

Hochrisikosituation mit schlechter Prognose

# Kardiorenales Syndrom

Nierenfunktionsstörungen bei Herzinsuffizienz-Patienten sind häufig – ca. 30–40% aller Herzinsuffizienzpatienten leiden in der chronisch stabilen Phase der Erkrankung an einer gleichzeitig bestehenden Niereninsuffizienz – und mit einer deutlich gesteigerten Morbidität und Mortalität behaftet. Aufgrund dieser hohen Prävalenz und der prognostischen Bedeutung wird das gemeinsame Auftreten von Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörung auch als «kardiorenales Syndrom» bezeichnet.



**L'insuffisance rénale chez les patients insuffisants cardiaques est fréquente – environ 30–40% de tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque dans la phase stable chronique de la maladie ont une insuffisance rénale concomitante – et une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité. En raison de cette prévalence élevée et de la signification pronostique, l'occurrence commune de l'insuffisance cardiaque et de la dysfonction rénale est également appelée syndrome cardiorenal.**

## Das chronische kardiorenale Syndrom

Klassischerweise wurde angenommen, dass das gehäufte Auftreten von Nierenfunktionsstörungen bei Herzinsuffizienz-Patienten primär durch eine verminderte renale Perfusion aufgrund des reduzierten Herzzeitminutenvolumens ausgelöst wird. Neuere Daten widersprechen dieser Annahme jedoch. Zum Beispiel zeigte eine MRI-basierte Studie (1), die gleichzeitig das Herzzeitminutenvolumen, die Nierenperfusion und die Nierenparenchymstruktur untersuchte, dass Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit stabiler, chronischer Herzinsuffizienz weder mit einem verminderten Herzzeitminutenvolumen noch mit einer reduzierten Nierenperfusion zusammenhängen. Herzinsuffizienz-Patienten mit normaler Nierenfunktion unterscheiden sich im Herzzeitminutenvolumen und der Nierenperfusion nicht von Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Nierenfunktion. Identische Ergebnisse fanden Pulmonalarterien-Katheter gesteuerte Untersuchungen. Im Gegensatz dazu ist das Ausmass renaler Parenchymschäden klar mit dem Auftreten einer Niereninsuffizienz verbunden. Diese chronisch-strukturellen Veränderungen werden durch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren induziert und scheinen die Hauptursache für Nierenfunktionsstörungen im Rahmen einer stabilen, chronischen Herzinsuffizienz zu sein.

## Aakutes kardiorenales Syndrom

In Phasen akuter Herzinsuffizienz erleiden knapp 50% aller Patienten eine akute Verschlechterungen ihrer chronischen Nierenfunktion; in ca. einem Viertel der Fälle tritt diese Verschlechterung bereits vor Vorstellung auf der Notfallstation auf, während in einem weiteren Viertel der Patienten diese Verschlechterungen

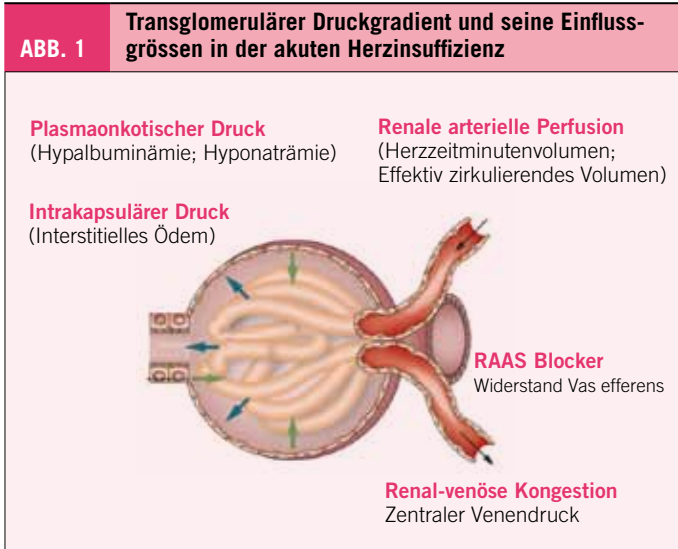


PD Dr. med. Tobias Breidthardt  
Basel

erst während der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz auftreten. Diese akuten Nierenfunktionsverschlechterungen in Phasen einer akuten Herzinsuffizienz, werden auch das «akute kardiorenale Syndrom» genannt. Die dem akuten kardiorenalen Syndrom zugrundeliegenden pathophysiologischen Veränderungen sind für das Verständnis seiner prognostischen Bedeutung sehr wichtig. So erfordert eine stabile glomeruläre Filtration zwingendermassen einen adäquaten transglomerulären Druckgradienten. Dieser wird durch den reno-arteriellen Blutzufluss, den reno-venösen Blutabfluss, den intrakapsulären Druck und den plasmaonkotischen Druck bestimmt und beträgt im stabilen Gleichgewicht lediglich 10–12 mmHg. Dieses labile Gleichgewicht wird in Phasen einer akuten Herzinsuffizienz durch multiple Faktoren beeinflusst (Abb. 1).

So kann der reno-arterielle Blutfluss in der akuten Herzinsuffizienz natürlich direkt durch eine Verminderung des Herzzeitminutenvolumens aber auch indirekt über eine Abnahme des effektiv zirkulierenden Blutvolumens im Rahmen einer diuretischen Therapie beeinflusst werden. Auch der reno-venöse Blutabfluss wird durch die akute Herzinsuffizienz beeinflusst. In den letzten Jahren haben mehrere Studien eine enge Verbindung zwischen einem erhöhten zentralen Venendruck (ZVD) und einer eingeschränkten Nierenfunktion belegt. Einer Arbeit unserer Gruppe – die zeitgleich den reno-arteriellen Blutfluss (systolischer Blutdruck) und die reno-venöse Kongestion (ZVD) gemessen hat – verdeutlicht das Konzept des transglomerulären Druckgradienten (2) (Abb. 2). Diese Studie zeigte, dass weder der reno-arterielle Blutfluss noch die reno-venöse Stauung alleine in der Lage sind Nierenfunktionsveränderungen bei akuten Herzinsuffizienz-Patienten zu erklären. Gleichzeitig zeigte diese Studie, dass ein paralleles Auftreten von reno-arterieller Hypoperfusion (tiefer systolischer Blutdruck) und reno-venöser Kongestion (ZVD) zu einer Abnahme des transglomerulären Druckgradienten führt und mit dem Auftreten von Funktionsverschlechterungen assoziiert ist.

Auch der plasmaonkotische Druck, der ebenfalls den transglomerulären Druckgradienten beeinflusst, wird durch die akute Herzinsuffizienz beeinflusst. Wie mehrfach gezeigt wurde, besteht bei knapp 50% aller Patienten, die sich mit einer akuten Herzinsuffizienz auf einer Notfallstation vorstellen, eine Hypoalbuminämie; eine Hyponatriämie liegt in ca. 20% der Patienten vor. Unsere



Gruppe konnte nachweisen, dass Hypoalbuminämie und Hyponatriämie die wichtigsten Auslöser interstitieller Ödemeformation sind (3) und so zu einer Zunahme des intrakapsulären Drucks und einer Abnahme des transglomerulären Druckgradienten beitragen.

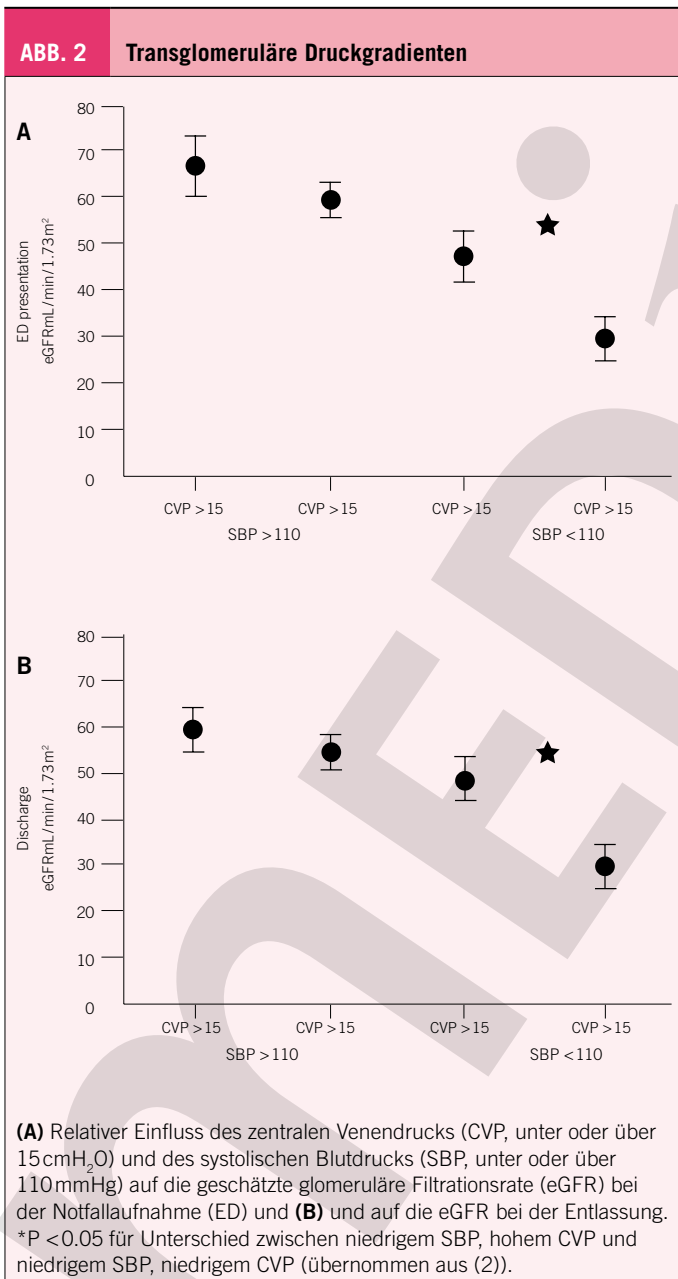
Darüber hinaus sind auch Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) hemmende Medikamente, die ein wichtiger Teil der Herzinsuffizienz-Therapie sind, in der Lage den transglomerulären Druckgradienten zu beeinflussen (Abnahme des efferenten Gefässwiderstands) und einen Kreatinin-Anstieg zu bewirken.

### Kreatinin-Anstieg – Immer schlecht?

Nierenfunktionsverschlechterungen in Phasen der akuten Herzinsuffizienz, können also durch eine Reihe unterschiedlichster Faktoren, wie z. B. einer Verschlechterung des Herzzeitminutenvolumens, der renalen Kongestion, einer Diuretika-induzierten Abnahme des effektiv zirkulierenden Blutvolumens oder durch die Steigerung oder Einleitung einer adäquaten Herzinsuffizienz-Therapie verursacht werden. Es stellt sich daher, die Frage ob die prognostische Bedeutung der Nierenfunktionsveränderung durch den Kreatinin-Anstieg per se, oder durch den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus diktiert wird. Das heisst, ist das akute kardiorenale Syndrom immer ein negativer prognostischer Faktor?

### Sonderfall RAAS-hemmende Therapie

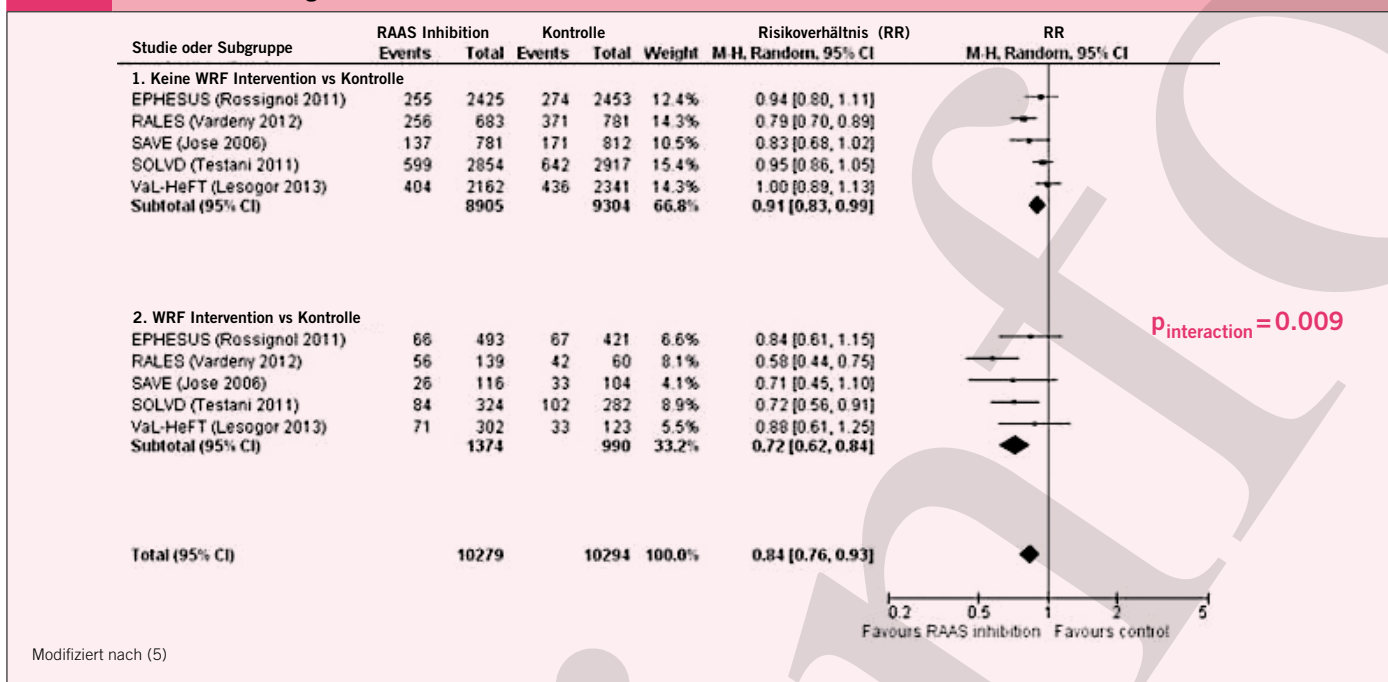
Eine bereits Ende der 90er-Jahre erschienene Arbeit untersuchte die Bedeutung des ACE-Hemmer induzierten Kreatinin-Anstiegs bei Patienten mit einer diabetischen Nephropathie (4). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass es bei Patienten, die nach Beginn einer ACE-Hemmer Therapie einen Kreatinin-Anstieg erlitten hatten über die nächsten 4 Jahre zu keiner weiteren Nierenfunktionsverschlechterung kam. Bei den Patienten ohne Kreatinin-Anstieg nach Beginn einer ACE-Hemmer Therapie verschlechterte sich die Nierenfunktion über die nächsten 4 Jahre hingegen stetig. Interessanterweise konnten die Autoren sogar zeigen, dass ein Absetzen der ACE-Hemmer Therapie nach 4 Jahren bei Patienten mit initialem Kreatinin-Anstieg zu einem Rückfall des Kreatinins auf das Ausgangsniveau führte. Bei Patienten ohne initialen Kreatinin-Anstieg kam es nach Absetzen des ACE-Hemmers zu keiner erneuten Verbesserung der Nierenfunktion. Auch bei Herzinsuffizienz-Patienten konnte kürzlich eine positive prognostische Bedeutung des Kreatinin-Anstiegs nach Beginn einer RAAS-blockierenden Therapie nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse der wichtigsten RAAS-Blockerstudien bei Herzinsuffizienz-Patienten zeigte einen zusätzlichen Überlebensvorteil für Patienten, die einen Kreatinin-Anstieg erlitten gegenüber den Patienten, die keinen Kreatinin-Anstieg nach Therapiebeginn zeigten. Natürlich zeigten beide Patientengruppen einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten, die mit einem Placebo-Studienmedikament behandelt wurden (5) (Abb. 3).



### Sonderfall: Erreichen der Euvolämie

Das Erreichen der Euvolämie ist eines der Hauptziele in der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz und Patienten, die ohne weiterbestehende Volumenüberladung aus dem Spital entlassen werden haben eine signifikant tiefere 1-Jahres-Mortalität. Bedauerlicherweise ist die klinische Einschätzung des Volu-

**ABB. 3 Forest Plot für Vergleich. Gesamtmortalität: keine WRF Intervention vs. Kontrolle (modifiziert nach (5))**



Modifiziert nach (5)

menstatus jedoch schwierig (6). In einer Studie, die die klinische Einschätzung mit einer Blutvolumen-Impedanz-Messung verglichen hat, bestand bei einem Drittel der als euroläm beurteilten Patienten eine Hypervolämie; gleichzeitig wurden weniger als die Hälfte der hypervolämischen Patienten klinisch korrekt als hypervoläm identifiziert. Aus diesem Grund wird aktuell das Konzept der Hämokonzentration als Parameter der adäquaten De-Kongestion und dem Erreichen der Eurolämie diskutiert (7,8). Dabei wird die Hämokonzentration als ein simultaner Anstieg in drei von vier Parametern (Hämoglobin, Hämatokrit, Gesamtprotein und Albumin) über den Eintrittswert definiert. Eine Reihe von Studien konnte wiederholt zeigen, dass Hämokonzentrations-Patienten, eine deutlich verbesserte De-Kongestion (Gewichtsabnahme, Abnahme der natriuretischen Peptide) und ein im Vergleich zu den Nicht-Hämokonzentrations-Patienten dramatisch verbessertes Überleben aufweisen. Dieser Überlebensvorteil besteht sogar bei Hämokonzentrations-Patienten, die gleichzeitig einen Anstieg des Serumkreatinins aufweisen. Allerdings erscheint der zeitliche Verlauf der Hämokonzentration eine wichtige Rolle zu spielen, denn nur Patienten, die eine Hämokonzentration nach dem 4. Behandlungstag erreichen profitieren von diesem eindrucklichen Überlebensbenefit. Patienten die eine Hämokonzentration vor dem 4 Tag erreichen haben eine vergleichbare Mortalität zu den Nicht-Hämokonzentrations-Patienten (Abb. 4). Dieser Überlebensvorteil ist vermutlich auf den höheren Prozentsatz von Patienten mit später Hämokonzentration zurückzuführen, die bei Austritt eine anhaltende Hämokonzentration aufweisen (d. h. in einem eurolämen Zustand aus dem Spital entlassen werden). Im Gegensatz dazu, kann eine rasche diuretische Therapie, die zu einer frühen Hämokonzentration führt, Symptome einer intravaskulären Hypovolämie (z. B. Orthostase, Hypotonie, Stürze) und einer frühen Verschlechterung der Nierenfunktion auslösen obwohl weiterhin eine extravaskuläre Flüssigkeitsüberladung besteht (d. h. die notwendige

Therapiereduktion führt häufiger zu einer Entlassung aus dem Spital bei weiterhin bestehender Hypervolämie). Die diuretische Therapie in Phasen der akuten Herzinsuffizienz sollte daher langsam und stetig erfolgen.

### Akuter Kreatinin-Anstieg = Hochrisikosituation

Zusammenfassend ist der, der akuten Nierenfunktionsveränderung zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus – und nicht die Kreatinin-Veränderung per se – für die prognostische Bedeutung des akuten kardiorenalen Syndroms verantwortlich. Dennoch darf nicht der Eindruck entstehen, dass das akute kardiorenale Syndrom keine Hochrisiko-Situation darstellt, denn Herzinsuffizienz Patienten die ein akutes kardiorenales Syndrom erleiden haben ein medianes Überleben von knapp 3 Jahren- das mediane Überleben dieser Patienten ist damit geringer als für die häufigsten Krebsarten. Daher muss bei allen Patienten, bei denen die akute Nierenfunktionsverschlechterung nicht mit einer klaren klinischen Verbesserung nach gleichzeitigem Auf-Dosieren der RAAS-blockierenden Therapie und/oder einer zeitgleichen oder späten Hämokonzentration einhergeht, dringend nach alternativen Ursachen der Nierenfunktionsverschlechterung gesucht werden. Die zugrundeliegende Ursache sollte prioritär behandelt werden.

#### PDDr. med. Tobias Breidhardt

Klinik Innere Medizin & Cardiovascular Research Institute Basel  
 Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel  
 Tobias.Breidhardt@usb.ch

**Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.