Ein Überblick

Medikamentenassoziiertes Nierenversagen im klinischen Alltag

Nastaran Ghadimi[a], dipl. Ärztin; Dr. med. Robert M. Kalicki[b]; Prof. Dr. med. Dominik E. Uehlinger[a]

[a] Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital, Universität Bern, Bern; [b] Departement für Innere Medizin, Nephrologie, HFR Freiburg – Kantonsspital, Freiburg

Das medikamentenassoziierte Nierenversagen ist bei frühzeitiger Erkennung in vielen Fällen reversibel, ist aber gerade im Frühstadium oft asymptomatisch. Somit muss die Prävention im Fokus stehen, die neben präventiven Vorkehrungen auf Kenntnisse pathophysiologischer Mechanismen nephrotoxisch wirksamer Medikamente und das Erkennen der individuellen Risikofaktoren der Patienten zielt.

Einleitung

Ein Medikament ist schnell verschrieben und im hektischen Arbeitsalltag übersieht man häufig die potentiellen Risikofaktoren und Interaktionen. Die medikamentenassoziierte Nierenfunktionsverschlechterung ist eine der häufigsten Ursachen eines erworbenen, akuten Nierenversagens (ANV). Der verschreibende Arzt ist in der Verantwortung, mögliche Risikofaktoren vor Therapiebeginn abzuschätzen und bei dringender Indikation die Nierenfunktion zu monitorisieren, um eine Nephrotoxizität rechtzeitig zu erfassen und eventuelle Gegenmassnahmen einzuleiten.

Eine besondere Herausforderung ist die frühzeitige Detektion einer Nephrotoxizität. Sie verläuft initial häufig asymptomatisch und nicht oligurisch und fällt erst im Verlauf auf, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) signifikant abfällt.

Die wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen direkte Tubulustoxizität, Ischämie, tubuläre Obstruktion können rein schematisch den verschiedenen anatomischen und funktionellen Anteilen der Niere zugeordnet werden: Glomerulum, Tubulus, peritubuläre Gefässe und Interstitium. Dabei muss berücksichtigt werden, dass bestimmte Pharmaka gleichzeitig an verschieden Orten nephrotoxisch wirken können. Zudem ist eine gegenseitige Potenzierung von nephrotoxischen Medikamenten möglich.

Nastaran Ghadimi

Definition und Epidemiologie

Das ANV ist eine der häufigsten und ernsthaftesten Komplikationen bei hospitalisierten Patienten und wird definiert als eine akute und meist reversible Abnahme der Nierenfunktion, die sich in der Erhöhung der Retentionswerte und/oder Abnahme der Urinausscheidung wiederspiegelt. Wird diese Störung mit einer zeitnahen Exposition mit einem potentiell nephrotoxischen Pharmakon in Verbindung gebracht und sind andere mögliche Ursachen ausgeschlossen, sprechen wir von einem medikamenteninduzierten oder -assoziierten Nierenversagen. Es handelt sich somit um eine klinische und in den meisten Fällen um eine Ausschlussdiagnose.

Genaue epidemiologische Daten lassen sich schwer ermitteln, denn die Definition des ANV variiert in den verschiedenen Studien und über die Jahrzehnte. Die Ätiologie wie auch die Inzidenz sind stark abhängig von der untersuchten Population; so stehen zum Beispiel in der dritten Welt Infektionskrankheiten, Unfälle sowie geburtshilfliche Komplikationen als Ursache für das ANV im Vordergrund, während Sepsis, Hypovolämie, medikamentöse Nephrotoxizität und deren Kombination in entwickelten Ländern überwiegen. Die Kasuistik variiert auch zwischen den primären Versogern. Das Multiorganversagen und das postoperative Nierenversagen sind häufiger in grösseren Kliniken. Da Retentionswerte und Diurese selten während des ganzen Spitalaufenthaltes, und noch weniger ambulant, systematisch monitorisiert werden, kann es durchaus sein, dass die angegebene Häufigkeit nur die Spitze des Eisberges darstellt. Ferner nehmen sowohl Inzidenz wie auch Prävalenz des ANV mit dem Alter und der Anzahl Komorbiditäten zu, was die Wichtigkeit dieses Problems bei der aktuellen Bevölkerungsentwicklung unterstreicht.

Spezifische diagnostische Kriterien existieren und finden primär Einsatz in der Epidemiologie und im Fallmanagement. Obwohl sie einen gewissen prognostischen Wert aufweisen, sind sie im klinischen Alltag, sei

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 1a: Definition des akuten Nierenversagens durch das «Acute Kidney Injury Network» (AKIN-Definition) (adaptiert und übersetzt aus [1]: Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31. © Mehta et al.; licensee BioMed Central Ltd. 2007, open access article published under the terms of the Creative Commons Attribution License [http://creativecommons.org/licenses/by/2.0]).

Abrupte (innerhalb von 48 Stunden) Abnahme der Nierenfunktion, definiert durch:
– einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins ≥26,5 µmol/l (0,3 mg/dl),
– einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins ≥50% (das 1,5-Fache des Ausgangswertes) oder
– eine Verminderung der Urin-Ausscheidung <0,5 ml/kg/h über mehr als 6 Stunden.

Tabelle 1b: RIFLE- und AKIN-Stadieneinteilung [1, 2].

RIFLE-Stadium	AKIN-Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
«Risk»	1	– 1,5-facher Kreatininanstieg und/oder GFR-Reduktion um >25% (RIFLE) – 1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg und/oder Kreatininanstieg ≥26,4 µmol/l (0,3 mg/dl) (AKIN)	<0,5 ml/kg/h für 6 h
«Injury»	2	– 2-facher Kreatininanstieg und/oder GFR-Abnahme um >50% (RIFLE) – 2- bis 3-facher Kreatininanstieg (AKIN)	<0,5 ml/kg/h für 12 h
«Failure»	3	– 3-facher Kreatininanstieg und/oder GFR-Abnahme um >75% und/oder Serumkreatinin ≥354,6 µmol/l (≥4 mg/dl) – >3-facher Kreatininanstieg und/oder Serumkreatinin ≥354,6 µmol/l mit einem absoluten Anstieg von >44 µmol/l (>0,5 mg/dl)	<0,3 ml/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h
«Loss of kidney function»	–	Dauerhaftes Nierenversagen für >4 Wochen	
«End-stage kidney disease»	–	Dauerhaftes Nierenversagen für >3 Monate	

–: nicht anwendbar; RIFLE = «Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease»; AKIN = «Acute Kidney Injury Network».

es für diagnostische oder therapeutische Massnahmen, nicht besonders hilfreich.

Die «Acute Kidney Injury»(AKI)- und «Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease»(RIFLE)-Klassifikationen sind heutzutage breit akzeptiert [1, 2] (Tab. 1a und 1b).

Die Rate der entlassenen Patienten mit der Diagnose eines ANV stieg zwischen 1988 und 2002 von 0,4% auf 2,1%. Dies entspricht einer Inzidenz von 61 bis 288 pro 100 000. Wenn man die dialysierten Fälle betrachtet, sinkt diese Häufigkeit um einen Faktor 10. Parallel mit dieser Zunahme sank die Mortalität von 40,4% auf 20,3% [3].

Sepsis (47%) und Hypovolämie (32%) sind die häufigsten Ursachen eines ANV. 39% aller Patienten weisen eine multifaktorielle Genese auf. Klare Angaben zum medikamenteninduzierten ANV fehlen. Nach Ausschluss aller verstorbenen Patienten ist die Reversibilität die Regel: 92,5% erholen sich vollständig, 7% partiell. Weniger als 1% der Patienten erholen sich nicht [4].

Pathomechanismen

Eine medikamentenassoziierte Nierenfunktionsverschlechterung kann über diverse pathophysiologische Mechanismen hervorgerufen werden. Hier werden die häufigsten Mechanismen und ursächliche Medikamenten erwähnt.

Veränderte glomeruläre Hämodynamik

Durch das Zusammenspiel von Widerstandverhältnissen prä- und postglomerulärer Gefässe wird die GFR in einem breiten Bereich unabhängig vom systemischen Blutdruck aufrechterhalten. Wird die regulatorische Kapazität der kompensatorischen Mechanismen überschritten, kommt es zu einem Abfall der GFR und der peritubulären Durchblutung mit daraus resultierender Abnahme der Diurese und Minderperfusion der Tubuli. Bei anhaltender Gewebehypoxie kommt es zu irreversibler Tubulusschädigung bis zur akuten Tubulusnekrose.

Vasokonstriktion (Vas afferens) und/oder systemische Hypotonie

Calcineurin-Inhibitoren, Amphotericin B sowie iodierte Kontrastmittel (KM) führen über eine Endothelin-vermittelte Reaktion zu einer Vasokonstriktion afferenter Gefässe. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wirken durch die Hemmung der am Vas afferens vasodilatatorisch wirkenden Prostagladine vasokonstriktorisch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Vasodilatation (Vas efferens)

Angiotensin II (ATII) vermittelt eine Vasokonstriktion des Vas efferens. Durch Hemmung der ATII-Wirkung, zum Beispiel durch ACE-Hemmer (ACEI) oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten (ATIIRA) entsteht eine Dilatation des Vas efferens mit Reduktion des intraglomerulären Druckes und entsprechender Abnahme der GFR. Während sich die Effekte einer Vasokonstriktion des Vas afferens und einer Vasodilatation des Vas efferens auf den glomerulären Filtrationsdruck ähneln, hat die postglomeruläre Vasodilatation auf die nachgeschaltete Durchblutung der Tubuluszellen keinen Einfluss. Daher ist die beobachtete Abnahme der GFR unter ACEI und ATIIRA in der Regel rein funktionell und reversibel. Die gleichzeitige Anwendung von Diuretika, ACEI und/oder ATIIRA und NSAR begünstigen das Risiko des Nierenversagens durch eine Kombination aus prärenaler Hypovolämie, Reduktion des renalen Blutflusses und der Abnahme der GFR [5].

Direkte Tubulustoxizität

Diese erfolgt durch die Störung der Membranpermeabilität oder nach erfolgter Endozytose durch direkte Schädigung im Cytosol und führt zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und/oder Freisetzung von freien Radikalen. Es entsteht ein Verlust der Zellpolarität mit Ödembildung, Vakuolisierung und Apoptose. Die zerstörten Zellen lösen sich von der Basalmembran und können das Tubuluslumen obstruieren [6].

Diese Prozesse spielen sich häufig im proximalen Tubulus ab, da hier im Wesentlichen die gefilterten Stoffe konzentriert und reabsorbiert werden.

Pharmaka, bei denen dieser Pathomechanismus relevant ist, sind unter anderen Aminoglykoside, Amphotericin B, Cisplatin, Methotrexat, Foscarnet, Antiretrovirostatika (Cidofovir) und KM. Die Nephrotoxizität ist typischerweise dosisabhängig.

Glomeruläre Schädigung

Bei bestimmten Medikamenten wie zum Beispiel Hydralazin, Chinin, Calcineurin-Inhibitoren, Interferon-α, Lithium, NSAR oder Bisphosphonaten ist eine glomeruläre Schädigung möglich. Das Spektrum ist breit und kann von einer akuten Destruktion der Endothelzellen mit dem Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie bis zum Vollbild einer Glomerulonephritis (GN) hinreichen. Die Dynamik ist ebenfalls recht variabel. Es können perakute Verläufe mit dem Bild einer rasch progressiven Glomerulonephritis und Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch) oder eher chronische Formen (membranöse GN) auftreten. Ein medikamentös induzierter Lupus erythematodes mit Nierenbefall ist selten.

Interstitielle Nephritis

Eine allergische Reaktion kann dosisunabhängig zu einer akuten interstitiellen Nephritis (AIN, Typ-IV-Allergie) durch Infiltration von inflammatorischen Zellen ins Interstitium (T-Zellen, Monozyten, Makrophagen und insbesondere pathognomonische Eosinophile) führen [7]. Die Glomeruli werden dabei nicht betroffen. Die Nierenschädigung kann nach einer Erstexposition bis zu drei Wochen verzögert auftreten, bei einem wiederholten Kontakt ist diese aber bereits früher, innert einiger Tage, nachweisbar [8].

Am häufigsten werden allergische Reaktionen nach Einnahme von Antibiotika (Beta-Laktame, Chinolone, Rifampicin, Makrolide, Sulfonamide, Tetrazykline und Vancomycin), aber auch Allopurinol, NSAR, Diuretika (Schleifendiuretika und Thiazide), Antikonvulsiva (Phenytoin), Virostatika (Aciclovir, Indinavir) oder Protonenpumpenhemmer ([PPI]; Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lanzoprazol) beobachtet. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und dem Auftreten einer interstitiellen Nephritis wurde in diversen Studien beschrieben. Es scheint sich um einen Klasseneffekt zu handeln, der Zeitpunkt des Auftretens ist variabel und der Wirkmechanismus bleibt weiterhin unklar. Zudem wurde kürzlich in zwei grossen Studien eine Assoziation zwischen der Einnahme von PPI und dem Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz beschrieben [9, 10]. Ein kausaler Zusammenhang ist bei dieser Datenlage nicht gegeben, zumal PPI heute häufig zusammen mit potentiell nephrotoxischen NSAR gegeben werden. Eine gelegentliche Kontrolle der Nierenfunktion bei längerfristiger Anwendung von PPI ist aber sicher nicht falsch.

Kristallablagerungen

Nichtlösliche Kristallablagerungen im distalen Tubulus entstehen in Abhängigkeit der Konzentration des Medikaments zum Urin-pH und werden häufig unter Methotrexat, Antibiotika (Ampicillin, Ciprofloxacin, Sulfonamide) oder Virostatika (Indinavir, Aciclovir, Foscarnet, Ganciclovir) beobachtet. Durch den Ausfall der Kristalle entsteht eine Obstruktion in den Tubuli, die eine zusätzliche Entzündungsreaktion hervorruft [8].

Endogene Substanzen wie Harnsäure und Oxalat können ebenfalls präzipitieren. Dies geschieht zum Beispiel im Rahmen des Tumorlysesyndroms (Uratnephropathie), nach Ethylenglykol-Vergiftung oder hohen Dosen von Vitamin C (Oxalat).

Osmotische Nephrose

Durch bestimmte osmotisch wirksame Lösungen, wie beispielsweise Mannitol, Dextran oder Saccharose als

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Stabilisator bei einzelnen intravenös verabreichten Immunglobulinpräparaten, kann eine Tubulusschädigung entstehen, in dem onkotisch stark wirkende Moleküle über die Pinozytose in die proximalen Tubuluszellen aufgenommen werden und dort aufgrund Verschiebung des onkotischen Gradienten zur Schwellung und Vakuolisierung der Tubuluszellen führen [8].

Indirekte Nierenschädigung durch Medikamente

Medikamente können auch ohne direkte allergische oder toxische Wirkung die Nieren schädigen (Tab. 2). Neben den oben beschriebenen Mechanismen wie medikamenteninduziertem Lupus, hämolytisch urämischem Syndrom oder Tumorlysesyndrom ist vor allem die Rhabdomyolyse erwähnenswert. Sie führt über eine Flüssigkeitsverschiebung in die geschädigte Muskulatur zu einer massiven Verminderung des zirkulierenden Volumens und zu einer Obstruktion der Tubuli durch Ausfällen von Myoglobin. Darüber hinaus sind Häm-Proteine potente Stickstoffmonoxid(NO)-Fänger und eine Abnahme der NO-Konzentration führt zu einer Endothelin-vermittelten Vasokonstriktion. Statine und Propofol sind Medikamente, welche die Muskelzellen direkt schädigen können. Daneben können Opiate, Sedativa und Hypnotika indirekt über eine längerdauernde Minderdurchblutung der Muskulatur zu einer Rhabdomyolyse führen.

Diagnostik

Differentialdiagnostische Überlegungen

Das Vorgehen bei Verdacht auf eine medikamentenassoziierte Nierenfunktionsverschlechterung unterscheidet sich grundsätzlich nicht vom Vorgehen beim Verdacht auf andere Ursachen einer Niereninsuffizienz. Eine gute Anamnese ist entscheidend, um die zeitlichen Zusammenhänge vor allem bei Polymedikation genau zu erfassen. Nachfragen ist oft notwendig. An verordnete Medikamente erinnern sich die Patienten in der Regel, die beiden Alka-Seltzer®, die der Patient nach durchzechter Nacht am nächsten Morgen dehydriert eingenommen hat, gehen aber oft vergessen. Diverse Drogen werden mit akuter Tubulusnekrose und tubulointerstitiellen Veränderungen in Verbindung gebracht [11]. Ihren Konsum wird der Patient kaum im Beisein seiner Eltern oder möglicherweise auch des Partners bestätigen.

Neben dem zeitlichen Zusammenhang interessiert uns, ob es sich um eine prärenale, renale oder postrenale Ursache der Nierenfunktionsverschlechterung handelt. Für den Ausschluss einer postrenalen Ursache ist eine Bildgebung der Nieren unumgänglich. Prärenale, das heisst funktionelle Ursachen einer Niereninsuffizienz können mittels fraktioneller Natrium- und/oder Harnstoffexkretion vermutet werden.

Diuretika sind die häufigste Ursache einer medikamentenassoziierten prärenalen Nierenfunktionsverschlechterung. Da der Volumenverlust unter Diuretika durch eine Blockierung der Natriumrückresorption zustande kommt und damit mehr Natrium ausgeschieden wird, ist die fraktionelle Natriumexkretion unter Diuretikatherapie selten aussagekräftig. Im Gegensatz dazu bleibt die fraktionelle Harnstoffexkretion bei einer rein funktionellen Nierenfunktionseinschränkung auch unter Diuretikatherapie <35% [12].

Medikamentenassoziierte renale Nierenfunktionsverschlechterungen sind in der Mehrzahl allergisch-entzündlicher und/oder toxischer Natur. Das Fehlen einer signifikanten Albuminurie spricht gegen das Vorliegen einer glomerulären Schädigung und ist vereinbar mit einer akuten Tubulusnekrose oder einer tubulointerstitiellen Nephritis. Es gilt zu bedenken, dass eine vorbestehende glomeruläre Schädigung mit entsprechender Proteinurie, zum Beispiel im Rahmen eines vorbestehenden Diabetes oder einer arteriellen Hypertonie, nicht vor einer medikamentenassoziierten tubulären Schädigung schützt. Im klinischen Alltag werden wir deshalb häufig mit gemischten Signalen konfrontiert, die nur mit einer Nierenbiopsie aufgelöst werden können.

Labor- und Urinuntersuchungen

Ein Spoturin ist notwendig, um die fraktionellen Exkretionen von Natrium und Harnstoff zu berechnen und damit eine prärenale, rein funktionelle Nierenfunktionseinschränkung von einer intrarenalen Problematik zu unterscheiden. Ebenso wichtig ist der Nachweis von Protein und Albumin im Urin. Diese werden im Spoturin im Verhältnis zur ausgeschiedenen Kreatininmenge erfasst. Eine signifikante Proteinurie kann eine rein tubuläre Schädigung schlecht erklären. Im Urinstatus spricht das Vorhandensein von glomerulären Erythrozyten oder Erythrozytenzylindern gegen eine rein tubulointerstitielle Nierenproblematik. Leukozyten, insbesondere eosinophile Granulozyten, wurden in der Vergangenheit immer wieder als Diagnostikum für eine medikamentenassoziierte tubulointerstitielle Nephritis diskutiert. Neuere Untersuchungen zeigen allerdings, dass nur etwa ein Drittel der medikamentenassoziierten allergischen Nephritiden mit einer Eosinophilie im Urin einhergehen und andererseits eosinophile Granulozyten im Urin auch bei anderen Nierenerkrankungen nachgewiesen werden [13]. Auch im Blut ist der fehlende Nachweis von eosinophilen Granulozyten nicht unbedingt ein Hinweis

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 2: Übersicht der potentiell nephrotoxischen Medikamente (kein Anspruch auf Vollständigkeit).

Medikamentenklasse	Produkte	Pathomechanismus
Analgetika	Paracetamol (Acetaminophen)	Chronisch interstitielle Nephritis
	Aspirin®	
	Nichtsteroidale Antirheumatika	Veränderung der glomerulären Hämodynamik
		Akute/chronische interstitielle Nephritis
		Glomerulonephritis
Antibiotika	Aminoglykoside	Tubuluszelltoxizität
	Beta-Laktame (Penicillin, Cephalosporine)	Akute interstitielle Nephritis
		Tubulustoxizität
		Glomerulonephritis (Ampicillin, Penicillin)
	Chinolone	Akute interstitielle Nephritis
		Kristallnephropathie (Ciprofloxacin)
	Makrolide	Akute interstitielle Nephritis
	Rifampicin	
	Sulfonamide	
	Tetrazykline	
	Vancomycin	
Antidepressiva	Amitriptylin, Doxepin, Fluoxetin	Rhabdomyolyse
	Lithium	Chronisch interstitielle Nephritis
		Diabetes insipidus renalis
Antihistaminika	Diphenhydramin	Rhabdomyolyse
	Doxylamin (cave: in Erkältungsmedikamenten erhalten!)	
Antihypertensiva	ACE-Hemmer	Veränderung der glomerulären Hämodynamik, Hypotonie
	AT-II-Blocker	
Antimalarika	Chinin	Thrombotische Mikroangiopathie
Antimykotika	Amphotericin B	Tubulustoxizität
		Veränderung der glomerulären Hämodynamik
Benzodiazepine		Rhabdomyolyse
Bisphosphonate	Pamidronsäure	Glomerulonephritis
	Zoledronsäure	Tubulustoxizität
Calcineurin-Inhibitoren	Ciclosporin, Tacrolimus	Veränderung der glomerulären Hämodynamik
		Chronisch interstitielle Nephritis
		Thrombotische Mikroangiopathie
Chemotherapeutika	Carmustin	Chronisch interstitielle Nephritis
	Semustin	
	Cisplatin	Chronisch interstitielle Nephritis
		Tubulustoxizität
	Gemcitabine	Thrombotische Mikroangiopathie
	Interferon-α	Glomerulonephritis
		Thrombotische Mikroangiopathie
	Methotrexat	Kristallnephropathie
	Mitomycin-C	Thrombotische Mikroangiopathie
Diuretika	Schleifendiuretika, Thiazide	Veränderung der glomerulären Hämodynamik
		Akute interstitielle Nephritis
	Triamteren	Kristallnephropathie
Kräuter	Aristolochiasäure-haltige Kräutermischungen (chinesische Kräutertee-mischungen)	Chronisch interstitielle Nephritis
Kontrastmittel	Iodiertes Kontrastmittel	Tubulustoxizität

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Medikamentenklasse	Produkte	Pathomechanismus
Protonenpumpenhemmer	Lansoprazol	Akute interstitielle Nephritis
	Omeprazol	
	Pantoprazol	
	Esomeprazol	
Psychopharmaka	Haloperidol	Rhabdomyolyse
	Phenytoin	Akute interstitielle Nephritis
Statine		Rhabdomyolyse
Thienopyridine	Clopidogrel	Thrombotische Mikroangiopathie
Urostatika	Allopurinol	Akute interstitielle Nephritis
Virostatika	Aciclovir	Akute interstitielle Nephritis
		Kristallnephropathie
	Foscarnet	Kristallnephropathie
		Tubulustoxizität
	Ganciclovir	Kristallnephropathie
	Adefovir Cidofovir Tenofovir	Tubulustoxizität
	Indinavir	Akute interstitielle Nephritis
		Kristallnephropathie

darauf, dass es sich bei der vorliegenden Nierenfunktionsstörung nicht um ein medikamentenassoziiertes allergisches Geschehen handelt. Der Nachweis von Kristallen im Urinstatus kann einen Hinweis auf das schädigende Agens geben.

Es braucht eine gewisse Zeit, bis sich eine toxische Tubulusschädigung im Anstieg des Serumkreatinins bemerkbar macht. Biomarker, die schneller und feiner auf eine Schädigung der Tubuluszellen reagieren als Kreatinin, hätten den Vorteil, dass tubulotoxische Medikamente früher erkannt und gestoppt werden könnten. Die initiale Hoffnung, Cystatin C könnte diesbezüglich Vorteile gegenüber Kreatinin bieten, hat sich nicht bestätigt. Heute sind diverse renale Biomarker bekannt, die erst vereinzelt im klinischen Alltag eingesetzt werden, in Zukunft aber hoffentlich nicht nur zu einer schnelleren, sondern auch spezifischeren Diagnostik führen werden [14, 15]. Welcher Biomarker sich alleine oder in Kombination durchsetzen wird, ist noch offen.

Wann ist eine Nierenbiopsie indiziert?

Beim Vorliegen einer signifikanten Proteinurie (>1 g/l), einer glomerulären Hämaturie und/oder einer neu aufgetretenen Hypertonie werden wir uns relativ rasch für eine Nierenbiopsie entscheiden [16]. Wenn wir eine rein medikamentenassoziierte tubulointerstitielle Schädigung vermuten, können wir unter Umständen mit einer Biopsie zuwarten, allerdings nur, wenn das verdächtige Medikament problemlos gestoppt werden kann und eine rasche Erholung der Nierenfunktionsverschlechterung eintritt. Bei neuen und lebenswichtigen Medikamenten ist eine Biopsie immer sinnvoll, damit einerseits dem Patienten nicht fälschlicherweise in Zukunft ein wichtiges Medikament vorenthalten wird und andererseits wichtige Medikamentennebenwirkungen korrekt erfasst und gemeldet werden können.

Präventive Massnahmen

Zur Vorbeugung eines medikamentös induzierten ANV gilt es, nicht nur Kenntnisse über die oben genannten Pharmaka und Wirkungsmechanismen zu haben, sondern auch das individuelle Risikoprofil des Patienten abzuschätzen.

Neben Alter, Begleiterkrankungen und Kenntnissen über die aktuelle Medikamenteneinnahme (Antihypertensiva, Diuretika, Bedarfsanalgetika, eventuell Chemotherapeutika) ist eine gute Anamnese bezüglich früherer unerwünschter Medikamentenwirkungen und Allergien, kürzlich stattgefundener Hospitalisationen, Operationen oder KM-haltiger Untersuchungen unerlässlich [7].

Darüber hinaus sollten akute Risikofaktoren erkannt und behandelt werden. Das «London Acute Kidney Injury (AKI) Network» hat diese unter dem Sammelbegriff STOP («sepsis, toxicity, obstruction, parenchymal kidney disease») zusammengefasst.

Die Volumendepletion sowie die erniedrigte Diurese erhöhen das Risiko eines ANV. Daher sollte der aktuelle Volumenstatus gegebenenfalls anhand von Laborparametern (Nierenretentionswerte, Elektrolyte und Urinstatus) bestimmt und entsprechend optimiert werden. Zu beachten ist, dass sich der Volumenstatus akut verändern kann, zum Beispiel durch Flüssigkeitsverlust

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 3: Die 4 M's in Anlehnung an das «London Akute Kidney Injury (AKI) Network» zur Prävention eines medikamenten-induzierten Nierenversagens.

«**M**onitor Patient»	Klinische Beurteilung des Volumenstatus (Hauttugor, Blutdruck, Füllung der Gefässe)
	Dokumentation der Diurese (Ein-und Ausfuhrprotokoll)
	Regelmässige Laboruntersuchung (Nierenretentionsparameter, Elektrolyte, Urinstatus, ggf. arterielle Blutgasanalyse [aBGA])
	Bei Instabilität Monitorisierung
«**M**aintain Circulation»	Ausreichende Hydrierung (bevorzugt intravenös)
	Oxygenierung
«**M**inimise Kidney Insults»	Beenden aller nephrotoxischen Medikamente resp. Dosisanpassung
	Meiden von Kombinationen zweier oder mehrerer nephrotoxischer Medikamente
	Beachten und Durchführen medikamentenspezifischer Massnahmen
	Meiden von Operationen oder hochriskanten Interventionen, Kontrastmittelgaben, nosokomiale Infektionen
«**M**anage the Acute Illness»	Behandlung und Stabilisierung von begleitenden Grunderkrankungen, akuten Infekten, Sepsis, Herz- oder Leberversagen

bei Diarrhoe, Polyurie oder nach Drainage. Auch nicht sichtbare Flüssigkeitsverluste wie etwa bei Fieber oder Verlust in den dritten Raum (bei Sepsis, Aszites oder Pankreatitis) sind relevant.

Eine tiefe Albuminkonzentration führt bei hochgradig Albumin-gebundenen Substanzen zu einer Erhöhung der freien Arzneistofffraktion (= Verhältnis von freier zu totaler Arzneistoffkonzentration) mit passager erhöhtem Risiko für dosisabhängige unerwünschte Nebenwirkungen.

Falls trotz Risikofaktoren eine Therapie mit einem potentiell nephrotoxischen Medikament indiziert ist, so sollten zumindest Kombinationen mehrfacher nephrotoxisch wirksamer Medikamente vermieden werden. Dies zeigt sich insbesondere bei zum Beispiel gleichzeitiger Einnahme von Cephalosporinen und Aminoglykosiden, Vancomycin und Aminoglykosiden, Cephalosporinen und Aciclovir oder bei der Dreifachkombination aus Diuretika, ACEI und/oder ATIIRA mit NSAR. Des Weiteren spielen die Dosis, die Gesamttherapiedauer, das Einnahmeintervall, der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme und auch die Einnahmeform eine Rolle (z.B. peroral oder intravenös) [7].

Gemäss dem «London AKI Network» lassen sich diese präventiven Massnahmen unter 4 M's zusammenfassen (Tab. 3). Während sie bei einem ANV AKI 1 noch ambulant zu gewährleisten sind, benötigen höhergradige Niereninsuffizienzen (AKI 2–3) eine stationäre/nephrologische Überwachung und Behandlung.

Neben diesen Allgemeinmassnahmen haben sich einige spezifische Vorkehrungen zur Prophylaxe bewährt:

Die tubuläre Reabsorption kann bei schwachen Basen durch eine Ansäuerung des Urins und bei schwachen Säuren durch eine Alkalinisierung des Urins vermindert und so die Ausscheidung gesteigert werden. Zur Vermeidung einer Kristallnephropathie, eines Tumorlysesyndroms oder einer Rhabdomyolyse wird eine Alkalinisierung des Urins empfohlen. Die Gabe von Natriumchlorid vor Therapie mit Amphotericin B, Cisplatin und Foscarnet hat sich bewährt. Bei KM-haltigen Untersuchungen wird eine Vor- und Nachhydrierung empfohlen; das Hydrierungsschema mit Natriumchlorid ist abhängig vom kardiopulmonalen Status und aktuellen Volumenstatus des Patienten. Neueste Untersuchungen konnten keinen Vorteil von Natriumbikarbonat gegenüber Natriumchlorid aufzeigen. Auch die Gabe von N-Acetylcystein ist obsolet, da letztlich kein Benefit nachgewiesen werden konnte [17]. Eine intravenöse Hydrierung ist, wann immer möglich, einer peroralen vorzuziehen. Es empfiehlt sich, die KM-Menge weitestgehend zu minimieren und vorrangig Diuretika abzusetzen.

Eine weitere Massnahme zur Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms ist die prophylaktische Anwendung von Urostatika. Allopurinol kann als kompetitiver Hemmer der Xanthinoxidase den Abbau von Hypoxanthin und Xanthin vermindern und somit die Harnsäurebildung verringern. Der rekombinanten Uratoxidase Rasburicase konnte eine nephroprotektive Wirkung durch den direkten Abbau von Harnsäure zu Allantoin, das (zehnfach) löslicher als Harnsäure ist und über die Niere ausgeschieden werden kann, nachgewiesen werden.

Die prophylaktische Gabe von Probenecid reduziert die Nephrotoxizität von Cisplatin, Sevofluran, Adefovir, Cidofovir oder Tenofovir, indem die tubuläre Aufnahme dieser Therapeutika über Hemmung des organischen Anionen-Transporter-Typ 1 (OAT1) an der basolateralen Membran proximaler Tubuluszellen reduziert wird.

Der genaue Wirkmechanismus der Nephroprotektion von Amifostin vor Gabe von Cisplatin ist noch nicht ganz geklärt, aber als phosphorylierter Aminothioal-

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Korrespondenz:
Dr. med. Robert M. Kalicki
Service de dialyse
HFR Fribourg – Hôpital cantonal
Case postale
CH-1708 Fribourg
robert.kalicki[at]h-fr.ch

kohol fungiert das freie Thiol unter anderem als Radikalfänger.
Kalziumantagonisten können die hämodynamische Wirkung von Calcineurin-Inhibitoren reduzieren.
Für Medikamente, die schwierig zu dosieren sind und/oder über einen längeren Zeitraum eingenommen werden, empfehlen sich regelmässige Verlaufskontrollen ihrer Blut- respektive Serumspiegel – «therapeutic drug monitoring» (TDM). Wenn möglich, sollten bei Arzneistoffen mit hoher Proteinbindung die freien Medikamentenspiegel bestimmt werden, da sich der wirksame, proteinungebundene Anteil im Verlauf einer Nierenfunktionsverschlechterung ändert.

Das Wichtigste für die Praxis

- Medikamentenassoziierte Nierenfunktionsverschlechterungen sind eine der häufigsten Ursachen eines erworbenen, akuten Nierenversagens.
- Das Frühstadium eines akuten Nierenversagens verläuft meist asymptomatisch und nicht oligurisch.
- Die bisher zur Verfügung stehenden Labor- und Urinuntersuchungen zeigen erst nach einer gewissen Latenz die toxische Tubulusschädigung auf. Neuere Biomarker für eine schnellere und spezifischere Diagnostik haben sich bislang nicht etabliert.
- Präventive Massnahmen bleiben somit essentiell und erfordern Kenntnisse der pathophysiologischen Mechanismen nephrotoxisch wirksamer Medikamente sowie das Erkennen des individuellen Risikoprofils des Patienten und gezielte medikamentenspezifische Vorkehrungen.

Fazit

Grundsätzlich muss bei jeder Nierenaffektion an eine mindestens partielle Mitwirkung von Medikamenten gedacht werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind häufig und gehören in jede differentialdiagnostische Betrachtung. Eine ausführliche Patientenanamnese ist diesbezüglich unerlässlich und zeitlichen Assoziationen muss beharrlich nachgegangen werden. Wer hätte vor 25 Jahren daran gedacht, dass eine Ciproxinbehandlung zu einer Achillessehnenruptur führen kann und wer denkt heute bei einem Schönlein-Henoch an die Möglichkeit einer Verbindung mit einer vorangegangenen Aloe-Vera-Kur?
Die Behandlung eines medikamenteninduzierten Nierenversagens basiert auf dem sofortigen Absetzen des nephrotoxischen Agens respektive Dosierungsanpassungen, der systematischen Überwachung der Nierenfunktion und ausreichender Hydrierung sowie Aufrechterhaltung der Kreislauffunktion. Der etablierte Einsatz von renalen Biomarkern für eine frühzeitige und spezifische Diagnostik bleibt abzuwarten.

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

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html