

Berner Symposium Niereninsuffizienz

# Perioperative Mortalität bei Niereninsuffizienz

**Die perioperative Mortalität ist bei niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu Patienten mit ansonsten gleichem Risikoprofil erhöht. An einem Symposium\* fasste Dr. med. Daniel Fuster von der Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Hypertonie am Inselspital Bern den aktuellen Stand des Wissens über die Ursachen und Präventionsmöglichkeiten zusammen.**

Weil niereninsuffiziente Patienten ein höheres Risiko bei Operationen haben, versucht man chirurgische Eingriffe möglichst lange hinauszuschieben. Diese Patienten werden in der Regel erst spät oder gar notfallmässig operiert, was ihr OP-Risiko weiter erhöht. Beispielsweise liegt in der Viszeralchirurgie die Mortalität bei elektiven Eingriffen zwischen 1 und 10 Prozent, während sie bei Notfall-Operationen auf 38 bis 70 Prozent klettert.

Zum durchschnittlichen Mortalitätsrisiko niereninsuffizienter Patienten bei viszeralchirurgischen Eingriffen gibt es viele kleine, retrospektive Studien sehr unterschiedlicher Qualität. So umfasst die bis anhin grösste von ihnen zwar 500 Patienten, aber keine Kontrollgruppe (1). Kürzlich erschien eine Metaanalyse, in der von 159 solcher Studien 31 als gut genug ausgewählt wurden, 12 davon waren für demografische und klinische Variablen korrigiert (2). Demnach haben niereninsuffiziente Patienten bei viszeralchirurgischen Eingriffen ein bis zu siebenfach höheres Mortalitätsrisiko verglichen mit Patienten, die ansonsten ein ähnliches Risikoprofil aufweisen (OR: 1,4–6,8).

In der Herzchirurgie gibt es grössere Studien zum Mortalitätsrisiko niereninsuffizienter Patienten. Sie dokumentierten eine erhebliche Mortalitätssteigerung, wie sie beispielsweise in einer Studie mit fast 7000 Patienten, darunter 135 niereninsuffizienten, zu sehen war (3): Die 30-Tages-Mortalität war fünfmal höher, das Risiko, zum Dialysepatienten zu werden, stieg um das Sechsfache, es kam dreimal häufiger zu gastrointestinalen Komplikationen und zweimal häufiger zu Atemstillstand. Sepsis, Hirnschlag und Blutungen kamen ebenfalls etwas häufiger als bei den anderen Pa-

tienten vor, doch war der Unterschied in dieser Studie statistisch nicht signifikant.

## Ursachen und Präventionsmöglichkeiten

Zu der erhöhten perioperativen Mortalität niereninsuffizienter Patienten tragen viele Faktoren bei (Tabelle 1). Die Verschlechterung der Nierenfunktion ist ein bedeutender Faktor für die erhöhte perioperative Mortalität. Eine prospektive Studie mit rund 4622 Patienten zeigte, wie häufig die akute Niereninsuffizienz bei Spitalpatienten ist (4): Im Durchschnitt kam es bei 7,2 Prozent der Patienten zu einer akuten Niereninsuffizienz. Hatten die Patienten jedoch bereits vor der Aufnahme eine Niereninsuffizienz, betrug der Anteil 15,7 Prozent. Die Mortalität bei einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung betrug in dieser Studie 19,4 Prozent ohne Infekt und 76 Prozent mit einer Sepsis.

Niereninsuffiziente Patienten haben generell eine höhere Infektneigung, werden auf der anderen Seite aber häufig nicht oder unterdosiert mit den entsprechenden Antibiotika behandelt, weil man aufgrund der Nebenwirkungen eine Verschlechterung der Nierenfunktion befürchtet.

Bei den Elektrolytstörungen ist insbesondere die Hyperkaliämie zu nennen, die durch die Gabe von Blutprodukten ausgelöst werden kann.

Blutungen sind einerseits wegen der bei Niereninsuffizienten Urämie-bedingten Thrombozytopenie ein Problem, andererseits haben die niedermolekularen Heparine bei diesen Patienten eine verlängerte Halbwertszeit. Daniel Fuster wies in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die für das Lepirudin (Refludan®) an-

**Tabelle 1: Faktoren für die erhöhte perioperative Mortalität bei Niereninsuffizienz**

- späte Zuweisung für den chirurgischen Eingriff
- mangelnde perioperative Medikation
- Nierenfunktionsverschlechterung
- kardiovaskuläre Ereignisse
- gastrointestinale Ereignisse
- Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie)
- Blutungen
- Infektionen, Sepsis

gegebenen Dosierungen für niereninsuffiziente Patienten um ein Vielfaches zu hoch seien und man diese Substanz, genauso wie die niedermolekularen Heparine, möglichst vermeiden sollte.

## Niereninsuffiziente Patienten nicht «trocken» halten

Sehr häufig sind gastrointestinale Komplikationen, insbesondere die schwere Obstipation. In den meisten Spitalern würden niereninsuffiziente Patienten «trocken» gehalten, kommentierte Professor Felix Frey, sodass praktisch alle obstipiert seien. Ein niereninsuffizienter Patient, der im Spital zwei Tage lang keinen Stuhlgang hatte, sei ein Notfall. Andernfalls könne der Stuhl derart eindicken, dass er «hart wie Stein» würde mit entsprechend dramatischen Folgen wie Ulzerationen der Darmschleimhaut und Pseudokolonobstruktion. Darum sei es sehr wichtig, auf die Stuhlfrequenz bei niereninsuffizienten Patienten zu achten und gegebenenfalls einen Einlauf durchzuführen. Frey warnte ausdrücklich davor, in diesem Fall ein Praktokliss zu verwenden, weil man damit den Patienten umbringen könne.

**Tabelle 2: 6-Monats-Mortalität nach Bypass-Operation (5)**

Anzahl der kardiovaskulären Medikamente*	GFR < 60 ml/min		GFR 90–60 ml/min	
	Anzahl Patienten	relatives Mortalitätsrisiko	Anzahl Patienten	relatives Mortalitätsrisiko
3	1398	2,48 (1,24–4,94)	5807	1,20 (0,72–2,0)
2	566	6,54 (3,26–13,15)	1852	3,88 (2,32–6,49)
1	150	15,29 (7,01–33,35)	379	6,56 (3,24–13,3)
0	395	39,00 (20,79–73,18)	569	36,19 (23,38–56,03)

Folgende Medikamentenklassen wurden berücksichtigt: Betablocker, Lipidsenker, Thrombozytenhemmer, Sartane; GFR: glomeruläre Filtrationsrate, der Referenzwert für das relative Mortalitätsrisiko waren Patienten mit einer GFR < 90 ml/min.

### **Mangelnde Medikation bezüglich kardialer Risikofaktoren**

Viele Nierenpatienten weisen stark verkalkte Gefäße auf und sind darum anfälliger für kardiovaskuläre Ereignisse. Medikamente zur kardiovaskulären Prävention werden bei ihnen jedoch weniger häufig verordnet. Eine Studie mit den Daten von rund 20 000 Bypass-Operationen ergab, dass Patienten mit niedriger glomerulärer Filtrationsrate weniger häufig Acetylsalicylsäure, ein Statin, einen Betablocker oder ein Sartan erhielten (5). Dies war mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Tabelle 2). Das bedeute, dass man nicht nur mit der Indikationsstellung für eine Operation zu zögerlich sei, sondern auch bei der perioperativen Medikation, sagte Fuster.

In zwei weiteren, retrospektiven Studien wurde untersucht, welchen Effekt Statine oder Betablocker auf die perioperative Mortalität niereninsuffizienter Patienten haben (6,7). Dafür betrachtete man bei den gleichen 2000 Patienten nach einem grossen gefässchirurgischen Eingriff die 30-Tages-Mortalität in Ab-

hängigkeit von der jeweiligen Medikation. Demnach scheint ein Lipidsenker sowohl bei Patienten mit einer GFR über als auch unter 60 ml/min das Mortalitätsrisiko zu senken. Deutlicher sei dies bei den Betablockern zu sehen, deren positiver Effekt auf die perioperative Mortalität bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gut etabliert sei, sagte Daniel Fuster. Einschränkend gab er zu bedenken, dass die beiden genannten Studien auf Daten beruhen, die ursprünglich für andere Zwecke erhoben worden waren. Zusammenfassend riet Fuster dazu, bei niereninsuffizienten Patienten nicht zu lange mit einer anstehenden Operation zu warten und dann die im einzelnen erläuterten Faktoren und deren Präventionsmöglichkeiten zu beachten. ◆

*Renate Bonifer*

\* Berner Symposium «Eingeschränkte Nierenfunktion» am 20. März 2008

### **Literatur:**

1. Pinson C.W. et al.: Surgery in long-term dialysis patients. Experience with more than 300 cases. *Am J Surg* 1986; 151 (5): 567–571.
2. Mathew A. et al.: Chronic kidney disease and post-operative mortality: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 75 (9): 1069–1081.
3. Filsoufi F. et al.: Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with moderate to severe pre-operative renal dysfunction without dialysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7 (1): 90–95.
4. Nash K., Hafeez A., Hou S.: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (5): 930–936.
5. Gibney E.M. et al.: Cardiovascular medication use after coronary bypass surgery in patients with renal dysfunction: a national Veterans Administration study. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 826–832.
6. Welten G.M. et al.: Statin therapy is associated with improved outcomes in vascular surgery patients with renal impairment. *Am Heart J* 2007; 154 (5): 954–961.
7. Welten G.M. et al.: Beta-blockers improve outcomes in kidney disease patients having noncardiac vascular surgery. *Kidney Int* 2007; 72 (12): 1527–1534.

## Berner Symposium Niereninsuffizienz

# Mikroalbuminurie als früher kardiovaskulärer Risikomarker

**Albuminurie ist ein wohlbekannter Marker für Nierenschäden. Eine neue Sicht auf diesen labormedizinischen Parameter ist eines der Forschungsthemen von Professor Dick de Zeeuw vom medizinischen Universitätszentrum in Groningen. In Bern\* erläuterte er, dass Mikroalbuminurie auch ein frühes Anzeichen für eine künftige kardiovaskuläre Erkrankung ist.**

Wenn der Urin 30 bis 500 mg Albumin pro Tag enthält (24-Stunden-Sammelurin), spricht man von einer Mikroalbuminurie. Sie ist häufig und bei 10 bis 40 Prozent der Patienten mit Hypertonie und/oder Diabetes zu finden. Doch erstaunlicherweise haben auch 5 bis 7 Prozent der anscheinend gesunden Menschen eine Mikroalbuminurie, sagte de Zeeuw. Auch eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate sei mit 5 bis 17 Prozent unter (noch) Gesunden häufiger

als viele denken. Eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate und die Albuminurie sind aber nicht nur Zeichen einer Nierenschädigung, darüber hinaus seien sie unabhängige Marker und Vorzeichen einer kardiovaskulären Dysfunktion, sagte Dick de Zeeuw. Die Albuminurie sei diesbezüglich ein deutlich schwerwiegenderer Marker als die glomeruläre Filtrationsrate, fügte er hinzu und belegte dies mit einer Reihe von Studien.

Um mehr über die Relevanz renaler Parameter für das kardiovaskuläre Risiko zu erfahren, luden de Zeeuw und sein Team vor zehn Jahren alle Einwohner Groningens im Alter zwischen 28 und 75 Jahren zur Teilnahme an der Kohortenstudie PREVEND ein; nur wer Insulin gebrauchte sowie die Schwangeren waren ausgeschlossen. Rund 40 000 Personen schickten ihren Morgenurin und einen kurzen Fragebogen zurück. Aus diesen 40 000 wählte man 8592 repräsentative Teilnehmer aus und erfasste bei ihnen detaillierte Angaben zum allgemeinen

Gesundheitszustand und der kardialen und renalen Funktion. Man nahm Blut- und DNA-Proben sowie zweimal 24-Stunden-Sammelurin zur Albuminuriediagnose. Seitdem wertet man im Abstand von zwei bis drei Jahren aus, wie sich die kardiovaskuläre und renale Morbidität und die Mortalität entwickeln.

### **Studienresultate zur Assoziation renaler Parameter mit dem kardiovaskulären Risiko**

Die PREVEND-Studie dokumentiert, dass in der Allgemeinbevölkerung eine renale Dysfunktion mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Nach rund fünf- bis sechs Jahren Follow-up waren 208 Angehörige der Kohorte gestorben. Wer zu Beginn dem Drittel mit den schlechtesten Cystatin-C-Werten angehört hatte, hatte ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko, verriet de Zeeuw aus noch unpublizierten Rohdaten.

Bereits in der Literatur nachzulesen ist der Befund, dass eine Albuminurie ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität in der Allgemeinbevölkerung ist (1), sogar bedeutender als der Bluthochdruck. Um dies zu untermauern, hat man anhand der Daten der Framingham-Kohorte mittlerweile überprüft, ob sich bei nicht diabetischen, nicht hypertensiven Personen ein solcher Zusammenhang ebenfalls findet. Schliesslich hätte man argumentieren können, dass Albuminurie und Bluthochdruck eben meistens vergesellschaftet sind. Doch Albuminurie ist tatsächlich ein unabhängiger Risikomarker: Selbst Personen, die weder Diabetes noch Hypertonie haben, tragen ein höheres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko, wenn sie eine Albuminurie aufweisen (2). Autoren, wie der ebenfalls in Groningen tätige Professor Paul E. de Jong, betonen auch aus diesem Grund die Bedeutung des Erfassens einer Mikroalbuminurie (3).

Dass eine Albuminurie ein bedeutenderer kardiovaskulärer Risikofaktor ist als die glomeruläre Filtrationsrate, wurde in mehreren Studien gezeigt. So ergab eine Studie mit Patienten nach Myokardinfarkt, dass eine Albuminurie mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert war als eine glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min (4). Eine Auswertung von Framingham-Daten (5) und die HUNT-Studie (6) ergaben, dass es in der Allgemeinbevölkerung, im Gegensatz zur oben erwähnten PREVEND-Studie, keine statistisch signifikante Korrelation zwischen glomerulärer Filtrationsrate und künftigen kardiovaskulären Ereignissen gebe. Auch die Studien OKINAWA (7) mit über 90 000 und MRFIT (8) mit über 12 000 Teilnehmern dokumentierten, dass das entscheidende Vorzeichen für künftige kardiovaskuläre Ereignisse die Albuminurie sei und nicht die glomeruläre Filtrationsrate, sagte de Zeeuw.

Eindrücklich zeigte sich die Bedeutung der Albuminurie als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor in der PREVEND-Studie: «Für

das kardiovaskuläre Risiko ist die Mikroalbuminurie entscheidender als die errechnete glomeruläre Filtrationsrate», sagte de Zeeuw. Geht man nach der üblichen Klassifizierung chronischer Nephropathien (Stadium 1 bis 5), so scheint das kardiovaskuläre Risiko aller Stadium-5-Patienten schlechter zu sein als bei Gesunden. Differenziert man die Stadium-5-Patienten jedoch nach dem Vorhandensein oder Fehlen einer Mikroalbuminurie, so zeigt sich bei denjenigen ohne Mikroalbuminurie kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, während es beim Vorliegen einer Mikroalbuminurie deutlich erhöht ist (9).

#### «Die Niere behandeln, um das Herz zu heilen»

Dem Phänomen der Albuminurie als kardiovaskulärem Marker könnte eine angeborene Gefässschwäche zugrunde liegen, glaubt de Zeeuw. Erhöhte Albuminwerte im Urin seien demnach frühe Indikatoren einer allgemeinen vaskulären Dysfunktion, die auch die Niere betrifft und zu einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate führt. Sowohl die vaskuläre Dysfunktion als auch die hormonellen Folgen einer Nierenfunktionsstörung führten zu einer kardialen Schädigung, diese zu weiteren Gefässschäden mit wiederum (auch) renalen Konsequenzen.

Man müsse darum «die Niere behandeln, um das Herz zu heilen», formulierte de Zeeuw die therapeutische Implikation seiner Hypothese. Wenn man schon früher gewusst hätte, dass die Albuminurie ein viel besserer Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko ist als der Bluthochdruck, würde man heute vielleicht massiv die Albuminurie therapieren anstelle des Bluthochdrucks, spekulierte de Zeeuw. Dann stünde er heute vielleicht vor dem Auditorium, um zu betonen, dass Albumin nicht alles sei, sondern man müsse auch auf den Blutdruck achten, fügte er mit einem Augenzwinkern hinzu. Doch weil es in der kardiovaskulären For-

schung eben nicht so herum gelaufen ist, müsse er heute wieder und wieder betonen: «Schauen Sie sich den Urin Ihrer Patienten an, denn er hat Ihnen etwas zu sagen!» ♦

Renate Bonifer

\* Berner Symposium «Eingeschränkte Nierenfunktion» am 20. März 2008

#### Literatur:

- Hillege H.L. et al.: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106 (14): 1777-1782.
- Arnlov J. et al.: Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112 (7): 969-975.
- de Jong P.E. et al.: Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (2): 616-623.
- Tonelli M. et al.: Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 1426-1429.
- Foster M.C. et al.: Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1586-1592.
- Hallan S. et al.: Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167 (22): 2490-2496.
- Iseki K. et al.: Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806-814.
- Ishani A. et al.: Association of Single Measurements of Dipstick Proteinuria, Estimated Glomerular Filtration Rate, and Hematocrit with 25-Year Incidence of End-Stage Renal Disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1444-1452.
- Brantsma A.H. et al.: Extended Prognostic Value of Urinary Albumin Excretion for Cardiovascular Events. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1785-1791.