

HAES in der Sepsis: ein Damoklesschwert?

Christian Hagne^a, Albin Schwarz^a, Ariana Gaspert^b, Christian Giambarba^a, Gérald Keusch^a

^a Medizinische Klinik und Abteilung für Nephrologie, Stadtspital Waid, Zürich

^b Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich

Summary

HAES in septic shock – sword of Damocles?

We report the case of a 69-year-old male patient who developed osmotic nephrosis with acute renal failure and acute respiratory distress syndrome after administration of tetrastarch to treat septic shock. Despite successful treatment and the patient's survival, renal function was only partially restored following presumed acute tubular necrosis. Renal biopsy performed six months later revealed the osmotic nephrosis. We discuss the possible association of kidney failure with administration of hydroxyethyl starch preparations in septic shock, together with evidence of the nephrotoxic potential of these colloids.

Fallbeschreibung

Ein 69-jähriger Patient erlitt wegen einer bilateralen Pneumonie innert 24 Stunden einen septischen Schock und konsekutiv ein ARDS. Die Volumensubstitution und Kreislaufstabilisierung erfolgte mit Hydroxyäthylstärke (HAES; Voluven®) und 0,9% NaCl sowie mit Katecholaminen. Das Serumkreatinin stieg von 120 $\mu\text{mol/l}$ bei Spitaleintritt auf 271 $\mu\text{mol/l}$ am siebten Hospitalisationstag an. Bei neu aufgetretener Oligurie, grenzwertiger Hyperkaliämie und Anstieg des Serumkreatinins

auf 368 $\mu\text{mol/l}$ musste am achten Hospitalisationstag eine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVHF) eingeleitet und über sechs Tage fortgeführt werden. Unter fortgesetzter Antibiotika- (initial Amoxicillin/Clavulansäure kombiniert mit Clarithromycin, danach Wechsel auf Meropenem) und einer Steroidtherapie konnten der septische Schock beherrscht und die Oxygenation verbessert werden, so dass der Patient nach elf Tagen mechanischer Ventilation extubiert und die Katecholamine abgesetzt werden konnten.

Während sechs Wochen musste der Patient weiter intermittierend, dreimal die Woche, hämodialysiert werden. Die Nierenfunktion stabilisierte sich im weiteren Verlauf bei einer errechneten Kreatininclearance von 18 ml/min/1,73 m² nach Cockcroft-Gault.

Bei unauffälligem Urinstatus und Urinsediment stellte sich die Frage nach der Ursache der persistierenden chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 4 nach NKF sechs Monate nach dem Akutereignis.

Die Nierenbiopsie zeigte überraschenderweise nicht die Folgeschäden einer akuten Tubulusnekrose, sondern das typische Bild einer osmotischen Nephrose mit feiner, isometrischer Vakuolisierung des Zytoplasmas in zahlreichen proximalen Tubuli. Interstitiell fanden sich vereinzelt Schaumzellen, ausserdem herdförmig eine interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, rund 10–20% des Kortex einnehmend, und eine geringe Arteriolo-hyalinose. Die Glomerula waren unauffällig (Abb. 1 und 2 [6]).

Diskussion

Die osmotische Nephrose ist durch ausgedehnte intrazelluläre Vakuolen in den Epithelzellen der proximalen Tubuli gekennzeichnet. Sie wird nach parenteraler Gabe von hochprozentigen Zuckertlösungen (Glukose, Fruktose, Saccharose, Mannitol), von Polysacchariden wie Dextran und Hydroxyäthylstärke, von Immunglobulinen und Röntgenkontrastmitteln ausgelöst. Diese morphologischen Veränderungen sind dosisabhängig, im gesunden Nierengewebe innert weniger Tage reversibel und von geringer funktioneller Bedeutung [1].

Bei unserem Patienten ohne bekannte chronische Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte (Serumkreatinin 96 $\mu\text{mol/l}$) wurde die Diagnose einer osmotischen Nephrose sechs Monate nach der Verabreichung von Voluven® mit einer Nieren-

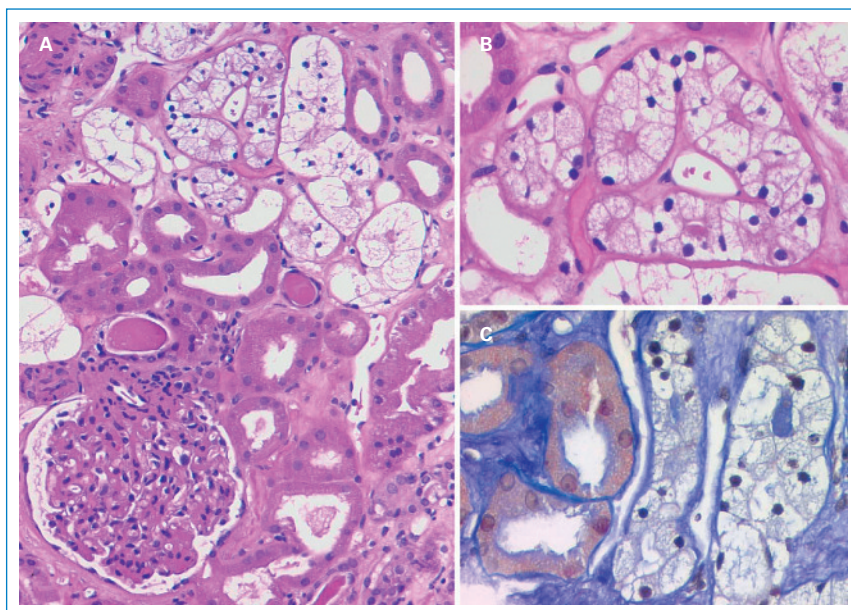


Abbildung 1

Lichtmikroskopische Bilder der osmotischen Nephrose in der Nierenbiopsie.

- A: Feinvesikuläre Vakuolisierung des Zytoplasmas der Epithelzellen proximaler Tubuli (obere Bildhälfte). Unauffälliges Glomerulum. (Hämalaun-Eosin, Originalvergrößerung $\times 100$.)
 B, C: Detailaufnahme von Tubuli mit isometrisch vakuolisiertem Zytoplasma der Epithelzellen. (B: Hämalaun-Eosin, Originalvergrößerung $\times 250$; C: Saures Fuchsin Orange G, Originalvergrößerung $\times 320$.)

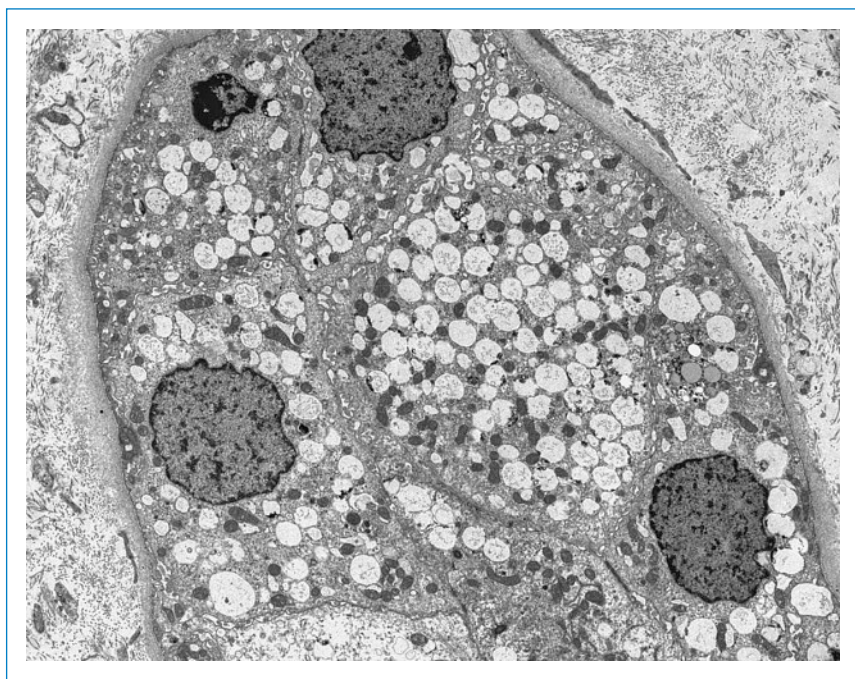


Abbildung 2

Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Nierentubulus mit osmotischer Nephrose. Das Zytoplasma der Epithelzellen ist ausgefüllt mit zahlreichen Vakuolen, welche Lysosomen entsprechen (Originalvergrößerung $\times 2600$).

biopsie gestellt. Die Verabreichung von insgesamt 4500 ml Voluven® in den ersten fünf Tagen nach Spitaleintritt – in der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens – und von 2000 ml Voluven® unter eingeleiteter Nierenersatztherapie ist sehr wahrscheinlich als Ursache der osmotischen Nephrose anzunehmen. Der direkte HAES-Nachweis in den Speichervakuolen konnte nicht erbracht werden, da ein HAES-spezifischer Antikörper nicht mehr verfügbar war (persönliche Mitteilungen von Clemens Sirtl, Ruhr-Universität Bochum, sowie von Sonja Ständer, Universität Münster). Der Patient hatte während der gesamten Hospitalisationszeit keine anderweitigen nephrotoxischen Medikamente wie Aminoglykoside, Amphotericin B, IVIG und Röntgen-Kontrastmittel erhalten. Der 71-jährige Patient hat die schwere Sepsiserkrankung mit ARDS überlebt, aber es persistiert noch drei Jahre danach eine schwere chronische Niereninsuffizienz im Stadium 4 nach NKF bei vorgängig intakter Nierenfunktion, ohne dass die maximale Dosis von HAES 50 ml/kg KG pro 24 h (Arzneimittelkompendium der Schweiz 2008) überschritten wurde, die kumulative Dosis betrug 81 ml/kg KG. Voluven® ist ein Hydroxyäthylstärke-Präparat der dritten Generation mit einem Molekulargewicht von 130 000 Dalton und weist von allen vorgängig kommerziell erhältlichen HAES-Produkten den niedrigsten Substitutionsgrad von 0,4 auf; der Substitutionsgrad bedeutet, dass im Fall von Voluven® 4 von 10 D-Glukosemoleküle mit Hydroxyäthylgruppen substituiert sind. Diese Substitution verhindert eine zu rasche Spaltung des

Polysaccharids durch die Serum- α -Amylase: d.h. je höher der Substitutionsgrad, desto langsamer der Abbau und die Elimination des HAES bzw. sein Wirkungsverlust. Die HAES-Moleküle werden hauptsächlich zu 70–80% renal eliminiert; Der restliche Anteil des HAES wird hauptsächlich im RES-System der Leber und Milz aufgenommen. Die glomerulär filtrierten HAES-Moleküle werden aber nicht einfach ausgeschieden, sondern durch Endozytose rückresorbiert. Die dadurch entstehenden Vakuolen füllen mit zunehmender Rückresorption das gesamte Zytoplasma der Epithelzellen der proximalen Tubuli. Diese mit HAES-Molekülen gefüllten Vakuolen verschmelzen danach mit den Lysosomen, welche mit den Glykosidasen für den weiteren Abbau zuständig sind. Tierexperimentell sind diese Vakuolen nach einer Einmalverabreichung von HAES innert vier Tagen nicht mehr nachweisbar, d.h., sie wurden erfolgreich abgebaut. Im Gegensatz dazu weisen verschiedentliche Beobachtungen in der Humanmedizin darauf hin, dass dieser lysosomale Abbauprozess in speziellen Situationen störanfällig ist. In einer Untersuchung mit repetitiver Verabreichung von HAES bei chronischen Plasmapherese-Patienten wurden immunhistochemisch Ablagerungen von HAES in verschiedenen Organen nachgewiesen [2].

Das Nutzen/Risiko-Profil von HAES als häufig verwendetem Plasmaexpander wird in der Intensivmedizin kontrovers beurteilt. Die erste prospektiv randomisierte multizentrische Studie bei 129 Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock erbrachte erste Zweifel am postulierten Nutzen dieser Volumenersatztherapie [3]. Weitere Evidenz für das nephrotoxische Potential von HAES wird durch die kürzlich erschienene VISEP-Studie eindrücklich erbracht [4]. Nicht nur wiesen die Patienten mit 10% Hemohe® (200/0,5) dosisabhängig ein signifikant erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen mit Nierenersatzpflichtigkeit auf, sondern sie benötigten auch doppelt so viele Therapietage unter der Nierenersatztherapie verglichen mit der Patientengruppe, welche ausschliesslich Ringerlaktat als Volumenersatztherapie erhalten hatte. Insgesamt war die Mortalität der beiden Patientengruppen nach 28 Tagen und 90 Tagen nicht signifikant unterschiedlich. Diejenigen Patienten aber, welche eine mediane kumulative HAES-Dosis von 136 ml/kg KG erhielten, hatten nach 90 Tagen ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich mit jenen Patienten, die mit einer medianen kumulativen HAES-Dosis von 48 ml/kg KG behandelt wurden. Ob diese erhöhte Mortalität durch das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz im Verlauf mitbedingt war, wurde nicht untersucht.

Die VISEP-Studie weist klar auf das nephrotoxische Potential der Hydroxyäthylstärke hin, vor allem dann, wenn bei schon einsetzendem akutem Nierenversagen Dosisüberschreitungen, re-

Tabelle 1. Risikopatienten für eine osmotische Nephrose.

Alter >65
Chronische Niereninsuffizienz Stadium 3-5
Akutes Nierenversagen bei Sepsis/septischem Schock
Status nach Nierentransplantation

petitive Verabreichungen von HAES und eine inadäquate Volumenkorrektur mit Kristalloiden vorgenommen wurden. Eine begrenzte Anwendung von HAES-Präparaten im perioperativen Setting ohne nachweisbare Verschlechterung der Nierenfunktion postoperativ steht dazu nicht im Widerspruch und ist in multiplen Studien belegt [5].

Risikofaktoren für eine osmotische Nephrose sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Wichtig erscheint uns, dass bei diesen Risikopatienten

eine restriktive Anwendung von HAES-Präparaten erfolgen sollte. Zur Prävention einer osmotischen Nephrose durch HAES-Präparate ergeben sich – in Analogie zur Kontrastmittel-Nephrotoxizität – dieselben Massnahmen: Dosis einschränkung, keine Mehrfachverabreichung über mehrere Tage, gleichzeitige grosszügige Hydrierung mit 0,9% NaCl-Lösungen sowie das Vermeiden anderweitiger nephrotoxischer Einflüsse wie Aminoglykoside, Calcineurin-Inhibitoren und Kontrastmittel.

Die osmotische Nephrose ist eine wenig bekannte und verkannte Komplikation einer freizügigen Anwendung von HAES-Präparaten bei Patienten mit septischem Schock; wir regen deshalb an, bei einer persistierenden Niereninsuffizienz nach einer akuten Tubulusnekrose differenzialdiagnostisch auch gezielt nach einer osmotischen Nephrose zu suchen.

Literatur

- 1 Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ. Osmotic Nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to the administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:491-503.
- 2 Auwerda JJ, Wilson PJ, Sonneveld P. Foamy macrophage syndrome due to hydroxyethylstarch replacement: a severe side effect in plasmapheresis. *Ann Intern Med.* 2002;137:1013-4.
- 3 Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatine on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001;357:911-6.
- 4 Brunkhorst FM, Engel Ch, Bloss F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125-39.
- 5 Boldt J. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure: Is a change of clinical practice indicated? *Drug Safety.* 2002; 25(12):837-46.

Korrespondenz:

Dr. med. Albin Schwarz
Oberarzt Nephrologie
Stadtpital Waid
CH-8037 Zürich
albin.schwarz@waid.zuerich.ch