

Hydroxyäthylstärke (HAES) zur Peritonealdialyse: Einfluss der HAES-Konzentration auf Effektivität und Speicherung

Hydroxyethyl starch (HES) as a colloidosmotic agent for peritoneal dialysis solutions: influence of HES concentration on effectiveness and tissue deposition

R. Kentner, A. Rümelin und S. Dörr

Klinik für Anästhesiologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, (Direktor: Prof. Dr. Ch. Werner)

► **Zusammenfassung:** *Hintergrund* Die Peritonealdialyse findet zunehmend Anwendung als Nierenersatzverfahren bei chronischem Nierenversagen oder speziell bei akutem Nierenversagen in der pädiatrischen Intensivmedizin. In der Peritonealdialyselösung dient der Glukoseanteil zum Aufbau eines osmotischen Gradienten, über den dem Körper Flüssigkeit entzogen wird. Glukosehaltige Peritonealdialyselösungen können jedoch zu morphologischen und funktionellen Veränderungen führen, die die Anwendungsdauer der Peritonealdialyse als Therapie limitieren.

Fragestellung: Es wurde die Frage untersucht, ob eine kolloidosmotisch wirksame Substanz (Hydroxyäthylstärke, HAES 450/0.5) in unterschiedlichen Konzentrationen (1.5%, 3%, 6%) als Ersatz für eine osmotische Lösung zur Peritonealdialyse geeignet ist.

Methodik: 150 Ratten wurden 3 Tage nach beidseitiger Nephrektomie für 1-5 Tage mit 1.5% (Gruppe I), 3% (Gruppe II) oder 6% HAES-Lösung (Gruppe III) peritonealdialysiert. Primäre Zielgrößen waren: 1) Wasserentzug (Gewichtsveränderung vor/nach Dialyse, Dialysatmenge, Veränderung der Hämoglobinkonzentration), 2) Membrantransfer (Peritoneal Equilibrium Test PET, Clearance Kt/V, Veränderungen vor/nach Dialyse), 3) HAES-Konzentration in Serum und Organen. Zusätzlich wurden Elektrolyte, Eiweiß und Glukose im Serum und im Dialysat bestimmt.

Ergebnisse: Das Gewicht nahm lediglich bei den Tieren der Gruppe III ab ($-2.7\% \pm 1.0$, $p < 0.01$), die Dialysatmenge war in der Gruppe III am höchsten, die Hämoglobinkonzentration war in den Gruppen II und III höher. Durch das jeweilige Dialysat konnte die Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum in allen Gruppen gesenkt werden ($p < 0.01$). PET und Kt/V unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Die HAES-Serumkonzentration ((Median / 25% - 75% Perzentile in mg/ml) Gruppe I: 5.4 / 4.0 - 5.9; Gruppe II: 9.8 / 8.5 - 11.5; Gruppe III: 13.5 / 11.2 - 14.6) und auch die untersuchten Gewebkonzentrationen nahmen in Abhängigkeit von der HAES-Konzentration im Dialysat und der Anzahl an Dialysetagen zu.

Schlussfolgerungen: Der Flüssigkeitsentzug ist abhängig von der HAES-Konzentration. Die Clearance von Harnstoff oder Kreatinin ist unabhängig von der verwendeten Lösung. Die Gewebespeicherung von HAES limitiert die Anwendung.

► **Schlüsselwörter:** HAES – Peritonealdialyse – Osmotischer Druck - Dialyselösung.

► **Summary:** *Introduction:* Peritoneal dialysis (PD) is a standard procedure for the treatment of chronic renal failure or, specifically in pediatric intensive care, acute renal failure. In peritoneal dialysis fluids (PDFs) glucose is employed to build up an osmotic gradient to drag water and compounds across the peritoneal membrane. However, PDFs containing glucose can induce morphological and functional changes that limit the duration of PD. We therefore investigated the hypothesis that a colloidosmotically active compound – hydroxyethyl starch 450/0.5 (HES) at various concentrations (1.5%, 3%, 6%) – might serve as an effective replacement for glucose.

Methods: Three days after undergoing nephrectomy, 150 rats were started on PD for 1 to 5 days. The animals were randomized to 3 groups (group 1 HES 1.5%, group 2 HES 3%, group 3 HES 6%). The primary end points were 1) water removal (changes in body weight before/after PD, amount of dialysate, changes in haemoglobin concentration), 2) membrane transfer assessed by peritoneal equilibrium test (PET), creatinine clearance (Ct/V), and changes in creatinine, BUN, and electrolytes before/after PD, 3) concentration of HES in serum and organs. Blood and PDF samples were analyzed for potassium, sodium, chloride, phosphate, glucose, and protein. On the last day of PD organs were harvested and the HES concentration was measured in the serum, liver, spleen, and lungs. Kruskal-Wallis one-way ANOVA on ranks with Tukey-Kramer multiple comparison, Wilcoxon signed-rank test, or paired t-test were used, as appropriate.

Results: Body weight decreased in group 3 (mean±SD, group 1 +2.2%±2.5, group 2 ►

▶ $+0.29\% \pm 1.9$, group3 $-2.7\% \pm 1.0$ vs. baseline, $p < 0.01$), haemoglobin decreased in group 1 ($-3.3\% \pm 2.2$), and increased in groups 2 and 3, $+5.2\% \pm 4.2$ and $+5.1\% \pm 6.1$ respectively, ($p < 0.05$ vs. baseline). PET did not differ between the groups (0.85-0.96), Kt/V was 0.58 ± 0.04 in group 1, 0.51 ± 0.06 in group 2, and 0.57 ± 0.04 in group 3. Electrolytes, protein, creatinine and BUN concentrations were reduced by PD, with no differences seen between the groups. HES concentrations (mg/ml) in the serum were (median, interquartile range): 5.4, 4.0-5.9 (group 1); 9.8, 8.5-11.5 (group 2); 13.5, 11.2-14.6 (group 3). Increased HES in organs was dependant on the HES concentration in the PDF, and the duration of PD.

Conclusions: Fluid shift across the peritoneal membrane was dependant on HES concentration. Elimination of creatinine or BUN was uninfluenced by HES concentration. The deposition of HES in the tissue represents a limiting factor for this application.

▶ **Keywords:** Hetastarch – Peritoneal Dialysis – Osmotic Pressure – Dialysis Solutions.

Einleitung

Die Diskussion um das adäquate Nierenersatzverfahren einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz wurde durch neuere Arbeiten belebt, in denen eine Tendenz zur geringeren Mortalität von peritonealdialysierten gegenüber hämodialysierten Patienten gezeigt werden konnte [1, 2]. In der Folge gewinnen Peritonealdialyseverfahren im klinischen Alltag erneut an Bedeutung zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz oder speziell im pädiatrischen Bereich zur Therapie der akuten Niereninsuffizienz.

Grundsätzlich ist das Peritoneum eine semipermeable Membran, etwa der Größe der jeweiligen Körperoberfläche entsprechend. Die von Georg Ganter-Deutschland im Rahmen der ersten klinischen Peritonealdialyse (PD) im Jahr 1923 entwickelten Behandlungsprinzipien wie steriles Arbeiten, Flüssigkeitsentzug durch Osmose (Ultrafiltration) und Elimination von Stoffen durch Diffusion (Clearance) gelten bis zum heutigen Tag. An Nebenwirkungen kann es zur Peritonealkatheterdislokation, kateterbedingten Infektion [3, 4], intraperitonealen Dialysatleckage [5] u.U. mit Ausbildung eines Hydrothorax [6], intermittierenden, nicht-infektiösen, flockigen Dialysatveränderungen [7], zum klinisch benignen Hämoperitoneum [8], zur (sklerosierenden) Peritonitis [9] sowie zur verspäteten Diagnostik PD-unabhängiger Peritonitisursachen [10] kommen.

Zudem sind vor allem die Veränderungen der Funk-

tionalität des Peritoneums relevant, die die Dauer der Anwendung des PD-Verfahrens limitieren. Klinisch zeigt sich die Funktionseinschränkung in einer reduzierten Ultrafiltrationsleistung und einer erhöhten systemischen Glukoseaufnahme als Ausdruck vermehrter peritonealer Kapillarisation [11, 12, 13] und submesothelialer Sklerosierung [13, 14]. Auch finden sich Zeichen der Apoptose und Nekrose peritonealer Zellen [15]. Diese morphologischen Veränderungen beginnen in der urämischen Phase des Patienten und schreiten u.a. in Abhängigkeit des verwendeten Dialysats unterschiedlich rasch fort, bis eine peritoneale Dialyse unmöglich wird. Die im Dialysat enthaltene Glukose und die durch Sterilisationsverfahren entstehenden Glukose-Abbauprodukte [16, 17] werden für das rasche Fortschreiten der morphologischen Veränderungen verantwortlich gemacht [14, 18-21].

Der Aufbau eines osmotischen Gradienten zum Flüssigkeitsentzug mittels Glukose in der Dialyselösung ist weit verbreitet. Daher wurde in der Vergangenheit bereits versucht, zur Erhaltung der Peritonealmorphologie die Dialysatlösungen zu verändern. Hierbei gelang es, durch Erniedrigung bzw. Ersatz des Laktatanteils und Angleichung der Dialysatlösungen an den physiologischen pH-Wert [15, 22-24] die peritoneale Schädigung zu reduzieren. Der Ersatz der Glukose durch andere osmotisch wirksame Substanzen ist jedoch noch nicht ausreichend gelungen.

Theoretisch ist ein Flüssigkeitsentzug auch durch den Aufbau eines kolloidosmotischen Druckgradienten vorstellbar. Daher entschlossen wir uns, die Funktion einer Peritonealdialyse mit der kolloidosmotisch wirksamen Substanz HAES im Tierversuch zu überprüfen.

Methodik

Versuchsaufbau

An insgesamt 150 männlichen Wistar-Ratten wurden in Übereinstimmung mit den „Principles of Laboratory Animal Care“ und der aktuellen Fassung des Tierschutzgesetzes die Untersuchungen durchgeführt.

Sämtliche Tiere wurden in Pentobarbital-Narkose (Nembutal®-Lösung 0.48%, gelöst in 10% Glukose, 25-50 mg/kg, subkutan injiziert) mittels medianer Oberbauch-Laparotomie beidseits nephrektomiert. Danach wurde ein Silikonkatheter intraabdominal platziert und mittels subkutaner Tunnelung am Nacken ausgeleitet und mit Parafilm® verschlossen. Ab dem 3. postoperativen Tag wurden die Tiere unter leichter Nembutal®-Sedierung auf einer auf 37°C konstant gehaltenen Wärmematte täglich über 6 ▶

► Stunden 1-5 Tage lang peritonealdialysiert. Hierzu kam an jeweils 50 Tieren die Dialyselösung Hydroxyethylstärke (HAES), Molekulargewicht 450.000 Dalton, molarer Substitutionsfaktor 0.5 in der Konzentration 1.5% (Gruppe I), 3% (Gruppe II) und 6% (Gruppe III) zur Anwendung. Die Lösungen enthielten außer der HAES noch Na 130 mmol/L, Cl 108 mmol/L und waren auf einen pH von 7,30 titriert. Es wurden Untergruppen gebildet, in denen jeweils 10 Tiere der Gruppen I-III 1, 2, 3, 4 oder 5 Tage wie folgt dialysiert wurden. Es wurden 25 ml der jeweiligen, auf 37°C temperierten, Dialyselösung innerhalb von 5 min mittels Infusionspumpen peritoneal appliziert. 30 min wurde die Dialyselösung intraperitoneal belassen und anschließend über 10 min passiv entfernt (Schwerkraft). Dieser Vorgang wurde 8 x durchgeführt, so dass insgesamt pro Tier täglich 200 ml Dialysat über 360 min eingesetzt wurden.

Am jeweils letzten Dialysetag wurden vor Dialysebeginn Blutproben retrobulbär unter kurzer Äthernarkose gewonnen und folgende Parameter im Serum vor und nach der Dialyse bestimmt: Kreatinin, Harnstoff, (HAES nur am Dialyseende). Aus dem Dialysat erfolgte nach Dialyse die Bestimmung von Kreatinin, Harnstoff, HAES. Zudem wurde unmittelbar vor und nach der Peritonealdialyse das Gewicht bestimmt. Am jeweiligen Ende des Dialysezeitraums wurden die Tiere unter tiefer Äthernarkose laparotomiert, die Aorta abdominalis punktiert und das Blut in einem Reagenzglas aufgefangen. Nach der Exsanguination der Tiere wurden Gewebeproben der Leber, Milz und Lunge entnommen und gewogen (Feuchtgewicht) und sofort zur Bestimmung der HAES-Konzentration weiterverarbeitet. Die quantitative HAES-Analytik erfolgte mittels einer modifizierten Polysaccharidbestimmung mit spezifischer Bestimmung der freien Glukose (Glukose-6-P-Dehydrogenase/Hexokinase) nach Förster [25].

Begleitend wurden am letzten Dialysetag im Serum vor und nach der Dialyse folgende Parameter erhoben: Glukose, Eiweiß, Hämoglobin, Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphat. Die jeweilige Dialysatmenge wurde gemessen. Die Differenz aus Auslassvolumen minus Einlassvolumen wurde errechnet. Aus dem Dialysat erfolgte nach Dialyse zudem die Bestimmung von Eiweiß, Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphat.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Gruppen I-III wurde der Peritoneal-Equilibrium-Test (PET) durchgeführt, der den Diffusionsprozess am Peritoneum widerspiegelt [26]. Hierbei wird am Dialyseende der Quotient aus der Kreatininkonzentration im Dialysat und im Serum gebildet.

Die Effizienz der unterschiedlichen Dialyselösungen wurde aus dem Parameter Kt/V für Harnstoff ermit-

telt. Der Index Kt/V beschreibt die In-vivo-Harnstoffclearance des Dialysators (K) über eine bestimmte Dialysebehandlungsdauer (t), dividiert durch das Harnstoffverteilungsvolumen (V) des Patienten, das dem Körperwasser entspricht [26]. Da es bei kurzen Dialysezeiten und geringem Körpergewicht zu einem erheblichen Harnstoffrebound im Blut nach Dialyseende kommen kann [27], wurden die folgenden beiden Formeln nach Daugirdas [28, 29] angewendet, durch die der Rebound berücksichtigt wird.

Kt/V_{sp}-Single-Pool Bestimmung

$$Kt/V_{sp} = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/KG$$

[ln = Logarithmus nat.

R = postdialyt.Harnstoffkonz./prädialyt.Harnstoffkonz.

t = Dialysezeit in Stunden;

UF = Ultrafiltrationsvolumen in Litern;

KG = Gewicht nach Dialyseende]

Kt/V_{dp}-Double-Pool Bestimmung

$$Kt/V_{dp} = Kt/V_{sp} - (0.6 \times Kt/V_{sp} / t) + 0.03$$

Statistik

Zur Anwendung kamen computerisierte Auswertungsprogramme (NCSS 2000; Sigma-Stat 2.0). Alle intervallskalierte Daten wurden mittels des Shapiro-Wilk-Testes auf Nicht-Normalverteilung untersucht. Für verbundene Parameter kam der zweiseitige t-Test bzw. der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Die berechneten Parameter des PET-Tests und des Kt/V wurden mittels des ANOVA-Tests (One Way Analysis of Variance) und anschließend Tukey- bzw. Student-Newman-Keuls-Test ausgewertet. Zur Prüfung gleicher Datenarten an unterschiedlichen Dialysetagen kam der Kruskal-Wallis-Test (mit Tukey-Kramer-Test for multiple comparison) zur Anwendung. Die Korrelation wurde mittels des Pearson-Korrelationstestes und der einfachen Regressionsanalyse bestimmt. Primäre Endpunkte waren Flüssigkeitsentzug, Membrantransfer und HAES-Speicherung. Eine Fallzahlberechnung zum Nachweis einer statistisch signifikanten Differenz von >50% zwischen den Gruppen ergab eine Schätzung der erforderlichen Fallzahl von 10 Tieren pro Untergruppe (geschätzte Standardabweichung <40%, Power 0.8). Die Parameter werden als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt oder als Median mit der 25- und 75%-Perzentile.

Ergebnisse

Es kamen die Daten von 146 Tieren zur Auswertung. Die Daten von 4 Ratten standen aufgrund tech- ►

► nischer Schwierigkeiten nur unvollständig zur Verfügung und wurden von der Analyse ausgeschlossen. Zur Reduzierung der Heterogenität wurden die Ausgangswerte der Daten am jeweiligen Dialysetag auf 100% gesetzt und die relativen Veränderungen analysiert.

Harnstoff

Durch das jeweilige Dialysat konnte die Harnstoffkonzentration im Serum in allen 3 Gruppen signifikant ($p < 0.01$) gesenkt werden, ohne dass das Ausmaß der Senkung zwischen den einzelnen Gruppen unterschiedlich war (Gruppe I: $-40.1\% \pm 2.9$; Gruppe II: $-35.8\% \pm 5.5$; Gruppe III: $-39.9\% \pm 2.0$). Die Tages-Kt/V-Werte für Harnstoff aus den Mittelwerten der jeweils 5 Untergruppen waren zwischen den 3 Gruppen (Gruppe I: 0.58 ± 0.04 ; Gruppe II: 0.51 ± 0.06 ; Gruppe III: 0.57 ± 0.04) nicht signifikant unterschiedlich.

Kreatinin

Die Serum-Kreatininkonzentration konnte durch die jeweiligen Dialyselösungen um 32-38 % der Ausgangskonzentration signifikant ($p < 0.001$) reduziert werden (Gruppe I: -38.0 ± 4.4 %; Gruppe II: -33.2 ± 3.8 %; Gruppe III: -32.4 ± 4.4 %). Es fanden sich keine Gruppenunterschiede im Ausmaß der Reduktion. Auch zeigten sich im PET-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (Gruppe I: 0.96 ± 0.04 ; Gruppe II: 0.86 ± 0.09 ; Gruppe III: 0.85 ± 0.08).

Gewicht, Dialysatvolumen

Die Tiere der Gruppe I hatten im Vergleich vor/nach Dialyse signifikant an Gewicht zugenommen ($+2.2\% \pm 2.5$), während es bei den Tieren aus Gruppe II ($+0.3\% \pm 1.9$) zu keiner Gewichtsveränderung kam. Lediglich die Tiere der Gruppe III nahmen signifikant ($p < 0.01$) an Gewicht ab. Die Gewichtsabnahme betrug im Mittel $-2.7\% \pm 1.0$ des Ausgangsgewichts am letzten Dialysetag. Das nach der Dialyse abgelaufene Dialysatvolumen war am niedrigsten in der Gruppe I. Nur in der Gruppe III waren regelmäßig höhere Auslaß- als Einlassvolumina als Nachweis eines Flüssigkeitentzugs vorhanden (Abb. 1).

Hydroxyäthylstärke (HAES)

Der unterschiedlich hohe Anteil an HAES in den untersuchten Dialysatlösungen führte zwischen den Gruppen I-III zu einer signifikant ($p < 0.02$) unterschiedlichen HAES-Konzentration im Serum. Hierbei nahm die Serumkonzentration ((Median / 25% - / 75% Perzentile in mg/ml) Gruppe I: 5.4 / 4.0 / 5.9; Gruppe II: 9.8 / 8.5 / 11.5; Gruppe III: 13.5 / 11.2 / 14.6) in Abhängigkeit von der Ausgangskonzen-

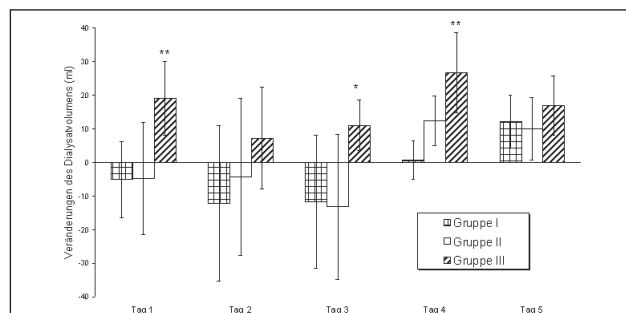


Abb. 1: Veränderungen der Dialysatmenge (Auslassvolumen minus Einlassvolumen). Nur in Gruppe III war das gemessene Dialysatvolumen immer höher als das Einlassvolumen.

* = $p < 0.01$ Gruppe III vs. Gruppen I und II
** = $p < 0.001$ Gruppe III vs. Gruppen I und II.

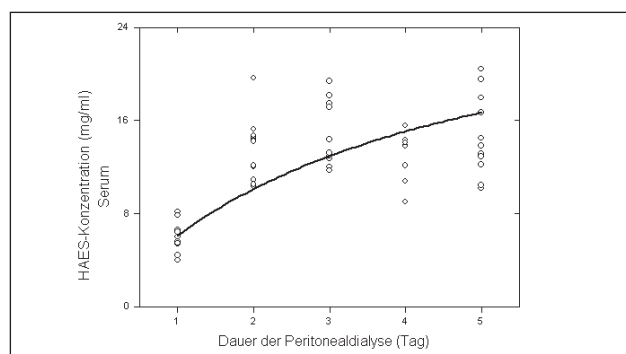


Abb. 2: HAES-Anreicherung im Serum kumulativ. Zunahme der HAES-Konzentration im Serum mit zunehmender Dauer der Peritonealdialyse (6% HAES 450.000/0.5).

tration im Dialysat zu. **Abbildung 2** zeigt exemplarisch für die Gruppe III (HAES 6%) den Anstieg der HAES-Konzentration im Serum von Tag 1 bis Tag 5 (Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,68$, $p < 0.01$).

In den untersuchten Geweben Leber, Milz und Lunge zeigte sich ebenfalls in Abhängigkeit von der Anzahl an Dialysetagen eine nichtlineare Zunahme der HAES-Konzentration. **Abbildung 3** zeigt exemplarisch für die Gruppe III den Anstieg der HAES-Konzentration in der Leber, Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,94$, $p < 0.001$. Auch wenn die HAES-Konzentration in den Geweben in Abhängigkeit von der verwendeten Dialyselösung nicht signifikant unterschiedlich war, ist eine Tendenz zur vermehrten Ablagerung bei hoher Ausgangskonzentration im Dialysat zu erkennen (Tab.1).

Diskussion

Nachdem neuere Studien einen Trend zur geringeren Mortalität von Peritonealdialyse gegenüber Hämodialysepatienten zeigen konnten [1, 2, 30, 31], rücken die weiterhin bestehenden Probleme bei der Durchführung der Peritonealdialyse erneut in den Vordergrund. Hierbei birgt die Auswahl der geeig-

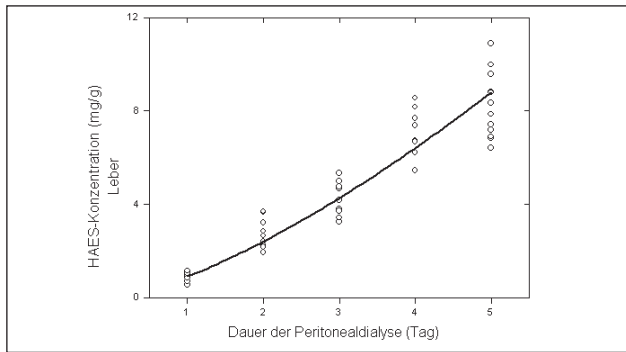


Abb. 3: HAES-Speicherung in der Leber
Abhängigkeit der HAES-Konzentration in der Leber von der Dauer der Peritonealdialyse (6% HAES 450.000/0.5).

Tab. 1: HAES-Konzentration im Mittel im Serum und in unterschiedlichen Geweben.

HAES-Konzentration im Serum (mg/ml)			
	Median	25% Perzentile	75% Perzentile
Gruppe I	5.4	4.0	5.9
Gruppe II	9.8	8.5	11.5
Gruppe III	13.4	11.2	14.6
HAES-Konzentration in der Leber (mg/g)			
	Median	25% Perzentile	75% Perzentile
Gruppe I	1.6	1.0	2.9
Gruppe II	3.4	1.4	4.1
Gruppe III	4.2	2.3	7.4
HAES-Konzentration in der Milz (mg/g)			
	Mittelwert	Standardabweichung	
Gruppe I	3.8	± 1.0	
Gruppe II	6.2	± 4.3	
Gruppe III	10.3	± 6.8	
HAES-Konzentration in der Lunge (mg/g)			
	Mittelwert	Standardabweichung	
Gruppe I	2.2	± 1.2	
Gruppe II	3.4	± 1.6	
Gruppe III	4.8	± 2.4	
Das verwendete Dialysat (450.000 Dalton, Substitutionsgrad 0.5) enthielt HAES in folgenden Konzentrationen: Gruppe I: 1.5 %, Gruppe II: 3% und Gruppe III: 6%.			

neten Dialyselösung eine Reihe von ungelösten Problemen. In der Regel wird eine glukosehaltige Lösung zum Aufbau eines osmotischen Gradienten genutzt. Der Glukoseanteil verursacht im Laufe der Zeit eine Reihe von Änderungen. Neben der veränderten Genexpression des Glukosetransporters [32] stehen morphologische Veränderungen des Peritoneums im Vordergrund. Es kommt u.a. zu einer submesothelialen Sklerose [13, 14] und einer verstärkten Vaskularisierung [12, 13, 20]. Letztere begründet eine erhöhte peritoneale Permeabilität mit der Folge einer raschen systemischen Glukose-resorption aus dem Dialysat. Dadurch erhöht sich nicht nur die systemische Glukosekonzentration im Blut, sondern es erniedrigt sich auch die osmotische

Wirkung (Ultrafiltrationsleistung) aufgrund des geringeren verbleibenden Glukoseanteils im Dialysat. Dies limitiert die Dauer der Anwendbarkeit des Peritonealdialyseverfahrens.

An alternativen, osmotisch wirksamen Substanzen findet lediglich Icodextrin zunehmend klinische Verbreitung. Icodextrin besitzt ein hohes Molekulargewicht und induziert als isoosmotische 7.5 % Lösung die transkapilläre Ultrafiltration mittels Kolloid-osmose [11, 33]. Da die icodextrinhaltige Peritonealdialyselösung nur einen geringen Glukoseanteil enthält, der aus dem Peritoneum resorbiert wird, eignet sie sich auch bei Patienten, deren Ultrafiltrationsleistung mit Glukose eingeschränkt ist. Mit zunehmender Anwendung des Icodextrins werden allerdings auch deren unerwünschte Nebenwirkungen offensichtlich. So finden sich erste Berichte über die negative Beeinflussung auf die peritoneale Proteinexkretion [34], über das Auftreten von Dextranantikörpern [35], einer sterilen Peritonitis [36] oder einer ausgeprägten systemischen Maltoseakkumulation [37].

Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen liegt es nahe, die Eigenschaften weiterer kolloidosmotisch wirksamer Substanzen als Peritonealdialyselösung zu untersuchen, in der Hoffnung, Substanzen mit unbedenklischeren Nebenwirkungen zu finden. In der vorliegenden Studie kamen HAES-Lösungen (450.000 Dalton, molarer Substitutionsgrad 0.5) in unterschiedlicher Konzentration (1.5%, 3% und 6%) zum Einsatz. Wir untersuchten im Tierversuch die grundsätzliche Eignung von HAES-Lösungen als Peritonealdialyselösung hinsichtlich ihrer Ultrafiltrationsleistung und der Diffusionsfähigkeit für niedrig molekulare Substanzen (Kreatinin, Harnstoff). Es wurde ein höheres Molekulargewicht der HAES-Lösung gewählt unter der Vorstellung, die Aufnahme einer hochmolekularen Substanz durch die Peritonealmembran hindurch zu verringern. Mittels unterschiedlicher Gewebeproben sollte das Ausmaß einer potenziellen HAES-Akkumulation bestimmt werden.

HAES wird in unterschiedlich konzentrierten Lösungen und Zusammensetzungen bereits seit Jahren im klinischen Alltag intravenös eingesetzt. Die Akkumulation der HAES in Geweben nach intravenöser Applikation ist hinreichend beschrieben worden [38, 39]. Die klinische Relevanz der Einlagerungen ist noch unklar, da die Anreicherungen im Allgemeinen zu keiner klinischen Auffälligkeit führen [40, 41]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die potenziellen Nebenwirkungen der Gewebseinlagerung dosisabhängig auftreten, wie anhand des Pruritus gezeigt werden konnte [39]. Auch ist mittlerweile geklärt, dass sich die HAES-Ablagerungen wieder voll- ▶

▶ ständig zurückbilden können [42]. Somit verliert der Einwand, HAES-Lösungen seien zur Peritonealdialyse aufgrund von Einlagerungen in verschiedenen Organen grundsätzlich ungeeignet [43], an Bedeutung.

Warum peritoneal appliziertes hochmolekulares HAES, das weder die Plazenta- noch die Blut-Hirnschranke überwindet [40], überhaupt zu Organablagerungen führen kann, erklären Hain et al. [44] durch den Transport der HAES im lymphatischen System.

Auch in dieser Arbeit wurden HAES-Einlagerungen in Leber, Milz und Lunge gefunden. Es zeigte sich, dass die HAES-Konzentration im Blut und den Geweben in Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration im Dialysat zunahm. Leuschner et al. [41] fanden eine Zunahme der Einlagerungen bei mittlerer molarer Substitution gegenüber niedriger Substitution. Somit ist die HAES-Gewebskonzentration abhängig vom molaren Substitutionsgrad und der Konzentration der HAES-Lösung. Der Einfluss des Molekulargewichts wurde bislang nicht untersucht.

Andererseits konnte nur in der Gruppe mit der höchsten HAES-Konzentration eine zuverlässige Gewichtsabnahme erreicht werden. Daher war in unserem Versuchsaufbau lediglich die 6% HAES 450.000/0.5-Lösung zur negativen Flüssigkeitsbilanzierung geeignet. Unterstützt wurde diese Beobachtung durch eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration in dieser Gruppe und der Tatsache, dass nach der Dialyse ein höheres Dialysatvolumen gemessen wurde. Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen konnten effektiv gesenkt werden. Die annähernd gleichen Abnahmen im Serum durch die Dialyse waren überraschend. Möglicherweise erfolgt die Elimination niedermolekularer Substanzen unabhängig vom kolloidosmotischen Druck mittels freier Diffusion. Diese Spekulation wird aber dadurch relativiert, dass es nur in der Gruppe mit der höchsten HAES-Konzentration zu einem effektiven Wasserentzug kam und folglich in den anderen Gruppen die etwas geringeren Konzentrationen durch die zusätzliche Flüssigkeitsaufnahme möglicherweise als Verdünnungseffekt zu werten sind.

Weitere Untersuchungen sind nötig, um eine kolloidosmotische Lösung mit möglichst großer peritonealdialytischer Wirkung und geringer Organeinlagerung zu finden. Auch erhält das Problem der HAES-Kumulation im Gewebe nach wiederholter HAES-Gabe im Gegensatz zur Kurzzeittherapie bei Schock eine besondere Bedeutung. Angesichts der Tatsache, dass HAES noch Monate nach der Gabe in reduzierter Konzentration in Geweben nachweisbar ist, erscheint es fraglich, ob ein häufig anzuwendendes Therapieverfahren wie die Peritonealdialyse auf

die Dauer nicht zu einer deutlich erhöhten HAES-Gewebskonzentration führt.

Bis zur Klärung dieser Fragen kann der Einsatz von HAES-haltigen Peritonealdialyselösungen nicht empfohlen werden.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Herrn Prof. H. Förster und Frau Dr. F. Asskali, Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie, Universitätsklinik Frankfurt, für die technische Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Die Ergebnisse sind Teil der Promotionschrift von Frau Sonja Dörr.

Literatur

1. Termorshuizen F, Korveaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis2. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2851-2860.
2. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM, et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomised controlled trial. *Kidney Int* 2003;64:2222-2228.
3. Thodis E, Passadakis P, Ossareh S, Panagoutsos S, Vargemezis V, Ore DG. Peritoneal catheter exit-site infections: Predisposing factors, pre-treatment. *IJAO* 2003;26:698-714.
4. Thodis E, Passadakis P, Vargemezis V, Oreopoulos DG. Prevention of catheter related infections in patients on CAPD. *Int J Artif Organs* 2001;24:671-682.
5. Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Seminars in Dialysis* 2001 ;14 :50-54.
6. Chow KM, Szeto CC, Li PKT. Management options for hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Seminars in Dialysis* 2003;16:389-394.
7. Rocklin MA, Teitelbaum I. Noninfectious causes of cloudy peritoneal dialysate. *Seminars in Dialysis* 2001 ;14:37-40.
8. Tse KC, Yip PS, Lam MF, Li FK, Choy BY, Chan TM, et al. Recurrent hemoperitoneum complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22:488-491.
9. Taylor PM. Image-Guided peritoneal access and management of complications in peritoneal dialysis. *Seminars in Dialysis* 2002;15:250-258.
10. Carmeci C, Muldowney W, Mazbar SA, Bloom R. Emergency laparotomy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am Surg* 2001;67:615-19.
11. Krediet RT, Van Esch S, Smit W, Michels WM, Zweers MM, Ho-Dac-Pannekeet MM, et al. Peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2002;20:489-493.
12. Smit W, Van De Berg N, Schouten N, Aikens E, Struijk DG, Krediet RT. Free-water transport in fast transport status: A comparison between CAPD peritonitis and long-term PD. *Kidney Int* 2004;65:298-303.
13. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Williams GT. Peritoneal dialysis: Changes to the structure of the peritoneal membrane and potential for biocompatible solutions. *Kidney Int* 2003;63:158-162.
14. Bertoli SV, Buzzi L, Ciurlino D, Maccario M, Martino S. Morpho-functional study of peritoneum in peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* 2003;16:373-378.
15. Alscher DM, Biegger D, Mettang T, Van Der Kuip H, Kuhlmann U, Fritz P. Apoptosis of mesothelial cells caused by unphysiological characteristics of peritoneal dialysis fluids. *Art Org* 2003;27:1035-1040. ▶

- 16. Witowski J, Jörres A, Korybalska K, Ksiązek K, Wisniewska-Elnur J, Bender TO, et al. Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: Do they harm? *Kidney Int* 2003;63:148-151.
17. Witowski J, Bender TO, Gahl GM, Frei U, Jorres A. Glucose degradation products and peritoneal membrane function. *Perit Dial Int* 2001;21:201-205.
18. Lee HB, Chung SH, Chu WS, Kim JK, Ha H. Peritoneal dialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S200-S203.
19. Mortier S, De Vriese AS, Lameire N. Recent concepts in the molecular biology of the peritoneal membrane – implications for more biocompatible dialysis solutions. *Blood Purif* 2003;21:14-23.
20. Zweers MM, Splint LJ, Krediet RT, Struijk DG. Ultrastructure of basement membranes of peritoneal capillaries in a chronic peritoneal infusion model in rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:651-651.
21. De Vriese AS, Flyvbjerg A, Mortier S, Tilton RG, Lameire NH. Inhibition of the interaction of AGE-RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2109-2118.
22. Jorres A, Gahl GM, Topley N, Neubauer A, Ludat K, Muller C, et al. In-vitro biocompatibility of alternative CAPD fluids: comparison of bicarbonate-buffered and glucose-polymer-based solutions. *Nephrol Dial Trans* 1994;9:785-790.
23. Stigant CE, Bargman JM. What's new in peritoneal dialysis: biocompatibility and continuous flow peritoneal dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:597-602.
24. Mortier S, De Vriese AS, McLoughlin RM, Topley N, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis fluids on leukocyte recruitment in the rat peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1296-1306.
25. Förster H, Wikarczyk C, Dudziak R. Bestimmung der Plasmaelmination von Hydroxyäthylstärke und von Dextran mittels verbesserter analytischer Methodik. *Infusionstherapie* 1981;8:88-94.
26. Felten H, Kuhlmann MK, Riegel W, Kühn K. Adäquate Dialysebehandlung bei Hämodialyse- und Peritonealdialyse-Patienten. *Internist* 1999;40:22-36.
27. Leblanc M, Charbonneau R, Lalumière G, Cartier P, Deziel C. Postdialysis urea rebound: determinants and influence on dialysis delivery in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 ;27 :253-261.
28. Daugirdas JT, Schneditz D. Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis. *ASAIO J* 1995;41:M719-724.
29. Daugirdas JT. Estimation of equilibrated Kt/V using the unequilibrated postdialysis BUN. *Sem Dial* 1995;8:283-284.
30. Schaubel DE, Morrison HI, Fenton SS. Comparing mortality rates on CAPD/CCPD and hemodialysis. The Canadian experience: fact or fiction? *Perit Dial Int* 1998;18:478-484.
31. Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1065-1074.
32. Lu C, Ye R, Yang Q, Yang X, Li H, Li Y. Gene expression of glucose transporters and its regulation by glucose in mesothelial cells. *Chin Med J* 2001;114:477-480.
33. Frampton JE, Plosker GL. Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. *Drugs* 2003; 63:2079-2105.
34. Frajewicki V, Kushnir D, Wajshrot V, Kohan R, Shostak A, Gotloib L. Peritoneal transport after long-term exposure to Icodextrin in rats. *Nephron* 2002;92:174-182.
35. Aanen MC, De Waart DR, Williams PF, Out TA, Zweers MM, Krediet RT. Dextran antibodies in peritoneal dialysis patients treated with icodextrin. *Perit Dial Int* 2002; 22:513-515.
36. Tintillier M, Pochet JM, Christophe JL, Scheiff JM, Goffin E. Transient sterile chemical peritonitis with icodextrin: clinical presentation, prevalence, and literature review. *Perit Dial Int* 2002;22:534-537.
37. Mistry CD, Gokal R, Peers E. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 1994;46:496-503.
38. Dienes HP, Gerharz CD, Wagner R, Weber M, John HD. Accumulation of hydroxyethyl starch (HES) in the liver of patients with renal failure and portal hypertension. *J Hepatol* 1986;3:223-227.
39. Sirtl C, Laubenthal H, Zumtobel V, Kraft D, Jorecka W. Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth* 1999;82:510-515.
40. Stander S, Bone HG, Machens HG, Aberle T, Burchard W, Prien T, et al. Hydroxyethyl starch does not cross the blood-brain or the placental barrier but the perineurium of peripheral nerves in infused animals. *Cell Tissue Res*. 2002;310:279-287.
41. Leuschner J, Opitz J, Winkler A, Scharpf R, Bepperling F. Tissue storage of 14C-labelled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. *Drugs R D*. 2003;4:331-338.
42. Stander S, Szepfalusi Z, Bohle B, Stander H, Kraft D, Luger TA et al. Differential storage of hydroxyethyl starch (HES) in the skin: an immunoelectron-microscopical long-term study. *Cell Tissue Res* 2001; 304:261-269.
43. Gretz N, Hocker A, Lasserre JJ, Strauch M. HES as an osmotic agent for continuous ambulatory peritoneal dialysis solutions. *Nephron* 1992;61:120.
44. Hain H, Schutte W, Pustelnik A, Gahl G, Kessel M. Ultrafiltration and absorption characteristics of hydroxyethyl starch and dextran during long dwell peritoneal dialysis exchanges in rats. *Adv Perit Dial* 1989;5:28-30.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Rainer Kentner
Klinik für Anästhesiologie
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstrasse 1
D-55131 Mainz
Tel.: 06131 177168
Fax: 06131 175503
E-Mail: kentner@mail.uni-mainz.de