

# Professor Dr. med. Klaus F. Kopp

URL dieser Seite:

<http://www.kf-kopp.de/publikationen/anv-die-koppsche-loesung/>

© 2011- 2022 - Alle Rechte vorbehalten - Vervielfältigung nur mit Genehmigung des Autors

## **ANV - die Kopp'sche Lösung**

---

**K. F. Kopp, M. Wittner, F. Grubhofer, E. Nirschl**

*Der Titel der Arbeit enthält offensichtlich eine doppelte Information. Erstens wird der Lösungsvorschlag des Autors, das akute Nierenversagen rechtzeitig zu erkennen, konservativ zu verhindern und zu behandeln, beschrieben. Zum zweiten hat die Problemlösung auch zur Entwicklung einer intravenösen Basislösung geführt, die notwendig ist, um die qualitativen und quantitativen Bedürfnisse einer Niere, die einer toxischen oder ischämischen Schädigung ausgesetzt ist, zu substituieren. Aufgrund unserer Erfahrung hat die routinemäßige Anwendung der Bikarbonat-Alkali-Polyurie (BAP) in allen genannten Risikogruppen zu einer deutlichen Verminderung des dialysepflichtigen ANV geführt, die Zahl der ein ANV konservativ überlebenden Patienten deutlich erhöht und letztlich zu einer Vermehrung der Zahl vitaler, polyurischer, zur Transplantation geeigneter Nieren geführt.*

*Schlüsselwörter: ANV - Die Kopp'sche Lösung*

*Acute Renal Failure (ARF) - "The Kopp Solution". Obviously the title of this paper offers a twofold interpretation. First, the author's clinical solution how to recognize, prevent and how to conservatively treat ARF is described. Second, the solution of the problem has also led to the development of a special intravenous solution which is basically needed to provide the ideal qualitative and quantitative substrate for the kidney to survive the toxic or ischemic injury leading to ARF. Finally, in our experience, the routine use of the newly developed protocol of Bicarbonate-Alkaline-Polyuria (BAP) for all the risk groups defined below has led to a significant decrease of ARF in need of dialysis resulting in a greater number of patients who survive ARF conservatively and lastly to an increased number of vital, polyuric kidneys useful for transplantation.*

*Keywords: Acute-Renal-Failure - "The Kopp Solution"*

Eine unverhältnismäßig hohe sozio-ökonomische Kostenlast, bedingt durch die häufige Entwicklung des ANV zum Multiorganversagen, und die hohe Mortalität von mindestens 50% kennzeichnen die klinische Situation des ANV (23,24). Demgegenüber haben wir derzeit nur den artifiziellen und kostenintensiven Notbehelf extrakorporaler Blutreinigungsverfahren anzubieten. Wie auch das kürzliche ARF-Satellitensymposium der ISN im Mai 1999 in Chile bestätigte, haben die weltweiten medizinisch-experimentellen Bemühungen auf zellulärer und molekularer Ebene bisher keinen entscheidenden Durchbruch zu verzeichnen (8). Die Rückbesinnung auf klinisch physiologische und pathophysiologische Grundlagen hat uns durch konsequente Ausarbeitung und Anwendung einer speziellen Diureseform, der Bikarbonat-Alkali-Polyurie (BAP), zu der folgenden klinischen Problemlösung geführt (9,10,11,).

Als erstes ist wichtig, das Risiko für die Entstehung des ANV eines individuellen Patienten klar einzuschätzen. Nicht nur in der Nephrologie, sondern auch in anderen Fachgebieten wird das Risiko insbesondere gegenüber dem dialysepflichtigen ANV, welches jede Grunderkrankung lebensbedrohlich kompliziert, durchaus noch unterbewertet. Genannt sei die operative und interventionelle Kardiologie, Onkologie, geriatrische Chirurgie und einige andere mehr (2,12,13). Ein Risikoscore unterteilt in 10 Patientengruppen mit deutlich erhöhtem ANV-Risiko wird daher hier vorangestellt.

1. Vorbestehende Niereninsuffizienz (CNV): Kreatininwert  $\geq 1,6$  mg/dl
2. Alter über 60 Jahre
3. Diabetiker und Patienten mit Systemerkrankungen
4. Ein-nierige Patienten (funktionell bzw. anatomisch)
5. Nephrotoxine, exogen: z. B. Aethylenglycol, Tetrachlorkohlenstoff, Herbizide, Pilzgifte etc.
6. Nephrotoxine, endogen bei Sepsis, Rhabdomyolysen, Haemolysen, Hyperurikämie, Oxalat, etc.
7. Elektrolyt-Flüssigkeits-Säure-Basen-Entgleisungen, z.B. Dehydratation, Drainagen, Diarrhoe etc.
8. Schwangere mit Risiko von EPH, HELLP und oder mit chronischer Niereninsuffizienz
9. Risiken von 1 bis 8 prä-, peri- und post-op. bei größeren Eingriffen bzw. prä-, peri- und post-interventionell, bei Gabe von i.a. oder i.v.-Kontrastmittel
10. Risiken von 1 bis 8 vor, während und nach Gabe nephrotoxischer Pharmaka, z. B. NSAIDs, Antibiotika, Zytostatika etc.

Offensichtlich fallen danach fast 70 bis 80 % des Patientengutes eines Großkrankenhauses in diese Kategorien. Gerade aber die Unterbewertung des Risikos zählt zu den häufigsten Ursachen für die Entstehung eines ANV (5). Als nächstes ergibt sich aus der Risikotabelle die Indikation für das folgende konservative prophylaktische und therapeutische Vorgehen quasi von selbst, nämlich die Einleitung und Aufrechterhaltung der sogenannten Bikarbonat-Alkali-Polyurie (BAP). Vorab sei das Notfallprocedere für die zahlreichen Fälle beschrieben, bei denen das Risiko eines beginnenden ANV entweder nicht rechtzeitig erkennbar ist wie z. B. Herzinfarkt, Trauma, Schock etc. oder unerwartet als klinische Komplikation eintritt. Das Notfallprocedere muss auch mit Rücksicht auf die Grundkrankheit zwingend unter Einhaltung intensivmedizinischer Überwachung und Kontrollmaßnahmen zum Ausschluss möglicher Kontraindikationen bzw. zur gleichzeitigen Korrektur pathologischer Laborparameter ohne zeitlichen Aufschub so schnell wie möglich als "Renale Reanimation" durchgeführt werden (16,18). Die "Renale Notfallreanimation" sollte aber eher die Ausnahme als die Regel sein. Ihre routinemäßige Beherrschung in Zusammenarbeit mit dem Pflorgeteam muss gut eintrainiert sein. Dann sind auch erfreuliche Erfolgserlebnisse möglich.

## Notfallprocedere

Überkorrektur der Blutbikarbonatkonzentration unter Intensivkontrolle via ZVK auf circa 28 mMol/L durch Infusion von jeweils maximal 100 ml 1-Mol NaHCO<sub>3</sub>. Vorher: Blutgaskontrolle, initiale Blutgasanalyse arteriell, dann nach Ausschluss von Hypoxie und Hypercapnie Blutgase venös. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> in den Normbereich titrieren. Bedarf an 8,4 % NaHCO<sub>3</sub> = ml 1-molare Lösung, laut Formel:  $0,3 \times \text{kg KG} \times \text{Ziel-BE} - \text{Ist-BE}$ . Ziel-BE  $\geq +7$ . Dann Schleifendiuretikum als Bolus, Dosis: circa Kreatinwert  $\times 40$  mg Furosemid. Nach Diuresebeginn: Schleifen-Diuretikum i.v., Erhaltungsdosis pro 24h circa identisch Bolus via Perfusor zur Steigerung der Alkalidiurese zur Alkalipolyurie  $\geq 120 - 200$  ml/h. Relative Kontraindikationen: Alkalose, z. B. Hypochlorämie, Cardio-pulmonale Insuffizienz, globale

Überwässerung, Hypoxie und Hypercapnie evtl. Intubationsindikation. CAVE: erst korrigieren, dann BAP!

Schlüsselereignis: Urin pH-Umschlag auf pH  $\leq$  7 und Beginn der Alkali-Polyurie. Flüssigkeitssubstitution: "Kopp'sche Lösung": 2000 bis 3000 ml/24h oder einzeln: 0,9% NaCl, Ringer, 5 % Glucose, 1 mol NaHCO<sub>3</sub> via Infusomaten. Kontrollen: Blutgasanalysen zunächst initial stündlich, dann 12- bis 24-stündlich. Simultan Urinausscheidung, Bilanz, Körpergewicht und Urin pH messen: Soll-pH  $\leq$  7. Merck pH-Spezialindikator: pH 6,4 – 8,0, Art. Nr. 1.09557. BAP pro 70 bis 80 kg Patient: Soll  $\leq$  3000 bis 4000 ml/24h.

Praktische, klinische Probleme ergeben sich durch die Vielzahl der Infusionen, die gleichzeitig mit unterschiedlicher Geschwindigkeit über verschiedene Infusionspumpen und wechselnden Elektrolytzusätzen verabreicht werden. Dafür wurde die sogenannte "Kopp'sche Lösung" entwickelt, deren Zulassung beantragt ist und folgende Zusammensetzung hat. Na<sup>+</sup> 146 mMol/l, K<sup>+</sup> 4 mMol/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 60 mMol/l, Cl<sup>-</sup> 90 mMol/l. Damit wird die kontinuierliche Fortführung der Bikarbonat-Alkali-Polyurie für die Praxisroutine weitestgehend vereinfacht und sicher. Ebenso lässt sich die Retention harnpflichtiger Substanzen bei präterminaler, chronische Niereninsuffizienz durch Infusionsbehandlung mit dieser Lösung nach dem BAP-Protokoll behandeln.

## Orales Procedere

Die rechtzeitige Erkennung eines ANV-Risikos z. B. für planbare Interventionen, Antibiotika-, Kontrastmittel- oder Zytostatikagabe, eröffnet einen breiten Indikationsbereich für die orale Vorbereitung und Einleitung einer BAP innerhalb von 1 bis 2 Tagen. 1g Tbl. Natriumhydrogenkarbonat pro 70 bis 80 kg KG Patient 2-2-2-2-? pro die. Flüssigkeit oral. Während prä- peri- und postoperativer Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz intravenöse Substitution wie oben, obligate Kontroll-Parameter wie oben.

## Ergebnisse

Die meist erwünschte Negativbilanzierung ist angesichts der hohen 24h-Urinvolumina selbst bei voller intravenöser Ernährung problemlos möglich (6). Der zu erwartende tägliche Kreatininabfall liegt bei 1 bis 2 mg/dl je nach klinischer Gesamtkonstellation, Alter, vorbestehender Nierenschädigung, Herz-Kreislaufsituation, etc. Die Gesamtzahl der ANV-Patienten, die während der letzten 20 Jahre entsprechend behandelt wurden, ist nicht genau festzulegen, da dies nach Konsultation von den Kollegen der jeweiligen Abteilung selbständig durchgeführt wird. 7 gut dokumentierte Dissertationen über die Anwendung von BAP aus den verschiedensten Fachbereichen liegen vor. Zwei tierexperimentelle Studien an einem gentamycintoxischen und einem ischämischen Rattenmodell haben die Wirksamkeit ebenfalls bestätigt (3,14).

## Diskussion

Die pathophysiologische Erklärung der Wirksamkeit von BAP kann hier nur vereinfacht dargelegt werden. Es ist davon auszugehen, dass eine insuffiziente Niere drei Hauptaufgaben nicht mehr leisten kann.

1. Sie kann nicht mehr konzentrieren.

2. Sie kann nicht mehr verdünnen.
3. Sie kann nicht mehr ansäuern.

Diese Fähigkeiten erwirbt auch die fetale Niere erst nach und nach bis zur Geburt. Damit sind die Grundlagen für diese Diureseform auch aus ontogenetischer Sicht als abgekürzte Wiederholung der Phylogenese erklärbar. In der Evolution fand diese Entwicklung etwa vor 200 Millionen Jahren bei den ersten Landsäugetieren statt. Glücklicherweise kann auf diese Grundlagen klinisch noch zurückgegriffen werden. Die Kopp'sche Niereninfusionslösung entspricht daher auch in etwa der Zusammensetzung des Meerwassers, erdgeschichtlich Devon-Karbon, welches den damaligen Amphibien und ersten Säugern reichlich zur Verfügung stand. Die nierenphysiologischen Gesetzmäßigkeiten wurden hauptsächlich von Homer Smith (22), Robert Pitts (17), K. Thureau (25), J. Schnermann (19), Ø. Mathisen (15), R. Schrier (20), R. Greger (7) und vielen anderen beschrieben. Von besonderer Bedeutung ist die bereits von H. Smith beschriebene Tatsache, dass die arterielle Blutversorgung und damit das metabolische Schicksal des Nephrons der Landsäuger nur noch durch die von Vas afferens und efferens geregelte Größe des Blutflusses gewährleistet wird. R. Pitts beschrieb nach seinem Selbstversuch die Gesetzmäßigkeiten der renalen Bikarbonatausscheidung bedingt durch die Konstanz der Rückresorption bei Überschreitung einer maximalen  $\text{NaHCO}_3$ -Blutkonzentration von etwa 28 mMol/dl (Abb 1). Schnermann und Thureau entdeckten die von der Macula densa vermittelte Regelung der GTB und der GFR durch Vasokonstriktion bzw. -dilatation von Vas afferens und efferens. Schnermann erkannte die einzigartige vasodilatierende Eigenschaft von  $\text{NaHCO}_3$ . Ø. Mathisen et al. konnten bestätigen, dass  $\text{NaHCO}_3$  der "Key Mediator" der GTB ist. Greger et al. beschrieben den energiebedarfsmindernden Effekt der Schleifendiuretika im TAL auf den  $\text{Na}^2 \text{CL}^- \text{K}^+$  Kotransporter und die dadurch bedingte Diuresesteigerung. Insgesamt resultiert daraus eine bisher nicht genutzte Diureseform. Sie ist in der Lage, nicht nur harnpflichtige Substanzen, Toxine etc. wirksam zu eliminieren, sondern auch der Nephronischämie entgegenzuwirken. Vermindertes "Retrafficking" nephrotoxischer Substanzen trägt wahrscheinlich ebenfalls zum nephroprotektiven Effekt der BAP bei (1). Die klinische Verknüpfung dieser Gegebenheiten führte zum Protokoll der Bikarbonat-Alkali-Polyurie, BAP, welche daher die Voraussetzung bietet, eine Diurese in bisher nicht bekanntem Ausmaß und Wirkung zu erzielen. Dass diese Wirkung bei vorbeugender Anwendung gegenüber einem ANV erfolgsversprechender ist als ein verspäteter Therapieversuch, bedarf keiner Hervorhebung. Abb. 2 und Abb. 3 zeigen das Prinzip der Bikarbonat-Alkali-Polyurie. Gegenübergestellt sind eine durch Furosemid kaum beeinflussbare Oligoanurie und die durch den Bikarbonateffekt erzielte Polyurie. Obgleich schon vor Jahren durch kontrollierte Studien belegt ist, dass jedwede Diuretika-Dosierung in Kombination mit der Verabreichung irgendwelcher Elektrolytlösungen allenfalls eine Polyurie auslösen kann, aber nicht in der Lage ist, die Retention oder den Anstieg harnpflichtiger Substanzen weder beim ANV noch beim CNV zu senken, werden täglich immer noch weltweit klinisch diese fehlschlagenden Versuche und die negativen Erfahrungen gemacht (4,21). Die BAP kann auch hierfür eine Erklärung bieten. Normalerweise wird im proximalen Tubulus das Filtrat einschließlich der harnpflichtigen Substanzen mindestens zu 70 % zurückresorbiert. Bei Bikarbonatüberschuss wird der proximale Filtratstrom so gesteigert, dass ausreichend viel harnpflichtige Substanzen die distalen Nephronabschnitte erreichen und durch polyurische Harnvolumina ausreichend eliminiert werden können.

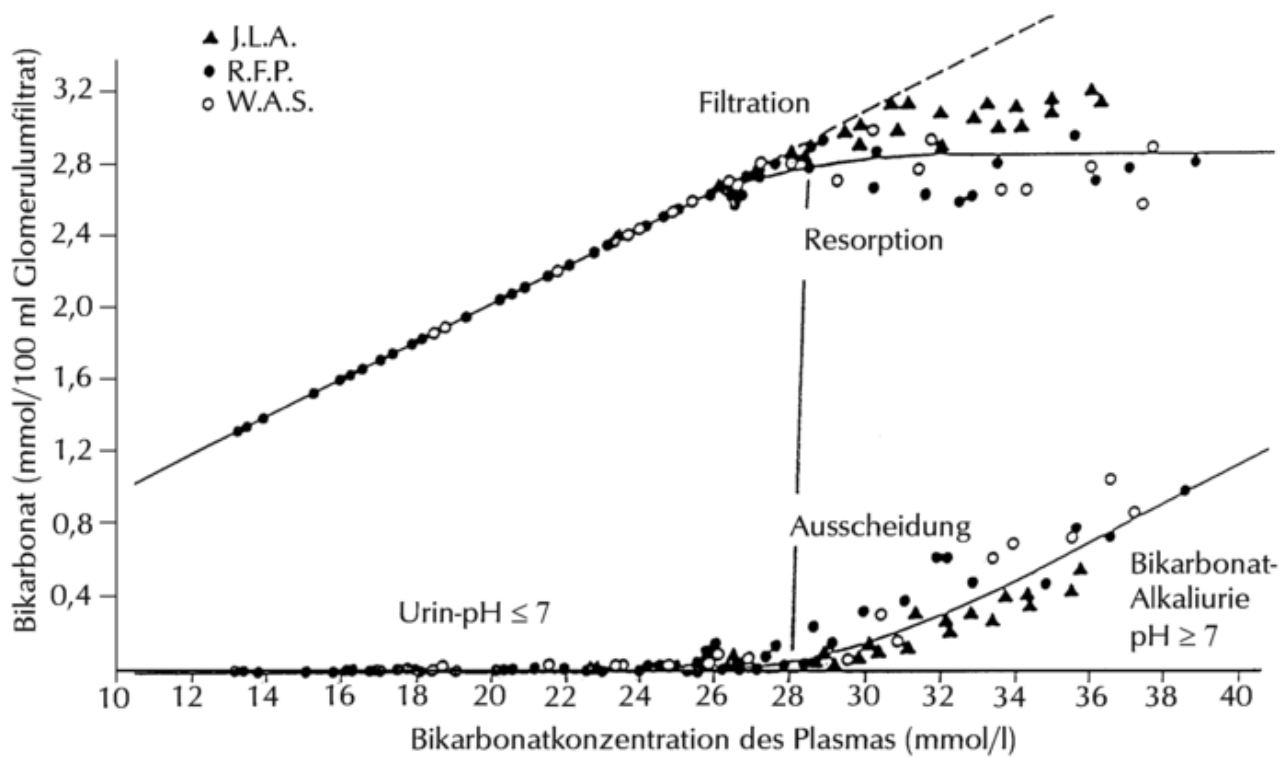


Abb. 1: Filtration, Resorption und Ausscheidung von Bikarbonat in Abhängigkeit von der Bikarbonatkonzentration des Blutplasmas (gesunder Mensch) modifiziert nach Pitts, R F: J. clin. Invest 28:35 (1949). Oberhalb einer Plasmabikarbonatkonzentration von 28 mmol/l, etwa BE  $\geq 7$ , wird ein Bikarbonat-alkalischer Urin ausgeschieden.

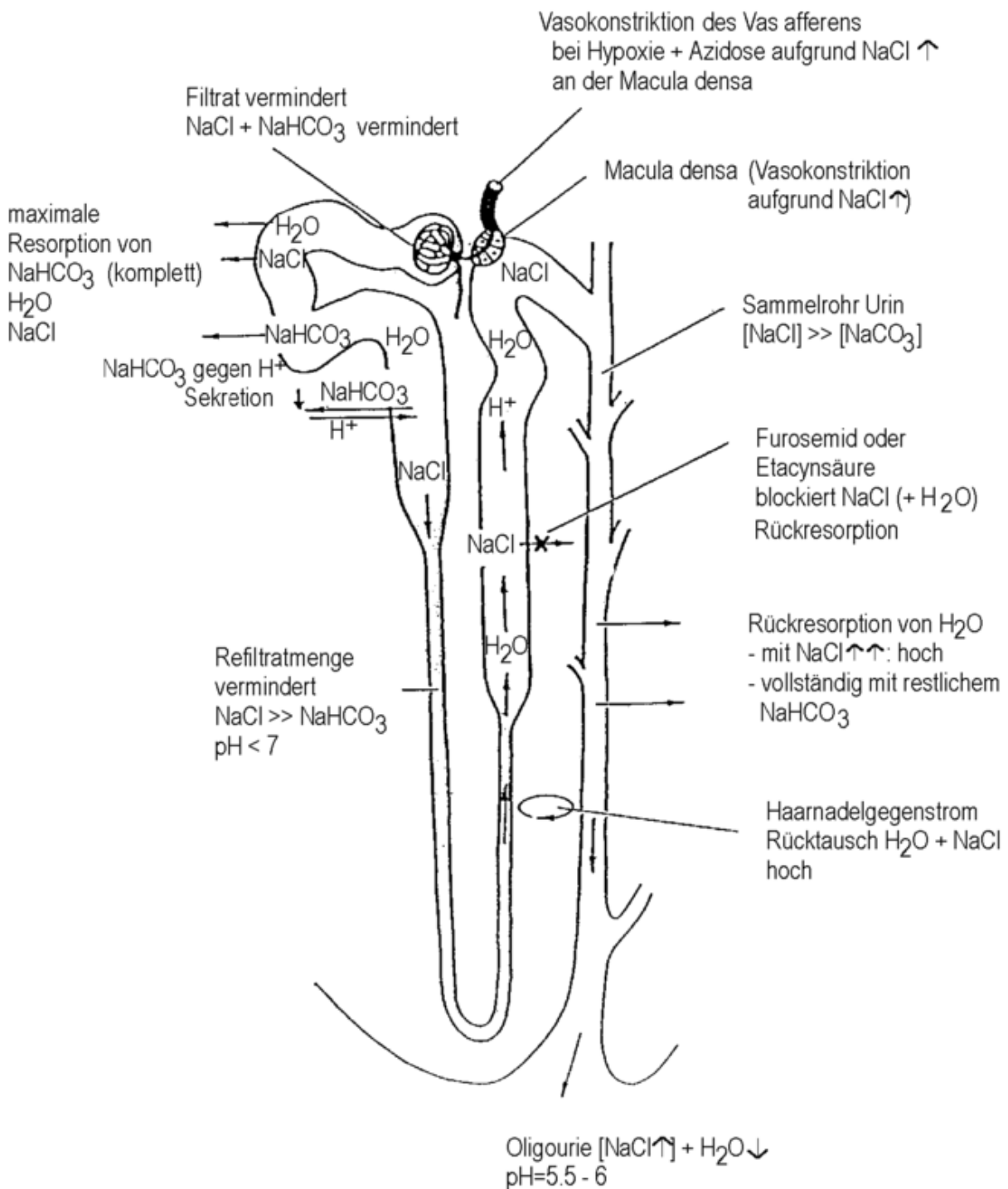


Abb. 2: Tubuläre Transportverhältnisse unter Salz-Wasser-Diurese + Schleifendiuretikum.

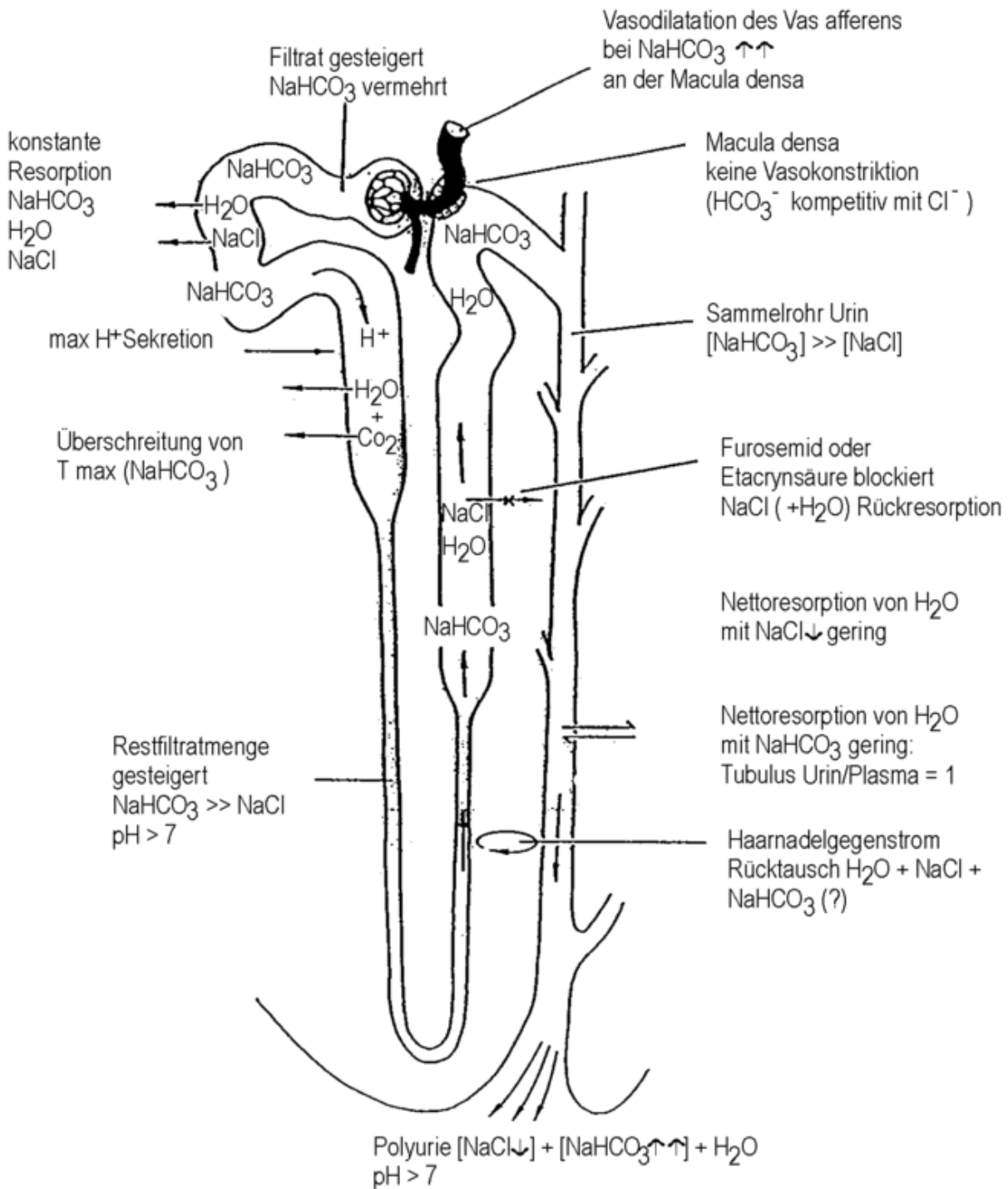


Abb. 3: Tubuläre Transportverhältnisse unter Bikarbonat-Alkali-Polyurie (BAP).

## Zusammenfassung

Die routinemäßige Anwendung der Bikarbonat-Alkali-Polyurie (BAP) in den anfangs genannten Risikogruppen zur konservativen Prophylaxe und Therapie des ANV führt

1. zu einer deutlichen Verminderung der Anzahl von Fällen mit dialysepflichtigem ANV,
2. zu einer wesentlich größeren Zahl überlebender Patienten aufgrund konservativer Beherrschung des ANV,
3. zu einer größeren Zahl von polyurisch-vitalen, zur Transplantation geeigneten Nieren.

# Literatur

1. Abbate, M. et al. (1999). Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 14: 304 - 312.
2. Anderson, R.J. et al. (1999). Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. *K. I.*: 55, 1057 - 1062
3. Blasberg, A., Kopp, K.F. (1999). Die Wirkung einer Bikarbonat-Alkali-Polyurie auf das Gentamycin-induzierte akute Nierenversagen der Ratte. Diss., Inst. f. Exper. Chirurgie, TUM, München, BRD.
4. Brown, C.B., Ogg, C.S., Cameron, J.S. (1981). High dose furosemide in acute renal failure: a control trial. *Clin. Nephrol.* 15, (2) 90 - 96.
5. Douma, C.E. et al. (1997). Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *Am Soc Nephrol* 8: 111 -117.
6. Garella, S., Chang, B.S., Kahn, S.I. (1975). Dilation acidosis and contraction alkalosis: Review of a concept. *Ki* 8, 279 - 283.
7. Greger, R. (1999). New insights into the molecular mechanism of the action of diuretics. *Nephrol Dial Transplant* 14: 536 - 540
8. ICN XVth, Sat. Symp. (1999). Acute Renal Failure, Santiago -Chile May 7 & 8.
9. Kopp, K.F., Müller, Thul. G. (1981). Prophylaxis and emergency treatment of acute renal failure by acute intravenous bicarbonate loading in Acute Renal Failure. H. E. Eliahou Ed. Proc. Sat. Symp. 8th ISN meeting.
10. Kopp, K.F. (1993). Das akute Nierenversagen ANV. *Intensiv* 1: 17 - 19.
11. Kopp, K.F. (1976). Diagnostik und Therapie von Nierenfunktionsstörungen beim Schwerverletzten. Unfallmedizinische Tagung der Landesverbände der gewerblichen Berufsgenossenschaften 28, 107 - 114.
12. Liaño, F., Gallego, A., Pasqual, J., Garcia-Martin, F., Teruel, J.L., Marcen, R., Orofino, L., Orte, L., Rivera, M., Gallego, N., Quereda, C., Ortuño, J. (1993). Prognosis of acute tubular necrosis: An extended prospectively contrasted study. *Nephron* 63:21-31.
13. Liaño, F. (1994). Severity of acute renal failure: the need of measurement. *Nephrol. Dial. Transplant* 9 [Suppl.4]: 229 - 238.
14. Lücke, D., Kopp, K.F. (1999). Die Wirkung einer Bikarbonat-Alkali-Polyurie auf das ischämisch induzierte akute Nierenversagen bei der Ratte. Diss., Inst. f. Exper. Chirurgie, TUM, München, BRD.
15. Mathisen, Ø., Monclair, T., Holdaas, H., Kiil, F. (1978). Bicarbonate as Mediator of proximal tubular NaCl reabsorption and Glomerulotubular Balance. *Scand. Clin. Lab. Invest.* 38,7: pp. 7-17.
16. Palmer, B.F., Alpern, R.J. (1997). Metabolic Alkalosis . *J. Am. Soc. Nephrol.*, pp. 1482-146.
17. Pitts, R.F. (1974). *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. Third Ed. Year Book Med. Publ., LCCC No. 23-94395.
18. Sanderson, P.H. (1978). "Alkalosis": a medical muddle. *J. Roy. Coll. Phycns.* 12: 201-209.
19. Schnermann, J. (1975). Regulation of single nephron filtration rate by feedback - facts and theories. *Clin. Nephrol.* Vol. 3, pp.75 - 81.
20. Schrier, R.W., Burke, T.J., Conger, J.D., Arnold, P.E. (1981). Newer aspects of acute renal failure. Proc. 8th Int. Congress Nephrol., Athens p. 63 - 69.
21. Shilliday, R., Quinn, K.J., Allison, M.E.M. (1997). Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2592-2596.
22. Smith, H.W. (1959). *From Fish to Philosopher. The Story of Our Internal Environment*. Ciba Edition, Library of Congress Cat. Card No. 53-7332.



23. Star, R.A. (1998). Treatment of acute renal failure K.I. Vol 54, pp. 1817-1831
24. Thadhani, R., Pasqual, M., Bonventre, J.V. Acute renal failure N.E.J.M. Vol 334, No. 22 p. 1448 - 1460.
25. Thurau, K., Boylan, J.W. (1976). Acute Renal Success, the unexpected logic of oliguria in acute renal failure. A. J. Med. Vol. 61. P. 308-315.