



Online Clearance Monitoring

Dialyseeffektivität wird messbar – Impulse für
mehr Lebensqualität





Inhalt

1. Vorwort	4
2. Dialyседosis	5
2.1 Klassische Methoden zur Berechnung der Dialyседosis	5
2.1.1 Harnstoffreduktionsrate URR	5
2.1.2 Kt/V	6
Clearance K	
Effektive Behandlungszeit t	
Harnstoffverteilungsvolumen V	
2.1.2.1 Kt/V-Bestimmung mittels Blutproben	9
Das formale Harnstoff-Kinetik Modelling (Urea Kinetic Modelling)	
Single-Pool Kt/V (Daugirdas Formeln)	
Single-Pool Variable Volume Kt/V	
Double-Pool Kt/V und Äquibrierter Kt/V (eKt/V)	
2.2 Die klinische Relevanz der Dialyседosis	11
2.3 Empfehlungen zur Höhe der Dialyседosis und zur Frequenz ihrer Bestimmung	13
3. Online Clearance Monitoring – OCM®	14
3.1 Funktionsweise des OCM®	14
3.2 BCM – Body Composition Monitor	20
3.3 OCM® bei ONLINEplus Hämodiafiltrationsbehandlungen	21
4. Optimierung der Dialyсеeffektivität	22
4.1 Blutfluss	22
4.2 Behandlungszeit	23
4.3 Dialysator (Membranoberfläche, Low-Flux/High-Flux)	24
4.4 Dialysatfluss	24
5. Messung des Plasmanatriums mit dem OCM®	26
6. Häufig gestellte Fragen zum OCM®	28
7. Referenzen	30

1. Vorwort

Online Clearance Monitoring (OCM[®]) ist ein standardmäßig von Fresenius Medical Care in das Therapiesystem 5008 integriertes Verfahren zur automatisierten intradialytischen Messung der effektiven *in-vivo* Harnstoffclearance **K**, des während der Behandlung von Harnstoff befreiten kumulierten Blutwasservolumens **K x t**, der erreichten Dialyседosis **Kt/V** und der Plasmanatriumkonzentration **Na⁺** des Patienten.

OCM[®] ermöglicht die einfache und kostengünstige Beurteilung dieser elementaren Dialyseparameter während einer laufenden Hämodialyse- oder ONLINEplus Hämodiafiltrationsbehandlung im Prä- und Postdilutionsverfahren.

OCM[®] hilft dem Arzt und dem Pflegepersonal die angestrebte Dialysequalität regelmäßig und ohne zusätzlichen Personal- und Laboraufwand sicherzustellen und zu dokumentieren.

Diese Broschüre erläutert das medizinisch-wissenschaftliche Umfeld des OCM[®], beschreibt dessen Funktionsweise und gibt Anwendungsempfehlungen zum Einsatz des OCM[®].



2. Dialyседosis

Der Begriff „Dosierung“ ist in der Medizin als eine bestimmte Arzneimittelmenge definiert, die zur Behandlung eines Patienten eingesetzt werden muss, um ein bestimmtes Therapieziel zu erreichen. Gleichermaßen kann auch die Dosierung der Dialyse – die Dialyседosis – als Menge an verabreichter Dialyse definiert werden. Grundsätzlich wird zur Bestimmung der Dialyседosis ein einfacher Vergleich zwischen der Anfangs- und der Endkonzentration einer bestimmten Substanz im Blut des Patienten angestellt. Je stärker die Konzentration dieser Substanz im Verlauf der Behandlung abnimmt, desto effizienter ist die Dialyse.

Theoretisch könnte man also für jede im Blut vorkommende Substanz berechnen, wie effizient sie durch eine Dialyse entfernt wurde. In der Praxis wird jedoch der Verlauf der Harnstoffkonzentration als Standardmethode zur Ermittlung der Dialyседosis herangezogen. Es gibt mehrere Methoden zur Bestimmung der Dialyседosis.

2.1 Klassische Methoden zur Berechnung der Dialyседosis

2.1.1 Die Harnstoffreduktionsrate URR

Eine einfache und populäre Art der Dosisermittlung ist die Berechnung der Harnstoffreduktionsrate URR (engl. Urea Reduction Ratio). Sie beruht auf einem direkten Vergleich der prä- und postdialytischen Harnstoffkonzentrationen und beschreibt um wieviel Prozent die Harnstoffkonzentration im Verlauf einer Dialysebehandlung abgesenkt wurde ⁽¹⁾.

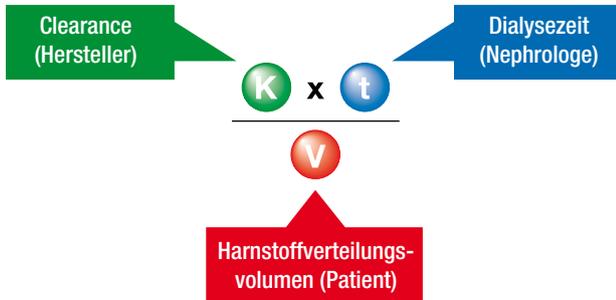
$$URR = 100 \left(1 - \frac{C_{\text{post}}}{C_{\text{prä}}} \right)$$

C_{post} : postdialytische Harnstoffkonzentration
 $C_{\text{prä}}$: prädialytische Harnstoffkonzentration

Aufgrund der unkomplizierten Durchführung wird die URR häufig eingesetzt, sie birgt jedoch eine grundlegende analytische Schwäche und Ungenauigkeit. Im Gegensatz zu anderen Methoden berücksichtigt die URR nämlich nicht, dass auch durch Ultrafiltration Harnstoff aus dem Blut entfernt wird.

Die Ultrafiltration bewirkt einen sehr effektiven Transfer von Harnstoff aus dem Blut ins Dialysat, die Harnstoffkonzentration im Blut wird dadurch aber nicht unmittelbar abgesenkt. Folglich wird diese Harnstoffentfernung in der URR nicht berücksichtigt. Je höher das bei einer Dialyse entzogene UF-Volumen, desto ungenauer ist eine Dosisberechnung mittels URR ^(2,3).

2.1.2 Kt/V



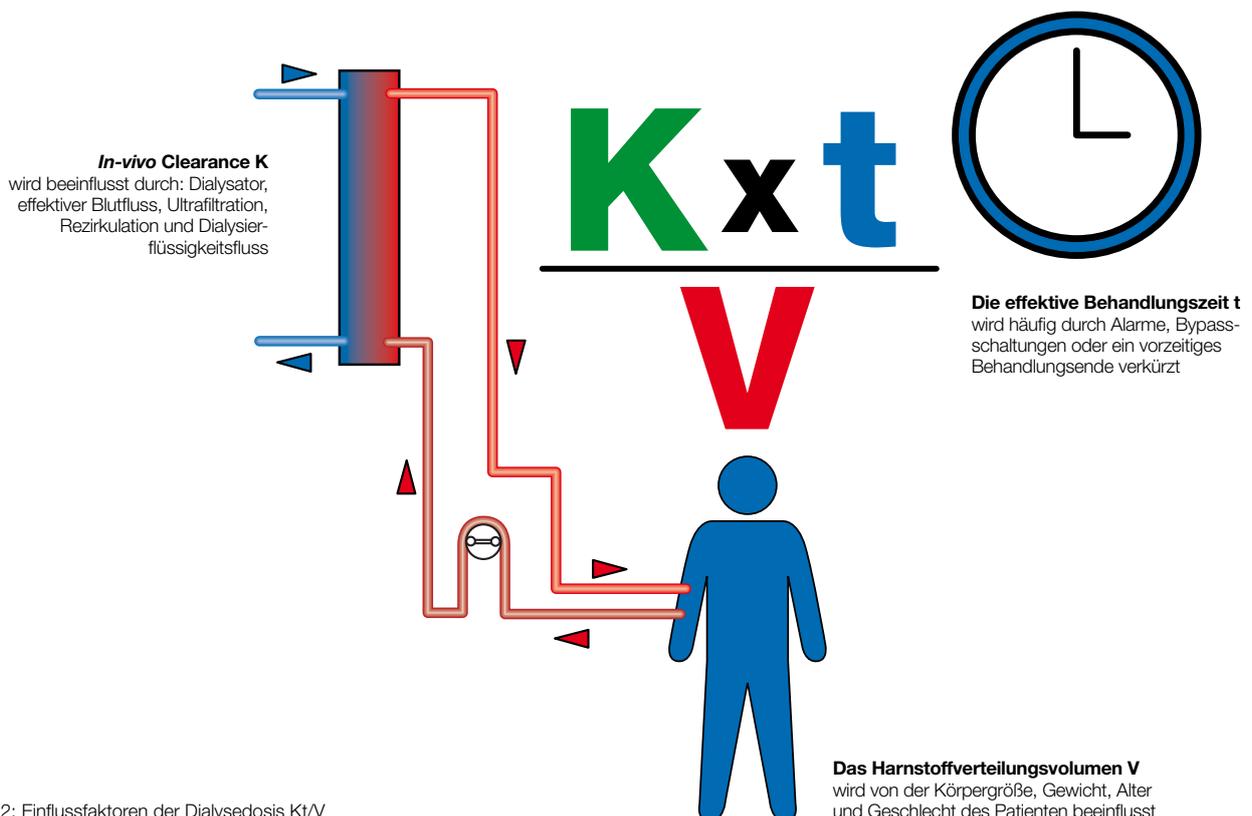
► 1: Die Variablen der Kt/V Formel

Die durch die Formel $K \times t / V$ definierte Dialysedosis, welche als der meist verwendete Marker für die Qualität der Dialysebehandlung herangezogen wird, ist ein mathematischer Vergleich des während der Dialyse von Harnstoff vollständig befreiten Blutvolumens mit dem zu entgiftenden Harnstoffverteilungsvolumen des Patienten ► 1

Die Variablen der Kt/V Formeln:

Die Clearance K

Neben der Verwendung als diagnostischer Parameter bei der Nierenfunktionsprüfung findet der Clearance-Begriff auch in der Nierenersatztherapie Anwendung. Als zentraler Parameter zur Ermittlung des gereinigten Blutvolumens wird die effektive *in-vivo* Clearance K_{eff} (mL/min) herangezogen ► 2. Die Clearance ist definiert als der (hypothetische) Teil des Blutstromes, der vollständig von einer bestimmten Substanz pro Minute befreit wird. Die Einheit wird mit mL/min angegeben.



► 2: Einflussfaktoren der Dialysedosis Kt/V

Man unterscheidet die *in-vivo* von der *in-vitro* Clearance:

Als *in-vitro* Clearance beschreibt man die rein diffusive Clearance eines Dialysators, die im Labor unter genormten Bedingungen (EN1283, ISO 8637) mit defischreibt vor, dass die Messung bei einem definierten Dialysierflüssigkeitsfluss und ohne Ultrafiltration (also ohne Berücksichtigung von konvektiver Clearance) durchgeführt werden muss. Nur so ist eine patientenunabhängige Vergleichbarkeit der i. d. R. auf den Beipackzetteln und Prospekten zu Dialysatoren aufgedruckten Clearance-Werte und der relativen Effizienz von individuellen Dialysatoren gegeben. Die *in-vitro* Clearance, d. h. die Leistungsfähigkeit eines Dialysators unter Laborbedingungen hängt somit primär von dessen konstruktiven Eigenschaften und der verwendeten Membran ab.

Die *in-vivo* Clearance eines Dialysators wird unter realen Dialysebedingungen direkt am Patienten, i. d. R. durch Analyse des Blutes vor und nach dem Dialysator gemessen, man spricht deshalb auch von Vollblutclearance. Die *in-vivo* Clearance ist von der *in-vitro* Clearance systematisch verschieden, da bei der Dialyse von Vollblut der Effekt der korpuskulären Blutbestandteile (vorwiegend Erythrozyten), das Anlagern von Plasmaproteinen an die Dialysemembran (Sekundärmembran) auch unter ansonsten vergleichbaren Bedingungen ein unterschiedliches Diffusionsverhalten an der Dialysemembran ergibt.

$$K = Q_B \frac{C_{B \text{ in}} - C_{B \text{ out}}}{C_{B \text{ in}}}$$

K = Harnstoffclearance (mL/min), Q_B = effektiver Blutfluss (mL/min), $C_{B \text{ in}}$ = Harnstoffkonzentration Bluteingang, $C_{B \text{ out}}$ = Harnstoffkonzentration Blutausgang

Die *in-vivo* Clearance liegt somit stets unter der idealisierten *in-vitro* Clearance, spiegelt jedoch die realen Verhältnisse wieder und ist somit von zentraler Bedeutung für die Bestimmung der Dialyseeffizienz.

Die effektive Behandlungszeit t

Die effektive Dialysezeit t entspricht der Dauer der diffusiven Entgiftung (Dialysierflüssigkeitsfluss im Dialysator bei gleichzeitig laufender Blutpumpe). Therapeutisch oder technisch bedingte Dialyseunterbrechungen zählen nicht als effektive Dialysezeit ▶ 2. Die effektive Dialysezeit ist also regelmäßig kürzer als die verschriebene Gesamtbehandlungszeit. Die vom Dialysegerät der Serie 4008 und 5008 angezeigte effektive Dialysezeit t entspricht der von Qualitätsrichtlinien geforderten Angabe.

Segura et al. haben in einer Beobachtungsstudie nachgewiesen, dass die verschriebene Dialysezeit im Mittel insgesamt unterschritten wurde. So ergaben sich, auf einen Zeitraum von einem Jahr gerechnet, Zeit- und somit Effizienzverluste, die pro Patient sieben ganzen Dialysebehandlungen entsprachen⁽⁴⁾.

Das Harnstoffverteilungsvolumen V

Das Harnstoffverteilungsvolumen V entspricht dem Gesamtkörperwasser und setzt sich aus dem Wasseranteil des Blutes (7 %), sowie dem interstitiellen (31 %) und intrazellulären Volumenkompartiment (60 %) zusammen. Bei Dialysebeginn ist der Harnstoff im Körper homogen verteilt, es befinden sich folglich mehr als 90 % des im menschlichen Körper akkumulierten Harnstoffs nicht im Blut, sondern im interstitiellen und intrazellulären Volumenkompartiment. Erst durch eine kontinuierliche Diffusion von Harnstoff aus diesen Kompartimenten in das Blut und dem Weitertransport in den extrakorporalen Kreislauf wird also der mengenmäßig größte Anteil des im Körperverteilten Harnstoffs der Dialyse überhaupt zugänglich.

Je größer also das Blutvolumen (hoher Blutfluss), das dem Dialysator im Verlauf einer Behandlung zugeführt wird und je länger der zeitabhängige Diffusionsvorgang vom Interstitium und Intrazellularraum in das Blut andauert (ausreichende Behandlungszeit), desto effizienter wird eine Dialysebehandlung sein.

Ein wesentlicher Pluspunkt der Kt/V Formel ist die Berücksichtigung des individuellen Körpergewichtes des Dialysepatienten. Patienten mit gleicher Dosis Kt/V erhalten das gleiche Maß an Entgiftung, auch wenn sie ein deutlich verschiedenes Körpergewicht haben. Durch Kt/V werden die Dialysebehandlungen in ihrem Eliminationseffekt also untereinander vergleichbar.

Zur weiteren Erläuterung des Kt/V Begriffs mögen folgende Zahlenbeispiele dienen:

Wenn $K \times t = 20$ Liter beträgt, haben 20 Liter „Blutwasser“ den Dialysator frei von Harnstoff verlassen. Diese Information sagt aber noch nichts aus über die Dosis an Dialyse, die der Patient erhalten hat. Bei einem Patienten mit einem Harnstoffverteilungsvolumen V von 30 Litern haben die 20 Liter gereinigtes Blutvolumen eine ganz andere Bedeutung als bei einem Patienten mit einem Harnstoffverteilungsvolumen von 40 Litern. Wenn der Wert für $Kt/V = 1$ ist, bedeutet das, dass genauso viel „Blutwasser“ im Dialysator vollständig von Harnstoff gereinigt wurde, wie es dem Harnstoffverteilungsvolumen des Patienten entspricht. Bei einem Patienten mit einem Verteilungsvolumen von 40 Litern müsste $Kt = 40$ Liter sein, damit der Quotient $Kt/V = 1$ ist. Wäre die Menge Kt nur 20 Liter, ergibt dies einen Wert von 0,5 für Kt/V .

Wenn $K \times t / V$ gleich 1,0 ist, bedeutet das jedoch nicht, dass nun das Gesamtkörperwasser bzw. das gesamte Harnstoffverteilungsvolumen des Patienten frei von Harnstoff ist, sondern lediglich, dass dem obigen Beispiel folgend 40 Liter „Blutwasser“ den Dialysator frei von Harnstoff verlassen haben. Bei einem Kt/V von 1,0 bleibt nach der Dialyse eine Harnstoffrestkonzentration von ca. 36 – 37% bezogen auf den Ausgangswert zurück.

2.1.2.1 Die Kt/V-Bestimmung mittels Blutproben

Zur praktischen Ermittlung des Kt/V-Wertes stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Sie unterscheiden sich in den zugrunde liegenden mathematischen Modellen, mit denen versucht wird die Harnstoffkinetik, also den Konzentrationsverlauf des Harnstoffs im Blut des Patienten über die Zeit, vorhersagbar und berechenbar zu definieren. Die Berechnungen sind teilweise sehr komplex und erfordern die Zuhilfenahme eines Rechenprogrammes.

Das formale Harnstoff-Kinetik Modelling

Der anspruchsvollste und exakteste Weg zur Ermittlung des Kt/V Wertes ist das sog. formale kinetische Modell (englisch: Urea Kinetic Modelling)^(5,6). Es erfordert die akkurate Messung von:

- Harnstoff oder Harnstoff-Stickstoff (**BUN: Blood Urea Nitrogen**) vor und nach der ersten Dialyse in der Woche und Harnstoff oder Harnstoff-N vor der zweiten Dialyse bei dreimal wöchentlicher Behandlung
- dem Gewicht vor und nach der ersten Dialyse in der Woche der tatsächlichen, effektiven Behandlungsdauer (nicht die verordnete Dialysezeit und nicht die Zeit vom Anschließen bis zum Abhängen)
- der effektiven Clearance des Dialysators, wie sie im Dialysezentrum gemessen wurde (nicht nur die vom Hersteller angegebene *in-vitro* Clearance)

Das Harnstoff-Kinetik Modelling ist eine reproduzierbare Methode, die nicht nur die Dialysedosis Kt/V, sondern mit dem Parameter nPCR (normalisierte Proteinkatabolismusrate), dem Proteinumsatz auch noch einen der wichtigsten Ernährungsmarker liefert. Ferner kann mittels Harnstoff-Kinetik Modelling das patientenspezifische Harnstoffverteilungsvolumen präzise berechnet werden und die individuelle Dialyseverordnung auf Messdaten basierend geplant werden.

Der Hauptnachteil des Urea Kinetik Modelling ist logistischer Natur. Einige Größen wie die effektive Clearance des Dialysators sind in der Routine schwierig zu messen und der Aufwand für die Gewinnung aller Daten und deren Verarbeitung kann in großen Dialysezentren erheblich sein.

Mittlerweile wurde ein sogenanntes 2-Punkt-Harnstoffmodell validiert, das auf nur zwei Harnstoffmessungen vor und nach der Dialyse basiert und bei guter Präzision den logistischen Aufwand deutlich reduziert⁽⁷⁾.

Single-Pool Kt/V (Daugirdas Formel)

Die beste auf Blutproben basierende Alternative zum Harnstoff-Kinetik Modelling sind die von J.T. Daugirdas zur Berechnung des Kt/V entwickelten Formeln⁽⁸⁾.

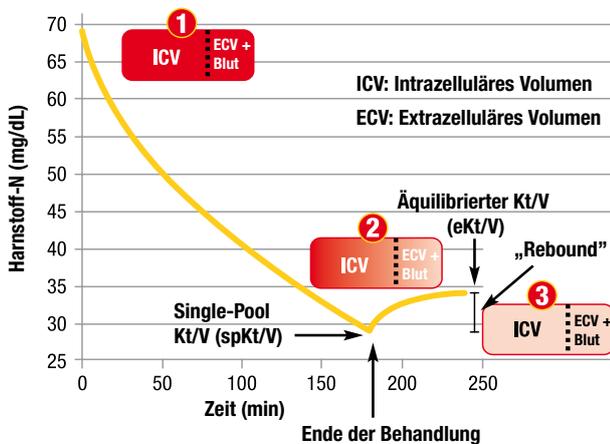
Single-Pool Variable Volume Kt/V

Die größte Verbreitung hat derzeit folgende Kt/V-Formel:

$$Kt/V_{sp} = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times Uf/W$$

In: natürlicher Logarithmus, R: Quotient aus Harnstoff-N nach und vor der Dialyse, t: Effektive Dialysezeit in Stunden, UF: Ultrafiltrationsvolumen in Litern, W: Gewicht des Patienten nach der Dialyse in kg

Der hier gewählte mathematische Ansatz, den Kt/V Wert über den natürlichen Logarithmus zu berechnen, misst über den vollen Bereich üblicher Kt/V Werte ausreichend genau^(9,10). Ferner berücksichtigt die Daugirdas-Formel die ultrafiltrationsbedingte Volumenveränderung des Patienten und deren Beitrag zur konvektiven Harnstoffelimination.



► 3: Harnstoffkonzentration im Blut zu Beginn (1), am Ende (2) und 60 Minuten nach Ende der HD-Behandlung (3)

Double-Pool Kt/V (dpKt/V) und sein Näherungswert: der äquilibrierte Kt/V (eKt/V)

Wie auch die anderen (hier nicht aufgeführten) sogenannten Einkompartiment-Modelle (engl. Single-Pool) betrachtet die Daugirdas-Formel den Körper rein mathematisch als ein einheitliches Flüssigkeitsvolumen und berücksichtigt dabei nicht den Unterschied im Harnstofftransfer zwischen den drei Flüssigkeitskompartimenten: Plasmawasser, extrazellulärer Raum und intrazellulärer Raum. Diesen Unterschied in der Transferrate des Harnstoffs bezeichnet man als Double-Pool Effekt.

Mit steigender Effizienz des Dialysators kann es nämlich dazu kommen, dass der Harnstoff schneller aus dem Blut heraus dialysiert wird, als er aus dem Inneren der Zellen in das Blut nachdiffundieren kann. Durch diese relative Trägheit der Harnstoffverschiebung aus den Zellen ins Blut wird das intrazelluläre Kompartiment zu einem unäquilibrierten Reservoir für Harnstoff, das bei den Single-Pool Modellen der Harnstoff-Kinetik unberücksichtigt bleibt. Nach dem Dialyseende ist also die Harnstoffkonzentration im Zellinneren größer als im Plasma und entsprechend hält der Diffusionsprozess des Harnstoffs aus den Zellen in das Blut ca. 30 – 60 Minuten über das Dialyseende hinaus an ► 3. Dieses Phänomen wird Harnstoff-Rebound

genannt ^(14,15). Wenn dieser intrazelluläre Harnstoffpool bei Dialyseende groß ist und unberücksichtigt bleibt, wird dadurch die effektive Dialyosedosis Kt/V überschätzt. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt beim Einsatz hocheffizienter Dialysatoren verbunden mit einer kurzen Dialyседauer ⁽¹⁶⁾.

Neben der relativen Trägheit der Harnstoffverschiebung zwischen den Körperkompartimenten trägt auch eine deutlich unterschiedliche Durchblutung der Organe zum Entstehen des Reboundphänomens bei. So befinden sich 70 % des gesamten Körperwassers und somit auch des Harnstoffs in relativ niedrig-durchbluteten Organen wie z.B. Haut und ruhenden Muskeln. Da diese harnstoffreichen Organe einen relativ geringen Blutfluss haben, ist ihr Beitrag zum gesamten Plasma-Harnstoff, der in den extrakorporalen Dialyse-Kreislauf gelangt, geringer als der von harnstoffarmen Organen mit höherem Blutfluss. Niedrig durchblutete Organe bilden somit ein weiteres Harnstoffreservoir, dessen Konzentrationsausgleich in den ersten 30 Minuten nach Dialyseende zu einem Wiederanstieg (Rebound) der Harnstoffkonzentration im Blut führt.

Das Ausmaß des gesamten Harnstoff-Rebounds ist bei einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. In einer von Leblanc et al. durchgeführten Studie ⁽¹⁵⁾ betrug der mittlere Rebound, angegeben als prozentualer Anstieg der postdialytischen Harnstoff-Konzentration 30 Minuten nach Ende der Dialyse gegenüber dem sofort nach Dialyseende gemessenen Harnstoff 17 %.

Wird dieser Rebound-Effekt bei der Berechnung der Dialyosedosis berücksichtigt, bezeichnet man den angegebenen Kt/V-Wert als äquilibrierten Kt/V (abgekürzt eKt/V = equilibrated Kt/V). Durchschnittlich liegt der äquilibrierte Single-Pool Kt/V (eKt/V) um 0,2 niedriger als der nicht äquilibrierte Single-Pool Kt/V (spKt/V) ^(17,18).

Um einen exakten, äquilibrierten Kt/V zu berechnen, müsste die Harnstoff-N Konzentration idealerweise 30

Minuten nach Dialyseende bestimmt werden, was in der ambulanten Routine der Hämodialyse jedoch nicht praktikabel ist. Zur Lösung dieses Problems wurden verschiedene Formeln entwickelt, die unter Zuhilfenahme einer dritten, während der Dialyse entnommenen Harnstoff-Probe (meist nach 70 Minuten der Dialyse) die postdialytische äquilibrierte Harnstoffkonzentration berechnen können^(16,19). Der zusätzliche Aufwand einer dritten Harnstoffprobe hat den Verbreitungsgrad dieser Methode jedoch stark eingeschränkt.

Eine Formel zur Annäherung des errechneten Single-Pool Kt/V an das äquilibrierte Kt/V wurde wiederum von Daugirdas⁽²⁰⁾ entwickelt. So gilt bei Benutzung eines arteriellen postdialytischen Harnstoffwertes aus einem arteriovenösen Zugang Formel 1 (artKt/V) und bei Benutzung eines gemischt-venösen Harnstoffwertes aus einem veno-venösen Zugang Formel 2 (venKt/V):

(1) äquilibrierter oder eKt/V = $\frac{Kt/V_{sp}}{art} - (0,6 \times \frac{Kt/V_{sp}}{T}) + 0,03$
 (2) äquilibrierter oder eKt/V = $\frac{Kt/V_{sp}}{ven} - (0,47 \times \frac{Kt/V_{sp}}{T}) + 0,02$

T: Dialysezeit in Stunden, t: Dialysezeit in Minuten

Der Vorteil dieser Formel ist, dass nur zwei Blutabnahmen zur Berechnung des äquilibrierten Kt/V Wertes erforderlich sind.

In der folgenden Tabelle sind die Beziehungen zwischen Single-Pool Kt/V (spKt/V) und äquilibriertem Kt/V (eKt/V) als Funktion der Behandlungsdauer dargestellt.

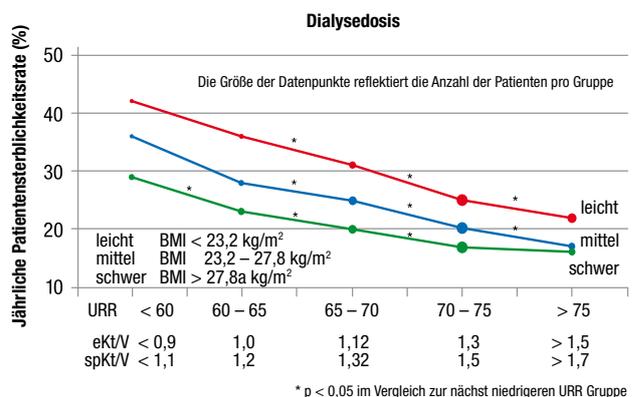
Tab. 1: Verhältnis von Single-Pool KtV (spKt/V) und äquilibriertem KtV (eKt/V) in Abhängigkeit von der Behandlungszeit (t)

spKt/V	eKt/V						
	2,0 Std.	2,5 Std.	3,0 Std.	3,5 Std.	4,0 Std.	4,5 Std.	5,0 Std.
1,0	0,73	0,79	0,83	0,86	0,88	0,90	0,91
1,1	0,80	0,87	0,91	0,94	0,97	0,98	1,00
1,2	0,87	0,94	0,99	1,02	1,05	1,07	1,09
1,3	0,94	1,02	1,07	1,11	1,14	1,16	1,17
1,4	1,01	1,09	1,15	1,19	1,22	1,24	1,26
1,5	1,08	1,17	1,23	1,27	1,31	1,33	1,35
1,6	1,15	1,25	1,31	1,36	1,39	1,42	1,44

2.2. Die klinische Relevanz der Dialyседosis

Die Definition einer Dialyседosis erlaubt die Verschreibung und anschließende Überprüfung der erreichten Dialysemenge nach klinischen Gesichtspunkten. In einer Vielzahl klinischer Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der durchschnittlich verabreichten Dialyседosis und der Patientensterblichkeit gezeigt^(1,21 – 29). Die Grundaussage dieser Studien lautet stets: je höher die verabreichte Dialyседosis, desto niedriger die Patientensterblichkeit.

Die NCDS-Studie⁽³⁰⁾ war die erste Langzeitstudie, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Dialyседosis und Therapieerfolg beschäftigte. Die Ergebnisse zeigten nicht nur den statistischen Zusammenhang zwischen der Harnstoffelimination und der Mortalität, sondern auf der Basis der NCDS-Ergebnisse wurden von Gotch und Sargent auch das Harnstoff-Kinetik Modelling und der Begriff Kt/V entwickelt. Im Jahre 2002 veröffentlichten Port et al. eine bedeutende Beobachtungsstudie zum Einfluss der verabreichten Dialyседosis auf das Mortalitätsrisiko⁽³¹⁾.

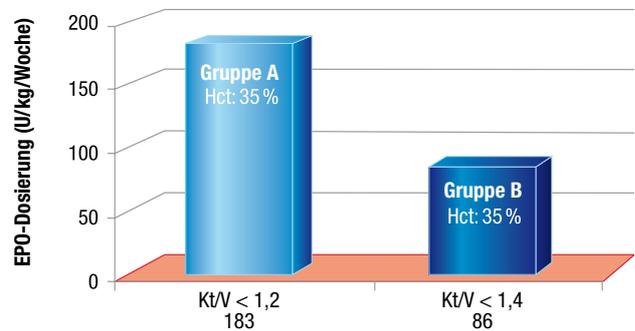


► 4: Dialyседosis und Body Mass Index (BMI) korrelieren deutlich mit der Überlebensrate von Hämodialysepatienten. Retrospektive Analyse der Daten von 45.967 US-amerikanischen Hämodialysepatienten, die im Zeitraum April 1997 bis Dezember 1998 erstmalig mit HD behandelt wurden (modifiziert aus⁽³¹⁾).

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 45.967 amerikanischen Patienten analysiert, die mit der chronischen Hämodialysetherapie erstmalig im Zeitraum von April 1997 bis Dezember 1998 begonnen hatten ▶ 4.

Damit die Abhängigkeit des Mortalitätsrisikos von der Dialyседosis nicht durch den eigenständigen Risikofaktor „Körpergewicht des Patienten“ überdeckt wird, wurden die Patienten zunächst in 3 Gewichtsklassen – leicht, mittel und schwer – eingeteilt. Anschließend wurde die Abhängigkeit des Sterblichkeitsrisikos von der Dialyседosis für jede dieser drei Patientengruppen einzeln analysiert. Im Ergebnis wurde für den gesamten Bereich der hier beobachteten Dialyседosis bestätigt: Je höher die verabreichte Dialyседosis, desto niedriger ist die Patientensterblichkeit. Darüber hinaus zeigt diese Studie, dass es keine bestimmte Maximaldosis gibt, oberhalb derer die Patientensterblichkeit nicht noch weiterabnimmt. Für die einzelne Dialysebehandlung bedeutet dies, stets eine möglichst hohe – maximale – Dialyседosis anzustreben.

Auch klinische Parameter wie der Erythropoietin-(EPO)-Bedarf werden durch die Höhe der Dialyседosis Kt/V beeinflusst. In einer 2001 veröffentlichten Studie wurde der EPO-Bedarf zweier Patientengruppen bei unterschiedlichem Kt/V verglichen⁽³²⁾. Der gemessene Hämatokrit war in den bei den untersuchten Gruppen A + B mit jeweils $35 \pm 1,5\%$ gleich, jedoch wurde Gruppe A mit einem niedrigen Kt/V $< 1,2$ und Gruppe B mit einem hohen Kt/V $> 1,4$ dialysiert ▶ 5. Während Gruppe A (Kt/V $<1,2$) einen EPO-Bedarf von 183 ± 95 U/kg/Woche hatte, kam die Patientengruppe B bei einem hohen Kt/V ($>1,4$) mit einer EPO-Dosierung von lediglich 86 ± 33 U/kg/Woche aus. Diese Studie zeigt, dass eine ausreichend hohe Dialyседosis einen positiven Effekt auf die klinische Situation des Patienten haben kann, was sich wiederum in einem verminderten EPO-Bedarf widerspiegeln kann.



▶ 5: Einfluss eines hohen Kt/V auf die EPO-Dosierung (modifiziert aus⁽³²⁾).

2.3. Empfehlungen zur Höhe der Dialyседosis und zur Frequenz ihrer Bestimmung

Grundsätzlich obliegt die Festlegung von Art und Umfang der Dialysebehandlung dem behandelnden Nephrologen, bei dessen Entscheidung stets die relevanten klinischen Gegebenheiten Berücksichtigung finden.

Die bisher umfassendste Hilfestellung bei der Verschreibung der Dialyse bietet die von der amerikanischen NKF (National Kidney Foundation) erarbeitete Richtlinie zur adäquaten Hämodialysebehandlung. Diese als „DOQI“-Richtlinien bekannten Empfehlungen wurden erstmals 1997 veröffentlicht und 2000 als „K/DOQI“-Richtlinien (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) aktualisiert⁽³³⁾.

Die European Best Practice Guidelines für Hämodialyse (EBPG Teil 1) wurden 2002 eingeführt und repräsentieren die aktuellen Empfehlungen für die beste praktische Durchführung und Angemessenheit der Dialyse der Europäischen Nephrologie Gemeinschaft (ERA).

Die wichtigsten Empfehlungen zur Dialyседosis lauten:

- Die verabreichte Dialyседosis soll regelmäßig gemessen und überwacht werden – mindestens einmal pro Monat sollte diese standardisiert bestimmt werden.
- Die verabreichte Dialyседosis sollte als equilibriertes Kt/V (eKt/V) oder als Single-Pool Kt/V (spKt/V) angegeben werden.
- Die verabreichte Dialyседosis für eine dreimal pro Woche stattfindende Behandlung sollte minimal einen eKt/V Wert von $\geq 1,20$ (spKt/V $\sim 1,4$) erreichen.

Die EBPG-Richtlinien gelten europaweit und darüber hinaus als Referenz und werden – entweder unmittelbar – oder als Basis bei der Erstellung nationaler Richtlinien berücksichtigt.

Besonders in den USA hat sich eine hohe Dialyседosis „Kt/V“ zu einem der Hauptziele der einzelnen Hämodialysebehandlung entwickelt. So stieg dort im Zeitraum 1986 bis 1999 die durchschnittlich verabreichte Dialyседosis Kt/V von 0,9 kontinuierlich auf heute über 1,4 an.

Die Verschreibung einer adäquaten Dialyседosis Kt/V ist nicht nur die mathematisch standardisierte Festlegung eines überprüfbaren Therapiezieles, sondern aufgrund des oft beschriebenen direkten Zusammenhanges zwischen Dialyседosis und Patientensterblichkeit auch ein Qualitätskriterium der Dialysetherapie insgesamt^(1, 21 - 29). Die regelmäßige Bestimmung des verabreichten Kt/V's ist somit ein wichtiger Teil der medizinischen Qualitätssicherung. Bisher stand jedoch der mit umfangreichen Harnstoffbestimmungen einhergehende, hohe logistische und finanzielle Aufwand einer engmaschigen oder gar jeder Dialysebehandlung umfassenden Dosisbestimmung entgegen. Als automatisiertes und nicht auf Harnstoffbestimmungen beruhendes Verfahren, ermöglicht das Online Clearance Monitoring (OCM[®]) erstmals eine kosten- und aufwandneutrale Bestimmung der Dialyседosis während jeder Dialysebehandlung.

3. Online Clearance Monitoring – OCM®



OCM®-Bildschirm während einer HDF Behandlung mit der 5008

Das Online Clearance Monitoring (OCM®) ist ein von Fresenius Medical Care integriertes Verfahren zur automatisierten intradialytischen Messung der verabreichten Dialyседosis Kt/V, der effektiven *in-vivo* Harnstoffclearance und der Plasmanatriumkonzentration des Patienten. OCM® steht dem Anwender während Hämodialysebehandlungen sowie auch während Hämodiafiltrationsbehandlungen mit dem ONLINEplus-System im Prä- und Postdilutionsverfahren zur Verfügung.

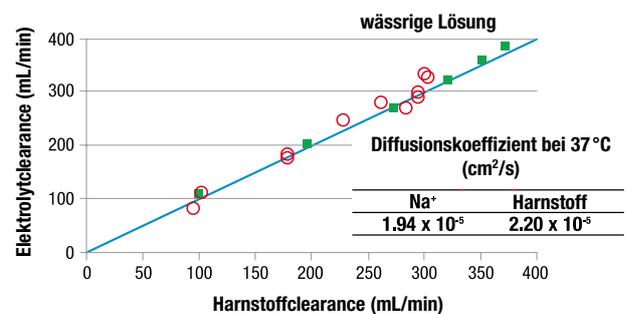
Die durch Online Clearance Monitoring ermittelte Dialyседosis entspricht einem Single-Pool Kt/V (spKt/V).

3.1. Funktionsweise des OCM®

Um dem Ziel einer möglichst kostenneutralen Messmethodik für die Clearance näher zu kommen, musste das Feld der sehr kostspieligen enzymatischen Messung von Harnstoff verlassen werden. Man besann sich eines Parameters, der in der Dialysierflüssigkeit ohnehin in grossen Mengen vorhanden ist und dessen Verhalten sich mit den im Dialysegerät befindlichen Sensoren messen lässt, dem Natrium-Ion. Natrium-Ionen stellen den grössten Anteil der frei beweglichen Elektrolyte in der Dialysierflüssigkeit und bestimmen durch ihre Konzentration folglich auch massgeblich deren Leitfähigkeit.

Obwohl sich das eher kleine, positiv geladene Natrium-Ion in Größe und elektrischer Ladung von dem ungeladenen und größeren Harnstoffmolekül unterscheidet, zeigen beide Teilchen *in-vitro* und *in-vivo* ein äquivalentes Diffusionsverhalten durch eine synthetische Dialysemembran, d.h. ihr spezifischer Diffusionskoeffizient ist bei 37 °C nahezu identisch (Na⁺: 1,94 x 10⁻⁵ cm²/s, Harnstoff: 2,20 x 10⁻⁵ cm²/s) ▶ 6⁽³⁴⁾.

Durch eine indirekte Ermittlung der Ionenkonzentration in der Dialysierflüssigkeit über die Messung der Leitfähigkeit vor und nach dem Dialysator wurde es technisch möglich, das Diffusionsverhalten der Natrium-Ionen über die Dialysemembran zu erfassen und daraus die sogenannte Dialysance (D) oder elektrolytische Clearance zu ermitteln. Aus der Dialysance des Natrium-Ions lässt sich dann auf Basis des zuvor Genannten die Diffusibilität (Permeabilität) des Harnstoffs durch die Membran und daraus die Harnstoff-Clearance ableiten⁽³⁵⁾.

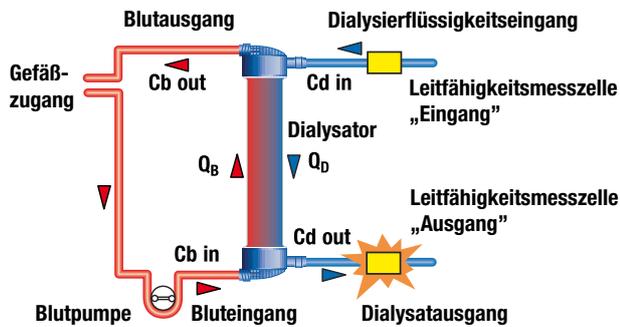


▶ 6: OCM® basiert auf der Äquivalenz von Elektrolyt- und Harnstoffclearance (modifiziert aus⁽³⁴⁾)

Zur präzisen Erfassung der Natrium-Dialysance befindet sich am Dialysateinlauf und -auslauf je eine Leitfähigkeitsmesszelle zur Bestimmung der Leitfähigkeit in der Dialysierflüssigkeit (vor dem Dialysator) und im Dialysat (nach dem Dialysator)⁽³⁶⁾.

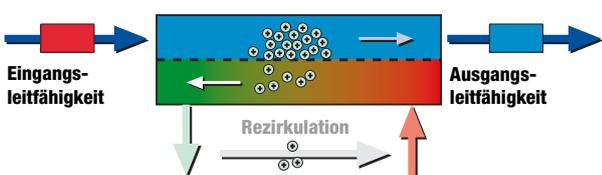
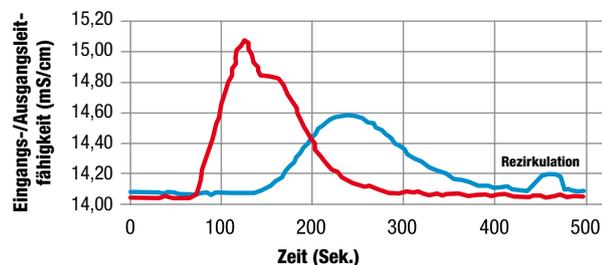
Um eine messbare Diffusion der Natrium-Ionen durch die Membran zu erzeugen, muss der ansonsten eher mäßige Diffusionsgradient für Natrium zwischen der

Blut- und Dialysierflüssigkeitsseite des Dialysators kurzzeitig erhöht werden.



► 7: Anordnung der beiden Leitfähigkeitsmesszellen für das Online Clearance Monitoring

Dies geschieht durch eine kurze, dynamische Anhebung oder Senkung der Natriumkonzentration in der Dialysierflüssigkeit durch das Dialysegerät, der eine verstärkte Diffusion von Natrium-Ionen in das Blut oder auch umgekehrt folgt ► 8. Werden durch den Leitfähigkeitspuls die gesetzten Leitfähigkeitsgrenzwerte nicht über- oder unterschritten, erfolgen die Leitfähigkeits-Pulse nach Möglichkeit alternierend nach oben und nach unten, um eine insgesamt neutrale Natriumbilanz zu sichern ^(37 - 44).



► 8: Das Online Clearance Monitoring arbeitet mit einem kurzzeitigen dynamischen Leitfähigkeitspuls

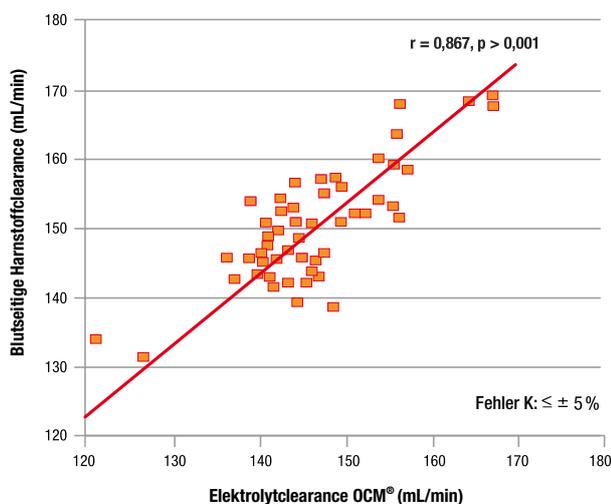
Eine kurze Leitfähigkeitserhöhung in der Dialysierflüssigkeit vor dem Dialysator wird aufgrund der Abwanderung (Diffusion) eines Teils der Natrium-Ionen durch die Dialysemembran in das Blut des Patienten auf dem Weg durch den Dialysator abnehmen. Das dynamische Eingangssignal der Leitfähigkeit (Puls) am Dialysatoreingang wird von der dortigen Leitfähigkeitsmesszelle kontinuierlich erfasst, das entsprechende Antwortsignal am Auslauf des Dialysators wird durch die dortige Leitfähigkeitsmesszelle aufgenommen. Das Flächenverhältnis der beiden aufgenommenen Leitfähigkeitsverläufe spiegelt dabei die Diffusion des hauptsächlich für die Leitfähigkeit verantwortlichen Natrium-Ions durch die Dialysemembran wider. Je weiter die Ausgangsleitfähigkeit unter der Eingangsleitfähigkeit liegt, desto mehr Natrium ist aufgrund des vorherrschenden Diffusionsgradienten von der Dialysierflüssigkeit auf die Blutseite gewechselt – oder mit anderen Worten – desto permeabler ist die Dialysemembran für Natrium ⁽⁴⁵⁾.

Da sich Harnstoff – wie oben postuliert – aufgrund ähnlicher Diffusionseigenschaften wie das Natrium-Ion verhält, ergibt sich – unter Berücksichtigung von Korrekturfaktoren – somit auch die Harnstoff-Clearance unabhängig davon, in welcher Konzentration Harnstoff im Blut tatsächlich vorliegt.

Den Nachweis, dass die sogenannte Dialysance zur Harnstoff-Clearance proportional ist, haben Steil et al. bereits 1993 erbracht ⁽³⁵⁾. Sie konnten zeigen, wie gut die gemessene Elektrolyt- oder ionische Clearance und die gemessene Harnstoff-Clearance miteinander korrelieren. Kuhlmann et al. erbrachten in ihrer Validierungsstudie den klinischen Nachweis, dass die Dialysance auch *in-vivo* oder Harnstoff-Clearance entspricht und mit einem sehr geringen Messfehler von nur $\pm 5\%$ durch das OCM[®] präzise bestimmt werden kann ► 9 ⁽³⁹⁾. Zum Vergleich: Der Messfehler bei einer Harnstoffbestimmung im Labor liegt bei $\pm 7\%$. Beide zuvor genannten Untersuchungen konnten zeigen, dass die Korrelation zwischen den Elektrolyt-

Clearancewerten und den konventionell ermittelten Clearancewerten für Harnstoff nahezu ideal ist. Der Grossteil der Messwerte liegt hinreichend genau auf der Identitätslinie und der Korrelationswert r ist nahe dem Idealwert von 1. Würden alle Werte der ionischen Clearance und der Labordaten-Clearance exakt übereinstimmen, so müssten alle Werte auf der Ideallinie liegen. Der grössere Teil der Werte (64 %) liegt in einer Fehlerbreite von nur $\pm 5\%$.

Im Laufe der Verbesserung der OCM[®]-Methode fanden Kuhlmann et al. in einer weiteren Messreihe 2001 sogar Genauigkeiten, die unterhalb der 5 %-Fehlermarke lagen ⁽⁴⁵⁾.



► 9: Korrelation der vom OCM[®] bestimmten Elektrolytclearance und der blutseitig gemessenen Harnstoffclearance

Die Präzision der Leitfähigkeitsmessung beruht u. a. auch auf der Stabilität des Plasmanatriumwertes während der Messung. Je weniger sich die Plasmanatriumkonzentration des Patienten während des Messzyklus ändert, desto genauer ist das Ergebnis. Aus diesem Grunde wird bei der OCM[®]-Messung das Zeitintervall der Leitfähigkeitsvariation möglichst kurz gehalten.

Durch eine vergleichbar kurze, jedoch ausreichend lange Messung der Dialysatleitfähigkeit am Dialysatorausgang lassen sich neben der Natriumdialysance des Dialysators auch die besonders interessanten negativen Auswirkungen der Gesamtzirkulation (Fistelzirkulation + kardiopulmonale Rezirkulation) erfassen

► 8. Durch rezirkulierendes Blut werden auch nach Abklingen des Leitfähigkeitspulses im Dialysat noch rezirkulierende Natrium-Ionen zum Dialysator gefördert, die je nach Konzentration im Blut auch wieder in das Dialysat zurück diffundieren. Dies führt in Summe zu einem ungünstigeren Flächenverhältnis der Leitfähigkeitskurven in der Dialysierflüssigkeit und im Dialysat und somit zu einer um den Betrag der Rezirkulation verminderten Clearance. Obwohl die Rezirkulation vom OCM[®] nicht als Zahlenwert angegeben werden kann, so ist sie doch in der gemessenen effektiven *in-vivo* Clearance enthalten.

Das OCM[®] ermittelt die Clearance während der Behandlung „online“, d. h. ohne Zeitverzug und in definierten Messintervallen. Die Anzahl der Messzyklen während der Behandlung kann in bestimmten Grenzen vorgewählt werden (siehe auch Gebrauchsanweisung zum OCM[®]). Darüber hinaus erkennt das OCM[®] innerhalb einer Minute Veränderungen von Einstellungen des Blut- oder Dialysatflusses und integriert die daraus resultierenden neuen Clearance-Werte sofort. Damit kann der Einfluss der geänderten Behandlungsparameter auf die aktuelle Clearance während der laufenden Behandlung kontinuierlich bestimmt werden.

Neben der Harnstoffclearance K wird als zweites Messergebnis die jeweils aktuelle, effektive Behandlungszeit t aus den Fresenius Medical Care Dialysemaschinen 4008 H/S und 5008 übernommen und in die Berechnung der Dialysedosis einbezogen. Die effektive Behandlungszeit t ist dabei definiert als die Zeit, in der zwischen dem Blut des Patienten und der Dialysierflüssigkeit tatsächlich physikalische Dialysevorgänge stattfinden. Sie enthält also keine technisch

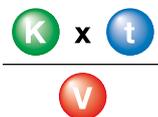
oder therapeutisch bedingten Unterbrechungszeiten der Maschine, keine Vor- und Nachbereitungszeit, sondern nur die „wahre“ Dialysezeit (Diffusionszeit).

Aus den beiden gemessenen Parametern – Harnstoffclearance und effektive Behandlungszeit – berechnet das OCM® das kumulierte, von Harnstoff befreite Plasmavolumen $K \times t$ (in Litern), entsprechend der Teilmenge des Blutflusses, die über die Dialysezeit vollständig von Harnstoff gereinigt wurde: $K \times t = x$ (Liter).

Damit aus dem gemessenen $K \times t$ durch Division durch das Harnstoffverteilungsvolumen V schließlich der Kt/V Wert berechnet werden kann, muss vom Anwender eine Angabe zum Harnstoffverteilungsvolumen V des Dialysepatienten gemacht werden.

Effektive Clearance:
präzise Messung
durch OCM® (± 6%)

Effektive Behandlungszeit:
exakte Messung durch die
Dialysegeräte 4008 und 5008



Normalerweise unbekannt

- V-Bestimmung mittels anthropometrischer Daten (z.B. Watson, Hume-Weyers...), größere individuelle Abweichungen erlauben eine Abschätzung von Kt/V
- V-Bestimmung durch Harnstoff-Kinetik Modelling (DCTool), führt zu einer genauen Kt/V -Messung (±0,1 Kt/V)
- V-Bestimmung mittels anderer Methoden, z.B. mit der Bioimpedanz-Spektroskopie mit dem BCM – Body Composition Monitor von Fresenius Medical Care

► 10: Zur Kt/V -Bestimmung wird K vom OCM® gemessen, die Dialysegeräte 4008 und 5008 erfassen exakt die effektive Behandlungszeit t , die Angabe des Harnstoffverteilungsvolumens V erfolgt durch den Anwender.

Die einfachste Möglichkeit zur Abschätzung des Harnstoffverteilungsvolumens V bieten die im OCM® integrierten anthropometrischen Formeln von Watson⁽⁴⁸⁾, Hume-Weyers⁽⁴⁹⁾ und Mellits-Cheek⁽⁷⁰⁾, letztere wurde speziell für Kinder unter 16 Jahre adaptiert (nur Therapiesystem 5008). So berechnet z.B. die Watson-Formel das V des Patienten aus der Angabe des Körpergewichts, Körpergröße, Alters und des Geschlechts ► 11.

Männlich

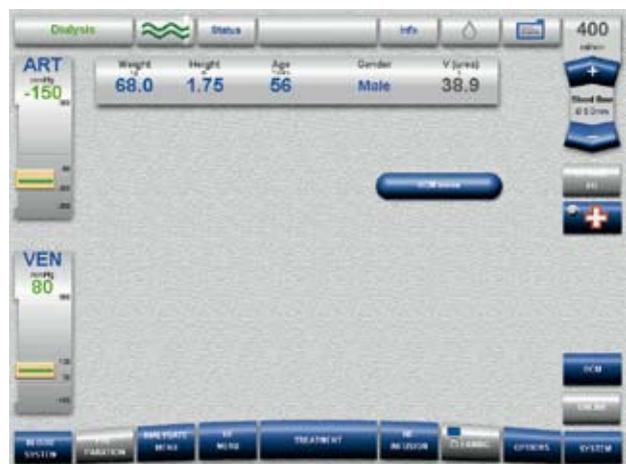
$$V_{\text{Harnstoff}} = 2,447 - 0,09516 \times \text{Alter} + 0,1074 \times \text{Größe} + 0,3362 \times \text{Gewicht}$$

Weiblich

$$V_{\text{Harnstoff}} = -2,097 + 0,1069 \times \text{Größe} + 0,2466 \times \text{Gewicht}$$

Für die Berechnung mit der Hume-Weyers-Formel⁽⁴⁹⁾ wird eine Angabe zum Gewicht, der Körpergröße und des Geschlechts benötigt, das Alter bleibt unberücksichtigt. Für Informationen zu der Mellits-Cheek Formel siehe auch Abschnitt FAQ.

Das V eines Patienten kann allerdings nicht nur berechnet, sondern auch präzise gemessen werden. In der klinischen Routine werden hierzu die Bioimpedanztechnik oder das in Kapitel 1 beschriebene Harnstoff-Kinetik Modelling eingesetzt. Ein solchermaßen gemessener Wert kann dann direkt in die OCM® Eingabemaske eingegeben werden, die zur Anwendung einer anthropometrischen Formel notwendigen Eingaben (Alter, Geschlecht, etc.) sind dann nicht mehr erforderlich.



► 11: Die Möglichkeit zur Berechnung des Harnstoffverteilungsvolumens mit der anthropometrischen Watson-Formel ist in das OCM® integriert

Mit den anthropometrischen Formeln lässt sich das V auf einfache Weise schnell abschätzen, allerdings liefern die Formeln nur einen Populationsmittelwert, der individuelle Abweichungen, wie sie z.B. bei überdurchschnittlich hohem Fett- oder Muskelanteil an der Gesamtkörpermasse auftreten, nicht berücksichtigt. Im Einzelfall können deshalb deutliche Abweichungen zwischen einem nach Watson berechneten V und einem gemessenen V auftreten.

So zeigten Kloppenburg et al. in einer vergleichenden Studie, dass die Berechnung des Harnstoffverteilungsvolumens V mittels der anthropometrischen Watson-Formel das exakt gemessene V des gleichen Patienten regelmäßig um 26 % überstieg⁽⁵⁰⁾. Hätte man also statt eines gemessenen nur das nach Watson ermittelte V zur Kt/V Berechnung herangezogen, wäre der erreichte Kt/V Wert regelmäßig unterschätzt worden.

Um mit dem OCM[®] ein exaktes spKt/V zu ermitteln, ist die Angabe eines gemessenen Harnstoffverteilungsvolumens dem anthropometrisch ermittelten V stets vorzuziehen.



► 12: DCTool ist eine Software zum Harnstoff-Kinetik Modelling und dient der präzisen Ermittlung des Harnstoffverteilungsvolumen

Mit der Software „Dose Calculation Tool“ (DCTool) bietet Fresenius Medical Care dem OCM[®]-Anwender ein einfaches und präzises Instrument, das unter Einbeziehung von Behandlungs- und Labordaten das

Konventionelles Verfahren zur Dosisbestimmung heute	Aspekte	mit OCM [®] Verfahren
Blutproben (teuer)	Kt/V ≥ 1,2 ... 1,8	Dialysat; K,t (keine zusätzlichen Behandlungskosten)
monatlich/quartalsweise	Frequenz	jede Behandlung
retrospektiv	Kontrolle	kontinuierlich, online
Laboraufwand, Personal, Verbrauchsmaterialien	Aufwendungen	keine
6 – 8%	Messfehler K	< 6%
aufwendig	Bedienung	Automatisch
für die „Routine“ nicht praktikabel	Qualitätssicherung	Standard

► 13: OCM[®] bietet viele Vorteile im Vergleich zur konventionellen Kt/V-Bestimmung

patientenspezifische Harnstoffverteilungsvolumen V präzise ermittelt. Das *DCTool* ist eine Software zur kinetischen Harnstoff-Modellierung (Urea Kinetic Modelling, UKM) nach dem sogenannten 2-Punkt-Harnstoff-Kinetik Modell. Dabei wird das wöchentliche Harnstoffprofil eines Hämodialysepatienten basierend auf zwei Blutproben (prä- und postdialytisch) und dem sogenannten Single-Pool Variable Volume Modell (Depner) modelliert. Daraus werden die für die Dialyседosis und den Ernährungsstatus des Patienten wichtigen Daten wie Harnstoffverteilungsvolumen, Kt/V und Proteinumsatz (PCR) abgeleitet. Das *DCTool* unterscheidet sich in sofern von etablierten Harnstoffkinetik-Programmen, das anstelle einer theoretisch aus Blut- und Dialysatfluss berechneten Clearance die vom *OCM*[®] gemessene effektive *in-vivo* Clearance – gemittelt über die gesamte Behandlung – für die Modellierung verwendet wird.

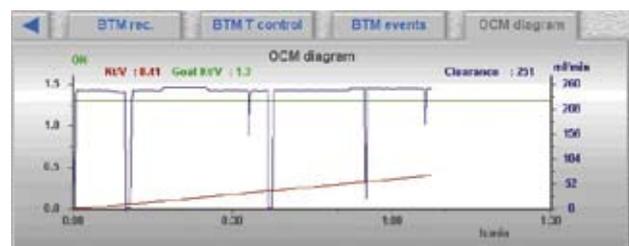
Zur praktischen Bestimmung des Harnstoffverteilungsvolumens eines Patienten mit dem *DCTool*, werden zunächst die Patientengrunddaten sowie Angaben zum Behandlungsregime in das Programm eingegeben. Schließlich wird eine Dialysebehandlung definiert und deren wesentliche Behandlungs- und *OCM*[®]-Daten sowie die vor und nach dieser Behandlung gemessenen Harnstoffwerte in das *DCTool* eingegeben. Anhand dieser Daten kann das *DCTool* eine Harnstoffkinetikanalyse durchführen, die ein präzises Harnstoffverteilungsvolumen V ermittelt. Dieser gemessene V -Wert wird künftig direkt in die *OCM*[®] Eingabemaske eingegeben und erlaubt auch für einen längeren Zeitraum von 6 – 12 Wochen mit dem *OCM*[®] bei jeder Routinedialyse ein exaktes $spKt/V$ mit einem Fehler $< 0,1$ zu ermitteln.

In klinischen Studien mit jeweils 40 Behandlungen bzw. 151 Behandlungen wurde übereinstimmend gezeigt, dass die vom *DCTool* verwendete Methode den besten Wert für das Harnstoffverteilungsvolumen eines Patienten liefert^(51,52,66) und die Ergebnisse

sehr gut mit dem Gesamtkörperwasser gemessen mit dem Bioimpedanz-Spektroskopie-Verfahren übereinstimmen.

Der Gebrauch von *OCM*[®] in Kombination mit der Ermittlung eines Harnstoffverteilungsvolumens mittels *DCTool* oder der Bioimpedanz-Spektroskopie (siehe nächstes Kapitel) ermöglichen eine genaue und routinemäßige Bestimmung des exakten Wertes für $spKt/V$ für jede Dialysebehandlung.

Die Parameter, welche für die Darstellung während der Behandlung relevant sind, einschließlich der *OCM*[®] Messergebnisse, werden klar und übersichtlich in einem farbigen Diagramm auf dem Bildschirm der Dialysegeräte 4008 und 5008 dargestellt. Die Clearance K wird während des Behandlungsverlaufs als eine blaue Linie in der *OCM*[®] Grafik angezeigt. Desweiteren werden die absoluten Werte für K , Kt/V oder Kt und das Ziel- Kt/V numerisch angegeben. Hierzu werden ebenfalls das kumlierte Kt/V (rote Linie) oder Kt (schwarze Linie) in Abhängigkeit zum eingestellten Ziel Kt/V (grüne Linie) visualisiert ▶ 14.



▶ 14: Die *OCM*[®] Anzeige: Die blaue Linie zeigt die Harnstoff-Clearance, das kumlierte Kt/V wird als rote Linie angezeigt, das Ziel Kt/V wird als eine grüne Linie visualisiert.

3.2 BCM – Body Composition Monitor

Der BCM – Body Composition Monitor ermöglicht eine schnelle, einfache und genaue Messung des individuellen Flüssigkeitsstatus und der Körperzusammensetzung von Dialysepatienten. Das Gerät unterstützt den Arzt bei der Bestimmung der folgenden klinisch relevanten Parameter

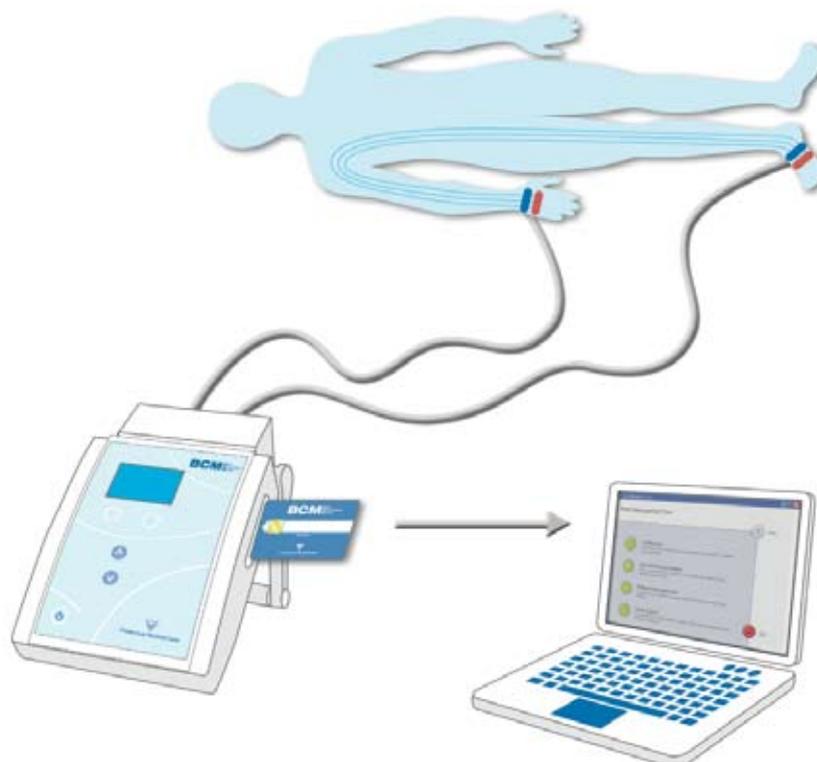
- Quantifizierung der Flüssigkeitsverteilung
- Präzise und validierte Bestimmung des Harnstoffverteilungsvolumens „V“ für die Verschreibung der Dialyседosis K^*t/V mittels OCM® (72)
- Status der Überwässerung
- Bestimmung der Körperzusammensetzung und des Ernährungsstatus
- Muskelgewebe (Lean Tissue Mass)
- Fettgewebemasse

Der BCM – Body Composition Monitor unterstützt darüber hinaus den möglichen Zusammenhang zwi-

sehen Blutdruck und Flüssigkeitsstatus des Patienten zu ermitteln und kann somit bei der Verschreibung von Ultrafiltrationsrate und Antihypertensiva unterstützend herangezogen werden. Die Messungen erfolgen nicht-invasiv, sind einfach durchzuführen, und die Messergebnisse liegen nach nur zwei Minuten vor.

Im BCM – Body Composition Monitor wird die neueste Bioimpedanztechnologie (Messung bei 50 verschiedenen Frequenzen über ein Spektrum von 5 bis 1.000 kHz) verwendet. Das Gerät verwendet ein einzigartiges und patentiertes Body Composition- und Volumen-Modell, welches speziell für die Dialyse entwickelt worden ist.

Der BCM – Body Composition Monitor ermöglicht in Kombination mit dem OCM® eine schnelle, präzise und validierte Bestimmung der Dialyседosis K^*t/V .



► BCM: Einfache und schnelle Messung (z. B. des Harnstoffverteilungsvolumens „V“) durch den BCM – Body Composition Monitor

3.3 OCM® bei ONLINEplus Hämodiafiltrationsbehandlungen

Die Hämodiafiltrationsbehandlung (HDF) gilt als das effektivste Dialyseverfahren, verbindet es doch die Vorteile von diffusiver und konvektiver Elimination urämischer Toxine mit daraus resultierenden zahlreichen positiven Effekten zur Reduzierung von kardiovaskulären Risikofaktoren. Die HDF ist der HD insbesondere bei der Entfernung der Toxine im mittleren Molekulargewichtsbereich (1.000 bis 15.000 Dalton) weit überlegen. In einigen europäischen Ländern werden bis zu 30 – 40 % der Dialysepatienten mit ONLINE HDF behandelt, wobei der Durchschnitt bei ca. 10 % liegt⁽⁶¹⁾.

In mehreren Studien konnten die klinischen Vorteile der ONLINE HDF gezeigt werden, wie eine im Vergleich zur HD höhere Dialysedosis, ein verringertes Risiko der Ausbildung einer β_2 -Mikroglobulin assoziierten Amyloidose^(62,63), eine positive Auswirkung auf die Behandlung der Anämie⁽⁶⁴⁾ sowie eine verbesserte intradialytische kardiovaskuläre Stabilität⁽⁶⁵⁾. Die Ergebnisse von zwei kürzlich vorgestellten Studien haben gezeigt, dass Patienten, welche mit ONLINE HDF behandelt worden sind, eine um 35 % signifikant reduzierte Sterblichkeitsrate aufweisen im Vergleich zu Patienten, welche mit Standard Dialyseverfahren behandelt worden sind.

Die Genauigkeit von OCM® in Verbindung mit ONLINE HDF wurde *in-vitro* validiert und klinisch von Canaud et al. (Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France; Publikation in KI anstehend⁽⁷¹⁾) überprüft. In dieser Untersuchung wurde eine Genauigkeit von 6 % für die Clearance Messung in Verbindung mit ONLINEplus HDF ermittelt.

Mit der Einführung des Online Clearance Monitorings unter ONLINEplus HDF-Bedingungen ist erstmals eine einfache und präzise Ermittlung der Dialysedosis während eines konvektiven Dialyseverfahrens möglich geworden.

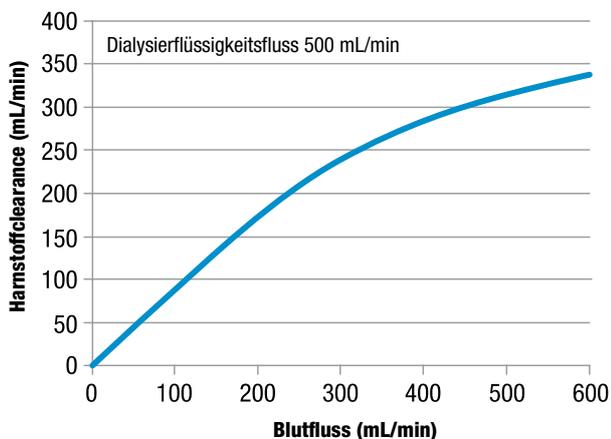
4. Optimierung der Dialyseeffektivität

Die Effektivität der einzelnen Hämodialysebehandlung hängt von den folgenden vier Parametern ab:

- Höhe des effektiven extrakorporalen Blutflusses
- Reale Länge der Behandlungszeit
- Effektive Harnstoffclearance des Dialysators
- Dialysatflussrate

Eine sinnvolle Abstimmung dieser Parameter trägt maßgeblich zum Erreichen einer adäquaten Dialyse bei und erlaubt dabei einen wirtschaftlichen Umgang mit den eingesetzten Ressourcen.

4.1. Blutfluss



▶ 15: Harnstoffclearance eines Fresenius Medical Care FX-class® Dialysators bei verschiedenen Blutflüssen

Die bei einer Dialyse erreichte Harnstoffclearance wird wesentlich von der effektiven Blutflussrate bestimmt. Die Erhöhung der effektiven Blutflussrate ist deshalb ein sehr geeignetes Mittel zur Steigerung der Dialyseeffizienz⁽⁶³⁾. Abb. 15 zeigt, dass im Blutflussbereich von 0 – 600 mL/min die Harnstoffclearance proportional mit dem Blutfluss ansteigt. Unter den dort gegebenen Bedingungen – z.B. bei Verwendung eines Fresenius Medical Care FX 60-Dia-

lysatoren – führt eine Erhöhung der Blutflussrate von 200 mL/min auf 400 mL/min zu einer Erhöhung der Harnstoffclearance um 65 %, eine Erhöhung der Blutflussrate von 150 mL/min auf 300 mL/min bewirkt sogar einer Verbesserung um 82 %. Aber bereits eine moderate Erhöhung der Blutflussrate um 50 mL/min – von 250 mL/min auf 300 mL/min – führt unter üblichen Dialysebedingungen zu einer Steigerung der Harnstoffclearance um ca. 15 %.

Bei der Festlegung und besonders bei einer Erhöhung des Blutflusses muss jedoch der individuelle Gefäßzugang jedes Patienten berücksichtigt werden. Der Blutfluss im Gefäßzugang (der durchschnittliche Fistelfluss liegt bei ca. 500 – 700 mL/min) sollte die extrakorporale Blutflussrate im Dialysator stets deutlich übersteigen, da ansonsten eine effizienzermindernde Rezirkulation eintreten kann. Zur **Rezirkulation** kommt es, wenn ein Teil des gerade im Dialysator gereinigten Blutes entgegen der natürlichen Flussrichtung in der Fistel aus der venösen Nadel heraus direkt wieder in die arterielle Nadel strömt und sich dort mit ungereinigtem Blut mischt. Rezirkulierendes Blut wird also vor der erneuten Passage durch den Dialysator nicht wieder mit Toxinen beladen. Infolgedessen werden weniger Toxine pro Zeiteinheit entfernt und die Dialyseeffektivität sinkt ab. Es stehen jedoch verschiedene Techniken wie der zu den 4008 und 5008 Hämodialysegeräten optional erhältliche Bluttemperaturmonitor – BTM – zur Verfügung, mit Hilfe dessen die Rezirkulation bei einem vorgegebenen Blutfluss auf einfache Weise automatisch gemessen werden kann.

Der Wert des an konventionellen Dialysemaschinen eingestellten Blutflusses übersteigt den im Dialysator effektiv vorhandenen Blutfluss nahezu regelmäßig um ca. 10 %. Dabei gilt, je mehr der arterielle Ansaugdruck in den negativen Druckbereich abfällt, desto größer ist die Differenz zwischen eingestelltem und effektivem Blutfluss. Das Therapiesystem 5008 kom-



pensiert diese Differenz zwischen eingestellten und effektiven Blutflusswert. Somit entspricht bei der 5008 immer die eingestellte der effektiven Blutflussrate.

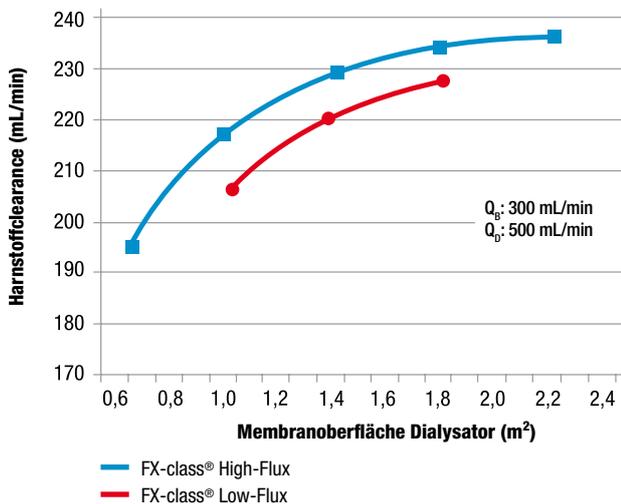
4.2 Behandlungszeit

Eine ausreichend dimensionierte effektive Dialysezeit ist eine wichtige Größe bei der Verabreichung einer adäquaten Dialyse, da die Behandlungszeit t direkt in die Kt/V Formel eingeht. Dabei sollte primär eine ausreichend lange Behandlungszeit verschrieben werden, die auch nachfolgend durch eine Vermeidung von Alarmen oder anderen Stillstandszeiten möglichst als effektive Dialysezeit realisiert werden kann.

Der häufig aufgrund von ungewollten Unterbrechungen der Dialysebehandlung auftretenden Diskrepanz zwischen verschriebener und effektiv erreichter Behandlungszeit tragen beispielsweise die DOQI Richtlinien Rechnung, indem zum Erreichen eines Kt/V von 1,2 vorab eine etwas höhere Dosis von 1,3 verschrieben wird⁽³³⁾. J. Leon et al. untersuchten in einer 2001 veröffentlichten Studie die Dialyseverschreibung für 721 US Patienten⁽⁵⁴⁾. Dabei stellten sie fest, dass bei 15% der untersuchten Patienten eine zu niedrige Dialyседosis verschrieben wurde, um die in den DOQI-Richtlinien geforderte Mindestdosis von Kt/V 1,2 erreichen zu können. Ferner kamen sie zum Schluss, dass für diese Gruppe bereits eine individuelle Behandlungszeitverlängerung von bis zu 30 Minuten in 75% aller Fälle eine unzureichende in eine ausreichende Dialyседosis verwandelt hätte.

Dieses Resultat zeigt, dass in vielen Fällen bereits eine moderate Ausweitung der Behandlungszeit maßgeblich zum Erreichen einer adäquaten Dialyседosis beitragen kann. Eine individuelle Verlängerung einer Behandlungszeit sollte also trotz der ggf. vorhandenen Schwierigkeit diese in den Schichtenplan einzupassen sowie einer patientenseitig vorgebrachten Ablehnung ernsthaft in Betracht gezogen werden.

4.3 Dialysator (Membranoberfläche, Membranpermeabilität)



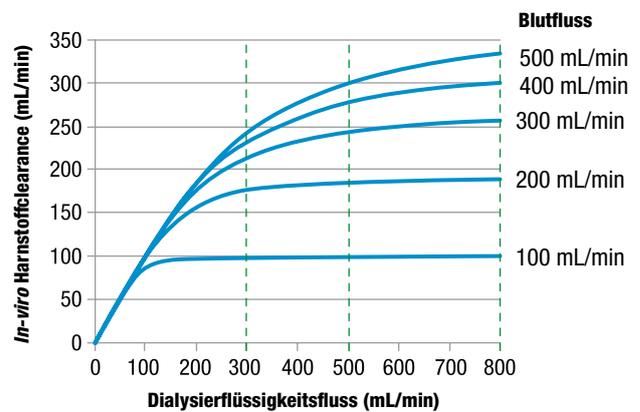
▶ 16: Harnstoffclearance von FX-class® Low- und High-Flux Dialysatoren in Abhängigkeit von der Membranoberfläche

Die Dialyseeffektivität hängt maßgeblich vom eingesetzten Dialysator ab. Zu ihrer Optimierung ist der Einsatz eines Dialysators mit einer möglichst hohen Harnstoffclearance sinnvoll. Harnstoff gilt als einer der wichtigsten Marker in der Dialyse – stellvertretend für andere niedermolekulare Substanzen.

Die Harnstoffclearance wird dabei nicht nur von der Größe der aktiven Membranoberfläche, sondern auch von der Permeabilität (High- oder Low-Flux) der Membran sowie der gesamten Dialysatorkonstruktion beeinflusst. Abb. 16 zeigt die Zunahme der Harnstoffclearance unter den gegebenen Bedingungen (Blutfluss 300 mL/min, Dialysatfluss 500 mL/min) bei Zunahme der effektiven Membranoberfläche. Ebenso wird das Behandlungsergebnis verbessert, wenn Low-Flux Dialysatoren durch High-Flux Dialysatoren ersetzt werden. Um die volle Kapazität eines vorgegebenen Dialysators auszunutzen, ist es wichtig die richtige Kombination zwischen effektiver Oberfläche und erreichbarem Blutfluss (siehe Gebrauchsanweisung: Empfohlene Blutflussraten) auszuwählen.

4.4 Dialysatfluss

Der Diffusionsprozess wird bei einer Hämodialyse maßgeblich vom Konzentrationsgefälle zwischen Blut- und Dialysatseite beeinflusst. Je mehr frisches, toxin-freies Dialysat durch den Dialysator strömt, desto mehr Toxine können per Diffusion entfernt werden ⁽⁶⁵⁾.



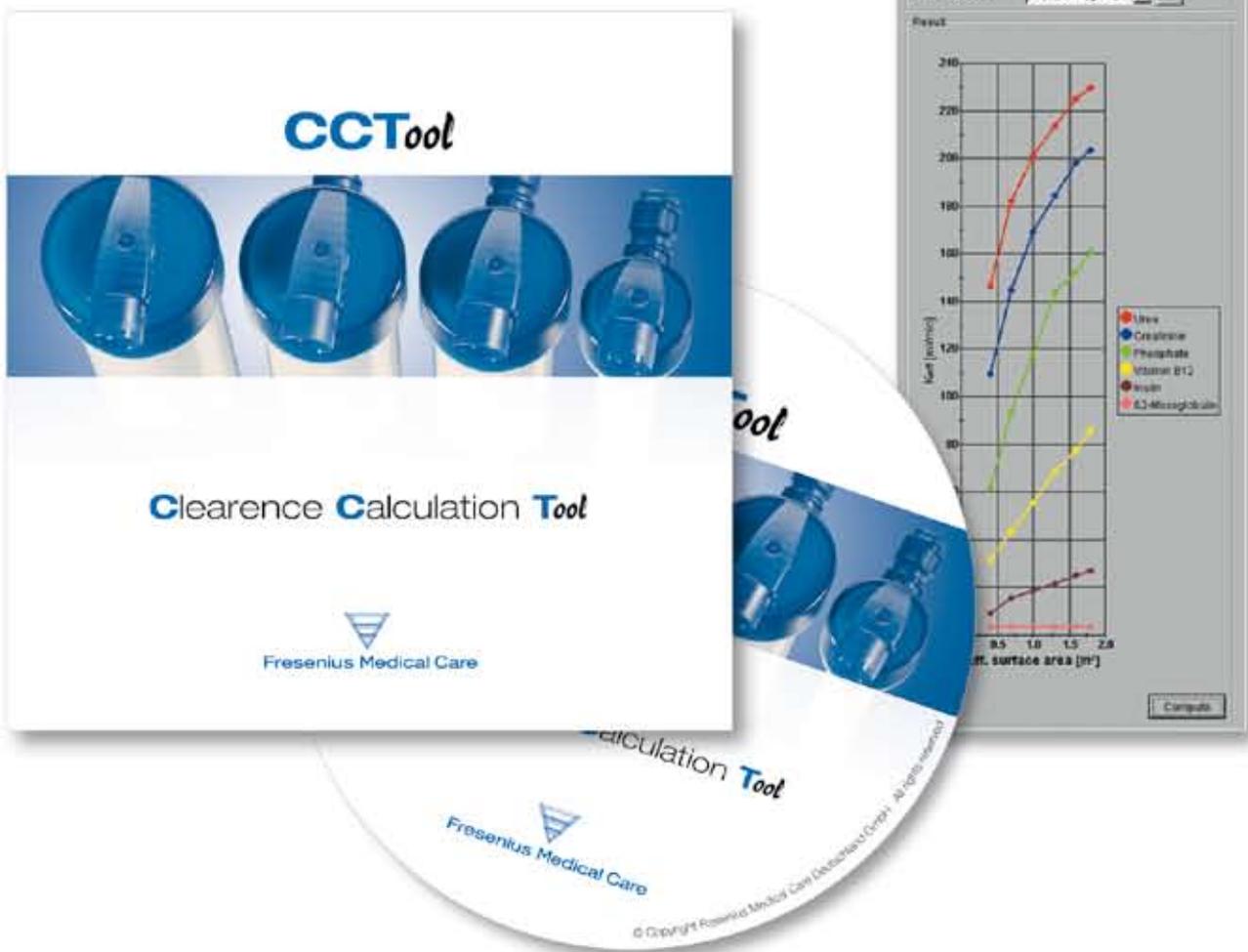
▶ 17: Harnstoffclearance am Beispiel der FX-class Dialysatoren bei unterschiedlichen Blut- und Dialysatflussraten. Je höher der Blutfluss, desto ausgeprägter ist die durch eine Dialysatflusserhöhung bewirkte Steigerung der Harnstoffclearance

In vielen Dialysezentren wird standarmäßig eine Dialysatflussrate von 500 mL/min eingestellt, obwohl die optimale Clearance schon bei niedrigeren Dialysatflussraten erzielt werden kann. Wie in der Abb. 17 sichtbar wird, ist bereits bei identischen Blutfluss- und Dialysatflussraten (AutoFlow Faktor: 1,0) ca. 90 % der maximal möglichen Clearance erreichbar. Deshalb sind hohe Dialysatflussraten, gerade auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten, nicht zwangsläufig die beste Wahl zur Erhöhung der Clearancewerte.

Das Therapiesystem 5008 bietet die AutoFlow Funktion, welche automatisch die Dialysatflussrate anpasst um das bestmögliche Verhältnis zwischen Blutfluss- und Dialysatflussrate zu ermöglichen. Jegliche potenzielle Effekte von kleinmolekularer (z.B. Harnstoff) Clearance kann jederzeit mit dem OCM® dargestellt und beobachtet werden. Diese Funktion bietet zudem jederzeit die Möglichkeit der Therapieoptimierung,

z.B. kann der Einfluss einer gesteigerter Blutflussrate oder die Auswahl der ONLINE HDF Therapie mit dem OCM® Verfahren angezeigt werden.

Als Hilfsmittel dazu hat Fresenius Medical Care die Software: Clearance Calculation Tool – CCT entwickelt. Dieses Softwareprogramm ermöglicht den Vergleich unterschiedlicher Fresenius Medical Care Dialysatoren unter diversen selbst definierten Behandlungsmodalitäten.



► 18: Das CCT Clearance Calculation Tool ist eine Software zur Planung von Hämodialysebehandlungen. CCT erlaubt eine Clearanceberechnung für jeden Dialysatortyp von Fresenius Medical Care im gesamten Bereich üblicher Behandlungsbedingungen

5. Messung des Plasmanatriums mit dem OCM®

Das OCM® misst neben der erreichten Dialyседosis auch den Plasmanatriumwert des Patienten. Diese Information ist ein wichtiges Hilfsmittel zur therapeutisch sinnvollen Anpassung der Natriumkonzentration der Dialysierflüssigkeit an den individuellen Plasmanatriumspiegel des Patienten.

In einem klinisch stabilen Hämodialysepatienten liegt ein physiologisches Gleichgewicht zwischen der über die Nahrung aufgenommenen und der durch die Hämodialyse entfernten Kochsalzmenge vor.

Zur dialytischen Entfernung von NaCl stehen zwei Mechanismen zur Verfügung – die Ultrafiltration und die Diffusion.

Das zur Entwässerung des Patienten entzogene Ultrafiltrat ist in seiner Zusammensetzung dem Plasmawasser sehr ähnlich, die NaCl-Konzentration im Ultrafiltrat liegt individuell schwankend bei ca. 135 – 140 mmol/L. Die per Ultrafiltration entzogene NaCl-Menge hängt direkt vom entzogenen UF-Volumen ab; je höher das entzogene UF-Volumen, desto mehr Kochsalz wird dem Patienten entzogen.

Effektiver als die Ultrafiltration vermag jedoch die Diffusion zur NaCl-Entfernung beizutragen, allerdings bedarf es dazu eines wirksamen Konzentrationsgradienten zwischen Blut- und Dialysatseite.

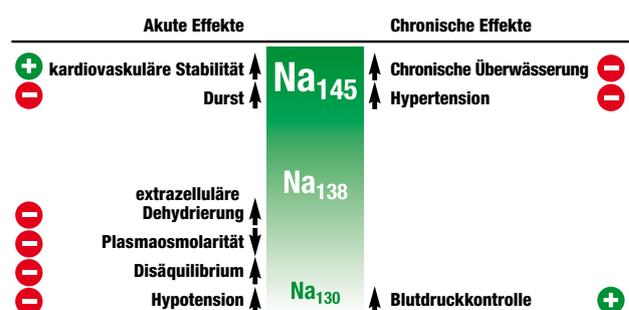
Ist die Konzentration des frei diffundierbaren NaCl im Plasmawasser des Patienten höher als in der Dialysierflüssigkeit, kommt es zu einem diffusiven NaCl-Strom vom Blut in die Dialysierflüssigkeit, dem Patienten wird dabei Kochsalz entzogen. Allerdings kann auch der gegenteilige Fall auftreten. Ist die NaCl-Konzentration in der Dialysierflüssigkeit höher als im Plasmawasser, strömt Kochsalz vom Dialysat ins Blut, es kommt zu einem dialysebedingten Kochsalzeintrag ins Blut.

Die Na-Konzentration in der Dialysierflüssigkeit ist somit ausschlaggebend, ob die Natriumbilanz einer Hämodialysebehandlung positiv oder negativ ist.

In verschiedenen Studien wurde der günstige Einfluss einer restriktiven Natriumzufuhr auf die langfristige Blutdruckkontrolle von Dialysepatienten belegt, dabei kann ein vom Patienten toleriertes, niedriges Dialysatnatrium die diätetische Beschränkung der Natriumzufuhr sinnvoll unterstützen⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Krautzig et al. zeigten, dass unter niedriger Natriumzufuhr der Einsatz blutdrucksenkender Medikamente teilweise oder gar vollständig verzichtet werden konnte⁽⁶⁰⁾.

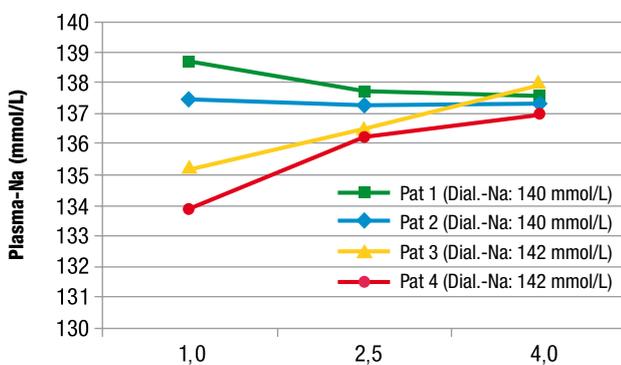
Wird das Dialysatnatrium allerdings unphysiologisch niedrig eingestellt, führt dies häufig zu Unverträglichkeitsreaktionen wie Blutdruckabfällen, Müdigkeit und Krämpfen.

Der gegenteilige Fall – die Anwendung eines unphysiologisch hohen Dialysatnatriums kann zwar die Blutdruckstabilität während der Dialyse erhöhen, führt aber zu einem stärkeren Durstgefühl und nachfolgend zu einer erhöhten Flüssigkeitsaufnahme der Patienten. Dieses mündet schließlich in einer stärkeren Überwässerung und langfristigen Blutdruckerhöhung des Patienten. Abb. 19 fasst die Vor- und Nachteile eines hohen bzw. niedrigen Dialysatnatriums graphisch zusammen.



► 19: Akute und chronische Effekte verschiedener Na-Konzentrationen in der Dialysierflüssigkeit

Die individualisierte Festlegung des Dialysatnatriums stellt stets einen Kompromiss zwischen einer langfristig vorteilhaften Blutdruckkontrolle durch ein niedriges Dialysatnatrium und dem kurzfristigen Vorteil einer besseren Kreislaufstabilität während der Behandlung durch ein hohes Dialysatnatrium dar. Entsprechend wird der Nephrologe bei der Festlegung des Dialysatnatriums neben dem prädialytischen Plasmanatriumwert des Patienten das gesamte Krankheitsbild und die Kreislaufstabilität des Patienten berücksichtigen.



► 20: Mit OCM® bestimmtes Plasmanatriumprofil von 4 HD-Patienten

Aus Abb. 20 wird ersichtlich, wie unterschiedlich der Plasmanatriumspiegel einzelner Patienten durch die Hämodialysebehandlung beeinflusst wird (gezeigt ist jeweils der Mittelwert aus 10 Behandlungen).

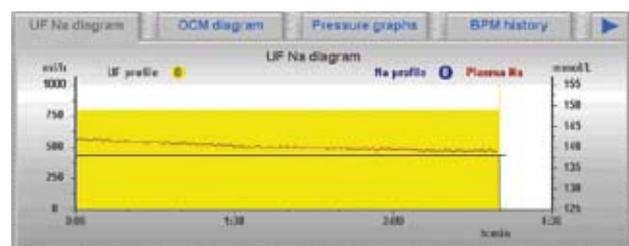
Während das Plasmanatrium bei den Patienten 1 und 2 (beide wurden mit einem Dialysatnatrium von 140 mmol/L dialysiert) – tendenziell gleich bleibt, stieg der Plasmanatriumwert der Patienten 3 + 4 (hier wurde ein Dialysat-Sollnatrium von 142 mmol/L eingesetzt) während der Dialyse um 2,5 – 3 mmol/L an.

Wie erfolgt die Messung des Plasmanatriums durch das OCM®?

OCM® bestimmt die Natriumkonzentration am Dialysateinlauf und -auslauf über die Leitfähigkeitsmessung.

Die Differenz aus beiden Werten ergibt zusammen mit dem Dialysatfluss den Natriumfluss in oder aus dem Patienten. Über die vom OCM® gemessene Clearance kann daraus die Plasmanatriumkonzentration berechnet werden. Das OCM® leitet so aus jeder einzelnen Clearancemessung einen Plasmanatriumwert ab. Die Messung wird anschließend durch Korrekturfaktoren so aufgearbeitet, dass der angezeigte Plasmanatriumwert einem flammenphotometrisch bestimmten Plasmanatriumwert entspricht.

Absolute Abweichungen des vom Dialysegerät nicht-invasiv bestimmten Plasmanatriumwertes von ggf. durchgeführten Laborvergleichsmessungen sind durch die jeweiligen Abweichungen der eingesetzten Mess- und Kalibriergeräte erklärbar. Von klinischer Relevanz ist aber vielmehr die relative Veränderung der Plasmanatriumkonzentration – mit all ihren Konsequenzen – während der Dialyse, bezogen auf den jeweiligen prädialytischen Plasmanatriumwert. Anhand des Plasmanatriumverlaufs lässt sich am Dialysegerät einfach ablesen ob der Patient zusätzlich mit Natrium aus der Dialysierflüssigkeit beladen wird (Plasmanatriumkonzentration steigt) oder ob zuviel Natrium aus dem Blut entfernt wird (Plasmanatriumkonzentration sinkt) oder ob die Natriumkonzentration der Dialysierflüssigkeit adäquat eingestellt (z. B. Plasmanatriumkonzentration tendenziell konstant) ist. Diese kosten- und aufwandneutrale Online-Erfassung ermöglicht eine therapeutisch sinnvolle Anpassung des Dialysierflüssigkeitsnatriums noch während einer laufenden Behandlung.



► 21: Der Plasmanatriumwert der jeweils letzten Messung wird im OCM®-Menü dargestellt. Der zeitliche Verlauf der Plasmanatriumkonzentration wird in der Grafik „UF/Na-Diagramm“ dargestellt.

6. Häufig gestellte Fragen zum OCM®

1. Ist der vom OCM® gemessene Kt/V ein Single-Pool oder ein Double-Pool Kt/V?

Beim OCM®-Kt/V handelt es sich um einen Single-Pool Kt/V. Dieser vom OCM® ermittelte Single-Pool Kt/V kann mit Hilfe der auf Seite 9 aufgeführten Formeln in einen eKt/V (=Double-Pool Kt/V) umgerechnet werden. Alternativ dazu kann der eKt/V aus der Tabelle 1 auf Seite 11 ausgelesen werden.

2. In einem Dialysezentrum wurde bei einer Vergleichsmessung festgestellt, dass der OCM®-Kt/V um ca. 10% niedriger lag als der blutseitig bestimmte Kt/V, wie kommt diese Abweichung zustande?

Diese Abweichung tritt dann gehäuft auf, wenn zur Kt/V-Berechnung beim OCM® ein nach der Watson-Formel abgeschätztes Harnstoffverteilungsvolumen V benutzt wird. Die anthropometrische Watson-Formel neigt zu einer Überschätzung des realen Harnstoffverteilungsvolumens von Dialysepatienten. Da der vom OCM® präzise gemessene $K \times t$ Wert dann durch diesen fälschlich hohen V -Wert geteilt wird, führt das im Ergebnis zu einer Unterschätzung der verabreichten Dialyседosis Kt/V. Dieses Problem kann vermieden werden, indem V mittels Bioimpedanzmessungen oder durch eine kinetische Harnstoff-Modellierung (z. B. mit DCTool) exakt bestimmt wird – (siehe Kapitel 3, Seite 15) und dieser Wert künftig zum OCM® benutzt wird.

3. Inwieweit ist der Hämatokrit für die Berechnung der Clearance und des Plasmanatriumsvon Bedeutung? Was ist zu tun, wenn kein aktuell bestimmter Hämatokritwert eines Patienten vorliegt? Führt die Eingabe eines geschätzten Hämatokrits im Ergebnis zu einem falschen Kt/V-Wert?

Der HK geht in die Berechnung des effektiven Blutwasserflusses (= Plasmawasser + intrazelluläres Wasser) ein, der nachfolgend zur Berechnung der effektiven Harnstoffclearance und Plasmanatriumkonzentration benötigt wird. Wird ein vom realen HK des Patienten abweichender Wert in die OCM®-Eingabemaske eingegeben, hat das nur einen geringen Einfluss auf die

Genauigkeit der durch OCM® bestimmten Clearance. Liegt beispielsweise der eingegebene HK um absolut 10% über- oder unterhalb des realen HK-Werts, so ändert sich der ermittelte Clearancewert relativ nur um 2 – 3%. Wird vor Behandlungsbeginn kein HK-Wert eingegeben, so rechnet das OCM® automatisch mit einem hypothetischen HK-Wert von 35%.

4. Wieso ist die durch das OCM® gemessene Clearance oftmals niedriger als eine blutseitig gemessene Clearance?

Die Abweichungen treten auf, wenn bei der Berechnung einer blutseitig bestimmten Clearance vereinfachend eine sogenannte Vollblutclearance ermittelt wird. Zunächst wird bei blutseitig durchgeführten Clearanceberechnungen häufig mit dem am Dialyseggerät eingestellten Blutfluss Q_b gerechnet und nicht mit dem effektiven Blutfluss. Der Wert des am Dialyseggerät eingestellten Blutflusses übersteigt den im Dialysator effektiv vorhandenen Blutfluss regelmäßig um ca. 10%. Dabei gilt, je mehr der arterielle Ansaugdruck in den negativen Druckbereich abfällt, desto größer ist die Differenz zwischen eingestelltem und effektivem Blutfluss. Das OCM® berücksichtigt diesen Effekt und führt die Berechnung der Clearance und der Dialyседosis ausschließlich mit dem effektiven Blutfluss durch (siehe Kapitel 4.1). Ferner wird bei einer blutseitig durchgeführten Clearanceberechnung häufig mit dem gesamten Blutfluss Q_b gerechnet, während das OCM® korrekterweise nur den effektiven Blutwasserfluss (Blutwasser = Plasmawasser + intrazelluläres Wasser) in die Berechnung einfließen lässt. Der effektive Blutwasserfluss entspricht dem effektiven Blutfluss $\times 0,87$. Der Faktor 0,87 ist ein für die Zusammensetzung des menschlichen Blutes typischer Wert. Wird bei einer blutseitig bestimmten Clearancemessung weder mit dem korrekten effektiven Blutfluss noch mit dem Blutwasseranteil gerechnet, so kommt es bei einer blutseitig bestimmten Clearance zu einer unzulässigen Überschätzung der vom OCM® korrekt ermittelten effektiven Blutwasserclearance von bis zu 25%.

5. Wird die Genauigkeit der OCM®-Messung vermindert, wenn zwischen zwei Dialysebehandlungen keine Desinfektion durchgeführt wird?

Theoretisch können wie bei jeder anderen Komponente des hydraulischen System seiner Dialysemaschine auch an den Leitfähigkeitsmesszellen des OCM® Ablagerungen auftreten. Um diesen vorzubeugen, wird stets eine Gerätedesinfektion zwischen zwei Dialysebehandlungen empfohlen. Da die korrekte Messfunktion bei der Leitfähigkeitsmesszellen bei jedem Druckhaltetest überprüft werden, würde eine Messgenauigkeit sofort erkannt und die OCM®-Funktion technisch deaktiviert werden. Eine fehlerhafte Clearancemessung ist dadurch ausgeschlossen.

6. Ist die Messgenauigkeit des OCM® vom Membranmaterial des eingesetzten Dialysatorsabhängig?

Bisher liegen keine Beobachtungen vor, dass die Genauigkeit der OCM®-Clearancemessung von der Art des eingesetzten Membranmaterials beeinflusst wird.

7. Kann ein irrtümlich falsch eingegebener Wert (z.B. für HK oder V) korrigiert werden, wenn die OCM® Funktion bereits gestartet wurde?

Ja, die Werte können jederzeit korrigiert werden. Ein geändertes V führt zur Neuberechnung der Kt/V-Kurve, ein geänderter HK wird bei künftigen Messungen berücksichtigt.

8. Kann die OCM®-Messung auch nachträglich während einer bereits laufenden Dialysebehandlung gestartet werden?

OCM® kann prinzipiell jederzeit während der Behandlung gestartet werden, solange noch mindestens 8 Minuten Ultrafiltrationszeit verbleiben. Sind jedoch mehr als 83 Minuten seit Behandlungsbeginn vergangen, ohne dass eine erfolgreiche OCM®-Messung durchgeführt werden konnte, werden Kt bzw. Kt/V nicht mehr berechnet. Eine Rückrechnung wäre nicht sinnvoll, da sich die Clearance seit Behandlungsbeginn stark geändert haben könnte.

9. Kann das Harnstoffverteilungsvolumen von Kindern auch mit der Watson-Formel berechnet werden ?

Zur anthropometrischen Abschätzung von V bei Kindern sollte nicht die Watson-, sondern die Mellits-Cheek Formel benutzt werden:

Für Jungen mit einer Körpergröße < 132,7 cm:

$$V = -1,927 + 0,465 \times \text{Gewicht (kg)} + 0,045 \times \text{Größe (cm)}$$

Für Jungen mit einer Körpergröße > 132,7 cm:

$$V = -21,993 + 0,465 \times \text{Gewicht (kg)} + 0,209 \times \text{Größe (cm)}$$

Für Mädchen mit einer Körpergröße < 110,8 cm:

$$V = 0,076 + 0,507 \times \text{Gewicht (kg)} + 0,013 \times \text{Größe (cm)}$$

Für Mädchen mit einer Körpergröße > 110,8 cm:

$$V = -10,313 + 0,252 \times \text{Gewicht (kg)} + 0,154 \times \text{Größe (cm)}$$

Um V bei Kindern präzise zu bestimmen sollte entweder eine Bioimpedanzmessung oder eine kinetische Harnstoffmodellierung (z.B. DCTool) durchgeführt werden.

10. Wie ist eine Amputation bei der Berechnung des Harnstoffverteilungsvolumens zu berücksichtigen?

Das Harnstoffverteilungsvolumen V von amputierten Dialysepatienten sollte nicht mit anthropometrischen Formeln (Watson) abgeschätzt werden, sondern durch Bioimpedanzmessungen oder Harnstoff-Kinetik Modellierung (DCTool) bestimmt werden.

11. Kann OCM® auch während einer ONLINE HDF Behandlung eingesetzt werden?

OCM® steht dem Anwender während Hämodialysebehandlungen sowie auch während Hämodiafiltrationsbehandlungen mit dem ONLINEplus-System im Prä- und Postdilutionsverfahren zur Verfügung.

7. Referenzen

1. Owen W, Lew N, Liu Y, Lowrie E, Lazarus J: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* (1993); 329:1001-1006
2. Sherman R, Cody R, Rogers M, Solanchick J: Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. *Kidney Int* (1995); 47:319-321
3. Depner T: Estimation of Kt/V from the URR for varying levels of dialytic weight loss: A bedside graphic aid. *Semin Dial* (1993); 6:242
4. Segura L, Doleson M, Pastre F, Gaffet J, Granolleras C, Oules R, Fourcade J, Shaldon S: Dialysis time: what you prescribe is what you get? (WYPIWYG). *EDTNA ERCA J.* (1998); 24(1):43-4
5. Gotch F, Sargent J: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* (1985); 28:524-534
6. Sargent J, Gotch F: Principles and biophysics of dialysis, in Maher J (ed): Replacement of renal function by dialysis (ed 3). Boston, MA, Kluwer Academic, (1989); 87-143
7. Depner T, Cheer A: Modeling urea kinetics with two versus three BUN measurements. A critical comparison. *ASAIO Trans* (1989); 35:499-502
8. Daugirdas J: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* (1993); 4:1205-1213
9. Flanigan M, Fangman J, Lim V: Quantitating hemodialysis: A comparison of three kinetic models. *Am J Kidney Dis* (1991); 17:295-302
10. Bankhead M, Toto R, Star R: Accuracy of urea removal estimated by kinetic models. *Kidney Int* (1995); 48:785-793
11. Daugirdas J, Smye S: Effect of a two compartment distribution on apparent urea distribution volume. *Kidney Int* (1997); 51:1270-1273
12. Star R, Hootkins J, Thompson J et al.: Variability and stability of two pool urea mass transfer coefficient. *J Am Soc Nephrol* (1992); 3:395 (abstr)
13. Cappello A, Grandi F, Lamberti C, Santoro A: Comparative evaluation of different methods to estimate urea distribution volume and generation rate. *Int J Artif Organs* (1994); 17:322-330
14. Pedrini L, Zereik S, Rasmy S: Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* (1988); 34:817-824
15. Leblanc M, Charbonneau R, Lalumiere 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
16. Smye S, Dunderdale S, Brownridge G, Will E: Estimation of treatment dose in high-efficiency hemodialysis. *Rev Enferm* (1994); 67:24-29
17. Spiegel D, Baker P, Babcock S, Contiguglia R, Klein M: Hemodialysis urea rebound: The effect of increasing dialysis efficiency. *Am J Kidney Dis* (1995); 25:26-29
18. HEMO Study Group, Daugirdas J, Depner T, Gotch F, Greene T, Keshaviah P, Levin N, Schulman G: Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the Hemo pilot study. *Kidney Int* (1997); 52:1395-1405
19. Smye S, Evans J, Brocklebank J: Paediatric hemodialysis: Estimation of treatment efficiency in the presence of urea rebound. *Clin Phys Physiol Meas* (1992); 13:51-62
20. Daugirdas J: Estimation of equilibrated Kt/V using the unequilibrated post dialysis BUN. *Semin Dial* (1995); 8:283-284
21. Collins A, Ma J, Umen A, Keshaviah P: Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* (1994); 23:272-282
22. Lowrie E, Laird N, Parker T, Sargent J: Effect of hemodialysis prescription on patient morbidity. *N Engl J Med* (1981); 305:1176-1180
23. Hakim R, Breyer J, Ismail N, Schulmann G: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* (1994); 23:661-669
24. Lowrie E: Chronic dialysis treatment: Clinical outcome and related process of care. *Am J Kidney Dis* (1994); 24:255-266
25. Fernandez J, Carbonell M, Mazzuchi N, Petrucelli D: Simultaneous analysis of morbidity and mortality factors in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* (1992); 41:1029-1034
26. Held P, Port F, Wolfe R, Stannard D, Carroll C, Daugirdas J, Greer J, Hakim R: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* (1996); 50:550-556
27. Parker T, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie E, Dallas Nephrology Associates: Survival of hemodialysis patients in the US is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* (1994); 23:670-680
28. Gotch F, Levin N, Port F, Wolfe R, Uehlinger E: Clinical outcome relative to the dose of dialysis is not what you think: the fallacy of the mean. *Am J Kidney Dis* (1997); 30:1-15
29. Owen W, Chertow G, Lazarus J, Lowrie E: The dose of hemodialysis: Mortality responses by race and gender. *JAMA* (1998); 280:1-6
30. Gotch F, Sargent J: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* (1985); 28:526-534
31. Port F, Ashby V, Dhingra R, Roys E, Wolfe R: Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (2002); 13:1061-1066
32. Movilli E, Cancarini G, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R: Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2001); 16:111-114
33. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: Up Date 2000. *Am J Kidney Dis* (2001); 37 Suppl.1:7-64
34. Babb A, Maurer C, Popovich R, McKee: The determination of membrane permeabilities and solute diffusivities with applications to hemodialysis. *Chem Eng Progr Symp Ser* (1968); 84, 64:59-68
35. Steil H, Kaufman AM, Morris AT, Levin NW, Polaschegg HD: In vivo verification of an automatic noninvasive system for real time Kt evaluation. *ASAIO J* (1993); 39(3):M348-52
36. Polaschegg HD: Automatic, noninvasive intradialytic clearance measurement. *Int J Artif Organs* (1993); 16(4):185-191
37. Goldau R, Kuhlmann U, Samadi N, Graf T, Gross M, Orlandini G, Lange H: Accuracy of ionic clearance measurement is dependent on urea distribution volume: A new approach to better results. *Nephrol Dial Transplant* (2000); 15(9):A133
38. Kuhlmann U, Goldau R, Samadi N, Graf T, Gross M, Orlandini G, Lange H: Accuracy and safety of online monitoring based on conductivity variation. *JASN* (1998); 9:299A

39. Kuhlmann U, Goldau R, Samadi N, Graf T, Gross M, Orlandini G, Lange H: Accuracy and safety of Online Clearance Monitoring based on conductivity variation. *Nephrol Dial Transplant* (2001); 16:1053-1058
40. Kuhlmann U, Goldau R, Samadi N, Graf T, Gross M, Orlandini G, Lange H: Online Clearance Monitoring of highflux hemodialysis based on conductivity variation. *JASN* (1998); 9:298A
41. Di Filippo S, Goldau R, Manzoni C, Spickermann R, Marcelli D, Pontoriero G, Orlandini G, Locatelli F: Effective urea clearance (U_{ke}) and ionic dialysance by conductivity (ID): What is the relationship? *JASN* (1998); 9:299A
42. Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero Dell'Oro C, La Milia V, Bacchini G, Crepaldi M, Bigi M, Locatelli F: How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int* (2001); 59:774-782
43. Cybulla M, Schwertfeger E, Weiner S, Breitenfeldt K, Böhrer J: Accuracy of Kt/V calculation based on Online-Clearance-Measurement (OCM) in comparison to dialysate side urea kinetics (urea-monitor). *Nephrol Dial Transplant* (2000); 15(9):A134
44. Di Filippo S, Goldau R, Manzoni C, Spickermann R, Marcelli D, Pontoriero G, Orlandini G, Locatelli F: Accurate and inexpensive on-line monitoring of hemo dialysis performance. *JASN* (1998); 9:299A
45. Goldau R, Kuhlmann U, Nader S, Gross M, Graf T, Orlandini G, Marcelli D, Lange H: Ionic dialysance measurement is urea distribution volume dependent: A new approach to better results. *Artif Organs* (2002); 26(4):321-32
46. Elangovan L, Shinaberger C, Kraut J, Shinaberger J: HEMO equilibrated Kt/V goals are difficult to achieve in large male patients. *ASAIO J* (2001); 47(3):235-9
47. Hauk M, Kuhlmann M, Riegel W, Köhler H: In vivo effects of dialysate flow rate on Kt/V in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* (2000); 35, No 1:105-111
48. Watson P, Watson I, Batt R: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutrition* (1981); 33:27-39
49. Hume R, Weyers E: Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol* (1971); 24:234-238.
50. Kloppenburg W, Stegeman C, De Jong P, Huisman R: Anthropometry-based equations overestimate the urea distribution volume in hemodialysis patients. *Kidney Int* (2001); 59:1165-1174
51. Wüpper A, Tattersall J, Krämer M: The use of electrolytic clearance to determine urea distribution volume. *ASAIO J* (2002); 48(2):174
52. Gotch F, Manzoni C, Panlilio F, Morris T, Rahmati S, Ronco C: Reconciliation of spKt/V from urea kinetic modelling with direct dialysis quantification *JASN* (2000); 11:320A
53. Hassell D, Van der Sande F, Kooman J, Tordoir J, Leunissen K: Optimizing dialysis dose by increasing blood flow rate in patients with reduced vascular-access flow rate. *Am J Kidney Dis* (2001); 38, No 5:948-955
54. Leon J, Sehgal A: Identifying patients at risk for hemodialysis underprescription. *Am J Nephrol* (2001); 21:200-207
55. Ouseph R, Ward R: Increasing dialysate flow rate increases dialyser urea mass transfer-area coefficients during clinical use. *Am J Kidney Dis* (2001); 37 No.2:316-320
56. Hauk M, Kuhlmann M, Riegel W, Köhler H: In vivo effects of dialysate flow rate on Kt/V in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* (2000); 35,1:105-111
57. Charra B, Caemard E, Ruffet M, Chazot C, Terra JC, Vanel T, Laurent G: Survival as an index for adequacy in hemodialysis. *Kidney Int* (1992); 41:1286-1291
58. Goldsmith DJ, Covic A, Ackrill P: Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (1996); 11:401-402
59. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akcicek F, Basci A, Dorhout-Mees EJ: Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patient by ultra-filtration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* (1998); 13:1489-1493
60. Kautzig S, Janssen U, Koch K, Granolleras C, Shaldon S: Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (1998); 13:552-553
61. Moeller S: ESRD patients 2005: global overview of patients, treatment modalities and development trends. FME internal analysis.
62. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* (1996); 50(4):1293-1302
63. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D: Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* (1999); 55(1):286-293
64. Maduell F, del Pozo C, Garcia H et al: Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* (1999); 14(5):1202-1207
65. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q: Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* (1998); 13:363-369 66. Wuepper A, Tattersall J, Kraemer M, Wilkie M, Edwards L: Determination of urea distribution volume for Kt/V assessed by conductivity monitoring. *Kidney Int* (2003); (64):2262-2271
66. Wuepper A, Tattersall J, Lindley E, Kraemer M, Edwards L, Inglis H: Which is the optimal method to measure urea distribution volume for conductivity based Kt/V. *Nephrol Dial Transplant* (2003); 18(4):173
67. The EBPG Expert Group on Haemodialysis: European Best Practise Guidelines for Haemodialysis (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* (2002); 17:17-25
68. Canaud et al: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* (2006); 69:2087-2093
69. Jirka et al: Response to "Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus Hemodialysis". *Kidney Int* (2006); 70:1524-1525
70. Mellits ED, Cheek DB: The assessment of body water and fatness from infancy to adulthood. *Monographs Soc Res Child Dev* (1970); 140 (35):12-26
71. Gross M, Maierhofer A, Tetta C, Sénécal L, Canaud B: Online Clearance Measurement in High-Efficiency Hemodiafiltration, *Kidney Int*, publication pending
72. Moissl, U et. Al., Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol. Meas* 2006; 27: 921-933



Fresenius Medical Care

Deutschland: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Telefon: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-2191
Firmensitz: Else-Kröner-Straße 1 · 61352 Bad Homburg v. d. H.
Österreich: Fresenius Medical Care Austria GmbH & Co. KG · Lundenberggasse 5 · 1210 Wien · Telefon: +43 (0) 1-2923501 · Fax: +43 (0) 1-292350185
Schweiz: Fresenius Medical Care (Schweiz) AG · Spichermatt 30 · 6375 Stanz · Telefon: +41 (0) 41-6195050 · Fax: +41 (0) 41-6195080

www.fmc-ag.com