

# Das akute Nierenversagen

Jan T. Kielstein

## 6.1 Definition

Der Begriff akutes Nierenversagen (ANV) umfaßt unterschiedliche Syndrome die durch einen plötzlich (Stunden bis Tage) auftretenden, grundsätzlich reversiblen Ausfall der exkretorischen Nierenfunktion gekennzeichnet sind. Das ANV ist durch einen schnellen Anstieg von Markersubstanzen im Serum (z.B. Kreatinin oder Cystatin C) gekennzeichnet.

Die Urinausscheidung ist kein verlässlicher Parameter für die Nierenfunktion da das ANV sowohl mit einer Oligo/Anurie (< 500 ml Urin in 24 h) als mit einer Urinausscheidung von bis zu 3.000 ml/Tag einhergehen kann (nicht-oligurisches Nierenversagen). Es gibt über 30 verschiedene Definitionen des ANV die sich sämtlich an Kreatininwerten und Urinvolumina orientieren. Ein Expertengremium hat jüngst das RIFLE-System (Risk, Injury, Failure, End-stage renal disease), eine recht aufwändige Klassifikation des ANV vorgeschlagen (BELLOMO, 2004).

Die einfachste und aktuellste Definition der akuten Nierenschädigung der Acute Kidney Injury Workgroup lautet:

**Funktionelle oder strukturelle Veränderungen oder Marker der Nierenschädigung inklusive Auffälligkeiten in Blut-, Urin- und Gewebsuntersuchungen oder bildgebenden Verfahren über einen Zeitraum von weniger als drei Monaten.**

Die vom gleichen Gremium empfohlenen aktuellen Klinischen Kriterien für das ANV lauten:

- **Abrupter (innerhalb von 48 h) Einbruch der Nierenfunktion gegenwärtig definiert als**
- **Anstieg des Serumkreatinin von  $>0,3$  mg/dl oder  $25 \mu\text{mol/l}$  oder um 50% vom Ausgangswert ODER**
- **eine Reduktion des Urinvolumens (Oligurie von  $<0,5$  ml/kg/h für  $>6$ h)**

## 6.2 Epidemiologie des ANV

Je nach Studie (und Definition des ANV) betrifft dies 1–25% aller Intensivpatienten (UCHINO, 2005). Die Mortalität des ANV liegt zwischen 28 und 90% (METNITZ, 2002; UCHINO, 2005). Auch wenn man alle Begleitfaktoren wie schwere der Erkrankung, Alter etc. mit einberechnet sterben Patienten mit einem ANV doppelt so häufig wie vergleichbar kranke Patienten auf der Intensivstation (METNITZ, 2002).

Dies gilt für den 19-jährigen verunglückten Motorradfahrer ebenso wie für den 90-jährigen Patienten mit Z. n. Bypass-Operation! Eine multinationale Studie an 29.000 Intensivpatienten in 23 Ländern ergab dass in 50% aller Patienten eine Sepsis mit Ursache für das ANV war. Der Anteil der Patienten mit Vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung betrug 30% (UCHINO, 2005).

## 6.3 Ursachen/Ätiologie

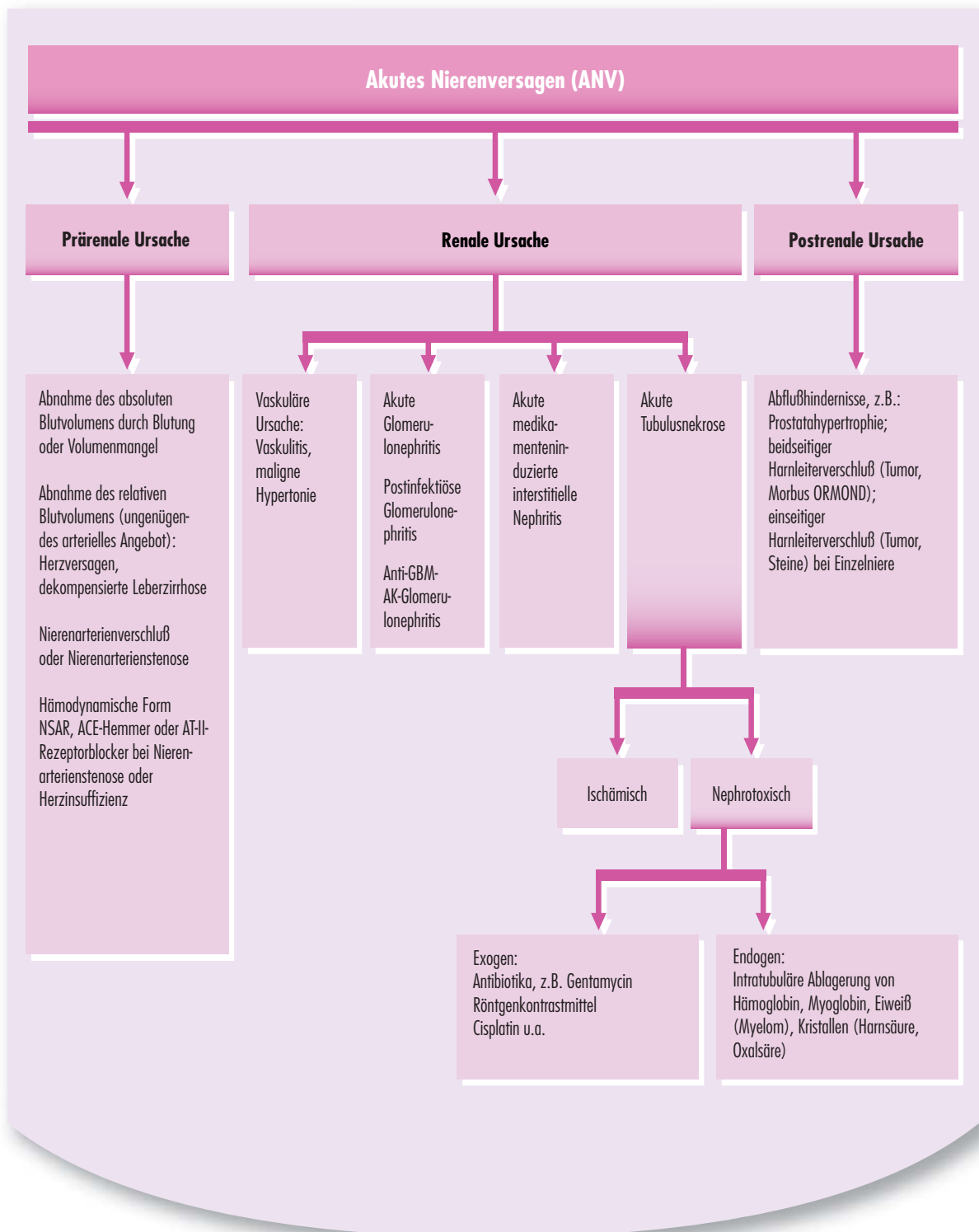
Formal kann man drei Formen des ANV unterscheiden: Prärenal (z. B. Hypovolämie), renal (z.B. akute Glomerulonephritis) und postrenal (z.B. Prostatahypertrophie). Diese Unterteilung ist insbesondere für die differentialdiagnostische Abklärung sinnvoll.

Die beiden, häufig ineinander übergehenden Hauptursachen des ANV sind das prärenale Nierenversagen und die akute ischämische Tubulusnekrose (ATN) die zusammen 75% aller Fälle des ANV ausmachen (NASH, 2002).

## 6.4 Pathophysiologie

Trotz umfangreicher tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen ist die Pathophysiologie des ANV nicht gänzlich geklärt. Zwei Komponenten sind jedoch prinzipiell für den Abfall der GFR anzuschuldigen: eine **vaskuläre Komponente** und eine **tubuläre Komponente** (LAMEIRE, 2005).

Obwohl die Nierendurchblutung 25% des Herzzeitvolumens beträgt sind leiden einige Abschnitte der Nierenrinde unter chronischem



Sauerstoffmangel. Kommt es zu einem Abfall der Nierendurchblutung unter eine kritische Grenze stirbt dieses hoch stoffwechselaktive Gewebe ab. Es kommt zur akuten Tubulusnekrose (ATN).

In diesem Zusammenhang sei bereits darauf hingewiesen, daß ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und NSAR, die sämtlich die Nierendurchblutung verschlechtern, bei Vorschädigung der Niere oder in Kombination mit anderen schädigenden Einflüssen ausreichen können um ein ANV zu verursachen!

## 6.5 Diagnostik

Wie bei jedem anderen internistischen Krankheitsbild stellen Anamnese (Medikamente, Urinausscheidung, Durst) und Körperliche Untersuchung (Petechien, Blasenfüllung), insbesondere die Einschätzung des Hydratationszustandes (trockene Zunge, stehende Hautfalten?, feuchte RG's, Ödeme) unabdingbare Voraussetzung für die Diagnose eines ANV dar. Sind gar Flüssigkeitsbilanzen, Gewichtsverlauf und Vitalparameter aus den (elektronischen) Krankenunterlagen zu eruieren läßt sich die z.B. durch Fieber und

Tabelle 1

Diagnostisches Kriterium	Prärenal	Renal
Harnsediment	Hyaline Zylinder	Erythrozyten-Zylinder Granulierte Zylinder, glom. Erythrozyten
Spezifisches Gewicht	1020	1010
Osmolalität (Osmol/kg H <sub>2</sub> O)	>500	>300
Urinnatrium (mmol/l) (beeinflußbar durch Diuretika!)	<20	>40
Fraktionelle Ausscheidung von Natrium (%) $\frac{\text{Urin-Na}}{\text{Serum-Kreatinin/Urin-Krea-tinin}} \times 100$	<1	>2
Fraktionelle Ausscheidung von Harnstoff (%)	<35	>35
Fraktionelle Ausscheidung von Harnsäure (%)	<7	>15

mangelnde Flüssigkeitszufuhr bedingte Dehydratation als Ursache des prärenalen Nierenversagens schnell finden.

**Laboruntersuchungen** (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, venöse BGA, Urinanalytik) und die **Abdomensonographie** (Harnstau, Nierengröße/-sonomorphologie) runden die Diagnostik ab und sollten vor der Einleitung einer Dialysetherapie erfolgen. Die Labor diagnostik in Serum und Urin hilft auch bei der Differentialdiagnose zwischen prärenalem und renalem Nierenversagen (Tabelle 1). Neuere, viel versprechende Marker wie Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) (HERGET-ROSENTHAL, 2005) müssen noch auf ihre klinische Anwendbarkeit hin überprüft werden.

## 6.6 Prävention des ANV

Aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit ANV hat die Prophylaxe des ANV einen großen Stellenwert. Die Mittel die dafür zu Verfügung stehen sind jedoch sehr begrenzt. **Ausreichende Bewässerung** und **Vermeidung nephrotoxischer Substanzen** in Kombination mit **klinischer Weitsicht** sind die drei wesentlichen Säulen um das ANV zu vermeiden.

Ein exaktes Monitoring von Risikopatienten (vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Nierenarterienstenose, Sepsis, Trauma, Verbrennung, Hämolyse, große chirurgische Eingriffe in höherem Lebensalter) ist notwendig um frühzeitig und ausreichend mit der Volumengabe zu beginnen. Bei Dehydratation ist eine Flüssigkeitsgabe von initial 500 ml 0,9%NaCl pro Stunde (ohne Lasix®) nicht übertrieben. Im Falle einer Rhabdomyolyse können bis zu 10 Liter Volumen am Tag notwendig sein (VANHOLDER, 2000). Auf Ringer-Laktat sollte verzichtet werden da es Kalium enthält und dies im Fall des Versagens der Bewässerungsstrategie zu einer Hyperkaliämie führen kann. Acetylcystein (ACC) vermied in Dosierung von 2 x 600 mg oral das Auftreten einer Kontrastmittelnephropathie (TEPEL, 2000), dieser Effekt konnte jedoch

nicht durchgehend von anderen Autoren bestätigt werden womit auch bei der Kontrastmittelnephropathie die Flüssigkeitsgabe wichtigste präventive Maßnahme bleibt (LIN, 2005).

Adäquate Bewässerung (mit NaCl-Lösungen) hat sich auch zur Prophylaxe einer Nierenschädigung durch Platin-Präparate, Amphotericin B, Methotrexat und Aciclovir bewährt (LAMEIRE, 2003) wobei eine 0,9%ige NaCl-Lösung zu bevorzugen ist (MUELLER, 2002). Auch scheint die strikte Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Intensivpatienten das Auftreten eines ANV zu verringern (VAN DEN BERGHE, 2001), bestätigende Studien hierzu fehlen jedoch.

Muß sich z.B. ein diabetischer Patient mit Nierenfunktionseinschränkung einer geplanten Nierenschädigung (z.B. Herzkatheteruntersuchung mit Kontrastmittel) unterziehen, sollten ACE-Hemmer, Diuretikum und orales Antidiabetikum pausiert werden. Außerdem sollten eine ausreichende i.v.-Gabe von Volumen vor (!) dem geplanten Eingriff sowie eine Flüssigkeits-Bilanzierung erfolgen.

Zur analgetischen Therapie der zu erwartenden Rückenschmerzen (aufgrund der sich an den Herzkatheter anschließenden Bettruhe) sollte auf NSAR verzichtet werden. Diese simplen, kostenlosen aber hocheffektiven Maßnahmen in die Tat umzusetzen scheint mancherorts eine, mit einer Mondlandung vergleichbare logistische und intellektuelle Herausforderung zu sein.

## 6.7 Konservative Therapie des ANV

Trotz vieler Fortschritte bei der Aufklärung der Pathophysiologie des ANV, und dutzender im Tierexperiment verheißungsvoller Substanzen gibt es immer noch keine spezifischen Medikamente die sich als klinisch erfolgreich herausgestellt haben. Dies gilt auch für Dopamin! Für die Wirksamkeit von Dopamin in »Nierendosis« (1–3 µg/kg/min) fehlt jeder klinische Beleg (JONES, 2005).

## Klassischer Verlauf und Stadien des akuten Nierenversagens (ANV)

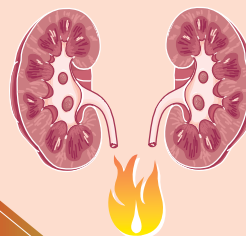
Der Begriff akutes Nierenversagen (ANV) umfasst unterschiedliche Syndrome die durch einen plötzlich auftretenden (Stunden bis Tage) grundsätzlich reversiblen Ausfall der exkretorischen Nierenfunktion gekennzeichnet sind. Das ANV ist durch einen schnellen Anstieg von Markersubstanzen im Serum (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C) gekennzeichnet. Häufig ist das ANV von einer Oligurie begleitet.

### Die aktuellen klinischen Kriterien für die Definition des ANV lauten:

Abrupter (innerhalb von 48 h) Einbruch der Nierenfunktion gegenwärtig definiert als:

- Anstieg des Serumkreatinin von  $>0,3$  mg/dl (rund 25  $\mu\text{mol/l}$ ) in 24 h oder Anstieg um 50 % vom Ausgangswert
- ODER
- Reduktion des Urinvolumens (Oligurie von  $<0,5$  ml/kg/h für  $>6$ h)

Die Häufigkeit des ANV liegt in Europa bei ca. 300 Fällen/Jahr/Mio. Einwohner wobei es große Unterschiede je nach Definition des ANV gibt (172–620 Fällen/Jahr/Mio. Einwohner).



### Schädigungsphase (Initialphase)

Die Schädigungs- oder Initialphase des ANV ist asymptomatisch, ggf. sind Symptome des Grundleidens nachweisbar. Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen haben in diesem Stadium die besten Erfolgsaussichten. Nephrotoxische Antibiotika, NSAR und ACE-Hemmer absetzen, hyperkalorische (ggf. parenterale) Ernährung, Flüssigkeitsbilanzierung nach Diuresemenge, ggf. Azidosekorrektur einleiten. Venenpunktionen an der nicht-dominierenden oberen Extremität möglichst meiden, falls Dauerdialyse nötig wird und Shunt angelegt werden muß! Frühzeitig großlumigen zentralen Katheter mit separatem Infusionskanal legen.

### Stadium der Oligurie/Anurie

Dieses Stadium ist der Beginn des manifesten Nierenversagens. Der Fortbestand der GFR-Minderung mit progredientem Anstieg der Retentionswerte ist kennzeichnend, es entwickeln sich Organkomplikationen: Störung des Wasser- (Überwässerung, Hirnödeme, »fluid lung«), Elektrolyt- (z.B. Hyperkaliämie und Hyperkalzämie) und Säure-Basen-Haushalts (Azidose). Frühzeitig **Nierenersatztherapie** einleiten! Das Stadium der Oligurie/Anurie kann auch übersprungen werden, das ANV verläuft dann »nicht oligurisch« oder »primär polyurisch« ab. **Berücksichtigung der Niereninsuffizienz bei jedweder Pharmakotherapie!**

### Stadium der Polyurie

Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch den langsamen Rückgang der Urämiesymptome und Zunahme der täglichen Harnausscheidung, die sich initial täglich verdoppelt und auf dem Höhepunkt meist 4 bis 5 Liter täglich beträgt. Die GFR kann noch soweit vermindert sein, daß trotz großer Urinmenge die Retentionswerte noch hoch sind und weiter dialysiert werden muß. Eine sehr genaue Gewichts-, Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz ist während der polyurischen Phase von überragender Bedeutung für die Prognose (Mortalität in diesem Stadium 25%). Es droht die Komplikation der Dehydratation mit Natrium- und Kaliumverlust, Tachykardie, Fieber, Hypotonie, Apathie und Krämpfen.

### Restitutionsstadium

Mit zunehmender Normalisierung der Retentionswerte bessert sich das Befinden der Patienten und es kommt in vielen Fällen zur Normalisierung der Nierenfunktion, wobei Partialfunktionen lange gestört sein können. Je älter der Patient ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich nur eine inkomplette Remission ergibt. In solchen Fällen muß auch an unbekannte präexistente Nierenerkrankungen gedacht werden. Schließlich kann es in der Akutphase des ANV zur Entwicklung von Niereninnennekrosen gekommen sein oder es hat sich (besonders bei Intoxikationen) eine interstielle Fibrose entwickelt. Patienten nach ANV sollten nephrologisch nachbetreut werden.

### Tips, Tricks und Fallen beim ANV

- Das ANV ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild und somit stationär behandlungspflichtig!
- Genaue Anamnese erheben (renale Vorerkrankungen?, »leicht erhöhte« Nierenwerte?, nephrotoxische Medikamente?, Eigenmedikation?, »alternative« Therapeutika?, Exposition gegenüber Toxinen?, Gewichtsverlauf?, Ödeme?, roter Urin?)
- Klinischer Befund einschließlich rektaler und ggf. gynäkologischer Untersuchung
- Patient tgl. wiegen, Gewichtsverlauf der letzten Tage erfragen, Bilanzierung!
- Nach prärenalen und postrenalen Faktoren Ursachen des ANV suchen und diese wenn möglich korrigieren
- Nach akuten Komplikationen des ANV (pulmonale Überwässerung, Hyperkaliämie, Azidose, Hyponatriämie) suchen und diese behandeln.
- Sonographie: Nierengröße? (DD akutes/chronisches Nierenversagen), postrenales Abflußhindernis, Hydratationsstatus?


- (Erst-)Labor: BB, Urinsediment, Harnkultur, BGA, Harnstoff, Kreatinin, E'lyte in Serum und Urin, Gerinnungsanalyse (Dialysezugang, Nierenbiopsie), ANA, ANCA, anti-GBM-AK, Komplement
- Strengste Indikationsstellung für alle Medikamente, strikte Vermeidung von potentiell nephrotoxischen Substanzen, Dosierung der Medikamente an Nierenfunktion und ggf. Dialyseeffektivität anpassen
- Intravenöse Kontrastmittelgabe nur, wenn man diese auch einem Richter gegenüber rechtfertigen könnte (Sonographie, MRT und Nativ-CT sind allermeistens ausreichend)
- Patienten ausreichend und dem Ausfall der Nierenfunktion entsprechend ernähren (keine Standardprotokolle mit Kalium und Phosphat sowie 5000 ml Infusionsvolumen am Tag!)
- An die Zukunft denken! Keine Kanülierung potentieller Shuntvenen; Dialysekatheter mit zusätzlichem Infusionschenkel statt zweier getrennter Katheter für Dialyse und Antibiotikagabe
- Dialyseindikation täglich mehrmals überprüfen und rechtzeitig stellen

Aber auch die negativen Ergebnisse einer Meta-Analyse von 61 Studien mit 3.359 Patienten können die Zweifler nicht überzeugen (FRIEDRICH, 2005) und so findet es auf Intensivstationen weltweit weiterhin eine mystisch-trotzige Verwendung. Dies ist bis auf die Geldverschwendung wohl auch nicht so schlimm, denn ebenso wie das Handauflegen schadet Dopamin in ‚Nierendosis‘ auch nicht.

Ganz anders verhält es sich mit Schleifendiuretika (z.B. Furosemid). Eine Dosis von 0,5 µg/kg/min Furosemid führte bei Patienten mit Herzoperationen zu einer höheren Rate an Nierenschaden (LASSNIGG, 2000). Bei Intensivpatienten erhöht der Gebrauch von Diuretika das Risiko zu versterben oder dialysepflichtig zu bleiben (MEHTA, 2002). An dieser Stelle sei erwähnt, daß auch das tapfere Schneiderlein einen Stein (= trockener Patient) nicht auspressen konnte! Allein eine adäquate Hydratation (z.B. in Form eines Käses im GRIMMSchen Beispiel) ist eine wesentliche Grundvoraussetzung für die Diurese.

Für alle anderen Pharmaka inklusive Calciumantagonisten, ANP etc. gibt es keine ausreichenden Daten die einen Routineeinsatz rechtfertigen würden.

## 6.8 Nierenersatztherapie bei ANV

Das gesicherte Wissen darüber wer, wann und wie im Rahmen eines ANV behandelt werden soll ist sehr beschränkt. Eine Zusammenstellung der gegenwärtigen Unklarheiten findet sich unter  <http://www.adqi.net>

### Indikationen zur Akutdialyse bei ANV umfassen:

- Urämische Symptome wie Enzephalopathie, Neuropathie, Perikarditis (siehe dort)
- therapierefraktäre Hyperkaliämie (> 6,5 mmol/l)
- therapierefraktäre Hypervolämie (Lungenödem)
- therapierefraktäre Azidose (pH < 7,0)
- therapierefraktärer Hypertonus
- Vergiftung mit dialysablem Toxin/Medikament

Es gibt keinen spezifischen Kreatinin- oder Harnstoffwert bei dem dialysiert werden muß! Vielmehr entscheidet der klinische Untersuchungsbefund in Kombination mit Laborwerten, Krankheitsverlauf

und Grunderkrankung über den Beginn der Dialysetherapie. Bisher gibt es keine Daten, die den natürlichen Impuls eines frühzeitigen Beginns einer Dialysetherapie bei ANV untermauern! Auch nicht jeder Patient, der prinzipiell dialysiert werden kann, sollte dialysiert werden. Moribunde Patienten oder Tumorpatienten bei denen jede sonstige Therapie eingestellt wurde, profitieren in der Regel nicht von der Dialyse.

Wenn die Entscheidung zur Nierenersatztherapie gefallen ist gibt es prinzipiell drei Verfahren. Kontinuierliche Verfahren wie CVVH, intermittierende Dialyse oder so genannte Hybridverfahren wie die GENIUS-Dialyse (vgl. 9.13.8). Bisher gibt es keine wissenschaftliche Begründung eines dieser Verfahren zu bevorzugen und jedes der Verfahren hat Vor- und Nachteile (Tabelle 2).

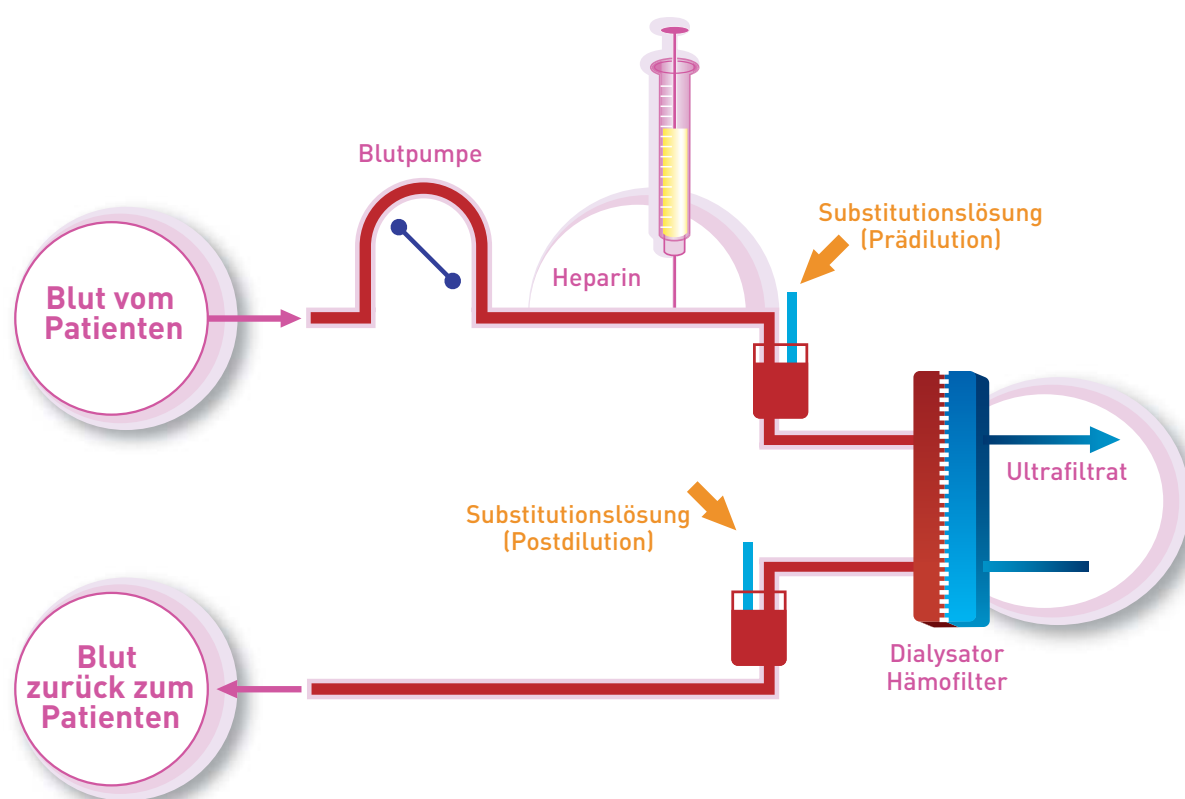
**Tabelle 2**

	<b>Kontinuierliche Nierenersatztherapie</b>	<b>Intermittierende Nierenersatztherapie</b>	<b>EDD (»KOLFF-Dialyse«)</b>
<b>Elimination</b>	vorwiegend konvektiv	vorwiegend diffusiv	diffusiv
<b>Membranen</b>	highflux	lowflux	lowflux/highflux
<b>Dialysatfluß</b>	niedrig (bei CVVHD)	hoch	niedrig
<b>Flüssigkeitsentzug und Toxinelimination</b>	kontinuierlich (theoretisch)	intermittierend (3–5 h)	intermittierend 8–12 h
<b>Antikoagulation</b>	kontinuierlich (theoretisch)	Intermittierend (3–5 h)	Intermittierend 8–12 h
<b>Dialysefachpersonal</b>	nicht erforderlich	erforderlich	zeitweise erforderlich
<b>Pflegerischer Aufwand</b>	hoch (Beutelwechsel, Entsorgung)	sehr hoch (bindet eine Arbeitskraft)	niedrig
<b>Mobilisation/ Untersuchungen/ Interventionen</b>	kaum möglich	möglich	möglich
<b>Kosten von Verbrauchsmaterial</b>	hoch (sterile Substitutionslösungen)	niedrig (Online-Produktion des Dialysats)	niedrig (Online-Produktion des Dialysats)
<b>Dialysemaschinen nutzbar</b>	nein	ja	ja
<b>Hämodynamische Stabilität</b>	sehr gut	meist schlecht (in manchen Zentren gut)	sehr gut
<b>Gefahr der bakteriellen Kontamination</b>	hoch (wegen des häufigen Beutelwechsels durch Pflegepersonal mit vielen Aufgaben)	niedrig	niedrig
<b>Überlebensvorteil gegenüber anderen Verfahren</b>	nein	nein	nein

Eine Meta-Analyse konnte keinen Überlebensvorteil von kontinuierlichen gegenüber intermittierenden Nierenersatzverfahren feststellen (TONELLI, 2002). Hingegen gibt es Belege dafür, daß die Intensität der Nierenersatztherapie sich deutlich auf das Überleben der Patienten auswirkt. Dies gilt für kontinuierliche und intermittierende Verfahren in gleichem Maße (RONCO, 2000; SCHIFFL, 2002).

## Flußschema-CVVH

### Kontinuierliche Blutreinigungsverfahren



Kontinuierliche Entgiftungsverfahren werden unterschieden in arteriovenöse Formen (überwiegend historisch relevant), venovenöse Formen und Hybridformen.

**Arteriovenöse Formen:** CAVH = kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration, CAVHD = kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse. **Venovenöse Formen** (bevorzugt angewandt) : CVVH = kontinuierliche venovenöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse, CVVHDF = kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration.

**Hybridformen:** EDD = extended daily dialysis oder »KOLFF-Dialyse«

Empfohlene Umsatzraten von 35 ml/kg/h (ca. 90 l sterile Bikarbonatlösung/d für einen 100 kg schweren Patienten) für die kontinuierlichen Niereersatzverfahren sind jedoch kaum noch finanzierbar. Daher setzen sich weltweit **Hybridverfahren**, die so genannte ED (extended dialysis) durch. Hierbei wird der Patient mit niedrigen Blut- und Dialysatflüssen unter Verwendung eines herkömmlichen Dialysegerätes 8-12 Stunden am Tag dialysiert (FLISER, 2006). Dies gewährleistet eine Kreislaufstabilität und Entgiftung wie sie bisher nur durch kontinuierliche Nierenerersatzverfahren mit hohen Austauschvolumina zu erzielen war (KIELSTEIN, 2004). Bei der Wahl des Dialysators sollte man biokompatible Membranen bevorzugen da hierfür ein minimaler Überlebensvorteil gezeigt worden ist. (SUBRAMANIAN, 2002). Einen Einfluß auf die Erholung der Nierenfunktion hat die Wahl der Dialysemembran jedoch nicht.

## 6.9 Prognose des ANV

Wenn die Schwere und Dauer des ANV die Einleitung einer Nierenersatztherapie notwendig macht liegt die Krankenhausmortalität bei über 60% (LIANO, 1996; METNITZ, 2002; UCHINO, 2005). Insbesondere Patienten bei denen das ANV als Teil eines Multiorganversagens (MODS: multi organ dysfunction syndrome) vorkommt, haben eine extreme hohe Mortalität.

Die Fortschritte der letzten Jahrzehnte in der Intensivmedizin und Dialyse konnten sich nicht auf das Überleben auswirken, da mit dem medizinischen Fortschritt auch immer ältere Patienten mit mehr und mehr vorbestehenden chronischen Erkrankungen behandelt wurden. Unter den Patienten die ein akutes Nierenversagen überleben bleiben auf Dauer ca. 5% dialysepflichtig. Dieser Anteil kann bei älteren Patienten bis auf 16% ansteigen (BHANDARI, 1996).

Langzeituntersuchungen an Kindern mit ANV lassen vermuten, daß die frühere Vorstellung einer vollständigen Wiederherstellung der Nierenfunktion nach ANV auf Dauer nicht haltbar ist. Vielmehr scheint das ANV der Beginn einer chronischen Niereninsuffizienz zu sein (SHAW, 1991) die natürlich nicht zwingend zur Dialysepflichtigkeit führen muß.

## 6.10 Tumorlysesyndrom

Das Tumorlysesyndrom ist eine Behandlungskomplikation bei onkologischen Patienten, insbesondere mit Leukämien und Lymphomen, seltener bei Patienten mit metastasierenden Tumoren.

*Wie mich experimentelle Versuche über Blutauswaschung mit Hilfe der Dialyse am lebenden Organismus belehrten, gelingt es so unter Umgehung der Nieren, einen großen Teil der Schlackenstoffe aus dem Körper zu beseitigen.*

Georg Haas (führte erste Dialyse am Lebenden 1924 durch)

Das Tumorlysesyndrom wird durch die Behandlungsmaßnahmen ausgelöst, insbesondere durch Chemotherapie, Strahlenbehandlung und/oder Kortison- bzw. Hormonbehandlung. Selten können sich Tumorlysesyndrome auch spontan entwickeln.

**Charakteristische Zeichen** des Tumorlysesyndroms sind: Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie mit sekundärer Hypocalcämie, metabolische Azidose und/oder akutes Nierenversagen.

Die o.g. onkologischen Behandlungsmaßnahmen vernichten Tumorzellen. Der Untergang der Tumorzellen führt zur Freisetzung intrazellulärer Bestandteile, wobei Kalium, Phosphor und Harnsäure besonders bedeutsam sind. Der Zellzerfall kann auch durch den Nachweis des Anstieges der Laktatdehydrogenase (LDH) nachgewiesen werden.

Bei Tumorpatienten unter Therapie besteht häufig Übelkeit und Erbrechen, was zur Dehydratation führt und die Entstehung renaler Komplikationen fördert.

Die Hyperkaliämie ist die schwerwiegendste Komplikation des Zerfalls von Tumorzellen: Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand können vor allem bei begleitender Hypocalcämie eintreten.

Untergehende Tumorzellen setzen auch große Mengen Phosphat frei, welches dann renal nicht mehr ausgeschieden werden kann. Es kommt zur Präzipitation (Niederschlag, Ausfällung) von Calcium und Phosphat, hieraus resultiert eine Hypocalcämie. Die **Calcium-Phosphat-Präzipitation** im Tubulussystem der Nieren kann ein **akutes Nierenversagen** auslösen. Aus der sekundären Hypocalcämie resultieren außerdem Muskelkrämpfe bis hin zur Tetanie, Herzrhythmusstörungen werden begünstigt.

2 bis 3 Tage nach Beginn einer Chemotherapie kann sich eine Hyperurikämie entwickeln. Tumorzellen enthalten durch die hohe Wachstumsrate große Mengen an Nukleinsäuren, durch den Zelluntergang werden purinhaltige Nukleinsäuren freigesetzt und zu Harnsäure verstoffwechselt.

Die Harnsäureausscheidung über die Nieren nimmt mit der Hyperurikämie zwar zu, jedoch verursacht die Präzipitation von Harnsäurekristallen und Calciumphosphat im Tubulussystem und in den Sammelrohren eine intraluminalen Obstruktion (»Verstopfung«) und Harnsäurenephropathie. Eine gleichzeitig bestehende Azidose verschlimmert die Situation: Bei pH 5 liegt die Löslichkeit der Harnsäure im Urin bei 15 mg/dl, sie steigt bei pH 7,0 auf 200 mg/dl.

Die Vorbeugung und konservative Behandlung eines Tumorlysesyndroms besteht in einer ausreichenden Hydratation der Patienten (großzügige Flüssigkeitszufuhr, natürlich unter Vermeidung von einer Volumenüberladung).

Die kardialen Auswirkungen der Hyerkaliämie lassen sich durch Gabe von 10%-igem Calciumglukonat verringern. Weitere Maßnahmen der Hyperkaliämie-Notfallbehandlung sind an anderer Stelle dieses Buches aufgeführt (Transmineralisationsförderung z.B. durch Glukose-Insulin-Infusion, Bikarbonatgabe). Bei akuter Hyperkaliämie ist die Notfalldialyse unumgänglich.

Zur Beseitigung der Hypocalcämie ist die Korrektur der Hyperphosphatämie erforderlich (Förderung der renalen Ausscheidung, gegebenenfalls Hämodialyse). Calciumgabe nur selten erforderlich.

**Hyperurikämie:** Die bedrohliche Erhöhung der Serumharnsäure bei behandelten Tumorpatienten kann durch Steigerung der renalen Harnsäureausscheidung und durch Hemmung der Harnsäurebildung behandelt werden.

Ausreichende Hydratation der Patienten und Harnalkalisierung fördern die Ausscheidung und vermindern das Risiko einer Harnsäurepräzipitation im Tubulussystem. Harnalkalisierung gelingt durch Gabe von Natriumbicarbonatlösung (150–300 ml/Std.), dabei soll der Urin-pH-Wert auf etwa 7 eingestellt werden. Das Infusionsprogramm soll so gestaltet werden, daß eine Harnproduktion von 100 ml pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Stunde erreicht wird.

Zur Hemmung der Harnsäuresynthese wird Allopurinol gegeben (bei normaler Nierenfunktion bis zu 800 mg/Tag). Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung der Hyperurikämie ist die Gabe von **Uratoxidase** (rekombinante Uratoxidase=Rasburicase, Handelsname Fasturtec®), welche Harnsäure in Allantoin umwandelt. Allantoin ist wesentlich besser löslich als Harnsäure. Einzelheiten zu Therapie, Dosis und Nebenwirkungen der Rasburicasebehandlung siehe Gebrauchsinformation (Download z.B. unter der Adresse [www.sanofi-synthelabo.at/pdf/FAS-1,5.pdf](http://www.sanofi-synthelabo.at/pdf/FAS-1,5.pdf)).



#### Literatur:

Bellomo, R./C. Ronco/J.A. Kellum/R.L. Mehta/P. Palevsky: »Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group«, Crit. Care 4 (2004), R204–R212

Bhandari, S./J.H. Turney: »Survivors of acute renal failure who do not recover renal function«, QJM. 6 (1996), 415–421

Fliser, D./J.T. Kielstein: »Technology Insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis«, Nat. Clin. Pract. Nephrol. 1 (2006), 32–39

Friedrich, J.O./N. Adhikari/M.S. Herridge/J. Beyene: »Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death«, Ann. Intern. Med 7 (2005), 510–524

Herget-Rosenthal, S.: »One step forward in the early detection of acute renal failure«, Lancet 9466 (2005), 1205–1206

Jones, D./R. Bellomo: »Renal-dose dopamine: from hypothesis to paradigm to dogma to myth and, finally, superstition?«, J Intensive Care Med 4 (2005), 199–211

Kielstein, J.T./U. Kretschmer/T. Ernst et al.: »Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study«, Am.J Kidney Dis. 2 (2004), 342–349

- Kielstein, J.T./S. Salpeter/S.M. Bode-Böger et al.: »Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function – a meta-analysis«, *Nephrol. Dial. Transplant.* 21 (2006), Advance Access published on June 9
- Lameire, N./B.W. Van/R. Vanholder: »Acute renal failure«, *Lancet* 9457 (2005), 417–430
- Lameire, N.H./A.S. De Vriese/R. Vanholder: »Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure«, *Curr. Opin. Crit Care* 6 (2003), 481–490
- Lassnigg, A./E. Donner/G. Grubhofer/E. Presterl/W. Druml/M. Hiesmayr: »Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery«, *J. Am. Soc. Nephrol.* 1 (2000), 97–104
- Liano, F./J. Pascual: »Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group«, *Kidney Int.* 3 (1996), 811–818
- Lin, J./J.V. Bonventre: »Prevention of radiocontrast nephropathy«, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2 (2005), 105–110
- Mehta, R.L./M.T. Pascual/S. Soroko/G.M. Chertow: »Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure«, *JAMA* 20 (2002), 2547–2553
- Metnitz, P.G./C.G. Krenn/H. Steltzer et al.: »Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients«, *Crit. Care Med.* 9 (2002), 2051–2058
- Mueller, C./G. Buerkle/H.J. Buettner et al.: »Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty«, *Arch. Intern. Med.* 3 (2002), 329–336
- Nash, K./A. Hafeez/S. Hou: »Hospital-acquired renal insufficiency«, *Am. J. Kidney Dis.* 5 (2002), 930–936
- Ronco, C./R. Bellomo/P. Homel et al.: »Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial«, *Lancet* 9223 (2000), 26–30
- Schiffel, H./S.M. Lang/R. Fischer: »Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure«, *N. Engl. J. Med.* 5 (2002), 305–310
- Shaw, N.J./J.T. Brocklebank/D.F. Dickinson/N. Wilson/D. R. Walker: »Long-term outcome for children with acute renal failure following cardiac surgery«, *Int. J. Cardiol.* 2 (1991), 161–165
- Subramanian, S./R. Venkataraman/J.A. Kellum: »Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis«, *Kidney Int.* 5 (2002), 1819–1823
- Tepel, M./C. Schwarzfeld/U. Lauffer/D. Liermann/W. Zidek: »Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine«, *N. Engl. J. Med.* 3 (2000), 180–184
- Tonelli, M./B. Manns/D. Feller-Kopman: »Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery«, *Am. J. Kidney Dis.* 5 (2002), 875–885
- Uchino, S./J.A. Kellum/R. Bellomo et al.: »Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study«, *JAMA* 7 (2005), 813–818
- van den Berghe, G./P. Wouters/F. Weekers et al.: »Intensive insulin therapy in the critically ill patients«, *N. Engl. J. Med.* 19 (2001), 1359–1367
- Vanholder, R./M.S. Sever/E. Ereik/N. Lameire: »Rhabdomyolysis«, *J. Am. Soc. Nephrol.* 8 (2000), 1553–1561