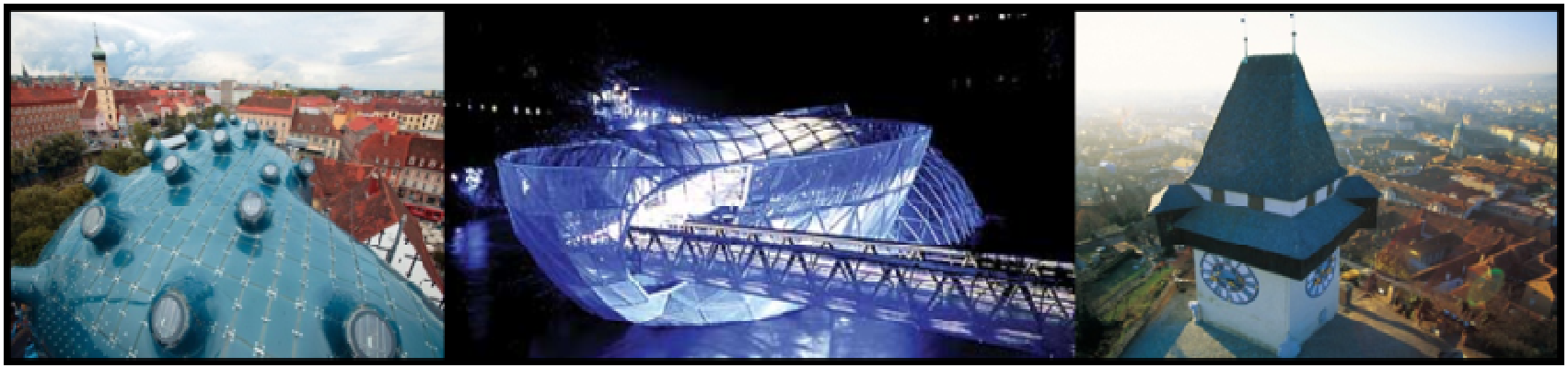
29. Berliner DialyseSeminar
2. Dezember 2016

Medizinische Universität Graz

Kreislaufstabilisierung an der Hämodialyse - Dialysattemperaturen



Alexander R. Rosenkranz
Klinische Abteilung für Nephrologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
alexander.rosenkranz@medunigraz.at

Problemstellung

- Das Ziel der Individualisierung der Dialysattemperatur sollte die Herstellung eines Temperatur-gleichgewichtes ohne die Einleitung von physiologischen Gegenregulationen sein
- Die Selektion von z.B. 36.5-37ºC als Dialysattemperatur geht davon aus, dass dies auch die durchschnittliche normale Körpertemperatur der meisten Patienten darstellt
- Allerdings ist die Körpertemperatur von Dialysepatienten im Durchschnitt niedriger als die der Allgemeinbevölkerung
- Dialysepatienten haben zusätzlich signifikante Temperaturunterschiede abhängig von Geschlecht und Rasse sowie circadiane Temperaturschwankungen
- Daher allen Patienten 36.5-37ºC als Dialysattemperatur vorzuschreiben, würde zu einer positiven thermalen Balance während der Dialyse, und in der Folge zur reflektorischen Vasodilatation der Hautgefäße, reduziertem peripheren Widerstand und u.U. zu einer intradialytischen Hypotension (IDH) führen

Roumelioti & Unruh, Clin J Am Soc Nephrol 2015

Editorial

Lower Dialysate Temperature in Hemodialysis: Is It a Cool Idea?

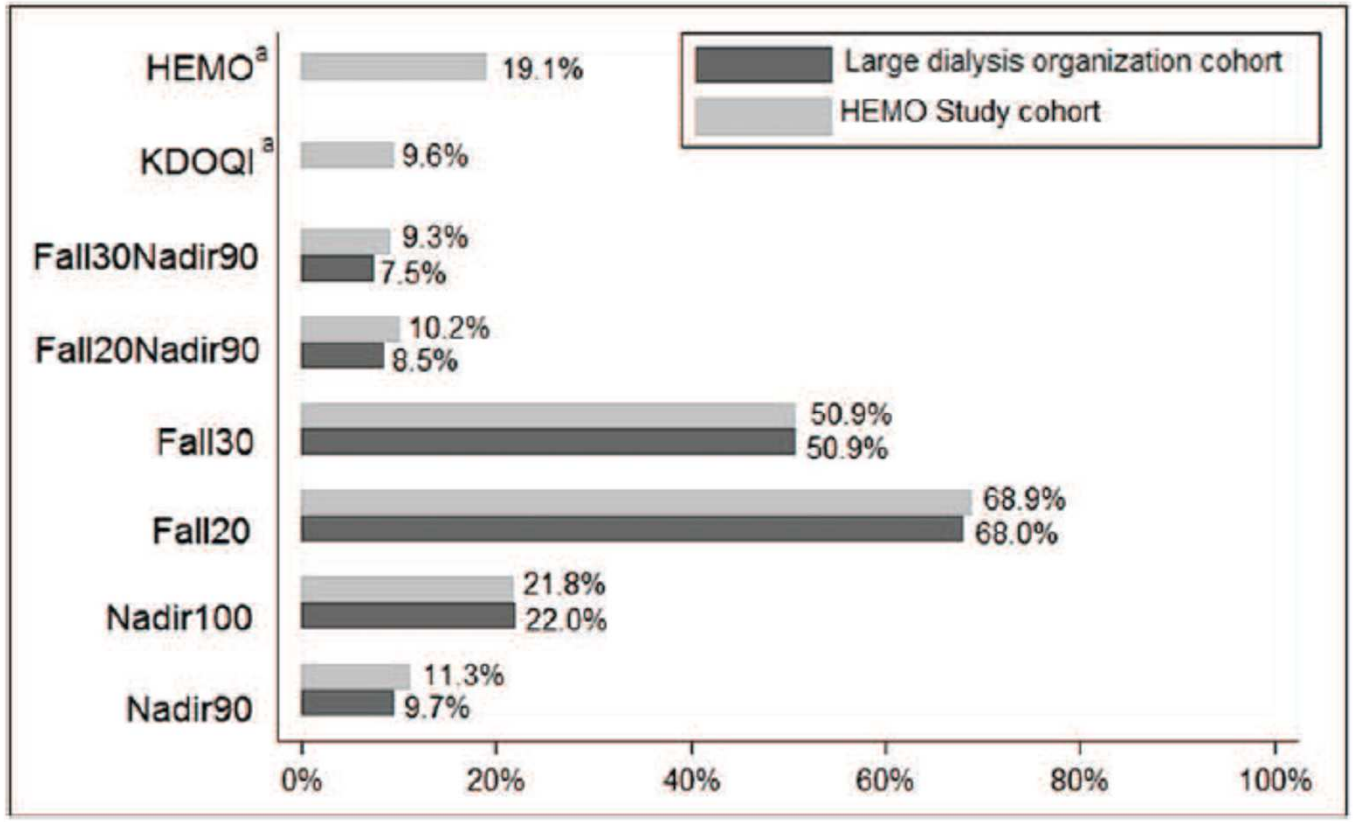
Roumelioti & Unruh, Clin J Am Soc Nephrol 2015

Definition der intradialytischen Hypotension (IDH)

Term	Definition
Nadir90	Minimum intradialytic SBP<90 mmHg
Nadir100	Minimum intradialytic SBP<100 mmHg
Fall20	(Pre-HD SBP−minimum intradialytic SBP) ≥20 mmHg
Fall30	(Pre-HD SBP−minimum intradialytic SBP) ≥30 mmHg
Fall20Nadir90	(Pre-HD SBP−minimum intradialytic SBP) ≥20 mmHg and minimum intradialytic SBP<90 mmHg
Fall30Nadir90	(Pre-HD SBP−minimum intradialytic SBP) ≥30 mmHg and minimum intradialytic SBP<90 mmHg
KDOQI	(Pre-HD SBP−minimum intradialytic SBP) ≥20 mmHg and symptoms of cramping, headache, lightheadedness, vomiting, or chest pain during HD
HEMO	Fall in SBP resulting in intervention of UF reduction, blood flow reduction, or saline administration

Flythe, J Am Soc Nephrol 2015

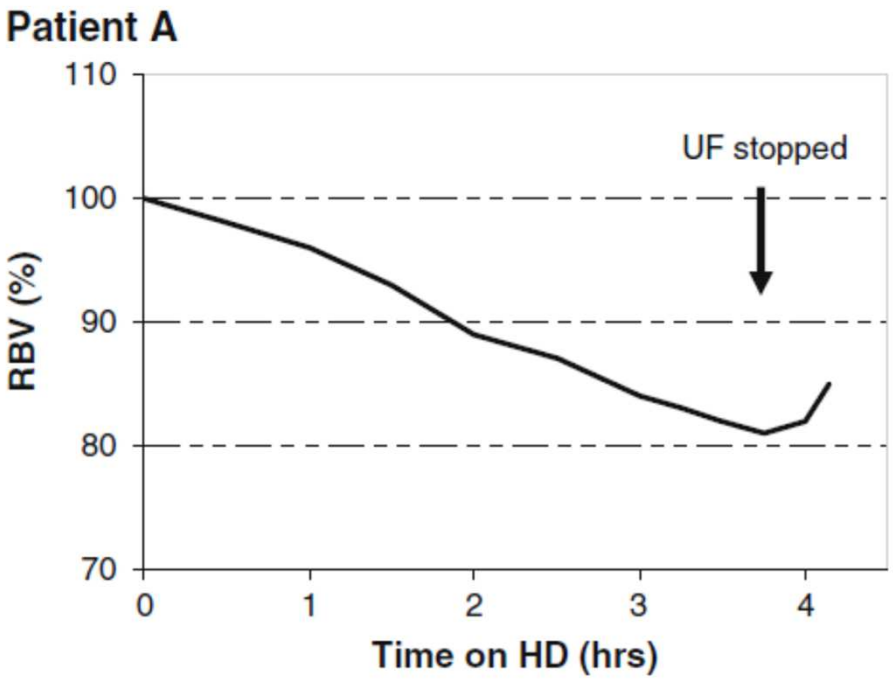
Häufigkeit der IDH abhängig von der Definition



Flythe, J Am Soc Nephrol 2015

Die Folge davon…

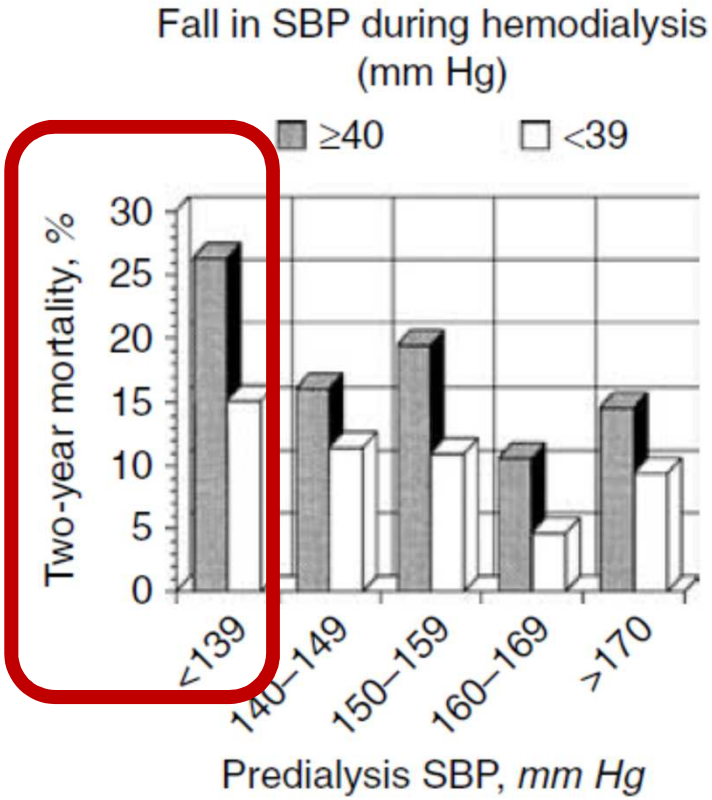
- **Volumsexpansion**
  - Durch frühes Stoppen der Ultrafiltration und Plasmarefilling/Zunahme des Extrazellulärvolumens
- **„Unter-Dialyse“**
  - Stoppen der UF-Flüssigkeitsbolus-bei fehlendem Ansprechen-Abbruch der Dialyse

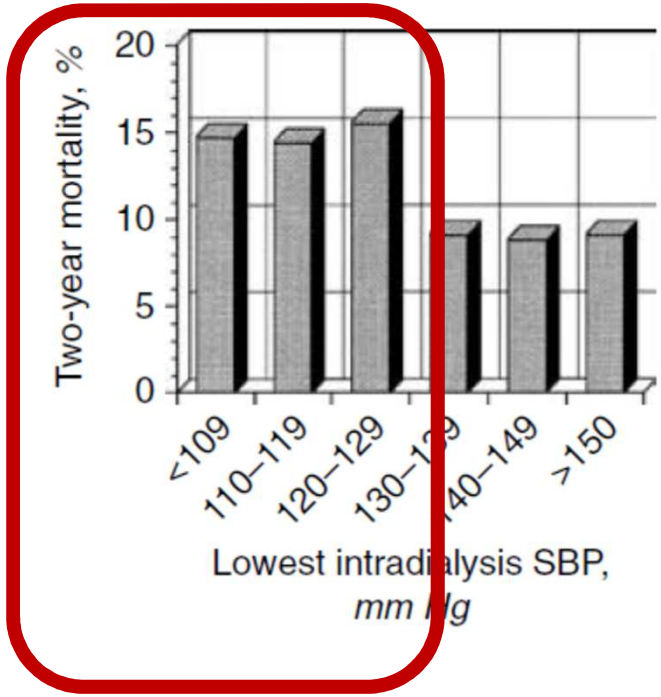


Hayes & Hothi, Pediatr Nephrol 2011

Die Folge davon…

…erhöhte Mortalität





Shoji, Kidney Int 2004

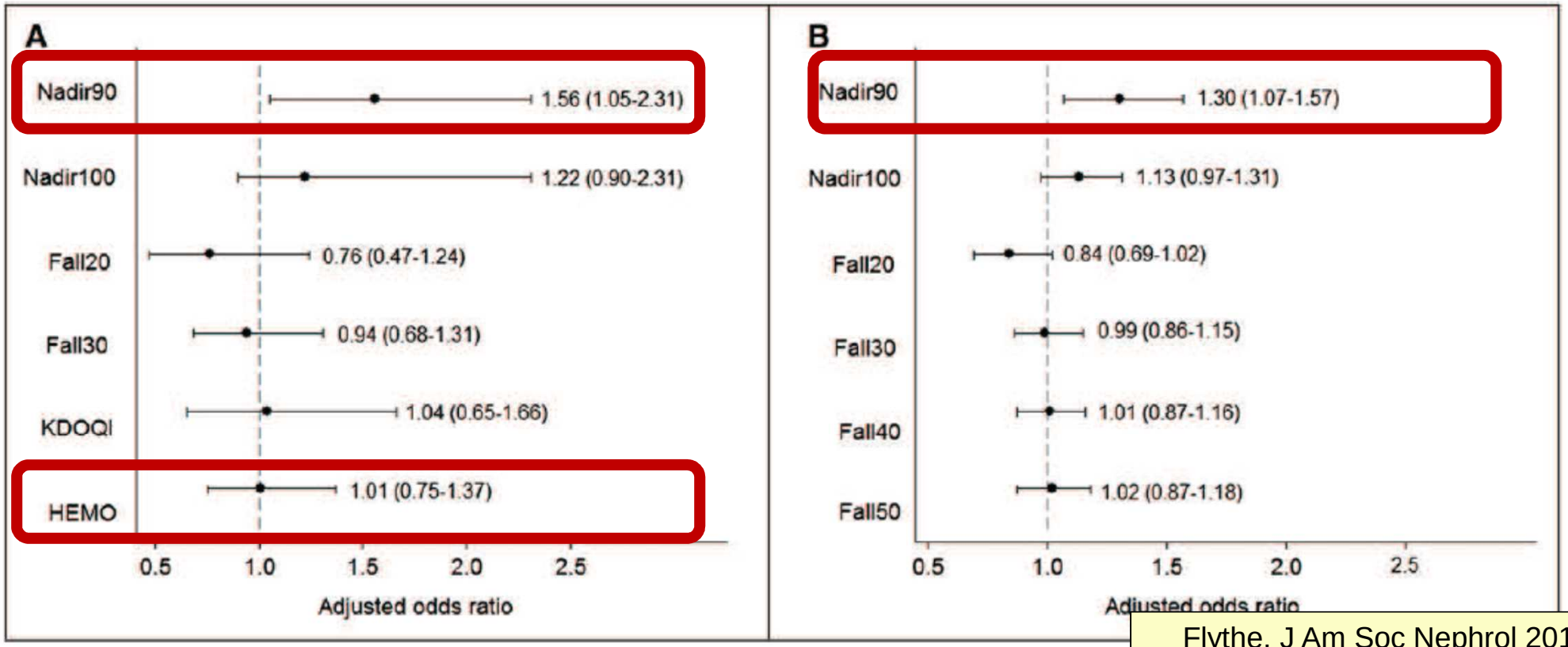
Die Folge davon…

…erhöhte Mortalität

Medizinische Universität Graz

HEMO-Kohorte

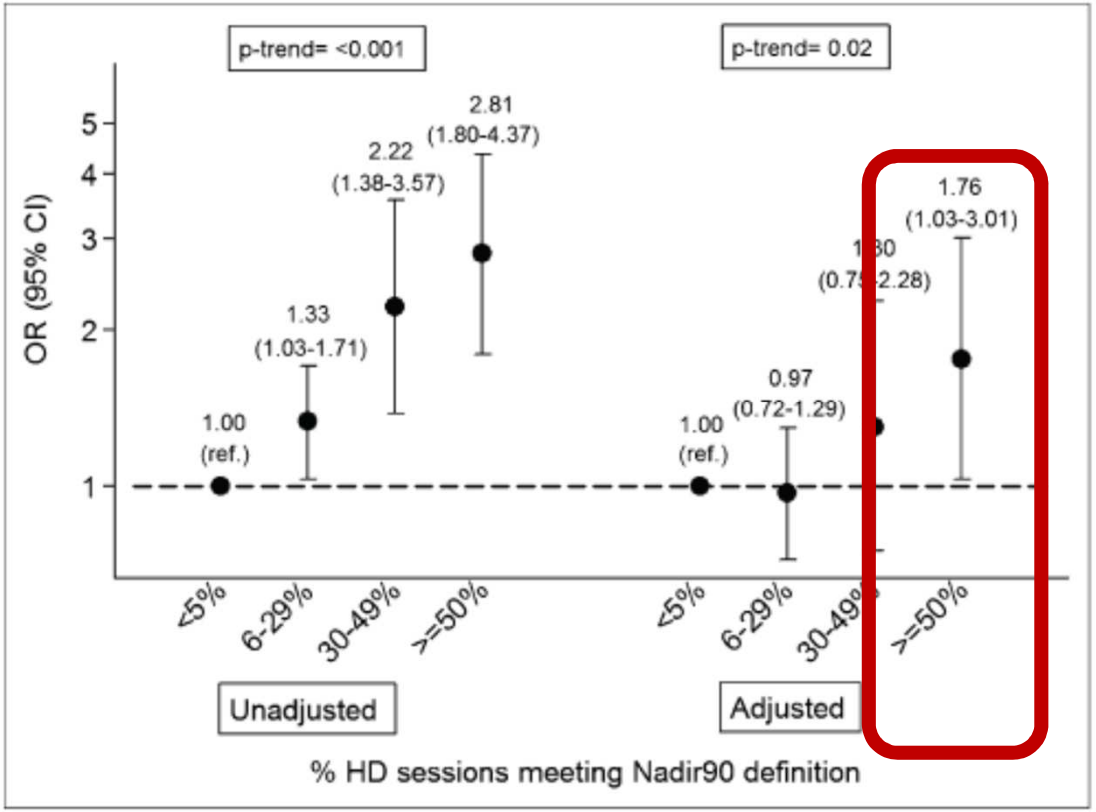
LDO-Kohorte



Flythe, J Am Soc Nephrol 2015

Mortalität auch abhängig von der Frequenz der Episoden…

HEMO-Study



Flythe, J Am Soc Nephrol 2015

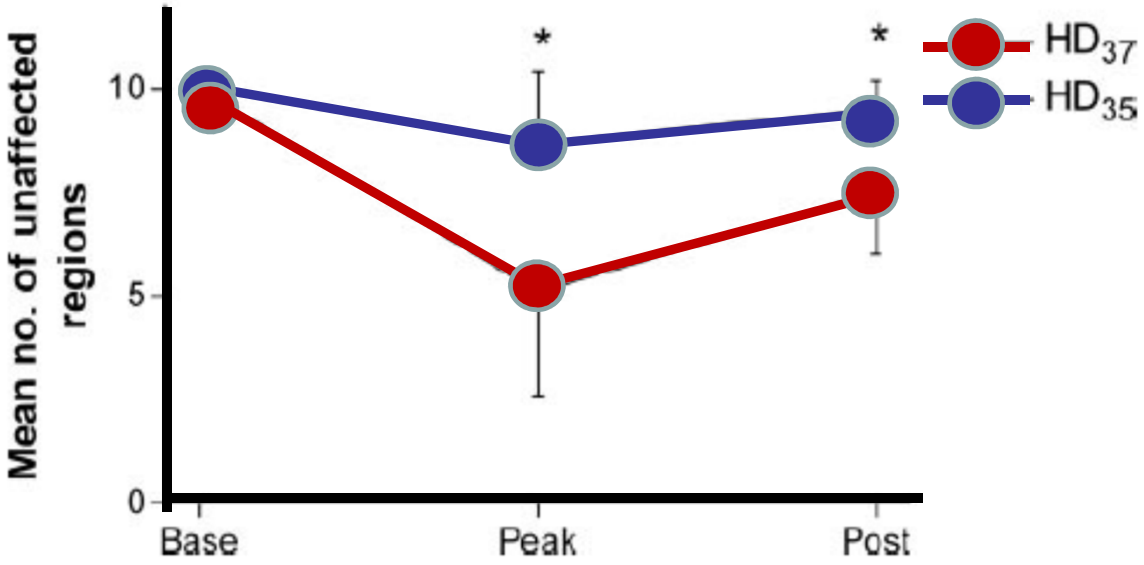
Diese negative Outcome wird in Zusammenhang mit den häufigen…

- Kardiale Ischämien
- Cerebrale Ischämien
- Gastrointestinale Angina
- Veränderungen an den Hautgefäßen
- Verlust der Restnierenfunktion

Shoji, Kidney Int 2004

Regionale kardiale Wandbewegungsstörungen bei IDH als Ausdruck subklinischer Ischämien

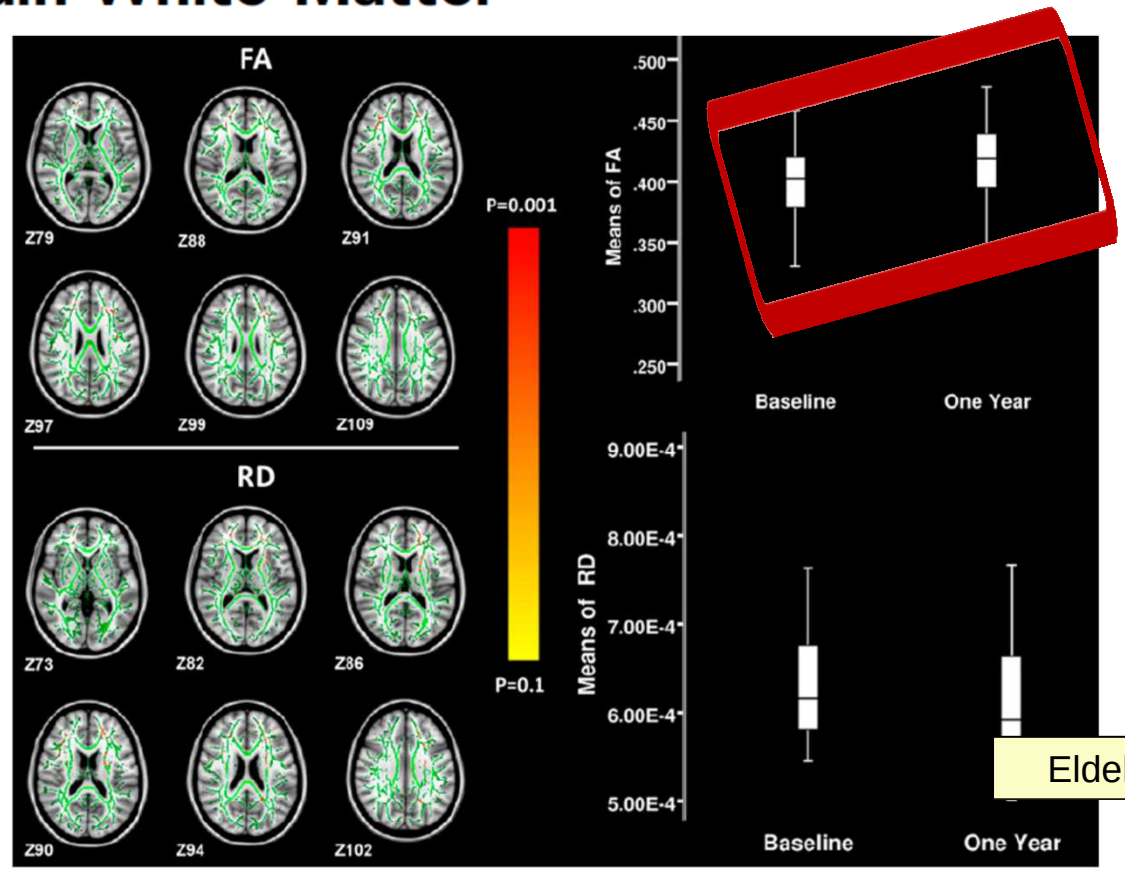
Medizinische Universität Graz



Selby, Clin J Am Soc Nephrol 2006

CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

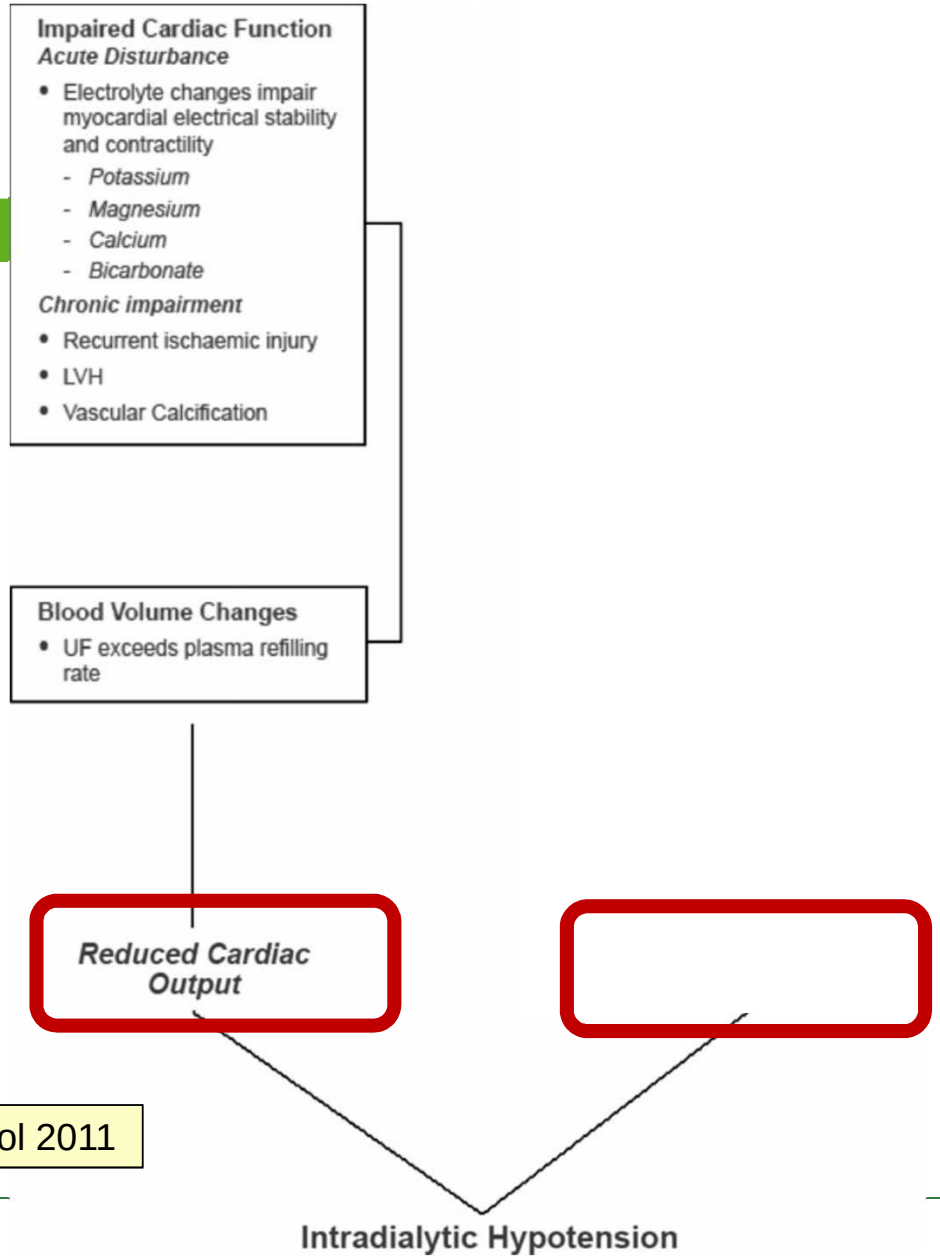
Randomized Clinical Trial of Dialysate Cooling and Effects on Brain White Matter



Eldehni, J Am Soc Nephrol 2015

che Universität Graz

Diskutierte Mechanismen der IDH



Hayes & Hothi, Pediatr Nephrol 2011

Mögliche „hämodynamikfreundliche" Vorschreibungen

- Vermeidung von Hypokalziämie
- Natriumprofil
- Ultrafiltrationsprofil
- Kombiniertes Na- und UF-Profil
- **Sequentielle Dialyse**
- **Hämodiafiltration**
- Midodrin (Gutron®)
- Tägliche Dialyse

- **Senken der Dialysattemperatur**
  - Simpel
  - Erscheint logisch
  - Universell anwendbar
  - Ökonomisch

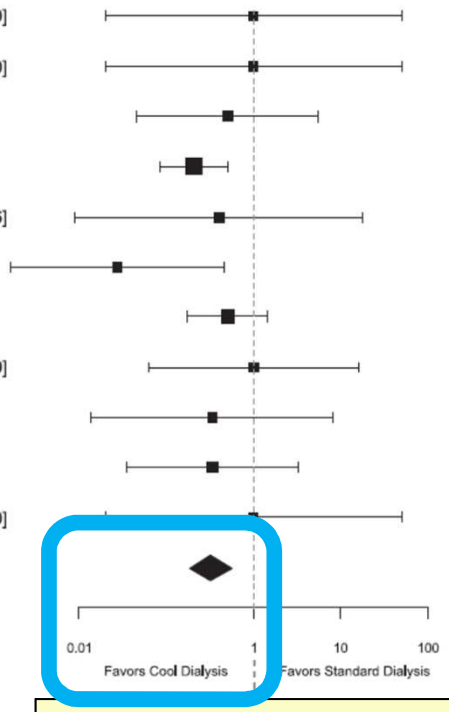
Hayes & Hothi, Pediatr Nephrol 2011

Gepoolte Ereignisse für Auftreten von intradialytischer Hypotension

Medizinische Universität Graz

Source	Intervention	Cool Dialysis n / N	Standard Dialysis n / N	Rate Ratio (95% CI)
Ayoub 2004	Fixed 35 C	0 / 30	0 / 30	1.00 [0.02, 50.40]
Beerenhout 2004a	BTM 35.2 C	0 / 12	0 / 12	1.00 [0.02, 50.40]
Chesterton 2009	Fixed 35 C	1 / 9	2 / 9	0.50 [0.05, 5.51]
Cruz 1999	Fixed 35.5 C	6 / 99	29 / 99	0.21 [0.09, 0.50]
Dheenan 2001	Fixed 35 C	0.375 / 30	0.937 / 30	0.40 [0.01, 17.66]
Jost 1993	Fixed 35 C	0 / 12	18 / 12	0.03 [0.01, 0.45]
Kaufman 1998	BTM 35.7 C	5 / 15	10 / 15	0.50 [0.17, 1.46]
Selby 2006	Fixed 35 C	1 / 9	1 / 9	1.00 [0.06, 15.99]
van der Sande 1999	Fixed 35.5 C	0 / 9	1 / 9	0.33 [0.01, 8.18]
van der Sande 2009	BTM 0.5C below body temperature	1 / 21	3 / 21	0.33 [0.03, 3.20]
Yu 1995	Fixed 35 C	0 / 18	0 / 18	1.00 [0.02, 50.40]
Total				0.32 [0.18, 0.56]

Test for heterogeneity for pooled Rate Ratio: Chi² = 6.35, df = 10 (P=0.78), I²=0%



Mustafa, Clin J Am Soc Nephrol 2016

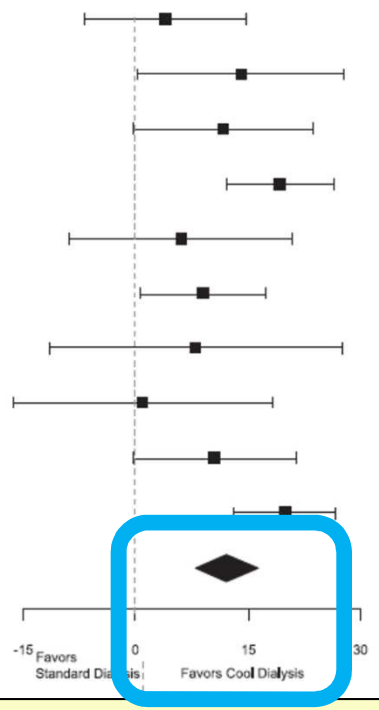
Gepoolte Ereignisse für das Blutdruckverhalten

Änderung des MAP

Medizinische Universität Graz

Source	Intervention	Cool Dialysis n mean(SD)	Standard Dialysis n mean(SD)	Mean Difference (95% CI)
Dheenan 2001	Fixed 35 C	10 -8 (10.82)	10 -12 (13.45)	4.00 [-6.70, 14.70]
Hegbrant 1994	Fixed 34.5 C	10 1 (14.49)	10 -13 (16.73)	14.00 [0.28, 27.72]
Hoeben 2002	Fixed 35.5 C	13 -4.8 (14.4)	13 -16.5 (16.8)	11.70 [-0.33, 23.73]
Jamil 2000	Fixed 35.5 C	7 -10.4 (4.79)	7 -29.6 (8.44)	19.20 [12.01, 26.39]
Jost 1993	Fixed 35 C	12 -6 (21.28)	12 -12 (15.52)	6.00 [-8.91, 20.91]
Kaufman 1998	BTM 35.7 C	15 4 (11.62)	15 -5 (11.62)	9.00 [0.68, 17.32]
Levy 1992	Fixed 35 C	6 8 (15.87)	6 0 (18.52)	8.00 [-11.52, 27.52]
Schneditz 1997	Fixed 35.3 C	8 -1 (14.73)	8 -2 (20.07)	1.00 [-16.25, 18.25]
van der Sande 2001	Fixed 35.5 C	12 -15.1 (13.8)	12 -25.6 (13.5)	10.50 [-0.42, 21.42]
Yu 1995	Fixed 35 C	9 6.5 (9.7)	9 -13.4 (3.6)	19.90 [13.14, 26.66]
Total				12.16 [7.94, 16.39]

Test for heterogeneity for pooled Mean Difference: Chi² = 13.67, df = 9 (P=0.13), I²=34%

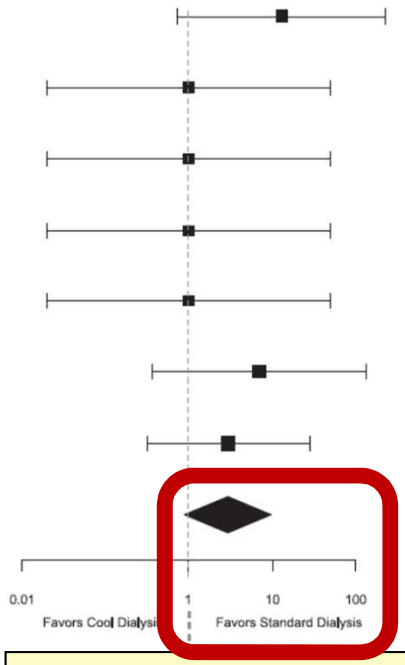


Mustafa, Clin J Am Soc Nephrol 2016

Gepoolte Ereignisse bzgl „thermaler“ Nebenwirkungen

Source	Intervention	Cool Dialysis n / N	Standard Dialysis n / N	Rate Ratio (95% CI)
Ayoub 2004	Fixed 35 C	6 / 30	0 / 30	13.00 [0.73, 230.76]
Beerenhout 2004a	BTM 35.2 C	0 / 12	0 / 12	1.00 [0.02, 50.40]
Jamil 2000	Fixed 35.5 C	0 / 7	0 / 7	1.00 [0.02, 50.40]
Kaufman 1998	BTM 35.7 C	0 / 15	0 / 15	1.00 [0.02, 50.40]
Maggiore 2002	BTM Isothermic	0 / 1140	0 / 1140	1.00 [0.02, 50.40]
Selby 2006	Fixed 35 C	3 / 10	0 / 10	7.00 [0.36, 135.52]
van der Sande 2009	BTM 0.5C below body temperature	3 / 21	1 / 21	3.00 [0.31, 28.84]
Total				2.95 [0.88, 9.82]

Test for heterogeneity for pooled Rate Ratio: Chi² = 2.52, df = 6 (P=0.87), I²=0%

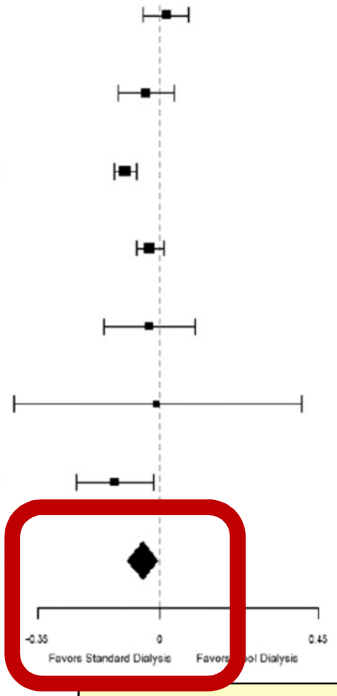


Mustafa, Clin J Am Soc Nephrol 2016

Gepoolte Ergeignisse hinsichtlich Auswirkung auf kt/V

Source	Intervention	Cool Dialysis n mean(SD)	Standard Dialysis n mean(SD)	Mean Difference (95% CI)
Ayoub 2004	Fixed 35 C	10 1.29 (0.08)	10 1.275 (0.07)	0.02 [-0.05, 0.08]
Chesterton 2009	Fixed 35 C	9 1.46 (0.09)	9 1.5 (0.08)	-0.04 [-0.12, 0.04]
Cruz 1999	Fixed 35.5 C	11 1.43 (0.04)	11 1.53 (0.03)	-0.10 [-0.13, -0.07]
Kaufman 1998	BTM 35.7 C	15 1.29 (0.05)	15 1.32 (0.06)	-0.03 [-0.07, 0.01]
Maggiore 2002	BTM Isothermic	74 1.37 (0.36)	74 1.4 (0.47)	-0.03 [-0.16, 0.10]
Selby 2006	Fixed 35 C	9 1.48 (0.48)	9 1.49 (0.41)	-0.01 [-0.42, 0.40]
Yu 1995	Fixed 35 C	9 1.25 (0.14)	9 1.38 (0.1)	-0.13 [-0.24, -0.02]
Total				-0.05 [-0.09, -0.01]

Test for heterogeneity for pooled Mean Difference: Chi² = 16.06, df = 6 (P=0.01), I²=63%



Mustafa, Clin J Am Soc Nephrol 2016

Was zeigen uns diese Studien?

- Reduktion der Dialysattemperatur ist eine effektive Intervention, um die Frequenz der IDH zu senken
- Die Dialysequalität (evaluiert anhand des kt/V) wurde dadurch nicht wesentlich negativ beeinflusst
- Der positive Effekt wurde sowohl bei einem Regime mit fixierter Reduktion der Dialysattemperatur beobachtet, also auch mit isothermer Dialyse (mittels Biofeedback-Temperaturkontrolle (BTM)) erreicht

Selby, Nephrol Dial Transplant 2006

Beispiel der erfolgreichsten Studie

Table 1. The average results of the low BP group

	Cool dialysate (35.0°C)	Neutral dialysate (36.5°C)	*P*-value
Kt/Veq	1.33	1.29	NS
Ultrafiltration	1764 ± 615.7 ml	1431 ± 718.0 ml	<0.05
Urea reduction rate (URR)	70.4 ± 5.2%	69.3 ± 6.1%	NS
Intra-dialytic mean arterial pressure	92 ± 8.4 mmHg	81 ± 7.2 mmHg	<0.007
Intra-dialytic pulse rate	74 ± 8.7 b.p.m.	76 ± 7.1 b.p.m.	NS
Post-dialysis mean arterial pressure	95.9 ± 10.9 mmHg	86.9 ± 7.3 mmHg	<0.01
Post-dialysis pulse rate	74 ± 8.5 b.p.m.	80 ± 7.4 b.p.m.	NS
Pre-dialysis temperature	36.0 ± 0.3°C	36.0 ± 0.3°C	NS
Post-dialysis temperature	36.3 ± 0.3°C	36.9 ± 0.3°C	<0.001
No. of hypotension episodes	0	7	<0.001

Ayoub, Nephrol Dial Transplant 2006

Was haben die Patienten gesagt?

Table 3. Patients' perceptions of the cool dialysate

More energetic	80%
Felt a dramatic improvement in general health	80%
Felt cold during dialysis	20%
Requested always to be dialysed with cool dialysate	80%

Ayoub, Nephrol Dial Transplant 2006

Welche Patienten könnten profitieren?

- Frauen
- Patienten >55 Jahre
- Patienten mit kleiner Körperoberfläche
- Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung

Ayoub, Nephrol Dial Transplant 2006

Was bleibt offen?

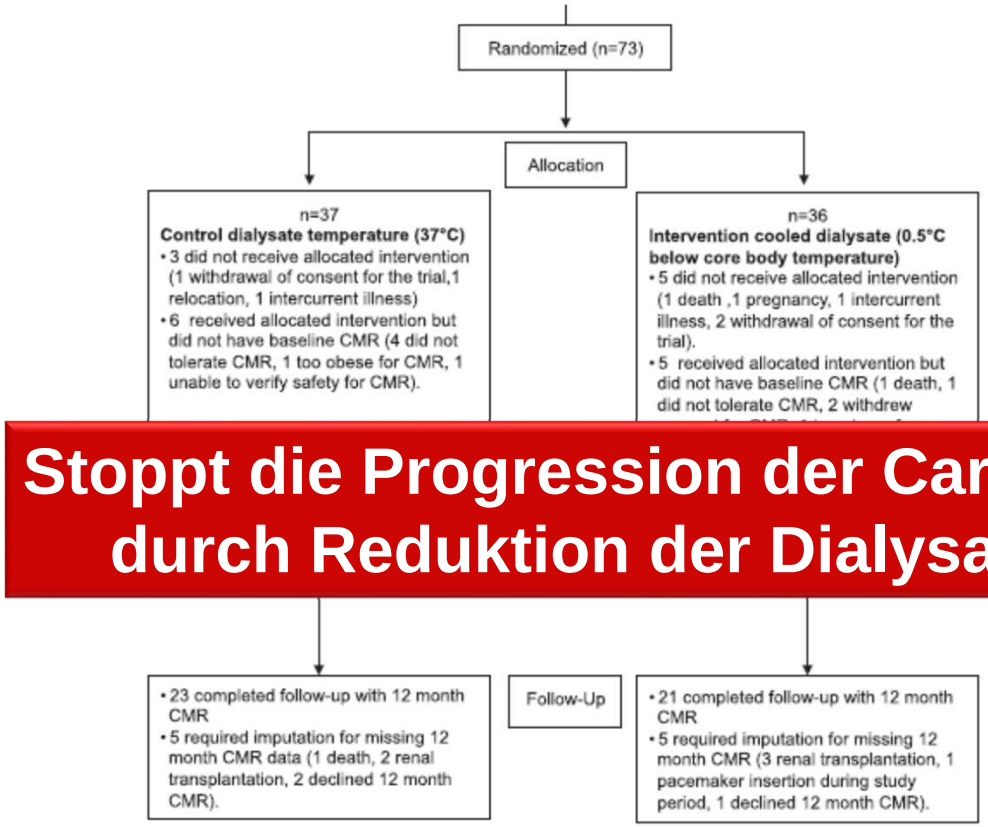
- Zu welchem Ausmaß induziert eine „kalte Dialyse“ intolerable Kältesymptome während der Dialyse
- Es gibt keine Studien, die eine fixierte starre Temperaturreduktion mit einer isothermen Dialyse (BTM) vergleichen
- Es gibt keine Studien, die einen positiven Langzeiteffekt der Dialysatkühlung zeigen

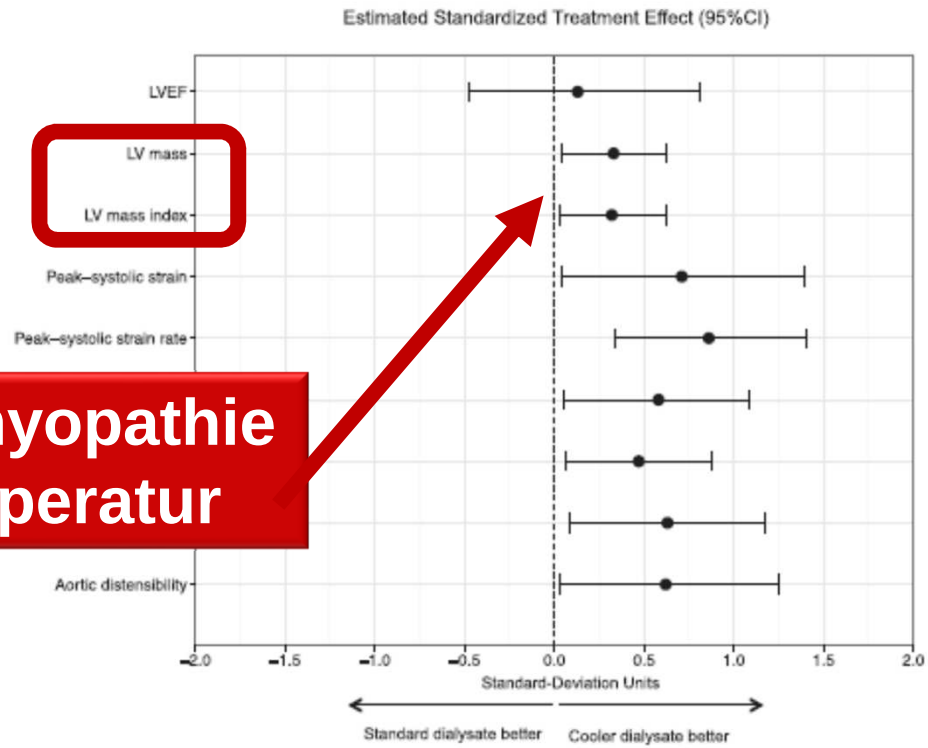
Selby, Nephrol Dial Transplant 2006

Erster „moderner“ Versuch

Surrogatparameter anstelle von kardiovaskulären Endpunkten

Medizinische Universität Graz





Stoppt die Progression der Cardiomyopathie durch Reduktion der Dialysattemperatur

Odudu, Clin J Am Soc Nephrol 2015

Was bleibt noch offen?

Medizinische Universität Graz

Conclusions In patients receiving chronic hemodialysis, reduced temperature dialysis may reduce the rate of intradialytic hypotension and increase intradialytic mean arterial pressure. High–quality, large, multicenter, randomized trials are needed to determine whether reduced temperature dialysis affects patient mortality and major adverse cardiovascular events.

Mustafa, Clin J Am Soc Nephrol 2016

Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 853–856
doi: 10.1093/ndt/gfv412
Advance Access publication 19 December 2015

ndt
Nephrology Dialysis Transplantation

In Focus

Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect?

Daugirdas, Nephrol Dial Transplant 2016

Reduktion der IDH durch high-volume-HDF?

Table 5. Outcome data: Hospitalizations and intradialysis symptoms

	Hemodialysis Group (*n*=450) (867.3 Patient-Years at Risk)		OL-HDF Group (*n*=456) (863.1 Patient-Years at Risk)		Rate Ratio (95% CI)	*P*[a]
	No. of Events	No. of Events/100 Patient-Years	No. of Events	No. of Events/ 100 Patient-Years		
All-cause hospitalizations	412	47.5	317	36.7	0.78 (0.67–0.90)	0.001
Infections	73	8.4	72	8.3		
Vascular access	98	11.3	56	6.5		
Heart failure	28	3.2	15	1.7		
Ischemic heart disease	25	2.9	16	1.9		
Respiratory disease	26	3.0	28	3.2		
Gastrointestinal bleeding	10	1.2	4	0.5		
Other reasons	152	17.5	126	14.6		
Symptomatic hypotension episodes[b]	8133	937.7	5862	679.2	0.72 (0.68–0.77)	<0.001
Dysrythmia[b]	444	51.2	477	55.3	1.08 (0.86–1.35)	0.50
Thoracic pain[b]	327	37.7	318	36.8	0.98 (0.75–1.28)	0.87

Data are the number of hospitalizations (hospital admissions per 100 patient-years) and number of complicated dialysis sessions (number of symptoms per 100 patient-years).

[a]Penalized quasi-likelihood under restricted maximum likelihood models.

[b]Pooled data (data were collected 1 month per each 3-month period).

Maduell, J Am Soc Nephrol 2013

Tipps für die Praxis zur Behandlung der IDH

- IDH wird weiterhin eine Herausforderung für den Nephrologen aufgrund der zyklischen Expansion und Kontraktion der Extrazellulärvolumens mit Dialyseschema (3x/Woche) bleiben
- Die ideale Lösung stellt immer noch die Verlängerung der Dialysezeit und/oder Erhöhung der Dialysefrequenz dar (PRAXIS?)
- Salzrestriktion, um die intradialytische Gewichtszunahme besser in den Griff zu bekommen
- Reduktion der Dialysattemperatur auf 0.5ºC unter der Körpertemperatur, oder Absenkung um 0.5ºC bis maximal 35ºC abhängig davon, wie gut der Patient dies toleriert
- Keine Nahrungsaufnahme während der Dialyse
- Hämodiafiltration
- ?Wechsel an die Peritonealdialyse?

Danke für die Aufmerksamkeit!