Klinik und Therapie des akuten Nierenversagens

P. M. Ambühl

Definition des akuten Nierenversagens

Die gesunde Niere ist ein Organ mit vielfältigen Aufgaben. Zum einen hat sie endokrine Funktionen mit der Bildung von Hormonen wie Erythropoietin und Renin. Über die Aktivierung von Vitamin D nimmt sie zudem Einfluss auf den Mineralstoffwechsel des Organismus. Als Schlüsselorgan für die Ammoniagenese und der Regeneration von Bikarbonat spielt sie eine zentrale Rolle im systemischen Säure-/Basen-Haushalt. Am offensichtlichsten ist jedoch die exkretorische Funktion der Niere, welche sich am unmittelbarsten manifestiert. Entsprechend wird das akute Nierenversagen (ANV) auch über den Ausfall der Ausscheidungsfunktion definiert. Hauptkriterien sind ein plötzlicher und anhaltender Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR), in den meisten Fällen begleitet von einer Abnahme der Urinausscheidung (Oligurie, selten Anurie) und einem Anstieg des Harnstoffs und Kreatinins im Serum.

Indikatoren des akuten Nierenversagens

Aufgrund dieser Kriterien scheint die Diagnose «akutes Nierenversagen» relativ banal. Die Beurteilung der Nierenfunktion, oder der GFR im engeren Sinne, ist allerdings einiges komplexer und die üblicherweise verwendeten Indikatoren zur Bestimmung nicht ohne Tücken. So bedeutet nicht jede Oligurie, definiert als 24-Stunden-Urinvolumen von weniger als 500 ml, automatisch eine relevante Abnahme der GFR. Verminderte Urinausscheidung kann eine physiologisch sinnvolle Antwort der Niere auf ungenügende Flüssigkeitszufuhr oder erhöhten extrarenalen Flüssigkeitsverlust sein. Ebenso sind Serum-Kreatinin und -Harnstoff kein absolutes Mass für die effektive Filtrationsleistung der Nieren. Kreatinin im Blut und im Urin reflektieren in erster Linie die Muskelmasse eines Menschen, welche von Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Ernährung und Trainingszustand abhängt. So kann ein Serum-Kreatinin von 90 µmol/l für eine 70jährige Frau von 50 Kilogramm Gewicht bereits Ausdruck einer deutlich eingeschränkten GFR sein, während für einen jungen Modellathleten vom Körperbau eines Arnold Schwarzeneggers ein Serum-Kreatinin von 130 µmol/l eine völlig normale renale Filtrationsfunktion reflektieren mag. Dieses Problem kann teilweise umgangen werden, indem man mittels Urinsammlung eine Kreatinin-Clearance bestimmt. Allerdings muss man sich auch hierbei vor Augen führen, dass Kreatinin nicht ausschliesslich glomerulär filtriert, sondern in variablen Mengen tubulär sezerniert wird. Die effektive GFR wird somit um mindestens 10% überschätzt. Zudem ist es in vielen Fällen nicht möglich, eine korrekte Urinsammlung über 24 Stunden durchzuführen. In diesen Situationen ist eine Berechnung der GFR aufgrund des Serum-Kreatinins und unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergewicht die zuverlässigere und erst noch einfachere Methode. Gerade für die Beurteilung des Verlaufs eines ANV hat Kreatinin schliesslich den Nachteil, dass es eine langsame Kinetik aufweist und der wirklichen Veränderung der GFR immer etwas hinterher hinkt [1]. Dies gilt sowohl für die Phase der Verschlechterung der Nierenfunktion, wie auch während deren Erholung. Ein möglicherweise besserer endogener Parameter als das Kreatinin, welcher im Blut bestimmt werden kann, ist das Cystatin C.

Präsentation des akuten Nierenversagens

In vielen Fällen ist die klinische Gesamtsituation aber absolut eindeutig und das Ausmass der Niereninsuffizienz leicht zu beurteilen. Diagnostisch am sichersten verwertbar sind die am unmittelbarsten zu medizinischen Problemen führenden Zeichen wie Volumenretention und schwere Elektrolytstörungen. Oligurische Patienten im Lungenödem haben offensichtlich eine inadäquate Flüssigkeitsausscheidung. Eine Erhöhung des Serum-Kaliums, welche einhergeht mit schweren EKG-Veränderungen oder kardialen Rhythmusstörungen, ist eine absolute Notfallsituation. Für die Beurteilung der klinischen Relevanz spielt allerdings die Zeit, über welche sich der Kaliumanstieg im Blut entwickelt hat, eine entscheidende Rolle. Für das arrhythmogene Potential ist der transzelluläre Kaliumgradient von Bedeutung. Dieser ist bei langsamer Entwicklung, zum Beispiel bei einem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, selbst bei einem absolut erhöhten Serum-Kalium meistens normal. Umgekehrt fehlen bei akuter Entwicklung der Niereninsuffizienz häufig die klassischen Urämiezeichen wie Übelkeit, Erbrechen, Anämie oder Perikar-

Abteilung für Nephrologie,
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:
Patrice M. Ambühl
Abteilung für Nephrologie,
AO-37
Universitätsspital
CH-8091 Zürich

patrice.ambuehl@dim.usz.ch

ditis. Zudem sind Elektrolyte wie Kalzium und Phosphat zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs des Nierenversagens meistens nicht geeignet.

Epidemiologie des ANV: Häufigkeit, Ursache, Verlauf und prognostische Faktoren

Nur wenige Daten bezüglich der Häufigkeit eines ANV sind aus der Literatur verfügbar. Gemäss einer spanischen Studie aus den frühen 90er Jahren erleiden etwa 200 Menschen pro Million jährlich ein akutes Nierenversagen [2]. Gemäss derselben Untersuchung ist das Nierenversagen in den meisten Fällen auf eine akute Tubulusnekrose (45%) oder eine prärenale Ursache (21%) zurückzuführen. Gemäss unserer Definition von «renal» und «prärenal» wäre dabei wahrscheinlich ein grosser Teil der Tubulusnekrosen ebenfalls der «prärenalen» Kategorie zuzurechnen (d.h. sekundär nach einer systemisch hämodynamischen Problematik entstanden). Gefolgt wurde die Rangliste von postrenaler Obstruktion (10%), Glomerulonephritis (3%) und akuter tubulointerstitieller Nephritis (2%). Die weiteren Ätiologien hatten eine Inzidenz von deutlich unter zwei Prozent (Vaskulitis, Thrombose, Atheroembolien, Nierenrindennekrose und andere). In derselben Untersuchung wurden etwa ein Drittel der Patienten intensivmedizinisch therapiert, während die Übrigen auf einer normalen Spitalabteilung behandelt werden konnten. Diese Unterscheidung ist wichtig bezüglich des Verlaufs des Nierenversagens. Während die Mortalität der letzten Gruppe 31% betrug, starben auf der Intensivstation 71% der Patienten mit ANV. Damit kommt im wesentlichen zum Ausdruck, dass die Mortalität des Nierenversagens von den medizinischen Begleitumständen beeinflusst wird. Intensivmedizinisch betreute Patienten haben meistens ein Multiorganversagen, welches die Gesamtprognose bestimmt. Die Grundmortalität des ANV beträgt je nach Studie um die 10 bis 30%. Gemäss einer deutschen Untersuchung steigt sie bei zwei ausgefallenen Organsystemen auf 38%, und mit jedem weiteren Organversagen auf 72, 90 und 100%. Nach Liaño beträgt die mediane Überlebenszeit der Patienten welche am Nierenversagen sterben, etwa 7 Tage. Die mediane Dauer bis zur Erholung in der Gruppe der Überlebenden beträgt demgegenüber ungefähr zwei Wochen [2]. Bei Spitaleintritt stellt sich für den behandelnden Arzt die Frage nach der individuellen Prognose eines Patienten. Eine hohe prädiktive Sicherheit für die Voraussage der zu erwartenden Mortalität hat der «Severity-Index» nach Liaño (Tabelle 1). Verschiedene Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass sich die frühe Konsultation eines Nierenspezialisten zur Beurteilung und Betreuung von Patienten mit ANV günstig auf deren Prognose auswirkt.

Tabelle 1.
Berechnung der Prognose eines akuten Nierenversagens (Severity-Index nach Liaño).

Addieren	Konstante	21
	Alter	3 / Dekade
	Weibliches Geschlecht	9
	Oligurie	11
	Hypotonie	12
	Ikterus	12
	Koma	15
	Assistierte Beatmung	18
Subtrahieren	Toxische Ursache des ANV	11
	Alerter Bewusstseinszustand	15
Total = Erwartete Mortalität (%)		

Zur Berechnung der zu erwartenden Mortalität müssen die auf den Patienten zutreffenden Punkte addiert bzw. subtrahiert werden. Aus der Bilanz ergibt sich die zu erwartende Mortalität, ausgedrückt in Prozent.

Diagnostisches Vorgehen

Die unmittelbarsten klinischen Zeichen eines Nierenversagens sind pathologische Veränderungen der Volumenregulation, insbesondere die Abnahme der Diurese. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass es keine «normale» Urinmenge gibt. Die Urinausscheidung ist vielmehr in Relation zu setzen zur zugeführten Volumenmenge, nicht-renalen Flüssigkeitsverlusten (z.B. starkes Schwitzen, Durchfall oder erhöhte Atemfrequenz) und Zeichen der Volumenretention (z.B. periphere Ödeme oder pulmonale Hypervolämie). Aus diesen Kriterien ergibt sich, ob die Urinausscheidung **adäquat** ist oder nicht. Bei Verdacht auf eine Niereninsuffizienz sollte diese anhand von Blutuntersuchungen bestätigt werden. Trotz den erwähnten Nachteilen ist dazu die Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff immer noch am opportunsten, da sie rasch, wenig aufwendig und fast überall durchführbar ist. Aufgrund der Anamnese und der körperlichen Untersuchung wird es in den meisten Fällen gelingen, eine Einordnung der Ursache des Nierenversagens in die Kategorien prärenal, renal oder postrenal zu machen. Mittels Ultraschall lässt sich durch Nachweis einer Erweiterung des Nierenbecken-/Kelchsystems der Verdacht eines renalen Abflusshindernisses erhärten. Zur ge-

naueren Charakterisierung und Lokalisation eines solchen Abflusshindernisses kann die Durchführung einer CT- oder MRI-Untersuchung notwendig sein. Letztere hat den Vorteil, dass sie keine nephrotoxischen Kontrastmittel erfordert, welche die Niereninsuffizienz weiter verschlechtern könnten. Die Farbduplex-Sonographie erlaubt die Beurteilung der Nierendurchblutung sowohl auf Niveau der renal-parenchymatösen Strukturen wie auch selektiv der Nierenarterien und Nierenvenen. Urinstatus mittels Stäbchen-Test und mikroskopische Beurteilung des Urinsedimentes ermöglichen die Diagnose einer Glomerulopathie (durch Nachweis von Erythrozyturie, Zylindrurie, eventuell Proteinurie) oder eines Harnwegsinfektes (Leukozyturie, Bakteriurie, hoher pH, positiver Nitritnachweis). Die Berechnung der fraktionierten Natrium-Exkretion (FE_{Na}) kann bei der Differenzierung zwischen prärenalem und renalem Nierenversagen hilfreich sein. Dazu erforderlich sind die Bestimmung von Natrium und Kreatinin im Serum und Spoturin:

$$FE_{Na}: \frac{U_{Na} \times P_{Cr}}{P_{Na} \times U_{Cr}} \times 100\,(\%);$$

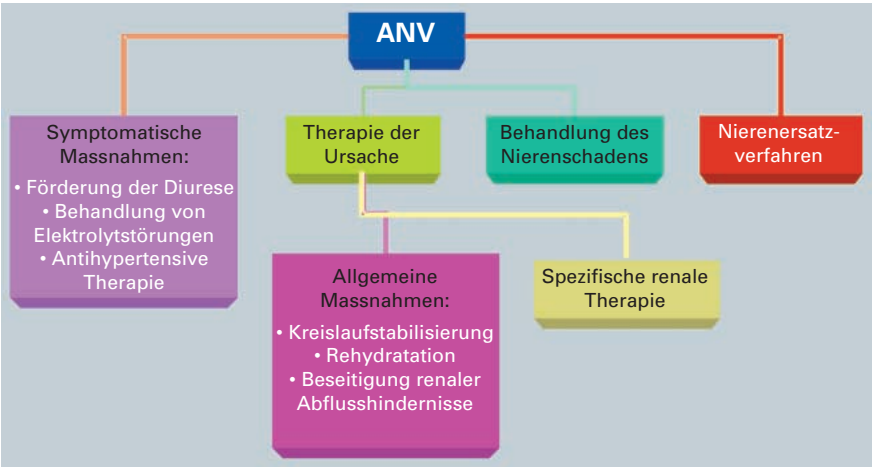
falls <1 → Hinweis auf prärenale Ursache,
falls >1 → Hinweis auf renale Ursache.

An weiterführenden notfallmässigen Blutuntersuchungen empfiehlt sich bei klinischem Verdacht einzig die Bestimmung von antiglomerulären Basalmembran-Antikörpern und von antizytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) zur Diagnose einer antiglomerulären Basalmembran-Glomerulonephritis (anti-GBM-GN) bzw. eines Morbus Wegener. Zu diesem Zweck gibt es hilfreiche Schnelltests mit hoher Sensitivität und etwas geringerer Spezifität, welche in wenigen Minuten mit einfachen Mitteln durchgeführt werden können. Die Indikation für eine notfallmässige Nierenbiopsie ist zur Sicherung einer klinischen Verdachtsdiagnose gegeben, welche eine unmittelbare relevante therapeutische Konsequenz zur Folge hätte (insbesondere bei Verdacht auf rasch progressive Glomerulonephritis, RPGN).

Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des akuten Nierenversagens lassen sich in 5 Gruppen einteilen (siehe Abb. 1): Die erste Kategorie umfasst Massnahmen zur **Behandlung des Nierenschadens** (z.B. einer ischämischen Tubulusschädigung). Leider gibt es bislang keine wirksamen Medikamente, welche einen bereits etablierten strukturellen Schaden des Nierengewebes reversibel machen könnten. In tierexperimentellen Studien konnte mit gewissen Substanzen das Ausmass des Nierenversagens begrenzt, oder dessen Erholung beschleunigt werden, sofern der Einsatz der Substanz **vor** Eintritt der Nierenschädigung erfolgte. Den zwei nächsten Kategorien sind Massnahmen zuzuordnen, welche die Ursache der Nierenschädigung angehen. In die Gruppe der Nierenerkrankungen, welche einer **spezifischen renalen Therapie** zugänglich sind, gehören beispielsweise gewisse akute Glomerulonephritiden. Zum Einsatz gelangen einerseits allgemein entzündungshemmende oder immunsuppressive Substanzen wie Steroide oder Cyclophosphamid. In der Behandlung der anti-glomerulären Basalmembran-Glomerulonephritis (anti-GBM-GN) können andrerseits gewisse Erfolge mittels Plasmapherese erzielt werden. Viel häufiger sind jedoch Erkrankungen, welche sekundär zu einem Nierenbefall mit Nierenversagen führen, für das es keine spezifische renale Therapie gibt. In diese Gruppe gehören definitionsgemäss die prä- und postglomerulären Ursachen des ANV. Hier kann durch **allgemeine Massnahmen**, welche auf die Behandlung oder Beseitigung der den Nierenschaden verursachenden Problematik abzielen, eine indirekte Beeinflussung der Nierenfunktion bewirkt werden. Dazu gehören zum Beispiel der Volumenersatz bei Patienten mit Blutverlust oder schwerer Diarrhoe oder die Beseitigung einer Raumforderung, welche den Harnabfluss behindert. Der vierten Kategorie sind **symptomatische Massnahmen** zuzurechnen, welche die durch das Nierenversagen entstandenen Probleme vermindern. Dazu gehören insbesondere der Einsatz von Diuretika zur Behandlung einer Hypervolämie oder die Begrenzung einer Hyperkaliämie durch Gabe von Kalium-bindenden Stoffen im Darm (Ionenaustauscher-Harze, z.B. Resonium®). Auf relevante Aspekte des Einsatzes von Diuretika bei ANV wird separat einge-

Abbildung 1.
Therapie des akuten Nierenversagens (ANV) (Erläuterungen siehe Text).



gangen. Zunächst kommen wir aber auf die **Nierenersatzverfahren** zu sprechen, welche die fünfte Kategorie möglicher Behandlungsmöglichkeiten darstellen.

Nierenersatzverfahren

Grundsätzlich gilt es, maschinelle und nichtmaschinelle Nierenersatzverfahren zu unterscheiden. In die erste Gruppe gehören die Hämodialyse (HD) und die chronisch veno-venösen Hämofiltrationsverfahren (CVVHF). Beide erfordern neben den Dialyse- bzw. Hämofiltermembranen, in welchen der Stoff- und Flüssigkeitsaustausch erfolgt, eine mechanische Blutpumpe, die für den Transport von Blut und Dialysat durch die Membranfilter notwendig ist. Während die HD intermittierend während einiger Stunden täglich oder zweitäglich durchgeführt wird, handelt es sich bei der CVVHF um eine kontinuierliche Methode, mit welcher der Patient während 24 Stunden am Tag behandelt wird. Das wichtigste nicht-maschinelle Verfahren ist die Peritonealdialyse, welche den Stoff- und Flüssigkeitsaustausch über das Bauchfell bewerkstelligt. In der Akutsituation eignen sich wegen ihrer Effizienz bezüglich Entfernung von Flüssigkeit und gelösten Stoffen praktisch nur die maschinellen Verfahren. Absolute Indikationen für die notfallmässige Durchführung eines Nierenersatzverfahrens sind eine diuretikaresistente Hypervolämie mit drohender Gefahr eines Lungenödems, eine akute Hyperkaliämie mit beginnenden EKG-Veränderungen oder relevante klinische Komplikationen der Urämie (z.B. eine Perikarditis oder schwere objektivierbare neurologische Alterationen). Als relative Indikationen gelten eine schwere metabolische Azidose oder subjektive Urämiezeichen wie Übelkeit, Erbrechen oder Pruritus. Erhöhte Serum-Kreatinin und -Harnstoffwerte ohne relevante Komplikationen stellen keine Indikation für ein notfallmässiges Nierenersatzverfahren dar. Es ist umstritten, ob mittels Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen das Überleben verbessert werden kann, da dieses in schweren Fällen fast immer vom Ausfall anderer Organe beeinflusst wird. Dies erklärt auch Untersuchungsergebnisse, welche eine verminderte Mortalität durch intensivierte Hämodialyse nur bei Patienten mit mittelschwerer Erkrankung gezeigt haben [3]. Entschliesst man sich zum Einsatz eines Nierenersatzverfahrens, so sollte dieses möglichst früh im Krankheitsverlauf angewandt werden.

Stellenwert von Diuretika, Dopamin und prophylaktischen Massnahmen

Die Diskussion um den Stellenwert von Diuretika und vasoaktiven Substanzen bei akutem Nierenversagen gehört zu den Dauerbrennern medizinischer Kontroversen. Diese Medikamente werden einerseits zur Förderung der Diurese, andrerseits zur Verhinderung oder rascheren Erholung eines Nierenschadens eingesetzt. Dass Substanzen wie Furosemid eine diuretische Wirkung haben, ist unbestritten. Allerdings kann sich diese Wirkung nur entfalten, wenn die Nieren noch eine ausreichende glomeruläre Filtrationsleistung aufweisen. Dies ist nicht der Fall bei schwerer struktureller Schädigung der Niere oder bei stark vermindertem intravaskulärem Volumen. Diuretika können in letzterem Fall die Niereninsuffizienz gar noch verschlimmern und sind in dieser Situation deshalb kontraindiziert. Selbst im günstigsten Fall wirken Diuretika also höchstens «symptomatisch» volumenregulatorisch. Keinesfalls aber haben Diuretika eine renoprotektive Wirkung oder einen günstigen Einfluss auf die Behebung einer Nierenschädigung, was in vielen Studien eindeutig gezeigt wurde. Dasselbe gilt für Dopamin [4] und Mannitol. Beide haben diuretische Eigenschaften, weshalb ähnliche Überlegungen wie für andere Diuretika gelten. Dopamin hat zudem kreislaufwirksame Eigenschaften und kann daher über Verbesserung der Hämodynamik bei prärenaler Niereninsuffizienz die Nierenfunktion verbessern.
Ein hoher Stellenwert kommt prophylaktischen Massnahmen zur Verhinderung eines Nierenversagens zu, insbesondere vor Kontrastmitteluntersuchungen und bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung. Als wirksamstes Mittel hat sich die genügende Hydrierung vor, während und nach Kontrastmittelgabe mit intravenös verabreichter physiologischer Koch-

Quintessenz

- Die Inzidenz des akuten Nierenversagens ist mit ungefähr 1 : 5000 pro Jahr relativ niedrig. Allerdings ist die Mortalität immer noch sehr hoch und beträgt in Abhängigkeit der Begleitumstände (Anzahl zusätzlich betroffener Organe) zwischen 20 und 100%.
- Eine spezifische Behandlung des Nierenversagens ist leider (noch) nicht möglich. Die therapeutischen Massnahmen sind daher vorwiegend symptomatischer Natur und haben zudem die Beseitigung der (meist extrarenalen) Ursachen zum Ziel.
- Entsprechend dem systemischen Charakter des ANV hat die Betreuung von Patienten mit akutem Nierenversagen multidisziplinär zu erfolgen. In jedem Fall sollte frühzeitig ein Nephrologe beigezogen werden, insbesondere im Hinblick auf die allfällige Durchführung eines Nierenersatzverfahrens.

salzlösung bewährt [5]. Dasselbe gilt für Nierenschäden, welche durch den Ausfall schlecht löslicher Substanzen in den Nierentubuli zustande kommen, wie zum Beispiel Leichtketten-Proteine bei multiplem Myelom oder Myoglobin bei Rhabdomyolyse. Neben ausreichender Hydrierung empfiehlt sich in diesen Situationen die Alkalinisierung des Harns mittels parenteraler Gabe von Bikarbonat. Bei all diesen Massnahmen muss aber darauf geachtet werden, dass eine adäquate Diurese vorhanden ist.

Manuskript durchgesehen von Dr. F. Martius, Kantonsspital Bruderholz.

Literatur

1 Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. Kidney Int 1985;27: 928-37.
2 Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int 1996;50:811-8.
3 Leblanc M, Tapolyai M, Paganini EP. What dialysis dose should be provided in acute renal failure? A review. Adv Ren Replace Ther 1995;2:255-64.
4 Denton MD, Chertow GM, Brady HR. «Renal-dose» dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 1996;50:4-14.
5 Solomon R, Werner C, Mann D, J DE, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents [see comments]. N Engl J Med 1994;331: 1416-20.