



# NEFRO *cme*

FORTBILDUNGSPERIODIKUM FÜR KLINIK UND PRAXIS

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

*Anaimos = „blutlos“ [griech]: Die wörtliche Übersetzung ist übertrieben. Nicht übertrieben aber ist, die renale Anämie als ernstes Problem zu sehen. Eine chronische Reduktion der glomerulären Filtrationsrate – ab etwa 40 ml/min und weniger – führt fast immer zur normochromen, normozytären und hyporegenerativen Anämie. Das multifaktorielle Geschehen wird in dieser Ausgabe dargestellt.*

*Unbehandelt gleichen die Folgen denen anderer Anämieformen. Abgesehen von symptomatischen Beschwerden wie Müdigkeit und reduziertem Leistungsvermögen beeinträchtigt eine chronische Gewebshypoxidose auf Dauer die Funktion lebenswichtiger Organe. Älteren Patienten drohen bei chronisch niedrigen Hämoglobinwerten zerebrale und koronare Komplikationen. Hinzu gesellen sich bei chronischer Niereninsuffizienz oft kardiovaskuläre Erkrankungen, auf die wir in einer zukünftigen Ausgabe eingehen werden.*

*Auch die Niere ist „Erfolgsorgan“ einer Sauerstoffunterversorgung. Dieser Teufelskreis muss durchbrochen werden. Dazu gehört die adäquate Therapie der renalen Anämie ...*

*Erwerben Sie auch mit dieser Ausgabe wieder 3 CME-Punkte! Gehen Sie dazu unter [www.nefro-cme.de](http://www.nefro-cme.de). Ihre rege Teilnahme an der Beantwortung der Fragen der letzten Ausgabe hat Schriftleitung, Experten und Redaktion sehr gefreut. Auch diesmal viel Erfolg!*

Dr. med. Peter Kohler

## Renale Anämie

Nahezu alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (NI) entwickeln eine Anämie. Dabei korreliert das Ausmaß der Anämie mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Lesen Sie im Folgenden über Ursachen, Klinik und Diagnostik dieser wichtigen Begleiterkrankung der chronischen NI.

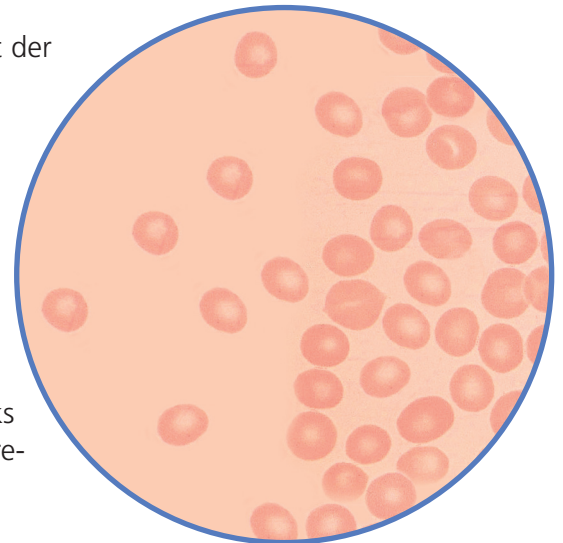
### Pathogenese

Verschiedene Faktoren tragen zur Entwicklung der renalen Anämie bei. Die Hauptursachen sind:

- Verkürzung der Überlebenszeit der Erythrozyten und Hämolyse
- Relativer Erythropoietinmangel
- Hemmung der Erythropoese durch „Urämietoxine“

Die Anämie kann zusätzlich verstärkt werden durch:

- Chronische Entzündung
- Fibrosierung des Knochenmarks bei sekundärem Hyperparathyreoidismus
- Mangel an Eisen oder Folsäure
- Blutverluste durch häufige Blutentnahmen und bei Hämodialyse
- Knochenmarkschädigung durch Aluminiumüberladung
- Hemmung der Erythropoietinproduktion oder der Erythropoese durch Medikamente



### Inhaltsverzeichnis

#### NEFRO-basics

Renale Anämie .....	1 - 4
Expertenkommentar: Eisenparameter – wie oft? .....	3

#### NEFRO-fact

Therapie der renalen Anämie .....	4 - 6
-----------------------------------	-------

#### NEFRO-star

Therapieresistenz auf ESAs .....	7 - 8
Expertenkommentar: L-Carnitin in der Behandlung der renalen Anämie .....	8

## Hämolyse

Bei Urämie ist die Überlebenszeit der Erythrozyten um 25 bis 50 % verkürzt. Das urämische Milieu führt zu einer Schädigung der Zellmembran und intrazellulärer Enzymsysteme der Erythrozyten. Weitere Faktoren können die Hämolyse verstärken. Hierzu zählen u.a. eine schlecht eingestellte arterielle Hypertonie oder eine Mikroangiopathie im Rahmen von Vaskulitiden.

## Erythropoietinmangel

Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz haben aufgrund des Parenchymschadens einen relativen Erythropoietinmangel. Die durch die verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten bedingten Verluste können nicht mehr ausgeglichen werden.

Die Ursache für die inadäquate Erythropoietinproduktion ist noch nicht definitiv geklärt. Mögliche Pathomechanismen sind:

- Zerstörung der Erythropoietinproduzierenden Zellen (peritubuläre kortikale Fibroblasten) und/oder
- Abnahme des tubulären Sauerstoffverbrauchs infolge der verminderten GFR und tubulären Reabsorption. Hierdurch könnte – über einen nun höheren intrarenalen Sauerstoffpartialdruck – die Stimulation der erythropoietinproduzierenden Zellen reduziert werden.

## Hemmung der Erythropoiesis

Zirkulierende Inhibitoren („Urämietoxine“) führen zu einem verminderten Ansprechen der erythrozytären Vorläuferzellen im Knochenmark auf Erythropoietin. Daher bessert sich die Anämie häufig nach Einleitung der Dialysetherapie.

## Inflammation

Chronische Entzündung beeinträchtigt die Erythropoiesis und führt zu

einem relativen, funktionellen Eisenmangel.

## Knochenmarkfibrose

Eine durch sekundären Hyperparathyreoidismus verursachte Knochenmarkfibrose trägt zur Entwicklung der Anämie bei. Nach Parathyreoidektomie ist häufig eine Erholung der Erythropoiesis zu beobachten.

## Eisen- oder Folsäuremangel

**Eisenmangel** ist der häufigste Grund für ein ungenügendes Ansprechen auf die Behandlung mit rekombinantem Erythropoietin. Ursachen für den Eisenmangel sind:

- Blutverlust (s. u.)
- Geringere Zufuhr infolge der Malnutrition
- Verschlechterung der intestinalen Eisenresorption bei Urämie
- Begrenzte Steigerungsfähigkeit der intestinalen Eisenresorption bei Eisenmangel

**Folsäuremangel** führt zur megaloblastären Anämie. Bei Dialyse kommt es zu Folsäureverlusten. Diese kön-

nen jedoch meist durch eine normale Kost ausgeglichen werden. Bei mangelernährten Patienten kann eine Supplementation notwendig sein.

Zudem senkt Folsäure erhöhte Homocysteinkonzentrationen im Blut, welche ein Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose sind (siehe **NEFRO-cme** 1/2005). Bei niereninsuffizienten Patienten mit erhöhten Homocysteinspiegeln wird daher eine regelmäßige Folsäuresupplementation empfohlen.

## Blutverlust

Jede Dialysebehandlung ist mit einem Blutverlust von nur etwa 2 ml verbunden. Hinzu kommen aber häufige Blutentnahmen und der physiologische Blutverlust über den Magen-Darm-Trakt. Der mit dem Blutverlust einhergehende Eisenverlust wird auf 2 bis 3 mg pro Tag bzw. 700 bis 1.100 mg pro Jahr geschätzt.

## Aluminiumintoxikation

Aluminium verursacht eine mikrozytäre Anämie. Eine Aluminiumintoxikation ist heute sehr selten, da

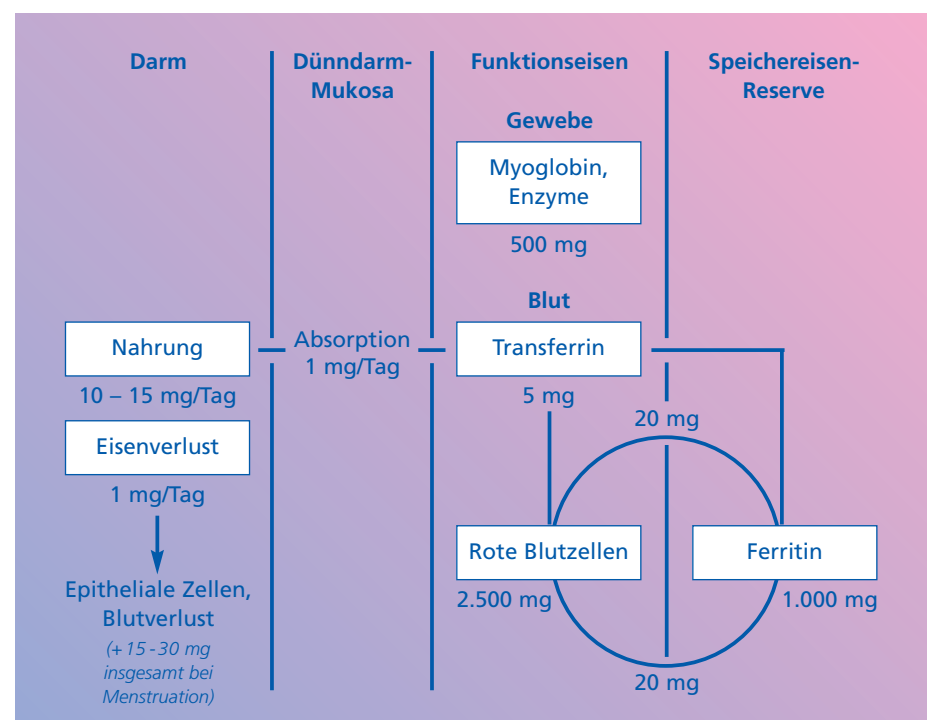


Abb. 1: Physiologische Eisenverteilung beim Menschen. Modifiziert nach Thomas L: Labor und Diagnose, 5. Auflage, 2000, TH-Books Verlagsgesellschaft.

das Dialysatwasser nicht mehr mit Aluminium kontaminiert ist und aluminiumhaltige Phosphatbinder zurückhaltend eingesetzt werden.

### Medikamente

Eine Verminderung der Erythropoietinproduktion ist z. B. von ACE-Hemmern bekannt. Viele Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Mycophenolsäure) und Zytostatika hemmen die Erythropoiese.

### Klinik

Anämische Patienten leiden unter Müdigkeit sowie verminderter geistiger und körperlicher Leistungsfähigkeit. Sie haben blasse Haut und Schleimhäute. Viele niereninsuffiziente Patienten haben zusätzlich eine koronare Herzkrankheit und/oder Herzinsuffizienz. Bei ihnen kann die Anämie Dyspnoe und Angina pectoris auslösen. Die Anämie verursacht eine kompensatorische Erhöhung des Herzzeitvolumens. Dieses ist neben der arteriellen Hypertonie eine weitere Ursache für die häufige Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie.

### Diagnostik

Die folgenden Empfehlungen zur Abklärung einer Anämie wurden aus den „Überarbeiteten Europäischen Richtlinien für die Behandlung der Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz“ entnommen [1].

In den neuen Richtlinien wurde der Begriff „ESA“ eingeführt. Er bedeutet „Erythropoiesis Stimulating Agents“ und umfasst alle derzeit auf dem Markt befindlichen Erythropoietinpräparate.

Unabhängig vom Erkrankungsstadium sollte eine Anämiediagnostik eingeleitet werden, wenn die Hämoglobinkonzentration im Blut

- < 11,5 g/dl bei erwachsenen Frauen

- < 13,5 g/dl bei erwachsenen Männern und

- < 12,0 g/dl bei Männern über 70 Jahren fällt.

Bevor eine Behandlung mit einem die Erythropoiese stimulierenden Wirkstoff (ESA) in Erwägung gezogen wird, müssen mögliche andere Ursachen für die Anämie untersucht werden.

Die Laboruntersuchung sollte folgende Parameter enthalten:

- Hämoglobinkonzentration (Hb), Hämatokrit (Hkt)
- Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV), Mittlerer Erythrozyten-Hb-Gehalt (MCH)
- Absolute Retikulozytenzahl
- Plasma-/Serum-Ferritinkonzentration (Speichereisen)
- Parameter, die das funktionelle Eisen abbilden: Prozentualer Anteil der hypochromen Erythrozyten (HRC) oder Plasma-/Serum-Transferrinsättigung (TSAT) oder Hb-Konzentration der Retikulozyten (CHR, Ret-He)
- Plasma-/Serum-C-reaktives Protein (CRP)

Die renale Anämie ist normozytär und normochrom, sofern nicht ein Eisenmangel oder eine Aluminiumintoxikation besteht. Die Retikulozytenzahl ist inadäquat niedrig (hyporegenerative Anämie).

Zur Bewertung der Eisenparameter in der Diagnostik der renalen Anämie lesen Sie auch den folgenden Expertenkommentar. Abbildung 1 zeigt die physiologische Eisenverteilung beim Menschen.

Der CRP-Wert gibt Auskunft über den Inflamationsstatus. Inflammation bzw. erhöhte CRP-Werte können eine Anämie verstärken und den Bedarf an ESAs steigern.

In Abhängigkeit von den Ergebnis-

sen dieser Laboruntersuchungen sowie der klinischen Befunde kann eine zusätzliche Diagnostik notwendig werden, z. B.:

- Serum-Vitamin B<sub>12</sub>- und Erythrozyten-Folatkonzentration
- Untersuchung von okkultem, gastrointestinalem Blutverlust
- Intaktes Serum-/Plasma-Parathormon
- Differenzialblutbild
- Hämolyse-Tests u. a. (sr)

### Expertenkommentar

„Eisenparameter – wie oft?“

**Speichereisen = Serum-Ferritin:**

Es reflektiert den Zustand der intrazellulären Fe-Speicher (100 µg/l ≈ 1g Fe). So wird ein Fe-Mangel ausgeschlossen bzw. erkannt. Dauerhafte Werte > 800 µg/l zeigen eine Fe-Überladung an. Erhöhte Ferritinwerte sind schwierig zu interpretieren, da Ferritin auch ein Akute-Phase-Protein ist. Daher soll das CRP stets mitbestimmt werden. Niereninsuffizienz und ESA beeinträchtigen die Korrelation von Serum-Ferritin und Speichereisen.

**Funktionseisen:** Ist trotz voller Fe-Speicher die Erythropoiese unter ESA unzureichend, kann ein funktioneller Fe-Mangel vorliegen, der wie folgt nachgewiesen wird: Mit dem **Prozentsatz hypochromer Erythrozyten** („Hypochromic red cells“ = HRC) wird das Ausmaß der Eisendefizienz der Erythropoiese direkt quantitativ erfasst. Die Messung wird durch eine laufende Eisentherapie nicht verfälscht, muss jedoch spätestens 6 h nach der Blutentnahme erfolgt sein. Der HRC gilt als bester Marker eines funktionellen Eisenmangels [2].

Die **Transferrinsättigung (TSAT = Quotient Serum-Eisen/-Transferrin)** gibt den Beladungszustand des

Transportproteins mit Eisen an. Sie unterliegt zirkadianen Schwankungen. Ebenso wie HRC bildet der **Hb-Gehalt der Retikulozyten** (= **CHR, Ret-He**) die Eisenversorgung der Erythropoese ab. Da Retikulozyten im Vergleich zu Erythrozyten viel rascher (in nur 1 bis 2 d) umgesetzt werden, zeigt dieser Parameter eher einen **akuten** funktionellen Eisenmangel an [2]. HRC und ggf. CHR/Ret-He sind bessere Parameter für das Funktionseisen als die TSAT [1]. Alle o. g. Parameter werden vor ESA-Gabe bestimmt. Einzeldosen > 100 mg Fe i.v. erfordern eine Woche Therapiepause vor der Blut-

entnahme [1]. Tabelle 1 fasst die Empfehlungen zur Häufigkeit der Messungen zusammen. Die Zielwerte der einzelnen Parameter für die Therapie der renalen Anämie sind in **NEFRO-fact**, S. 4, darge-

stellt. Keine relevante Zusatzinformation liefern Serum-Eisen, Zinkprotoporphyrin (ZPP) [3] und löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) [4].

CA Dr. med. Christoph C. Haufe, Erfurt

**Tabelle 1: Empfehlungen zur Kontrolle des Eisenstatus\***

	keine ESA-Therapie, stabile Hb-Werte	ESA-Therapie Korrekturphase°		Erhaltungsphase
		kein i.v. Eisen	mit i.v. Eisen	
<b>Speichereisen Ferritin</b>	alle 2 – 6 Monate	alle 4 – 6 Wochen	alle 1 – 3 Monate	alle 1 – 3 Monate
<b>Funktionseisen HRC, TSAT oder CHR/Ret-He</b>	nicht erforderlich			

\*Modifiziert nach [1]; °bis die Ziel-Hb-Konzentration erreicht ist

## Therapie der renalen Anämie

Die renale Anämie wird mit Wirkstoffen, welche die Erythropoese stimulieren (ESA) und Eisen behandelt. Eine Optimierung der Dialyse unterstützt die Therapie. Zusätzlich können weitere Maßnahmen, wie die Supplementation von Vitaminen, sinnvoll sein. Die folgenden Therapieempfehlungen sind – falls nicht anders angegeben – den „Überarbeiteten Europäischen Richtlinien für die Behandlung der Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz“ entnommen [1].

### Behandlungsziele

Der **Ziel-Hb-Wert** sollte für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung stets über 11 g/dl (Hämatokrit über 33 %) liegen. Der genaue Ziel-Hb-Wert muss individuell in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen bestimmt werden.

Bei Hämodialysepatienten sind Hb-Konzentrationen über 14 g/dl vor der Dialysesitzung nicht erstrebenswert. Wegen der nach der Dialyse auftretenden Hämokonzentration sind höhere Hb-Werte mit rheologischen Risiken verbunden (erhöhte Viskosität).

Für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) werden Hb-Konzentrationen über 12 g/dl nicht empfohlen, es sei denn, schwerwiegende Symptome (z. B. Angina pectoris) erzwingen ein anderes Vorgehen. In einer großen kontrollierten Studie zeigten herzinsuffiziente Patienten, bei denen die Hb-Werte normalisiert wurden, eine höhere Mortalität im Vergleich zu jenen mit Hb-Werten um 11 g/dl [5]. Eine Meta-Analyse kontrollierter randomisierter Studien bestätigte dieses Ergebnis [6].

Um die Ziel-Hb-Konzentration zu erreichen, muss den Patienten be-

gleitend zur ESA-Therapie ausreichend **Eisen** zur Verfügung stehen. Folgende Werte sollten dabei **mindestens** erreicht werden:

- Serum-Ferritin > 100 µg/l
- Hypochrome Erythrozyten (HRC) < 10 % oder Transferrinsättigung (TSAT) > 20 % oder Retikulozyten-Hb-Konzentration (CHR, Ret-He) > 29 pg/Zelle

Unter ESA-Therapie gilt: Serum-Ferritin < 100 µg/l = absoluter Eisenmangel. Serum-Ferritin normal oder erhöht bei gleichzeitig erhöhtem HRC (> 10 %) und erniedrigter TSAT (< 20 %) = funktioneller Eisenmangel. Es wird trotz voller Speicher nicht genügend Eisen für die Erythropoese mobilisiert.

### ESA

Alle Patienten, deren Hb-Werte anhaltend unter 11 g/dl bzw. deren Hämatokrit unter 33 % liegt, sollten mit ESAs behandelt werden. Vorher muss gesichert sein, dass die Anämie eine Folge der chronischen Nierenerkrankung ist und nicht andere behandelbare Ursachen vorliegen.

Die Wirkung der ESA-Therapie geht über die Steigerung der Erythropoese hinaus. So kann eine linksventrikuläre Hypertrophie verringert werden. Es gibt Hinweise, dass die Progression der chronischen NI verlangsamt wird [7]. Erythropoietin schützt Zellen, die den Erythropoietin-Rezeptor tragen (z. B. Erythrozyten, Nerven-, Endothelzellen) vor Apoptose. Es unterstützt vaskuläre Reparaturmechanismen, z. B. nach Myokardischämien. ESAs steigern die Mobilisation von endothelialen Vorläuferzellen aus dem Knochenmark [8].

### Applikation

Die Applikationsart und -häufigkeit der ESAs hängen vom Erythropoietin-Präparat und der zu behandelnden Patientengruppe ab. Tabelle 2 fasst die Empfehlungen zusammen. Bei intravenöser Gabe von ESAs ist eine höhere Dosis erforderlich, was auch mit höheren Kosten verbunden ist.

**Epoetin beta** sollte vorzugsweise subkutan verabreicht werden. Es kann während der Korrekturphase 3 x pro Woche und während der Erhaltungsphase 1 x pro Woche s.c. appliziert werden.

**Epoetin alfa** ist in der Europäischen Union für die Subcutan-gabe nicht zugelassen, da ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer „Pure Red Cell Aplasia“ (PRCA, Erythroblastopenie) besteht (s. a. **NEFRO-star**, S. 7).

Bei Hämodialysepatienten kann wegen der Praktikabilität die intravenöse Gabe von ESAs sinnvoll sein. Epoetin alfa oder beta i.v. sollten dann 3 x pro Woche gegeben werden.

**Darbepoetin alfa** hat eine dreimal längere Halbwertszeit als Epoetin alfa. Daher wird es 1 x wöchentlich appliziert. Es kann sowohl i.v. als auch s.c. gegeben werden. Die Dosis ist für beide Applikationswege gleich.

Eine intraperitoneale Verabreichung von ESAs ist aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit nicht zu empfehlen.

### Dosierung/Verlaufskontrolle

Die ESA-Dosis wird in Abhängigkeit vom Hb-Wert titriert. Während der **Korrekturphase** sollte der Hb-Wert alle 2 bis 4 Wochen kontrolliert werden. Ein Anstieg von 1 bis 2 g/dl pro Monat ist anzustreben. Bei einer Zunahme um mehr als 2 g/dl pro Monat wird ein zeitweiliges Aussetzen der ESA-Therapie oder eine Dosisreduktion um 25 bis 50 % empfohlen.

Während der **Erhaltungsphase** und bei stabilen Hb-Werten ist bei Dialysepatienten eine Kontrolle alle 1 bis 2 Monate ausreichend. Bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind längere Kontrollintervalle möglich. Bei einer Änderung von mehr als 1 g/dl (höher oder niedriger) wird eine schrittweise Angleichung der wöchentlichen ESA-Dosis um 25 % und/oder der Dosisfrequenz empfohlen.

### Nebenwirkungen

Die Therapie mit ESAs ist häufig mit einem Blutdruckanstieg verbunden. Daher muss bis zum Erreichen des Ziel-Hb-Wertes der **Blutdruck** engmaschig überwacht werden. Der „Zielblutdruck“ ist derselbe wie bei Patienten, die keine ESA-Therapie erhalten. Um dem Blutdruckanstieg entgegen zu wirken, ist mitunter die Einleitung einer antihypertensiven Therapie oder die Erhöhung einer bestehenden antihypertensiven Medikation notwendig. Manchmal ist eine Reduktion der ESA-Dosis erforderlich. Die Therapie mit ESAs steigert auch die **Plättchenfunktion**. Dies scheint jedoch bei subnormalen Hb-Werten zwischen 10 und 12 g/dl nicht zu einer häufigeren Thrombosierung des vaskulären Zugangs zu führen. Es gibt Hinweise, dass Patienten mit PTFE-Shunts (PTFE = Polytetrafluoroethylen) ein größeres Thromboserisiko haben, wenn ihre Hb-Werte normalisiert werden.

In frühen Studien wurden unter ESA-Gabe vermehrt epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, Verringerung der Dialyse-Effizienz und Hyperkaliämie beobachtet. Neuere Studien konnten dies jedoch nicht reproduzieren. Daher besteht unter ESA-Therapie kein erhöhter Heparinbedarf während der Hämodialyse.

Tabelle 2: Empfehlungen zu Art und Häufigkeit der Applikation von ESAs\*

	CNI Stadien 1 - 5, keine Dialyse	Hämodialyse	Peritonealdialyse	Transplantation
<b>Applikationsart</b>	s.c.	s.c. oder i.v.	s.c.	s.c.
<b>Häufigkeit Korrekturphase</b>	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche DA: 1x/Woche	EA: 3x/Woche ( <b>nur</b> i.v.) EB: 3x/Woche (i.v. oder s.c.) DA: 1x/Woche (i.v. oder s.c.)	EA: n. a. EB: 3x/Woche DA: 1x/Woche	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche DA: 1x/Woche
<b>Erhaltungsphase</b>	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche  DA: 1x/Woche bis 1x/2 Wochen	EA: 3x/Woche ( <b>nur</b> i.v.) EB: 1 – 2x/Woche (s.c.) 2 – 3x/Woche (i.v.) DA: 1x/Woche bis 1x/2 Wochen (i.v. oder s.c.)	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche  DA: 1x/Woche bis 1x/2 Wochen	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche  DA: 1x/Woche bis 1x/2 Wochen

\*Modifiziert nach [1]; CNI = Chronische Niereninsuffizienz; EA = Epoetin alfa; EB = Epoetin beta; DA = Darbepoetin alfa; n. a. = nicht anwendbar (für s.c.-Gabe nicht zugelassen)

## Eisen

Niereninsuffiziente Patienten, die mit ESAs behandelt werden, haben aufgrund der gesteigerten Erythropoiese einen erhöhten Eisenbedarf. Daher ist die Diagnostik und Korrektur eines Eisenmangels zu Beginn und begleitend zur ESA-Therapie unerlässlich. Um den Hb-Wert um 1 g/dl anzuheben, werden ca. 150 mg Eisen benötigt. Unabhängig von einer ESA-Therapie erfordert ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel die Behandlung mit Eisen.

### Applikation

Optimal ist die intravenöse Zufuhr von Eisen, da orales Eisen von urämischen Patienten schlecht resorbiert wird. Insbesondere bei Hämodialyse (Eisenverlust) und/oder ESA-Therapie (Eisenbedarf) wird durch orale Gaben nicht ausreichend Eisen zugeführt. Bei Patienten, die nicht hämodialysiert werden, kann eine orale Gabe erwogen werden.

Zur Häufigkeit der Eisengaben existieren keine verbindlichen Empfehlungen. Hämodialysepatienten können pro Behandlung supplementiert werden. Aber auch wöchentliche oder ein- bis mehrmonatige Dosierungsintervalle sind möglich.

### Dosierung/Verlaufskontrolle

Die Initialdosis orientiert sich am Ausmaß des Eisenmangels. Ist dieser ausgeglichen und der Ziel-Hb- oder Hkt-Wert erreicht, so benötigen Hämodialysepatienten eine Erhaltungsdosis von 25 bis 100 mg Eisen i.v. pro Woche bzw. etwa 150 mg Eisen pro Monat.

Um die Dosierung individuell zu optimieren, ist eine regelmäßige Kontrolle des Eisenstatus notwendig. Welche Parameter wie oft gemessen werden sollten, erfahren Sie in **NEFRO-basics**, S. 3 - 4.

### Präparate/Nebenwirkungen

Die i.v.-Applikation aller Eisenpräparate kann eine schwere **Hypotonie** auslösen, insbesondere dann, wenn hohe Dosen schnell verabreicht werden. Freie Eisenionen sind außerdem direkt zytotoxisch. Bei Auswahl des Eisenpräparates muss auf die Verträglichkeit geachtet werden. **Eisensaccharose** gilt als die sicherste Form. Einzeldosen bis 500 mg sind zulässig. Für **Eisenglukonat** liegt die empfohlene Einzeldosis bei nur 62,5 mg.

Mit hochmolekularen **Eisendextranverbindungen** wurden in der Vergangenheit z. T. lebensbedrohliche Akutreaktionen registriert (bei etwa 0,7 % der Patienten). Neuere niedermolekulare Eisendextranpräparate sind sicherer [9]. Wird eine Testdosis (25 mg) gut vertragen, so sind Einzeldosen bis 100 mg möglich.

**Orale** Eisenpräparate führen häufig zu gastrointestinalen Beschwerden.

## Dialyse

Eine Optimierung der Dialyse kann die ESA-Therapie unterstützen. Bei Hämodialysepatienten ist ein eKt/V über 1,2 anzustreben. Bei Peritonealdialyse sollte der wöchentliche eKt/V über 1,8 liegen.

eKt/V ist ein Index für die exponentielle Harnstoffabnahme im Verlauf einer Hämodialysezitzung: e = äquilibriert, K = Harnstoffclearance, t = Behandlungszeit, V = Verteilungsvolumen von Harnstoff.

Auch die **Dialysetechnik** beeinflusst die Anämietherapie. Peritonealdialysepatienten benötigen zum Erreichen des Ziel-Hb-Werts kleinere ESA-Dosen als Hämodialysepatienten [10]. Hauptursachen hierfür sind vermutlich geringere Blutverluste und die längere Erhaltung der Nierenrestfunktion.

Die Verwendung von **ultrapurem Dialysat** führte in Studien zu einem geringeren Bedarf an ESAs

[11, 12]. Gleichzeitig sanken die Endotoxin-Spiegel im Dialysat sowie die CRP- und Ferritin-Werte im Serum. Eine Verringerung der systemischen Inflammation ist also mit einem besseren Ansprechen auf die Anämietherapie verbunden.

Auch Verfahren wie High-Flux-Hämodialyse, Hämofiltration und Acetat-freie Biofiltration können das Ansprechen auf die ESA-Therapie verbessern [13, 14, 15, 16].

## Transfusion

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollte vermieden werden. Häufige Transfusionen hemmen die endogene Erythropoietinproduktion und können zu einer Eisenüberladung führen. Falls eine Nierentransplantation geplant ist, wäre eine Sensibilisierung gegen Fremd-HLA-Antigene fatal. Sie würde die Suche nach einem geeigneten Spender erschweren und somit die Wartezeit verlängern. Die Gefahr einer Abstoßung wäre erhöht.

## Adjuvante Therapien

Bei einigen Patienten kann durch adjuvante Therapien das Ansprechen auf die ESA-Therapie verbessert werden. Beispiele hierfür sind die Supplementation von Vitamin E, Vitamin C oder L-Carnitin.

Bei über 50-jährigen Männern, die mit CAPD (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) behandelt werden, kann bei ungenügendem Hb-Anstieg eine Androgentherapie zur Stimulation der Erythropoiese versucht werden. Bei den meisten anderen Patienten ist der Einsatz von Androgenen aufgrund schwerer Nebenwirkungen ausgeschlossen. Lesen Sie unter **NEFRO-star** (S. 7 - 8) mehr über Ursachen für ein unzureichendes Ansprechen auf die ESA-Therapie. (sr)

# Therapieresistenz auf ESAs

Einige Patienten sprechen unzureichend auf die Anämiebehandlung an. Von einer Resistenz gegen die Erythropoiese stimulierende Wirkstoffe (ESA) kann man ausgehen, wenn ein Patient mehr als 300 IU/kg KG/Woche eines Epoetinpräparates oder 1,5 µg/kg Darbepoetin alfa erhält und entweder

- den Ziel-Hb-Wert nicht erreicht oder
- um den Zielwert zu erreichen, kontinuierlich diese hohen Dosierungen benötigt [1].

## Ursachen

Verschiedene Faktoren können ein unzureichendes Ansprechen auf ESAs bedingen. Sie sollten untersucht und – wenn möglich – behandelt werden.

### Ursachen für eine Therapieresistenz auf ESAs:

- Eisenmangel
- Chronische Entzündung
- Chronischer Blutverlust
- Hyperparathyreoidismus/Osteitis fibrosa
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassemien, Sichelzellanämie)
- Vitaminmangel (z. B. Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub>)
- Multiples Myelom, Myelofibrose
- Andere maligne Erkrankungen
- Fehlernährung
- Hämolyse
- Inadäquate Dialyse
- Aluminium-Toxizität
- Nebenwirkungen von Medikamenten (z. B. zytotoxische Wirkstoffe, ACE-Hemmer)
- Mangelnde Compliance
- Pure Red Cell Aplasia

Die **häufigsten** Gründe sind ein funktioneller oder absoluter **Eisenmangel** sowie eine **chronische Entzündung**. Inflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF-α können die Reifung roter Vorläuferzellen stören. Bei Patienten, die sich ESAs selbst verabreichen, muss auch an ein Compliance-Problem gedacht werden.

### Pure Red Cell Aplasia

Sehr selten bilden Patienten unter ESA-Therapie Antikörper gegen Erythropoietin. Diese verursachen die antikörpervermittelte Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenie). Fast alle Fälle traten bisher nach subkutaner Gabe von Epoetin alfa (insbesondere Eprex®/Erypo®) auf, weshalb diese Präparate nur für die intravenöse Gabe zugelassen sind [17].

Inzwischen geht man davon aus, dass die in den Eprex®/Erypo®-Spritzen verwendete Trägerlösung organische Moleküle aus dem verschließenden Gummistopfen herauslöste. Diese organischen Substanzen induzieren wahrscheinlich die Immunreaktion. Heute werden alle Gummistopfen mit Teflon überzogen. Hierdurch wird ein Herauslösen der Substanzen verhindert. Eine Wiederzulassung des Präparates für die s.c.-Gabe wurde von der Herstellerfirma beantragt [18].

Ein Verdacht auf PRCA besteht, wenn nach mindestens 4-wöchiger Behandlung mit ESAs folgende Kombination auftritt [1]:

- Plötzlicher, steiler Abfall des Hb-Wertes um 0,5 bis 1 g/dl/Woche trotz laufender ESA-Therapie oder Transfusionsbedarf von 1 bis 2 Erythrozytenkonzentraten pro Woche, um den Hb-Wert konstant zu halten **und**
- Normale Anzahl an Thrombozyten und Leukozyten **und**
- Retikulozytenzahl < 10 x 10<sup>9</sup>/l

Die Diagnose wird durch eine Knochenmarksaspiration bestätigt. Hier findet sich eine Hypoplasie der erythroiden Reihe. Im Serum der

Patienten werden Antikörper gegen Erythropoietin nachgewiesen. Ist die Diagnose PRCA gesichert, muss jede Form der ESA-Therapie abgebrochen werden. Eine immunsuppressive Therapie ist in Erwägung zu ziehen. Bei Komplikationen und/oder Anämie sollten die Patienten Bluttransfusionen erhalten [19]. Vor kurzem wurde über die erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit Rituximab berichtet [20].

Neben der Behandlung mit ESAs kann eine PRCA auch durch autoimmune, virale und neoplastische Erkrankungen sowie Medikamente ausgelöst werden [21, 22].

## Adjuvante Therapien

Bei Patienten, die unzureichend auf eine Behandlung mit ESAs ansprechen, kann ein Versuch mit einer adjuvanten Therapie sinnvoll sein. **Antioxidanzien** wie **Vitamin E, C** oder **reduziertes Glutathion** können den oxidativen Stress verringern [1]. Dieser ist insbesondere bei hochdosierter intravenöser Eisengabe erhöht. Wenn Transferrin nicht die gesamte Eisenmenge binden kann, steigt die Konzentration an freiem Eisen. Dieses kann die Lipidperoxidation erhöhen [23]. Mögliche Folgen sind eine Störung der Organfunktion, die Steigerung des kardiovaskulären Risikos sowie ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie mit ESAs.

Die Korrektur erniedrigter **Vitamin C-Spiegel** vermag die Resistenz auf die ESA-Therapie zu reduzieren und den Effekt von Vitamin E zu verstärken [1]. Niedrige Vitamin C-Konzentrationen sind bei Hämodialysepatienten mit einem schlechteren Ansprechen auf die ESA-Therapie assoziiert [24]. Wegen der Gefahr einer Oxalat-Ausfällung muss eine hochdosierte Therapie mit Vitamin C gut überwacht werden.

Patienten mit chronischer Hämodialysebehandlung können von einer **Carnitin-Supplementation** profitieren. Lesen Sie hierzu folgenden Expertenkommentar. (sr)

## Expertenkommentar

### L-Carnitin in der Behandlung der renalen Anämie

L-Carnitin hat wichtige Funktionen im Energiemetabolismus. Es transportiert Fettsäuren durch die innere Membran der Mitochondrien zur Oxidation und Energieversorgung in Form von ATP. Außerdem wird es zur Ausschleusung von kurzkettigen Acyl-Resten aus den Mitochondrien benötigt. Acyl-CoA, welches sehr toxisch ist und bei Niereninsuffizienz kumuliert, wird in das weniger giftige Acyl-Carnitin umgewandelt.

L-Carnitin wird mit der Nahrung (Fleisch und Milchprodukte) aufgenommen oder aus essenziellen Aminosäuren synthetisiert. Es wird zu 95 % im Muskelgewebe gespeichert. Das freie L-Carnitin wird glomerulär filtriert und zu über 90 % tubulär reabsorbiert. Die Rückresorption des potenziell toxischen Acyl-Carnitins ist limitiert, so dass die renale Clearance von Acyl-Carnitin höher ist als die des freien L-Carnitins.

Bei chronischer Niereninsuffizienz ist die Clearance von freiem L-Carnitin und von Acyl-Carnitin vermindert. Die Plasmaspiegel beider Substanzen steigen an.

Durch die Hämodialyse wird jedoch freies L-Carnitin eliminiert. Bei Dialysepatienten ist deshalb das Verhältnis von Acyl-Carnitin zu freiem L-Carnitin erhöht (normal 0,16, bei Hämodialysepatienten 0,76). Die verminderte diätetische Zufuhr von Fleisch und Milchprodukten sowie eine verminderte endogene Synthese tragen zusätzlich zur Verarmung an L-Carnitin bei. Dies muss nicht zu einer niedrigeren L-Carnitin-Plasmakonzentration führen, da kurzfristige Verluste durch Verschiebungen aus dem Gewebe ausgeglichen werden.

Die Dialyse-assoziierte Carnitin-Defizienz (DCD) wird mit folgenden klinischen Symptomen in Verbindung gebracht:

- Kardiomyopathie
- Anämie
- Müdigkeit
- Muskelschwäche
- Hypotonie während der Dialyse

Durch die exogene Zufuhr von pharmakologischen Dosen von L-Carnitin werden sowohl die Plasma- als auch die Gewebespiegel des L-Carnitins erhöht. Das Verhältnis von Acyl-Carnitin zu freiem L-Carnitin fällt leicht ab.

An den Erythrozyten stabilisiert L-Carnitin die Erythrozytenmembran und verbessert so die Erythrozytenüberlebenszeit [25]. Deshalb lag es nahe, zur Behandlung

der Erythropoietin-resistenten renalen Anämie L-Carnitin einzusetzen.

Leider gibt es nur wenige randomisierte und kontrollierte Studien zum Effekt einer L-Carnitin-Supplementation bei Hämodialysepatienten. Die Ergebnisse dieser Studien sind uneinheitlich. Eine Meta-Analyse von 6 randomisierten, kontrollierten Studien ergab eine signifikante Einsparung der Erythropoietin-Dosis bei 4 der 6 Studien [26]. Schwere Nebenwirkungen durch hoch dosierte intravenöse L-Carnitin-Zufuhr sind extrem selten. Bei einigen Patienten wurden Krampfanfälle beobachtet. Eine regelmäßige L-Carnitin-Zufuhr von 0,5 bis 2 g L-Carnitin/Tag über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren wurde gut vertragen [27]. Nach Empfehlungen der amerikanischen National Kidney Foundation (NKF) sollte L-Carnitin bei sorgfältig ausgesuchten Patienten mit Erythropoietin-resistenter Anämie eingesetzt werden. Vor der Gabe von L-Carnitin müssen andere Gründe der Erythropoietin-Resistenz ausgeschlossen werden [28]. Ein 3- bis 6-monatiger Versuch mit Zufuhr von 1 g L-Carnitin i. v. nach der Dialyse ist dann sinnvoll [29]. Bei fehlendem Hämatokrit-Anstieg wird die Gabe von L-Carnitin beendet. Eine orale Zufuhr von L-Carnitin wird wegen der niedrigen Bioverfügbarkeit nicht empfohlen.

Prof. Dr. med. Thomas Eisenhauer, Koblenz

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet unter [www.nefro-cme.de](http://www.nefro-cme.de)

**Bitte vormerken: NEFRO-cme Nr. 3/2005 erscheint im September 2005.**