Funktionelle Niereninsuffizienz

Wenn die Leber an die Nieren geht

Elisabeth Stamm[a], Astrid Marot[b], Olivier Lamy[c], Julien Castioni[c]

[a] Service de médecine interne, Ensemble Hospitalier de la Côte EHC Morges, Morges; [b] Service de gastro-entérologie et d'hépatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne; [c] Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne

Fallbeschreibung

Der 50-jährige Winzer kam wegen seit drei Tagen zunehmender krampfartiger, diffuser Abdominalschmerzen auf die Notfallstation, ohne Angabe weiterer gastrointestinaler Beschwerden. Er litt an einer alkoholbedingten Leberzirrhose im Stadium CHILD-PUGH C (13 Punkte), verkompliziert durch Ösophagusvarizen Grad II, die ligiert worden waren, sowie durch ein multifokales hepatozelluläres Karzinom (HCC), das mittels Chemo- und Radioembolisation behandelt worden war. Er stand unter folgender Medikation: Torasemid, Spironolacton, Propranolol, Esomeprazol, B-Vitamine, Vitamin K und Laxanzien.

Bei der klinischen Untersuchung zeigten sich Somnolenz, Asterixis sowie zahlreiche Anzeichen einer Hepatopathie (Aszites, Ikterus, Spider naevi, dünne Haut, Leukonychie, Hepatosplenomegalie und mehrere Hämatome). Das Abdomen war empfindlich, ohne Abwehrspannung oder Loslassschmerz. Es waren keine Balkenblase und kein Fäkalom feststellbar.

Die Laboruntersuchungen ergaben eine akute Niereninsuffizienz (Kreatininwert von 319 mmol/l, GFR-Clearance von 18 ml/min/1,72 m^2), eine Erhöhung der Transaminasewerte auf das Fünffache des Normwerts und einen Gesamtbilirubinwert von 300 mmol/l (Norm <21 mmol/l). Weitere anormale Parameter waren: Ammonium 100 mmol/l (Norm 10–50 mmol/l), Thrombozyten 80 G/l (Norm 150–350 G/l), Albumin 22 g/l (Norm 32–52 g/l), INR 1,5. Elektrolytstörungen wurden nicht festgestellt. Ein raumfordernder oder hämorrhagischer Prozess konnte anhand einer Computertomographie (CT) des Schädels ausgeschlossen werden. Es lagen weder Stoffwechselstörungen noch eine Psychopharmaka-Einnahme oder eine zentrale Störung vor. Die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie (HE) wurde gestellt.

Elisabeth Stamm

Frage 1: Welcher auslösende Faktor einer hepatischen Enzephalopathie muss am wenigsten dringend beseitigt oder korrigiert werden?

a) Eine obere gastrointestinale Blutung
b) Ein Rezidiv des hepatozellulären Karzinoms
c) Eine akute alkoholische Hepatitis
d) Eine spontan bakterielle Peritonitis
e) Obstipation

Bei allen Antwortmöglichkeiten handelt es sich um auslösende Faktoren für eine HE (Tab. 1). Sie müssen identifiziert werden, da ihre Beseitigung im Allgemeinen als Behandlung der akuten neurologischen Symptome ausreicht. Gastrointestinale Blutungen treten häufig auf, sind jedoch im vorliegenden Fall eher unwahrscheinlich, da weder Anzeichen für eine Exteriorisation noch für eine Anämie oder eine Orthostase-Reaktion beim Schellong-Test vorliegen und die rektale Untersuchung unauffällig war.

Tabelle 1: Auslösende Faktoren der hepatischen Enzephalopathie (HE) nach Häufigkeit (adaptiert nach [1, 3]). Eine rekurrente HE tritt innerhalb eines Zeitraums von unter 6 Monaten erneut auf.

Episodische HE	Rekurrente HE
Infektion	Elektrolytstörung
Gastrointestinale Blutung	Infektionen
Diuretikamissbrauch	Obstipation
Elektrolytstörung	Diuretikamissbrauch
Obstipation	Gastrointestinale Blutung

Ein HCC ist seltener für eine durch eine HE verkomplizierte Leberinsuffizienz verantwortlich. Seine Behandlung ist weniger dringend und schwieriger. Daher kann zu einem späteren Zeitpunkt danach gesucht werden.

Das Vorliegen einer akuten alkoholischen Hepatitis (AAH) wird häufig nicht vermutet und sollte bei einem vor kurzem aufgetretenen Ikterus und starkem Alkoholkonsum unbedingt in Betracht gezogen werden (Tab. 2). In diesem Fall sind die Transaminasewerte jedoch üblicherweise kaum erhöht. Im vorliegenden Fall war eine akute (virale oder toxische) Hepatitis anhand der Anamnese, der Ergebnisse der Blutuntersuchungen und der biologischen Daten auszuschliessen.

Obstipation ist ein häufiger auslösender Faktor, selbst wenn diese nicht immer aus der Anamnese ersichtlich ist. Bei chronischer HE kommen häufig Laxanzien in Form nicht resorbierbarer Disaccharide wie Lactulose und Lactitol zum Einsatz. Neben der Verkürzung der Darmpassage- und damit der Resorptionszeit bewirken die beiden osmotischen Laxanzien auf Zuckerbasis eine verringerte Ammoniakresorption: Durch eine Senkung des pH-Werts wird eine Umwandlung des Ammoniaks NH_3 in Ammonium NH_4^+, ein nicht resor-

Tabelle 2: Diagnostik der akuten alkoholischen Hepatitis (AAH).

	Anzeichen, die für eine AAH* sprechen	Anzeichen, die gegen eine AAH sprechen
Anamnese	Chronischer Alkoholmissbrauch	Anamnestisch bekannte Intoxikation oder Virushepatitis
Klinische Anzeichen und Ultraschallbefund	Ikterus seit weniger als 3 Monaten Fieber Abdominalschmerzen im rechten Hypochondrium oder im Epigastrium	Abdominale Dopplersonographie mit Hinweisen auf: – Gallengangsobstruktion – Budd-Chiari-Syndrom
Laborwerte	• Aminotransferasen erhöht – häufig <300 IU/ml – höchstens 500 IU/ml – ASAT : ALAT ≥2 • Gamma-Glutamyltransferase (γGT) erhöht • Bilirubin >86 µmol/l • INR erhöht	Nachweis von: • Anti-HAV-IgM-Antikörpern • HBV-Oberflächenantigen • Anti-HBc-IgM-Antikörpern • Anti-HCV-Antikörpern, HCV-RNA
Biopsie[§]	Von polymorphkernigen Leukozyten umgebene Mallorykörper	

* Es existiert kein AAH-spezifischer Labortest oder Röntgenbefund.
[§] Eine Biopsie erfolgt zur Diagnosebestätigung bei schwerer AAH (Maddrey-Score von >32).

bierbares Kation, möglich, wodurch eine Darmflora entsteht, die weniger Ammoniak produziert.
Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist der häufigste auslösende Faktor. Eine Aszitespunktion bestätigte das Vorliegen einer SBP mit 1,2 G/l Neutrophilen (Norm <0,25 G/l). Infolgedessen wurde schnellstmöglich eine Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon begonnen.

Frage 2: Worin besteht der nächste Behandlungsschritt?

a) Strenge Salzrestriktion
b) Schmerzlinderung mit Paracetamol und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
c) Beginn einer Kortikoidtherapie
d) Beginn einer Behandlung mit Rifaximin
e) Absetzen der Diuretika und Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens

Die Salzrestriktion ist umstritten, und bei der chronischen Aszitesbehandlung wird lediglich eine geringe Einschränkung empfohlen. Diese entspricht der Aufnahme von 80–120 mmol Salz pro Tag (4,6–6,9 g), was mit einer normalen Ernährung ohne zusätzliches Salz unter Vermeidung von Fertigessen erreichbar ist.
Paracetamol kann bei kompensierter Leberzirrhose mit normalen Transaminasewerten in einer Dosis von bis zu 2 g pro Tag eingenommen werden. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) dürfen aufgrund des Risikos einer Nierenschädigung und gastrointestinaler Blutungen nicht verordnet werden. Opiate sind mit Vorsicht und in kleinen Dosen einsetzbar.
Kortikoide sind aufgrund fehlender Anzeichen für eine AAH nicht angezeigt.
Die orale Gabe von Rifaximin (550 mg, 2× täglich) wird nach der zweiten HE-Episode zur Rezidivprophylaxe zusammen mit einem Disaccharid als Laxans empfohlen. Das nicht resorbierbare Antibiotikum trägt zur Verringerung der ammoniakproduzierenden bakteriellen Darmflora bei und kostet pro Monat etwa fünfhundert Schweizer Franken.
Diuretika sind aufgrund der Niereninsuffizienz abzusetzen. Die Verabreichung physiologischer Kochsalzlösung trägt zur Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens bei. Der neurologische Zustand des Patienten verbesserte sich innerhalb von 24 Stunden. Jedoch verschlechterte sich seine Nierenfunktion (Kreatininwert von 375 mmol/l) mit einem Urinnatrium von <10 mmol/l. Dies liess ein hepatorenales Syndrom (HRS) vermuten, da andere Ätiologien von vornherein auszuschliessen waren (nephrotoxische Medikamente, akute tubuläre Nekrose, postrenale Obstruktion).

Frage 3: Welche Massnahme würden Sie in dieser Phase anordnen?

a) Physiologische Kochsalzlösung und Albumin
b) Terlipressin und Albumin
c) Aszitespunktion und Albumingabe
d) Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS)
e) Hämodialyse

Vor Beginn der Behandlung eines HRS, z.B. mit physiologischer Kochsalzlösung und Albumin, muss das zirkulierende Blutvolumen vollständig wiederhergestellt werden. Des Weiteren verhindert die Gabe von Albumin (1,5 g/kg am Tag der Diagnose, anschliessend 1 g/kg nach 48 Stunden) zusammen mit Antibiotika bei Patienten mit SBP das Auftreten eines HRS und verbessert das Kurzzeitüberleben.
Terlipressin ist ein insbesondere im Splanchnikus-Gebiet wirksames Vasokonstringens, welches die Nierenperfusion verbessert. Seine intravenöse Verabreichung muss aufgrund des Risikos einer Bradykardie und einer Vasokonstriktion der Koronararterien unter hämodynamischer Überwachung erfolgen.
Bei einer Aszitespunktion ist die Albumingabe anderen kolloidalen Substanzen zur Vorbeugung von Kreislaufstörungen infolge einer Parazentese von über fünf Litern und damit zur Vermeidung eines HRS überlegen.
Durch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) können der Portalvenendruck verringert, die Vasokonstriktion angeregt und die Nierenperfusion erhöht werden. Dem stehen jedoch zahlreiche Kontraindikationen entgegen: HE, ein Bilirubinwert von >250 µmol/l und ein CHILD-PUGH von 12 oder mehr Punkten.
Eine Hämodialyse verbessert die Überlebensrate von Patienten mit HRS nicht. Häufig wird diese schlecht vertragen und ist lediglich bei einer geplanten Lebertransplantation in Betracht zu ziehen.

Nach dem Absetzen der Diuretika und der Albumingabe verbesserte sich die Nierenfunktion des Patienten rasch. Aktuell ist alles für seine Entlassung aus dem Spital bereit.

Frage 4: Welche Standardbehandlung wird bei der Spitalentlassung nicht fortgeführt?

a) Torasemid und Spironolacton
b) Thiamin
c) Vitamin K
d) Esomeprazol
e) Propranolol

Diuretika sind in Kombination mit einer Salzrestriktion bei einer Aszitesbehandlung häufig erforderlich, wenn die Nierenfunktion, die Elektrolytwerte und der Kreislaufzustand nicht dagegen sprechen.
80% der alkoholkranken Patienten sind von einem Thiaminmangel betroffen. Bei einer Spitalbehandlung wirkt eine initial intravenöse Gabe von 300–1200 mg pro Tag vorbeugend gegen periphere Neuropathie, Kardiomyopathie und das Wernicke-Korsakow-Syndrom. Die fortgesetzte perorale Gabe von 100 mg Thiamin pro Tag ist sinnvoll.
Die Verabreichung von Vitamin K über einige Tage unterstützt die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Eine weitergeführte orale Langzeitbehandlung wird jedoch in keiner Studie empfohlen; ausserdem kann sich der Patient beim Aufbrechen der für die intravenöse Gabe vorgesehenen Glasampullen verletzen.
Protonenpumpenhemmer (PPI) werden zu häufig ohne eindeutige Indikation verordnet. In einigen Studien ist ihre Einnahme mit einem erhöhten SBP-Risiko und einer verringerten Magnesium-, Kalzium-, Eisen- und Vitamin-B_{12}-Resorption assoziiert. Im vorliegenden Fall ist die Fortsetzung der PPI-Einnahme mit einer symptomatischen Refluxkrankheit zu begründen.
Nicht kardioselektive Betablocker werden zur Primär- oder Sekundärprophylaxe gastrointestinaler Blutungen bei portaler Hypertonie empfohlen. Ihr Absetzen in der Akutphase einer SBP oder eines HRS ist in der Literatur zwar umstritten, bleibt jedoch eine Vorsichtsmassnahme.

Tabelle 3: Diagnosekriterien des hepatorenalen Syndroms.

Leberzirrhose mit Aszites
Plasmakreatinin von >133 mmol/l
Keine Besserung des Plasmakreatininwerts (Abnahme auf <133 mmol/l) mindestens 2 Tage nach Absetzen der Diuretika und nach Volumenexpansion mittels Albumin (empfohlene Dosierung 1 g/kg pro Tag)
Kein Schockzustand
Keine aktuelle oder kürzlich erfolgte nephrotoxische Behandlung
Kein organischer Nierenschaden (Proteinurie von <0,5 g/Tag, keine Hämaturie, Nierensonographie unauffällig)

Tabelle 4: Das hepatorenale Syndrom (HRS) Typ 1 und 2.

Typ	Diagnosekriterien	Klinisches Erscheinungsbild
HRS Typ 1	Rasch fortschreitende Verschlechterung (innerhalb von weniger als 2 Wochen) der Nierenfunktion Verdoppelung des Kreatininwerts auf >220 mmol/l und/oder um 50% verminderte Kreatinin-Clearance von <20 ml/min	Akute Niereninsuffizienz, Hypotonie, Multiorganversagen Mortalität von nahezu 100% Mittlere Überlebenszeit von 2 Wochen ohne Behandlung
HRS Typ 2	Stabile oder langsam fortschreitende Niereninsuffizienz Kreatininwert von >132 mmol/l und/oder Kreatinin-Clearance von <40 ml/min	Entwicklung eines refraktären Aszites Besseres Überleben im Vergleich zu HRS Typ 1, jedoch geringer im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose ohne Nierenbeteiligung

Diskussion

Das HRS ist eine funktionelle Niereninsuffizienz trotz adäquaten intravasalen Volumens. Es wird ausschliesslich bei Patienten mit Leberinsuffizienz und portaler Hypertonie beobachtet. Es resultiert aus einer Minderperfusion der Nieren aufgrund einer starken Vasokonstriktion der Nierenarterien in Kombination mit einer Verringerung der Nierendurchblutung als Folge einer arteriellen Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und im systemischen Kreislauf. Um diese zu kompensieren, kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine Natriumretention sowie extrazelluläre Volumenexpansion in Form von Aszites und Ödemen bewirkt. In 75% der Fälle ist ein auslösender Faktor zu identifizieren. Als Hauptursache gelten die Einnahme nephrotoxischer Medikamente (NSAR, jodhaltige Kontrastmittel, Aminoglykoside etc.), Infektionen (SBP, Pneumonie, Pyelonephritis), eine Verringerung des arteriellen Blutvolumens (obere gastrointestinale Blutung, grossvolumige Aszitesdrainage ohne Volumensubstitution, zu starke forcierte Diurese) oder eine akute Leberinsuffizienz. Diagnostisch wird das HRS in einen Typ 1 und 2 unterteilt (Tab. 3 und 4). Bei Typ 1 handelt es sich um eine rasch fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer Verdoppelung des Basiskreatinins innerhalb von weniger als zwei Wochen auf >220 mmol/l und sehr schlechter Prognose. Bei Typ 2 besteht eine progressive Verschlechterung der Nierenfunktion mit der Entwicklung eines refraktären Aszites. Daher ist eine vorbestehende Niereninsuffizienz eine Prädisposition für das Auftreten des HRS. Ohne Therapie beträgt die mediane Überlebenszeit beim HRS Typ 1 einen Monat.

Tabelle 5: Vasoaktive Substanzen zur Behandlung des hepatorenalen Syndroms (adaptiert nach [3]).

Substanz	Dosierung und Art der Verabreichung	Ziel
Terlipressin	i.v.-Bolus 0,5–2 mg, 4–6×/Tag	Verbesserung des Serumkreatininwerts (stufenweise Steigerung nach einigen Tagen, bis auf 12 mg/Tag oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, höchstens 14 Tage lang)
Vasopressin	kontinuierliche i.v.-Infusion 0,01–0,8 E/min	Erhöhung des MAD um 10 mm Hg oder auf über 70 mm Hg
Noradrenalin	kontinuierliche i.v.-Infusion 0,5–3 mg/h	Erhöhung des MAD um 10 mm Hg
Midodrin + Octreotid	M: per os 7,5–12,5 mg, 3×/Tag + O: subkutan 100–200 µg, 3×/Tag O: alternativ: i.v.-Bolus von 25 µg, danach kontinuierliche i.v.-Infusion von 25 µg/h	Erhöhung des MAD um 15 mm Hg

Abkürzungen: i.v. = intravenöse Infusion; MAD = mittlerer arterieller Druck.

Bei einer Behandlung mit vasoaktiven Substanzen (Terlipressin oder Noradrenalin) zusammen mit Albumininfusionen fällt die Prognose des HRS deutlich besser aus. Eine Verringerung des Kreatininwerts von >20% ist ein entscheidender prognostischer Marker für das kurzfristige Überleben. Durch Gabe von Terlipressin in Kombination mit Albumin gelingt es in 77% der Fälle (25% bei Terlipressinmonotherapie), den Kreatininwert wieder zu normalisieren. Alternativ kann mit Noradrenalin, oder Midodrin kombiniert mit Octreotid, behandelt werden (Tab. 5). Einige nicht kontrollierte Studien deuten auf eine Verbesserung der Prognose bei HRS nach Anlage eines TIPS hin. Ein Nutzen bezüglich des Überlebens wurde jedoch nicht nachgewiesen. Die beste Behandlung des HRS besteht nach wie vor in einer Lebertransplantation. Die Fünfjahresüberlebensrate eines transplantierten Patienten mit HRS beträgt etwa 65%. Alles in allem ist das HRS eine der schwersten Komplikationen bei dekompensierter Leberzirrhose. Ohne Behandlung ist die Prognose sehr schlecht. Durch eine Volumenexpansion mittels Albumininfusion in Kombination mit Antibiotika wird das HRS-Risiko bei SBP verringert. Beim HRS Typ 1 und 2 kann die Nierenfunktion in der Mehrheit der Fälle durch eine Behandlung mit vasoaktiven Substanzen in Kombination mit Albumininfusionen verbessert werden. Eine Lebertransplantation stellt nach wie vor die beste Behandlung des HRS dar.

Korrespondenz:
Julien Castioni
Spécialiste
Médecine interne générale
Chef de clinique
Service de Médecine Interne
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
CH-1011 Lausanne
Julien.Castioni[at]chuv.ch

Antworten:

Frage 1: b. Frage 2: e. Frage 3: a. Frage 4: c.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60(2):715–35.
2 Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. Mayo Clin Proc. 2015;90(5):646–58.
3 Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010;53(3):397–417.
4 Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Sanchez-Avila F, Chavez-Tapia NC, Lopez-Arce G, Garcia-Osogobio S, Ruiz-Cordero R ,et al. PPIs are not associated with a lower incidence of portal-hypertension-related bleeding in cirrhosis. World J Gastroenterol. 2010;16(46):5869–73.
5 Møller S, Krag A, Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: pathopyhsiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. Liver Int. 2014;34(8):1153–63.