



## Prophylaxe und Therapie der Nephropathie nach Strahlentherapie

# Strategien zur Begrenzung des Organschadens

WOLFGANG DÖRR, THOMAS HERRMANN

Auch die vorsichtigste Bestrahlung kann zu einem irreversiblen Funktionsverlust der Niere führen. Die Strahlenschäden am Organ können auch erst Jahre nach der Behandlung auftreten. Inzwischen gibt es experimentelle Therapien für den Funktionserhalt, falls während der Bestrahlung die Aussparung der Niere nicht möglich ist.

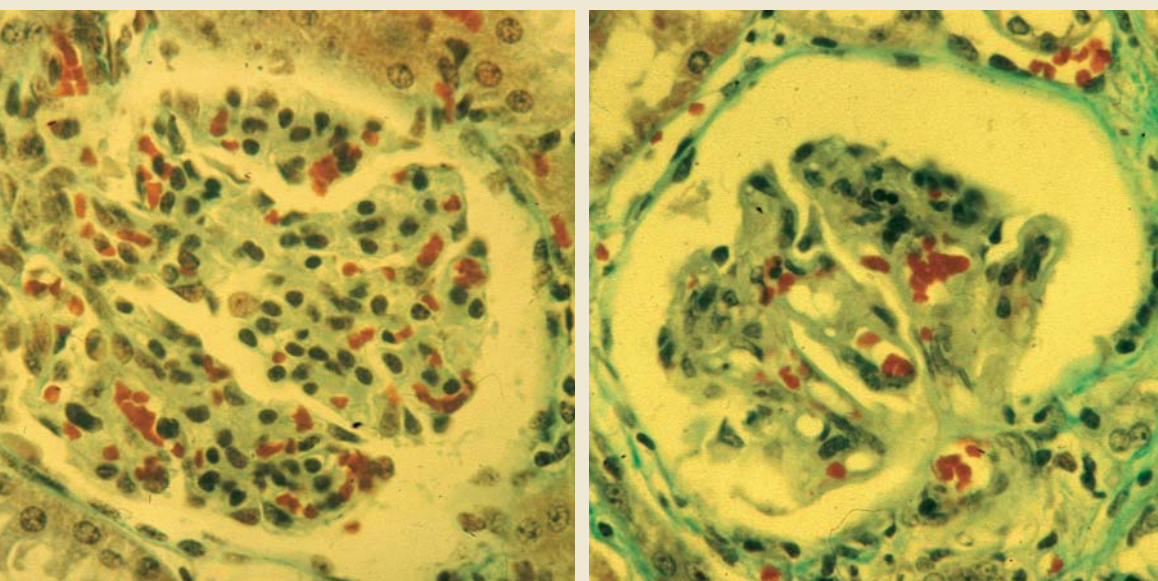
Die Niere zählt zu den strahlenempfindlichsten Organen des Körpers. Bei Bestrahlung des Abdomens ist es häufig möglich eine Niere aus dem Bestrahlungsvolumen auszuschließen. Sofern die Funktion dieser Niere gewährleistet ist, hat sie eine hohe Reservekapazität, sodass man die Toleranzdosis der anderen, tumor-nahen Niere überschreiten und dort einen Funktionsverlust in Kauf nehmen kann. Bei so behandelten Patienten ist jedoch darauf zu achten, dass die unbestrahlte Niere im weiteren Verlauf nicht durch einen radiogenen Hypertonus sekundär in Mitleidenschaft gezogen wird.

### Pathophysiologie der radiogenen Nephropathie

Eine Reihe experimenteller und klinischer Daten zeigen, dass die Endothelzellen des arteriellen und kapillären Systems der Glomerula ursächlich an der Strahlenreaktion der Nieren beteiligt sind. Eine zentrale Rolle scheinen reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoff-Spezies (NO) zu spielen, die strahlenbedingt entstehen und danach langfristig anhaltend produziert werden. Diese regulieren lokal den Gefäßtonus und die Endothelzellfunktion. Fibrinoide Ablagerungen führen zu einer Verdickung des Mesangiums, es kommt zu Zelluntergängen, während

sich in anderen Arealen Gefäßendothelzellen mit erhöhter Aktivität teilen. Die Bestrahlung führt zu einer Freisetzung des von-Willebrand-Faktors aus den Endothelzellen, der die Thrombozyten-Adhäsion erhöht, sodass sich Thromben in den Kapillaren bilden. Zudem ist die Expression der glomerulären Adenosin-Diphosphatase (ADPase), mit antithrombotischen Effekten, verringert. Die Folge ist eine Verlegung der Gefäßlumina bis zur totalen Obliteration der Gefäße und damit ein Ausfall des gesamten Glomerulums (Abbildung 1). Parallel sinkt die Perfusion der gesamten Niere. Die Gefäßstörungen führen, insbesondere in den kleinen Arterien, über eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einem Hypertonus (Goldblatt-Mechanismus).

Nur bei wenigen Organen ist der enge Zusammenhang zwischen radiogenem Gefäßschaden (Glomerula) und Parenchymveränderungen (tubuläres System) so eindeutig nachweisbar wie bei der



**Abb. 1:**  
**Histologische Veränderungen am Glomerulum (Goldner-Färbung).**

Die Präparate stammen von einem experimentell bestrahlten Minischwein. Links: Glomerulum einer unbestrahlten Niere. Deutliche Gefäßstruktur mit ausgeprägter Perfusion (rot: Erythrozyten im Gefäßlumen). Rechts: Glomerulum neun Monate nach einer Bestrahlung mit 5 x 4 Gy. Obliterierte Gefäße, atrophisches Glomerulum, reduzierte Durchblutung (grün: Kollagen-Einlagerungen im Sinne eines fibrotischen Umbaus.

Fotos: Th. Herrmann, Dresden

Niere. Der Funktionsverlust des Glomerulums führt sekundär zu einer Atrophie des abführenden Tubulussystems. Langfristig erfolgt ein fibrotischer Umbau des Interstitiums. Morphologisch resultiert eine Schrumpfung des bestrahlten Anteils bei kompensatorischer Hypertrophie des unbestrahlten Gewebes.

Neben den Gefäßläsionen werden auch primäre Veränderungen am Tubulusepithel beobachtet, bevorzugt bei hohen Strahlendosen. Bereits wenige Stunden nach der Bestrahlung sind subzelluläre Veränderungen nachweisbar, die vor allem die Mitochondrien betreffen. Es zeigen sich Membranstörungen mit dem Verlust essenzieller Enzymsysteme, aus denen letztendlich eine Tubulus-Atrophie resultiert, auf deren Grundlage sich auch sekundär eine Glomerulum-Atrophie und eine interstitielle Fibrose entwickeln kann.

### Strahlentoleranz

Die Strahlentoleranz einer gesunden Niere gegenüber konventioneller Bestrahlung (5 x 2 Gy/Woche) muss bei Einbeziehung des gesamten Organs mit 15 Gy angenommen werden; bei 20 Gy ist mit einer Inzidenz von 5% mit symptomatischen Funktionsstörungen zu rechnen (Grafik 1). Höhere Inzidenzen ergeben sich bei Ganzkörperbestrahlung. Bei Kindern ist die Toleranz wahrscheinlich geringer. In jedem Fall muss jedoch bei der Toleranzabschätzung eine zusätzliche Behandlung mit nephrotoxischen Chemotherapeutika (z. B. Cisplatin, Doxorubicin, Aktinomycin D, BCNU) besonders berücksichtigt werden.

Die Toleranzdosis der Niere hängt ganz ausgeprägt von der Dosis pro Fraktion ab. Für die Abschätzung der Isoeffektivität verschiedener Fraktionierungsprotokolle, wofür üblicherweise das linear-quadratische Modell angewandt wird, kann ein  $\alpha/\beta$ -Wert von 2,5 Gy verwendet werden; ob dieses Modell im Falle der Niere für Dosen pro Fraktion kleiner 1–2 Gy valide ist, muss in Frage gestellt werden.

Über die Bedeutung der Gesamtbehandlungszeit für die radiogene Nephropathie liegen keine Daten vor, ein deutlicher Einfluss kann jedoch ausgeschlossen werden.

Einmal induzierte Schäden, auch wenn diese klinisch nicht manifest werden, verschwinden auch im langfristigen Verlauf nicht, sondern nehmen sogar stetig zu. Damit ist die Toleranz der Niere gegenüber einer eventuell notwendigen Zweitbestrahlung sehr kritisch zu betrachten.

### Volumeneffekt

Die Paarigkeit der Nieren und die hohe Kompensationsfähigkeit von unbestrahltem oder mit sehr niedrigen Dosen exponiertem Nierengewebe – infolge der großen Reservekapazität – sind maßgeblich für den Effekt, den das bestrahlte Volumen auf die klinischen Konsequenzen der Bestrahlung hat.

Grundsätzlich können die lebenswichtigen Funktionen von nur einer Niere aufrechterhalten werden. Jedoch kann die Strahlenschädigung eines Teils oder einer gesamten Niere zu einem Hypertonus führen, der wiederum sekundär

die unbestrahlte Niere beeinträchtigen kann, sodass eine Nephrektomie der bestrahlten Niere in Betracht gezogen werden muss.

Bei einer Teilbestrahlung nur einer Niere bis zu einem relativen Volumen von 50% kann die Funktion dieser Niere durch die unbestrahlten Organanteile (kompensatorische Hypertrophie) aufrechterhalten werden, auch wenn sich im bestrahlten Anteil selbst schwere morphologische Veränderungen entwickeln. Allerdings ist auch hier das Risiko eines späten radiogenen Hypertonus mit Konsequenzen für das unbestrahlte Gewebe nicht auszuschließen.

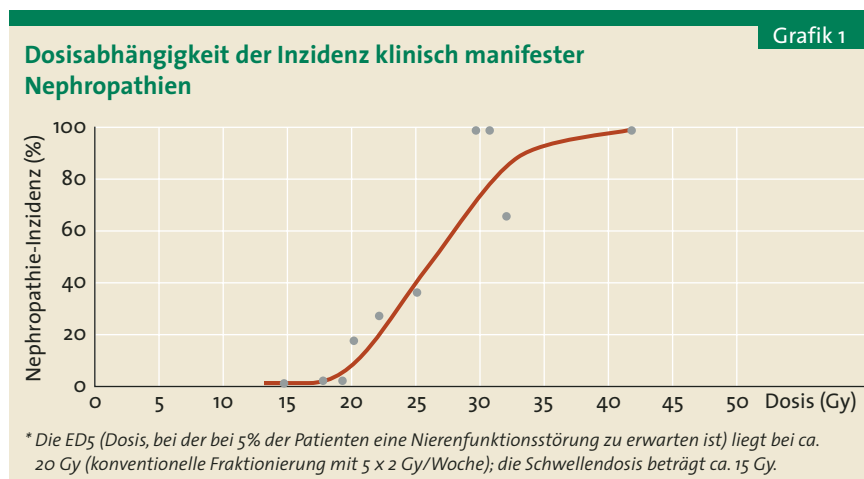
Skintigraphische Untersuchungen demonstrieren eine signifikant reduzierte Nierenfunktion bei 5% der Patienten bei (fraktionierten) Dosen von 5–6 Gy, unabhängig vom Volumen. Erst bei höheren Inzidenzen, in Grafik 2 dargestellt für 50%, zeigt sich ein Volumeneffekt, mit einer korrespondierenden Dosis von ca. 27 Gy bei Bestrahlung von 10% des Volumens, über ca. 15 Gy bei 50%, bis zu ca. 8 Gy bei einer Bestrahlung der gesamten Niere.

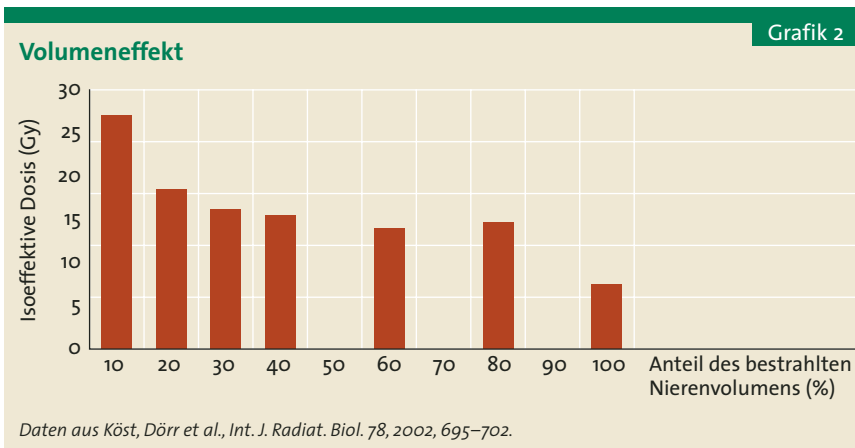
### Symptomatik

Die radiogene Nephropathie kann sich in unterschiedlicher Weise manifestieren. Anzumerken ist, dass die Latenzzeit zwischen der Bestrahlung und dem Auftreten von Symptomen mehrere Monate bis zu viele Jahre beträgt. Aus diesem Grund wird die Häufigkeit derartiger Störungen in Studien mit einer Nachbeobachtung von nur wenigen Jahren unterschätzt. Mit abnehmender Gesamtdosis an der Niere nimmt die Latenzzeit zu.

Die Ausscheidung von Fructose-1,6-Bisphosphat im Urin, einem Marker für eine Schädigung des proximalen Tubulussystems, kann als Marker für die frühe Nierenschädigung herangezogen werden. Sie hat auch prädiktiven Wert für langfristige Folgen der Bestrahlung.

Man differenziert zwischen der „akuten“ Nephritis, der chronischen Nephritis, dem benignen Hypertonus, der ausschließlichen Proteinurie und dem chronischen malignen Hypertonus. Die klinischen Konsequenzen der radiogenen Nephropathie entsprechen denjenigen von Nierenfunktionsstörungen anderer Genese (Tabelle 1).





**Anzeichen und Symptome der radiogenen Nierenfunktionsstörungen** Tabelle 1

Anzeichen	Symptome
▶ Proteinurie	▶ Ödeme
▶ Anämie	▶ Dyspnoe
▶ Bluthochdruck	▶ Kopfschmerz/Hypertonie
▶ Herzvergrößerung	▶ erhöhte Miktionsfrequenz, auch nachts
	▶ Abgespanntheit

### — „Akute“ radiogene Nephritis

Sowohl der Begriff „akut“, wie auch die Bezeichnung „Nephritis“ beschreiben das Geschehen eigentlich in falscher Weise, da einerseits die Latenzzeit mehrere Monate beträgt, andererseits entzündliche Prozesse eher in den Hintergrund treten.

Das klinisch symptomlose Intervall beträgt üblicherweise sechs bis zwölf Monate; eventuell kann während dieser Zeit bereits die glomeruläre Filtrationsrate eingeschränkt sein. Als charakteristische Trias treten Proteinurie, Anämie (u. a. auf Grund der verminderten renalen Erythropoietin-Produktion) und Hypertonus auf. Der Schweregrad kann stark variieren, von einer milden Albuminurie mit einer leichten Erhöhung von Serum-Harnstoff und Kreatinin bis hin zu schwerem Nierenversagen. Die Gesamt-Symptomatik nimmt im Verlauf von mehreren Jahren zu. Der Hypertonus kann sich (auch durch Schädigung der möglicherweise unbestrahlten gegenseitigen Niere) langfristig verstärken.

### — Chronische Nephritis

Eine Nephritis kann sich auch chronisch nach einer Latenzzeit von meist 18 Mo-

naten bis vier Jahren entwickeln, ohne dass vorher Symptome zu beobachten sind. Klinische Zeichen sind Proteinurie, eine erhöhte Miktionsfrequenz, auch nachts, meist auch eine Azotämie. Häufig finden sich auch Konzentrations-schwierigkeiten.

### — Benigner Hypertonus

Der benigne Hypertonus, mit einer Latenz von zwei bis fünf Jahren, geht ausschließlich mit einer variablen Proteinurie einher.

### — Ausschließliche Proteinurie

Weitere mögliche Folge einer Nierenbestrahlung kann eine unspezifische, asymptomatische Proteinurie mit einer langen Latenz von fünf bis 20 Jahren sein.

### — Chronischer maligner Hypertonus

Der späte maligne Hypertonus entwickelt sich mit einer minimalen Latenz von 18 Monaten, teilweise jedoch auch von zehn Jahren oder mehr nach der Strahlentherapie. Er kann durch Antihypertensiva, oder – wenn nur eine Niere betroffen ist – durch Nephrektomie behandelt werden.

### Prophylaxe

Von Seiten der Bestrahlungsplanung – vor allem bei Oberbauch- oder Ganzabdomen-Bestrahlung – gelingt es häufig, durch Abschirmung beide Nieren vollständig zu schonen bzw. nicht über die Toleranzgrenzen hinaus zu belasten, oder aber nur Teilvolumina einer Niere in das Bestrahlungsvolumen einzubeziehen. Letzteres gilt beispielsweise bei tumorbe-fallenen Lymphknoten in unmittelbarer Nähe des Nierenstiels. Zu beachten sind auch Abnormalitäten, wie Hufeisennieren oder Verlagerungen. Eine wichtige Voraussetzung bei der Bestrahlung einer Niere oder von Teilvolumina ist die vorherige Überprüfung der Funktionsfähigkeit des unbestrahlten Organs mit geeigneten, meist nuklearmedizinischen Methoden.

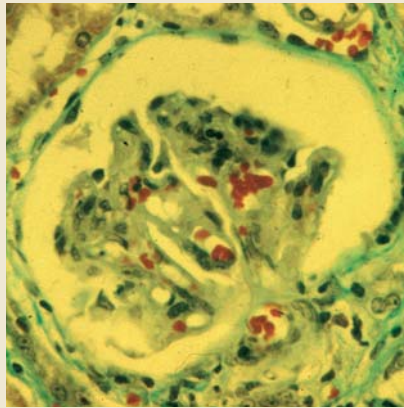
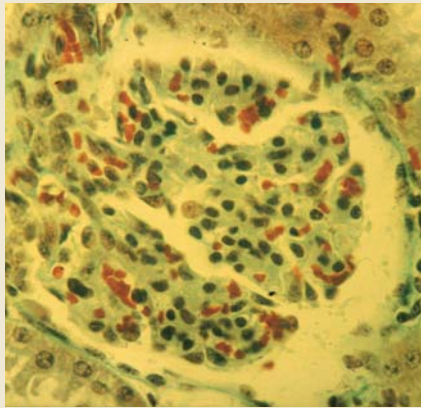
Im Rahmen der Strahlentherapie kann eine Schonung der Nieren durch die Verringerung der Dosis pro Fraktion erfolgen, unter Nutzung des ausgeprägten Fraktionierungseffektes. Hohe Dosen pro Fraktion müssen vermieden werden.

Weitere prophylaktische Maßnahmen, um die Manifestation einer radiogenen Nephropathie sind bisher rein experimentell. Amifostin (WR2721), ein Radikalfänger, hat im Tiermodell nur bei Einzeitbestrahlung eine Verminderung der Strahlenfolgen an den Nieren gezeigt. Bei fraktionierter Bestrahlung war dagegen keine Wirksamkeit nachzuweisen.

Durch die langfristige Gabe von Dexamethason konnte – im Gegensatz zur Hochdosis-Kortikosteroidtherapie – die Latenzzeit bis zum Auftreten der klinischen Symptomatik verlängert werden. Der Wirkmechanismus ist unklar; die antiinflammatorische Wirkung des Medikaments spielt wahrscheinlich eher eine untergeordnete Rolle.

Durch die Gabe von Azetylsalizylsäure konnte bei Mäusen die Zeit bis zum Einsetzen von Funktionsstörungen um ca. 20% verlängert werden, vermutlich in Folge der antikoagulativen Wirkung. Dies ging mit einer deutlichen Verminderung histologischer Veränderungen, gemessen nach einem Jahr, einher. Bei fraktionierter Bestrahlung war dieser Effekt jedoch nicht mehr signifikant. Die Anwendung von Clopidogrel vor der Bestrahlung, mit ebenfalls antithrombotischen Effekten



**Radiogene Nephropathie: Prophylaxe ist die beste Therapie**

Die Pathogenese der radiogenen Nephropathie wird von Veränderungen an den Gefäßen der Glomerula dominiert. Letztlich resultieren eine Obliteration der Gefäße und eine interstitielle Fibrose (radiogene Schrumpfnieren). Im nicht bestrahlten Gewebe findet sich eine kompensatorische Hypertrophie.

Die Schwellendosis für Nierenfunktionsstörungen liegt bei ca. 15 Gy (2 Gy/Fraktion); bei 20 Gy ist mit einer 5%igen Inzidenz zu rechnen. Der schonende Effekt kleinerer Dosen pro Fraktion (<1–2 Gy) ist fraglich. Eine Langzeiterholung tritt nicht auf. Das Auftreten klinisch manifester radiogener Nierenfunktionsstörungen ist sehr stark abhängig vom bestrahlten Volumen. Eine unbestrahlte Niere kann die Funktion der bestrahlten Niere übernehmen.

Die Klinik der radiogenen Nephropathie variiert stark. Folgende Erscheinungsbilder werden beobachtet:

- ▶ „akute“ Nephritis nach 6–12 Monaten
- ▶ chronische Nephritis nach 18–48 Monaten
- ▶ benigner Hypertonus nach 2–5 Jahren
- ▶ ausschließliche Proteinurie nach 5–19 Jahren
- ▶ chronischer maligner Hypertonus nach 1 bis >10 Jahren

Die beste Maßnahme zur Vermeidung einer radiogenen Nephropathie ist die Aussparung einer Niere bei der Bestrahlungsplanung und die Vermeidung hoher Dosen pro Fraktion.

Für verschiedene Ansätze zur medikamentösen Prophylaxe liegen experimentelle Daten vor. Die Therapie der symptomatischen Nephropathie richtet sich nach allgemeinen internistischen Prinzipien. Experimentell wurden Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms sowie Antagonisten der Angiotensin-II-Rezeptoren erfolgreich eingesetzt.

über eine Hemmung des ADP-Rezeptors, hatte keinen positiven Effekt im Mausmodell. Ebenso zeigte Daltroban, ein Thromboxan-Rezeptorantagonist mit antithrombotischen Wirkungen, keinen Effekt auf die Strahlenreaktion der Niere in der Maus.

Pentoxifyllin, ein Methylxanthin-Derivat, welches in der Behandlung peripherer Gefäßerkrankungen eingesetzt wird, verminderte die Strahlenfolgen an der Niere in Mäusen.

Für Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (angiotensin converting enzyme, ACE), wie etwa Captopril oder Enalapril, wurde in Rat-

ten und Schweinen eine prophylaktische Wirkung bezüglich der Strahlenfolgen an der Niere nachgewiesen. Es fand sich eine Verlängerung der Latenzzeit. Die Wirkung der kombinierten Gabe von Captopril mit Dexamethason war additiv. Ebenfalls konnte mittels Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, sowohl gegen den Rezeptor Typ 1 wie auch Typ 2, ein positiver Effekt erzielt werden.

Die Gabe von Erythropoietin um den Zeitpunkt einer Einzeitbestrahlung herum hatte – in Abhängigkeit von der Erythropoietin-Dosis – eine Steigerung der renalen Funktionsstörungen bei der Maus zur Folge.

**Therapie**

Führt die Strahlenreaktion der betroffenen Niere zu Sekundärveränderungen, beispielsweise in Folge eines malignen Hypertonus, so ist eine Nephrektomie der bestrahlten Niere in Betracht zu ziehen.

Die Therapie der klinischen Strahlenfolgen bei einer Überschreitung der Strahlentoleranz bezüglich Dosis und Volumen richtet sich nach allgemeinen internistischen Prinzipien, in Abhängigkeit vom Schweregrad der Veränderungen. Alle Maßnahmen sind rein symptomatisch. Hypertensiva können dem Bluthochdruck entgegenwirken. Das Nierenversagen kann bis hin zur Dialysepflichtigkeit führen. Eine Nierentransplantation kann als letzte therapeutische Option in Betracht gezogen werden.

Weitere Therapieansätze sind, wie die Prophylaxe, rein experimentell. So konnte mit einer proteinarmen Diät die Symptome der Nephropathie in Ratten und Schweinen verringert werden. Für Inhibitoren des ACE konnte in Ratten und Schweinen neben der prophylaktischen Wirkung (siehe oben) auch ein therapeutisches Potenzial gezeigt werden. Gleiches gilt für die oben erwähnten Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Für beide Ansätze ist jedoch eine effektive Blutdruckkontrolle nötig.

**Literatur bei den Verfassern****Autoren:**

Prof. Dr. med. vet. et rer. medic. habil.  
Wolfgang Dörr  
Prof. Dr. med. habil. Thomas Herrmann

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. vet. et rer. medic. habil.  
Wolfgang Dörr  
Leiter des strahlenbiologischen Labors  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
und Radioonkologie  
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus  
Technische Universität Dresden  
Fetscherstr. 74, PF 58  
01307 Dresden

Für den Arbeitskreis  
Supportive Maßnahmen in der Onkologie  
(ASO) innerhalb der Deutschen Krebs-  
gesellschaft (DKG) und der Multinational  
Association of Supportive Care in Cancer  
(MASCC). [www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de)