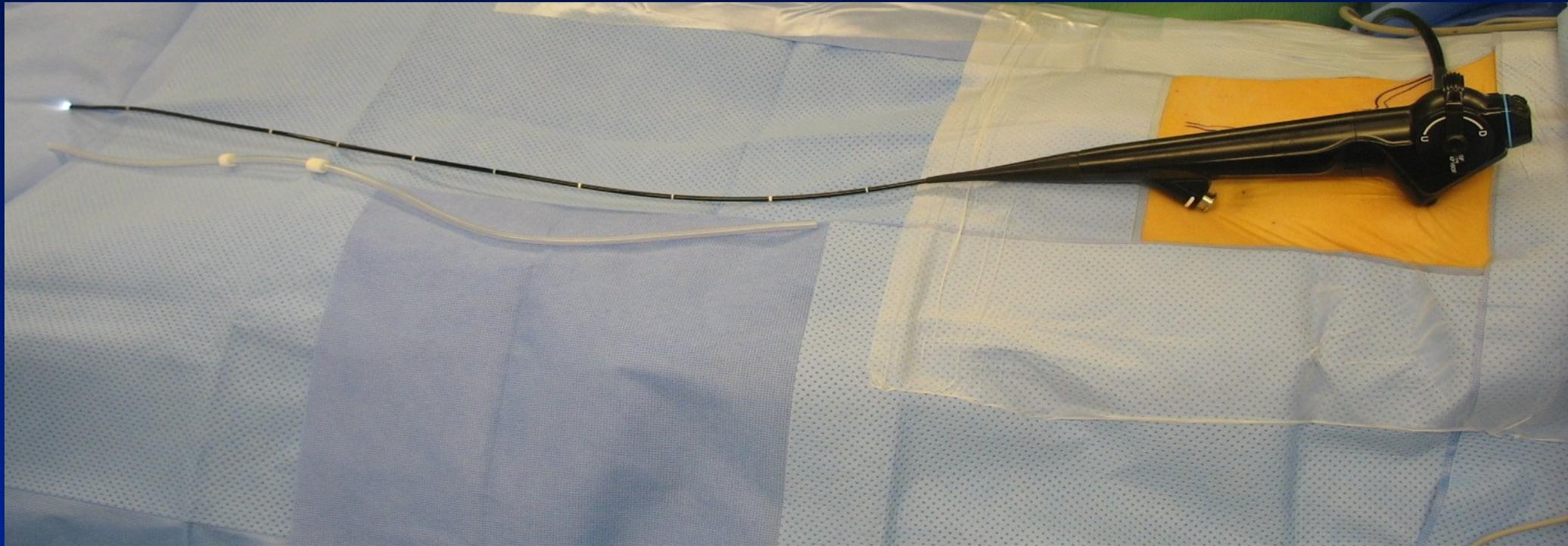
- Weitere Vereinfachung der Katheterimplantation
- Traumaminimierung
- Verbesserte visuelle Kontrolle der Implantation
- Einfache/beliebig häufige Laparoskopiemöglichkeit
- Entnahme von Biopsien aus Bauchraum/Peritoneum

Transluminale Implantationstechnik

Mettang Perit Dial Int 2009



Transluminale Implantationstechnik



Transluminale Implantationstechnik

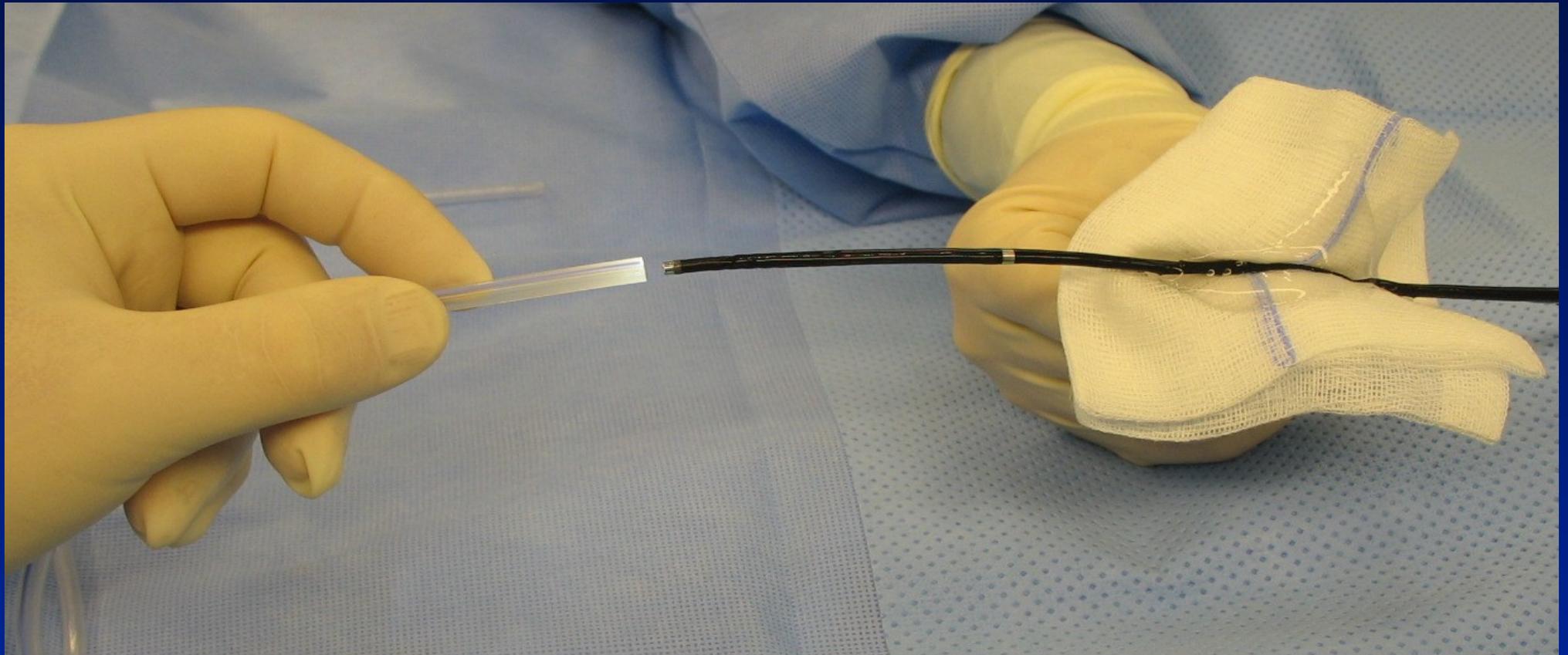
Katheter

- Flexneck Straight Adult Standard
- L 62 cm, innen \varnothing 3.5 mm
- außen \varnothing 5.1 mm

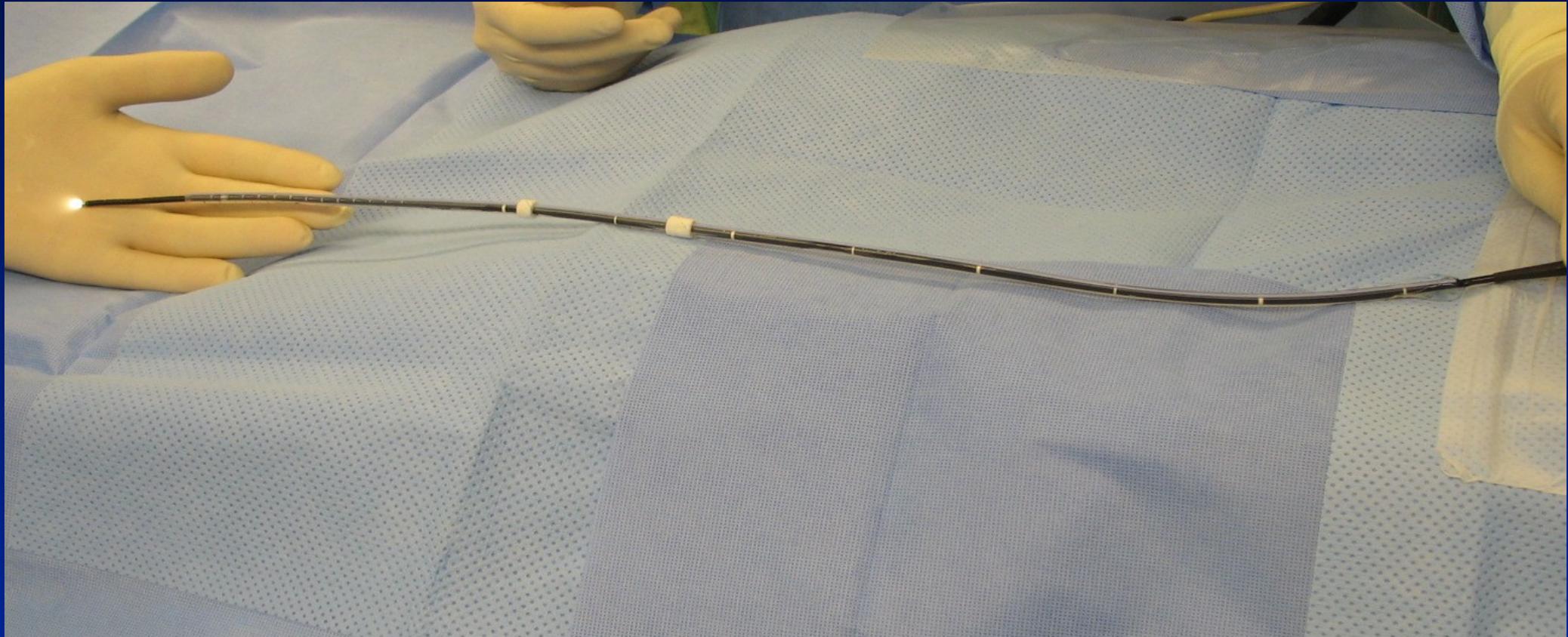
Endoscop

- Olympus BF-XP/60 F
- außen \varnothing 2,8 mm
- Arbeitskanal \varnothing 1,2 mm

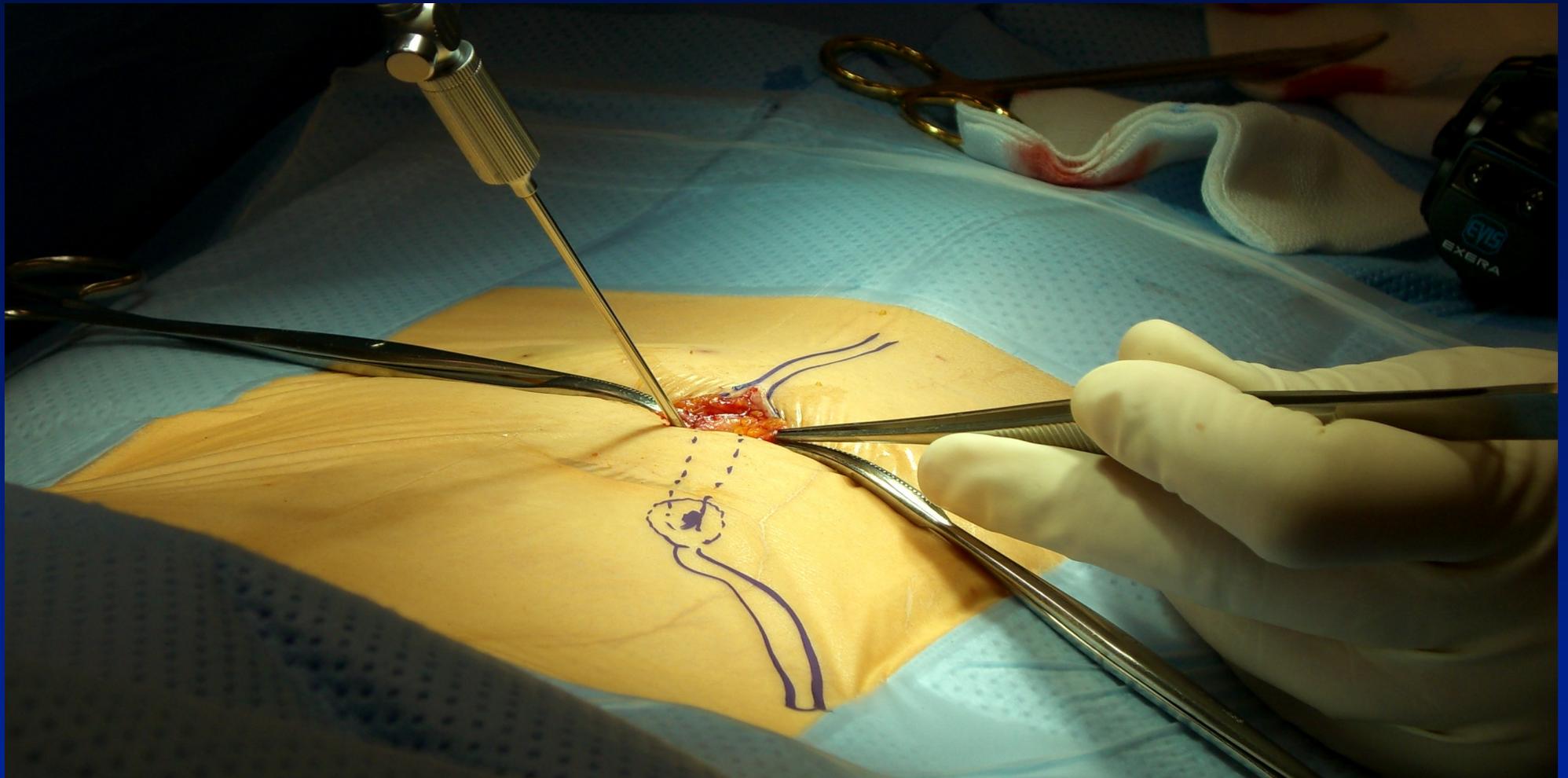
Transluminale Implantationstechnik



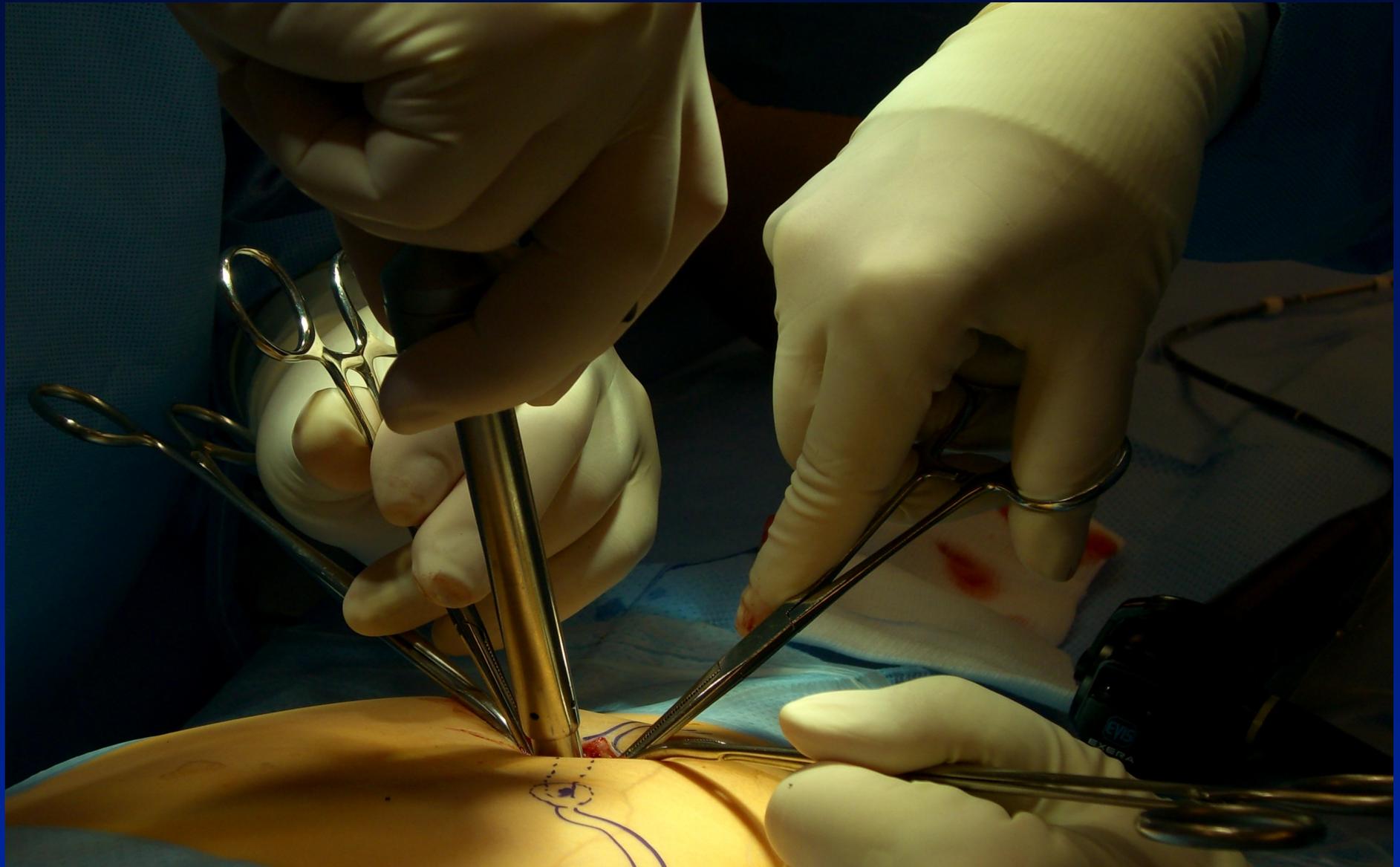
Transluminale Implantationstechnik



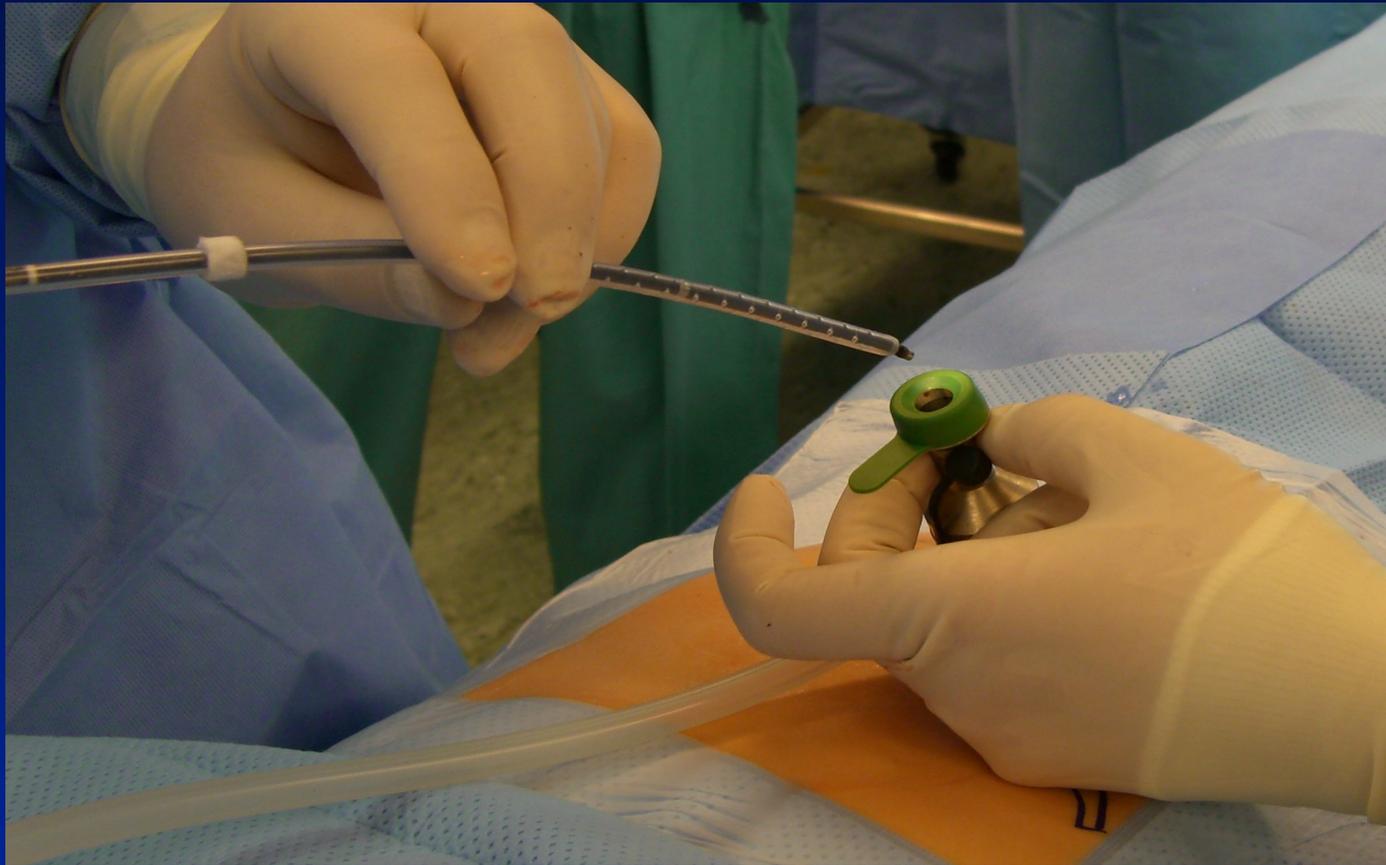
Transluminale Implantationstechnik



Transluminale Implantationstechnik



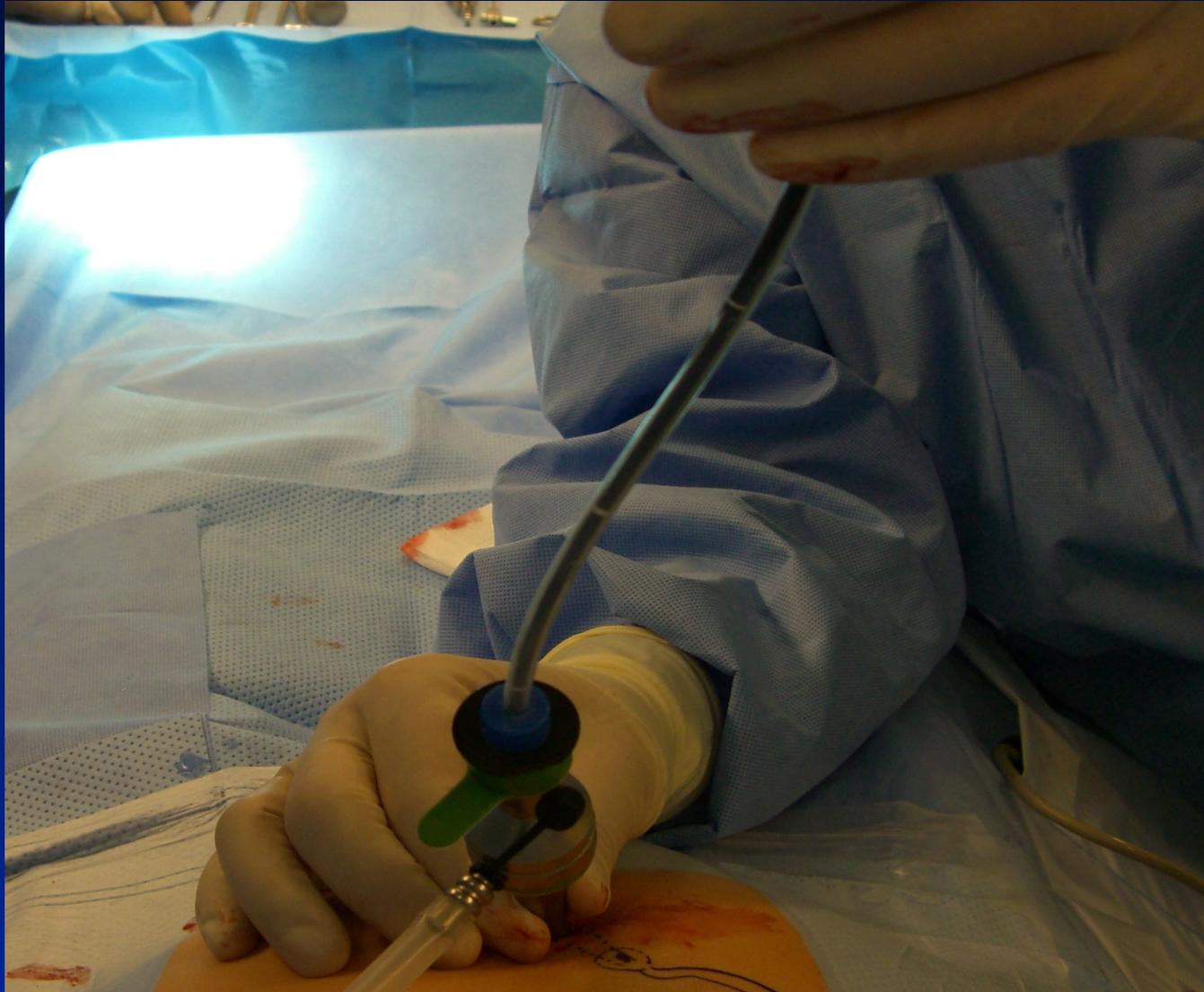
Transluminale Implantationstechnik



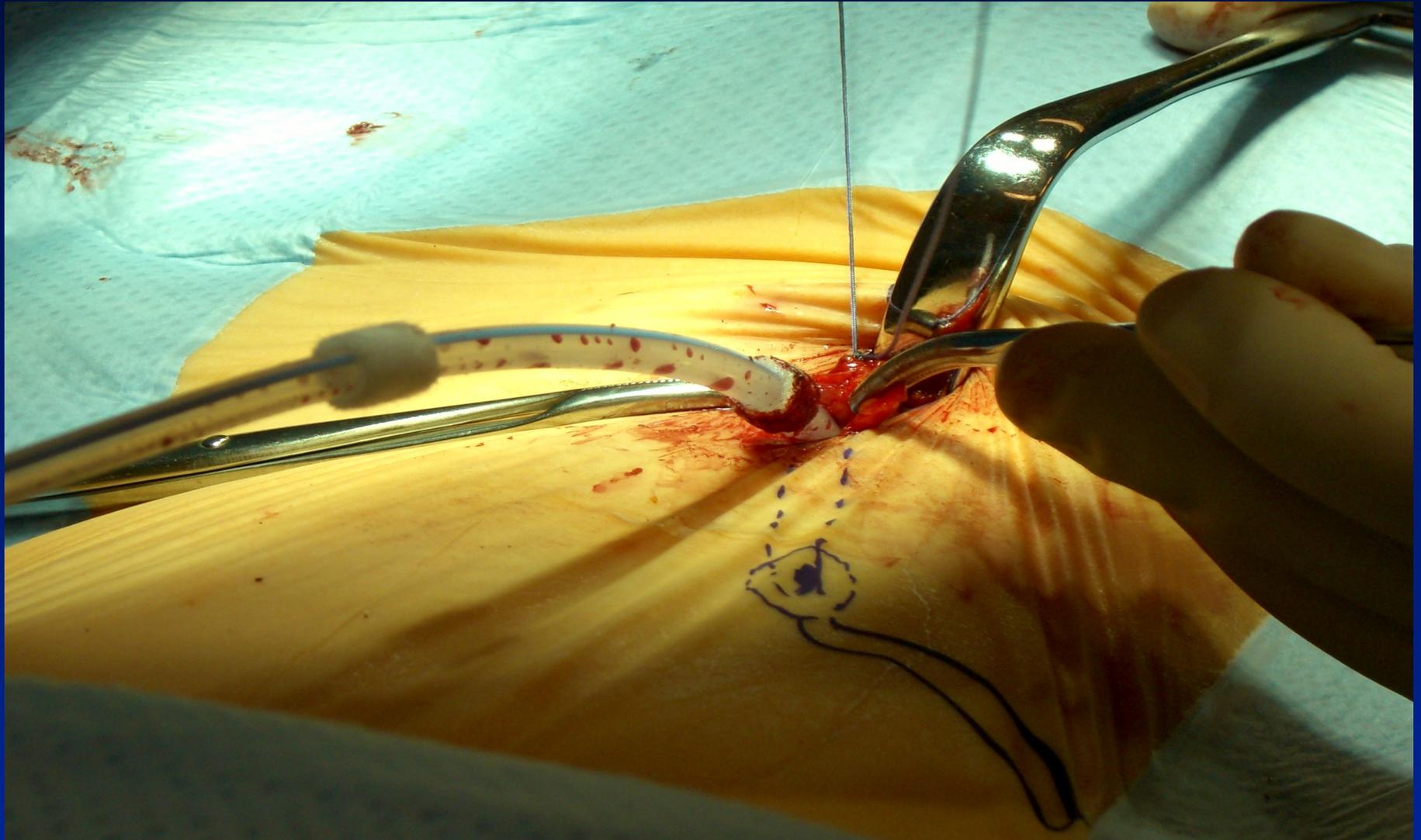
Transluminale Implantationstechnik



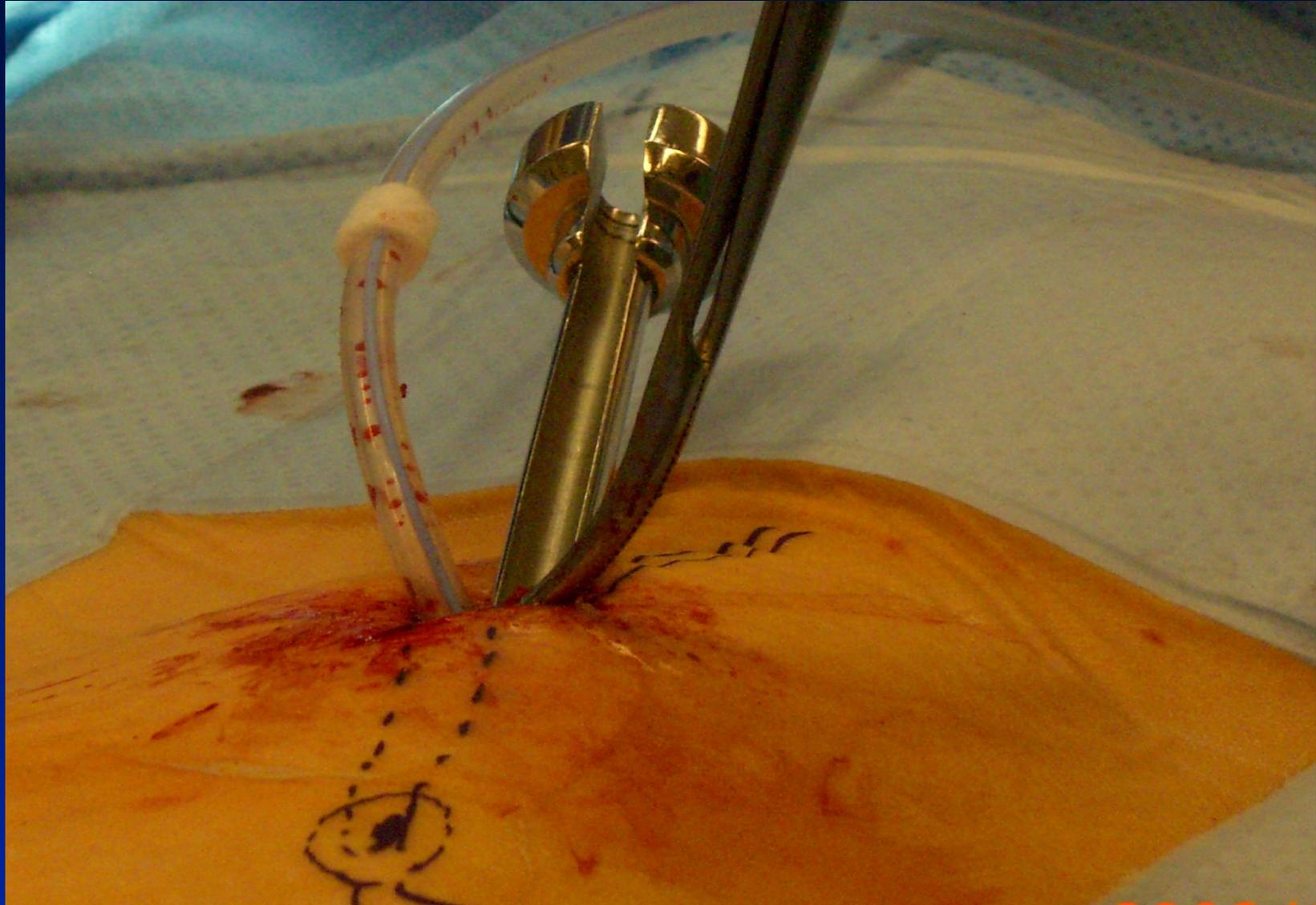
Transluminale Implantationstechnik



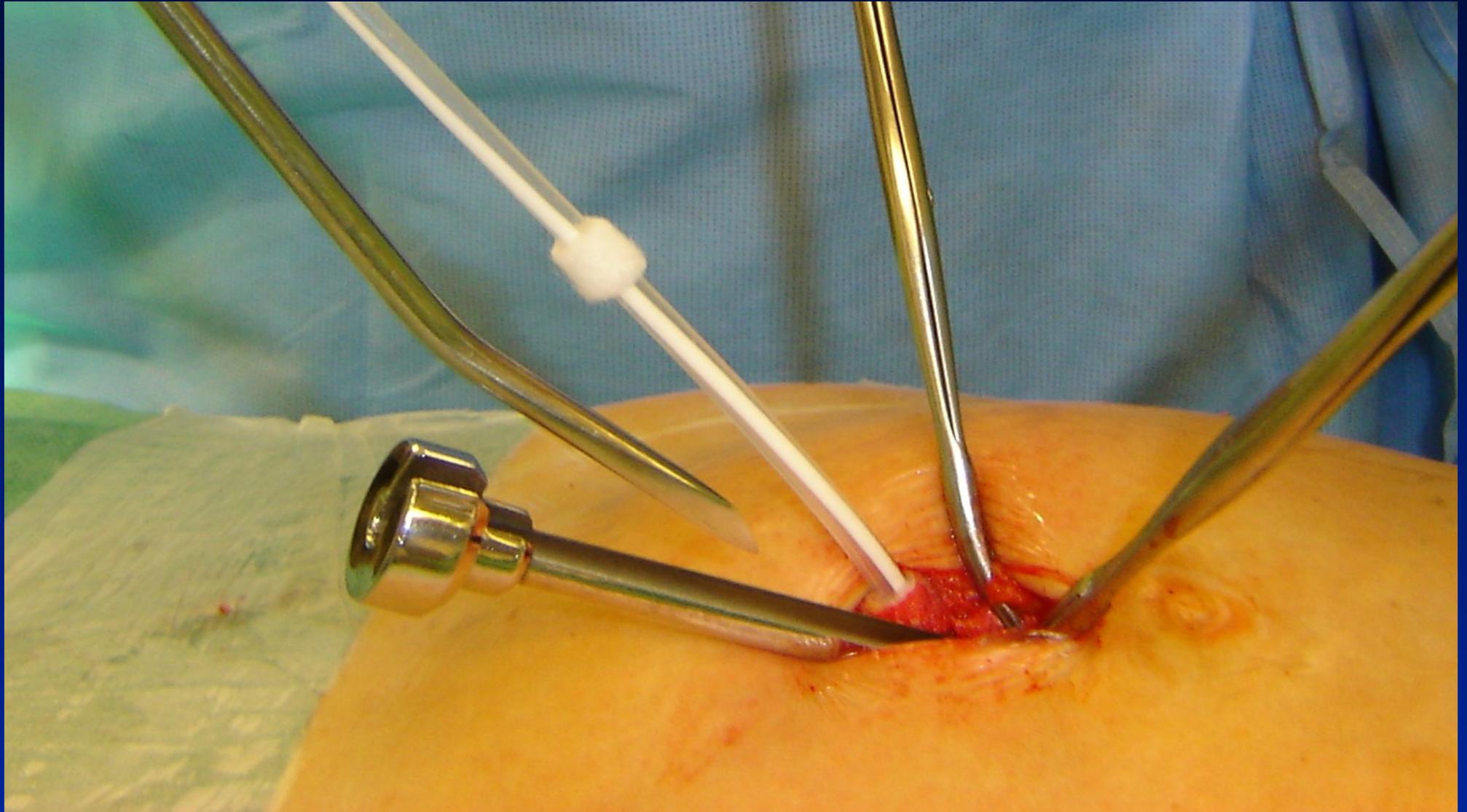
Transluminale Implantationstechnik



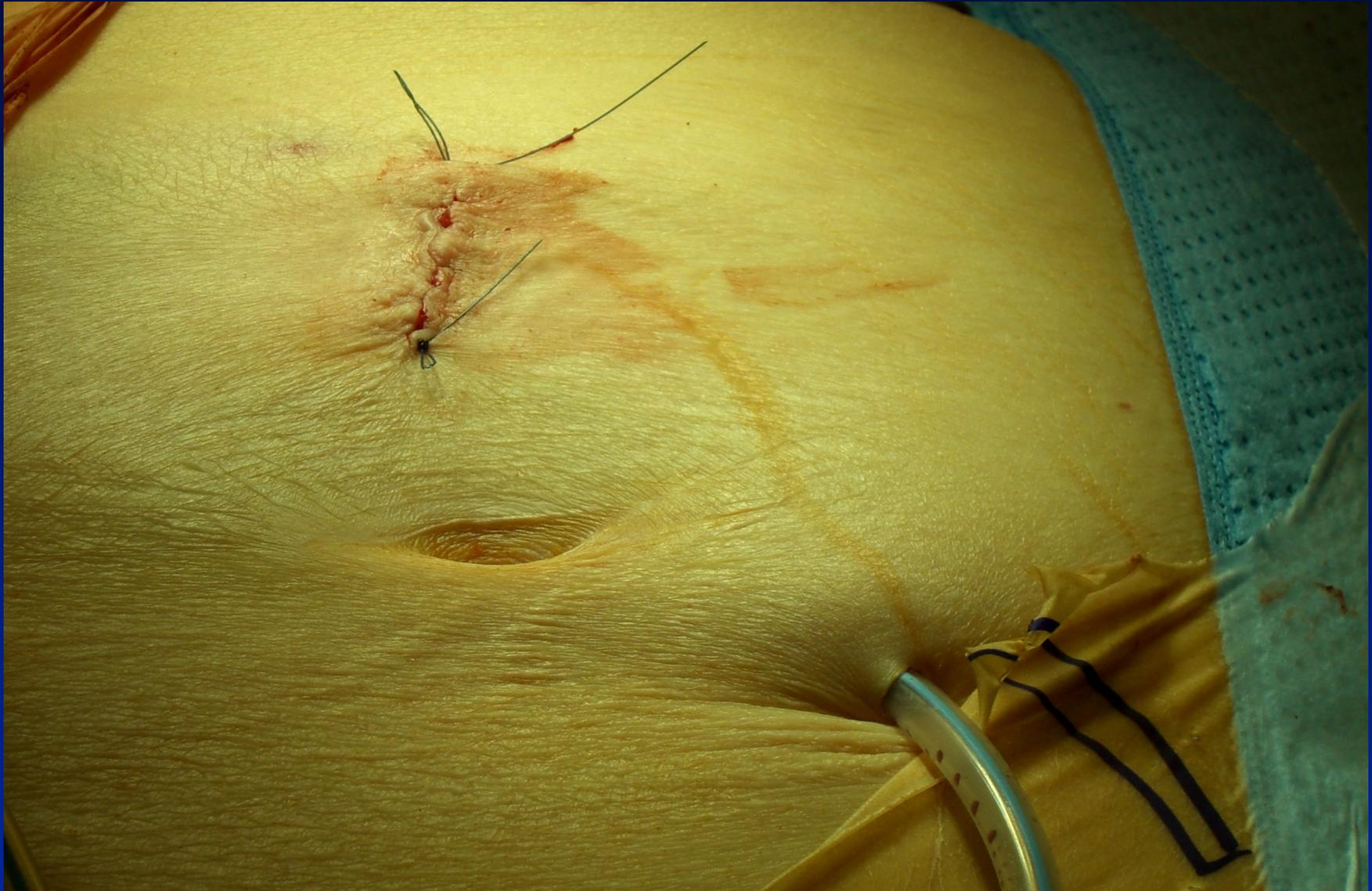
Transluminale Implantationstechnik



Transluminale Implantationstechnik



Transluminale Implantationstechnik

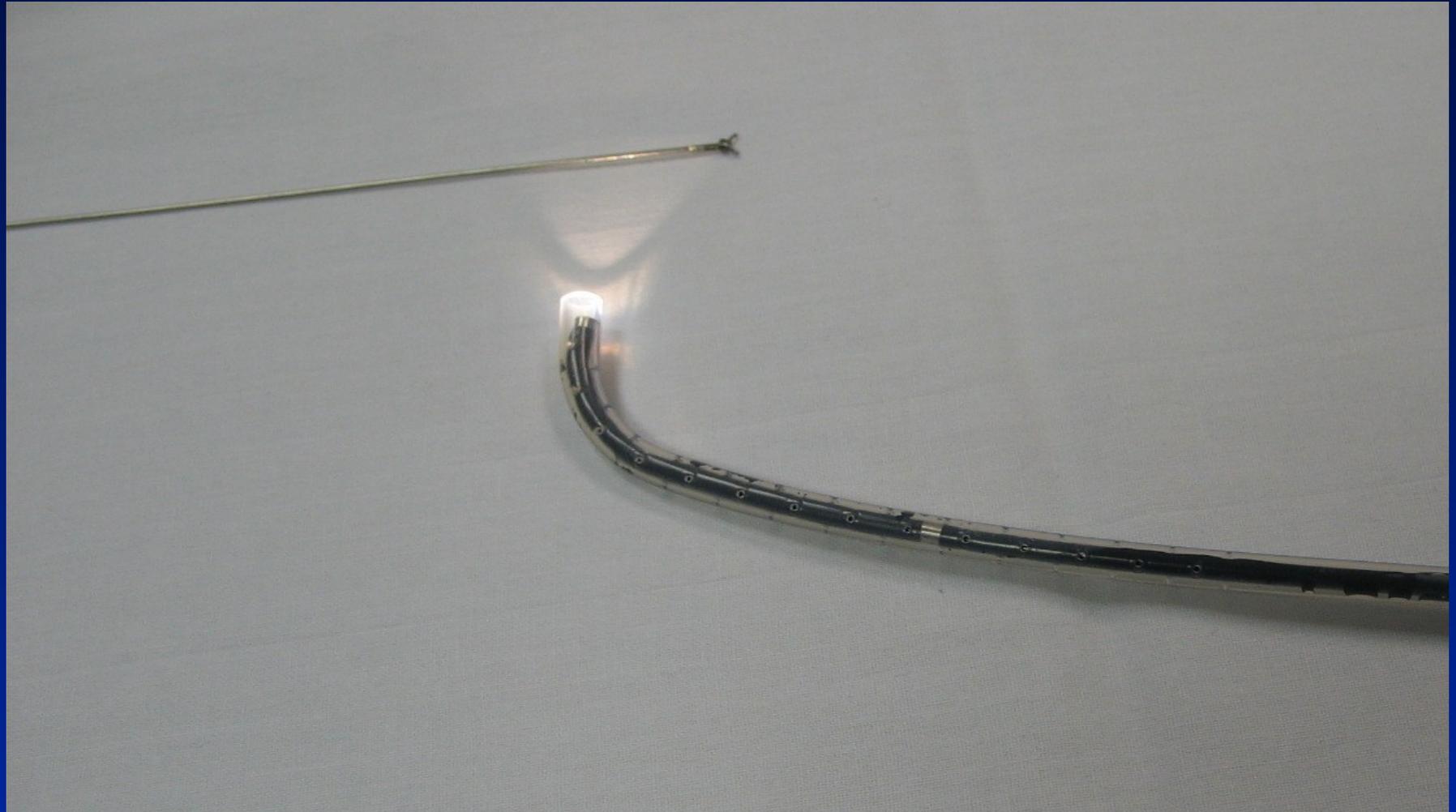


Transluminale Implantationstechnik

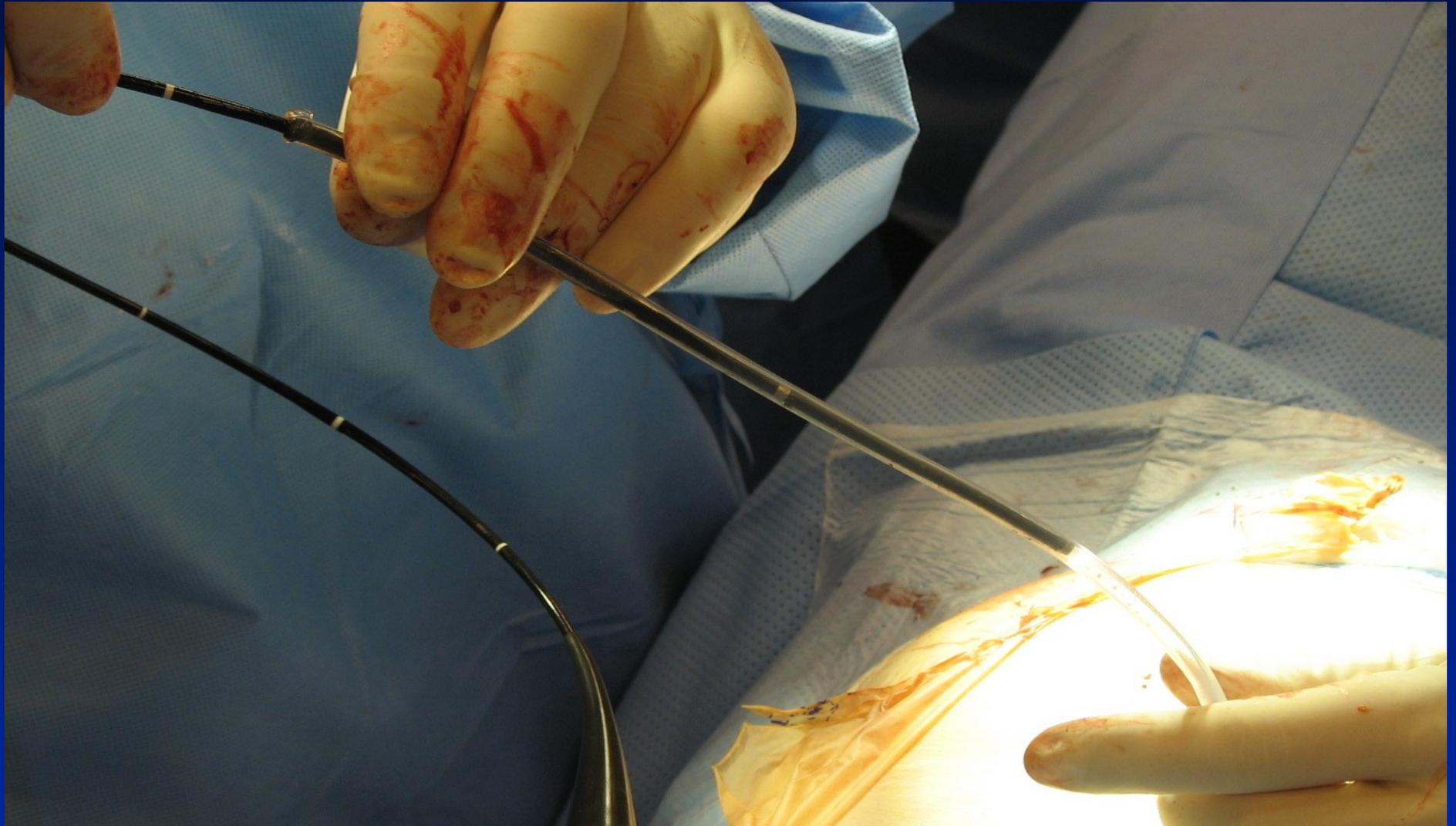
Technische Voraussetzungen

- Endoskopieequipment
- Flexibles Endoskop
- Nur gerade Katheter
- Pneumoperitoneum

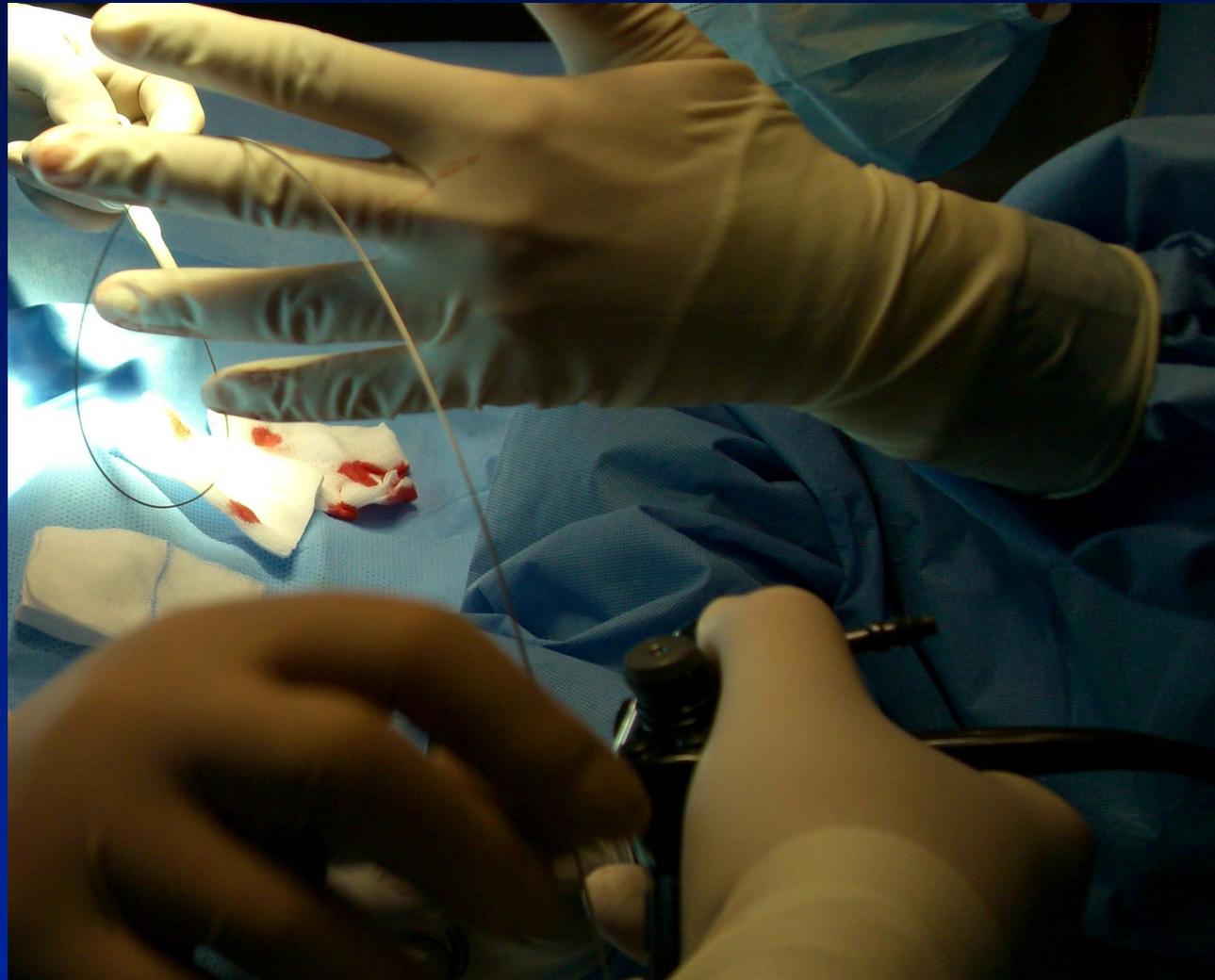
Transluminale PD – Katheterlaparoskopie/ -biopsie



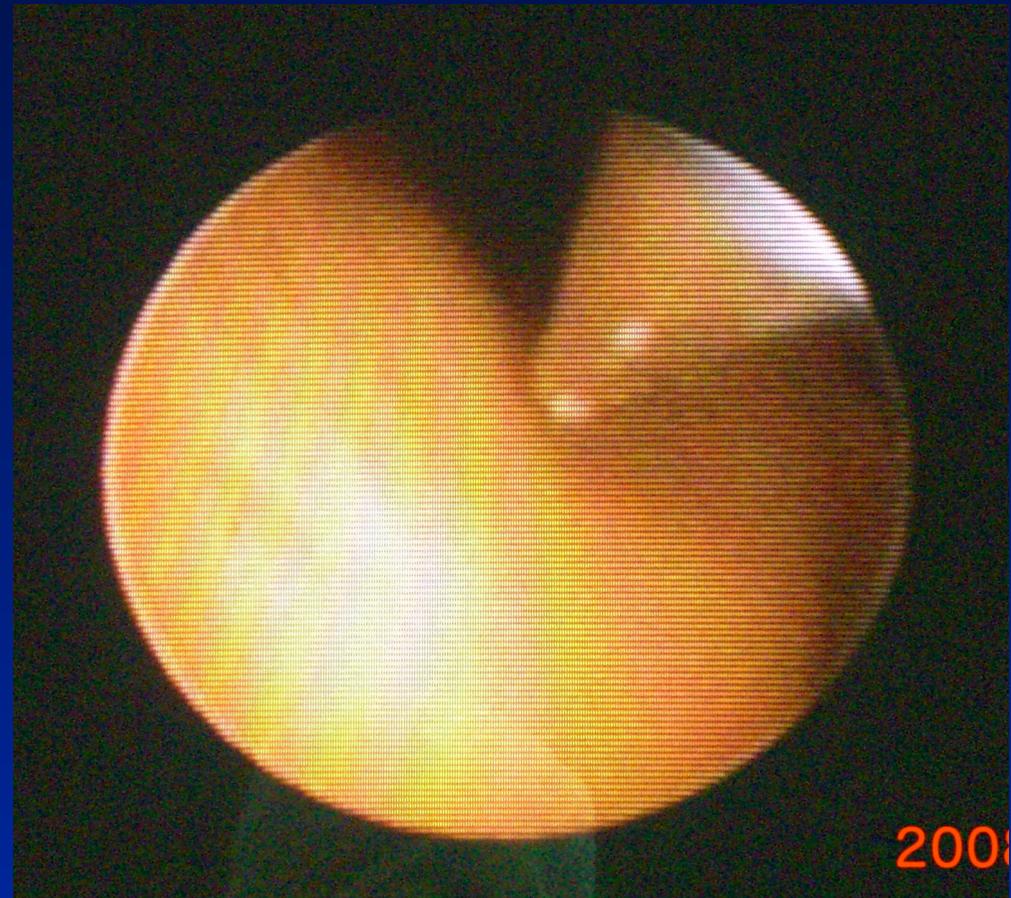
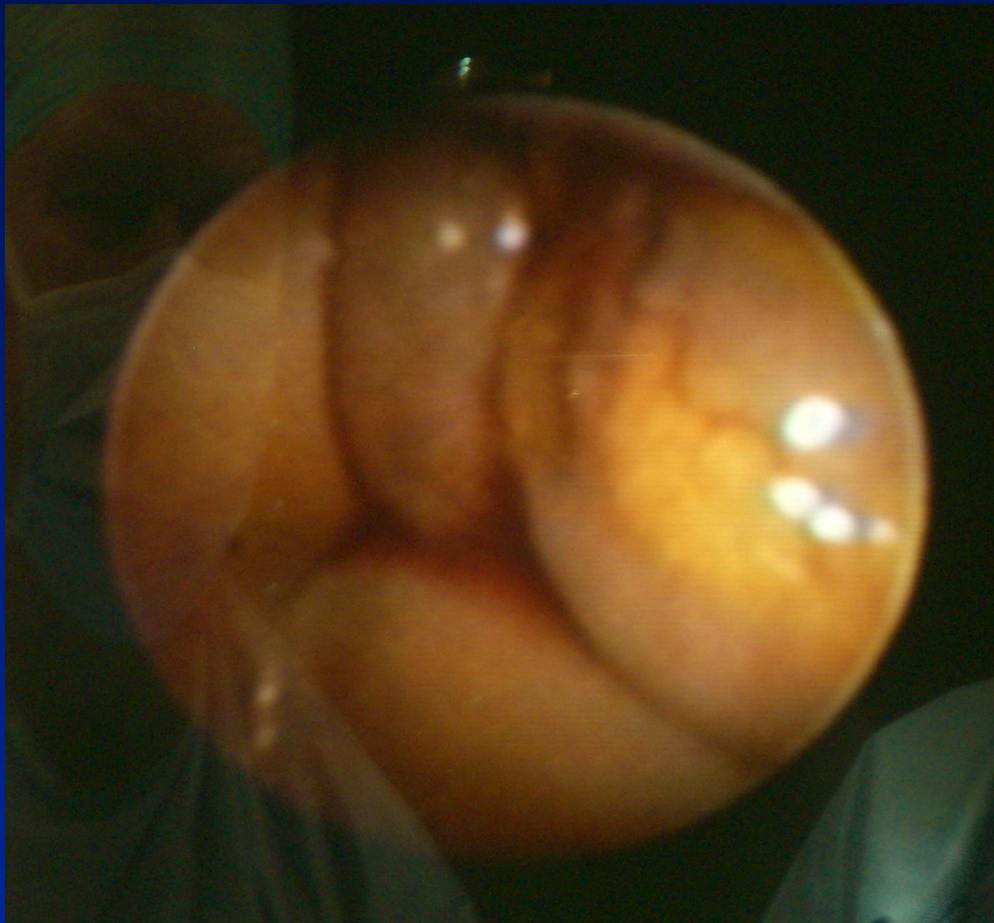
Transluminale PD – Katheterlaparoskopie/ -biopsie



Transluminale PD – Katheterlaparoskopie/ -biopsie



Transluminale PD – Katheterlaparoskopie/ -biopsie



Transluminale PD – Katheterlaparoskopie/ -biopsie

Implantations-unabhängig

- Pneumoperitoneum über PD – Katheter
- Endoskop mit Lichtquelle
- Optik
- Arbeitskanal
- via PD - Katheter

Transluminale PD – Katheterlaparoskopie/ -biopsie

Erforderliche Verbesserungen

- Stärkung der Lichtquelle - **erreicht**
- Gasdichtes Pneumoperitoneum - **erreicht**
- Optimierung der Probengewinnung

Zusammenfassung

Transluminale PD – Katheterimplantation

- operationstechnisch einfaches Verfahren
- erfordert Endoskopieequipment
- insbesondere spezielles Endoskop
- gerade Katheter
- minimalinvasiv

Transluminale PD – Katheterlaparoskopie/biopsie

- Pneumoperitoneum via Katheter
- gelingt nur mit geraden Kathetern
- Biopsien schwierig zu entnehmen

Was werden die nächsten Jahre für die PD bringen?

“I have always found predictions to be difficult, particularly those related to the future”

Niels Bohr