

Frailty bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

W. Pommer^{1,2} und L. Yin²

¹Bildungszentrum, KfH – Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Neulsenburg, ²Department of Nephrology, First affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, China

Schlüsselwörter

Frailty – Komplikationen – chronische Niereninsuffizienz – Assessment

Key words

frailty – complications – chronic kidney disease – assessment

Frailty bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Frailty bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ist mit einem erhöhten Komplikations- und Sterblichkeitsrisiko assoziiert. Häufigkeit und Risiken sind mit dem Ausmaß der CKD verknüpft. Die Ätiologie ist komplex und beinhaltet sowohl Aspekte der chronischen Inflammation, endokrinen Dysfunktion und Malnutrition als auch Faktoren der Seneszenz. Interventionen – soweit bekannt – sollten entlang des individuellen Ergebnisses des Frailty-Assessments erfolgen. Die Therapie sollte immer einem multimodalen und multidisziplinären Ansatz folgen. Nephrologen sollten ermutigt werden, in einem einfachen Fragentest Frailty und deren Einzelkomponenten – auch in Ergänzung zum geriatrischen Screening und Assessment – in die Praxis zu integrieren.

Frailty in CKD patients

Frailty in patients with chronic kidney disease (CKD) is associated with increased mortality and adverse outcomes. Prevalence and risks are related with CKD stages. Etiology comprises aspects of chronic inflammation, endocrine dysfunction, and malnutrition as well as specific factors of aging. Interventions should be established along with the individual components of the frailty assessment. Therapy – to the extent known – should consider mainly multimodal and multidisciplinary approaches. Nephrologists should be encouraged to integrate regular frailty assessment along with the geriatric screening and assessment using a simple bed-side test in their daily care.

Frailty als komplexes Syndrom einer „Gebrechlichkeit“ ist nur unzulänglich durch den Begriff der „Senilität, Seneszenz, Altersschwäche“ als diagnostische Kategorie im ICD-10 (R54) charakterisiert. Nach der

erstmaligen Beschreibung eines besonderen Krankheitsphänotypus durch Fried [1], welcher mit einer ungünstigen Prognose verknüpft ist, gewinnt „Frailty“ als Entität zunehmend auch unter pathophysiologischen, prognostischen und therapeutischen Gesichtspunkten im Umfeld chronischer Nierenkrankheiten (CKD) an Bedeutung [2, 3, 4]. Erste Überlegungen zur prognostischen Bedeutung datieren aus Analysen von Registerdaten, bei denen Ergebnisse zur Mortalität und Hospitalisierung bei Subpopulationen nicht mehr mit bis dato etablierten Parametern wie ethnische Herkunft, Diabetesstatus, Alter etc. assoziiert schienen [5]. Die Vermutung eines „missing link“ in Form der Frailty sollte sich erst mehr als ein Dezennium später nach der Konzeptbildung von Fried und Mitarbeiter [1] als maßgeblich erweisen.

Definition und Assessment

Die fünf Hauptkriterien nach Fried sind:

1. unbeabsichtigter Gewichtsverlust,
2. objektivierbare Muskelschwäche,
3. subjektive Erschöpfung,
4. eingeschränkte Mobilität und
5. herabgesetzte körperliche Aktivität [1].

Zwei dieser Merkmale charakterisieren die Prä-Frailty, drei und mehr Kriterien den Status der Frailty. Für den klinischen Alltag ermöglicht das Mnemonym FRAIL einen einfachen Bed-side-Test, welcher in neuerer Zeit popularisiert wurde (Tab. 1) [6, 7]. Eine detaillierte Kategorisierung der Frailty, die aus der Kanadischen Studie zur Gesundheit und Alter [8] abgeleitet wurde, erlaubt in einer neunstufigen Skala im klinischen Alltag

Tab. 1. Frailty-Kriterien nach Fried [1] und 5-Fragen-Screeningtest [6, 7].

Kriterien nach Fried	FRAIL
Unabsichtlicher Gewichtsverlust	Fatigue „Fühlen Sie sich meistens müde?“
Subjektive Erschöpfung	Resistenz (Muskelkraft) „Können Sie eine Treppe steigen?“
Allgemeine Schwäche	Ambulation (Gehfähigkeit) „Können Sie 100 m gehen?“
Verminderte Gehstrecke	Illness (Krankheit) „Leiden Sie an mehr als 5 Krankheiten?“
Eingeschränkte körperliche Aktivität	Loss of weight (Gewichtsverlust) „Haben Sie in den letzten 5 Monaten ungewollt mehr als 5 kg Gewicht verloren?“

≥ 3 Kriterien: Frailty, 1 – 2 Kriterien: Prä-Frailty.

Frailty ist mit dem Mnemonym FRAIL als Beside-Test im klinischen Alltag gut evaluierbar

eine differenzierte Erfassung und Verlaufsbeurteilung (Abb. 1).

Mittlerweile liegen mehr als 60 Instrumente zum Frailty-Assessment vor [9], die eine unterschiedliche diagnostische Wertigkeit und Vorhersagekraft besitzen. Spezifität und Sensitivität von sechs unterschiedlichen Frailty-Tests wurden kürzlich in einer inzidenten Dialysekohorte im Alter von über 65 Jahren untersucht: die Prävalenz der Frailty betrug je nach Testverfahren zwischen 48 und 88%, die Sensitivität zwischen 59 bis 90% und die Spezifität zwischen 26 und 85% [10]. Der negative und positive Vorhersagewert ergab einen entsprechenden Schwankungsbereich.

In einem Delphi-Konsensus-Projekt zum Frailty-Screening wurde die prognostische Bedeutung des Assessments bestätigt, ohne dass eine Übereinstimmung über die definitiven Parameter erreicht wurde [11]. Zur weiteren Operationalisierung wurde die Erhebung von klinischen Kriterien und Biomarkern vorgeschlagen.

Prävalenz und prognostische Bedeutung

Auf der Grundlage unterschiedlicher Assessmentergebnisse besteht eine Frailty bei 20 – 67% der CKD-Patienten und ist damit um das 3- bis 10-fache höher als in einer altersentsprechenden, nicht nierenkranken Population [12, 13].

Daten aus der MDRD-Studie legen eine inverse Beziehung zwischen Nierenfunktion und Frailty-Selbsteinschätzung sowie der Mortalität bei CKD-Patienten nahe [14]. Frailty scheint auf der Grundlage weniger Studien, weder durch die Dialyse selbst, noch durch den früheren Dialysestart beeinflussbar zu sein [15].

Die Veränderung einzelner Frailty-Komponenten und ihre Vorhersagekraft für die Mortalität an der Hämodialyse war Gegenstand einer ebenfalls kürzlich publizierten Kohortenstudie. Hier betrug das Sterblichkeitsrisiko (Hazard ratio) einer Einzelkom-



Abb. 1. Frailty-Klassifizierung. Modifiziert nach [8].

Das Risiko einer Frailty ist bei CKD-Patienten um das 3 – 10-fache höher als in einer altersgleichen Population

ponente der Fried-Kriterien 2,7 und aller 5 Komponenten > 10 [16].

In einem systematischen Review zu den Konsequenzen der Frailty bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten wurden die Endpunkte Mortalität, physische Einschränkungen und funktionelle Limitationen ausgewertet (Tab. 2) [17]. Die Prävalenz der Frailty [14] korreliert mit dem Grad der CKD-Einschränkung. Eine Besonderheit stellt die Frailty bei einer Adipositas assoziierten Sarkopenie dar, die mit einem 3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko verknüpft ist [18]. Neben der Erhöhung des Sterblichkeitsrisikos in Abhängigkeit vom Stadium der Nierenfunktionseinschränkung, besteht bei Frailty ein höheres Sturz- und Frakturrisiko sowie Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten.

Frailty ist bedeutsam im Kontext der Nierentransplantation. Zwei Parameter im Assessment korrelieren neben dem Lebensalter hochgradig mit Frailty: eine eingeschränkte instrumentelle Alltagsfähigkeit (IADL) und Depressivität [19]. Transplantationsanwärter mit Frailty verschlechtern sich kurzfristig nach Nierentransplantation und verbessern sich dann im Durchschnitt über das Ausgangsniveau nach 3 Monaten (ebd.). Die Autoren bewerten das Assessment einer Frailty als maßgeblich in der Prognoseabschätzung der Transplantation. Weiterhin ist Frailty vor Nierentransplantation mit einem 60% erhöhten Risiko (nach Adjustierung der relevanten Risikofaktoren wie Alter, Matching, BMI, Diabetesstatus u.a.) für die Wiederaufnahme in das Krankenhaus verknüpft [20].

Tab. 2. Mortalität und Ereignisrisiko bei CKD-Patienten mit Frailty.

Parameter	Ereignisrisiko
Mortalität	HR 1,66 – 3,77
BMI > 30	HR 3,77 (Range 1,1 – 12,9)
CKD 1 – 2	HR 2,21 (Range 1,49 – 3,3)
CKD 3b – 5	HR 5,88 (Range 3,4 – 10,2)
NTx	HR 2,6 (Range 1,1 – 6,0)
Re-Hospitalisierung nach NTx	HR 1,61
Eingeschränkte körperliche Aktivität (Sturz-, Frakturrisiko)	HR 2,6 – 6,7

HR = Hazardratio, NTx = Nierentransplantation.

Pathophysiologie

Das Spektrum der pathophysiologischen Mechanismen der Frailty ist breit und umfasst abnormale Prozesse der Zellalterung und Regeneration verknüpft mit endokrinen Defizienzen und inflammatorischen Stimuli, wie sie typischerweise im Rahmen einer CKD auftreten (Abb. 2) [2]. Phänomenologisch imponiert sie als Sarkopenie und

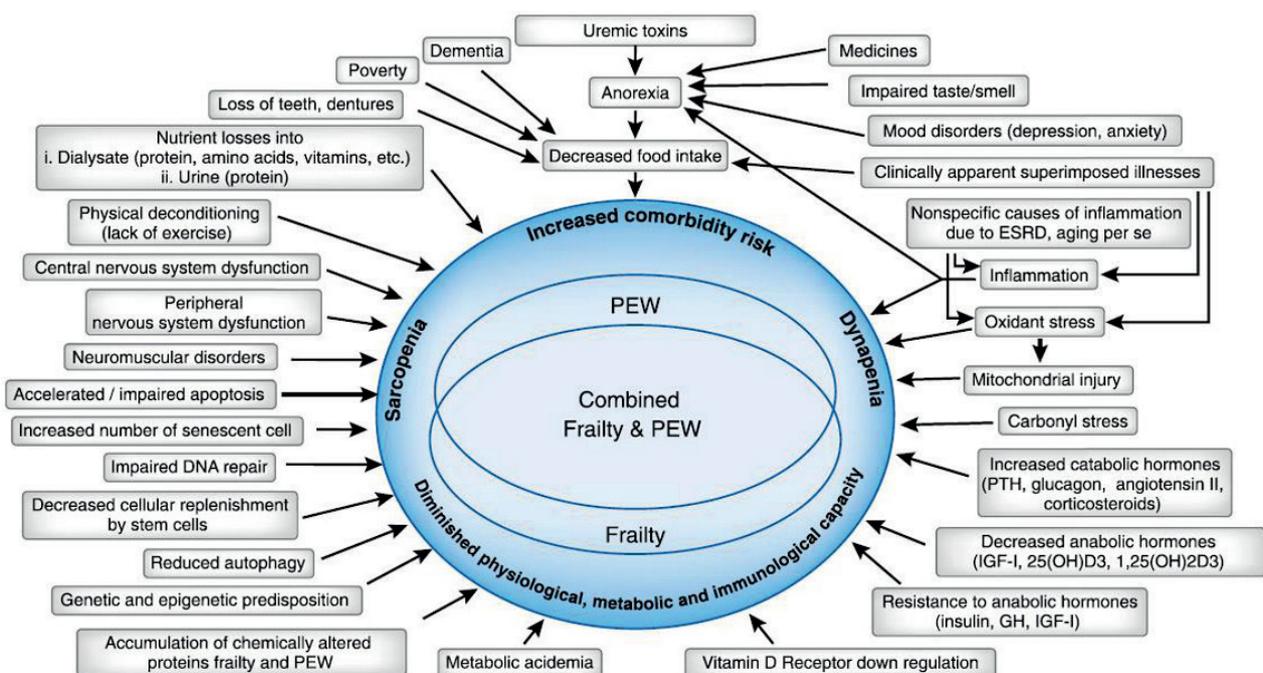


Abb. 2. Ätiologische Faktoren der Frailty. Modifiziert nach [2].

Frailty ist durch individualisierte Maßnahmen, aber nicht durch die Dialyse selbst beeinflussbar

Dynapenie, die einen Teil der physischen Funktionsverluste erklären. Pathologische Gewichtsabnahme ist darüber hinaus mit deletärem Zahnstatus und Armut verknüpft. Das komplexe Spektrum der Ätiologie legt nahe, dass therapeutische Interventionen zur Verbesserung des Frailtystatus multidimensional angelegt sein müssen.

Therapieoptionen

Medikamentöse Therapieoptionen wie die Substitution von anabolen Steroiden und Wachstumsfaktoren sind in ihrer Wirksamkeit nur unzureichend belegt. Prospektive Studien zum Einsatz von Testosteron bei Männern fehlen; eine Substitution bei Mangelsituation wird kontrovers beurteilt [2, 21, 22]. Eine Steigerung der Eiweiß- und Kalorienzufuhr bei Mangelernährung ist ausreichend belegt [2, 23]. Orale Proteinsupplemente bei Eiweißmangel zeigten im Rahmen eines Diätprotokolls nach 6 Monaten eine Mortalitätsverbesserung von knapp 30%, die unabhängig vom Anstieg der Serumalbuminkonzentration war [24]. Zahlreiche Ernährungsinterventionen mit oralen und parenteralen Nahrungssupplementen, Appetitstimulantien und anti-inflammatorischen Substanzen sind in ihrer Effektivität nur unzureichend untersucht [25] und bedürfen der Überprüfung in adäquaten Studienmodellen. Die Vermeidung einer Polymorpharmazie ist nachweislich hilfreich zur Verbesserung von Appetit und Vermeidung typischer Alterskomplikationen wie Sturz und kognitive

Einschränkungen [26]. Systematische Untersuchungen hierzu bei CKD-Patienten fehlen.

Körperliches Training bei älteren Menschen in unterschiedlichen Settings ist effektiv zur Verbesserung funktioneller Defizite, wie verminderte Muskelkraft, Sturzhäufigkeit und Alltagsmobilität [27]. Effekte eines körperlichen Trainings in den unterschiedlichen CKD-Stadien zeigen eine deutliche Verbesserung von Muskelkraft, physische Fitness und Lebensqualität [28]. Patienten mit Frailty profitieren nach dem Ergebnis einer prospektiven Untersuchung von einem strukturierten Übungsprogramm während der Dialyse nach 6 Monaten in Bezug auf die Zunahme von Kraft und Ausdauer, Lebensqualität und Kognition [29, 30].

Zusammenfassung und Ausblick

Die Prognose der Frailty gewinnt angesichts der demographischen Entwicklung und Komorbidität älterer Menschen in der Prognoseabschätzung zunehmend an Bedeutung. Unabhängig von der statistischen Bewertung der Vielzahl von Frailty-Instrumenten eignet sich die qualitative Beurteilung nach Fried und o.g. Adaptation (Tab. 1) [1, 6, 7] für den klinischen Alltag. Sie ist einfach in das geriatrische Assessment für ältere CKD-Patienten integrierbar (Abb. 3) [31]. Behandlungsansätze ergeben sich aus der Analyse ätiologischer Faktoren, die zur Frailty beitragen [2]. In erster Linie bestehen sie aus der Korrektur eines Protein- und Kohlehydratmangels, körperlicher Übung zur Stärkung von Muskelkraft und Koordination und die Vermeidung einer Polypharmazie [2, 4, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30]. Die Behandlung einer Depression und eine niedrigschwellige psychosoziale Unterstützung sind Teil der multimodalen Intervention.

Die bisherigen Studienergebnisse werfen eine Reihe weiterführender Fragen auf. Im Vordergrund steht die validierte Bestimmung der Frailty-Komponenten und ihre prognostische Wertigkeit für wesentliche Ergebnisparameter, wie Überleben und altersgemäße Lebensqualität. Angesichts der hohen Prävalenz der Frailty in der CKD-Population sollten kontrollierte Studien zur Behandlungseffektivität einzelner Interventi-

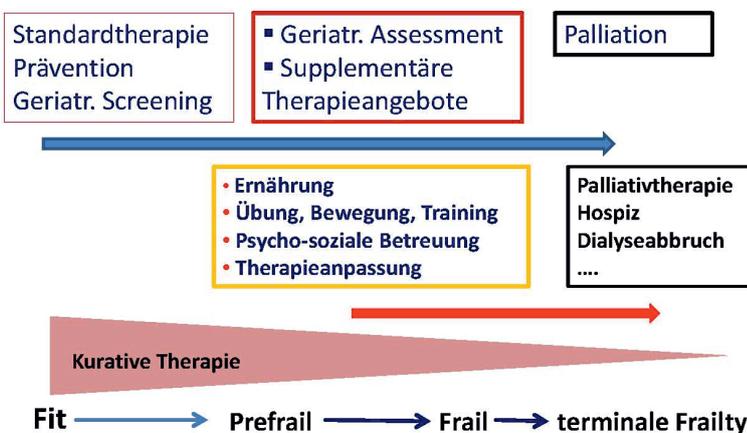


Abb.3. Interventionszeitpunkte bei älteren CKD-Patienten.

onen etabliert werden und als Grundlage entsprechender Leitlinien dienen. Das Fehlen entsprechender Initiativen ist aus gerontonephrologischer Sicht bei einem Phänomen, das seit fast 2 Dezennien bekannt ist, bemerkenswert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] *Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: M146-M156. [CrossRef PubMed](#)
- [2] *Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD.* Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 337-351. [CrossRef PubMed](#)
- [3] *Kallenberg MH, Kleinvelde HA, Dekker FW, van Munster BC, Rabelink TJ, van Buren M, Mooijaart SP.* Functional and cognitive impairment, frailty, and adverse health outcomes in older patients reaching ESRD – A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1624-1639. [CrossRef PubMed](#)
- [4] *Ostuni M, Musso CG.* Usefulness of frailty evaluation for handling chronic kidney disease elderly patients: a review and original proposal. *Int Urol Nephrol.* 2019; 51: 461-465. [10.1007/s11255-018-2061-0](#)
- [5] *Brogan D, Kutner NG, Flagg E.* Survival differences among older dialysis patients in the southeast. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20: 376-386. [CrossRef PubMed](#)
- [6] *Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK.* A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16: 601-608. [CrossRef PubMed](#)
- [7] *Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C.* Frailty screening in the community using the FRAIL scale. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16: 412-419. [CrossRef PubMed](#)
- [8] *Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005; 173: 489-495. [CrossRef PubMed](#)
- [9] *Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R.* Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev.* 2016; 26: 53-61. [CrossRef PubMed](#)
- [10] *van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Bots ML, Verhaar MC, Hamaker ME.* Frailty screening tools for elderly patients incident to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 1480-1488. [CrossRef PubMed](#)
- [11] *Rodríguez-Mañás L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, Gonzalez-Colaço Harmand M, Bergman H, Carcaillon L, Nicholson C, Scuteri A, Sinclair A, Pelaez M, Van der Cammen T, Beland F, Bickenbach J, Delamarche P, Ferrucci L, Fried LP, Gutiérrez-Robledo LM, et al; FOD-CC group (Appendix 1).* Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68: 62-67. [CrossRef PubMed](#)
- [12] *Nitta K, Hanafusa N, Tsuchiya K.* Role of frailty on outcomes of dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2018; 195: 102-109. [CrossRef PubMed](#)
- [13] *Nixon AC, Bampouras TM, Pendleton N, Woywodt A, Mitra S, Dhaygude A.* Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J.* 2018; 11: 236-245. [CrossRef PubMed](#)
- [14] *Delgado C, Grimes BA, Glidden DV, Shlipak M, Sarnak MJ, Johansen KL.* Association of Frailty based on self-reported physical function with directly measured kidney function and mortality. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 203. [CrossRef PubMed](#)
- [15] *Johansen KL, Delgado C, Bao Y, Kurella Tamura M.* Frailty and dialysis initiation. *Semin Dial.* 2013; 26: 690-696. [CrossRef PubMed](#)
- [16] *Johansen KL, Delgado C, Kaysen GA, Chertow GM, Chiang J, Dalrymple LS, Segal MR, Grimes BA.* Frailty among patients receiving hemodialysis: evolution of components and associations with mortality. *J Gerontol A Biol Med Sci.* 2019; 74: 380-386. [10.1093/gerona/gy206](#)
- [17] *Walker SR, Gill K, Macdonald K, Komenda P, Rigatto C, Sood MM, Bohm CJ, Storsley LJ, Tangri N.* Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review. *BMC Nephrology.* 2013; 14: 228. [10.1186/1471-2369-14-228](#)
- [18] *Fitzpatrick J, Sozio SM, Jaar BG, Estrella MM, Segev DL, Parekh RS, McAdams-DeMarco MA.* Frailty, body composition and the risk of mortality in incident hemodialysis patients: the predictor of arrhythmic and cardiovascular risk in end stage renal disease study. *Nephrol Dial Transpl.* 2019; 34: 346-354. [10.1093/ndt/gfy124](#)
- [19] *McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, King EA, Haugen C, Buta B, Gross AL, Kalyani R, Desai NM, Dagher NN, Lonze BE, Montgomery RA, Bandeen-Roche K, Walston JD, Segev DL.* Individual frailty components and mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017; 101: 2126-2132. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Chow E, Grams M, Walston J, Segev DL.* Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13: 2091-2095. [CrossRef PubMed](#)
- [21] *Bao Y, Johansen KL.* Diagnosis and treatment of low testosterone among patients with end-stage renal failure. *Semin Dial.* 2014; 28: 259-265. [10.1111/sdi.12318 PubMed](#)
- [22] *Chiang JM, Kaysen GA, Segal M, Chertow GM, Delgado C, Johansen KL.* Low testosterone is as-

- sociated with frailty, muscle wasting and physical dysfunction among men receiving hemodialysis: a longitudinal analysis. *Nephrol Dial Transplantation*. 2019; 34: 802-810. [10.1093/ndt/gfy252](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy252)
- [23] Ash S, Campbell KL, Bogard J, Millichamp A. Nutrition prescription to achieve positive outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutrients*. 2014; 6: 416-451. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, Meyer KB, Zager PG, Johnson DS. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63: 276-285. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, Kuhlmann MK, Stenvinkel P, TerWee P, Teta D, Wang AY, Wanner C; International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013; 84: 1096-1107.
- [26] Fávoro-Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, Vereecken C, Vanhauwaert E, Declercq A, Bekkering GE, Duyck J. Risk factors for malnutrition in older adults: a systematic review of the literature based on longitudinal data. *Adv Nutr*. 2016; 7: 507-522. [CrossRef PubMed](#)
- [27] de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millán-Calenti JC. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr*. 2015; 15: 154. [CrossRef PubMed](#)
- [28] Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J*. 2015; 8: 753-765. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Anding K, Bär T, Trojnik-Hennig J, Kuchinke S, Krause R, Rost JM, Halle M. A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. *BMJ Open*. 2015; 5: e008709. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, Baggetta R, Bolognani D, Torino C, Lamberti N, Bertoli S, Ciurlino D, Rocca-Rey L, Barilla A, Battaglia Y, Rapanà RM, Zuccalà A, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Rastelli S, Fabrizi F, Messa P, et al. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 1259-1268. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Pommer W, Hoffmann U, Grupp C. Geriatrisches Screening und Assessment bei älteren Patienten mit chronischen Nierenkrankheiten. *Nephrologe*. 2016; 11: 345-349. [CrossRef](#)



Prof. Dr. Wolfgang Pommer
KfH-Bildungszentrum
Martin-Behaimstr. 20
63263 Neu-Isenburg
wolfgang.pommer@kfh-dialyse.de



Prof. Dr. Liang-Hong Yin
Division of Nephrology
Department of Medicine
The First Affiliated Hospital
Jinan University
Guangzhou 510630
China
yin-yun@126.com