Betreuung von Patienten mit einem Nierenersatzverfahren – Teil 2

Kardiovaskuläre, infektiologische, diabetologische, dermatologische, neurologische, psychiatrische, nutritive und pharmakologische Aspekte

Robert Schorn[a,b], Martina Pechula Thut[a], Jörg Bleisch[a]

Quintessenz

- Patienten mit einem Nierenersatzverfahren haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. Eine konsequente Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren steht im Vordergrund, auch wenn für eine Übernahme von Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung in einigen Punkten die Evidenz fehlt.
- Bedingt durch zahlreiche Faktoren ist das Infektionsrisiko deutlich erhöht. Besondere Vorsicht ist geboten bei nierentransplantierten Patienten, Peritonealdialyse-Patienten und Hämodialyse-Patienten mit Vorhofkathetern oder Prothesenshunts.
- Lebendimpfungen sind bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert.
- Das Hypoglykämierisiko ist ebenfalls erhöht. Therapieziele und Medikation müssen entsprechend adaptiert werden.
- Patienten mit einem Nierenersatzverfahren haben oft eine hohe Tablettenlast. Die eingesetzte Medikation muss betreffend Interaktionen überprüft und der tatsächlichen Evidenz für diese Patientengruppe sowie der veränderten Pharmakodynamik/-kinetik angepasst werden.

Im ersten Teil dieses Artikels, der in der vorherigen Ausgabe erschien, gaben wir einen praxisorientierten Überblick über die verschiedenen Nierenersatzverfahren und die dialysespezifischen Aspekte. Im zweiten Teil diskutieren wir kardiovaskuläre, diabetologische, infektiologische, dermatologische, neurologische und psychiatrische Aspekte von Patienten mit Nierenersatzverfahren.

Robert Schorn

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Kardiovaskuläre Aspekte

Neben den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren tragen Anämie, chronische Inflammation, RAAS-Aktivierung, gesteigerte Sympathikusaktivität, urämisches Milieu sowie ein gestörter Mineral- und Knochenhaushalt zur erheblich gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer «End stage renal disease» (ESRD) bei [1]. Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist bei Niereninsuffizienz sehr häufig und mit einer schlechten Prognose assoziiert. Trotz des erhöhten Risikos erhalten ESRD-Patienten seltener als Nierengesunde eine leitliniengerechte Diagnostik und Therapie [2, 3].
Beim Vorliegen einer komplexen KHK scheint bei diesen Patienten eine operative Therapie (aorto-koronarer Bypass) der perkutanen Koronarintervention überlegen zu sein [4]. Wird eine perkutane Koronarintervention erforderlich, sollten bei fehlenden überzeugenden Daten für beschichtete Stents auch im Hinblick auf das erhöhte Blutungsrisiko unter einer Doppel-Aggregationshemmung Bare-metal-Stents bevorzugt werden.
Die Prävalenz eines Vorhofflimmerns bei ESRD-Patienten beträgt zwischen 7 und 20%. Die für die Normalbevölkerung ausgesprochene Empfehlung einer Antikoagulation kann mangels randomisierter Daten nicht auf ESRD-Patienten übertragen werden. Das Blutungsrisiko ist v.a. wegen der urämiebedingten Thrombozytendysfunktion sowie der Antikoagulation während der Hämodyalise-(HD-)Behandlung deutlich erhöht, so dass auch im Hinblick auf die akzelerierte kardiovaskuläre Kalzifikation unter Vitamin-K-Antagonisten diese derzeit nicht generell empfohlen werden [1, 5]. Für Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer liegen Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen vor (Tab. 1). Hoch- und niedermolekulare Heparine sind im Stadium 5 einer «chronic kidney disease» (CKD, entspricht einer GFR <15 ml/min) anwendbar. Vor allem niedermolekulare Heparine müssen wegen der renalen Elimination in der Dosis deutlich reduziert werden. Grundsätzlich wird hochmolekulares Heparin empfohlen, da es besser zu dosieren und zu antagonisieren ist.
Bei der Therapie der Hypertonie gelten mit <140/90 mm Hg die allgemeinen Zielwerte [6]. Postdialytische oder orthostatische Hypotonieepisoden sind zu vermeiden. Die häusliche Blutdruckmessung, insbesondere am Nicht-Hämodialyse-Tag bei HD-Patienten, ist zur Therapiesteuerung hilfreich. Eine zentrale Rolle in der Blutdruckkontrolle spielt der Volumenstatus. Bei HD- und PD-Patienten wird das sogenannte Trockengewicht (anzustrebendes Körpergewicht des Patienten, bei dem der Wasserhaushalt ausgeglichen ist) regelmässig im Rahmen der Dialysetherapie evaluiert. Dieses Trockengewicht wird durch das Nierenersatzverfahren und partiell auch durch eine mit Diuretika zu beeinflussende Eigendiurese erreicht. Neben Diuretika kommen Calciumantagonisten, ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und Betablocker zum Einsatz. Für die letzten beiden Substanzgruppen liegen gute Daten für eine kardiovaskuläre Risikoreduktion bei dieser Patientengruppe vor. ACE-Hemmer und ARB sollten einschleichend unter Kontrolle des Serumkaliumwerts dosiert werden. Wegen der verlängerten Halbwertszeit können bei HD und PD ACE-Hemmer und ARB einmal täglich verabreicht werden [7]. Bei den Betablockern werden Metoprolol und Carvedilol empfohlen [8].

[a] Nephrologie und Dialysezentrum, Spital Zollikerberg, Zollikerberg
[b] Medizinische Klinik, Spital Lachen, Lachen

Tabelle 1
Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer bei ESRD.

Substanz	Empfehlung Swissmedic	Bemerkung
Azetylsalizylsäure (Asprin®)	Kontraindikation, formal daher sehr oft Off-label-use	In der Praxis Anwendung, teilweise in reduzierter Dosis
Clopidogrel (Plavix®)	Beschränkte Erfahrung, Anwendung mit Vorsicht	In der Praxis Anwendung, teilweise in reduzierter Dosis
Prasugrel (Efient®)	Beschränkte Erfahrung, Anwendung mit Vorsicht	
Ticagrelor (Brilique®)	Nicht empfohlen	Keine Daten
Rivaroxaban (Xarelto®)	Kontraindikation	
Apixaban (Eliquis®)	Kontraindikation	
Phenprocoumon (Marcoumar®)	Anwendung möglich	Klare Indikationsstellung wegen Blutungs- und Kalzifizierungsrisiko
Heparin hochmolekular	Kontraindikation, formal daher sehr oft Off-label-use	Anwendung möglich, allenfalls reduzierte Dosis
Heparine niedermolekular	Anwendung mit Vorsicht	Anwendung möglich, reduzierte Dosis

Während es für die Normalpopulation klare Leitlinien und Empfehlungen zur Therapie von Störungen des Lipidstoffwechsels gibt, fehlen solche Leitlinien für ESRD-Patienten; der Einsatz von Statinen ist individuell abzuwägen [1, 9]. Die Prävalenz der Aortenklappenstenose ist im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz hoch, bedingt durch das zunehmende Patientenalter und Veränderungen im Kalzium-Phosphat-Haushalt. Ein regelmässiges Screening und eine frühzeitige Evaluation eines Aortenklappenersatzes sind ratsam. Auf eine orale Antikoagulation kann beim Einsatz von Bioprothesen verzichtet werden. Neben dem klassischen chirurgischen Aortenklappenersatz liegen vermehrt Erfahrungen mit der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) vor, die eine Alternative für chirurgische Hochrisikopatienten darstellt [10].
Schlafbezogene Atemstörungen sind ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Bei ESRD-Patienten ist die Prävalenz deutlich höher und trägt zur hohen Morbidität und Mortalität bei [11]. Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) scheinen zusätzlich zur bekannten Pathophysiologie eine hypervolämiebedingte Verlegung der Atemwege, eine systemische Inflammation sowie eine urämische Myo- und Neuropathie eine Rolle zu spielen. Metabolische Azidose, Anämie und Kumulation von atemdepressiv wirksamen Substanzen führen vermehrt zu zentralen Apnoen. Die Epworth-Sleepiness-Scale kann eine relevante Tagesschläfrigkeit erfassen. Neben der Überdrucktherapie führt die Intensivierung der Nierenersatztherapie zu einer Verbesserung der Situation [11].

Infektiologische Aspekte

Infektionen tragen erheblich zur Morbidität und Mortalität von ESRD-Patienten bei. Die Hälfte aller über 65-jährigen ESRD-Patienten wird innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren mindestens einmal aufgrund einer schwerwiegenden Infektion hospitalisiert [12]. Infektionen stellen im Kollektiv der HD-Patienten in fast einem Viertel aller Fälle die Todesursache dar [13]. Folgende Faktoren gelten als Risikofaktoren: fortgeschrittenes Alter, Malnutrition, zusätzliche immunsuppressive Therapie, nephrotisches Syndrom und Diabetes mellitus.
Die chronische Urämie ist, bedingt durch zahlreiche Veränderungen der Leukozytenfunktion, eine erworbene Immundefizienz. Der für die HD bzw. PD notwendige Dialysezugang erhöht das Infektrisiko weiter. Bei den vaskulären Gefässzugängen für die HD bergen insbesondere Dialyse-Vorhofkatheter und Prothesenshunts ein erhebliches Risiko für Septikämien mit sekundären Komplikationen (Endokarditis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Infektion intravaskulärer Devices). *Staphylococcus aureus*, koagulasenegative Staphylokken und Enterokokken sind die häufigsten Erreger [14].
Die Hauptquelle für PD-assoziierte Peritonitiden ist die Kontamination während des Beutelwechsels durch Handhabungsfehler. Deshalb liegen meist grampositive Erreger vor, insbesondere *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus*. Durch intensive Schulung und technische Weiterentwicklungen kann aktuell das Ziel von weniger als einer Peritonitis alle 18 Monate pro Patient gut erreicht werden. Auch im Bereich der HD konnte das Infektionsrisiko vor allen durch verbesserte Hygiene während der Behandlung reduziert werden.
Vor Beginn einer antibiotischen Therapie bedarf es meist einer Kultivierung. Bei Infektionen vaskulärer Gefässzugänge erfolgt eine antibiotische Therapie meist intravenös, oft an der Dialyse; bei PD-assoziierten Infekten wird die Therapie intraperitoneal über die Dialysatlösung appliziert. Bei komplizierten Verläufen werden frühzeitig andere Disziplinen (Chirurgie, Infektiologie) hinzugezogen.
Die Häufigkeit von Pneumonien ist bei ESRD-Patienten, insbesondere bei der HD, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht, ebenfalls die Mortalität als Folge von Pneumonien. Trotz einem bei ESRD generell reduzierten Ansprechen auf Impfungen profitieren diese Patienten von einer Pneumokokken- und Influenza-Immunisierung [15, 16]. Das Infektionsrisiko für Hepatitis B und C konnte deutlich reduziert werden durch umfangreiche prophylaktische Massnahmen und durch den Einsatz von «erythropoiesis-stimulating agent» (ESA), was die Transfusionshäufigkeit vermindert. Das Risiko bleibt aber vor allem bei der HD erhöht, so dass ein Screening in regelmässigen Abständen im Rahmen der Nierenersatzbehandlung erfolgt. Eine Hepatitis-B-Immunisierung vor Beginn eines Nierenersatzverfahrens ist empfohlen [14, 16].

Diabetes mellitus

Alle behandelten Patienten mit Diabetes mellitus haben mit zunehmender Niereninsuffizienz ein höheres Hypoglykämierisiko. Ursächlich hierfür sind vor allem die reduzierte renale Glukoneogenesekapazität, die verminderte renale Insulinclearence sowie durch langjährige Diabetesdauer gestörte Gegenregulationsmechanismen. Auch die Wahl des Nierenersatzverfahrens beeinflusst die Stoffwechsellage. Eine Vielzahl sonst eingesetzter Medikamente darf nicht mehr bzw. nur in reduzierter Dosis genutzt werden (Tab. 2). Im Fall einer Insulintherapie kann im Stadium der ESRD die Insulinmenge meist deutlich reduziert werden. Bei multimorbiden, nierenersatzpflichtigen Patienten sollte ein Ziel-HbA_{1c} von 7,5–8% angestrebt werden [17].

Dermatologische Aspekte

Das bräunlich-gelbe Hautkolorit bei urämischen Patienten ist wahrscheinlich auf die Retention von Autochromen, erhöhten Plasmakarotinspiegeln sowie einer vermehrten Melaninbildung zurückzuführen. Häufig sind ESRD-Patienten von dermatologischen Problemen betroffen. Grundsätzlich empfehlen wir zur Reduktion des erhöhten Hautkrebsrisikos, insbesondere bei für eine Transplantation gelisteten Patienten, einen konsequenten Sonnenschutz (Lichtschutzfaktor 50) [18].
Ein häufig geschildertes Problem (bei 50% der Patienten) ist der urämische Pruritus, bei dem die Kumulation urämischer Toxine, schlecht kontrollierter Hyperparathyreoidismus, Veränderungen im Serotonin- und Histaminhaushalt sowie eine Xerosis cutis pathogenetisch diskutiert werden. Therapeutisch stehen eine konsequente Anwendung rückfettender Lotionen, eine Optimierung der Dialysequalität und des sekundären Hyperparathyreodismus im Vordergrund. Die Anwendung von Gabapentin peroral, Capsaicin topisch sowie einer UVB-Fototherapie kann die Symptome lindern, während herkömmliche Antihistaminika nur bedingt helfen [19].
Bei knapp einem Fünftel aller Patienten finden sich bullöse Dermatosen. Die klassische *Porphyria cutanea tarda* und die Pseudoporphyrie präsentieren sich mit flüssigkeitsgefüllten Blasen an lichtexponierten Stellen. Auslösende Medikamente und Faktoren, insbesondere eine übermässige UV-Exposition, sollten gemieden werden [19]. Die kalzifizierende urämische Arteriolopathie (Kalziphylaxie) ist ein seltenes, aber in der Inzidenz zunehmendes Krankheitsbild mit hoher Mortalität, das fast nur bei ESRD-Patienten vorkommt. Die Pathophysiologie ist nur partiell verstanden. Mediaverkalkungen kleiner und mittlerer Gefässe führen zu progressiven, sehr schmerzhaften kutanen Ulzerationen. Die komplexe Therapie besteht aus einer verbesserten Kontrolle der CKD-MBD-Parameter (Kalzium, Phosphat, Parathormon), einer intensivierten Nierenersatztherapie, einem Stopp von Vitamin-K-Antagonisten, Einsatz von Natrium-Thiosulfat und einer optimalen Wundversorgung [20].

Tabelle 2
Anwendbare antidiabetische Medikamente.

Medikament	Einsatz bei ESRD/CKD 5	Bemerkung
Metformin	Nein	
Sulfonylharnstoffe (diverse)	Nein	
Dapagliflozin (Forgixa®)	Nein	
Glinide		
– Repaglinid (Novonorm®)	Ja	Dosisreduktion
– Nateglinid (Starlix®)	Nein	
Pioglitazon (Actos®)	Ja	Wegen Nebenwirkungsprofil nicht empfohlen
DPP-4-Antagonisten		
– Sitagliptin (Januvia®)	Ja	Dosis: 1× 25 mg/d
– Vildagliptin (Galvus®)	Ja	Dosis: 1× 50 mg/d
– Saxagliptin (Onglyza®)	Nein	
– Linagliptin (Trajenta®)	Ja	Dosis: 1× 5 mg/d
GLP-1-Agonisten		
– Exenatid (Byetta®, Bydureon®)	Nein	
– Liraglutid (Victoza®)	Nein	
Insulin	Ja	Dosisreduktion

Neurologische und psychiatrische Störungen

Depressive Störungen, teilweise auch in Kombination mit Angststörungen, treten bei bis zu 20% aller ESRD-Patienten auf und sind damit deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Depressionen sind nicht nur mit Funktionseinbussen und reduzierter Lebensqualität, sondern auch einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert [21]. Oft werden depressive Symptome übersehen, weshalb eine strukturierte Erfassung empfohlen wird. Therapeutisch stehen pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen zur Verfügung. Die meisten Antidepressiva werden hepatisch metabolisiert und sollten wegen der Kumulation der entstehenden Metaboliten in der Dosis reduziert werden. Unerwünschte Nebenwirkungen wie QTc-Zeit-Verlängerung, Arrhythmien, orthostatische Hypotension und ein erhöhtes Blutungsrisiko (letzteres unter selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) sind zu beachten. Im Rahmen einer fachpsychiatrischen Beurteilung kann eine kognitive Verhaltenstherapie evaluiert werden. Bekannt ist zudem der positive Effekt eines regelmässigen körperlichen Trainings sowie einer Intensivierung der Nierenersatztherapie [21].
Kognitive Beeinträchtigungen als Folge einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie treten im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz bei 85% der Patienten auf [22]. Diese Störungen umfassen kognitive Verlangsamung, Aufmerksamkeitsdefizite, Planungs-, Handlungs-, Sprach- und Gedächtnisstörungen. Hohe Ultrafiltrationsvolumina bei der HD haben möglicherweise über eine gestörte zerebrale Hämodynamik einen zusätzlichen negativen Effekt. Die therapeutischen Ansätze sind limitiert auf die Behandlung der allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie allenfalls den Einsatz von Antidementiva (z.B. Cholinesteraseinhibitoren, Memantine) [23]. Eine stetige Evaluation der sozia-

len Situation, eventuell mit der Organisation von flankierenden Massnahmen (ambulanter Pflegedienst, Mahlzeitendienst, Haushaltshilfe, Institutionalisierung in ein Alters- oder Pflegeheim) ist sinnvoll.
Die Prävalenz des Restless-Legs-Syndroms ist bei ESRD-Patienten mit 6,6–62% deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Kumulation urämischer Toxine, ein Eisenmangel sowie eine Dysbalance im Dopaminhaushalt werden diskutiert. Neben einer Intensivierung des Nierenersatzverfahrens inkl. Transplantation und einem Ausgleich eines Eisendefizits sind dopaminerge Substanzen (Dopaminagonisten, L-Dopa) sowie Antikonvulsiva (Gabapentin, Carbamazepin, Pregabalin) mögliche therapeutische Optionen [24].

Ernährung

Die Prävalenz einer Mangelernährung, abhängig von den erhobenen Parametern, liegt bei der HD zwischen 20 und 70%, bei der PD zwischen 18 und 56% [25]. Die nutritive Situation beeinflusst die Prognose von Dialysepatienten ganz wesentlich. Eine Mangelernährung ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Eine Eiweissaufnahme von 1,2 g/kg KG/d sowie eine Kalorienaufnahme von 30 kcal/kg KG/d werden empfohlen [26]. Die Ursachen für eine Mangelernährung sind vielfältig. Insbesondere auch ärztliche Restriktionen bergen das Risiko einer Malnutrition (Tab. 3); eine generelle «Dialysediät» für alle Patienten ist daher kontraproduktiv. Eine regelmässige Erfassung der Ernährungssituation anhand verschiedener Parameter erfolgt im Rahmen der Nierenersatztherapie. Neben der Korrektur kausaler Faktoren können individuelle Ernährungsinterventionen die Situation verbessern. Im Rahmen einer PD können glukosefreie aminosäurehaltige Dialysatlösungen bei einem Eiweissmangel eingesetzt werden. Im Rahmen der HD ist eine intravenöse, intradialytische Zusatzernährung möglich.

Tabelle 3
Ursachen für Mangelernährung bei ESRD-Patienten.

Faktoren bei Hämo- und Peritonealdialyse (PD)
– Häufige Hospitalisationen, multiple Medikation
– Komorbiditäten
– Niedriger sozialer Status
– Unkontrollierte Anämie
– Ernährungseinschränkungen (Trinkmenge, Kalium, Phosphat, Kochsalz)
– Dysgeusie
– Inadäquate Dialyse, urämische Toxine
– Exokrine Pankreasinsuffizienz und reduzierte mukosale Enzymaktivität
– Gastroparese
– Chronische Inflammation
– Insulinresistenz durch gesteigerte Serotoninsynthese
PD-spezifische Faktoren
– Sättigungsgefühl und reduzierter Appetit durch intraabdominale PD-Lösung
– Gastroparese durch intraabdominale PD-Lösung
– Reduzierter Appetit durch Glukose und Aminosäuren in der PD-Lösung
– Chronische Überwässerung

Pharmakologische Aspekte

Viele Medikamente werden renal eliminiert. Zudem beeinflusst eine chronische Nierenfunktionsstörung hepatische und gastrointestinale Transportvorgänge bzw. den Lebermetabolismus [27]. Daher sollten alle Medikamente jeweils auf die Richtigkeit der Dosierung und mögliche Interaktionen untereinander überprüft werden. Die antihypertensiven Medikamente sind eine heterogene Gruppe. Eine einschleichende Dosierung ist generell sinnvoll [7]. Als Analgetika können Paracetamol und Metamizol sicher eingesetzt werden. Nichtsteroidale Antirheumatika können bei gegebener Indikation unter Kontrolle der Kaliumwerte kurzfristig verschrieben werden. Opiate bzw. deren aktive Metabolite kumulieren und müssen in der Dosis reduziert werden. Auf Pethidin sollte man wegen der Kumulation epilepsieauslösender Metabolite generell verzichten. Antibiotika und Antimykotika sind ebenfalls in der Dosis anzupassen, wobei hier die Art des Dialyseverfahrens beachtet sowie eine Unterdosierung vermieden werden muss. Entsprechendes gilt auch für die heterogene Gruppe der Antiepileptika.

Stellenwert der hausärztlichen Betreuung

Patienten im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz werden regelmässig durch den Nephrologen gesehen. Die Häufigkeit hängt vom gewählten Nierenersatzverfahren und medizinischen Begleitumständen ab. Für einige Patienten ist der Nephrologe ein wichtiger Ansprechpartner. Der Hausarzt hat aber weiterhin einen hohen Stellenwert. Er kennt den Patienten sowie seine Umgebung oft länger und ist daher für viele Patienten weiterhin eine Vertrauensperson. Ausgewählte Probleme (urologische, gynäkologische, psychiatrische Aspekte) werden oft mit dem Hausarzt besprochen. Probleme im sozialen Umfeld und bei der Selbstversorgung nimmt der Grundversorger oft früher wahr. Wegen der Wohnortnähe ist es für den Patienten auch oft einfacher, bei alltäglichen medizinischen Problemen den Hausarzt aufzusuchen bzw. einmal einen Hausbesuch in Anspruch zu nehmen. Letzteres trifft insbesondere auf Patienten zu, die in einer Institution wohnen.
Aufgrund der komplexen medizinischen Situation von Patienten mit einem Nierenersatzverfahren ist ein Austausch zwischen den Vertretern der involvierten medizinischen Disziplinen von hoher Bedeutung.

Danksagung
Wir danken Dr. med. Christoph Widmer, FMH Innere Medizin, Erlenbach, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:
Dr. med. Robert Schorn
Medizinische Klinik
Spital Lachen
Oberdorfstrasse 41
CH-8853 Lachen
robert.schorn[at]spital-lachen.ch

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.