

Perioperative acute kidney injury

M. Meersch · A. Zarbock

► **Zitierweise:** Meersch M, Zarbock A: Perioperative akute Nierenschädigung. Anästh Intensivmed 2017;85:555-563. DOI: 10.19224/ai2017.555

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anästhesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Zusammenfassung

Die akute Nierenschädigung (AKI; Acute Kidney Injury) ist eine schwerwiegende perioperative Komplikation, die häufig durch Sepsis oder große (vor allem kardiochirurgische) Eingriffe ausgelöst wird. Das Krankheitsbild geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Im Jahr 2012 wurden die KDIGO-Leitlinien (KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes) publiziert, in denen eine einheitliche Klassifizierung der AKI beschrieben und praktische Empfehlungen für die Therapie von Patienten mit akuter Nierenschädigung gegeben werden. Durch präventive Maßnahmen und frühzeitige Diagnose kann das Behandlungsergebnis verbessert und die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz verhindert werden.

Summary

Acute kidney injury (AKI) is a serious perioperative complication of critically ill patients with a high impact on morbidity and mortality. Sepsis and extensive surgical procedures, especially heart surgery, are the most common causes of AKI. In 2012, the KDIGO group (KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes) published the KDIGO guidelines and presented a uniform classification of AKI, offering practical guidelines for the management of patients suffering from this condition. An early detection and implementation of preventive measures is mandatory to improve the outcome of critically ill patients with AKI and prevent the development of chronic kidney disease.

Interessenkonflikte:

A. Zarbock erhält Vortragshonorare von Astute Medical, Fresenius, Braun und Astellas sowie Forschungsgelder von Astute Medical und Fresenius.
M. Meersch erhält Vortragshonorare von Astute Medical.

Schlüsselwörter

Akute Nierenschädigung – Prävention – Entfernte Ischämische Präkonditionierung – KDIGO-Leitlinien – Nierenersatztherapie

Keywords

Acute Kidney Injury – Prevention – Remote Ischaemic Preconditioning – KDIGO Guidelines – Renal Replacement Therapy

Perioperative akute Nierenschädigung

Review Articles

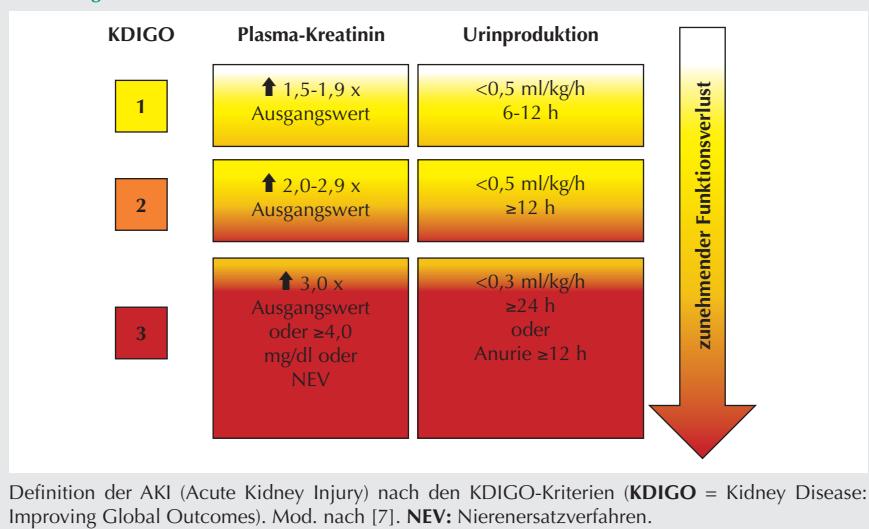
Einführung und Definition

Der Begriff „Akutes Nierenversagen“ wurde in den letzten Jahren durch den Begriff „Akute Nierenschädigung“ – im Folgenden AKI (Acute Kidney Injury) – ersetzt, um dem breiten Spektrum der Erkrankung gerecht zu werden [1].

Der Terminus umfasst sowohl einen manifesten Funktionsverlust der Niere im Sinne einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) als auch eine Schädigung bei noch nicht manifesten Funktionsminderungen. Da nicht nur manifeste Einschränkungen der Nierenfunktion, sondern auch Schädigungen ohne manifeste Funktionseinschränkung die Mortalität signifikant erhöhen [2,3,4,5], ist eine frühzeitige Diagnose zwingend erforderlich.

Zur Diagnosestellung und Klassifikation der AKI wurden im Jahr 2004 die sog. RIFLE-Kriterien eingeführt [6]. Die RIFLE-Klassifikation definiert über die Reduktion des Urinvolumens und den Anstieg des Plasma-Kreatinins drei Schweregrade und zwei Stadien:

- Die **Schweregrade** sind Risiko („Risk“), Schädigung („Injury“) und Verlust („Failure“) der Nierenfunktion.
- Die **Stadien** basieren auf der Dauer des Funktionsverlusts – über vier Wochen („Loss“) oder terminales Nierenversagen („End-stage renal disease“).

Abbildung 1

In den Folgejahren wurde diese Klassifikation modifiziert und im Jahr 2007 durch das **Acute Kidney Injury Network (AKIN)** präzisiert. Da bekannt ist, dass bereits leichte Kreatinin-Anstiege von 0,3 mg/dl innerhalb von 48 h die Mortalität signifikant erhöhen, konnte die Sensitivität der Diagnosekriterien durch Hinzunahme dieses geringen Kreatinin-Anstiegs weiter gesteigert werden. Die im Jahr 2012 eingeführten KDIGO-Leitlinien [7] – KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes – haben dann beide Klassifikationen zusammengeführt (Abb. 1).

Ätiologie

Die AKI ist eine Erkrankung mit sehr heterogener Ätiologie. Die Sepsis ist

mit 50% die häufigste Ursache, gefolgt von großen chirurgischen, vor allem kardiochirurgischen Eingriffen [8,9].

Darüber hinaus können diverse Risikofaktoren die Entstehung einer AKI begünstigen (Tab. 1).

Patienten mit chronischer Nierenschädigung, die zusätzlich eine akute Nierenschädigung erleiden (acute on chronic kidney injury), haben ein vierfach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz [10]. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer AKI sind höheres Lebensalter, Diabetes mellitus und vorbestehende Herzinsuffizienz. **Kontrastmittel** sowie bestimmte **Medikamente** – wie nichtsteroidale Antiphlogistika, ACE-

Hemmer und Aminoglykoside) – sind nephrotoxisch und können entweder allein oder zusammen mit einer anderen Erkrankung eine AKI begünstigen. Die perioperative Gabe dieser Substanzen muss daher sorgfältig erwogen werden.

In den letzten Jahren wurden Scoring-Systeme zur Detektion von Patienten mit hohem Risiko für die Entstehung einer AKI entwickelt und analysiert [11]:

- Für **allgemeinchirurgische Patienten** gibt es derzeit kein evidenzbasiertes Scoring-System.
- Für **kardiochirurgische Eingriffe** wurde im Jahr 2005 der Cleveland Clinic Foundation-Score [12] entwickelt (Tab. 2). Die aufgrund bestimmter Vorerkrankungen ermittelte Punktzahl korreliert mit der Entwicklung einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz; bei 6-8 Punkten beträgt das Risiko einer dialysepflichtigen AKI 10%.

Tabelle 2

Der Cleveland Clinic Foundation-Score für die Entwicklung einer AKI (Acute Kidney Injury) bei kardiochirurgischen Patienten [12]. Es sind minimal 0 und maximal 17 Punkte möglich.

Variable	Punkte
Weibliches Geschlecht	1
Herzinsuffizienz	1
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35%	1
Präop. Intraaortale Ballonpumpe (IABP)	2
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	1
Frühere Herzoperation	1
Notfalloperation	2
Nur-Klappen-OP	1
Koronarchirurgie + Klappe	2
Andere Herzoperation	2
Präop. Plasma-Kreatinin 1,2 bis <2,1 mg/dl	2
Präop. Plasma-Kreatinin ≥2,1 mg/dl	5

Tabelle 1

Risikofaktoren für die Entstehung einer AKI (Acute Kidney Injury).

Vorerkrankungen/-befunde	Akute Erkrankungen/Faktoren
Chronische Niereninsuffizienz	Inflammation
Höheres Alter	Sepsis
Diabetes mellitus	Große chirurgische Eingriffe
Herzinsuffizienz/kardiale Dekompensation	Hämodynamische Instabilität, Katecholaminbedarf
Medikamente	Beatmung

Epidemiologie

International erkranken auf 1.000.000 Einwohner jährlich etwa 5.000 Erwachsene an einer AKI. Bei ca. 8% der nicht-kardiochirurgischen Patienten führt die Erkrankung zu einem komplizierten postoperativen Verlauf. Bei Patienten >65 Jahren liegt die Inzidenz der postoperativen AKI bei 20%. Patienten nach großen (insbesondere kardiochirurgischen) Eingriffen haben ein noch höheres Risiko für die Entwicklung einer AKI. Darüber hinaus ist das Risiko für chronisch niereninsuffiziente Patienten deutlich erhöht.

Die Letalitätsrate von Patienten mit schwerer AKI beträgt bis 40% [8]. Patienten, die eine dialysepflichtige AKI überleben, entwickeln mit einer Wahrscheinlichkeit von 20-50% eine chronische Niereninsuffizienz [13,14]. Im Kollektiv mit vorbestehender Niereninsuffizienz verschlechtert sich die renale Funktion im Verlauf viel drastischer, und die Entwicklung einer dialysepflichtigen AKI ist um das 40-fache erhöht.

Prävention

Frühzeitige Erkennung einer AKI

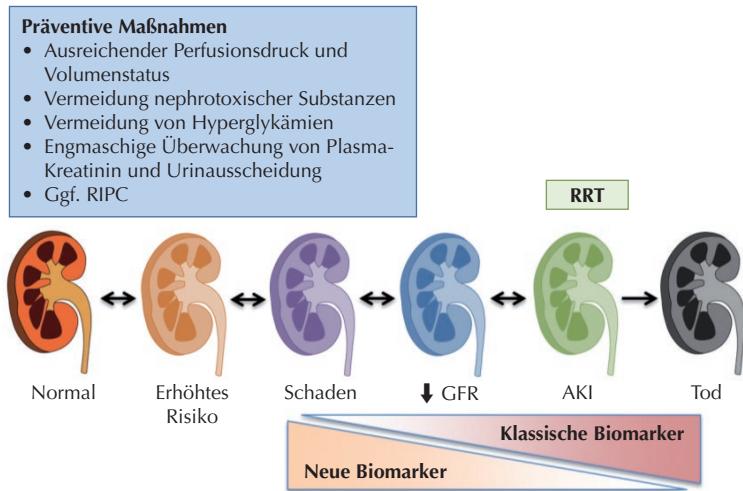
Grundlagen und „klassische“ Biomarker

Derzeit gibt es keine spezifische Therapie für die Behandlung einer AKI – es kommt daher entscheidend auf die Prävention und frühzeitige Detektion an (Abb. 2).

Die „klassischen“ Biomarker Plasma-Kreatinin und Urinausscheidung, die nach KDIGO-Kriterien für die Diagnose und Klassifikation einer AKI verwendet werden, weisen wichtige Limitationen auf, die bei der Beurteilung der Nierenfunktion beachtet werden müssen.

- Das **Plasma-Kreatinin** steigt erst bei einer um mehr als 50% reduzierten GFR an – die Sensitivität ist damit gering. Eine hohe Flüssigkeitssubstitution nach großen Eingriffen und bei Intensivpatienten kann darüber hinaus zu falsch niedrigen Werten führen.

Abbildung 2



Verlauf der AKI (Acute Kidney Injury) und präventive (nach KDIGO-Leitlinien [7]) bzw. therapeutische Optionen. **RIPC** = Remote Ischemic Preconditioning; entfernte ischämische Präkonditionierung; **RRT** = Renal Replacement Therapy, Nierenersatztherapie; **GFR** = Glomeruläre Filtrationsrate.

- Eine **verminderte Urinausscheidung** (mit Oligurie <500 ml/d) kann nicht nur intrarenal, sondern auch prä- oder postrenal bedingt sein; damit ist auch die Spezifität gering.

Letztlich belegen sowohl eine Oligurie als auch der Anstieg des Plasma-Kreatinins manifeste funktionelle Störungen, während eine strukturelle Nierenschädigung schon früher eintreten kann. Daher wurden in den letzten Jahren Biomarker untersucht, die frühzeitig auf eine AKI hinweisen – ähnlich dem Troponin beim akuten Koronarsyndrom, das eine myokardiale Schädigung noch ohne manifesten Funktionsverlust belegt. Das **Neutrophil gelatinase-associated lipocalin** und das Produkt aus **Tissue inhibitor of metalloproteinases-2** und **Insulin-like growth factor-binding protein 7** haben hier vielversprechende Ergebnisse gezeigt und sind als Point-of-Care-Tests durchführbar [15,16].

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL; Neutrophil Gelatinase-assoziertes Lipocalin), der meistuntersuchte Biomarker, ist bei normaler Nierenfunktion nahezu

nicht nachweisbar; er wird nach ischämischen oder toxischen Noxen jedoch bereits im Frühstadium der AKI vermehrt exprimiert und aus geschädigten distalen Tubulusepithelzellen sezerniert [17,18].

NGAL kann sowohl im Urin (uNGAL) als auch im Plasma (pNGAL) gemessen werden. Für uNGAL konnte an über 7.000 Patienten ein guter prädiktiver Wert für die Entwicklung einer AKI gezeigt werden (Area under the curve 0,82-0,83). Der breite klinische Einsatz ist bislang jedoch aus verschiedenen Gründen ausgeblieben – dazu zählen z.B. unterschiedliche Klassifizierungen für die Diagnose einer AKI, was zu einer erheblichen Verunsicherung geführt und die Interpretation von Studienergebnissen erschwert hat. Weiter scheinen auch Komorbiditäten einen Effekt auf die NGAL-Expression zu haben – so wurde gezeigt, dass NGAL nur bei Patienten mit präoperativ normaler Nierenfunktion eine AKI vorhersagen kann [19], während Patienten mit chronischer Nierenschädigung bereits erhöhte Basalwerte aufweisen [20]. Nicht zuletzt gibt es diverse NGAL-Isoformen aus unterschiedlichen Geweben – die Point-

of-Care-Geräte können das renale NGAL jedoch nicht spezifisch detektieren, so dass falsch positive Ergebnisse möglich sind.

Mit Hilfe des Cardiac surgery-associated NGAL (CSA-NGAL)-Score [21] sollen Patienten mit subklinischer AKI erfasst werden. Die subklinische AKI ist als akute tubuläre Schädigung ohne funktionelle renale Beeinträchtigung definiert – der Biomarker ist positiv; Plasma-Kreatinin und Urinausscheidung sind unauffällig (Abb. 3).

Durch sequenzielle NGAL-Messungen kann eine akute tubuläre Schädigung frühzeitig erkannt und präventiv gehandelt werden, bevor eine Funktionseinschränkung manifest wird.

Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 und Insulin-like growth factor-binding protein 7

Die Proteine Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) und Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) sind am Zellzyklus-Arrest der G1-Phase der Tubulusepithelzellen beteiligt, der die

mitotische Teilung von Epithelzellen mit geschädigter DNA verhindern soll. In renalen Stress-Situationen mit vermehrtem G1-Zellzyklus-Arrest des Tubulusepithels ist die Expression von TIMP-2 und IGFBP7 – und damit ihr Produkt [TIMP-2] x [IGFBP7] – hochreguliert.

[TIMP-2] x [IGFBP7] wird im Urin bestimmt. In einer im Jahr 2013 publizierten Studie [16], in der 32 Biomarker für die Vorhersage einer AKI analysiert wurden, wiesen TIMP-2 und IGFBP7 die beste Vorhersagekraft für die Entwicklung einer mittelschweren bis schweren AKI (KDIGO-Stadien 2 und 3) auf; das Produkt aus beiden Markern – [TIMP-2] x [IGFBP7] – war der Messung der Einzelgrößen noch überlegen (Area under the curve 0,80; $p<0,002$). Die Evaluierung an kardiochirurgischen Hochrisikopatienten zeigte, dass der [TIMP-2] x [IGFBP7]-Wert 4 h postoperativ die beste Vorhersagekraft für die Entwicklung einer AKI hat [15].

Werden die beiden Biomarker bei Patienten mit niedrigem Risiko für eine postoperative AKI gemessen, tritt im Verlauf keine signifikante Erhöhung der Konzentration auf [22]. Dies passt zum Konzept der *Angina renalis* [23] – ana-

log zum Troponin bei Angina pectoris ist die Messung von [TIMP-2] x [IGFBP7] nur bei Patienten mit klinischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI sinnvoll. Die vorgeschlagene Integration von [TIMP-2] x [IGFBP7] in die entsprechenden Leitlinien [24] ist bislang jedoch nicht erfolgt.

KDIGO-Leitlinien

Grundlagen

Nach den KDIGO-Leitlinien sollen bei Patienten mit hohem AKI-Risiko bestimmte präventive Maßnahmen ergriffen werden. Neben der Messung der stündlichen Urinausscheidung und regelmäßigen Kontrollen des Plasma-Kreatinins zählen dazu:

- Vermeidung von nephrotoxischen Medikamenten und Röntgenkontrastmitteln,
- Optimierung von Perfusionsdruck und Volumenstatus (mit ggf. erweiterter hämodynamischer Überwachung),
- Vermeidung von Hyperglykämien.

Nephrotoxische Substanzen

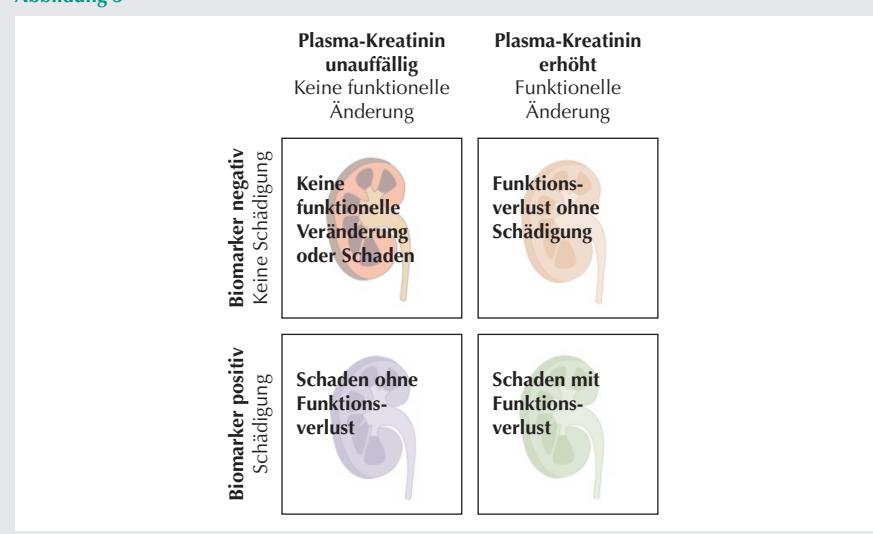
Die Vermeidung nephrotoxischer Substanzen ist die einfachste AKI-Prävention. Bestimmte Substanzen wie Antibiotika (z. B. Aminoglykoside und Vancomycin), nicht-steroidale Antiphlogistika und Röntgenkontrastmittel können die Nierenfunktion verschlechtern – ihr Einsatz soll daher vermieden bzw. kritisch überdacht werden.

Perfusionsdruck und Volumenstatus

Die renale Autoregulation verschlechtert sich nicht nur mit zunehmendem Alter des Patienten; der physiologische Regulationsmechanismus wird darüber hinaus auch durch eine chronische Nierenschädigung und arterielle Hypertonie beeinträchtigt, so dass die Nieren empfindlicher auf Hypotonie und Hypoperfusion reagieren.

Der negative Effekt einer intraoperativen Hypotonie auf die Nierenfunktion ist mehrfach belegt. An über 33.000 nicht-kardiochirurgischen Patienten ohne renale Vorerkrankung wurde gezeigt,

Abbildung 3



dass bereits kurze Hypotoniephasen (≤ 5 min) mit einem mittleren arteriellen Druck ≤ 55 mm Hg die Inzidenz einer AKI um 18% erhöhen [25] – entsprechende „Episoden“ sind daher dringend zu vermeiden.

Auch ein hoher **zentralvenöser Druck (ZVD)** kann die Nierenfunktion beeinträchtigen, weil der transrenale Perfusionstruck sinkt und die Ultrafiltration in der Folge vermindert wird.

Flüssigkeitsüberladung und **venöse Stauung** begünstigen ebenfalls die Entstehung einer AKI – sowohl bei kardiochirurgischen als auch bei nicht-kardiochirurgischen Patienten stieg die Inzidenz proportional zur positiven Flüssigkeitsbilanz an [26,27,28,29]. Auch ein durch Flüssigkeitsüberladung erhöhter intraabdomineller Druck kann die renale Perfusion vermindern und damit das AKI-Risiko erhöhen.

Die noch vielfach benutzte 0,9% Natriumchlorid (NaCl)-Lösung weist sowohl eine hohe Natrium-Konzentration (154 mmol/l in der Lösung vs. 142 mmol/l im Blut) als auch eine hohe Chlorid-Konzentration (154 mmol/l in der Lösung vs. 103 mmol/l im Blut) auf – und ist damit durchaus unphysiologisch.

Eine übermäßige Infusion führt nicht nur zur hyperchlörämischen Azidose, sondern auch zur renalen Vasokonstriktion mit konsekutiv reduzierter GFR. In diesem Zusammenhang fand sich in einer retrospektiven Analyse [30] bei 22% der Patienten eine postoperative Hyperchlörämie, die mit einer deutlich erhöhten AKI-Inzidenz und Mortalität einherging. In einer weiteren Studie [31] wurde bei restriktiver NaCl-Infusion eine signifikant reduzierte Inzidenz der mittelschweren bis schweren AKI gezeigt. In einer neueren Studie [32] an über 2.000 kritisch-kranken Patienten war der Einsatz von 0,9% NaCl-Lösung dagegen nicht mit einer erhöhten AKI-Inzidenz verbunden – die Patienten erhielten jedoch nur sehr geringe Volumina, so dass die Aussagekraft dieser Studie sehr limitiert ist.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass der Einsatz von Hydroxyethylstärke (HES)-Lösungen bei kritisch-kranken Patienten mit einer erhöhten AKI-Rate assoziiert ist. Daher soll der Einsatz von HES bei kritisch-kranken Patienten überdacht werden [33,34].

Die Transfusion von **Erythrozytenkonzentraten** soll – wie in anderen Situationen – stets kritisch überdacht werden. Zu niedrige Hämoglobin (Hb)-Konzentrationen können durch die reduzierte Sauerstofftransportkapazität des Blutes zu einer Gewebehypoxie führen – und Hypoxie ist eine der wichtigsten Ursachen für die Entstehung einer AKI. So wurde in einer retrospektiven Studie von Walsh et al. [35] gezeigt, dass Patienten mit einer Hb-Konzentration $< 8,0$ g/dl eine signifikant erhöhte AKI-Inzidenz aufweisen. Unabhängig vom Vorliegen einer Anämie wurde jedoch auch gefunden, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AKI assoziiert ist [35]. Da die aktuelle Datenlage kontrovers ist, sollte der präoperative Hämoglobinstatus (z.B. durch die Gabe von Eisen) optimiert und perioperative Blutverluste so gering wie möglich gehalten werden.

Vermeidung von Hyperglykämien

In der wegweisenden Studie von Van den Berghe et al. [36] wurde eine signifikante Reduktion der AKI-Inzidenz bei Patienten mit strikter Blutzuckerkontrolle und intensivierter Insulintherapie gefunden, so dass der Aspekt „Vermeidung von Hyperglykämien“ als Klasse 2 C-Empfehlung in die KDIGO-Leitlinien aufgenommen wurde [7]. Mittlerweile wird aber eine moderatere Einstellung des Blutzuckers bevorzugt, so dass hier keine eindeutige Empfehlung möglich ist.

Medikamentöse Ansätze

In den letzten Jahren wurden etliche Medikamente zur Prävention einer AKI untersucht, das ideale Medikament aber bislang nicht gefunden –

es müsste den renalen Blutfluss und die GFR erhöhen, ohne ein Missverhältnis zwischen systemischem Blutdruck und erhöhtem renalem Sauerstoffverbrauch zu verursachen.

- Der Effekt einer perioperativen Gabe von **Acetylsalicylsäure (ASS)** und **Clonidin** auf die AKI-Entstehung wurde bei ca. 7.000 Patienten untersucht [37]. Beide Substanzen blieben ohne positiven Effekt, was sich durch ihre spezifischen Nebenwirkungen zu erklären ist. ASS steigert die Inzidenz perioperativer Blutungen, und Clonidin kann zu deutlichen Hypotonien führen – beide Faktoren begünstigen wiederum die Entstehung einer AKI.
- Der selektive α_2 -Agonist **Dexmedetomidin** konnte die Beatmungsdauer und die Inzidenz des postoperativen Delirs [38] sowie die AKI-Inzidenz nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit normaler oder gering eingeschränkter präoperativer Nierenfunktion [39] reduzieren. Eine generelle Empfehlung kann derzeit jedoch nicht gegeben werden, da die Untersuchungen nur an kleinen Patientenkollektiven erfolgt sind.
- Der selektive Dopamin-1-Rezeptor-Agonist **Fenoldopam** dilatiert zwar die prä- und postglomerulären Gefäße und steigert damit den renalen Blutfluss, nicht aber die GFR. Bei kardiochirurgischen Patienten mit früh diagnostizierter AKI konnte daher durch kontinuierliche Gabe von Fenoldopam kein positiver Effekt auf das Behandlungsergebnis und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens gezeigt werden [40].
- Der Calcium-Sensitizer **Levosimendan** erhöht die myokardiale Kontraktilität und induziert eine systemische Vasodilatation. In einer Metaanalyse von über 529 Patienten [41] fanden sich Hinweise auf eine Reduktion der postoperativen AKI-Inzidenz, was jedoch in größeren randomisiert-kontrollierten Studien bestätigt werden müsste.
- Die perioperative Verwendung von **Statinen** (3-HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) könnte ggf. durch pleio-

trope Effekte (verbesserte Endothelfunktion, Entzündungs-Inhibierung) die AKI-Inzidenz reduzieren, was jedoch in drei randomisiert-kontrollierten Studien an kardiochirurgischen Patienten [42,43,44] nicht belegt werden konnte. Die präventive Gabe von Statinen zur Verhinderung einer AKI wird daher nicht empfohlen.

Insgesamt gibt es derzeit keine Evidenz für den routinemäßigen Einsatz von Medikamenten zur Prävention der AKI nach chirurgischen Eingriffen.

Entfernte ischämische Präkonditionierung

Bei der entfernten ischämischen Präkonditionierung (Remote Ischemic Preconditioning; RIPC) wird der Patient vor dem operativen Eingriff kurzen Episoden einer Ischämie und Reperfusion an einem entfernten Gewebe ausgesetzt.

Typischerweise wird eine Blutdruckmanschette an der oberen Extremität auf übersystolische Werte aufgepumpt und der Druck nach einigen Minuten wieder abgelassen. Der so induzierte Ischämie-Reperfusions-Effekt wirkt nephroprotektiv [45,46]. Der zugrundeliegende Mechanismus ist komplex und weitgehend ungeklärt – so wird postuliert, dass durch die Ischämie freigesetzte Mediatoren intrazelluläre Signaltransduktionswege triggern, die wiederum protektive Mechanismen aktivieren und das Zielorgan vor weiteren Schäden schützen [47].

In einer im Jahr 2014 durchgeführten Metaanalyse von 11 randomisiert-kontrollierten Studien [48] konnte ein positiver Effekt der entfernten ischämischen Präkonditionierung auf die Nierenfunktion gezeigt werden. Weiter fand sich in einer multizentrisch-randomisierten Studie bei 240 kardiochirurgischen Patienten mit hohem AKI-Risiko eine signifikante Reduktion der postoperativen AKI-Rate von 15% [46].

In zwei randomisiert-kontrollierten Studien zum Effekt der entfernten ischämischen Präkonditionierung bei kardiochirurgischen Patienten auf diverse Organe [49,50] fand sich dagegen kein signifikanter Vorteil hinsichtlich der AKI-Entstehung – die Studien sind jedoch wegen der heterogenen Patientenpopulationen (Hochrisikopatienten für die postoperative AKI-Entwicklung vs. Nicht-Hochrisikopatienten), unterschiedlicher Zielkriterien (AKI vs. kombinierte Zielkriterien) und der Verwendung von Propofol (Propofol-Verzicht vs. Propofol-Gabe) differenziert zu betrachten. Propofol scheint die Wirkung der entfernten ischämischen Präkonditionierung negativ zu beeinflussen bzw. ganz aufzuheben [51].

Die einfache und nebenwirkungsarme Präventionsmaßnahme ist insbesondere bei Patienten mit hohem AKI-Risiko zu erwägen – der positive Effekt in diesem Kollektiv wurde in einer Metaanalyse von 30 randomisiert-kontrollierten Studien bestätigt [52].

Therapie

Die Nierenersatztherapie – als supportiver Ansatz – ist die bislang einzige Therapieoption bei schwerer AKI.

Die Problematik wird im nächsten Heft der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ detailliert dargestellt und hier nur in den Grundzügen erörtert.

Das optimale Vorgehen bei dieser erheblichen Therapieeskalation ist weitgehend ungeklärt – so ist offen, zu welchem Zeitpunkt das Nierenersatzverfahren bei kritisch-kranken Patienten mit akuter Nierenschädigung initiiert werden soll [53].

- Zu den absoluten Indikationen zählen therapieresistente Hyperkaliämien und metabolische Azidosen sowie urämische Komplikationen (Perikarditis, Blutung) – hier empfehlen die KDIGO-Leitlinien die unverzügliche Initiierung der Nierenersatztherapie.

- Bei relativen Indikationen – wie Volumenüberladung oder hohe Retentionsparameter ohne klinische Symptomatik – ist der optimale Zeitpunkt für den Beginn des Nierenersatzverfahrens nicht bekannt.

Sowohl eine Flüssigkeitsüberladung als auch die Akkumulation von Stoffwechselendprodukten verschlechtern jedoch das Behandlungsergebnis von Patienten mit AKI [54,55] – und sind damit potenzielle Trigger für eine Nierenersatztherapie. In zwei größeren randomisiert-kontrollierten Studien wurde ein früher vs. später Einsatz des Nierenersatzverfahrens bei kritisch-kranken Patienten mit AKI untersucht. In der ersten Studie [56] erhielten die Patienten der frühen Gruppe (KDIGO-Stadium 2) und der späten Gruppe (KDIGO-Stadium 3) ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde zunächst der pNGAL-Wert bestimmt, um den Einschluss von Patienten mit wahrscheinlicher Spontanerholung der Nierenfunktion zu vermeiden ($p\text{NGAL} < 150 \text{ ng/ml}$). Durch frühen Einsatz des Nierenersatzverfahrens konnte die 90-Tage-Mortalität um 14,8% gesenkt werden (39,9% in der frühen vs. 54,7% in der späten Gruppe; $p=0,03$). In der zweiten Studie [57] erhielten die Patienten der frühen Gruppe innerhalb 6 h nach Dokumentation des KDIGO-Stadiums 3 ein Nierenersatzverfahren (die Art war nicht definiert), während für die Patienten der späten Gruppe zusätzlich eine klinische Indikation vorliegen musste. Es fand sich kein Überlebensvorteil der frühen Gruppe (Mortalität 48,5% in der frühen vs. 49,7% in der späten Gruppe; $p=0,79$). Wegen des unterschiedlichen Designs – vor allem der Definition von „früh“ bzw. „spät“ mit viel späterem Beginn der Nierenersatztherapie bei Gaudry et al. [57] – sind die Studien nur bedingt vergleichbar. Weitere Untersuchungen werden hoffentlich zusätzliche Erkenntnisse bringen.

Auch die optimale Art des **Nierenersatzverfahrens** (kontinuierliche, verlängert-intermittierende und intermittierende Verfahren) ist offen. Wegen der stabileren Hämodynamik und besseren Flüssig-

keitshomöostase werden bei Kreislaufinstabilität oder Schädelhirntrauma kontinuierliche Verfahren bevorzugt, die darüber hinaus auch Vorteile bezüglich der Vermeidung einer chronischen Dialysepflicht zu bieten scheinen [58,59]. Die Dosis der **kontinuierlichen Nierenersatztherapie** steht ebenfalls in der Diskussion. Ronco et al. [60] konnten durch Erhöhung der auf das Körpergewicht (KG) bezogenen Ablaufrate von 20 ml/kg KG/h auf 35 ml/kg KG/h die Mortalität signifikant reduzieren, während eine weitere Erhöhung auf 45 ml/kg KG/h keinen weiteren positiven Effekt zeigte. Die Ergebnisse konnten in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden [61,62]. Die aktuellen KDIGO-Leitlinien empfehlen eine Ablaufrate von mindestens 20-25 ml/kg KG/h [7].

Auch der optimale Zeitpunkt für die **Beendigung der Nierenersatztherapie** im Rahmen einer AKI ist unklar, da es dazu kaum Untersuchungen gibt. Lediglich eine Post-hoc-Analyse von Uchino et al. [63] zeigte, dass bei einer Urinproduktion von 400 ml/24 h ohne Diuretika-Stimulation bzw. 2.300 ml/24 h mit Diuretika-Stimulation die Beendigung der Nierenersatztherapie mit 80% Wahrscheinlichkeit erfolgreich war.

Zusammenfassende Wertung

Die AKI (Tab. 3) ist eine häufige, schwere und oft unterschätzte perioperative Komplikation. Da bereits geringe renale Funktionseinschränkungen das Behandlungsergebnis verschlechtern, kommt der Identifizierung von Risikopatienten und der Prävention hohe Bedeutung zu. Die in den letzten Jahren untersuchten neuen renalen Biomarker sind klinisch noch nicht etabliert. Die entfernte ischämische Präkonditionierung ist insbesondere bei Patienten mit hohem AKI-Risiko zu empfehlen, während gesicherte pharmakologische Optionen zur Behandlung einer AKI derzeit fehlen. Bei schwerer AKI sind Nierenersatzverfahren die einzige therapeutische Option.

Tabelle 3

Kernaussagen zur AKI (Acute Kidney Injury).

- Bereits geringe renale Funktionseinschränkungen mit einem Anstieg des Plasma-Kreatinins um 0,3 mg/dl verschlechtern das Behandlungsergebnis
- Die Identifizierung von Risikopatienten ist der erste Schritt zur Prävention
- Zur Prävention der AKI empfehlen die KDIGO-Leitlinien die Optimierung von Perfusionsdruck und Volumenstatus, engmaschige Kontrollen von Plasma-Kreatinin und Urinausscheidung sowie die Vermeidung nephrotoxischer Medikamente und Hyperglykämien
- Es gibt derzeit keine pharmakologische Option für die Verhinderung bzw. Therapie der AKI
- Die entfernte ischämische Präkonditionierung kann Inzidenz und Schweregrad der AKI signifikant reduzieren
- Bei schwerer akuter Nierenschädigung sind Nierenersatzverfahren die einzige therapeutische Option.

Literatur

1. Kellum J, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, Herzog CA, et al: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138
2. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, et al: The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med* 2011;171:226-233
3. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al: Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444-2453
4. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A: Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Annals Surg* 2009;249:851-858
5. Lafrance JP, Miller DR: Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:345-352
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-212
7. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138
8. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al: Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-818
9. Carmichael P, Carmichael AR: Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg* 2003;73:144-153
10. Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA: Complications and costs after high-risk surgery: Where should we focus quality improvement initiatives? *J Am Coll Surg* 2003;196:671-678
11. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne JA, et al: Predictive models for kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit Care* 2014;18:606
12. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP: A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:162-168
13. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE: Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: Focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009;76:1089-1097
14. Ponce D, Dias DB, Nascimento GR, Silveira LV, Balbi AL: Long-term outcome of severe acute kidney injury survivors followed by nephrologists in a developing country. *Nephrology* 2016;21:327-334
15. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al: Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One* 2014;9:e93460
16. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al: Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R25
17. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238
18. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-2543

19. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: The effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:211-219
20. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:337-344
21. de Geus HR, Ronco C, Haase M, Jacob L, Lewington A, Vincent JL: The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1476-1481
22. Wetz AJ, Richardt EM, Wand S, Kunze N, Schotola H, Quintel M, et al: Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: An adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? *Crit Care* 2015;19:3
23. Goldstein SL, Chawla LS: Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:943-949
24. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerdá J, Fissell WH, Heung M, et al: Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis* 2016;68:19-28
25. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: Toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119:507-515
26. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, et al: A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74
27. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al: Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-427
28. Goldstein SL, Currier H, Graf C, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R: Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001;107:1309-1312
29. Godin M, Bouchard J, Mehta RL: Fluid balance in patients with acute kidney injury: Emerging concepts. *Nephron Clin Pract* 2013;123:238-245
30. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeysundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS: Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: A propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013;117:412-421
31. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M: Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566-1572
32. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al: Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1701-1710
33. Lobo DN, Awad S: Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury?: Con. *Kidney Int* 2014;86:1096-1105
34. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M: Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: A meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010;14:R191
35. Walsh M, Garg AX, Devereaux PJ, Argalios M, Honar H, Sessler DI: The association between perioperative hemoglobin and acute kidney injury in patients having noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2013;117:924-931
36. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruynincx F, Schetz M, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367
37. Garg AX, Kurz A, Sessler DI, Cuerden M, Robinson A, Mrkobrada M, et al: Perioperative aspirin and clonidine and risk of acute kidney injury: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2254-2264
38. Park JB, Bang SH, Chee HK, Kim JS, Lee SA, Shin JK: Efficacy and safety of dexmedetomidine for postoperative delirium in adult cardiac surgery on cardiopulmonary bypass. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;47:249-254
39. Ji F, Li Z, Young JN, Yeranossian A, Liu H: Post-bypass dexmedetomidine use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *PLoS One* 2013;8:e77446
40. Bove T, Zangillo A, Guaraccino F, Alvaro G, Persi B, Maglioni E, et al: Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2244-2253
41. Niu ZZ, Wu SM, Sun WY, Hou WM, Chi YF: Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: A meta-analysis. *J Cardiovas Pharmacol* 2014;63:107-112
42. Billings FT, Hendricks PA, Schildcrout JS, Shi Y, Petracek MR, Byrne JG, et al: High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:877-888
43. Park JH, Shim JK, Song JW, Soh S, Kwak YL: Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: A randomized, placebo-controlled trial. *Int Care Med* 2016;42:1398-1407
44. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al: Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744-1753
45. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al: Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: A randomised trial. *Lancet* 2010;375:727-734
46. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al: Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:2133-2141
47. Zarbock A, Kellum JA: Remote ischemic preconditioning and protection of the kidney – a novel therapeutic option. *Crit Care Med* 2016;44:607-616
48. Pei H, Wu Y, Wei Y, Yang Y, Teng S, Zhang H: Remote ischemic preconditioning reduces perioperative cardiac and renal events in patients undergoing elective coronary intervention: A meta-analysis of 11 randomized trials. *PLoS One* 2014;9:e115500
49. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al: Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1408-1417
50. Meybohm P, Hasenclever D, Zacharowski K: Remote ischemic preconditioning and cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:491
51. Kottnerberg E, Thielmann M, Bergmann L, Heine T, Jakob H, Heusch G, et al: Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but

- not propofol – a clinical trial. *Acta Anaesth Scand* 2012;56:30-38
52. Hu J, Liu S, Jia P, Xu X, Song N, Zhang T, et al: Protection of remote ischemic preconditioning against acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;20:111
53. Wald R, Bagshaw SM: The timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: Is earlier truly better? *Crit Care Med* 2014;42:1933-1934
54. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al: Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: Data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012;16:R197
55. Jun M, Bellomo R, Cass A, Gallagher M, Lo S, Lee J, et al: Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study. *Crit Care Med* 2014;42: 1756-1765
56. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, et al: Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2190-2199
57. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefèvre L, Pons B, Boulet E, et al: Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2016;375:122-133
58. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Friedrich JO, et al: The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: A retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:868-877
59. Sun Z, Ye H, Shen X, Chao H, Wu X, Yang J: Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: A retrospective cohort study. *Crit Care* 2014;18:R70
60. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30
61. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network; Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20
62. RENAL Replacement Therapy Study Investigators; Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-1638
63. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al: Discontinuation of continuous renal replacement therapy: A post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2009;37:2576-2582.

Korrespondenz- adresse

Prof. Dr. med.
Alexander Zarbock



Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A1
48149 Münster, Deutschland
Tel.: 0251 83-47250 / 47252
Fax: 0251 83-48667
E-Mail: zarbock@uni-muenster.de