Med Klin Intensivmed Notfmed 2018 · 113:358–369
<https://doi.org/10.1007/s00063-018-0413-2>
 Eingegangen: 26. Februar 2018
 Angenommen: 26. Februar 2018
 Online publiziert: 28. März 2018
 © Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

Redaktion

M. Joannidis, Innsbruck
 S. John, Nürnberg

CrossMark

M. Joannidis¹ · S. J. Klein¹ · S. John² · M. Schmitz³ · D. Czock⁴ · W. Druml⁵ · A. Jörres⁶ ·
 D. Kindgen-Milles⁷ · J. T. Kielstein⁸ · M. Oppert⁹ · V. Schwenger¹⁰ · C. Willam¹¹ ·
 A. Zarbock¹²

¹ Gemeinsame Einrichtung Internistische Intensiv- und Notfallmedizin, Department für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ² Abteilung Internistische Intensivmedizin, Medizinische Klinik 8, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Klinikum Nürnberg-Süd, Universität Erlangen-Nürnberg, Nürnberg, Deutschland; ³ Klinik für Nephrologie, Städtisches Klinikum Solingen, Solingen, Deutschland; ⁴ Medizinische Klinik, Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁵ Department für Innere Medizin III, Allgemeines Krankenhaus Wien, Wien, Österreich; ⁶ Medizinische Klinik I für Nephrologie, Transplantationsmedizin und internistische Intensivmedizin, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Köln-Merheim, Deutschland; ⁷ Klinik für Anästhesiologie, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁸ Medizinische Klinik V, Nephrologie | Rheumatologie | Blutreinigungsverfahren, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Deutschland; ⁹ Klinik für Notfall- und internistische Intensivmedizin, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Deutschland; ¹⁰ Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Autoimmunerkrankungen, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland; ¹¹ Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Klinik 4, Erlangen, Deutschland; ¹² Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Münster, Deutschland

Prävention der akuten Nierenschädigung beim kritisch kranken Patienten

Empfehlungen der Sektionen Niere der DGIIN, ÖGIAIN und DIVI

Hintergrund

Die akute Nierenschädigung („acute kidney injury“, AKI) ist ein komplexes Krankheitsbild, das durchschnittlich 50 % der Patienten auf Intensivstationen weltweit betrifft und mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht [32, 36]. Das Spektrum der AKI reicht von einer Schädigung der Niere ohne Funktionsverlust bis zum Versagen des Organs mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

Über die letzten Jahre wurden Diagnosekriterien für die AKI entwickelt. Die aktuellsten stellen die KDIGO-Leitlinien (KDIGO: „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“) aus dem Jahr 2012 dar, in denen auch die Klassifikation der AKI geregelt wird. Definiert wird die AKI durch Erfüllung *eines* der folgenden Kriterien [36]:

- Erhöhung des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) innerhalb von 48 h *oder*
- Erhöhung des Serumkreatinins um $\geq 1,5$ -fach des Baselinewerts, der entweder bekannt ist oder innerhalb der letzten 7 Tage geschätzt wird, *oder*
- Harnvolumen $< 0,5$ ml/kgKG und Stunde für > 6 h.

Liegt eine AKI vor, wird diese in 3 Stadien eingeteilt (■ **Tab. 1**). Eine schrittweise erhöhte Mortalität mit zunehmendem Schweregrad der AKI wurde in einer Vielzahl von Studien beobachtet und zuletzt in der internationalen prospektiven AKI-EPI-Studie bestätigt [32]. Bei AKI Stadium 1 nach KDIGO zeigte sich eine Odds-Ratio (OR) von 2,19 (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: 1,44–3,35), bei Stadium 2 eine OR von 3,88 (2,42–6,21) und bei Stadium 3 eine OR von 7,18 (5,13–10,04). Von allen Intensivpatienten mit AKI benötigten in dieser Studie

13,5 % (12,0–15,1) eine Nierenersatztherapie (NET; [32]).

Im Hinblick auf die Tatsache, dass die AKI ein Kontinuum mit unterschiedlichem Schädigungsausmaß in der Niere darstellt, ist es nur konsistent, auch im deutschsprachigen Raum vom Begriff des „akuten Nierenversagens“ Abstand zu nehmen und stattdessen den Begriff der „akuten Nierenschädigung“ bzw. synonym dafür den in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur üblichen Begriff „acute kidney injury“ (AKI) zu verwenden. Neben der mittels Kreatinin („Nierenfunktionsmarker“) diagnostizierten AKI erscheint auch das Konzept der „subklinischen AKI“ relevant, das über renale Biomarker („Nierenschädigungsmarker“) diagnostiziert werden kann, bevor es sich klinisch über einen Kreatininanstieg äußert [27]. Auch ohne diagnostischen Anstieg des Kreatinins konnte mittels Biomarker, die einen Zellschaden oder -stress anzeigen, ein

Tab. 1 Stadien der akuten Nierenschädigung [36, 39]

Stadium	Bewertung	
Akute Nierenschädigung (AKI)	Serumkreatininkonzentration	Harnausscheidung
1	1,5- bis 1,9-mal Baseline in 7 Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) in 48 h	$<0,5$ ml/kgKG und Stunde für 6–12 h
2	2,0- bis 2,9-mal Baseline	$<0,5$ ml/kgKG und Stunde für ≥ 12 h
3	$\geq 3,0$ -mal Baseline oder Serumkreatininanstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) oder Beginn einer Nierenersatztherapie	$<0,3$ ml/kgKG und Stunde für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

kgKG Kilogramm Körpergewicht

erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko festgestellt werden [26, 40].

Ätiologie

Als häufigste Ursachen einer AKI bei Intensivpatienten sind die Sepsis (40,7 %) und die Hypovolämie (34,1 %) zu nennen, gefolgt von medikamenteninduzierter Schädigung (Nephrotoxine; 14,4 %) und akuter Herzinsuffizienz/kardiogenem Schock (13,2 %). Das hepatorenale Syndrom (3,2 %) und eine Obstruktion der ableitenden Harnwege (1,4 %) kommen deutlich seltener vor [32].

Identifizierung von Risikopatienten

Patientenbezogene Risikofaktoren für eine AKI stellen einerseits bekannte nichtrenale Komorbiditäten, wie vorbestehende Hypertonie, Diabetes mellitus, fortgeschrittenes Alter, Herzinsuffizienz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), und andererseits eine chronische Niereninsuffizienz sowie vorangegangene AKI-Episode(n) dar. Im Rahmen der Akuterkrankung konnte ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung (Simplified Acute Physiology Score [SAPS] 3) oder einem kardiovaskulären Aufnahmegrund und dem Auftreten einer AKI während des Intensivaufenthalts gezeigt werden [32].

Für herzchirurgische Patienten existieren mehrere Risikoscores, u. a. der von Thakar et al. (Cleveland Clinic Foundati-

on) publizierte, die eine Schätzung erlauben, wie hoch das Risiko ist, eine dialysepflichtige AKI zu entwickeln (■ **Tab. 2**; [77]).

Auch außerhalb von Intensivstationen finden sich Hypovolämie (hier vor allem zu 27,3 % durch Diarrhöe bedingt) sowie Infektionen und Sepsis unter den Hauptursachen einer AKI. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass in einem nicht unerheblichen Ausmaß zugrunde liegende nephrologische Erkrankungen zu finden sind. In 11,7 % der Fälle lag bei diesem Patientenkollektiv eine interstitielle Nephritis als Ursache der AKI vor [75].

Dieser Überblick über die häufigsten AKI-Ursachen zeigt, dass AKI nicht gleich AKI ist und deshalb in der Diagnostik umfangreich und überlegt vorgegangen werden muss. Als grundlegendes diagnostisches Vorgehen empfiehlt es sich, zumindest einen Urinstreifentest, ein Harnsediment und eine Nierenultrasonographie durchzuführen [57].

Zunehmend werden auch Biomarker etabliert, um Risikopatienten zu identifizieren und entsprechende Präventionsstrategien zu etablieren. Dies wurde bislang in 2 Studien an Intensivpatienten, die mittels der in den USA zur AKI-Prädiktion zugelassenen Zellzyklusarrestbiomarkern TIMP-2 und IGFBP-7 (Cut-off-Wert des Produkts aus beiden Proteinen im Urin $>0,3$) identifiziert wurden, evaluiert [22, 48].

Empfehlungen zur Prävention

Zieht man die bereits erwähnte erhöhte Morbidität und vor allem Mortalität schon bei einer AKI im KDIGO-Stadium 1 in Betracht, erschließt sich die Notwendigkeit, das Auftreten einer AKI nach Möglichkeit durch präventive Maßnahmen zu verhindern.

Durch die KDIGO-Leitlinien aus dem Jahr 2012 wurde ein detailliertes Maßnahmenbündel zur Prävention einer AKI vorgeschlagen [36]. Im Jahr 2016 hat die Französische Gesellschaft für Anästhesie und Reanimation Leitlinien zur AKI in der perioperativen Periode und in der Intensivstation veröffentlicht [33]. Im Jahr 2017 wurden zusätzlich die aktualisierten Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin zur AKI-Prävention publiziert [34].

Die Empfehlung lassen sich auf 3 wesentliche Kategorien zusammenfassen:

1. Optimierung der renalen Perfusion;
2. Vermeidung von zusätzlichen Nephrotoxinen, Hyperglykämie und Volumenüberladung;
3. generelle Maßnahmen zur Optimierung der Organfunktion von Intensivpatienten (■ **Abb. 1**).

Diese Punkte werden im Einzelnen besprochen. Darüber hinaus werden Maßnahmen in speziellen Situationen aufgeführt.

Optimierung der renalen Perfusion

Optimierung des Volumenstatus – Therapie der Hypovolämie

Unbestritten ist die Notwendigkeit einer raschen Volumengabe bei einem hypovolämischen Patienten insbesondere im septischen Schock. Durch eine gezielte rechtzeitige Volumengabe kann das zirkulierende Volumen normalisiert und die renale Perfusion verbessert werden. Eine übermäßige und unreflektierte Volumengabe birgt jedoch diverse Risiken und kann selbst eine AKI verursachen [58, 65].

Volumenersatz kann mittels kristalloider oder nichtsynthetischer kolloidaler Lösungen sowie einer Kombination bei-

Med Klin Intensivmed Notfmed 2018 · 113:358–369 <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0413-2>
© Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

M. Joannidis · S. J. Klein · S. John · M. Schmitz · D. Czock · W. Druml · A. Jörres · D. Kindgen-Milles · J. T. Kielstein · M. Oppert · V. Schwenger · C. Willam · A. Zarbock

Prävention der akuten Nierenschädigung beim kritisch kranken Patienten. Empfehlungen der Sektionen Niere der DGIIN, ÖGIAIN und DIVI

Zusammenfassung

Hintergrund. Die akute Nierenschädigung („acute kidney injury“, AKI) geht mit einer signifikant erhöhten Mortalität und Morbidität einher.

Ziel der Arbeit. Um dem Auftreten einer AKI präventiv entgegen zu wirken, werden aktuelle Empfehlungen der Sektionen Niere der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) dargestellt.

Material und Methoden. Die Empfehlungen dieser Arbeit basieren auf den aktuellen Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Leitlinien, der publizierten

Statements der Working Group on Prevention der AKI-Sektion der European Society of Intensive Care Medicine und der Expertenmeinung und klinischen Erfahrung der Autoren. Die Arbeit ist auf den Krankenhauspatienten fokussiert und adressiert nicht die ambulant erworbene AKI.

Ergebnisse. Eine medikamentöse Prävention der AKI ist in Ermangelung klinisch wirksamer Präparate derzeit nicht möglich. Daher sind die Optimierung der renalen Perfusion durch eine Optimierung des arteriellen Mitteldrucks (>65 mm Hg, bei vorbestehender Hypertonie auch höhere Zielwerte) bevorzugt durch Norepinephrin und das Anstreben einer Euvolämie die wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen. Diuretika sollten nur bei erhaltener Diurese zur Korrektur einer Hypervolämie

eingesetzt werden, da Hyperhydratation eine Nierenschädigung oder Verschlechterung der Nierenfunktion hervorrufen kann. Von dem Einsatz von Diuretika zur Prävention der AKI ist mangels Wirksamkeit abzuraten. Ist eine Kontrastmittelgabe zur radiologischen Diagnostik oder Therapie dringend erforderlich, soll auch bei AKI-(Risiko-)Patienten nicht darauf verzichtet werden. Die Kontrastmittelgabe sollte sich hierbei auf die geringstmögliche Menge beschränken

Schlüsselwörter

Niereninsuffizienz · Prävention · Standards · Medikamentöse Therapie · Flüssigkeitstherapie

Prevention of acute kidney injury in critically ill patients. Recommendations from the renal section of the DGIIN, ÖGIAIN and DIVI

Abstract

Background. Acute kidney injury (AKI) has both high mortality and morbidity.

Objectives. To prevent the occurrence of AKI, current recommendations from the renal section of the DGIIN (Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin), ÖGIAIN (Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin) and DIVI (Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin) are stated.

Materials and methods. The recommendations stated in this paper are based on the current Kidney Disease Improving

Global Outcomes (KDIGO) guidelines, the published statements of the “Working Group on Prevention, AKI section of the European Society of Intensive Care Medicine” and the expert knowledge and clinical experience of the authors.

Results. Currently there are no approved clinically effective drugs for the prevention of AKI. Therefore the mainstay of prevention is the optimization of renal perfusion by improving the mean arterial pressure (>65 mm Hg, higher target may be considered in hypertensive patients). This can be done by vasopressors, preferably norepinephrine and achieving or

maintaining euvolemia. Hyperhydration that can lead to AKI itself should be avoided. In patients with maintained diuresis this can be done by diuretics that are per se no preventive drug for AKI. Radiocontrast enhanced imaging should not be withheld from patients at risk for AKI; if indicated, however, the contrast media should be limited to the smallest possible volume.

Keywords

Renal insufficiency · Prevention · Standards · Drug therapy · Fluid therapy

der geleistet werden. Den Grundpfeiler des Volumenersatzes bilden kristalloide Lösungen. Kolloidale Lösungen führen in der Theorie zu einer größeren Plasmaexpansion verglichen mit kristalloiden Lösungen, dies ist jedoch von der Integrität der vaskulären endothelialen Barriere abhängig, die besonders bei septischen Patienten beeinträchtigt sein kann [12].

Merke. Bei hypovolämischen Patienten sollte unverzüglich ein Volumenersatz,

bevorzugt mittels kristalloider Lösungen, erfolgen. Bei Blutungen kommen primär Blutprodukte zum Einsatz.

Primär sollten zum Volumenersatz kristalloide Lösungen eingesetzt werden. Hierbei sind die spezifischen Nebenwirkungen der zu Verfügung stehenden kristalloiden Lösungen zu berücksichtigen. Bei der Verabreichung einer isotonen Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) besteht das Risiko einer hyperchlorämischen Acidose sowie einer renalen Vasokonstriktion

mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bei Verabreichung größerer Mengen von NaCl (>2000–2500 ml) steigt das Risiko für die Induktion einer AKI [72]. „Balanzierte“ Lösungen zeigen diesbezüglich ein deutlich geringeres Risikoprofil und sollten daher bei größeren Infusionsmengen bevorzugt werden [34]. Dies wird unterstützt durch eine rezente Studie, in welcher durch die Verabreichung von balancierten Kristalloiden im Vergleich zu

Tab. 2 Thakar-Risikoscore für die Entwicklung einer postoperativen akuten Nierenschädigung bei herzchirurgischen Patienten. (Adaptiert nach [77])

Risikofaktor	Punkte
Weibliches Geschlecht	1
Herzinsuffizienz	1
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35 %	1
Präoperative intraaortale Ballonpumpe (IABP)	2
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	1
Frühere kardiale Operationen	1
Notfalloperation	2
Nur Herzklappenoperation	1
Koronarer Bypass und Herzklappe	2
Andere kardiale Operationen	2
Präoperatives Kreatinin 1,2 bis <2,1 mg/dl	2
Präoperatives Kreatinin $\geq 2,1$	5

Minimaler Score 0 Punkte; Maximaler Score 17 Punkte

isotonen Kochsalzlösungen bei kritisch kranken Patienten eine geringere Rate des kombinierten Endpunkts der „Major adverse kidney events“ am Tag 30 (MAKE-30) zu verzeichnen war (14,3 %/1139 Patienten versus 15,4 %/1211 Patienten). Die einzelnen Komponenten des MAKE-30 unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Interessanterweise zeigte sich jedoch in der Subgruppe von septischen Patienten auch eine geringere 30-Tage-Krankenhausmortalität von 25,2 % (balancierte Kristalloide) versus 29,4 % (Kochsalzlösungen) mit einer adjustierten Odds Ratio von 0,80 (95 % KI: 0,67–0,97; $p = 0,02$; [73]). Gelingt es mittels kristalloider Lösungen nicht, einen adäquaten Volumenstatus zu erzielen, können zusätzlich kolloidale Lösungen eingesetzt werden. Bei Blutungen kann auch angedacht werden, Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate etc.) zu substituieren. Wenn eine kolloidale Lösung verwendet werden soll, ist am ehesten Humanalbumin heranzuziehen. Für dieses natürlich vorkommende Kolloid sind keine negativen Effekte auf die Nierenfunktion bekannt, während vor allem stärkehaltige Lösungen bei kritisch

Kranken die Rate an AKI erhöhen. Zu beachten ist, dass das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) Anfang Januar 2018 die Empfehlung veröffentlicht hat, Infusionslösungen, die Hydroxyethylstärke (HES) enthalten, aufgrund des Risikos von Nierenschädigungen und erhöhter Mortalität vom Markt zu nehmen [19]. Im Vergleich zu anderen Kolloiden ist Humanalbumin sicher in der Anwendung, während Dextrane und Gelatine u. a. ein Risiko der Anaphylaxie beinhalten. [34, 61]. Darüber hinaus wurde bei allen artifiziellen Kolloiden das Vorkommen einer osmotischen Nephrose beschrieben [18]. Der vielerorts durchgeführte Wechsel zur vermehrten Anwendung von Gelatinepräparaten zur Vermeidung von HES kann in Anbetracht der spärlichen Datenlage derzeit nicht als sicher angesehen werden [1, 54].

Merke. Bei Infusion großer Flüssigkeitsmengen sollten primär balancierte kristalloide Lösungen eingesetzt werden. Ist die zusätzliche Gabe eines Kolloids nötig, sollte Humanalbumin verabreicht werden.

Bevorzugt erfolgt eine Volumentherapie in Form von Flüssigkeitsboli normiert auf das Körpergewicht (ml/kgKG), deren Effektivität anhand von vordefinierten Zielparametern überprüft werden muss. Dynamischen Parametern, wie der Verbesserung des Schlagvolumenindex (SVI) oder des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV), ist dabei gegenüber statischen Vorlastparametern, wie zentralvenöser Druck (ZVD) oder pulmonalkapillare Wedge-Druck (PCWP), der Vorzug zu geben. Die Verbesserung der systemischen Laktatclearance kann einen sinnvollen Zielparameter darstellen. Ebenfalls kann das „passive leg raising“ ein einfacher, valider Test sein, den Volumenbedarf klinisch besser einzuschätzen. Hierfür sollte idealerweise das Herzminutenvolumen gemessen werden. Ein zielgerichtetes Volumenmanagement dient auch der Vermeidung eines Volumenüberladungssyndroms, das per se für kritisch kranke Patienten einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI darstellt und insgesamt mit

einer schlechten Prognose einhergeht [61]. Im perioperativen Setting konnte eine Studie kürzlich zeigen, dass ein Grenzwert für das Harnzeitvolumen von 0,5 ml/kgKG und Stunde möglicherweise zu liberal gesetzt ist, da sich hier kein klinisch relevanter Zusammenhang zwischen perioperativer Harnmenge und der postoperativen AKI-Entwicklung zeigte. Interessanterweise konnte dieser Zusammenhang jedoch bei einem „cut-off“ $< 0,3$ ml/kgKG und Stunde gezeigt werden. Während es sicherlich verfrüht ist, hieraus eindeutige Schlüsse zu ziehen, soll dies darauf hinweisen, dass eine zu liberale Flüssigkeitsgabe bei einer Harnmenge $< 0,5$ ml/kgKG und Stunde mit dem Ziel, eine Oligurie zu behandeln, möglicherweise negative Effekte durch Volumenüberladung (höhere AKI-Inzidenz, postoperative Komplikationen und verlängerte Krankenhausaufenthalte) mit sich zieht [41, 53].

Merke. Eine Volumentherapie hat zielgerichtet und normiert auf das (Ausgangs-) Körpergewicht (pro kgKG) zu erfolgen. Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring ist frühzeitig in Erwägung zu ziehen.

Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks

Bei der Festlegung eines Blutdruckziels für kritisch kranke Patienten wird in den meisten Richtlinien ein mittlerer arterieller Blutdruck („mean arterial pressure“, MAP) von ≥ 65 mm Hg empfohlen. Allerdings muss die individuelle Situation berücksichtigt werden und u. a. zwischen Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie und solchen ohne unterschieden werden.

Bei Patienten im septischen Schock sollte mittels Vasopressoren ein MAP von 65–70 mm Hg angestrebt werden. Ein höherer MAP von 80–85 mm Hg sollte bei vorbestehender Hypertonie angestrebt werden [2]. Ebenso sollte bei bekannter Hypertonie und akuter zerebraler Blutung der Blutdruck auf einen höheren systolischen Zielwert von 140–179 mm Hg anstatt 110–139 mm Hg gesenkt werden [66]. Erst kürzlich konnte die INPRESS-Studie („intraoperative

Abb. 1 ▲ Maßnahmen bei entsprechenden Stadien der akuten Nierenschädigung (AKI) nach Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). (Adaptiert nach [36])

norepinephrine to control arterial pressure“) für chirurgische Risikopatienten zeigen, dass eine individualisierte Blutdrucktherapie die Rate an AKI signifikant reduziert. Fällt der intraoperativ systolische Blutdruck nicht mehr als 10 % vom Ausgangswert ab, führt dies zu einer reduzierten Rate an postoperativen Organdysfunktionen und zu einer Reduktion der AKI-Rate (32,7 % vs. 49 %; adjustiertes relatives Risiko 0,70; 95 %-KI: 0,53–0,92; $p = 0,01$; [21]).

Es gibt allerdings auch Anhaltspunkte, dass eine reine Fokussierung auf den MAP nicht ausreicht, um adäquat eine Einschätzung und folglich Steuerung der Perfusion treffen zu können. In der Gesamteinschätzung sollten daher der zentralvenöse Druck („central venous pressure“, CVP), der mittlere Perfusionsdruck („mean perfusion pressure“, MPP = MAP–CVP), die diastolische arterielle Perfusion („diastolic arterial perfusion“, DAP) und der diastolische Perfusionsdruck („diastolic perfusion pressure“, DPP = DAP–CVP) beachtet werden [20, 69].

Wird die Anwendung eines Vasopressors nötig, empfiehlt es sich, als erste Wahl Norepinephrin zusammen mit einer adäquaten Korrektur einer eventuellen Hypovolämie anzuwenden. Bei Patienten im vasoplegischen Schock nach einer kar-

dialen Operation kann Vasopressin verwendet werden [34]. Das Mittel der ersten Wahl zur Erhöhung des systemvaskulären Widerstandes in solch einer Situation ist und bleibt Norepinephrin.

Merke. Norepinephrin gilt als Vasopressor der ersten Wahl zur Nierenprotektion bei Hypotension. Ein MAP >65 mm Hg ist anzustreben, wobei ein individualisiertes Vorgehen sinnvoll erscheint. Bei Patienten mit vorbestehender chronischer Hypertonie sollte ein höherer MAP (80–85 mm Hg) im septischen Schock angestrebt werden.

Selektive renale Vasodilatation

Um die renale Perfusion aufrecht zu erhalten, wurde in der Vergangenheit Dopamin in niedriger „Nierendosis“ angewandt mit dem Gedanken, einer möglichen, pathologischen renalen Vasokonstriktion entgegenzuwirken. Es zeigt sich jedoch, dass entgegen früherer Annahmen der renale Blutfluss beispielsweise bei einer Sepsis weiterhin erhalten ist, womit sich der theoretische Vorteil von niedrig dosiertem Dopamin nicht erhärtet. Dies konnte in einigen Metaanalysen bestätigt werden, in denen sich zeigte, dass Dopamin in „Nierendosis“ keinen

Vorteil in Bezug auf das Auftreten einer AKI hat [34].

Der Verwendung von Levosimendan mit dem Ziel einer Nephroprotektion zeigte weder bei septischen Patienten noch bei Patienten nach herzchirurgischen Operationen, die präoperativ eine schlechte linksventrikuläre Funktion hatten bzw. postoperativ hämodynamische Unterstützung brauchten, einen Effekt auf die Niere und ist somit nicht als nierenprotektive Maßnahme zu empfehlen [34].

Merke. Dopamin in niedriger „Nierendosis“ soll nicht angewendet werden. Levosimendan zur Nephroprotektion ist ebenfalls nicht zu empfehlen.

Medikamentöse Präventionsmaßnahmen

Derzeit gibt es noch keine gesicherte Datenlage bezüglich medikamentöser Maßnahmen zur Prophylaxe einer AKI. Hierzu zählt beispielsweise die prophylaktische Gabe von Statinen oder die Verabreichung von Erythropoietin (EPO) bzw. Glukokortikoiden. Allerdings konnte bei keiner bislang untersuchten medikamentösen Strategie ein klarer Nutzen bewiesen werden, weshalb zum derzeitigen Zeitpunkt von medi-

kamentösen prophylaktischen Maßnahmen abzurufen ist [34, 36, 79].

N-Acetylcystein (NAC) wurde zur Prävention der kontrastmittelinduzierten AKI und bei kardiochirurgischen Patienten vorgeschlagen und in einigen Studien mit teils widersprüchlichen Resultaten untersucht. In einer kürzlich erschienenen Studie sowie einer Metaanalyse konnte schlussendlich jedoch keine Verringerung der Raten von AKI bzw. Nierenersatztherapie gezeigt werden, weshalb der Einsatz von NAC zur Prävention der kontrastmittelinduzierten AKI nicht mehr empfohlen wird [33, 34, 81]. Aktuell wird der Effekt von rekombinanter alkalischer Phosphatase auf die AKI in einer Phase-IIb-Studie untersucht, deren Ergebnisse jedoch noch ausstehen [62].

Merke. Derzeit gibt es keine gesicherten medikamentösen Interventionen für die Prävention der AKI.

Vermeidung von Hyperglykämien

Hyperglykämien können sich auch negativ auf die Nierenfunktion auswirken [71]. Es ist daher empfehlenswert, einen Blutzuckerspiegel unter 180 mg/dl (10 mmol/l) anzustreben. In einigen Studien wurde verglichen, wie sich eine strengere Blutzuckereinstellung („tight glucose control“, TGC) auf das Outcome auswirkt. Dabei konnte in einigen [5, 6], aber nicht in allen prospektiven randomisierten Studien [56] ein nephroprotektiver Effekt sowie eine erhöhte Überlebensrate bei Einhaltung einer strengen Blutzuckereinstellung festgestellt werden [5, 6, 34]. Allerdings ist das Risiko von Hypoglykämien, insbesondere bei sedierten Intensivpatienten, bei der routinemäßigen Anwendung relevant [56]. Werden engere Blutzuckergrenzwerte gewählt, muss eine adäquate Überwachung sicherstellen, dass dieses Risiko minimiert wird [34].

Merke. Ein Zielglukosewert von zumindest <180 mg/dl sollte angestrebt werden, um eine hyperglykämische Nierenschädigung zu vermeiden.

Vermeidung von Hypervolämie

Eine Volumenüberladung („fluid overload“) stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI dar. Pathophysiologisch bewirken dabei ein interstitielles Ödem der Niere, tubuläre Zellschwellung, erhöhter intratubulärer Druck und venöse Kongestion einen verminderten effektiven glomerulären Filtrationsdruck und damit einen Abfall der GFR [34].

Als Parameter zur Abschätzung des Vorliegens einer Volumenüberladung stehen neben klinischen Zeichen, wie peripheren Ödemen und/oder erhöhtem intraabdominellen Druck, ZVD, Sonographie (Durchmesser der V. cava inferior) und bei invasivem Monitoring („pulse contour cardiac output“, PiCCO; PULSION Medical Systems, München, Deutschland) der globale enddiastolische Volumenindex (GEDI), das extravaskuläre Lungenwasser (ELWI) und die Schlagvolumenvarianz (SVV) zur Verfügung [15]. Weiterhin wurde in einer aktuellen Studie gezeigt, dass ein persistierender Flüssigkeitsüberschuss (10 % „fluid overload“) mit einer erhöhten Mortalität korreliert. Eine neuere Metaanalyse bestätigt diese Beobachtungen anhand von 12 Studien mit knapp 6000 Patienten [84]. Definiert wird die Flüssigkeitsbalance in Relation zum Körpergewicht durch die folgende Formel:

$$\left(\left(\sum \text{täglicher(Flüssigkeitszufuhr [l]} \right. \right. \\ \left. \left. - \text{Flüssigkeitsausfuhr [l]} \right) \right) \\ / (\text{Körpergewicht [kg]}) \times 100$$

Daraus ergibt sich ein „prozentueller Flüssigkeitsüberschuss“, mit dem sich ein eventueller „fluid overload“ adjustiert nach Körpergewicht abschätzen lässt [8, 23, 78].

Im Bedarfsfall kann es indiziert sein, zur Behandlung einer Hypervolämie Diuretika einzusetzen, vorausgesetzt dass der Patient adäquat darauf anspricht. Allerdings sollten Schleifendiuretika nicht alleine mit dem Ziel gegeben werden, eine AKI zu verhindern. Interessant ist allerdings der Ansatz, anhand einer Furosemideinmalgabe (Furosemid-Stress-Test, FST) und der darauf folgenden

Harnmenge auf das Fortschreiten der AKI zu schließen [13, 34]. Der Test wird standardisiert mit 1,0–1,5 mg Furosemid/kgKG durchgeführt. Eine Harnausscheidung <200 ml in den folgenden 2 h deutet auf eine wahrscheinliche Progression der AKI hin. Dieser Test muss aber unbedingt unter kontrollierten Bedingungen, bei denen zumindest das Harnzeitvolumen, die Herzfrequenz und der Blutdruck engmaschig überwacht werden können, erfolgen. Er darf nur bei euvolämischen Patienten angewendet werden und das ausgeschiedene Volumen muss substituiert werden, um eine Hypovolämie zu verhindern [13, 34].

Merke. Diuretika sollten nicht mit dem Ziel einer medikamentösen AKI-Prävention eingesetzt werden. Bei diuretikaresponsiven Patienten erscheint der Einsatz von Diuretika zur Volumenkontrolle sinnvoll.

Vermeidung von Nephrotoxinen

Nephrotoxische Medikamente

Als wichtige präventive Maßnahme empfiehlt es sich, die laufende Medikation regelmäßig zu evaluieren und bei Patienten mit hohem AKI-Risiko nephrotoxische Pharmaka (Aminoglykoside, Amphotericin B, nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) nach Möglichkeit zu vermeiden bzw. abzusetzen [60]. Auch für Metamizol konnte in einzelnen Fallserien eine potenzielle Nephrotoxizität gezeigt werden [29]. Als verantwortliche Mechanismen werden eine Hemmung der Prostaglandinsynthese bzw. ein vermehrtes Auftreten von interstitieller Nephritis diskutiert [29].

Hemmer des Angiotensinkonversionsenzym (ACE) und Angiotensinrezeptorblocker sind bei Patienten mit beginnender AKI oder hypovolämischen Patienten zu pausieren [36]. Zusätzlich sollten diese Medikamente vor größeren chirurgischen Eingriffen pausiert werden, da diese schwere Hypotensionen induzieren können [31].

Falls die Gabe eines Aminoglykosids unvermeidbar ist, sollte die Dosis dieses konzentrationsabhängig wirkenden An-

tibiotikums als Einzelgabe pro Tag erfolgen [37]. Regelmäßige Talspiegelbestimmungen und etwaige Dosisanpassungen sind notwendig.

Vancomycin als Standardantibiotikum zur Therapie resistenter grampositiver Erreger hat eine nephrotoxische Wirkung, die nach neusten Daten durch das Ausfallen vancomycininduzierter tubulärer „casts“ entsteht [46]. Die Talspiegel sollen eng überwacht werden [16]. In neueren Studien und einer Metaanalyse zeigte sich eine geringere Nephrotoxizität bei kontinuierlicher Infusion im Vergleich zur klassischen Bolusgabe [11]. Dass es nicht nur das Vancomycin allein ist, das eine AKI hervorrufen kann, zeigen retrospektiven Studien, in denen die Kombination von Vancomycin mit Piperacillin und Tazobactam ein höheres Risiko für Nephrotoxizität darstellt als Vancomycin allein oder Vancomycin in Kombination mit Cefepim oder Meropepenem [49]. Prospektive Studien liegen bisher nicht vor. Auch ein zugrunde liegender Mechanismus ist bisher nicht bekannt. Deshalb können aktuell keine klaren Empfehlungen gegeben werden. Eine lebensbedrohliche Infektion sollte dennoch mit einer adäquaten Dosis auch potenziell nephrotoxischen Antibiotika behandelt werden, wenn es hierfür keine Alternativen gibt.

Jodhaltige Kontrastmittel

Im Zeitalter der isoosmolaren Kontrastmittel ist das Risiko für eine kontrastmittelassoziierte AKI bei Intensivpatienten sehr gering, aus diesem Grund sollten auf keinen Fall wichtige diagnostische Untersuchungen oder Interventionen (z. B. Koronarangiographie) verzögert werden. Eine Anfang 2018 erschienene Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem chronischem Nierenversagen zeigte, dass ultraniedrige Kontrastmitteldosen bei Koronarangiographien o. ä. Eingriffen zu keiner weiteren Einschränkung der Nierenfunktion führen und damit auch diesen Patienten solche Eingriffe nicht vorenthalten werden müssen [67].

Eine Präventionsmöglichkeit für die kontrastmittelassoziierte AKI besteht nicht, prinzipiell sollte nur bei hypovolämen Patienten der Volumenstatus

mit isotonen kristalloiden Lösungen korrigiert werden. Hinsichtlich Kontrastmittelgaben bei Patienten mit AKI bzw. hohem Risiko für AKI ist zu überlegen, ob eine alternative Methode angewendet werden kann, die ohne Kontrastmittelapplikation auskommt, und es ist auf einen adäquaten Hydrationszustand vor der Untersuchung zu achten.

Die Gabe von N-Acetylcystein zur Prophylaxe der kontrastmittelassoziierten AKI wird nicht mehr empfohlen, da in neueren großen randomisierten Studien keine Anhaltspunkte für einen Nutzen gefunden wurden und andererseits doch Nebenwirkungen auftreten können [34, 81].

Merke. Wichtige kontrastmittelassoziierte Maßnahmen sollten zur AKI-Vermeidung nicht unterlassen oder aufgeschoben werden. Es sollten möglichst geringe Kontrastmittelmengen verwendet werden. Präventive Maßnahmen existieren nicht, allenfalls sollte eine vorbestehende Hypovolämie mit isotonen kristalloiden Lösungen korrigiert werden. N-Acetylcystein sollte nicht zur Prävention der kontrastmittelassoziierten AKI eingesetzt werden.

Allgemeine Maßnahmen

Zu den vorrangigen allgemeinen Maßnahmen zur Prävention der AKI zählen eine erhöhte „alertness“ bei Risikopatienten, verbunden mit einem Monitoring von Serumkreatinin und Harnzeitvolumen, zur frühzeitigen Diagnose einer Verschlechterung der Nierenfunktion [36].

AKI-Maßnahmenbündel

Maßnahmenbündel zur gezielten AKI-Prävention wurden bis jetzt in 2 Studien an postoperativen Patienten untersucht [22, 48]. Mittels des Biomarkers NGAL und dem Produkt aus TIMP-2 und IGFBP-7 (>0,3) im Urin als weiteren Marker wurden Patienten insbesondere nach herzchirurgischen Eingriffen identifiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer AKI aufweisen. Durch Anwendung eines Bündels bestehend unter anderem aus hämodynamischer

Stabilisierung sowie Vermeidung von Nephrotoxinen und Hyperglykämien konnte eine Reduktion von postoperativen AKI erzielt werden. Dies zeigte sich in einer Studie allerdings ohne signifikanten Einfluss auf sekundäre Ergebnisse wie beispielsweise die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder Dauer des Intensiv-/Krankenhausaufenthalts [48]. In einer zweiten Studie kam es zu einer Reduktion der Dauer des Intensiv-/Krankenhausaufenthalts, während die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, die Krankenhausmortalität und die Häufigkeit von schwerwiegenden renalen Nebenwirkungen gleich blieben [22].

Sedierung

Fraglich ist, ob bei Sedierung mit kurzwirksamen Sedativa wie Propofol anstatt mit beispielsweise Midazolam oder Sevofluran eine gewisse nephroprotektive Wirkung besteht. Häufig als Anästhetikum und zur Sedierung in Intensivstationen angewandt besteht das Risiko, bei längerfristiger Propofolanwendung ein „Propofolinfusionssyndrom“ zu entwickeln [52]. Andererseits gibt es Hinweise, dass die Anwendung von Propofol nephroprotektive Effekte hat. Kürzlich wurde in einer „propensity matched“ Kohortenstudie ein geringeres AKI-Risiko bzw. eine geringere Notwendigkeit von Nierenersatztherapie bei kritisch kranken Patienten, die mit Propofol anstatt mit Midazolam sediert wurden, nachgewiesen [43]. Des Weiteren wies eine kleine randomisierte kontrollierte Studie eine geringere AKI-Rate sowie geringere Cystatin-C-Werte bei Patienten, die mit Propofol im Gegensatz zu Sevofluran behandelt wurden, nach [35]. Auch für die perioperative Anwendung von Dexmedetomidin zeigt sich ein eventueller Vorteil in der Reduktion der AKI-Rate [14, 45].

Insgesamt ergeben sich aus den genannten Daten interessante Ansätze für weitere Forschungsvorhaben, es wäre allerdings verfrüht, daraus klinische Empfehlungen abzuleiten.

Hier steht eine Anzeige.

Entfernte ischämische Präkonditionierung

Zur präoperativen AKI-Prävention wurde mit der entfernten ischämischen Präkonditionierung („remote ischemic preconditioning“; RIPC) in den letzten Jahren eine relativ simple Methode vorgeschlagen, von der man sich eine Risikoreduktion erwartet. Bei dieser Methode wird eine Blutdruckmanschette an einem Arm auf übersystolische Werte aufgeblasen, wodurch es für einige Minuten zu einer Ischämie der betroffenen Extremität kommt. Dabei erhofft man sich durch bei der Reperfusion freigesetzte Mediatoren eine Präkonditionierung der Niere. Neben einigen positiven Ergebnissen [38, 83, 87] konnte zusammenfassend durch einen Cochrane-Review kein eindeutiger Vorteil der RIPC gezeigt werden [50]. Eine differenzierte Betrachtung und weitere Studien in Bezug auf die RIPC erscheinen jedoch notwendig, um beispielsweise den möglicherweise effektmindernden Einfluss von Propofol zu untersuchen.

Merke. Während der Einsatz von Maßnahmenbündeln sinnvoll erscheint, kann der derzeitigen Datenlage folgend keine klinische Empfehlung zur Sedierung und entfernten ischämischen Präkonditionierung gegeben werden.

Maßnahmen bei Patienten in speziellen Situationen

Kardiochirurgische Patienten

Wie bereits erwähnt wurde ein klinischer Risikoscore für herzchirurgische Patienten entwickelt, der eine Risikoabschätzung für das Auftreten einer AKI erlaubt. Wie von Meersch et al. gezeigt wurde, konnte mit der Einführung eines Maßnahmenbündels bei Hochrisikopatienten nach herzchirurgischen Eingriffen die AKI-Inzidenz gesenkt werden. Dieses Maßnahmenbündel lässt sich sehr einfach in den klinischen Ablauf implementieren. Die Verwendung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings ist mit gewissen Risiken verbunden, aber der Einsatz sicherlich bei Hochrisikopatienten gerechtfertigt [48]. In den letzten Jah-

ren wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass der Einsatz von Statinen [34], Natriumbikarbonat [28], N-Acetylcystein [10, 25], Erythropoietin [59], Dopamin [42], Schleifendiuretika [42, 47] und Levosimendan [86] bei herzchirurgischen Patienten nicht zu einer Senkung der AKI-Rate führt und somit nicht indiziert ist.

Einige Maßnahmen des Bündels, wie die eventuelle Vermeidung von Nephrotoxinen, können relativ einfach bei einem Großteil der Patienten gesetzt werden, während ein routinemäßiges hämodynamisches Monitoring mittels „pulse contour cardiac output“ (PiCCO; PULSION Medical Systems, München Deutschland) aufgrund des Aufwands, der Kosten und möglicher Risiken eher ein Hindernis darstellt [48].

Von einer perioperativen Anwendung von Statinen zur Vorbeugung einer AKI nach Herzchirurgie, ist eher abzuraten, da in einigen Studien und Metaanalysen entweder kein Effekt bzw. sogar eine erhöhte AKI-Rate bei Patienten, die perioperativ mit Statinen behandelt wurden, gezeigt werden konnte [7, 34, 44, 85].

Patienten mit Leberversagen

Eine Störung der Nierenfunktion ist ein häufiges Problem bei Patienten mit akutem oder chronischem Leberversagen. Begünstigend für die Entwicklung einer AKI ist hierbei eine Veränderung der Hämodynamik aufgrund einer arteriellen Vasodilatation mit kompensatorischer neuroendokriner Aktivierung und damit verbundener Veränderung der renalen Autoregulation und Verringerung des effektiven renalen Blutflusses. Für eine akute oder chronische Nierenschädigung kommen letztlich aber verschiedene Ursachen infrage, die es zu differenzieren gilt [68]:

- prärenale AKI (70 %),
 - 2 Drittel volumenresponsiv,
 - 1 Drittel hepatorenales Syndrom (HRS);
- akute Tubulusnekrose;
- Assoziation mit IgA-Nephritis bei alkoholtoxischer Leberzirrhose;
- Kryoglobuline bei Hepatitis-C-bedingter Leberzirrhose;
- Vaskulitiden mit Leber und Nierenbeteiligung;

- akute interstitielle Nephritis (ausgelöst z. B. durch Antibiotika, NSAR, Protonenpumpeninhibitoren);
- selten (<1 %) postrenale Ursachen.

Traditionell wurde eine AKI bei Leberzirrhose erst bei einem Serumkreatinin von über 1,5 mg/dl definiert. Da aber gerade bei chronischer Lebererkrankung die Muskelmasse häufig gering ist, wurden viele Fälle einer AKI übersehen, obschon auch schon eine geringe Nierenfunktionsverschlechterung mit einer deutlichen Mortalitätssteigerung verbunden ist [76]. Die aktuelle Definition [82] aus dem Jahr 2010 des International Ascites Club (IAC) und der International Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) basiert daher auf der Klassifikation des Acute Kidney Injury Network (AKIN), berücksichtigt dabei jedoch bewusst nicht die Urinausscheidung, die bei Leberzirrhose häufig aufgrund von Aszitesbildung und Salz- und Wasserretention unter 500 ml/Tag liegt. Ein hepatorenales Syndrom („hepatorenal syndrome“, HRS) liegt dabei vor, wenn ein AKI-Stadium 2 oder 3 mit den Kriterien eines HRS besteht:

- keine Verbesserung nach mindestens 48 h Diuretikapause und Albumingabe (1 g/kgKG pro Tag bis maximal 100 g Albumin/Tag);
- keine Hinweise für Schock;
- keine aktuellen oder rezenten Nephrotoxine;
- keine Kriterien einer chronischen Nierenkrankheit wie Proteinurie >500 mg/Tag, Mikrohämaturie (>50 Erythrozyten/Gesichtsfeld), chronischer Nierenschaden in der Sonographie.

Aufgrund der hohen Mortalität der AKI bei Leberzirrhose ist es vorrangig, gerade diese Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist der renale Widerstandsindex (RI) mit zunehmendem Schweregrad verändert und kann unter Umständen durch wiederholte Messungen helfen, Patienten mit hohem Risiko für eine AKI zu identifizieren [51, 64]. Die präventiven Maßnahmen haben im Wesentlichen das Ziel, Nephrotoxine und infektiologische Komplikationen zu vermeiden und das

effektive Zirkulationsvolumen aufrechtzuerhalten [17, 68]:

- Absetzen von Nephrotoxinen (siehe oben);
- Vermeidung von Dehydration durch übermäßigen Diuretika- oder Laktuloseeinsatz;
- Transfusion zum Ausgleich des Blutverlusts bei gastrointestinaler Blutung;
- konsequente Behandlung von Infektionen;
- Albumin i. v. bei spontan bakterieller Peritonitis;
- Norfloxacin bei fortgeschrittener Leberzirrhose.

Septische Patienten

Sepsis stellt die häufigste Ursache einer AKI dar. Auch wenn die pathophysiologischen Mechanismen der septischen AKI noch schlecht verstanden sind, scheint es sich zumindest in der Frühphase um ein eher funktionelles Phänomen mit mikrovaskulären Shunts und tubulärem Zellstress zu handeln [3, 4]. In dieser Phase könnten daher präventive Maßnahmen besonders sinnvoll sein. Zur Verfügung stehen die gleichen Maßnahmen wie zur raschen Sepsistherapie. Hier spielt die Gabe von Flüssigkeit und vasoaktiven Medikamenten die entscheidende Rolle. Stärkehaltige Flüssigkeiten sind bei septischen Patienten besonders nephrotoxisch. Auch Flüssigkeiten mit hohem Chloridgehalt scheinen die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen zu können, v. a. wenn, wie in der Sepsis häufig, größere Mengen hiervon verabreicht werden. Eine übermäßige Flüssigkeitstherapie führt gerade bei septischer Permeabilitätsstörung zu besonders ausgeprägter renal-interstitieller Ödembildung mit dann negativen Effekten auf die glomeruläre Filtrationsleistung. Vasopressoren kommt gerade in der Situation einer septischen renalen Vasodilatation eine besondere Bedeutung zu. Norepinephrin stellt auch hier den Standard dar, Vasopressin scheint ebenfalls eingesetzt werden zu können. Auch empfiehlt sich unbedingt eine frühzeitige antibiotische Therapie und Fokuskontrolle. Mit jeder Stunde, in der die antibiotische Therapie verzögert

wird, scheint das AKI-Risiko um jeweils 40 % zu steigen [3, 4].

Als medikamentöse Möglichkeit zur AKI-Prophylaxe wird derzeit rekombinante alkalische Phosphatase mit bisher vielversprechenden Ergebnissen untersucht [62, 63].

Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen

Insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung ist auf die Dosisanpassung nephrotoxischer Medikamente zu achten, was jedoch in der Praxis in Deutschland nur unzureichend erfolgt [24]. Noch ist unklar, wie die Ausgangsnierenfunktion für die Dosisberechnung ermittelt werden soll. Schätzformeln, die auf der Messung von Kreatinin oder Cystatin C beruhen, versagen bei diesem Patientenkollektiv [80] ebenso wie die Cockcroft-Gault-Formel [9], sodass einige Autoren eine Messung z. B. mit Iohexol für unabdingbar erachten [30]. Bei wiederholten Cisplatin Dosen von $>100 \text{ mg/m}^2$ ist die Gabe von Mannitol mit einem verminderten Auftreten von AKI assoziiert [55]. Eine Präventionsmaßnahme für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlysesyndrom ist die Gabe von Xanthinoxidaseinhibitoren [74]. Die im deutschsprachigen Raum tätige iCHOP-Gruppe („intensive care in hematologic-oncologic patients“) stellt auch das Thema AKI in das Zentrum ihrer fortlaufenden Analysen [70].

Fazit für die Praxis

- Die AKI ist eine häufige Komplikation bei Intensivpatienten.
- Präventive Maßnahmen, die auf der Sicherung der renalen Perfusion, der Aufrechterhaltung eines adäquaten Volumenstatus sowie der Vermeidung einer Volumenüberladung und von Nephrotoxinen beruhen, können bei Risikopatienten die AKI-Häufigkeit vermindern und ein Fortschreiten in höhere Stadien vermeiden.
- Nach wie vor existieren keine nieren-spezifischen medikamentösen Maßnahmen zur Nephroprotektion.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. M. Joannidis

Gemeinsame Einrichtung Internistische Intensiv- und Notfallmedizin, Department für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
michael.joannidis@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Joannidis erhielt Vortrags-/Konsultent honorare von den Firmen Baxter Healthcare Corp., CSL Behring, Fresenius und Astute Medical sowie Forschungsunterstützung von der Firma Fresenius. J.T. Kielstein erhielt Vortragshonorare von den Firmen Fresenius Medical Care, Baxter und Terumo BCT sowie Forschungsunterstützung von der Firma EXThera Medical. V. Schwenger erhielt Vortragshonorare von den Firmen Fresenius Medical Care und Baxter. A. Zarbock erhielt finanzielle Unterstützung von den Firmen Astute Medical und Fresenius. S.J. Klein, S. John, M. Schmitz, D. Czock, W. Druml, A. Jörres, D. Kindgen-Milles, M. Oppert, C. Willam und A. Zarbock geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Albrecht FW, Glas M, Rensing H et al (2016) A change of colloid from hydroxyethyl starch to gelatin does not reduce rate of renal failure or mortality in surgical critical care patients: results of a retrospective cohort study. *J Crit Care* 36:160–165
2. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–1593
3. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S et al (2009) Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 35:871–881
4. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C et al (2017) Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* 43:816–828
5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
6. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–461

7. Billings FT, Hendricks PA, Schildcrout JS et al (2016) High-dose perioperative Atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 315:877–888
8. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al (2009) Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 76:422–427
9. Bretagne M, Jouinot A, Durand JP et al (2017) Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients with abnormal body composition and relation with carboplatin toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 80:45–53
10. Burns KE, Chu MW, Novick RJ et al (2005) Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:342–350
11. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E et al (2012) Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67:17–24
12. Chappell D, Jacob M (2014) Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 28:227–234
13. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E et al (2013) Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 17:R207
14. Cho JS, Shim JK, Soh S et al (2016) Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int* 89:693–700
15. Claire-Del Granado R, Mehta RL (2016) Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol* 17:109
16. Czock D et al (2018) Dosierung von Antiinfektiva bei Nierenversagen und Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed* <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0416-z>
17. Davenport A (2010) Management of acute kidney injury in liver disease. *Contrib Nephrol* 165:197–205
18. Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ (2008) Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 51:491–503
19. European Medicines Agency (2018) PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/01/WC500241329.pdf. Zugegriffen: 6. Febr. 2018
20. Forni LG, Joannidis M (2017) Blood pressure deficits in acute kidney injury: not all about the mean arterial pressure? *Crit Care* 21:102
21. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG et al (2017) Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:1346–1357
22. Gocze I, Jauch D, Gotz M et al (2017) Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigpAK study. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002485>
23. Goldstein SL, Currier H, Graf C et al (2001) Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 107:1309–1312
24. Grafe C, Semrau S, Hein A et al (2018) Dose adjustment of cisplatin, etoposide, and ifosfamide according to kidney function: a retrospective analysis and implications for medication safety. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 391:219–229
25. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM et al (2007) Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 35:1324–1331
26. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A et al (2011) The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 57:1752–1761
27. Haase M, Kellum JA, Ronco C (2012) Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol* 8:735–739
28. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M et al (2013) Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 10:e1001426
29. Hassan K, Khazim K, Hassan F et al (2011) Acute kidney injury associated with metimazole sodium ingestion. *Ren Fail* 33:544–547
30. Hingorani S, Pao E, Schoch G et al (2015) Estimating GFR in adult patients with hematopoietic cell transplant: comparison of estimating equations with an iohexol reference standard. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:601–610
31. Hollmann C, Fernandes NL, Biccari BM (2018) A systematic review of outcomes associated with withholding or continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers before noncardiac surgery. *Anesth Analg*. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002837>
32. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R et al (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41:1411–1423
33. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B et al (2016) Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Anaesth Crit Care Pain Med* 35:151–165
34. Joannidis M, Druml W, Forni LG et al (2017) Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: expert opinion of the working group on prevention, AKI section, European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med* 43:730–749
35. Julier K, da Silva R, Garcia C et al (2003) Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 98:1315–1327
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2:1–138
37. Kielstein JT, Kruse AK, Anderson N et al (2017) Hot rods in the ICU: What is the antibiotic mileage of your renal replacement therapy? *Med Klin Intensivmed Notfmed*. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0303-z>
38. Kim TK, Min JJ, Cho YJ et al (2017) Effects of delayed remote ischemic preconditioning on perioperative myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery – a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 227:511–515
39. Klein SJ, Brandtner AK, Peball M et al (2017) Life after acute kidney injury: long-term consequences and implications for clinical practice. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 112:597–604
40. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E et al (2015) Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 26:2023–2031
41. Kunst G, Ostermann M (2017) Intraoperative permissive oliguria – how much is too much? *Br J Anaesth* 119:1075–1077
42. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G et al (2000) Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11:97–104
43. Leite TT, Macedo E, Martins IS et al (2015) Renal outcomes in critically ill patients receiving Propofol or Midazolam. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:1937–1945
44. Lewicki M, Ng I, Schneider AG (2015) HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010480.pub2>
45. Liu Y, Sheng B, Wang S et al (2018) Dexmedetomidine prevents acute kidney injury after adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol* 18:7
46. Luque Y, Louis K, Jouanneau C et al (2017) Vancomycin-associated cast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 28:1723–1728
47. Mahesh B, Yim B, Robson D et al (2008) Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 33:370–376
48. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A et al (2017) Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 43:1551–1561
49. Mellen CK, Ryba JE, Rindone JP (2017) Does Piperacillin-Tazobactam increase the risk of nephrotoxicity when used with Vancomycin: a meta-analysis of observational trials. *Curr Drug Saf* 12:62–66
50. Menting TP, Wever KE, Ozdemir-van Brunschot DM et al (2017) Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010777.pub2>
51. Meola M, Nalesso F, Petrucci I et al (2016) Clinical scenarios in acute kidney injury: hepatorenal syndrome. *Contrib Nephrol* 188:33–38
52. Mirrakhimov AE, Voore P, Halysky O et al (2015) Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract* 2015:260385
53. Mizota T, Yamamoto Y, Hamada M et al (2017) Intraoperative oliguria predicts acute kidney injury after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 119:1127–1134
54. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
55. Morgan KP, Snavely AC, Wind LS et al (2014) Rates of renal toxicity in cancer patients receiving Cisplatin with and without Mannitol. *Ann Pharmacother* 48:863–869
56. Nice-Sugar Study Investigators, Finfer S, Chittock DR et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–1297
57. Ostermann M, Joannidis M (2016) Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* 20:299

58. Ostermann M, Straaten HM, Forni LG (2015) Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? Crit Care 19:443
59. Penny-Dimri JC, Cochrane AD, Perry LA et al (2016) Characterising the role of perioperative Erythropoietin for preventing acute kidney injury after cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. Heart Lung Circ 25:1067–1076
60. Perazella MA, Luciano RL (2015) Review of select causes of drug-induced AKI. Expert Rev Clin Pharmacol 8:367–371
61. Perner A, Prowle J, Joannidis M et al (2017) Fluid management in acute kidney injury. Intensive Care Med 43:807–815
62. Peters E, Mehta RL, Murray PT et al (2016) Study protocol for a multicentre randomised controlled trial: Safety, Tolerability, efficacy and quality of life Of a human recombinant alkaline Phosphatase in patients with sepsis-associated Acute Kidney Injury (STOP-AKI). BMJ Open 6:e12371
63. Pickkers P, Heemskerk S, Schouten J et al (2012) Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. Crit Care 16:R14
64. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM et al (1994) Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. Hepatology 20:362–369
65. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R (2014) Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. Nat Rev Nephrol 10:37–47
66. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG et al (2016) Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. N Engl J Med 375:1033–1043
67. Rozenbaum Z, Benchetrit S, Rozenbaum E et al (2018) Ultra-low contrast volume for patients with advanced chronic kidney disease undergoing coronary procedures. Nephron. <https://doi.org/10.1159/000485648>
68. Russ KB, Stevens TM, Singal AK (2015) Acute kidney injury in patients with cirrhosis. J Clin Transl Hepatol 3:195–204
69. Saito S, Uchino S, Takinami M et al (2016) Post-operative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. Crit Care 20:74
70. Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M et al (2016) Intensive care for cancer patients: an interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. Memo 9:39–44
71. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ et al (2008) Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. J Am Soc Nephrol 19:571–578
72. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM et al (2017) Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 195:1362–1372
73. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, Guillaumondegui OD, May AK, Weavind L, Casey JD, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. N Engl J Med 378(9):829–839
74. Spina M, Nagy Z, Ribera JM et al (2015) FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. Ann Oncol 26:2155–2161
75. Sprenger-Mahr H, Zitt E, Lhotta K (2016) Acute kidney injury treated with dialysis outside the intensive care unit: a retrospective observational single-center study. PLoS ONE 11:e163512
76. Tandon P, James MT, Abalde JG et al (2016) Relevance of new definitions to incidence and prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis: a retrospective population-based cohort study. PLoS ONE 11:e160394
77. Thakar CV, Arrigain S, Worley S et al (2005) A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 16:162–168
78. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM et al (2012) 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 16:R197
79. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jorres A et al (2017) Management of patients at risk of acute kidney injury. Lancet 389:2139–2151
80. Vermassen T, Geboes K, De Man M et al (2017) Neither creatinine nor cystatin C-estimated glomerular filtration rate is optimal in oncology patients treated with targeted agents. Nephrol Dial Transplant. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx063>
81. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H et al (2017) Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1710933>
82. Wong F, Nadim MK, Kellum JA et al (2011) Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. Gut 60:702–709
83. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H et al (2015) Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. JAMA 313:2133–2141
84. Zhang L, Chen Z, Diao Y et al (2015) Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. J Crit Care 30(860):e867–e813
85. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L et al (2016) Perioperative Rosuvastatin in cardiac surgery. N Engl J Med 374:1744–1753
86. Zhou C, Gong J, Chen D et al (2016) Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 67:408–416
87. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC et al (2011) Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. Kidney Int 80:861–867

Online-Plattform zur Meldung von Nebenwirkungen

Über eine neue Online-Plattform können sich Patienten, Ärzte und Pharmahersteller über unerwünschte Arzneimittelwirkungen informieren und eigene Verdachtsfälle schnell, einfach und zentral melden.

Sechs Millionen Menschen in Deutschland hätten nach der Einnahme von Medikamenten Nebenwirkungen. Doch pro Jahr würden nur etwa 28.000 Fälle gemeldet. Der Grund sei ein langer und umständlicher Meldeprozess. Diese Schwachstelle will die Medikura Digital Health GmbH mit ihrer neuen Online-Plattform beheben. Eigenen Angaben zufolge hat sie mit einem integrierten Meldetool eine einfache und schnelle Lösung gefunden, um die Arzneimittelsicherheit zu unterstützen. Menschen, die eine Nebenwirkung vermuten, können sich auf nebenwirkungen.eu über bereits gemeldete Fälle informieren und ihren Verdacht einfach und schnell melden. Der Hinweis werde digital und pseudonymisiert an den Arzneimittelhersteller übermittelt und dort von Experten geprüft. Auf Wunsch kann der Patient über die Plattform seinen Arzt informieren. Der Service von nebenwirkungen.eu ist für den Nutzer komplett kostenfrei.

Anlass war ein persönlicher Fall

Wer bei einer vermuteten Nebenwirkung zum Beipackzettel greift, wird an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verwiesen. Das hat auch Friderike Bruchmann, Gründerin der Medikura Digital Health GmbH, versucht, als sie unter starken Nebenwirkungen eines Antibiotikums litt – jedoch ohne Erfolg. Sie habe die Meldung über das BfArM als sehr kompliziert und langwierig empfunden. Für ihre Idee der Online-Plattform erhielt sie eine Förderung vom Europäischen Sozialfonds.

Quelle: Medikura Digital Health GmbH (www.medikura.com)