

Gita Gemulla

Dr. med.

## **Evaluation der Langzeiteffekte biokompatibler Laktat- und bikarbonatgepufferter Dialyselösungen auf die peritoneale Transportkapazität bei pädiatrischen Patienten**

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Claus P. Schmitt

Limitierend für den langfristigen Einsatz der PD sind vor allem die zunehmenden morphologischen und damit einhergehenden funktionellen Veränderungen des Peritoneums. Konventionelle PD-Lösungen (CPDF, engl. conventional peritoneal dialysis fluid) sind mit Laktat gepuffert, enthalten Glucose als osmotisches Agens und weisen neben einem sauren pH einen hohen Gehalt an GDPs (engl. glucose degradation products) auf. Wir führten eine prospektive, randomisierte, europäische Multicenterstudie mit parallelen Behandlungsgruppen durch, in die insgesamt 42 pädiatrische Patienten unter Peritonealdialyse (PD) eingeschlossen wurden.

Nach einer zweimonatigen Run-In-Phase mit CPDF wurden die Patienten für die folgenden 10 Monate mit einer pH-neutralen, GDP-armen und biokompatiblen PD-Lösung behandelt, die entweder mit Laktat (LPDF) oder mit Bikarbonat (BPDF) gepuffert war. Klinische Kontrollen erfolgten monatlich, ein peritonealer Equilibrationstest wurde nach 0, 3, 6 und 10 Monaten durchgeführt. An der eigentlichen Studienphase nahmen 37 Patienten teil. Die Dropoutrate war erwartungsgemäß hoch, da 11 Patienten im Berichtszeitraum nierentransplantiert wurden oder zur Hämodialyse wechselten. Ein Patient schied aufgrund rezidivierender Hernien aus, ein anderer entwickelte ein Ultrafiltrationsversagen und wurde in Folge mit Icodextrin dialysiert (beide LPDF). Die Studie beendeten 13 Patienten in der LPDF- und 11 Patienten in der BPDF-Gruppe.

Initial zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des peritonealen Transports. D/P Kreatinin nach 4 Stunden PET (primärer Endpunkt der Studie) lag zu Visite 0 bei  $0.62 \pm 0.15$  in der LPDF- und  $0.65 \pm 0.12$  in der BPDF-Gruppe und stieg unter LPDF tendenziell an bei stabilen Werten unter BPDF ( $p=0.83$  für Behandlung,  $p=0.41$  für Zeit,  $p=0.18$  für Interaktion). Unter LPDF kam es zu einem Anstieg der Kreatininclearance im 24h-Dialysat von initial  $3.3 \pm 1.5$  auf  $3.7 \pm 1.0$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> bei Visite 10, während die Werte unter BPDF mit  $3.0 \pm 0.9$  und  $3.0 \pm 0.9$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> über den Beobachtungszeitraum stabil blieben ( $p=0.04$  für Behandlung,  $p=0.47$  für Zeit,  $p=0.64$  für Interaktion). Auch die Phosphatclearance im 24h-Dialysat stieg unter LPDF von  $3.2 \pm 1.4$  auf  $3.6 \pm 1.4$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> bei Visite 10 an, hingegen fand sich unter BPDF ein Abfall von  $2.9 \pm 1.2$  auf  $2.2 \pm 0.8$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p=0.02$  für Behandlung,  $p=0.55$  für Zeit,  $p=0.68$  für Interaktion).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg gesehen zeigte sich mit BPDF ein besserer Erhalt der Ultrafiltrationskapazität, der nicht durch potentielle Confounder wie Patientenalter, Dialysedauer vor der Studie oder die Glucoseexposition erklärt werden kann: Bei Visite 0 lag die Ultrafiltration bei  $5.4 \pm 2.6$  ml pro Gramm Glucose in der LPDF- und bei  $4.9 \pm 1.9$  in der

BPDF-Gruppe, bei Visite 10 bei  $4.6 \pm 1.1$  beziehungsweise  $5.1 \pm 1.7$  ml pro Gramm Glucose ( $p=0.16$  für Behandlung,  $p=0.31$  für Zeit,  $p=0.006$  für Interaktion). Das Dialyseregime war während der gesamten Studie vergleichbar. Die peritoneale Glucoseexposition stieg in beiden Gruppen an (von  $113 \pm 46$  auf  $126 \pm 50$   $\text{g/m}^2/\text{d}$  beziehungsweise von  $100 \pm 26$  auf  $116 \pm 28$   $\text{g/m}^2/\text{d}$ ;  $p=0.25$  für Behandlung,  $p=0.004$  für Zeit,  $p=0.27$  für Interaktion).

Sowohl mit LPDF als auch mit BPDF konnte in unserer Studie eine vergleichbar effektive Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes erreicht werden. In mehreren klinischen Studien wurde gezeigt, dass biokompatible PD-Lösungen CPDF hinsichtlich der Korrektur der metabolischen Azidose überlegen sind. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Säure-Base-Status eher durch den GDP-Gehalt und/oder den pH einer PD-Lösung als durch den verwendeten Puffer beeinflusst wird.

In Bezug auf residuelle Nierenfunktion, Retentionsparameter, Calcium- und Phosphatstoffwechsel und Beta-2-Mikroglobulin fanden sich im Verlauf keine systematischen Unterschiede. In beiden Gruppen war das Serumalbumin während der gesamten Studie niedrignormal und in der LPDF-Gruppe im Mittel höher als in der BPDF-Gruppe ( $p=0.04$  für Behandlung,  $p=0.53$  für Zeit,  $p=0.52$  für Interaktion). Die Albumingesamtclearance war in der LPDF-Gruppe tendenziell niedriger ( $p=0.053$  für Behandlung,  $p=0.39$  für Zeit,  $p=0.74$  für Interaktion). Aufgrund der fehlenden Dynamik können unseres Erachtens die beobachteten Unterschiede im Zeitverlauf bezüglich der Ultrafiltrationskapazität und des peritonealen Transports nicht darauf zurückgeführt werden.

Auch anthropometrische Größen wie der Standard Deviation Score (SDS) von Gewicht, Größe und BMI, Hautfaltendicke über M. biceps und triceps sowie Blutdruck und Impedanz als Maß für den Hydratationszustand änderten sich nicht. Der peritoneale Druck in Abhängigkeit vom Füllvolumen, der am Ende der Run-In-Phase und nach 3 Monaten bestimmt wurde, war zwischen beiden Gruppen jeweils vergleichbar. Unerwartete Arzneimittelwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Peritonitisrate war mit den biokompatiblen PD-Lösungen mit jeweils 0.03 pro Patient und Monat niedriger als unter CPDF mit 0.07 pro Patient und Monat. Fallzahl und Beobachtungszeit waren jedoch zu gering, um daraus allgemeingültige Aussagen ableiten zu können.

Zusammenfassend gelang in dieser prospektiven, randomisierten Studie erstmals der standardisierte Vergleich zweier biokompatibler PD-Lösungen, die sich lediglich in Bezug auf den Puffer voneinander unterschieden, nicht jedoch hinsichtlich pH, Elektrolyt-, Glucose- oder GDP-Gehalt. Die Sensitivität der Analyse ist trotz der relativen kleinen Fallzahl hoch, da die peritoneale Transportfunktion engmaschig bestimmt wurde und Kinder weitgehend frei von präexistenten vaskulären und peritonealen Pathologien sind. Unsere Studie zeigt einen besseren Erhalt der peritonealen Transportfunktion mit BPDF im Vergleich zu LPDF. Dieser Befund wird in der Zwischenzeit durch experimentelle Daten unterstützt. Sollten die Ergebnisse in weiteren klinischen Studien reproduziert werden können, ist von einem besseren Erhalt der peritonealen Transportkapazität und möglicherweise von einer Prävention des Ultrafiltrationsversagens durch pH-neutrale, GDP-arme, mit Bikarbonat gepufferte PD-Lösungen auszugehen.