

Die chronisch metabolische Azidose – das unterschätzte Risiko

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden häufig unter einer chronisch metabolischen Azidose (cmA), da die geschädigten Nieren nicht mehr genügend Bicarbonat in den Blutkreislauf abgeben. Die cmA hat nicht nur systemische Auswirkungen, sondern beschleunigt auch den weiteren Funktionsverlust der Nieren und erfordert deshalb eine rechtzeitige Diagnose und Therapie. Nachdem die cmA lange Zeit nicht mehr im wissenschaftlichen Fokus stand, wurde sie durch die bahnbrechende Studie von De Brito-Ashurst in 2009 wieder stärker ins Bewusstsein der Ärzte gerückt. In diesem Artikel soll die aktuelle Studienlage zur cmA dargestellt werden.

Chronisch metabolische Azidose: Wissenschaftlicher Status quo

Das Bicarbonat-Kohlendioxid-System ist für einen Großteil der Pufferkapazität des Blutes verantwortlich, die den Serum-pH innerhalb eines engen Toleranzbereiches zwischen 7,35 und 7,45 hält. Sinkt die Bicarbonatkonzentration unter 22 mmol/l, entsteht eine metabolische Azidose.

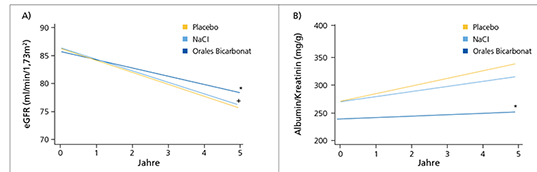
cmA-Therapie durch Ernährungsumstellung

Im frühen Stadium der Niereninsuffizienz kann die Therapie der cmA durch eine Umstellung der Ernährung erfolgen. Goraya et al. haben bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz im Stadium 2 gezeigt, dass eine säurearme Ernährung mit vielen basenbildenden Früchten und Gemüse unter Anleitung einer Diätassistentin eine ähnliche Nieren-protective Wirkung erreichen kann wie die Substitution von oralem Bicarbonat (1). Im Rahmen der säurearmen Ernährung erhielten die Patienten diätische Beratung und genügend kostenloses Gemüse und Früchte, um die ernährungsbedingte Säureaufnahme um 50% zu reduzieren. Ist die cmA-Therapie durch Ernährungsumstellung nicht erfolgreich, werden in der Nephrologie magensaftresistente Bicarbonatpräparate eingesetzt.

Nephroprotektion durch Bicarbonat-Therapie

Die Progression der Albuminurie kann durch orale Bicarbonat-Therapie bereits in einem frühen Stadium der Niereninsuffizienz verhindert werden. In einer randomisierten und verblindeten Studie verglichen Mahajan et al. (2) die Progression der Niereninsuffizienz zwischen 3 Vergleichsgruppen, die orales Bicarbonat, Natriumchlorid oder Placebo erhielten. Die Patienten waren hyperten und hatten eine mittlere eGFR von 75 ml/min/1,73 m². Die Nierenfunktion der Patienten unter Bicarbonat-Therapie nahm deutlich langsamer ab als die der Kontrollgruppen (Abb. 1A). Ebenso blieb die Albuminurie in der Bicarbonatgruppe konstant, während sie in den Kontrollgruppen signifikant zunahm (Abb. 1B). Die antihypertensive Behandlung senkte den Blutdruck in allen Gruppen gleichermaßen um etwa 20 mmHg; die beobachteten Effekte lassen sich also nicht auf eine Blutdruck-Erhöhung durch die Kochsalzzufuhr zurückführen. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass die orale Bicarbonat-Therapie, zusätzlich zu der Therapie des Bluthochdrucks, eine effektive Methode zur Nierenprotektion darstellt.

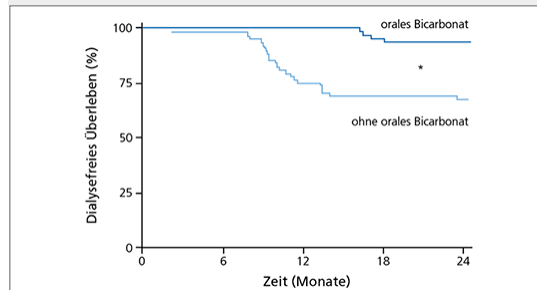
Abb. 1: A) Verlauf der eGFR und B) Verlauf der Ausscheidung von Albumin im Urin (Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin) bei niereninsuffizienten Patienten, die Placebo, NaCl oder orales Bicarbonat erhielten (mod. nach (2)). Lineares Modell; *p<0,05 vs. Placebo; +p<0,05 vs. NaCl.



Mehr Zeit bis zur Dialyse durch Bicarbonat-Therapie

Die orale Bicarbonat-Therapie kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz den Funktionsverlust der Niere verzögern und die Zeit bis zur Dialyse verlängern. In einer wegweisenden randomisierten Studie von De Brito-Ashurst et al. (3) wurden prädialytische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 15-30 ml/min/1,73 m² und Serum-Bicarbonat von 16-20 mmol/l über 2 Jahre mit oralem Bicarbonat behandelt. Die Vergleichsgruppe erhielt kein Bicarbonat. Ziel der Bicarbonat-Behandlung war ein Serum-Bicarbonat-Spiegel von \geq 23 mmol/l. Durch die Bicarbonat-Therapie wurde das relative Risiko (RR) für den Beginn einer Dialyse gegenüber der Vergleichsgruppe um 87% reduziert (Abb. 2). Zudem war der Rückgang der CrCl in der Bicarbonat-Gruppe deutlich geringer (-1,88 vs. -5,93 ml/min/1,73 m²) und das relative Risiko für eine rasche Verschlechterung der CrCl (> 3 ml/min/1,73 m² pro Jahr) gegenüber der Kontrollgruppe um 85% reduziert (RR=0,15; 95%-KI: 0,06-0,40; p<0,0001). Auch der Ernährungszustand der Bicarbonat-Gruppe verbesserte sich: Die höhere Proteinaufnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe (p<0,007) führte zu einer signifikanten Zunahme der fettfreien Körpermasse (p<0,03). Die Autoren schlussfolgern, dass die orale Bicarbonat-Therapie das Fortschreiten der Niereninsuffizienz verlangsamen und die Zeitspanne bis zur Dialyse verlängern kann und somit das Potenzial hat, die Lebensqualität sowie das klinische Outcome bei Patienten mit Niereninsuffizienz signifikant zu verbessern.

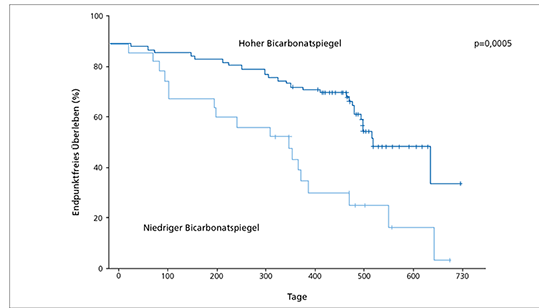
Abb. 2: Kaplan-Meier-Analyse des Dialyse-freien Überlebens (mod. nach (3)). *Relative Risikoreduktion 87% (RR=0,13; 95%-KI: 0,04-0,40; p<0,001).



Geringeres Risiko für Fortschreiten der Niereninsuffizienz mit hohem Serum-Bicarbonat-Spiegel

Auch bei älteren Patienten mit Niereninsuffizienz finden sich Unterschiede in der Geschwindigkeit des Funktionsverlustes der Niere, wenn die Serum-Bicarbonatspiegel innerhalb eines Bereiches von 21 bis 32 mmol/l liegen. Kanda et al. (4) untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie in Japan die Assoziation zwischen der Höhe des Bicarbonatspiegels und der Nierenfunktion. Sie fanden eine Korrelation zwischen hohen Bicarbonat-Konzentrationen und der Anzahl der Patienten, die den Studienendpunkt erreichten (eGFR-Abnahme von > 25% oder Nierenversagen; Abb. 3). Eine Erhöhung des Bicarbonatspiegels von 1 mmol/l korrelierte mit einem 20% geringeren Risiko für das Vorschreiten der Niereninsuffizienz. Ein hoher Bicarbonat-Zielwert innerhalb des Normalbereiches könnte daher die Progression der Niereninsuffizienz bei älteren Patienten verlangsamen, so die Autoren der Studie.

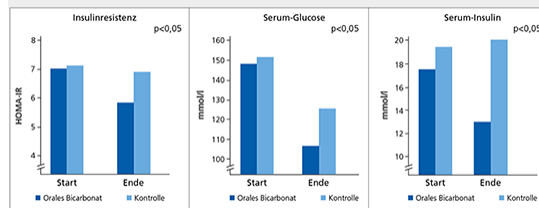
Abb. 3: Anzahl der Patienten mit hohem und niedrigem Serum-Bicarbonatspiegel, die den Studienendpunkt (eGFR-Abnahme von > 25% oder Nierenversagen) erreichen (mod. nach (4)).



Verringerung der Insulinresistenz durch Bicarbonat-Therapie

Diabetes ist neben Bluthochdruck die häufigste Ursache für die chronische Niereninsuffizienz (5). Interessanterweise kann die Korrektur der *cmA* durch orales Bicarbonat bei niereninsuffizienten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die glykämische Kontrolle verbessern. In einer aktuellen randomisierten, kontrollierten Studie untersuchten Bellasi et al. (6), ob die Insulinaktivität bei niereninsuffizienten Diabetikern durch die Behandlung der *cmA* mit Bicarbonat verbessert werden kann. Dazu wurde der Serum-Bicarbonat Spiegel der Behandlungsgruppe mit oralem Bicarbonat auf 24-28 mmol/l eingestellt, während die Kontrollgruppe keine Bicarbonatbehandlung erhielt. Nach 24 Behandlungsmonaten waren Serum-Glucosespiegel und Serum-Insulinspiegel der Behandlungsgruppe deutlich niedriger als die der Kontrollgruppe (Abb. 4). Aus diesen Spiegeln wurde der HOMA-Index als Maß für die Insulinresistenz errechnet (Homeostatic Model Assessment). Die Insulinresistenz der Behandlungsgruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger (Abb. 4). Die Korrektur der *cmA* durch orales Bicarbonat kann also durch Verminderung der Insulinresistenz eine blutzuckersenkende Behandlung unterstützen.

Abb. 4: Die Insulinresistenz gemessen als Homeostatic Model Assessment (HOMA)-Insulinresistenz (IR), Serum-Glucose- und Serum-Insulinspiegel der Bicarbonat-Gruppe waren nach 24 Monaten signifikant niedriger als die der unbehandelten Kontrollgruppe (mod. nach (6)).



Fazit

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte immer auch eine *cmA* abgeklärt und gegebenenfalls behandelt werden. Die Daten aus klinischen Studien zeigen, dass die Therapie der *cmA* mit oralem Bicarbonat bereits in einem frühen Stadium der Niereninsuffizienz das Potenzial hat, den fortschreitenden Funktionsverlust der Niere zu verlangsamen (2) und die Zeit bis zum Dialysestart zu verlängern (3). Ältere Patienten (4) und Diabetiker (6) profitieren besonders von der Korrektur der *cmA*. Die Therapie kann mit magensaftresistentem Bicarbonat erfolgen, das im Dünndarm freigesetzt wird.

Prof. Dr. med. Daniel Patschan

Die Behandlung der chronisch metabolischen Azidose in der täglichen Praxis

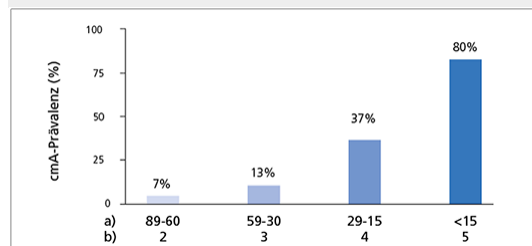
Die Teilnehmer einer repräsentativen Umfrage unter Nephrologen sehen die chronisch metabolische Azidose (cmA) als zweitwichtigste Komorbidität für die Progression der chronischen Niereninsuffizienz nach der Hypertonie (7). Diese Einschätzung deckt sich mit der Datenlage: Zahlreiche Studien mit prädialytischen niereninsuffizienten Patienten zeigen, dass ein niedriger Bicarbonatspiegel im Blut nicht nur mit einem beschleunigten Funktionsverlust der Niere (3, 8-10), sondern auch mit erhöhter Mortalität (11-13) einhergeht.

Obwohl Blutdruckmessung und antihypertensive Therapie integraler Bestandteil der Patientenführung niereninsuffizienter Patienten sind, wird die Bedeutung der cmA häufig verkannt. Daher sollte die Abklärung einer Azidose bereits bei der Erstdiagnose einer Niereninsuffizienz erfolgen, um die Residualfunktion der Nieren möglichst lange zu erhalten. Im Gegensatz zum Modebegriff „Übersäuerung“, zu dem im Internet allerlei Diätempfehlungen und Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden, ist die echte cmA relativ selten und tritt am häufigsten im Rahmen einer Niereninsuffizienz auf.

Häufigkeit der cmA bei Niereninsuffizienz

Die Niereninsuffizienz ist die häufigste Ursache für eine cmA, und die Prävalenz der cmA steigt mit abnehmender Nierenfunktion auf bis zu 80% (Abb. 5) (14). In Deutschland weisen etwa 2,3% der Menschen im Alter von 18-79 Jahren eine Niereninsuffizienz mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² auf (15). Legt man bei dieser Patientengruppe eine cmA-Prävalenz von 13% (14) zu Grunde, so gibt es statistisch gesehen 8 niereninsuffiziente Patienten mit cmA in jeder allgemeinmedizinischen Praxis in Deutschland.

Abb. 5: Prävalenz der cmA bei niereninsuffizienten Patienten (mod. nach (14)). a) eGFR (ml/min/1,73 m²); b) Niereninsuffizienz-Stadium.



Symptome und Folgen der cmA bei Niereninsuffizienz

Aufgrund der unklaren Symptomatik der cmA wird sie im Praxisalltag oft übersehen. Patienten mit cmA zeigen häufig nur unspezifische Symptome, wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Bradykardie, Hypotonie, Konzentrationsschwäche und körperliche Leistungsschwäche. Zudem reduziert die cmA die Flimmerschwelle und kann damit das Risiko eines Kammerflimmerns erhöhen (16). Eine langfristig unbehandelte cmA hat schwerwiegende Auswirkungen auf zahlreiche Stoffwechselfunktionen der betroffenen Patienten. Dazu gehören Muskelschwund, Osteopenie, Hypoalbuminämie, Inflammation und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Eine ausführliche Liste der Folgen einer cmA zeigt Box 1 (17). Neben diesen Stoffwechselentgleisungen verursacht die cmA auch eine Beschleunigung des Funktionsverlustes der Niere, der wiederum zu einer weiteren Aggravation der cmA führt. Um diesen Teufelskreis zu durchbrechen, sollte bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion immer auch eine cmA abgeklärt und ggf. behandelt werden (8).

Box 1: Negative langfristige Auswirkungen der cmA (nach (17)).

- Abbau von Muskelproteinen, Muskelatrophie
- Wachstumsstörungen bei Kindern
- Reduktion der Knochendichte (Osteopenie, Osteomalazie)
- Reduktion der Albuminsynthese
- Beschleunigung der Progression der Niereninsuffizienz
- Entzündung
- Störung der Insulinproduktion und Insulinempfindlichkeit
- Erhöhung des Mortalitätsrisikos

Diagnostik der cmA

Eine cmA bei Niereninsuffizienz liegt vor, wenn die Bicarbonatkonzentration unter 22 mmol/l liegt (18). Der einzig zuverlässige Nachweis, um die cmA von anderen Ursachen für eine metabolische Azidose abzugrenzen, ist eine Blutgasanalyse (Tab. 1). Bei niereninsuffizienten Patienten im Stadium 3 (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) ist eine jährliche und im Stadium 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) eine vierteljährliche Blutgasanalyse zur Diagnose der cmA sinnvoll.

Vor allem sind pH-Wert, HCO₃⁻ und Basenüberschuss (Base Excess, BE) bei niereninsuffizienten Patienten für die Diagnose der cmA von Bedeutung (Tab. 1). Die Basenabweichung gibt die Menge an Säuren oder Basen an, die zur Wiederherstellung eines pH-Werts von 7,4 nötig wären.

Urintests sind zur Diagnose der cmA ungeeignet, da der Urin-pH je nach Tageszeit und Ernährung variiert. Zudem findet bei Niereninsuffizienz keine ausreichende Säureausscheidung im Urin statt; deshalb kann der Urin trotz einer Azidose alkalisch oder neutral sein.

Tab. 1: Blutgasanalyse zur cmA-Diagnose bei Niereninsuffizienz.

Parameter	Normbereich [16]	Azidose
Bicarbonat	22 bis 26 mmol/l	< 22 mmol/l
pH	7,35 bis 7,45	< 7,35
Basenüberschuss (BE)	-4 bis +4 mmol/l	< -4 mmol/l

Risikopatienten

Aufgrund des diagnostischen Aufwands sollten gezielt Risikopatienten auf eine cmA untersucht werden. Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, bei denen eine Azidose abgeklärt und gegebenenfalls behandelt werden sollte (16):

- Niereninsuffizienz: Von einer cmA betroffen sind in erster Linie Patienten, deren Nieren nicht in der Lage sind, dem Bicarbonat-Kohlendioxid-Puffersystem des Blutes genügend Bicarbonat zur Verfügung zu stellen.
- Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz: Insulinmangel führt zu vermehrtem Fettabbau mit eingeschränkter Fettsäureoxidation, bei dem organische Säuren (Keton-Körper) entstehen und den pH-Wert des Blutes senken. Daher können Diabetiker mit schlechter Compliance bereits eine erhöhte Säurelast aufweisen, die sie bei einer durch den Diabetes bedingten Verschlechterung der Nierenfunktion (Diabetische Nephropathie) dazu prädestiniert, eine cmA zu entwickeln.
- Leberinsuffizienz: In der Leber wird das beim Proteinstoffwechsel anfallende, toxische Ammonium-Ion mit Bicarbonat zu Harnstoff umgesetzt. Bei abnehmender Leberfunktion kann so die Regulation der

Bicarbonatkonzentration gestört werden.

Therapie der cmA

Primäres Therapieziel ist es, die zugrundeliegende Störung möglichst zu beheben und die Grunderkrankung (z.B. Diabetes mellitus) zu therapieren. Ist keine kausale Therapie möglich oder nicht ausreichend, kann eine konservative Therapie durch Ernährungsumstellung mit Obst, Gemüse und HCO₃-haltigem Mineralwasser erfolgen. Ist die Therapie durch Ernährungsumstellung nicht erfolgreich, wird Bicarbonat substituiert, um die Bicarbonatkonzentration auf ~24 mmol/l anzuheben (17). Hier kommen magensaftresistente Tabletten oder Dragees zum Einsatz, da „freies“ Bicarbonat mit der Magensäure reagiert und CO₂ bildet, was Aufstoßen und Völlegefühl zur Folge hat und einen Teil des Wirkstoffes und der Magensäure neutralisiert. Magensaftresistente Präparate setzen Bicarbonat erst im Dünndarm frei, wo Bicarbonat das physiologische pH-Profil unterstützt.

Um den individuellen Bedarf an Bicarbonat zu berechnen, wird die gemessene Bicarbonatkonzentration von der Zielkonzentration subtrahiert und das Ergebnis mit dem Verteilungsvolumen für Bicarbonat (50% des Körpergewichts in kg) multipliziert. Diese Dosis wird über 3-4 Tage gegeben, bis der Zielwert von 24 mmol/l erreicht ist. Danach wird die Dosis reduziert mit dem Ziel, die Konzentration bei ? 24 mmol/l zu halten. In Box 2 ist ein Rechenbeispiel dargestellt (17).

Hierbei sollte unbedingt abgeklärt werden, ob der Patient bereits andere alkalisierende OTC-Präparate einnimmt. Bei einer Überdosierung von Bicarbonat besteht die Gefahr einer metabolischen Alkalose mit Parästhesien, Schwäche und Bewusstseinsstörungen.

Box 2: Therapiebeispiel (mod. nach (17)).

Patient mit Niereninsuffizienz Stadium 3 und cmA

- Körpergewicht: 70 kg
- Serum-Bicarbonat: 20 mmol/l

Berechnung des Bicarbonat-Bedarfs

- Bicarbonat-Zielkonzentration: 24 mmol/l
- Verteilungsvolumen Bicarbonat: 50% x 70 kg = 35 l

Therapie

- 1 Tablette bicaNorm® enthält 11,9 mmol Bicarbonat
- 12 Tabletten, gegeben über 3-4 Tage, decken den Bedarf von 140 mmol
- Danach Dosis anpassen um Serum-Bicarbonat bei ≤ 24 mmol/l zu halten (2-3 Tabletten täglich)

Nutzen der Bicarbonattherapie

Die aktuelle Studienevidenz zeigt, dass die Progression der Niereninsuffizienz durch cmA-Therapie mit oralem Bicarbonat verlangsamt werden kann (2, 3). Zudem kann die Korrektur der cmA durch orales Bicarbonat bei Diabetikern durch Verminderung der Insulinresistenz eine blutzuckersenkende Behandlung unterstützen (6). Eine Studie an älteren Patienten hat außerdem ergeben, dass orales Bicarbonat die Knochen vor den Auswirkungen der cmA schützen und so das Skelett schützen kann (19).

Fazit

Die cmA ist eine ernsthafte Erkrankung mit weitreichenden Folgen für den Patienten. Niedrige Bicarbonatwerte sollten therapiert werden, da eine ursächliche Behandlung bei Niereninsuffizienz nicht möglich ist. Die orale Substitution von Bicarbonat ist günstig und effektiv, und ist bei Verwendung magensaftresistenter Bicarbonat-Tabletten sehr gut verträglich.

Prof. Dr. med. Roland Schaefer

Chronisch metabolische Azidose bei Neoplasien-Patienten

Abhängig von der renalen Vorbelastung und dem verwendeten Darmabschnitt entwickeln etwa zwei Drittel der Patienten nach Neoplasie-OP eine chronisch metabolische Azidose (cmA). Daher sollte bei diesen Patienten eine Abklärung durch Blutgasanalyse erfolgen. Auch wenn diese Form der cmA hyperchlorämisch durch Resorption von Chlorid-Ionen aus der Neoplasie im Austausch mit Bicarbonat-Ionen entsteht, ist die Therapie dieselbe wie bei ausschließlich renal bedingter cmA.

Das Harnblasenkarzinom

Die operative Entfernung der Harnblase ist in einer Vielzahl unterschiedlicher Indikationen begründet, angefangen bei onkologischen Indikationen aufgrund eines muskelinfiltrierenden nicht metastasierten Urothelkarzinoms der Blase oder einer Fistelbildung durch Tumoren benachbarter Strukturen, gefolgt von neurogenen Blasenentleerungsstörungen oder Traumata.

Das Urothelkarzinom der Blase stellt hierbei einen hohen prozentualen Anteil der Indikationen dar. Entsprechend den Erhebungen des Robert-Koch-Institutes erkrankten in Deutschland im Jahr 2013 in absoluten Zahlen ausgedrückt 22.270 Männer und 7.210 Frauen an einem Urothelkarzinom der Blase bei steigender Inzidenz. Bei etwa einem Viertel der Männer und einem Drittel der Frauen hat der Tumor bei Diagnosestellung bereits die Blasenmuskulatur infiltriert. Die 10-Jahres-Prävalenz liegt für Männer bei 131.210 und für Frauen bei 40.970. Bei Diagnosestellung ist knapp die Hälfte der Patienten jünger als 75 Jahre bei einer steigenden Lebenserwartung (20).

Die genannten Zahlen ermöglichen eine ungefähre Vorstellung des anzutreffenden versorgungspflichtigen und betroffenen Patientenkontingents mit möglicher cmA im Praxisalltag. Die daraus resultierenden Konsequenzen metabolischer Veränderungen sind maßgeblich von der hierfür gewählten Form der erforderlichen Harnableitung abhängig (21).

Die Harnableitung

In Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Allgemeinzustandes des Patienten sowie weiterer, primär patientenindividueller Faktoren, wurden zumeist inkontinente Formen der Harnableitung wie das Ileumkonduit favorisiert, wobei ein Gleichziehen der Tendenz hin zu kontinenten Formen der Harnableitung zu beobachten ist (22).

Kontinente Formen der Harnableitung, von denen die Neoplasie nach Hautmann oder nach Studer am häufigsten angewendet wird, zu denen aber auch kontinente Pouches gehören, erfreuen sich bei den Betroffenen aufgrund kosmetischer und praktischer Gründe und mit zunehmender Expertise auch bei Operateuren weltweit zunehmender Beliebtheit (22-24). Sie ermöglichen den Betroffenen eine weitestgehend normale Miktion via Urethra bei äußerlicher Unversehrtheit des Körpers. So gelten die genannten kontinenten Ableitungsformen zurecht als die schwierigsten operativen Verfahren in der urologischen Chirurgie, besonders wenn diese laparoskopisch unterstützt oder gänzlich als endoskopisches Verfahren, sei es konventionell laparoskopisch oder daVinci robotisch assistiert, durchgeführt werden (25).

Während ein Urinreservoir grundsätzlich aus unterschiedlichen Segmenten des Gastrointestinaltraktes geschaffen werden kann, konzentrieren wir uns hier auf die häufigste Form der kontinenten Harnableitung aus Ileum-

Darmanteilen.

Die Pathophysiologie

Die Verwendung von Darmabschnitten in der rekonstruktiven Urologie führt zum Teil zu erheblichen laborchemischen Veränderungen, insbesondere sowohl kurzfristig als auch langfristig in einem der am sorgfältigsten regulierten Systeme des menschlichen Körpers, dem Säuren-Basen-Haushalt (26). Zur Aufrechterhaltung der Homöostase ist es essenziell, den pH-Wert des Blutes im engen Spektrum von $7,4 \pm 0,05$ unter Zuhilfenahme zahlreicher komplexer physiologischer Regelmechanismen zu halten (27).

Das Ausmaß der Veränderungen ist abhängig vom verwendeten Darmsegment, dessen Länge und entsprechend der für Austauschvorgänge zur Verfügung stehenden Oberfläche des Reservoirs, der Dauer des Urinkontaktes, der Urinbeschaffenheit, der Nierenfunktion sowie des Urin-pH-Wertes und der Urinosmolarität (28). Die genannten Faktoren beeinflussen die resorbierten Substanzen und somit das Ausmaß der metabolischen Veränderungen.

Diese laborchemischen Veränderungen setzen unmittelbar postoperativ bereits beim Urinkontakt mit der Darmmukosa ein, sind aber beim noch stationären Neoblasen-Patienten aufgrund des noch einliegenden Neoblasen-Katheters und der dadurch deutlich reduzierten Kontaktzeit zumeist klinisch noch nicht relevant. Sie setzen jedoch spätestens nach der Katheterentfernung, mit zunehmender Kapazität der Neoblase und Aufbau der Kontinenz, bereits in den ersten postoperativen Tagen und Wochen ein (22).

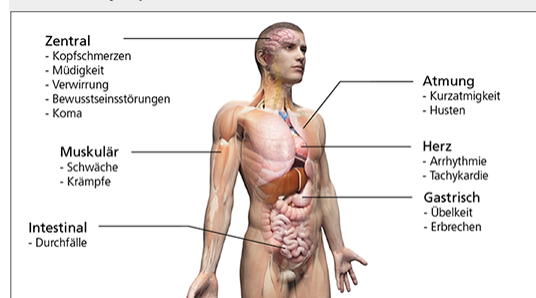
Zum besseren Verständnis der oben aufgeführten Veränderungen sind Kenntnisse der physiologischen Grundlagen unerlässlich:

Aufgrund des osmotischen Gradienten im Ileum kommt es bei längerem Urinkontakt zum Verlust von Flüssigkeit über die Darmmukosa. Weiter erfolgen eine erhöhte Sekretion von Natrium und Bicarbonat sowie Resorption von Ammoniak, Ammonium, Wasserstoff und Chlorid bei Kontakt der Darmmukosa mit Urin. Während der Transportweg über die Natrium-Kalium-ATPase aktiv den Ionenaustausch und den Gradienten steuert, finden viele Vorgänge über Natrium-Wasserstoff-Transporter und Chlor-Bicarbonat-Austauscher statt, wo-bei Natrium, Kalium und Chlor zusätzlich über transzelluläre und parazelluläre Mechanismen mobilisiert werden (26).

Im Grunde wird Wasserstoff im Austausch mit Natrium und Bicarbonat im Austausch mit Chlorid befördert. Die Ausscheidung von Bicarbonat und die Aufnahme des Chlorids sind für die hyperchlorämische metabolische Azidose verantwortlich und der quantitativ entscheidende Faktor.

Bei Gesunden können die im Körper gebildeten Wasserstoffionen zu über 90% durch die Reaktion mit Bicarbonat zu Kohlensäure und in der Folge zu Kohlendioxid und Wasser umgewandelt und über die Lungen abgeatmet werden. In der Niere bindet nur ein geringer Anteil der Protonen an Ammoniak und Phosphat. Ungeachtet dessen ist die Niere wegen ihrer aktiven Bicarbonatproduktion für die Kohlenstoffdioxidbindung von erheblicher Bedeutung. Da sie die Produktion und die Ausscheidung aktiv reguliert und an den jeweiligen Bedarf anpassen kann, ist eingeschränkte Nierenfunktion der wichtigste Parameter für die Entwicklung einer cmA (29). Abb. 6 zeigt die unspezifischen Symptome der metabolischen Azidose.

Abb. 6: Symptome der Azidose.



Bei der Korrektur der Azidose ist besonders auf die mögliche Verstärkung einer Hypokaliämie zu achten. Klinisch macht sich diese durch eine generalisierte Muskelschwäche bemerkbar und kann leicht übersehen werden.

Die Hypokalziämie wiederum ist eine Folge erhöhter renaler Ausscheidung durch die permanente Pufferung des in die Säuren-Basen-Regulation involvierten Knochenstoffwechsels. Die erhöhte Freisetzung von Karbonat hat auch eine erhöhte Freisetzung von Kalzium mit renaler Ausscheidung und wiederum verringerter Rückresorption aufgrund der Azidose zur Folge. Der wesentliche Effekt ist eine durch die verringerte Vitamin-D-Aktivierung weiter verstärkte Knochendemineralisation. Eine mögliche Langzeitmanifestation sind unspezifische Schmerzen im Bereich der tragenden Knochenstrukturen (30). Eine besonders gefährdete Gruppe können weibliche Patientinnen nach der Menopause darstellen. In besonders schweren Fällen kann eine Vitamin-D-Substitution mit zusätzlicher Kalzium-Substitution erforderlich werden (31).

Tab. 2: Verschiedene Formen der Harnableitung mit Vor- und Nachteilen (mod. nach (36)).

	Ureterokutanostomie	Ileum/Colonconduit	Ureterosigmoidostomie	Neoblase	Pouch
Definition	Harnableitung über direkte Anastomosierung der Harnleiter mit der Haut	Harnableitung über Ileum- oder Colonsegment zu Hautstoma	Rektale Harnableitung über Anastomose der Harnleiter mit dem Sigmoid	Orthotoper Blasenersatz aus Dünndarmgewebe; Miktions durch die Harnröhre	Blasenersatz aus Dick- oder Dünndarmgewebe, Harnableitung über katheterisierbaren Kanal und Hautstoma
Vorteile	Operativ einfachste Form der Harnableitung	Sichere Form der Harnableitung	Kontinente Harnableitung	- Kontinente Harnableitung - Gute Lebensqualität	- Kontinente Harnableitung - Gute Lebensqualität
Nachteile	- Inkontinente Harnableitung - Notwendigkeit der Schienung - Ascendierende Harnwegsinfekte	- Inkontinente Harnableitung - Stomakomplikationen - Funktionelle Veränderungen des oberen Harntraktes - Notwendigkeit der Schienung	- Möglichkeit der Inkontinenzstörung (Kloake) - Infektionen des oberen Harntraktes - Adenokarzinome an der Implantationsstelle - Erhöhte Stuhlfrequenz	- Möglichkeit der Inkontinenzstörung - Metabolische Veränderungen	- Funktionsstörung der Pouchkontinenz - Reflux/Obstruktion des oberen Harntraktes - Hohe Rate an Revisionsoperationen

Was ist in der Klinik zu beachten

In einer aktuellen Untersuchung konnte anhand einer Befragung niedergelassener Urologen in Deutschland gezeigt werden, dass im ersten Jahr nach Anlage einer Neoblase bei etwa zwei Drittel der Patienten eine cmA vorliegt. Bei einem Drittel der Patienten war eine permanente Behandlung mit Bicarbonat erforderlich (32).

Die cmA kann somit ein lebenslanges Problem bei Patienten mit kontinenten Harnableitungen darstellen. Bei der Verwendung von Ileum als Blasenersatz ist eine hyperchlorämische metabolische Azidose in internationalen Studien bei bis zu 70% der Patienten zu beobachten (33).

Eine normale Nierenfunktion vorausgesetzt, können Patienten mit einer Neoblase oder einem kontinenten Pouch die erhöhte Rückresorption von Protonen und die somit entstehende metabolische Azidose kompensieren. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist, dass die Neoblase in regelmäßigen Intervallen entleert werden kann. Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen besonderer Aufmerksamkeit, da langfristig zusätzlich mit einer Reduktion der Nierenfunktion um bis zu 25%, gemessen an der glomerulären Filtrationsrate (GFR), zu rechnen ist, wobei die Studienlage hier keine exakten Aussagen ermöglicht (34).

Aufgrund der geringen Sensitivität ist allerdings eine alleinige Kreatininbestimmung oftmals nicht ausreichend, um die Nierenfunktion zu prüfen. Diese sollte um eine Harnstoffbestimmung sowie im optimalen Fall um eine 24-Stunden-Clearance und regelmäßige sonographische Kontrollen des oberen Harntraktes ergänzt werden (22). Ebenso sollten weitere wichtige Risikofaktoren für eine Einschränkung der Nierenfunktion im Vorfeld bereits abgeklärt und entsprechend therapiert werden. Hierzu sind insbesondere ein erhöhter Blutdruck sowie ein Diabetes Mellitus zu nennen. Beide Faktoren schränken bekanntermaßen die Nierenfunktion unabhängig ein. Zudem sollten mögliche Obstruktionen des oberen Harntraktes, etwa durch Steine oder Strikturen, stets ausgeschlossen werden. Inwiefern eine regelmäßig beobachtete Hydronephrose postoperativ einen relevanten Einfluss auf die Nierenfunktion hat, ist in der Literatur umstritten (35).

Diagnostik und Therapie

Während zur Beurteilung atmungsspezifischer Werte und dem Ausschluss anderer Formen der Azidose eine

arterielle Blutgasanalyse (BGA) notwendig ist, genügt zur Bestätigung eines Verdachtes auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose die Bestimmung von pH, pCO₂ und Bicarbonat in einer venösen Blutgasanalyse (36). Eine klinische Diagnosestellung ist aufgrund fehlender charakteristischer Leitsymptome wesentlich erschwert.

Besonders die einfach durchzuführende kapilläre Blutgasanalyse ist zur Diagnostik unerlässlich und lässt eine schnelle Einschätzung des Ausmaßes der metabolischen Azidose zu. Nicht zuletzt deswegen wird die kapilläre Blutgasanalyse bei Patienten mit Neoblase von der Deutschen Gesellschaft für Urologie alle 3 Monate empfohlen (36). Entsprechend soll bei nennenswerter Veränderung unter -2,5 mmol/l der Basenabweichung die Substitution mittels Bicarbonat erfolgen. Die Normwerte unterscheiden sich hierbei je nach Labor und werden zwischen 0 ± 2 mmol/l und ± 3 mmol/l als Abweichung vom Referenzbereich angegeben.

Obwohl die oben genannten Aspekte in der Literatur ausführlich beschrieben sind und Eingang in die Klinik gefunden haben, trifft man im klinischen Alltag auf unzureichend eingestellte Patienten nach Anlage einer Ileum-Neoblase. Hierbei empfiehlt sich im Falle unspezifischer Symptome die rasche Blutgasanalyse und entsprechende Substitution mit Bicarbonat.

Im klinischen Alltag hat sich die einfache Substitution mit oralem Bicarbonat bewährt, allen voran mit beschichteten, also magensaftresistenten Tabletten, die den Wirkstoff erst im Dünndarm freisetzen und das saure Milieu des Magens ungehindert passieren können (29, 37, 38). Hier sollte jedoch besonderes Augenmerk auf Patienten unter zusätzlicher Medikation, wie Protonenpumpenhemmer, z.B. Bezimidazole, gerichtet werden, da hierbei wegen des reduzierten pH-Wertes im Magen die Freisetzung des Bicarbonates vorzeitig erfolgen und eine ausreichende Resorption des Bicarbonates nicht mehr sichergestellt werden kann.

Unter adäquater Substitution mit Bicarbonat zeigen sich die oftmals unspezifischen Beschwerden dieser speziellen Patientenklientel für gewöhnlich rasch rückläufig. Im klinischen Alltag ist eine Dosierung, je nach Ausmaß der Basenabweichung, mit 2.000 bis 6.000 Milligramm Bicarbonat in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt zu empfehlen. In der weiteren Folge sind regelmäßige kapilläre BGA-Kontrollen unerlässlich. Im Monitoring ist die entsprechende Dosisanpassung je nach Ausprägung der metabolischen Azidose und deren Verlauf zu empfehlen.

Zusammenfassung

Die cmA ist auch bei Patienten mit Ileum-Neoblase aufgrund ihrer unspezifischen Symptome klinisch nur schwer zu diagnostizieren. Die einfache und rasch durchzuführende Blutgasanalyse kann bei betroffenen Patienten erste wertvolle Hinweise liefern. Zur Behandlung empfiehlt sich in aller Regel die orale Bicarbonat-Substitution, nur in seltenen Fällen ist eine parenterale Bicarbonat-Substitution erforderlich. Bei der Korrektur der Azidose sollte unbedingt auf Präparate mit magensaftresistenter Beschichtung, bevorzugt Tabletten oder Dragees, zurückgegriffen werden.

Dr. med. Marius Christian Butea-Bocu, Prof. Dr. med. Ullrich Otto

Die physiologische Bedeutung, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Bicarbonat

Niereninsuffizienz führt häufig zu Entgleisungen des Säure-Base-Haushaltes aufgrund von Bicarbonatmangel. Sinkt die Bicarbonatkonzentration längerfristig unter 22 mmol/l, kommt es zur chronisch metabolischen Azidose (cmA) mit gravierenden Folgen für Stoffwechsel und Nierenfunktion der Patienten. Die Behandlung der cmA mit magensaftresistentem Bicarbonat kann die Säure-Base-Balance wiederherstellen und den Funktionsverlust der Niere verlangsamen.

Die Rolle des Bicarbonat- Kohlendioxid-Puffersystems im Körper

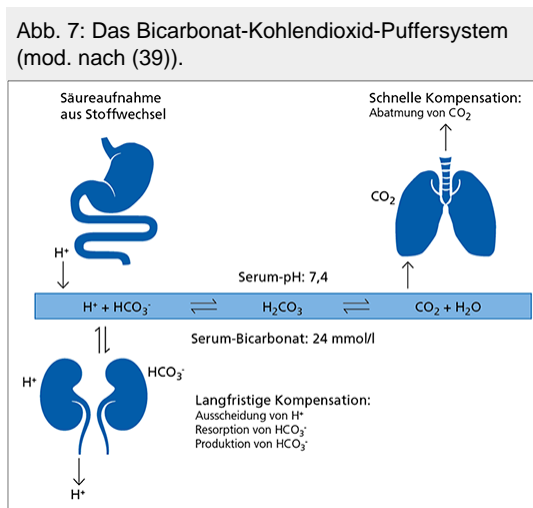
Die pH-Pufferfunktion des Bicarbonat-Kohlendioxid-Systems beruht auf der Fähigkeit des Bicarbonat-Ions (HCO₃⁻), mit überschüssigen Säuren (H⁺) zu Kohlensäure (H₂CO₃) zu reagieren. Die Kohlensäure zerfällt im Blut

zu Wasser (H₂O) und Kohlendioxid (CO₂); letzteres wird über die Lunge abgeatmet. Der Niere kommt bei der Regulation des Säure-Base-Gleichgewichts eine entscheidende Rolle zu: Einerseits produziert und resorbiert sie Bicarbonat, um die Serum-Bicarbonatkonzentration zu erhalten. Andererseits ist die Niere in der Lage, überschüssige Säure (H⁺) direkt in den Urin abzugeben (Abb. 7). Da die insuffiziente Niere mit fortschreitendem Funktionsverlust immer weniger in der Lage ist, genügend Säure auszuscheiden sowie Bicarbonat zu produzieren und zu resorbieren, sinkt der Serum-Bicarbonat Spiegel und es steigt die Gefahr, eine cmA zu entwickeln. Zuverlässig diagnostizieren lässt sich eine cmA nur mit einer Blutgasanalyse.

Auswirkungen der cmA auf verschiedene Stoffwechselwege

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass bei einer cmA mit erniedrigtem Bicarbonat Spiegel bei gleichbleibender Muskelproteinsynthese vermehrt Muskelproteine abgebaut werden. Beim Menschen äußert sich dies in einer negativen Proteinbilanz und Muskelschwund (17, 40, 41). Selbst bei Nierengesunden reduziert sich durch eine experimentell herbeigeführte cmA die Albuminsynthese (42), und freie Aminosäuren werden abgebaut (43). Umgekehrt erhöht die Therapie mit oralem Bicarbonat bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Synthese von Albumin und reduziert den Proteinabbau (44). Deshalb ist die Behandlung einer cmA auch für die Verbesserung des oftmals schlechten Ernährungszustandes von niereninsuffizienten Patienten essenziell.

Die cmA kann zudem Osteopenie auslösen oder exazerbieren (45) und zu Wachstumsstörungen bei Kindern führen (46, 47). Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass die cmA den Abbau der Knochensubstanz durch Osteoklasten stimuliert und gleichzeitig die Knochensynthese durch Osteoblasten hemmt (41). Wird die cmA durch Substitution von Bicarbonat korrigiert, können Knochenläsionen heilen und das Wachstum bei Kindern verbessert sich (48).



In mehreren großen Observationsstudien wurde eine signifikante Assoziation zwischen der cmA und einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz gefunden (8, 9). Während die insuffiziente Niere die tägliche Säurebelastung nur unzureichend durch H⁺-Ausscheidung ausgleichen kann, nimmt die Säureexkretion auf Ebene der einzelnen, noch funktionalen Nephrone zu, da diese den Funktionsverlust anderer Nephrone teilweise kompensieren. Experimentelle Studien legen nahe, dass diese zusätzliche Belastung eine interstitielle Entzündung auslöst und Tubuluszellen im Nephron schädigen kann (8). So führt die erhöhte Leistung noch funktionaler Nephrone zwar kurzfristig zur Aufrechterhaltung der Säureexkretion, beschleunigt langfristig aber den Funktionsverlust der Niere. Im Umkehrschluss sollte die Verringerung der Säurebelastung durch Supplementation von oralem Bicarbonat die verbleibenden Nephrone entlasten und den Funktionsverlust der Niere verzögern. In der Tat konnten die positiven Auswirkungen der Korrektur der cmA mit oralem Bicarbonat auf die Progression der Niereninsuffizienz in mehreren randomisierten Interventionsstudien bestätigt werden. Der Funktionsverlust der Niere wurde durch orales Bicarbonat gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verlangsamt (2, 3). Die Albuminurie blieb unter Bicarbonat-Therapie konstant, während sie in der Kontrollgruppe signifikant zunahm (2). Zudem konnte die orale Bicarbonat-Therapie das Risiko für den Beginn einer Dialysebehandlung gegenüber der Kontrollgruppe

signifikant verringern und den Ernährungszustand der Patienten signifikant verbessern (3).

Therapie der cmA

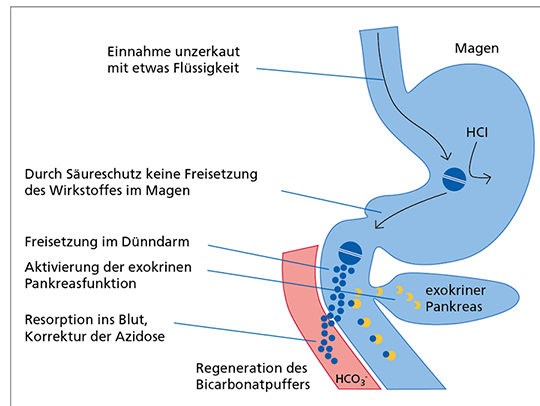
Eine kausale Therapie der cmA ist meist nicht möglich, da die Niereninsuffizienz als zugrundeliegende Störung nicht behoben werden kann. Vorbeugend und zur konservativen Behandlung leichter Formen der cmA eignet sich eine proteinarme Ernährung mit viel basenbildendem Gemüse, Obst, Vollkorn und bicarbonathaltigem Mineralwasser, da dies die ernährungsbedingte Säureaufnahme verringert (Tab. 3). In der Tat konnte in einer Studie gezeigt werden, dass sich die Säureaufnahme durch Ernährungsumstellung um bis zu 50% reduzieren lässt. Allerdings erhielten die Patienten in der Studie diätetische Beratung sowie kostenloses Gemüse und Früchte, um die Reduktion der Säureaufnahme um 50% zu realisieren (1). Deshalb sind die Studienergebnisse nur schwer auf den Praxisalltag übertragbar.

Tab. 3: Therapieoptionen zur täglichen Substitution von Bicarbonat.

	Risiken für Non-Adhärenz	Gastrointestinale Beschwerden	Wechselwirkungen
Basenbildende Ernährung	Hohe Kosten, Ernährungsumstellung [1]	–	–
Bicarbonathaltiges Mineralwasser	Hohe Volumenzufuhr	Direkte Reaktion von Bicarbonat mit der Magensäure	–
Citrate	Nur als Pulver verfügbar [57]	Gelegentlich: Durchfall, Brechreiz, Übelkeit [57]	Keine Einnahme mit Aluminiumsalzen [57]
Bicarbonat, nicht magensaftresistent	–	Häufig: Völlegefühl, Aufstoßen [58]	Neutralisation der Magensäure
Bicarbonat, magensaftresistent	–	–	–

Citrate für die cmA-Therapie sind nur als Pulver verfügbar, und die damit verbundene Flüssigkeitsaufnahme kann sich bei niereninsuffizienten Patienten negativ auf die Flüssigkeitsbilanz auswirken. Die gleichzeitige Einnahme von Citraten und Aluminiumsalzen, z.B. als Phosphatbinder, kann zudem eine Hyperaluminämie auslösen, da die Citratlösung das Aluminium in eine leichter lösliche und resorbierbare Form umwandelt (49). Zur cmA-Behandlung stehen verschiedene Bicarbonatpräparate zur Verfügung, jedoch sollten nur Präparate mit magensaftresistentem Überzug verwendet werden. Fehlt dieser Säureschutzmantel, so reagiert das Bicarbonat unter Bildung von CO₂ mit der Magensäure, was zu gastrointestinalen Störungen führt. Vereinzelt Fälle von Magenruptur durch übermäßige Aufnahme von unverkapseltem Bicarbonat sind dokumentiert (50-52). Darüber hinaus wird durch unverkapseltes Bicarbonat die Magensäure neutralisiert, was den Aufschluss von Proteinen durch die Magensäure erschwert und die antibakterielle Wirkung der Magensäure abschwächt. Der gleichzeitige Einsatz von Protonenpumpenhemmern verstärkt diesen Effekt noch. Zudem ist mit OTC-Präparaten aufgrund der schwer zu überwachenden Compliance keine konsequente Therapiesteuerung möglich. Durch den Säureschutzmantel magensaftresistenter Bicarbonatpräparate wird eine kompensatorische Hypersekretion von Magensäure vermindert (53). So vor der Magensäure geschützt, kann das gesamte in der Tablette enthaltene Bicarbonat den Magen passieren, um im Dünndarm resorbiert zu werden. Deshalb unterstützt magensaftresistentes Bicarbonat das physiologische pH-Profil im Gastrointestinaltrakt und stellt dadurch das pH-Optimum für die Verwertung von Vitamin B12 (54), Kalzium (55) und Eisen (56) sicher. Gelingt die konservative Therapie nicht (Tab. 3), sind magensaftresistente Bicarbonatpräparate Mittel der Wahl. Während magensaftresistente Kapseln den Wirkstoff während der gesamten Dünndarmpassage freisetzen, wird das Bicarbonat aus magensaftresistenten Tabletten und Dragees sofort bei Eintritt in das alkalische Milieu des Dünndarms zur Resorption verfügbar. So wird die Aktivierung des exokrinen Pankreas unterstützt und eine unphysiologische Anhebung des pH-Werts in den unteren Darmabschnitten vermieden (Abb. 8).

Abb. 8: Die magensaftresistente Galenik von Tabletten und Dragees stellt die Freisetzung des Wirkstoffes im oberen Dünndarm sicher.



Fazit

Die Behandlung der cmA bei Niereninsuffizienz wirkt sich positiv auf die Stabilität des Skeletts, die Muskelmasse und den Ernährungszustand der Patienten aus. Zudem kann durch die nierenprotektive Wirkung von oralem Bicarbonat die Progression der Niereninsuffizienz verlangsamt werden. Um die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten zu maximieren, sollte deshalb bereits bei beginnender Niereninsuffizienz eine cmA abgeklärt und gegebenenfalls behandelt werden. Aufgrund der magensaftresistenten Galenik eignen sich hierfür vor allem Tabletten und Dragees mit einer magensaftresistenten Galenik.

Prof. Dr. Dr. med. Ulrich Borchard

Quelle: JOURNAL MED, Sonderdruck, Juni 2017

Literatur:

- (1) Goraya N et al. *Kidney Int* 2012; 81(1):86-93.
- (2) Mahajan A et al. *Kidney Int* 2010; 78(3):303-9.
- (3) Brito-Ashurst I et al. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9):2075-84.
- (4) Kanda E et al. *BMC Nephrol* 2013; 14:4.
- (5) Murray CJ et al. *Lancet* 2015; 386(10009):2145-91.
- (6) Bellasi A et al. *BMC Nephrol* 2016; 17(1):158.
- (7) Geiger H et al. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138(38):1880-4.
- (8) Shah SN et al. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(2):270-7.
- (9) Dobre M et al. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(4):670-8.
- (10) Kovesdy CP. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(8):3056-62.
- (11) Raphael KL et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(5):1207-13.
- (12) Kovesdy CP et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4):1232-7.
- (13) Tentori F et al. *Am J Kidney Dis* 2013:738-46.
- (14) Raphael KL et al. *Nephrology* 2014; 19(10):648-54.
- (15) Girndt M et al. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(6):85-91.
- (16) Grabensee B. *Checkliste Nephrologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002.*
- (17) Kraut JA et al. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(2):307-17.
- (18) *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
- (19) Dawson-Hughes B et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):96-102.
- (20) *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.:274.*
- (21) Mills RD et al. *J Urol* 1999; 161(4):1057-66.
- (22) van der Aa F et al. *Pract Gastroenterol* 2012:15-28.
- (23) Tanaka T et al. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(7):391-4.
- (24) Stein JP et al. *Urology* 2004; 63(3):577-80.
- (25) Hautmann RE et al. *J Urol* 2011; 185(6):2207-12.

- (26) cDougal WS. *J Urol* 1992; 147(5):1199-208.
- (27) Funk G. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(13-14):390-403.
- (28) Stein R et al. *Urologe* 2012; 51(4):507-9, 512-4.
- (29) Patschan D et al. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2014; 43(08):345.
- (30) Lima G AC et al. *J Clin Densitom* 2016; 19(2):146-53.
- (31) Kosch M et al. *Dtsch Arztebl* 2005; 102:1896-9.
- (32) van Ophoven A. *Der Urologe* 2015; 54(1):47-51.
- (33) Romo PGB et al. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2016; 11(2):120-9.
- (34) van der Aa F et al. *Adv Urol* 2011; 2011(5):1-5.
- (35) Hautmann RE et al. *Nat Rev Urol* 2011; 8(12):667-77.
- (36) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; 2016 (cited 2017 Jun 19). Available from: URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
- (37) Hoyer J. *Der Nephrologe* 2012; 7(6):472-80.
- (38) Fleig S et al. *Internist* 2016; 57(12):1164-71.
- (39) Mutschler E et al. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen: 140 Tabellen. 6., völlig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.; 2007.*
- (40) Mak RH et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(12):1807-14.
- (41) Kraut JA et al. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1):19-28.
- (42) Ballmer PE et al. *J Clin Invest* 1995; 95(1):39-45.
- (43) Reaich D et al. *Am J Physiol* 1992; 263(4 Pt 1):E735-9.
- (44) Verove C et al. *J Ren Nutr* 2002; 12(4):224-8.
- (45) Cochran M et al. *Nephron* 1975; 15(2): 98-110.
- (46) Domrongkitchaiporn S et al. *Kidney Int* 2001; 59(3):1086-93.
- (47) Domrongkitchaiporn S et al. *Kidney Int* 2002; 62:2160-6.
- (48) McSherry E et al. *J Clin Invest* 1978; 61:509-27.
- (49) Kirschbaum BB et al. *Hum Toxicol* 1989; 8(1):45-7.
- (50) Thomas SH et al. *Am J Emerg Med* 1994; 12(1):57-9.
- (51) Barna P et al. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(6):697-8.
- (52) Tonetti F et al. *Minerva chirurgica* 1988; 43(20):1737-9.
- (53) Abraham NS. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28(6):615-20.
- (54) Herrmann W et al. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(40):680-5.
- (55) Schinke T et al. *Nat Med* 2009; 15(6):674-81.
- (56) Andrews NC. *N Engl J Med* 1999; 341(26):1986-95.
- (57) Fachinformation Acetolyt Granulat. Juli 2013 (cited 2017 Apr 21). Available from: URL: <http://www.protina.de/index.php/de/produkte/acetolyt>.
- (58) Fachinformation Sanum Alkala „T“ Tabletten. Stand März 2011 (cited 2017 Apr 4). Available from: URL: <https://www.sanum.com/product/36/22/produkte/alkala-t-tabletten.html>.