

Alte, sehr alte und wirklich neue Peritonealdialyse-Lösungen

Posterstein, 15.04.2010

Hjalmar B. Steinhauer

Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
2. Medizinische Klinik

„Sehr alte“ Dialyselösungen

<i>Ganter G., 1923</i>	NaCl 0,9% , intra pleural
<i>Heusser H., Werder H, 1927</i>	Ringer-Lösung + Glukose (2-5%) i.p.
<i>Wear J.B., 1938</i>	Ringer-Laktat -Lösung
<i>Fine J. et al, 1946</i>	Gelatine
<i>Odel H.M. et al, 1950</i>	14 verschiedene PD-Lösungen bei 101 Patienten NaCl, verschiedene Konz. Dextrose , Ringer-Lösung, Rhoad`s Lösung, Tyrode Lösung Hartmann`s Lösung
Ergebnis (Odel et al): 36 Patienten überlebten durch den Einsatz der PD	

Weiterentwicklung der Dialyselösungen

Zusammensetzung konventioneller PD-Lösungen

	CAPD/CCPD 2/4/3	Dianeal PD 1/4	Extraneal
Na (mmol/l)	134	132	133
Ca (mmol/l)	1,75/1,25	1,75/1,25	1,75
Mg (mmol/l)	0,50	0,75/0,25	0,25
Cl (mmol/l)	101,5	102,0/95,0	96,0
Laktat (mmol/l)	35	35/40	40
Glukose (g/l)	15,0/23,7/42,5	13,6/22,7/38,6	-
Polyglukose (g/l)	-	-	75,0
Osmolarität	358/401/511	347/398/486	284
pH-Wert	5,5	5,5	5,8

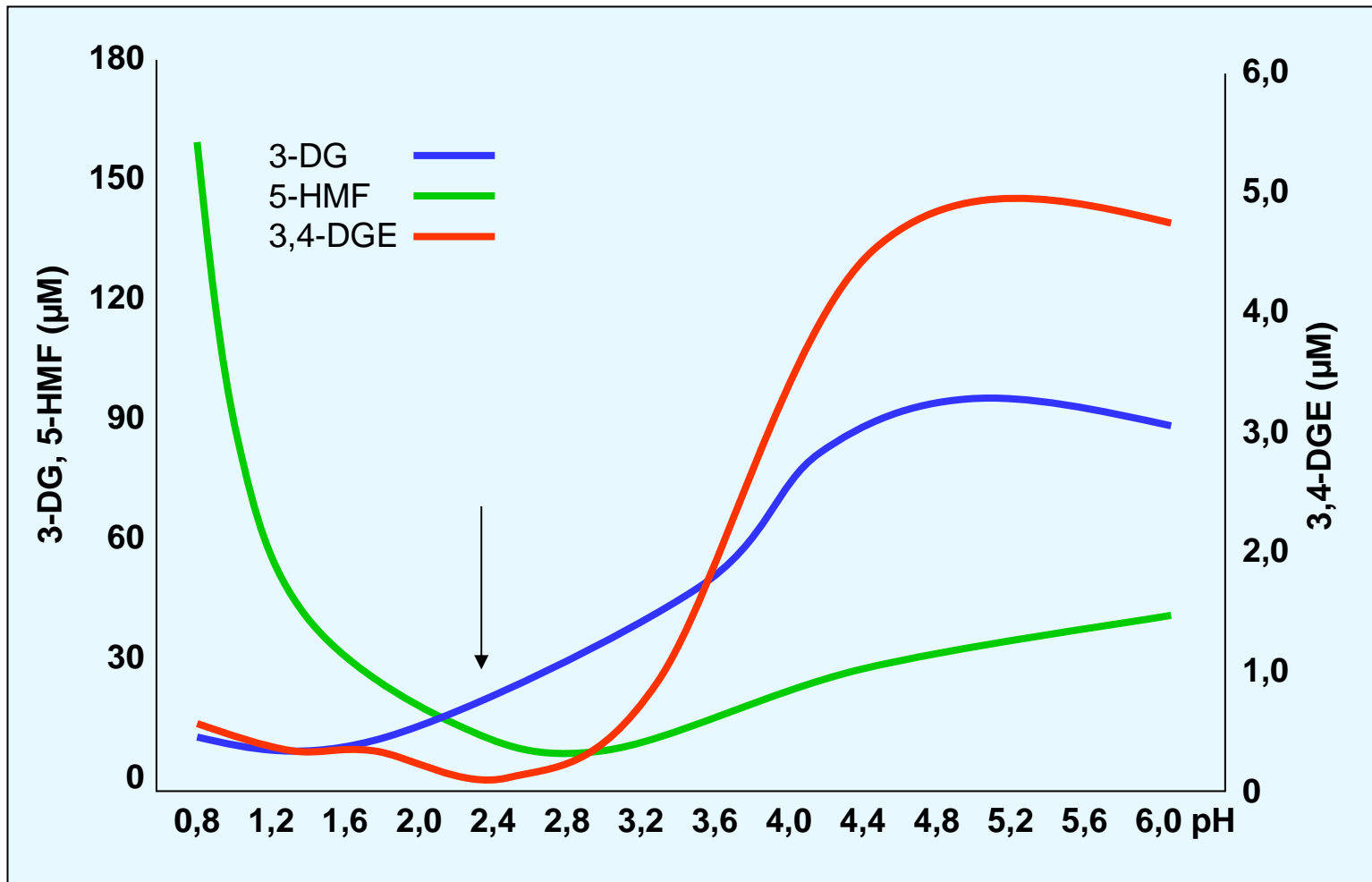
Weiterentwicklung der Dialyselösungen

Zusammensetzung konventioneller PD-Lösungen

L/M/H	Gambrosol trio 10	Gambrosol trio 40
Na (mmol/l)	132	132
Ca (mmol/l)	1,75	1,35
Mg (mmol/l)	0,25	0,25
Cl (mmol/l)	96	95,0
Laktat (mmol/l)	40	40
Glukose (mmol/l)	85/139/215	85/139/215
Osmolarität	357/409/483	356/408/482
pH-Wert	5,5	5,5

Weiterentwicklung der PD-Lösungen

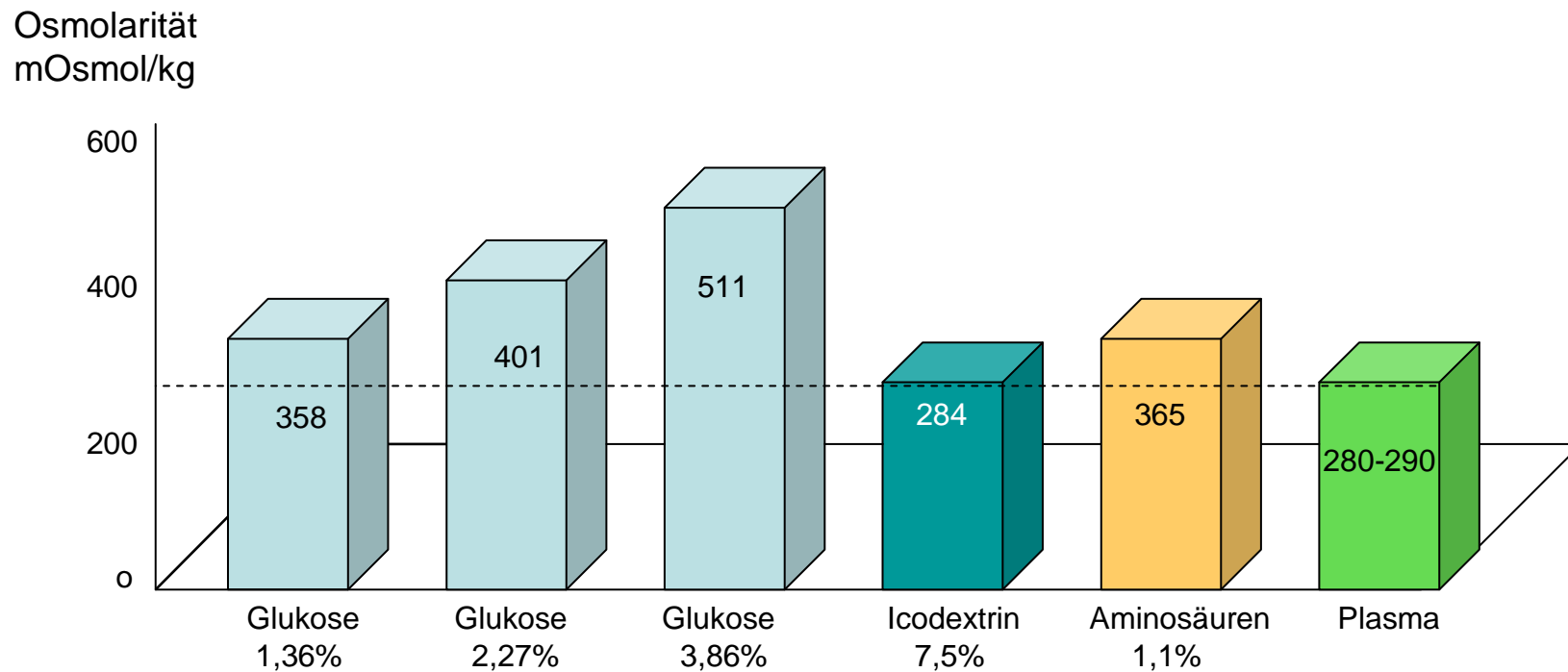
Bildung von GDPs bei Hitzesterilisation in Abhängigkeit vom pH-Wert der PD-Lösung



Erixon et al, PDI 26:490-497, 2006

Weiterentwicklung der Dialyselösungen

Osmolarität von Icodextrin im Vergleich zu Standard
Glukose- und Aminosäurelösung (modif.nach Mistry et al., Kidney Int.1994)



Probleme der konventionellen Lösungen

**saure Dialyse-
lösung**

**Glukoseabbau-
produkte (AGEs)**

**Kohlenhydrat-
belastung**

*hohe Glukose-
Konzentration*

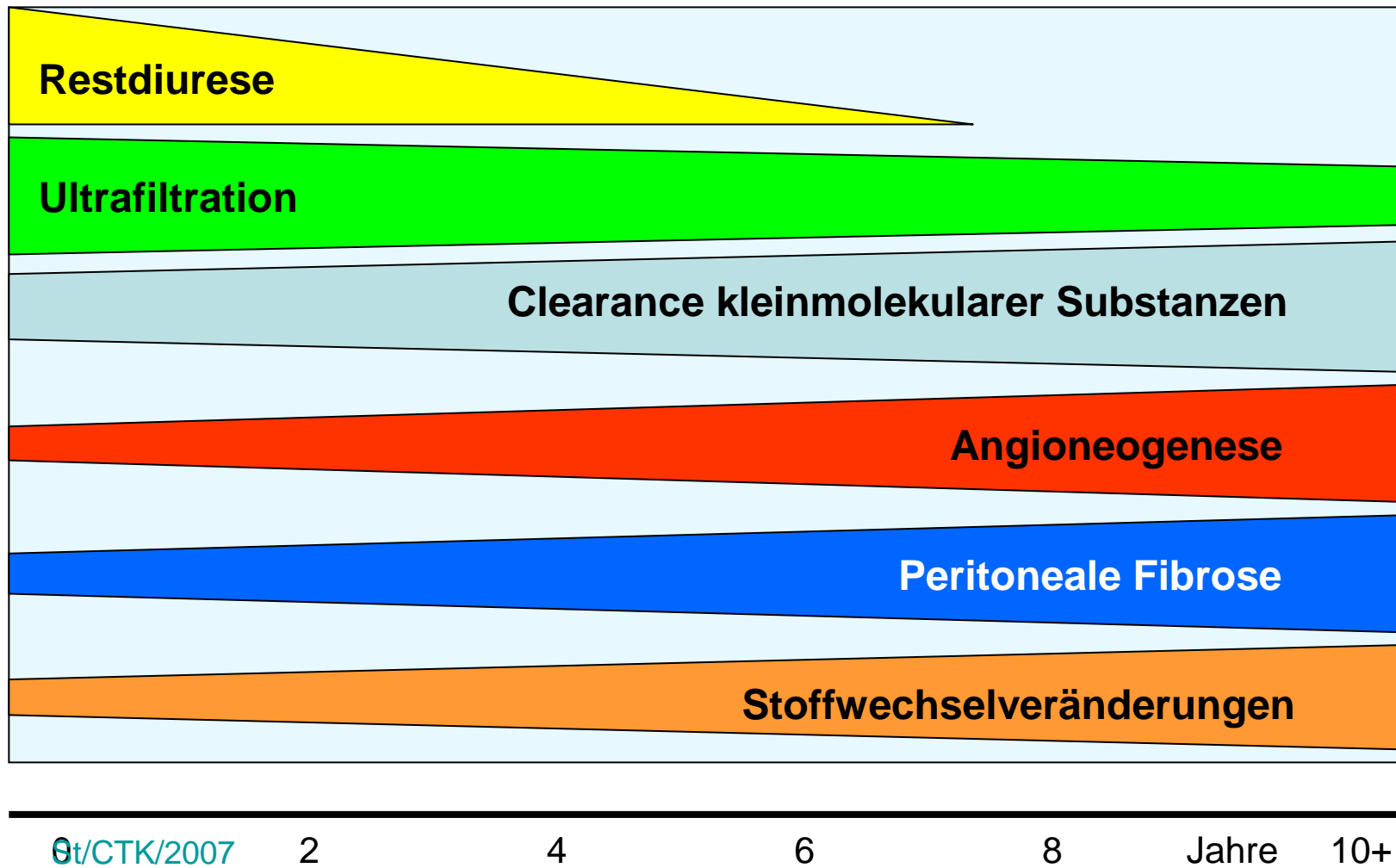
Hyperosmolarität

**PVC /
Weichmacher**

Laktat

*ungenügende
Ultrafiltration*

Funktionelle und strukturelle Veränderungen bei PD



Langzeitergebnisse an Peritonealdialyse

Han S.H. et al: Improving outcome of CAPD: 25 years' experience in a single korean center. (1656 PD-Patienten) PDI 27:432-440,2007

Ursachen des technischen Versagens an PD:	
Peritonitis	72,3%
Ultrafiltrationsverlust	14,0%
Mechanische Störung, Leakage	7,3%
Exit-site/Tunnelinfektion	3,4%
Andere	3,0%
Ursachen des Todes an PD:	
Kardiovaskuläre Erkrankungen	31,8%
Infektionen	27,1%

Langzeitergebnisse an Peritonealdialyse

Komplikationen im PD-Zentrum der Univ. Basel (CH), 1983–2005
(279 Patienten) *Descoeurdes B. et al, PDI 28:259-267, 2008*

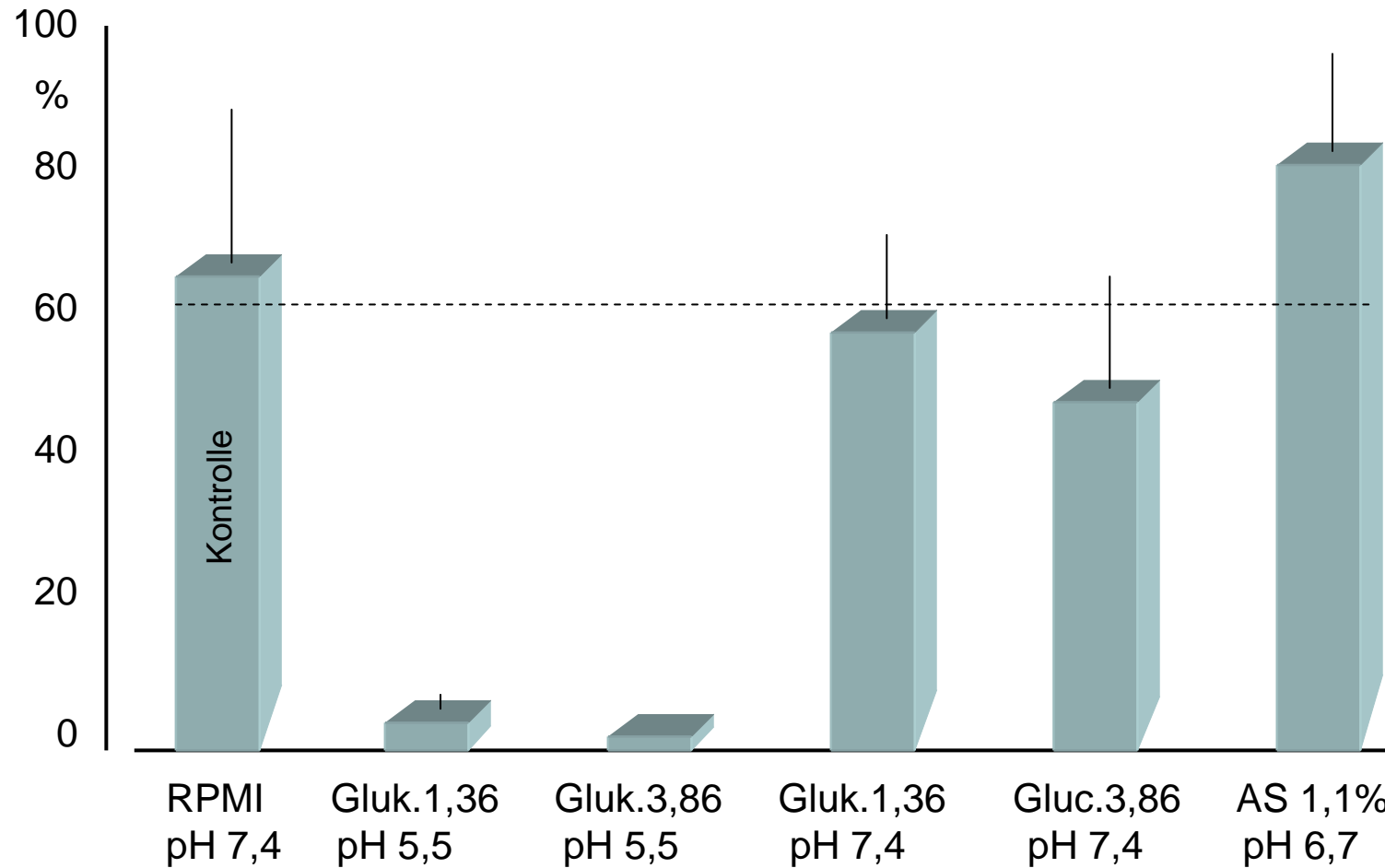
	Komplikation	Techn. Versagen
Peritonitis	219 (40,3%)	37 (38%)
Tunnel-Infektion	59 (10,9%)	2 (2%)
Hernie	51 (9,4%)	10 (10%)
Katheterprobleme	50 (9,2%)	6 (6%)
Exit-side Infektion	48 (8,8%)	0 (0%)
Leakage	41 (7,6%)	8 (8%)
Psychosoziale Probleme	24 (4,4%)	22 (24%)
Inadäquate Dialyse	18 (3,3%)	10 (19%)
Diabetes-Entgleisung	6 (1,1%)	0 (0%)
Andere	27 (5,0%)	2 (2%)
Total	543 (100%)	97 (100%)

A light micrograph showing numerous peritoneal monocytes/macrophages. The cells are stained with a blue dye, likely toluidine blue, which highlights their nuclei and cytoplasm. Many cells contain dark, granular inclusions, which are kaolin particles being phagocytosed. A white circle highlights a cell with a prominent, dark, granular inclusion. Two white arrows point to other cells with similar inclusions. The background is a light blue color.

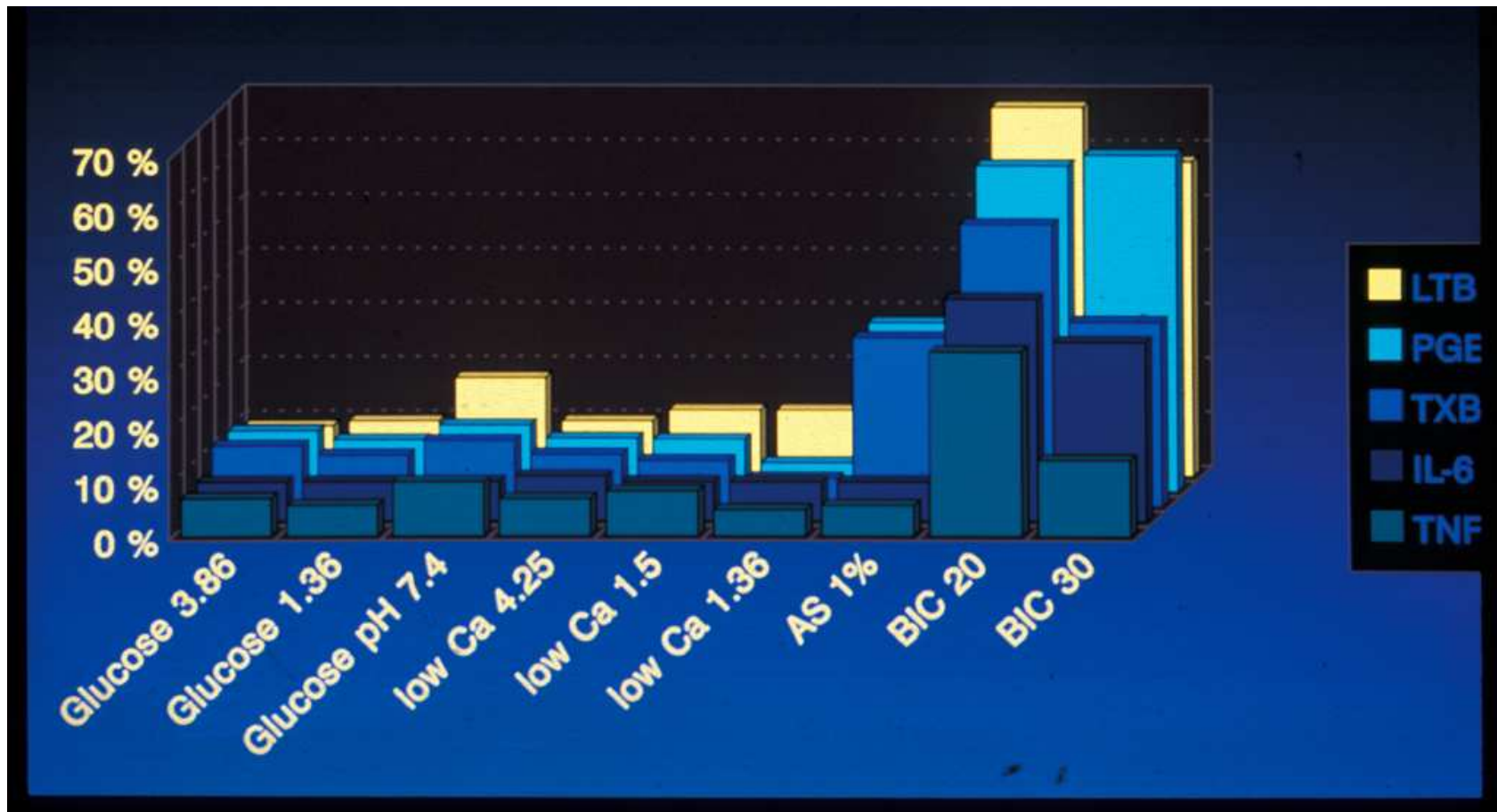
Phagozytose von Kaolin-Partikeln durch peritoneale Monozyten/Makrophagen

Phagozytose-Aktivität peritonealer Makrophagen

Aufnahme von Kaolin-Partikeln durch humane, peritoneale Makrophagen
Dobos et al, Adv. Perit. Dial. 9:307-11,1993



Cytokinfreisetzung aus menschlichen peritonealen Makrophagen



Dobos et al, Adv.Perit.Dial.9:307-311,1993

Weiterentwicklung der Dialyselösungen

Zusammensetzung verschiedener PD-Lösungen

	Physioneal 35/40	bicaVera	Nutrineal
Na (mmol/l)	133	134	132
Ca (mmol/l)	1,25/1,75	1,75	1,25
Mg (mmol/l)	0,25	0,50	0,25
Cl (mmol/l)	101/95	103,5	105
Laktat (mmol/l)	10/15	-	40
Bicarbonat (mmol/l)	25	34	25
Glukose/ AS (g/l)	13,6/22,7/38,6	15,0/22,7/42,5	11
Osmolarität(mOsmol/kg)	344/395/483	358/399/509	365
pH-Wert	7,4	7,4	6,7

Weiterentwicklung der Dialyselösungen

Zusammensetzung verschiedener PD-Lösungen

	banance 1,5 / 2,3 / 4,25
Na (mmol/l)	134
Ca (mmol/l)	1,25/1,75
Mg (mmol/l)	0,50
Cl (mmol/l)	100,5/101,5
Laktat (mmol/l)	35
Bicarbonat (mmol/l)	-
Glukose	15,0/22,7/42,5
Osmolarität(mOsmol/kg)	358/401/511
pH-Wert	7,4

Ergebnisse des klinischen Einsatzes pH-neutraler PD-Lösungen auf die peritoneale Ultrafiltration

10 klinische Studien seit den Jahren 2000-2008 vergleichen die Wirkung saurer (pH 5,5) und neutraler (pH 7,4) PD-Lösung auf die peritoneale Ultrafiltration.

Ergebnisse

Gesteigert: 2 Studien, 119, Pat.: Trinaeus et al 2000; Simonsen et al 2006

Unverändert: 4 Studien, 71 Pat. (Kinder): Schmitt et al, 2002; Haas et al, 2003, Nourse et al; 2006, Fischbach et al, 2004

Vermindert: 4 Studien, 158 Pat.: Montenegro et al, 2003; Montenegro et al, 2006; Williams at al, 2004; Wei Fang et al, 2008 *

*Die UF-Differenz nach 4 Std. Verweilzeit betrug im Mittel 92 – 116 ml, Die Äquilibrationskurven für Kreatinin, Harnstoff und Glukose zeigten keine Unterschiede

Wei Fang et al, PDI 2008, 28:35-43

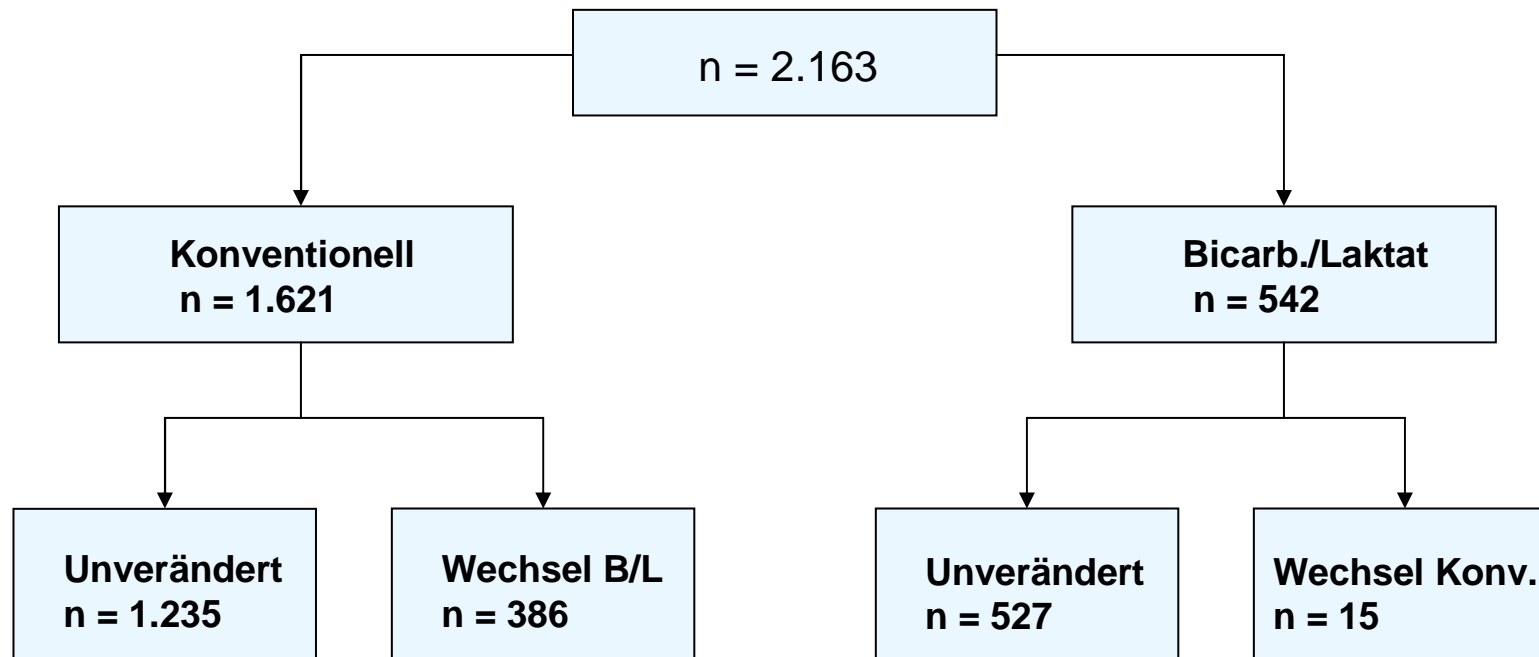
Ergebnisse des klinischen Einsatzes pH-neutraler PD-Lösungen auf peritoneale und systemische Inflammation

Bei 26 Pat. wurde prospektiv, randomisiert für die Dauer von 3 Monaten Dianeal (pH 5,5) oder Physioneal (pH 7,4) eingesetzt. In einer zweiten Studienphase erfolgte ein cross-over der Behandlung für weitere 3 Monate.

Ergebnisse	Dianeal/CAPD FMC (Lak) pH 5,5	Physioneal (Lak/Bic) ph 7,4
HLA-DR PM		+/-
CD14 PM		+/-
HLA-DR MZ		↑
CA125 Dialysat (MZ)		↑
IL6 Dialysat	↑	
Zelldifferenzierung PD		+/-
IL6 Serum		+/-
hs-CRP Serum		+/-

Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Retrospektive Multicenterstudie, nicht randomisiert, 7/2003 – 12/2006 (S.H. Han et al, AJKD 54:711-720, 2009)



Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Retrospektive Multicenterstudie, nicht randomisiert, 7/2003 – 12/2006 (S.H. Han et al, AJKD 54:711-720, 2009)

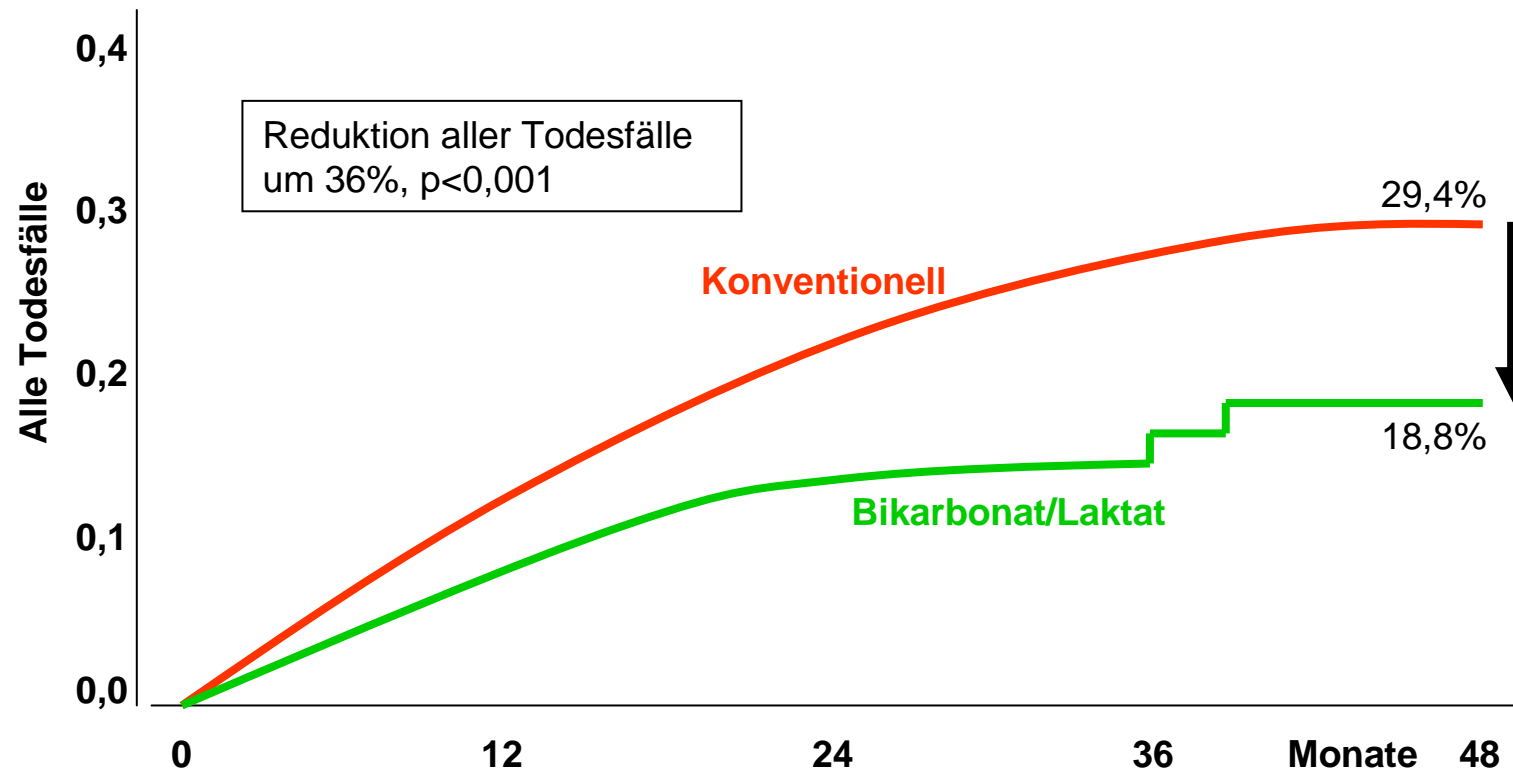
Charakteristika der Studienpatienten (ungematchte Kohorte)

	B/L (n=542)	Konventionell (n=1621)	P
Alter (Jahre)	53,9	55,3	0,06
Männer	263 (48,5)	889 (54,8)	0,01
Primäre Nierenkrankheit			
Diabetische Nephrop.	270 (49,8)	879 (54,2)	0,08
Hypertensive Nephroskl.	131 (24,2)	328 (20,2)	0,05
Chronische GN	61 (11,3)	159 (8,9)	0,30
Andere	23 (4,2)	73 (4,5)	0,80
Unbekannt	57 (10,5)	182 (11,2)	0,60
Kardiovask. Comorbidität	69 (12,7)	189 (11,7)	0,50
Icodextrin	224 (41,3)	566 (34,9)	0,01
Sozioökono.Status			
hoch	394 (72,7)	1,206 (74,4)	0,40
niedrig	148 (27,3)	415 (25,6)	

Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Retrospektive Multicenterstudie, nicht randomisiert, 7/2003 – 12/2006 (S.H. Han et al, AJKD 54:711-720, 2009)

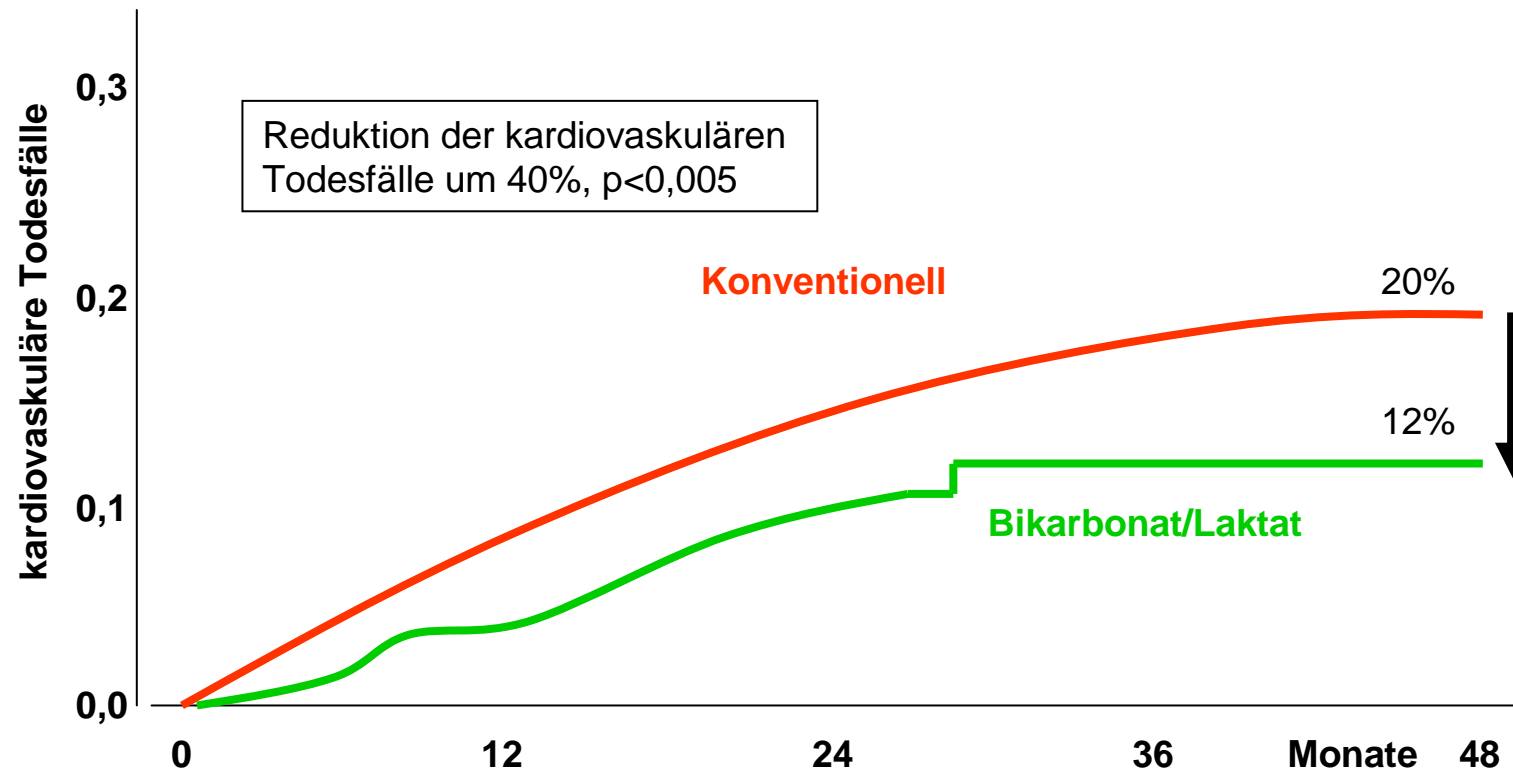
Outcome der ungematchten Kohorte



Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Retrospektive Multicenterstudie, nicht randomisiert, 7/2003 – 12/2006 (S.H. Han et al, AJKD 54:711-720, 2009)

Outcome der ungematchten Cohorte



Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Retrospektive Multicenterstudie, nicht randomisiert, 7/2003 – 12/2006 (S.H. Han et al, AJKD 54:711-720, 2009)

Outcome der ungematchten Kohorte

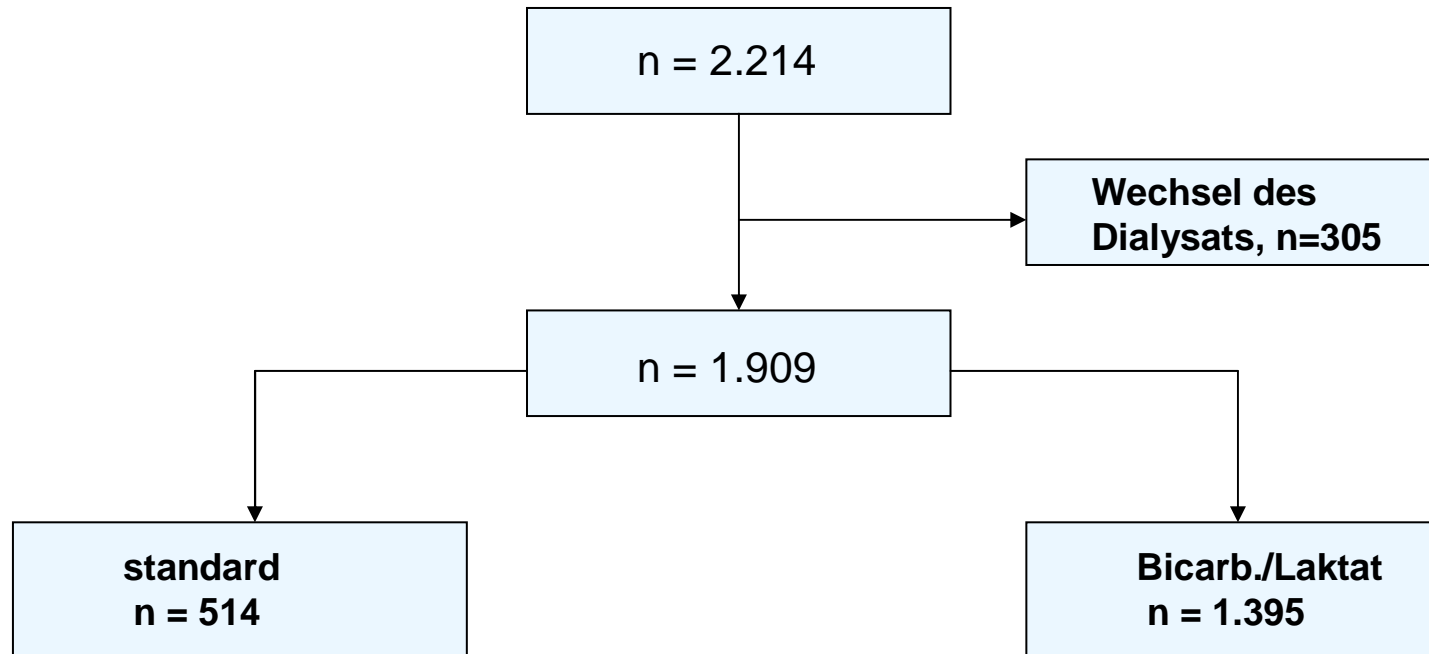
Keine Unterschiede zwischen konventionellem Dialysat und Bikarbonat/Laktat-Dialysat bestanden in Bezug auf:

**Infektionsrate
Infektionsbedingte Sterblichkeit
technisches Versagen**

Der Vorteil des Bikarbonat/Laktat-Dialysats blieb auch in der gematchten Kohorte (2 x 542 Pat.) bestehen

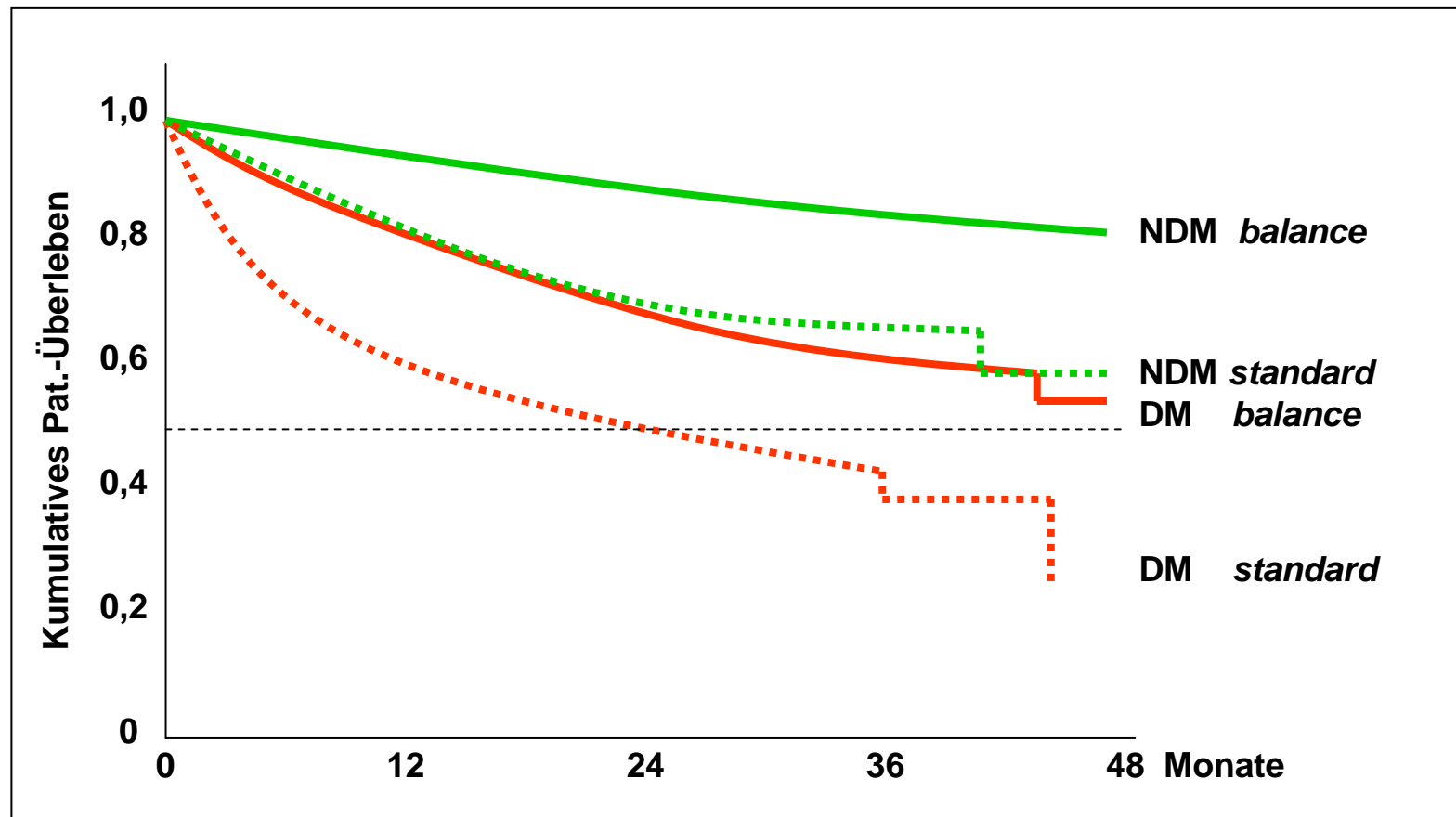
Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Prospektive, longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie, nicht randomisiert, 1/2002 – 11/2005 (Lee H.Y. et al, NDT 21: 2893-2899, 2006)



Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Patientenüberleben in Abhängigkeit von der eingesetzten PD-Lösung, Studiendauer 47 Monate, n = 1909 PD-Patienten

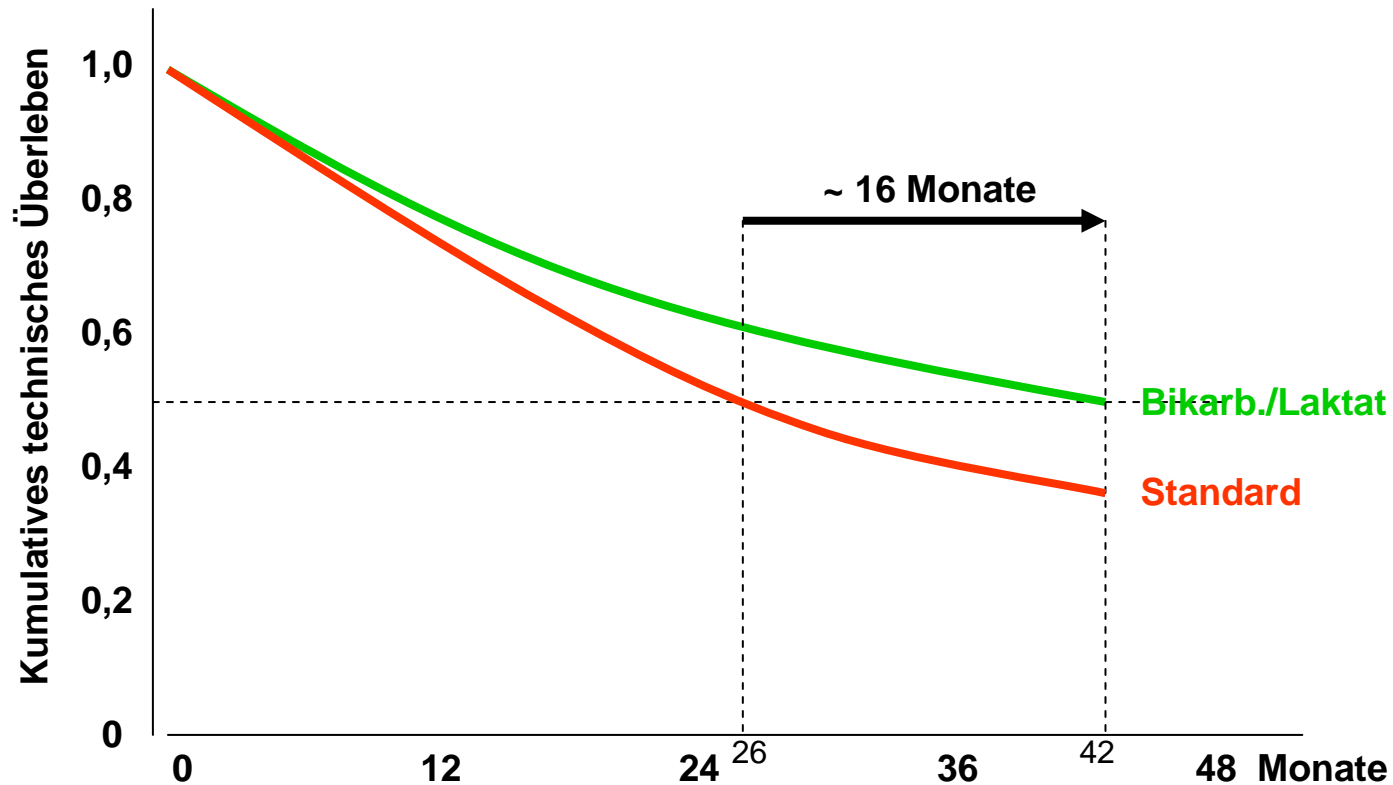


Prospektive, longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie, nicht randomisiert, 1/2002 – 11/2005 (Lee H.Y. et al, NDT 21: 2893-2899, 2006)

Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Prospektive, longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie, nicht randomisiert, 1/2002 – 6/2005 (Lee H.Y. et al, NDT 21: 2893-2899, 2006)

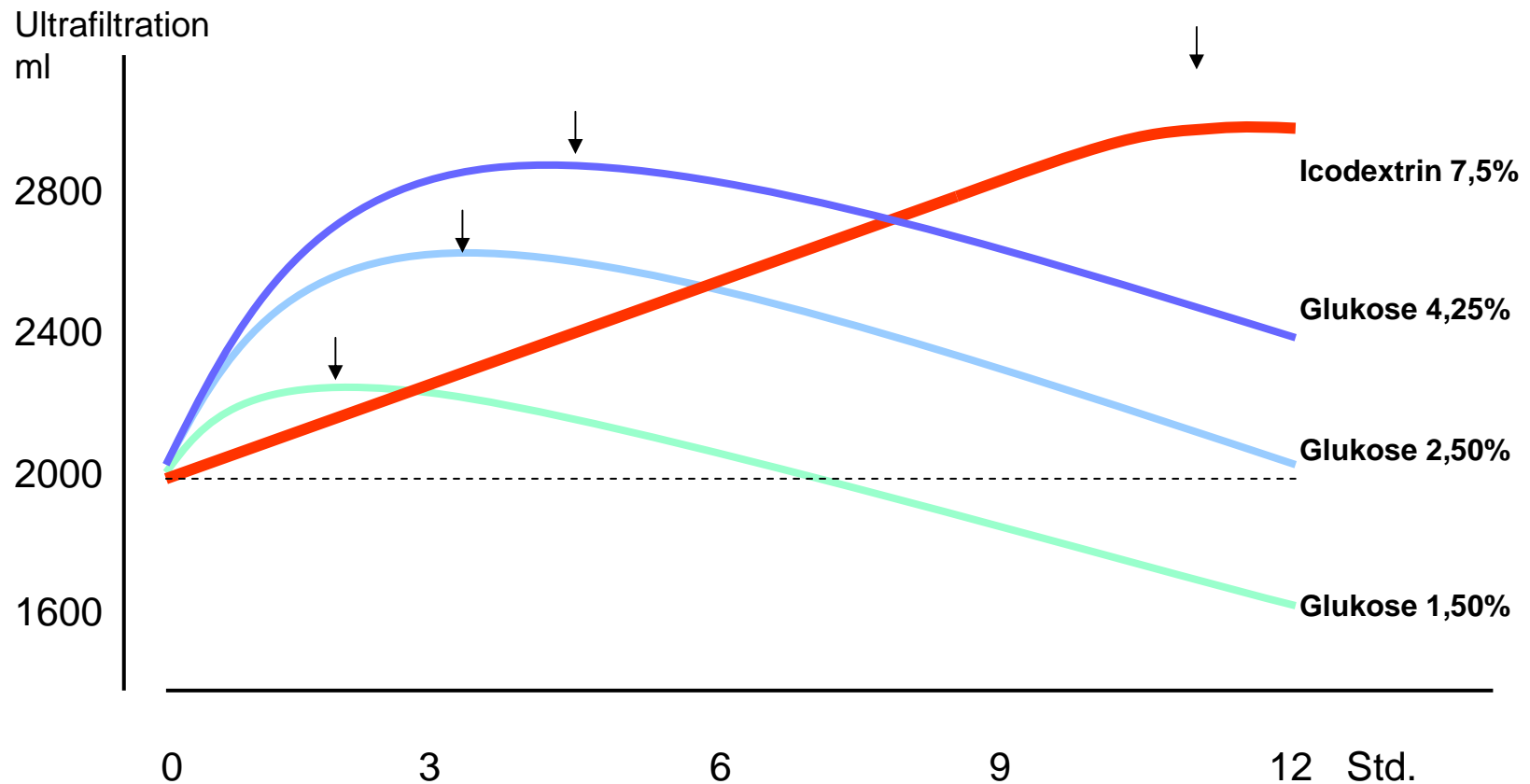
Technisches Überleben in Abhängigkeit vom eingesetzten Dialysat



Weiterentwicklung der Dialysatlösungen

Ultrafiltration bei unterschiedlichen Dialysat-Verweilzeiten unter Verwendung von Glukose oder Icodextrin als osmotische Wirkstoffe

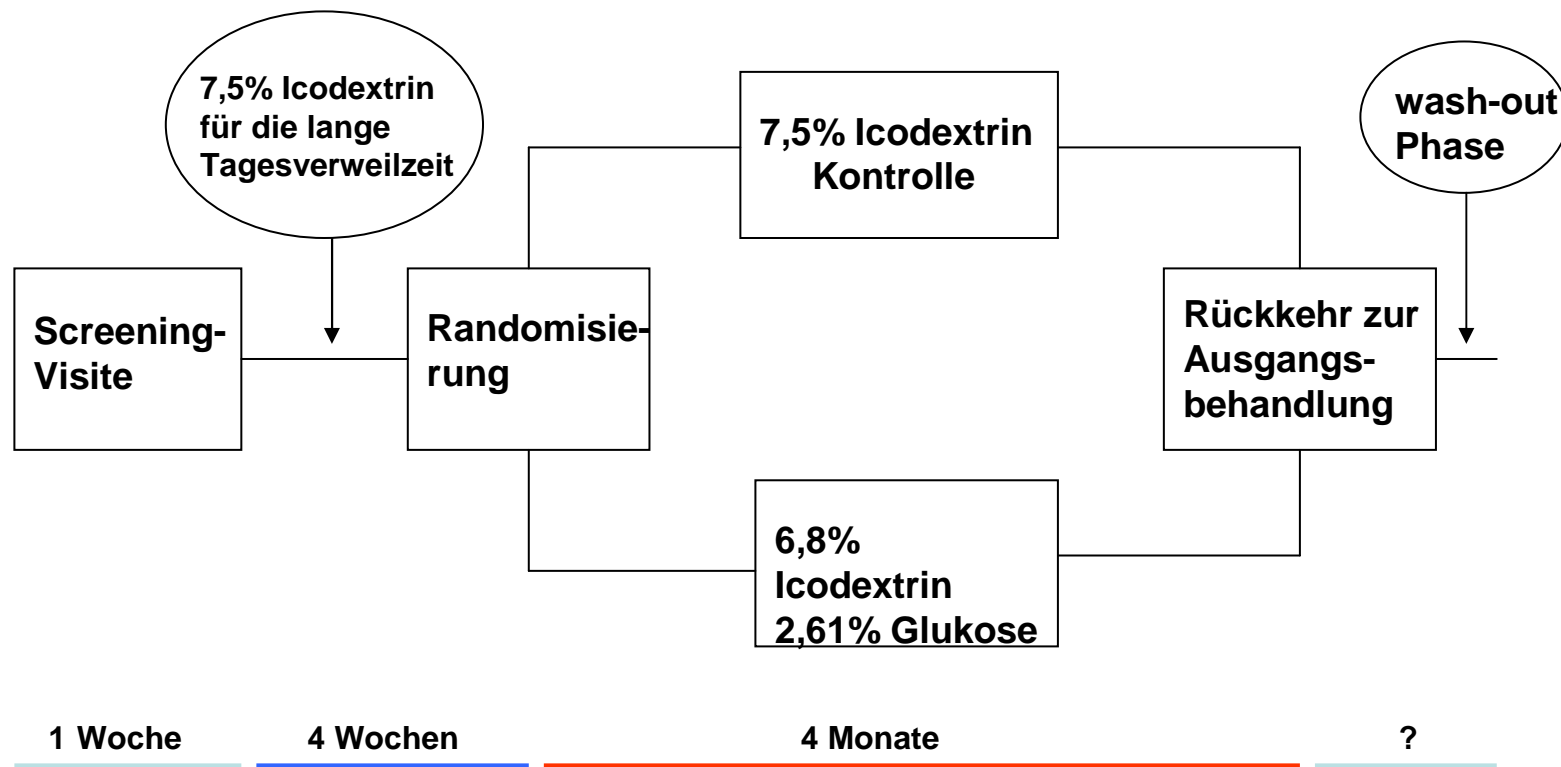
(Rippe et al, Kidney Int. 2000)



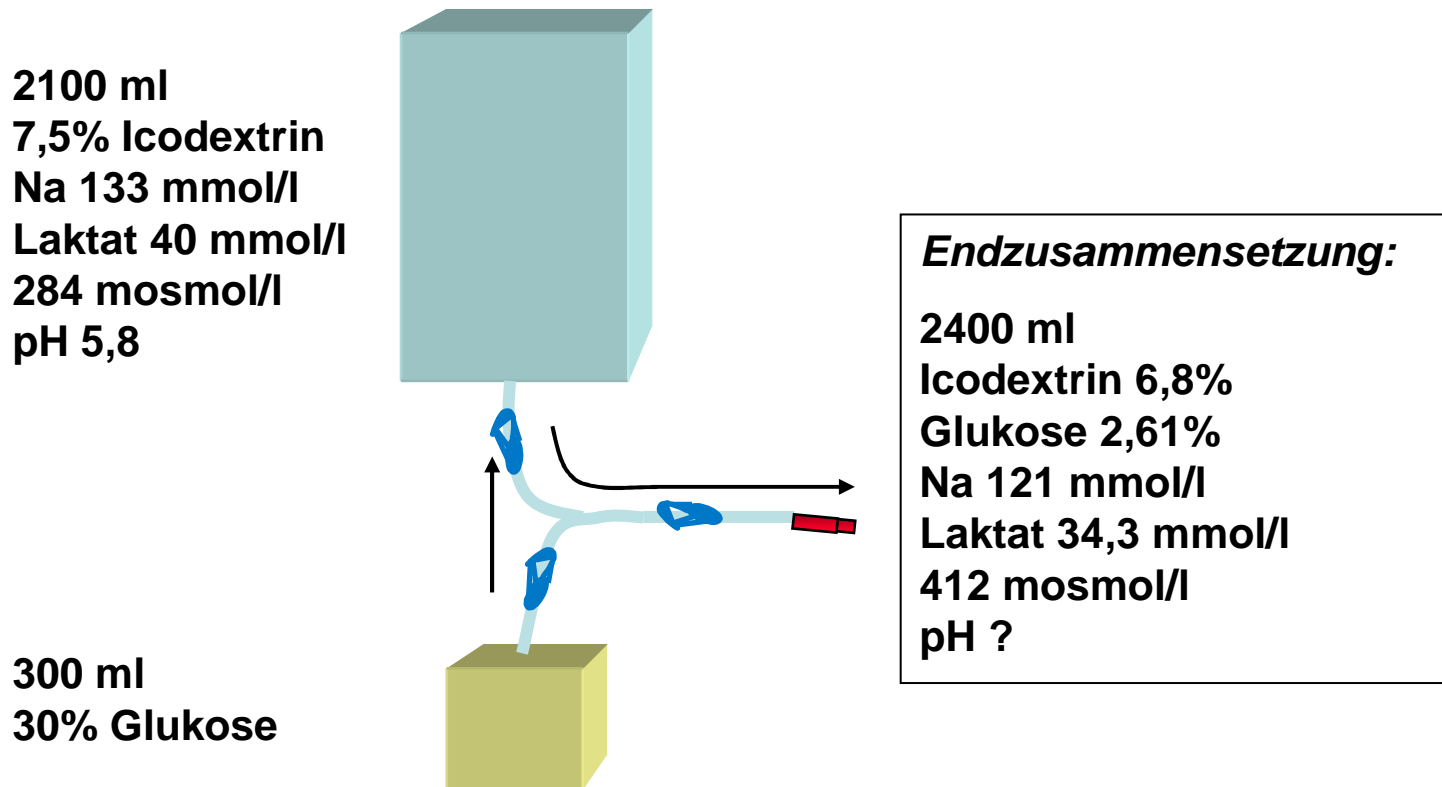
Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Einsatz von Icodextrin plus Glukose für die lange Tagesverweilzeit bei APD-Patienten im Vergleich zu Icodextrin allein.

Endpunkte: UF und NaCl-Ausscheidung während der langen Tagesverweilzeit und während 24 Std.



Weiterentwicklung der PD-Lösungen



Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Wirkungen von Icodextrin bzw. Icodextrin plus Glukose auf UF und peritoneale Na-Ausscheidung im Vergleich zur Ausgangsbehandlung

Veränderungen in %

	Icodextrin (n=11)	Icodextrin + Glukose (n=12)	p
UF lange Verweilzeit*	18 (-7 -43)	150 (106-193)	< 0,001
UF in 24 Std.	0,2 (-12-13)	48 (6 – 89)	0,033
Na Elimination, l. V.	23 (-2 - 48)	147 (112-183)	< 0,0001
Na Elimination 24 Std.	47 (-25-119)	73 (30 – 116)	0,54
Glukose-Absorp., 24 Std.	5 (-3 - 13)	-5 (-27-16)	0,37
UF-Effizienz	-5 (-24-14)	71 (32-109)	< 0,001

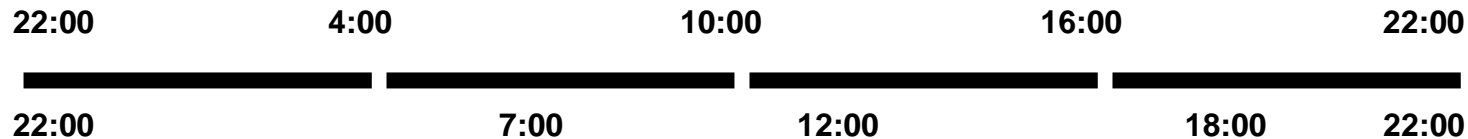
UF: Ultrafiltration, * 7,5 Std

Freida P. et al, PDI 29: 433-442, 2009

Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Wirkung der von Icodextrin beim Einsatz in zwei langen Dialysatverweilzeiten/Tag auf Blutdruck und Links-Ventrikuläre-Muskelmasse (LVMI)

Behandlungsprotokoll



Ausgangsbehandlung (n=40)



Kontrolle (n=17)



Verum (n=17)

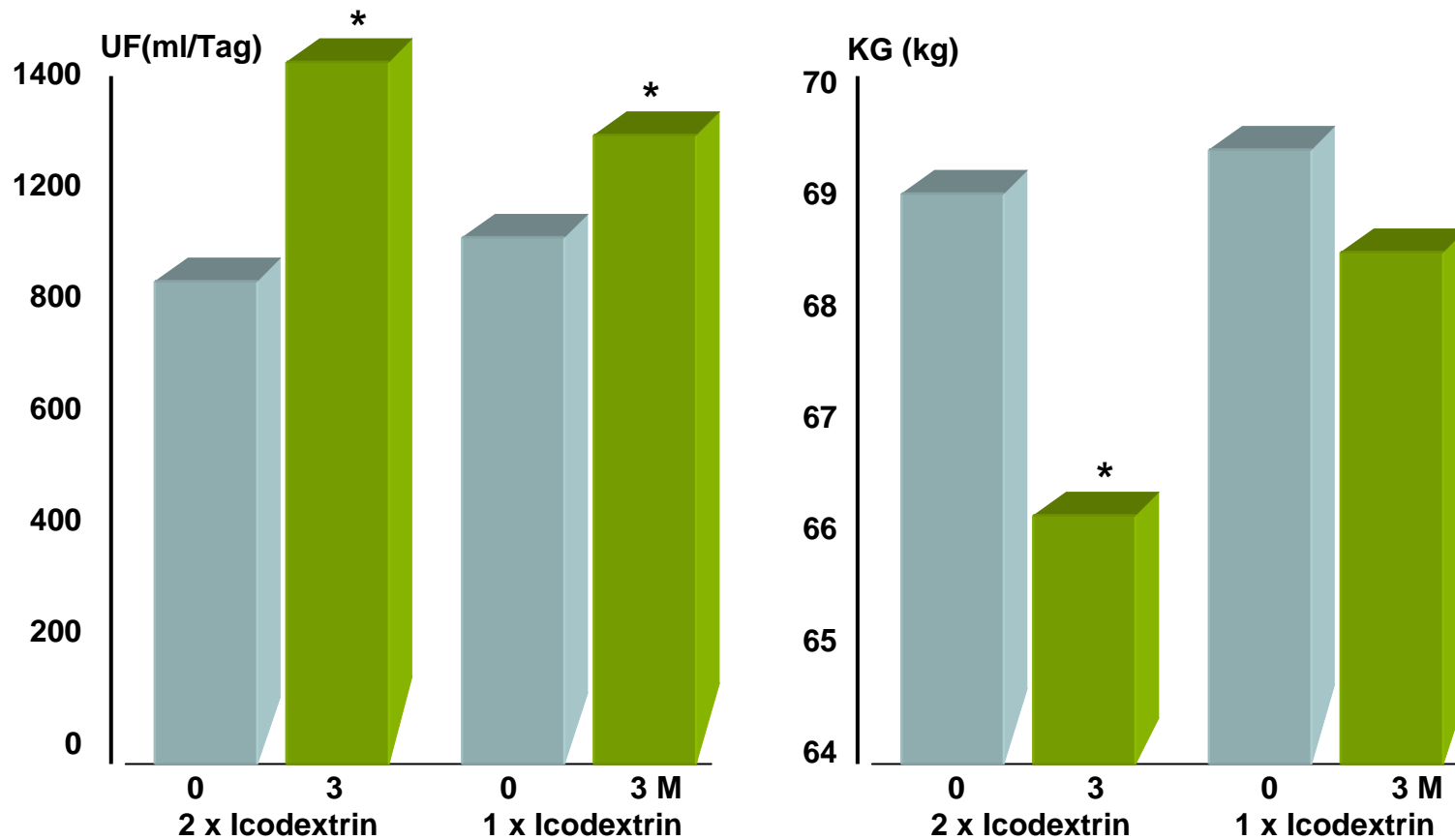


Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Wirkung von Icodextrin beim Einsatz in zwei langen Dialysatverweilzeiten/Tag auf Ultrafiltration (UF) und Körpergewicht (KG)

(* p < 0,05)

Sav T. et al, PDI 29:443-449, 2009



Weiterentwicklung der PD-Lösungen

Wirkungen von Icodextrin beim Einsatz in zwei langen Dialysatverweilzeiten/Tag

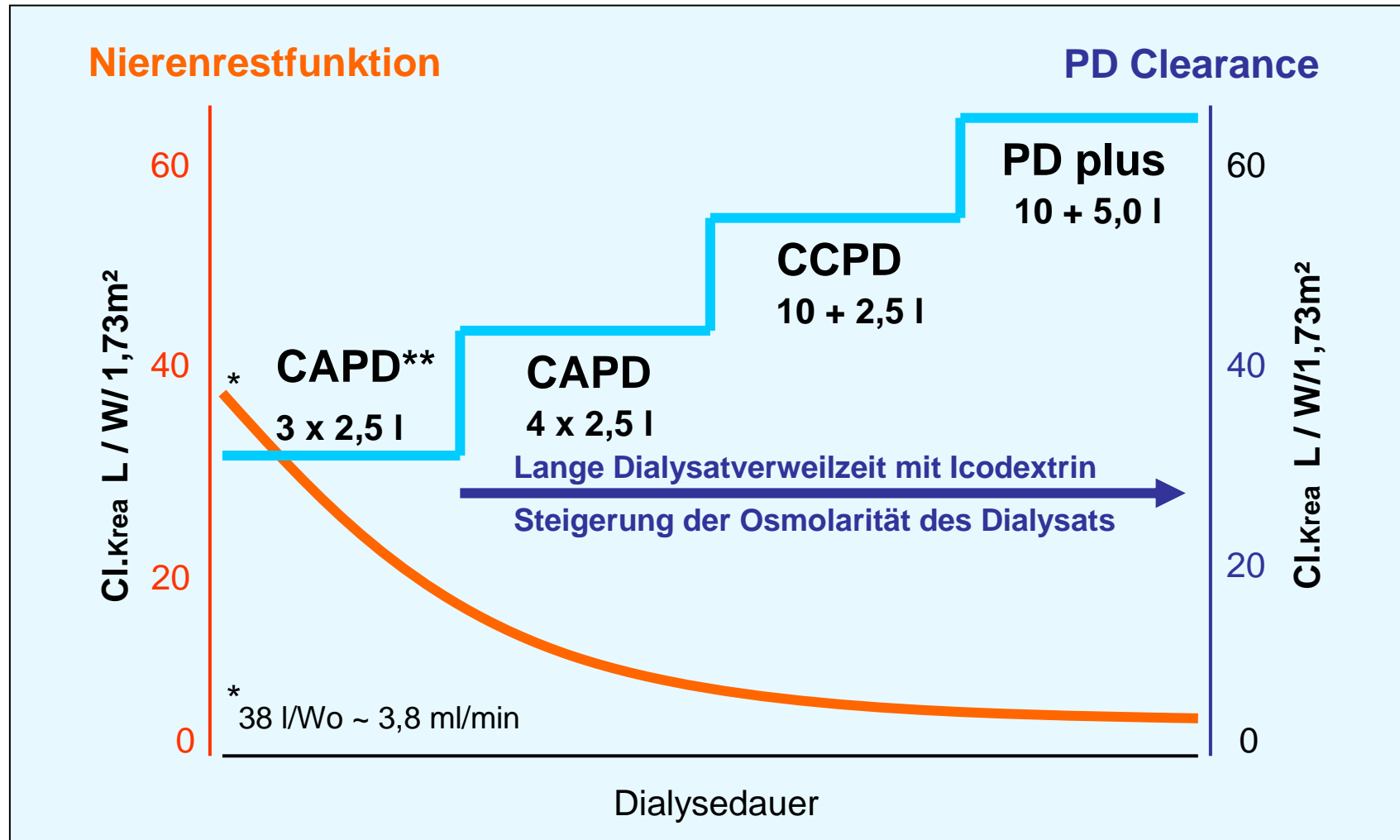
Sav T. et al, PDI 29:443-449, 2009

% Veränderung im Vergleich zur Ausgangsbehandlung

	Icodextrin 2x/Tag	Icodextrin 1x/Tag	
RR systolisch	-8,76 ± 7,79	0,5 + 8,2	p<0,05
RR diastolisch	-8,06 + 7,35	0,34 + 10,26	p<0,05
Ultrafiltration	41,32 + 17,63	19,78 + 9,54	p<0,05

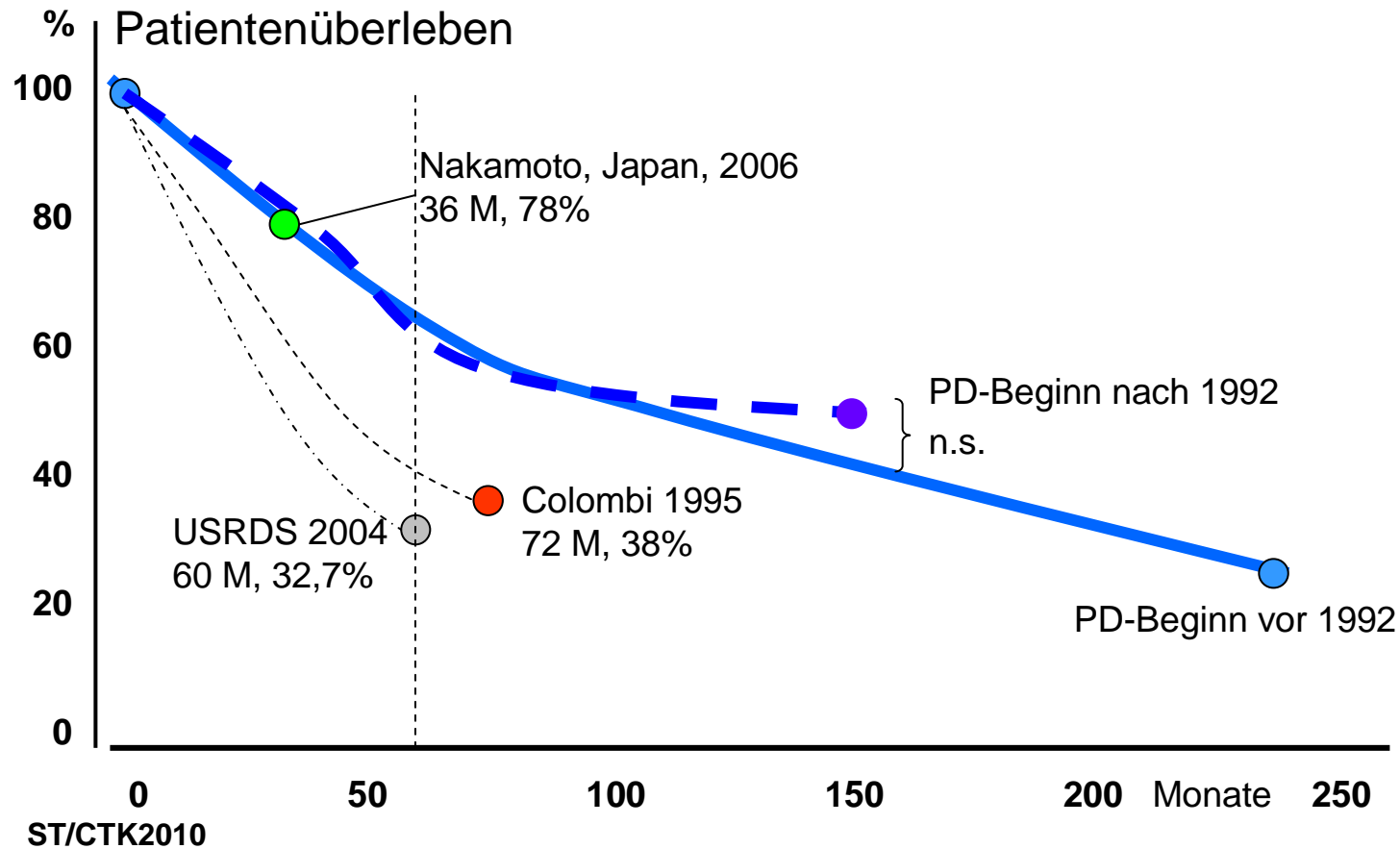
Keine Unterschiede fanden sich für: Serum-Na Konzentration
LVM
Clearance Kreatinin
Urinvolumen
Kt/V

PD-Therapie in Abhängigkeit von der NRF



Langzeitergebnisse an Peritonealdialyse

Patientenüberleben bei 1656 Pat. der Yonsei Univ. Seoul, Korea, 1981 – 2005 (■), *Han S.H. et al., PDI 2007, 432-440*



Weiterentwicklung der Dialyselösungen

Aktueller Stand der Entwicklung:

- Teilweiser Ersatz von Glukose durch Aminosäuren (1,1%) oder Icodextrin (7,5%)
- Senkung der Glukosebelastung (4,25 → 1,5%) lokal und systemisch
- Senkung der Osmolarität (511 → 284-347 mosmol/kg)
- Ersatz von Laktat (pH 5,5) durch Bikarbonat (pH 7,0 - 7,4)
- Ersatz von PVC als Beutelmateriale durch Polyolefine, dadurch Verzicht auf Weichmacher
- Studien zur Mischung von Icodextrin mit Glukose