

Diplomarbeit

**Das akute Nierenversagen im Licht verschiedener  
Definitionen  
Auswirkungen auf die klinische Praxis –  
eine Literaturstudie**

eingereicht von

**Johanna Monika Wilczek, M.A.**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Abteilung Nephrologie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Jörg Harina und Dr. med. univ. Gernot Schilcher

Graz, den 12.06.2016

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 12.06.2016*

*Johanna Monika Wilczek, M.A.  
eh.*

## Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Mutter bedanken, die mich stets ermunterte, diesen Weg zu gehen. Ohne ihre Unterstützung wäre dies nicht möglich gewesen.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Schwester, die mir immer mit einem guten Ratschlag zur Seite stand.

Danke an Andreas dafür, dass er mit mir diesen Weg gegangen ist und dafür oft auch viele Kilometer gefahren ist.

Und schließlich gilt mein Dank Kai-Uwe und Frau Mossler, die mich stets aufmunterten und immer für mich da waren.

# Zusammenfassung

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die nähere Betrachtung des Terminus „akutes Nierenversagen“ und seiner verschiedenen Definitionen. Dabei soll das weite Spektrum des Begriffs und seine Relevanz deutlich gemacht werden.

Aktuell bestehen unterschiedliche Definitionen des akuten Nierenversagens (ANV), die zum Teil aufeinander aufbauen, sich aber in gewissen Punkten unterscheiden. Es liegt auf der Hand, dass Vergleichbarkeit und Objektivität von Studien oder Therapieansätzen dabei in geringerem Maße gegeben sind, wenn die Ausgangswerte (die zugrunde liegenden Definitionen) nicht identisch sind. Aussagen über Inzidenz und Mortalität variieren, wenn unterschiedliche Ein- bzw. Ausschlusskriterien verwendet werden. Dies bestätigen die vorgestellten, aktuellen Studien.

Auch aktuelle und in Studien verwendete Definitionen der Kontrastmittelneuropathie (eine der häufigsten Formen des akuten Nierenversagens) gehen zum Teil auseinander. Daher differieren ihre Aussagen bezüglich beispielsweise Inzidenz und Mortalität von betroffenen Patienten/Patientinnen durchaus, was an drei aktuellen Studien gezeigt wird.

Nach einem theoretischen Überblick über die Grundlagen der Pathogenese des akuten Nierenversagens (engl. acute kidney injury, AKI) werden im Weiteren in dieser Arbeit die Definitionen im Wandel der Zeit vorgestellt. Zudem werden exemplarisch in der Forschung aktuell diskutierte Biomarker und ihre Bedeutung für die Definition des akuten Nierenversagens vorgestellt: Cystatin-C und NGAL. Auch Exkretionsparameter wie die fraktionierte Natriumexkretion werden beschrieben, weil sie möglicherweise Einzug in eine neue Leitlinie zur Definition des AKI halten sollten.

Diese Diplomarbeit möchte Einblick geben in die Auswirkungen der verschiedenen Definitionen des AKI (und seiner Entitäten wie exemplarisch der Kontrastmittelneuropathie): wie beeinflussen die verschiedenen Definitionen Inzidenz, Therapie oder Mortalität des akuten Nierenversagens: Dies geschieht anhand einer Übersicht über aktuelle Studien zu dieser Thematik. Die Werte variieren, entsprechend der Arbeitshypothese dieser Diplomarbeit, stark.

Schlüsselwörter:

Acute renal failure, acute kidney disease, contrast induced nephropathy, cardiorenal syndrome, renal biomarkers.

## Abstract

The aim of this thesis is a closer examination of the term "acute kidney injury" and its various definitions. The wide spectrum of the concept and its relevance should be made clear.

Currently there are different definitions and concepts of acute renal failure (ARF), partly built on each other, partly differing in certain aspects. It is obvious that comparability and objectivity of studies or therapeutic suggestions are given to a lesser extent, since the output values (the underlying definitions) are not identical. Statements about incidence and mortality vary when different inclusion and exclusion criteria are used. The presented studies confirm this hypothesis.

Also current definitions of contrast agent induced nephropathy (one of the most common forms of acute renal failure) which are used in studies, differ in some parts. Therefore, their statements regarding for example incidence and mortality of affected patients differ quite: this is to be shown with three current studies.

After a theoretical overview of the basics of pathogenesis of acute renal failure (acute kidney injury, AKI), this thesis presents different definitions over the course of time. Furthermore, exemplary biomarkers which are actually often discussed in research should be presented: Cystatin-C and NGAL. The intention is to show their significance for the definition of acute kidney injury. Also parameters as the fractional excretion of sodium are presented because they should possibly entry a new AKI guideline.

This diploma thesis is designed to provide an insight into the impact of the various definitions of AKI (and its entities as exemplarily the contrast agent induced nephropathy): how do the different definitions affect incidence, treatment or mortality of acute renal failure. This is to occur on the basis of a synopsis of recent studies on this issue. The results vary greatly as expected.

Key words:

Acute renal failure, acute kidney disease, contrast induced nephropathy, cardiorenal syndrome, renal biomarkers.

# INHALTSVERZEICHNIS

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Danksagung.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Glossar und Abkürzungen.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
2 Methodik.....	8
3 Zum Spektrum des AKI.....	10
3.1 Pathogenese des akuten Nierenversagens.....	10
3.1.1 Prärenales AKI.....	11
3.1.1.1 Das prärenale AKI am Beispiel des kardiorenenalen Syndroms.....	12
3.1.1.1.1 Typ 1 – das akute kardiorenale Syndrom.....	13
3.1.1.1.2 Typ 3 – das akute renokardiale Syndrom.....	14
3.1.2 Intrarenales AKI.....	15
3.1.2.1 Das intrarenale AKI am Beispiel der rapid-progressive Glomerulonephritis.....	16
3.1.2.2 Das intrarenale AKI am Beispiel der Kontrastmittelnephropathie.....	18
3.1.3 Postrenales AKI.....	20
3.2 Definitionen des akuten Nierenversagens.....	21
3.2.1 Die RIFLE-Kriterien des AKI.....	21
3.2.2 Die AKIN-Definition des AKI.....	23
3.2.3 Die KDIGO-Definition des AKI.....	25
3.2.4 Die Definition des AKI bei speziellen Entitäten: das Beispiel der Kontrastmittelnephropathie.....	26
3.3 Bedeutung von Biomarkern für das AKI und seine Definition.....	29

---

3.3.1	Zur Früherkennung des AKI .....	29
3.3.2	Zur Fraktionellen Natriumexkretion, Chloridexkretion, und Harnstoffexkretion.....	31
3.3.3	Zum Biomarker Cystatin-C .....	34
3.3.4	Zum Biomarker NGAL .....	35
3.3.5	Die Bedeutung von Biomarkern für die Definition des AKI.....	36
3.4	Auswirkungen der verschiedenen Definitionsentitäten auf das AKI in Klinik und Forschung .....	37
3.4.1	Vorstellung der Studie „Acute Kidney Injury Classification for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE Classification“ von Pan et al. ....	38
3.4.2	Vorstellung der Studie „Validation of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria for AKI and Comparison of Three Criteria in Hospitalized Patients“ von Fujii et al. ....	39
3.4.3	Vorstellung der Studie „A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients“ von Zhou et al.....	40
3.4.4	Vorstellung der Studie „A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure“ von Roy et al.....	41
3.4.5	Vorstellung der Studie „AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions“ von Sutherland et al. ....	43
3.4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	44
3.5	Auswirkungen der verschiedenen Definitionsentitäten auf die Kontrastmittelnephropathie in Klinik und Forschung.....	45
3.5.1	Vorstellung der Studie „A Comparison of Definitions of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Normal Serum Creatinine“ von Khatami et al.....	45
3.5.2	Vorstellung der Studie „Effect of Varying Definitions of Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Left Ventricular Ejection Fraction on One-Year mortality in Patients Having Transcatheter Aortic Valve Implantation“ von Pyxaras et al.....	46

---

3.5.3	Vorstellung der Studie „Does the Current Definition of Contrast-induced Acute Kidney Injury Reflect a True Clinical Entity?“ von Sinert et al. ....	48
3.5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	49
4	Diskussion und Ausblick.....	51
5	Literaturverzeichnis.....	54

## Glossar und Abkürzungen

ADH	Antidiuretisches Hormon
ADHF	Acute decompensated heart failure (akut dekompensierte Herzinsuffizienz)
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute kidney injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ANV	Akutes Nierenversagen
ARF	Acute renal failure
ATN	Akute Tubulusnekrose
AUC	Area under the curve
AUROC	Area under the ROC-curve
BCIS	British Cardiovascular Intervention Society
C	Clearance
CG	Cockcroft-Gault
CI	Konfidenzintervall
CI-AKI	Contrast-induced acute kidney injury
CIN	Contrast-induced nephropathy
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiologic Collaboration
CyC	Cystatin-C
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ERBP	European Renal Best Practice
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FeNa	Fraktionelle Natriumexkretion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis, -nephritiden
HOCM	High osmolar contrast medium (hochosmolares Kontrastmittel)

ICU	Intensive Care Unit
ILGFB	Insulin-like Growth Factor-binding Protein 7
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KG	Körpergewicht
KIM-1	Kidney injury molecule 1
KOF	Körperoberfläche
KRS	Kardi-renales Syndrom
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
LOCM	Low osmolar contrast medium (niedrigosmolares Kontrastmittel)
LOS	Length of stay (Länge des Krankenhausaufenthalts)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PCCI	Postcontrast creatinine increase
PCI	perkutane Koronarintervention
pRIFLE	pediatric RIFLE
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKS	Renokardiales Syndrom
RIFLE	Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Failure
ROC	Receiver Operating Characteristic
RPGN	rapid-progressive Glomerulonephritis (rasch progressive Glomerulonephritis)
RRT	Renal replacement therapy (Nierenersatztherapie)
SCr	Serumkreatinin
SE	Standard error (Standardfehler)
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
TIMP-2	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2
uNGAL	urineNGAL

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie des AKI adaptiert nach (10) .....	10
Abbildung 2: Die Ebenen der Interaktionen von Herz und Niere (12) .....	13
Abbildung 3: Darstellung der RIFLE-Einteilung (27) .....	22
Abbildung 4: Errechnete Serumkreatinin-Ausgangswerte für Patienten/Patientinnen ohne bekannte Vorwerte (27) .....	23
Abbildung 5: Mögliche auslösende und begünstigende Faktoren für ein AKI nach (9), adaptiert aus (29) .....	26
Abbildung 6: Eine gängige Definition der CIN nach (22) .....	27
Abbildung 7: Definition des CI-AKI äquivalent zur KDIGO-Definition des AKI nach (33) .....	28
Abbildung 8: Spezifische Ansatzpunkte/ topographische Quellen der Biomarker (41) .....	31
Abbildung 9: Formel zur Berechnung der fraktionellen Natriumexkretion nach (42) .....	32
Abbildung 10: Formel zur Berechnung der fraktionellen Chloridexkretion nach (42) .....	33
Abbildung 11: Formel zur Berechnung der fraktionellen Harnstoffexkretion nach (42) .....	33
Abbildung 12: Definition der WFR nach (54) .....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die 5 Subtypen des KRS nach (12).....	12
Tabelle 2: Glomeruläre Veränderungen, adaptiert nach (11).....	17
Tabelle 3: Möglichkeiten der Prävention einer CIN adaptiert nach (9) und (16).....	19
Tabelle 4: Die Bedeutung des Akronyms RIFLE nach (27) .....	21
Tabelle 5: Die AKIN-Klassifikation nach (28) .....	24
Tabelle 6: Die aktuelle Definition des AKI nach (22).....	25
Tabelle 7: KDIGO-Stadieneinteilung des AKI nach (22) .....	26
Tabelle 8: Vergleich der errechneten Inzidenz und des AUROC-Werts für die Mortalität unter Verwendung der RIFLE-, AKIN-, und KDIGO-Kriterien nach (51).....	38
Tabelle 9: Vergleich der errechneten Inzidenz und des AUROC-Werts für die Mortalität während des stationären Aufenthalts unter Verwendung der RIFLE-, AKIN-, und KDIGO-Kriterien nach (52).....	39
Tabelle 10: Definition des AKI über den Biomarker CyC nach (53).....	40
Tabelle 11: Stadien des AKI mittels der Definition über den Biomarker CyC nach (53)...	40
Tabelle 12: Vergleich der Inzidenz und des AUC-Werts für die 28-Tages-Mortalität eines AKI unter Verwendung der RIFLE-, AKIN-, KDIGO- und CyC-Kriterien nach (53).....	41
Tabelle 13: Vergleich der Inzidenz des AKI und des AUC-Werts für das Outcome innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr unter Verwendung der RIFLE-, AKIN-, KDIGO- und WRF-Kriterien nach (54).....	42
Tabelle 14: Darstellung der pRIFLE-Kriterien nach (55) .....	43
Tabelle 15: Vergleich der Inzidenz des AKI und unter Verwendung der pRIFLE-, AKIN-, KDIGO-Kriterien nach (55) .....	43
Tabelle 16: Vergleich verschiedener CI-AKI Kriterien und die Auswirkung auf die Prävalenz nach (57) .....	46
Tabelle 17: Darstellung der Ergebnisse der Studie von Pyxaras et al. bezüglich Inzidenz eines CI-AKI innerhalb von 30 Tagen und dem AUC-Wert für die 1-Jahres-Mortalität nach (59) .....	47
Tabelle 18: Darstellung der Inzidenz eines CI-AKI und Mortalität nach einem CT für Patienten/Patientinnen mit und ohne Kontrastmittelgabe nach (7) .....	48

# 1 Einleitung

Man kann das akute Nierenversagen (ANV) als eine plötzlich (über Stunden bis Tage) auftretende Verschlechterung der Nierenfunktion definieren, die im Unvermögen der Niere resultiert, Schadstoffe aus dem Körper zu eliminieren und den Wasser- und Elektrolythaushalt aufrechtzuerhalten (1).

Diese im Prinzip reversible Verschlechterung der Nierenfunktion ist mit einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und zumeist auch mit einem Ausfall der Diurese verbunden (1).

Um dem weiten Spektrum dieser Erkrankung gerecht zu werden, wird im Folgenden der bereits großteils synonym verwendete Terminus „acute kidney injury“ (AKI) dem „akuten Nierenversagen“ (ANV) vorgezogen. Denn sowohl eine nur leichte Änderung der Parameter Serumkreatinin und der ausgeschiedenen Urinmenge werden ebenso dazu gezählt wie ein völliger Rückgang der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Dieses Spektrum verdeutlicht der weiter gefasste Begriff „injury“ genauer als der Begriff „failure“, der den Rückschluss auf ein akutes, singuläres Ereignis nahe legt.

Dieses große Spektrum des AKI ist es auch, welches die Bedeutung einer exakten Definition und seinen hohen und stetig wachsenden Stellenwert im klinischen Alltag begründet. Denn tatsächlich ist die Inzidenz des AKI in den letzten Jahren stetig gestiegen- zurückzuführen wohl u.a. auf das zunehmende Alter und die zahlreichen Komorbiditäten von Patienten/Patientinnen (1), (2).

Da gerade mit wiederholtem Nierenversagen oftmals ein Übergang in eine chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) einhergeht, sollte sich dieses Kontinuum auch in den Termini wiederfinden. Auch vice versa ist das CKD einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines „acute-on-chronic“ AKI (3).

Dieser terminologische Konzeptwandel soll dem Prozess der Nierenschädigung mit Gefahr der Progression gerecht werden - anstatt es als ein einmaliges, isoliertes Ereignis zu betrachten (4).

Tatsächlich bestehen aktuell unterschiedliche Definitionen des AKI, die sich zum Teil deutlich voneinander unterscheiden. Es liegt auf der Hand, dass die Verwendung verschiedener Definitionen Auswirkungen auf den klinischen Alltag und das

Patientenkollektiv hat. Deshalb versuchen schon seit mehreren Jahren Arbeitsgruppen international eine einheitliche Definition des AKI zu schaffen, um eine bessere Vergleichbarkeit und Objektivierbarkeit von Studien zu gewährleisten. Die Bedeutung liegt auch in der Möglichkeit eines differenzierten Managements von Patienten/Patientinnen mit/ohne Risiko oder Diagnose eines AKI.

Gerade weil Patienten/Patientinnen mit Vorerkrankungen wie z.B. Leberinsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, Diabetes Mellitus oder kardialen Erkrankungen Risikogruppen für das AKI darstellen, soll am Beispiel des Kardioresalen Syndroms (KRS) die Bedeutung von Komorbiditäten herausgearbeitet werden (5). Dieses zeigt auch die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit von verschiedenen Fachbereichen. Denn aus beispielsweise einer akuten Herzerkrankung kann ein akutes Nierenversagen entstehen. Vice versa kann ein AKI Trigger für eine akute Herzinsuffizienz sein, was das Gebiet der Prävention noch mehr ausbreitet.

In der Forschung herrscht Einstimmigkeit darüber, dass die Kontrastmittelnephropathie (contrast-induced nephropathy, CIN) als eine der häufigsten Ursachen für ein im Krankenhaus erworbenes (hospital acquired) AKI gilt (6), (7). Hierbei beschreibt die Literatur Kreatinin-Anstiege von 0,3 mg/dl bis hin zur Verdoppelung des Ausgangskreatinins, um von einem kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagen (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI) zu sprechen. Auch hier ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Definitionen andere Patientenzahlen und andere Prozedere. Ebenso herrscht Uneinigkeit darüber, ob eine eigenständige Definition angewandt werden sollte, oder man generell dieselbe wie für das AKI verwenden sollte.

Schließlich werden neben den fraktionellen Natrium-, Chlorid-, und Harnstoffexkretionen exemplarisch zwei gegenwärtig in der Forschung viel diskutierte Biomarker vorgestellt: Cystatin C und NGAL. All diese Hilfsmittel sollen gerade im klinischen Alltag unterstützend in der Diagnostik und dem follow-up eines AKI helfen. Inwiefern sie eine Rolle für die Definition des AKI spielen, soll ebenfalls Gegenstand der Überlegung sein.

Diese Literaturrecherche hat somit zum einen zum Ziel, über die Pathogenese des AKI (und exemplarisch seiner Entitäten) einen Einstieg in dieses Gebiet zu verschaffen.

Zum anderen soll ein Überblick über das breite Spektrum des Begriffs AKI anhand der Darstellung seines Definitionsproblems geben werden.

Am Beispiel der Kontrastmittelnephropathie soll auch verdeutlicht werden, welches Ausmaß die Wahl einer bestimmten Definition auf alle Teilbereiche der Medizin hat: Forschung, Prävention, Diagnose, Therapie, follow-up und Statistiken sind alle von der aktuell noch vorherrschenden Definitionsproblematik betroffen.

## 2 Methodik

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturstudie.

Das Ziel ist es, einen Überblick über das sehr weite Gebiet des AKI zu geben, welcher den Zugang zu der Thematik und den einzelnen Schwerpunkten vereinfachen soll. Diese Arbeit versteht sich jedoch weniger als systematischer Review (da keine Metaanalyse angestrebt wird). Vielmehr soll sie eine strukturiert zusammenfassende Literaturrecherche mit Fokus auf bestimmten Teilaspekten des AKI darstellen. Diese kann als Einstieg in die Thematik verstanden werden.

Im ersten, allgemeinen Teil soll als Hinführung zur komplexen Thematik ein Grundlagen schaffender Überblick über die Pathogenese des AKI und seiner Subtypen gegeben werden.

Hierfür wurden medizinische Lehrbücher und Nachschlagewerke zur Rate gezogen. Diese wurden zum Teil über die Online-Suche der elektronischen Bibliothek der Medizinischen Universität als verfügbare Volltexte online gelesen.

Im Folgenden wurde als erstes Mittel der Recherche die bibliographische Literaturdatenbank PubMed verwendet. Um nicht relevante Artikel auszuschließen, wurde zum Teil die Fachsystematik MeSH (Medical Subject Heading) verwendet.

Es wurden nur Publikationen aus dem humanmedizinischen Bereich berücksichtigt. Ein wesentliches Ausschlusskriterium waren veterinärmedizinische Arbeiten. Dies geschah auch über die Filterfunktion „Humans“. Ebenso wurde zum Teil die Filterfunktion „10 years“ verwendet, um den Fokus auf aktuelle Arbeiten zu legen und so die Suche einzugrenzen.

Auch Rechercheinstrumente wie die elektronischen Datenbanken Ovid, Medline und die Cochrane Library für Reviews wurden ergänzend zur Rate gezogen.

Gesichtet wurden deutsch- und hauptsächlich englischsprachige Publikationen.

Ebenfalls wurden zu einem geringen Teil Internetseiten herangezogen; dabei handelt es sich beispielsweise um solche von Arbeitsgruppen, welche Leitlinien publiziert haben.

Die hauptsächlich dabei verwendeten Schlagwörter waren in alphabetischer Reihenfolge: Acute kidney injury, acute renal failure, biomarker, cardiorenal syndrome, contrast induced nephropathy, contrast agent, cystatin, NGAL.

Diese wurden zum Teil auch untereinander kombiniert bzw. um unterkapitelspezifische Termini wie „definition“, „physiopathology“, „diagnosis“ ergänzt, um genauere Treffer zu erzielen.

Zum Teil wurde auch speziell nach bestimmten Autoren oder Journalen gesucht. Dabei wurde die spezielle Suchfunktion in Pubmed „Journals in NCBI database“ verwendet.

Als Tool zur Speicherung und Verwaltung der Quellen wurde das Literaturverwaltungsprogramm RefWorks verwendet.

In der gesamten Arbeit wurden ausschließlich über die Medizinische Universität oder generell frei zugänglichen Arbeiten gelesen und zitiert (hierbei zumeist verwendet wurde die Filterfunktion: „Text availability: free full text only“).

### 3 Zum Spektrum des AKI

#### 3.1 Pathogenese des akuten Nierenversagens

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist das AKI oftmals definiert als eine akut einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion mit Abfall der GFR und zumeist auch mit Ausfall der Diurese (vgl. (8)).

Bemerkenswert und der Komplexität des Organs Rechnung tragend ist die Tatsache, dass die genaue pathophysiologische Genese des AKI bis heute trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet der Nephrologie nicht vollständig geklärt ist (9). Das AKI ist vielmehr ein Sammelbegriff verschiedener Läsionen der Niere. Das Ausmaß des AKI variiert von Patient/Patientin zu Patient/Patientin und kann von völliger Remission bis hin zur Dialysepflicht führen.

Dafür gibt es verschiedene Ursachen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Generell unterscheidet man hämodynamisch und immunologisch bedingte Formen des AKI.

Nach der Lokalisation der Schädigung unterscheidet man prärenales, (intra-)renales/ intrinsisches und postrenales AKI.

Ätiologisch wird differenziert zwischen ischämischem und toxischem Nierenversagen.

In der Klinik findet sich oftmals die Unterscheidung oligurisches/ nicht oligurisches Nierenversagen.

Folgende Abbildung zeigt die Ätiologie und Häufigkeitsverteilung des AKI:

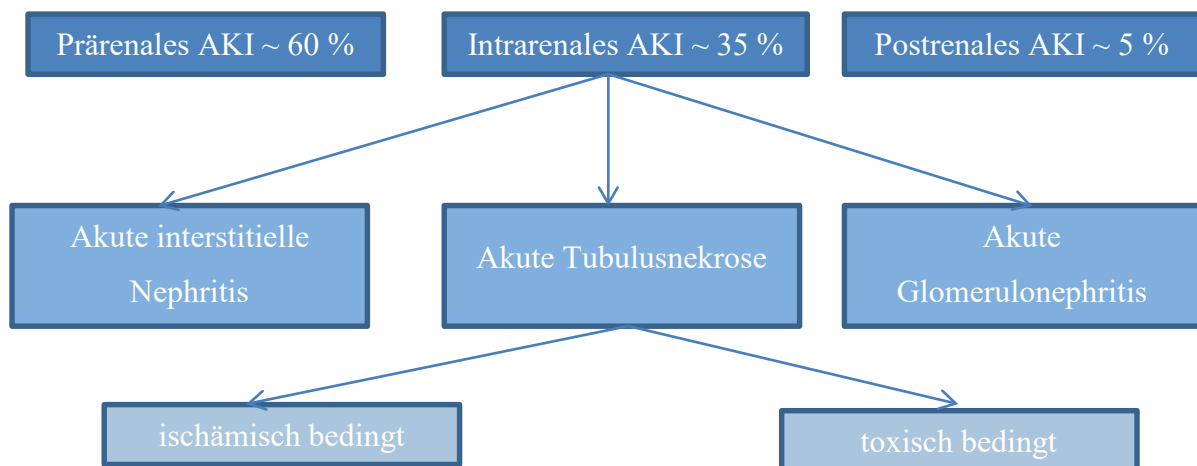


Abbildung 1: Ätiologie des AKI adaptiert nach (10)

### 3.1.1 Prärenales AKI

Die mit Abstand häufigste Ursache ist prärenal: Sie entspricht etwa 60% aller AKI-Ereignisse. Alle Formen des prärenalen AKI greifen in die Hämodynamik des Körpers ein. Durch verschiedene Ereignisse kommt es zu einer zirkulatorischen Ischämie. Darunter fallen beispielsweise der (septische) Kreislaufchock oder postoperative/ posttraumatische/ gastrointestinale Blutungen. Es kommt zu einer renalen Vasokonstriktion und konsekutiver Abnahme der Durchblutung (1).

Auch Gründe wie eine allgemeine Dehydratation, Hypovolämie oder systemische Vasodilatation sind denkbar.

Synonym wird auch gelegentlich der Begriff „Schockniere“ verwendet (11).

Gesamtheitlich ist es also primär oftmals eine Volumenveränderung, die in Folge zum Nierenversagen führt.

Diese Reduzierung des effektiven Blutvolumens führt reaktiv zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Ebenso werden Katecholamine und das Antidiuretische Hormon (ADH) ausgeschüttet. Diese gegenregulatorische Maßnahme des Körpers hat zur Folge, dass einerseits die Natriurese abnimmt und andererseits die Urinosmolalität steigt (10).

Klinisch verläuft das prärenale AKI in zwei Phasen: Es kommt zu einer akuten Einschränkung oder völligem Ausbleiben der Urinbildung (Oligurie bzw. Anurie).

Von Oligurie spricht man bei einer Harnsekretion unter 500 ml/d. Eine Anurie liegt vor bei einer Harnsekretion unter 100 ml/d (38).

Dadurch steigen die harnpflichtigen Substanzen im Blut an. Darauf folgt die polyurisch-hyponurische Phase: Nachdem sich der Kreislauf erholt hat bzw. die anurische Phase durch eine Dialysebehandlung überbrückt wurde, wird die Urinausscheidung wieder aufgenommen. Da die Tubulusepithelien jedoch noch nicht vollständig regeneriert sind und die Rückresorption noch nicht wieder das normale Maß erreicht hat, wird temporär zu viel Harn gebildet. Die Prognose, abhängig natürlich von der Dauer und Therapie des prärenalen AKI, ist generell gut (11).

Das prärenale AKI ist prinzipiell vollständig reversibel.

### 3.1.1.1 Das prärenale AKI am Beispiel des kardiorenenalen Syndroms

Das kardiorenale Syndrom definiert sich durch eine Dysfunktion des Organsystems Herz oder Niere, welche akut oder chronisch sein kann und zu einer Dysfunktion oder Erkrankung des jeweils anderen Systems führt (vgl. (12)).

Man unterteilt es heute in 5 Subtypen, die jeweils die Ätiologie und Richtung des KRS (kardiorenales Syndrom) darstellen.

Subtyp	Bezeichnung	Definition
I	akutes <b>kardiorenales</b> Syndrom	akute Verschlechterung der Herzfunktion führt zu akutem Nierenversagen
II	chronisches <b>kardiorenales</b> Syndrom	chronische Herzinsuffizienz führt zu chronischer Niereninsuffizienz
III	akutes <b>renokardiales</b> Syndrom	akute Niereninsuffizienz führt zu akuter kardialer Insuffizienz
IV	chronisches <b>renokardiales</b> Syndrom	chronische Niereninsuffizienz führt zu chronischer kardialer Insuffizienz
V	sekundäres <b>kardiorenales</b> Syndrom	sekundäre Ursachen führen zu Dysfunktionen der Organsysteme Herz und Niere

Tabelle 1: Die 5 Subtypen des KRS nach (12)

2004 wurden vom „US National Heart, Lung and Blood Institute“ erstmals die Verbindungen und Wechselwirkungen von Herz- und Nierenerkrankungen veröffentlicht (13). Der Fokus lag dabei auf dem kardialen Aspekt. Dies zeigt sich bis heute im Oberbegriff „*kardiorenales* Syndrom“.

Das Organsystem Niere wurde vereinfachend dargestellt, was seiner ebenfalls zentralen Rolle im Organismus nicht entspricht. Denn auch die Niere reguliert die essentiellen Vitalfunktionen des Körpers wie Blutdruck, Gefäßtonus oder Diurese entscheidend mit (12).

Von grundlegender Bedeutung für dieses Syndrom ist die bidirektionale Interaktion zwischen den beiden Organsystemen (vgl. (14)).

Die Subtypen zeigen die Bidirektionalität dieses Syndroms, das je nach Ätiologie als kardiorenales oder renokardiales Syndrom bezeichnet werden sollte. Diese

Bidirektionalität verdeutlichten erst Ronco et al. 2007, als sie diese Klassifizierung am Weltkongress der Nephrologie vorstellten (12).

Die direktionale Interaktion von Herz und Niere spielt sich pathophysiologisch auf drei Ebenen ab: Auf einer physikalischen Ebene (über die Veränderung von Druck und Volumen). Dann auf chemischer Ebene über das RAAS und das ADH. Drittens interagieren die zwei Organsysteme auch auf zellulärer Ebene über die Expression von inflammatorischen Botenstoffen miteinander (12, 14).

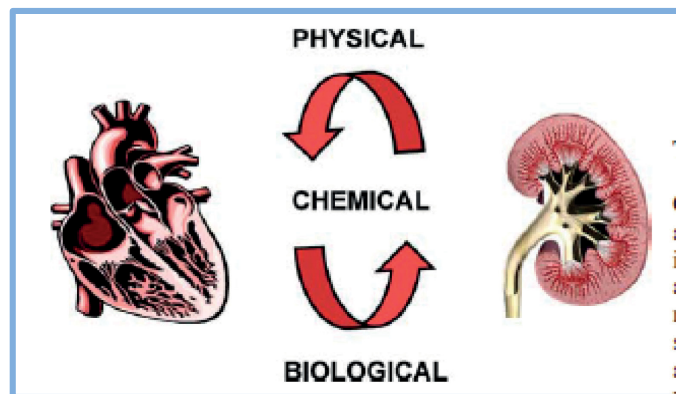


Abbildung 2: Die Ebenen der Interaktionen von Herz und Niere (12)

Diese Interaktion von Herz und Niere spiegelt im Grunde auch den klinischen Alltag wieder, denn sie verlangt interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen und Nephrologen.

In der Folge sollen Subtyp 1 und 3 näher dargestellt werden, um das KRS/RKS in die Thematik des akuten Nierenversagens einzugliedern.

### **3.1.1.1.1 Typ 1 – das akute kardiorenale Syndrom**

Eine akute Verschlechterung der Herzfunktion führt in der Folge zu einem akuten Nierenversagen. Hierzu kommt es häufig im Rahmen von akuter dekompensierter Herzinsuffizienz: z.B. in Folge von Herzoperationen, eines ischämischen Myokardinfarkts, aber auch in Folge von Klappendysfunktionen. Die Arbeitsgruppe der ADQI untersuchte neben den pathophysiologischen Mechanismen auch den Nutzen von Biomarkern und gab Empfehlungen für die Umsetzung im klinischen Alltag. Die ADQI weist darauf hin, dass der Biomarker Cystatin-C, der im Folgenden noch vorgestellt wird, auch mit Fokus auf

dem Outcome des KRS eine hohe prognostische Potenz besitzt- höher als zum Beispiel das Serumkreatinin (15).

Pathophysiologisch beruht der Typ 1 auf einer Störung der Hämodynamik im Körper. Dadurch kommt es zu einer Herabsetzung der renalen Durchblutung. Wie unter Punkt 3.1.1 beschrieben aktiviert dieses Ereignis das RAAS und die Ausschüttung des ADH. Über den Frank-Starling-Mechanismus wird so versucht, durch Wasser- und Natriumretention die Nierenperfusion aufrechtzuerhalten. Über diesen Mechanismus wird auch die Vorlast gesenkt (14).

Die gesteigerte Produktion von Angiotensin II führt auch zu einer vermehrten Freisetzung von Endothelin-1 aus der Niere. Endothelin-1 ist ein proinflammatorisches Peptid, das zudem vasokonstriktorisch wirkt. Dadurch kann es zu noch höherer Reduzierung der renalen Perfusion kommen und zu einer verstärkten Abnahme der GFR, was ein AKI beschleunigen oder auch generell triggern kann (12).

Verschiedene Szenarien im Bereich der Störung der Hämodynamik sind denkbar, z.B. auch die Erhöhung des Zentralvenendruckes. Die ADQI-Arbeitsgruppe empfiehlt zur Prävention eines AKI ein individuelles hämodynamisches Profil eines jeden/einer jeden Patienten/Patientin anzulegen, der/die unter akuter dekompensierter Herzinsuffizienz leidet. Tägliches Monitoring der Nierenfunktion sollte bei jedem/jeder Patienten/Patientin mit akuter Herzinsuffizienz erfolgen (15).

Die Arbeitsgruppe gibt auch die Empfehlung ab, dass mehr Studien zur Aussagekraft von Biomarkern notwendig sind, da bislang die Forschungsergebnisse nicht einheitlich oder signifikant sind (15).

Gerade weil Patienten/Patientinnen mit einer akuten kardialen Dysfunktion oft radiologisch abgeklärt werden, erhöht sich bei ihnen auch das Risiko einer Kontrastmittelneuropathie (12)- diese wird im Folgenden unter Punkt 3.2.4 dargestellt.

#### ***3.1.1.1.2 Typ 3 – das akute renokardiale Syndrom***

Bei dem Subtyp 3 steht das akute Nierenversagen ätiologisch an erster Stelle. Aus diesem heraus entwickelt sich eine akute kardiale Insuffizienz. Hier spricht man vom akuten renokardialen Syndrom.

Pathophysiologisch beeinflusst das AKI die Herzfunktion über zwei Mechanismen: Zum einen direkt über die bereits beschriebene Kaskade der Aktivierung des RAAS bei

Hypoperfusion, der Ausschüttung von ADH und in Folge der Wasser- und Natriumretention (14).

Daneben beeinträchtigt das AKI die Herzfunktion über einen weiteren, indirekten Mechanismus: Durch eine Oligurie wird der Säure-Basen-Haushalt gestört und es entwickeln sich proarrhythmogene Elektrolytstörungen (14).

Hier wäre besonders die Hyperkaliämie hervorzuheben, die im schlimmsten Fall zum Herzstillstand führen kann. Auch Störungen im Phosphat- und Calciumhaushalt können sich negativ auf die Herzfunktion auswirken (16).

Die Oligurie und die Wasserretention bringen eine Flüssigkeitsüberlastung des Organismus mit sich. Dieser „fluid overload“ gilt zudem als Risikofaktor bei schwerkranken Patienten/Patientinnen bezüglich Morbidität und Mortalität (17).

Im Tiermodell wurde zudem gezeigt, dass bei einem akuten Nierenversagen neutrophile Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten die Niere infiltrieren. Durch diese lokale Akkumulation von Leukozyten kommt es zu einer systemischen Reaktion: Zytokine werden vermehrt exprimiert und Leukozyten wandern ins Myokardgewebe, was die Herzfunktion beeinträchtigt: Die Kontraktilität des Herzens wird gehemmt und die Apoptose der kardialen Myozyten wird gleichzeitig gesteigert (14, 18).

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen bzw. ihre Interaktion untereinander sind aber tatsächlich bis heute noch nicht vollständig geklärt (16).

Der Weg vom akuten Nierenversagen zu einer akuten Herzinsuffizienz geht aber nicht nur in diese eine Richtung.

Durch die verursachte Herzinsuffizienz wird wiederum die Nierenfunktion weiter beeinträchtigt, wodurch ein Teufelskreis entsteht. Eben dieser Teufelskreis ist typisch für das gesamte KRS/RKS. Dieser negative „Synergismus“ ist es auch, der für die hohe Gesamtmorbidität und -mortalität von Patienten/Patientinnen mit KRS/RKS verantwortlich ist (18).

### **3.1.2 Intrarenales AKI**

Die akute Tubulusnekrose (ATN) ist typisch für das intrarenale AKI, das mit einer prozentualen Häufigkeit von etwa 35% an zweiter Stelle nach dem prärenalen AKI steht. Tubulusnekrosen führen zu einer Obstruktion der Tubuli, da sich Epithelien von der Basalmembran ablösen und ablagern (10).

Die Ursache des intrinsischen AKI liegt in einer Erkrankung der großen Nierengefäße (z.B. durch Nierenarterienstenosen), der kleinen Nierengefäße (z.B. durch Vaskulitiden), der Glomeruli (z.B. durch Glomerulonephritiden), der Tubuli (durch akute Tubulusnekrose) oder des renalen Interstitiums (z.B. durch interstitielle Nephritiden) (19).

Die ATN kann toxischer, entzündlicher oder infektiöser Genese sein.

Makrovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Thromboembolien können ein intrarenales AKI verursachen. Dies gilt ebenfalls für mikrovaskuläre Erkrankungen wie die IgA-Nephritis oder die rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN; siehe unten). Akute interstitielle Nephritiden können durch allergische Reaktionen (z.B. auf nichtsteroidale Antirheumatika = NSAR oder auf Antibiotika) oder parainfektios durch Viren verursacht werden (10).

Das bedeutet, dass nephrotoxische Substanzen auf zweierlei Wegen zum intrarenalen AKI führen können: zum einen direkt über die ATN und zum anderen über eine akute interstitielle Nephritis, welche häufig mit Zeichen einer allergischen Reaktion einhergeht (10).

Auch die Kontrastmittelnephropathie, auf die noch speziell eingegangen wird, gehört in diese Ätiologie, da sie zu einer toxischen Nierenschädigung führt.

### **3.1.2.1 Das intrarenale AKI am Beispiel der rapid-progressive Glomerulonephritis**

Wie oben gezeigt hat das intrarenale AKI viele ätiologische Möglichkeiten. Exemplarisch soll ein sehr häufiger Auslöser dargestellt werden.

Glomerulonephritiden stehen nach der diabetischen Nephropathie an zweiter Stelle der Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz (10). Daher soll ihnen in diesem Unterkapitel besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Unter Glomerulonephritiden (GN) versteht man bilaterale Erkrankungen der Nieren, bei welchen obligat die Glomeruli und zumeist auch das Interstitium befallen sind. Man unterscheidet zwischen primären und sekundären, also im Rahmen anderer Erkrankungen entstandener, GN (11).

Die folgende Tabelle zeigt, welche zahlreichen Möglichkeiten von Veränderungen der Glomeruli es gibt.

<b>Bezeichnung</b>	<b>Topographie/ Ausdehnung der Läsion</b>
<b>diffus</b>	alle Glomeruli einer Niere sind betroffen
<b>fokal</b>	einzelne Glomeruli sind betroffen
<b>segmental</b>	einzelne Schlingen eines einzelnen Glomerulus sind betroffen
<b>global</b>	alle Schlingen eines einzelnen Glomerulus sind betroffen
<b>endo-/intrakapillär</b>	der Raum innerhalb der glomerulären Basalmembran ist betroffen
<b>extrakapillär</b>	der Raum außerhalb der glomerulären Basalmembran ist betroffen
<b>membranös</b>	die glomeruläre Basalmembran ist betroffen
<b>mesangial</b>	das Mesangium ist betroffen

**Tabelle 2: Glomeruläre Veränderungen, adaptiert nach (11)**

Sobald initial die Glomeruli geschädigt sind, werden viele unterschiedliche Mediatorensysteme aktiviert: Es kommt u.a. zur Komplementaktivierung, zum Influx von Leukozyten, zur Zytokinsynthese und zur Freisetzung von proinflammatorischen Botenstoffen (10).

Eine sehr häufige, immunologisch vermittelte GN ist die sogenannte rapid-progressive GN (RPGN), auch Halbmond-GN genannt. Sie gehört zu den extrakapillären GN (betrifft also den Kapselraum mit umgebenden parietalen und viszerale Epithelzellen) und macht circa 5% aller GN aus (11).

Die RPGN ist ein Oberbegriff für mehrere Subtypen von Glomerulonephritiden.

Beim Typ 1 (ca. 10%) werden serologisch autoreaktive Antikörper gegen die Basalmembran (bzw. genauer gegen das Goodpasture-Antigen der Basalmembran) nachgewiesen. Kommt es dabei zu einer Lungenbeteiligung (nachweisbar über radiologische Lungenverschattungen und Hämoptysen) spricht man vom Goodpasture-Syndrom (10).

Beim Typ 2 (ca. 40%) werden Immunkomplexe an der Basalmembran abgelagert, die mittels Immunfluoreszenz nachgewiesen werden können. Man spricht von sog. „humps“ (11).

Beim Typ 3 (ca. 50%), der häufigsten Form der drei Subtypen, kommt es zu ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Hier werden keine Immunglobuline oder Komplexe abgelagert. Je nach Ablauf kann man Typ 3 weiter unterteilen in die renale Verlaufsform einer mikroskopischen Polyangiitis oder in die Verlaufsform der Wegener-Granulomatose (10). Unbehandelt kann die RPGN innerhalb von 6 Monaten zur terminalen Niereninsuffizienz führen. Wird jedoch frühzeitig interveniert, kommt es in 60% der Fälle zu einer Besserung der Nierenfunktion (wenn diese noch erhalten werden konnte) (10).

### **3.1.2.2 Das intrarenale AKI am Beispiel der Kontrastmittelnephropathie**

Ähnlich dem Mechanismus des AKI ist auch der Schädigungsmechanismus der Kontrastmittelnephropathie noch nicht vollständig geklärt:

Man weiß, dass es sich um eine Kombination zweier Arten von Schädigung handelt: Zum einen die Schädigung durch die Toxizität der Noxe an sich; und zum anderen eine zusätzliche, ischämische Schädigung des Tubulusepithels. Reaktive Sauerstoffradikale greifen die Niere an, welche bereits aufgrund der reduzierten Durchblutung ihres Marks angegriffen ist (1).

Die nephrotoxischen Kontrastmittel führen zu einer Vasokonstriktion und damit verbunden zur Hypoperfusion.

Dabei muss betont werden, dass nicht alle heute verwendeten Kontrastmittel nephrotoxisch wirken. Es handelt sich hierbei vor allem (aber nicht ausschließlich) um jodhaltige Substanzen (20).

Auch führt die Gabe eines prinzipiell nephrotoxischen Kontrastmittels nicht automatisch zu einer Nierenschädigung. Im Patientenkollektiv gibt es dafür Risikogruppen: Patienten/Patientinnen mit vorbestehender Niereninsuffizienz oder anderen schweren Grunderkrankungen, dehydrierte Patienten/Patientinnen, und Patienten/Patientinnen, welche NSAR's einnehmen, sind prinzipiell einem hohen Risiko ausgesetzt (10).

Hier spielt also die Prävention bzw. Prophylaxe eine sehr große Rolle. Folgende Punkte sollten dabei im klinischen Alltag beachtet werden, um das Risiko einer konsekutiven Nierenschädigung zu minimieren:

---

**a.** Verwendung alternativer Bildgebungsverfahren, wenn möglich

**b.** Zurückhaltende Indikationsstellung für die KM-Gabe bei Risikopatienten/Risikopatientinnen

---

c.	Vermeidung von hohen Dosen und häufigen Gaben von KM
d.	Verwendung von niedrigosmolaren/isoosmolaren KM
e.	Hydrierung/Volumenexpansion der Patienten/Patientinnen vor und nach der KM-Gabe
f.	Kochsalzgabe (dem Normstandard entsprechend)
g.	Kontrolle der Retentionsparameter

**Tabelle 3: Möglichkeiten der Prävention einer CIN adaptiert nach (9) und (16)**

Während die KDIGO-Organisation (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) noch die prophylaktische Gabe von N-Acetylcystein empfiehlt, konnte inzwischen in einer großen Studie nachgewiesen werden, dass N-Acetylcystein zwar kostengünstig und nebenwirkungsarm ist, aber keinen effektiven positiven Einfluss auf die Verhinderung eines CI-AKI hat (9).

Etwa 24 Stunden nach der Gabe des Kontrastmittels kommt es in den meisten Fällen zu einem asymptomatischen Anstieg des Serumkreatinins (SCr). Bei Patienten/Patientinnen mit vorgeschädigter Nierenfunktion kann es jedoch auch zu einem AKI kommen. Dieses kann sich normurisch oder auch oligurisch/anurisch darstellen (1).

In den meisten Fällen ist die Kontrastmittelneuropathie transient, was natürlich mit einer sehr guten Prognose einhergeht. In der Regel werden nach durchschnittlich zehn Tagen die präexistenten Werte des/der Patienten/Patientin wieder zurückerlangt (10).

Dennoch kann das CI-AKI in schweren Fällen auch zur Dialysepflicht führen.

Die Gabe von Kontrastmittel findet ihre Verwendung sowohl im ambulanten als auch im klinischen Bereich in sehr häufigen (Routine-)Untersuchungen. Die Röntgendiagnostik (inkl. CT und MRT) bzw. auch Untersuchungen wie Angiographie oder Herzkatheter verdanken ihre Genauigkeit unter anderem genau der Verabreichung von Kontrastmittel. Da dieses in vielen Fällen jodhaltig ist, muss eine intakte Nierenfunktion vorausgesetzt werden, da Jod mehrheitlich über die Niere ausgeschieden wird. Vom Jodgehalt hängt u.a. auch die Qualität der Bildgebung ab: Kontrastmittel verbessern maßgeblich die Darstellung von Körperstrukturen und –funktionen (21).

Man unterscheidet generell zwischen hochosmolaren und niedrigosmolaren jodhaltigen Kontrastmitteln (high osmolar contrast medium = HOOCM bzw. low osmolar contrast medium = LOOCM). Erstere werden generell nicht mehr intravenös angewandt. Bei den LOOCM's, welche eine Osmolalität von 300-800 mosmol/kg besitzen, unterscheidet man weiter in nichtionische KM (z.B. Iohexol) und dimere KM (z.B. Iodixanol) (21).

Jedoch zeigen Studien, dass auch die Gabe von nicht jodhaltigen KM (insbesondere von Gadolinium-haltigen KM) zu einem CI-AKI führen kann und dies somit nicht zwangsläufig immer die bessere Alternative ist (22), (23).

Immer wieder wird betont, dass es vor allem bei Patienten/Patientinnen mit bereits vorliegender renaler Dysfunktion zu einem CI-AKI kommen kann (24).

Obwohl inzwischen im klinischen Alltag zum Teil Protokolle verwendet werden, die Aufschluss über den Hydrationsstatus des/der Patienten/Patientin vor und nach der KM-Gabe geben, ist dieses Handling nicht die Regel (25). Die Erstellung eines Risikoprofils (Risiko-Assessment) vor der Gabe eines potenziell nephrotoxischen Kontrastmittels wird immer wieder zur Prävention und Inzidenzminimierung eines CI-AKI empfohlen (vgl. (26)).

Trotz derartiger Risikoprofile und den Bemühungen, Risikopatienten/Patientinnen herauszufiltern, ist die Inzidenz des CI-AKI weiterhin signifikant (25).

### **3.1.3 Postrenales AKI**

Der Begriff des postrenalen AKI umfasst Obstruktionen verschiedener Art, welche eine Harnsperre zur Folge haben. Unter anderem können die ableitenden Harnwege aufgrund von Prostatahypertrophie (bei männlichen Patienten), Stenosen, Tumoren (z.B. benignen Prostataadenomen oder Malignomen wie Prostatakarzinomen) verlegt sein (1).

Eine Harnsperre kann iatrogen durch falsch platzierte Katheter ausgelöst werden oder auch medikamentös (durch z.B. den Einsatz von Anticholinergika) verschlimmert werden. Ebenso können angeborene Missbildungen im Urogenitaltrakt eine Obstruktion zur Folge haben (10).

Es ist daran zu denken, dass Obstruktionen, die unterhalb der Blase liegen, beide Nieren betreffen. Obstruktionen, welche hingegen oberhalb der Blase liegen (z.B. in einem der beiden Ureteren), führen nur dann zum AKI, wenn die kontralaterale Niere auch geschädigt ist. Ansonsten kann eine unilaterale Obstruktion zumeist durch die gesunde Niere kompensiert werden (1).

## 3.2 Definitionen des akuten Nierenversagens

### 3.2.1 Die RIFLE-Kriterien des AKI

2004 wurden erstmals, nachdem bis dato kein Konsens bestand und über 30 verschiedene Definitionen von akutem Nierenversagen existierten, von der ADQI-Arbeitsgruppe die RIFLE-Kriterien vorgestellt (27). Diese hatten den Anspruch, bestehende Definitionen evidenzbasiert zusammenzuführen und eine allgemeingültige, auf der klinischen Praxis fußende, Begriffsbestimmung zu bieten. Das Akronym RIFLE wird in der folgenden Tabelle vorgestellt. ESKD, end-stage kidney disease, wird synonym zu ESRD, end-stage renal disease, verwendet.

<b>R</b>	risk of renal dysfunction	Risiko einer Nierenfunktionsstörung
<b>I</b>	injury to the kidney	Schädigung der Niere
<b>F</b>	failure of kidney function	Versagen der Nierenfunktion
<b>L</b>	loss of kidney function	Verlust der Nierenfunktion
<b>E(SKD)</b>	end-stage kidney disease	Terminale Niereninsuffizienz

Tabelle 4: Die Bedeutung des Akronyms RIFLE nach (27)

Die RIFLE-Kriterien für ein AKI oder auch ARF (acute renal failure; diesen Terminus verwendet die ADQI) ziehen drei Messwerte heran, um das Stadium der Nierenschädigung zu klassifizieren: Neben der ausgeschiedenen Urinmenge werden die GFR und das Serumkreatinin als Messwerte verwendet. Diese sind einfach und exakt zu messen und spezifisch für das Organsystem Niere.

Befindet sich ein/eine Patient/Patientin in einem nicht stabilen Zustand, schwanken seine/ihre Werte jedoch erheblich. Auch dieses Phänomen aus dem klinischen Alltag wurde berücksichtigt- in diesem Fall soll zur Beurteilung des Stadiums der Messwert herangezogen werden, welcher theoretisch zum schlimmsten Fall der Nierenschädigung führen würde (27).

Auch der Sensitivität und Spezifität wird durch die graphische Darstellung Rechnung getragen. Durch die Tatsache, dass ein großes Patientenkollektiv die Kriterien der

„milden“ Stadien R, I, und F erfüllt, ergibt sich eine hohe Sensitivität. Die Spezifität ist hier allerdings etwas erniedrigt. Vice versa verhält es sich bei den Endpunkten L und E(SKD): Die Kriterien hier sind strikt, was die Spezifität erhöht, allerdings zugleich die Sensitivität etwas senkt, da Patienten/Patientinnen, die tatsächlich unter einem akuten Nierenversagen leiden, „entwischen“ (27).

Zum Stadium F(ailure) werden von den Autoren ergänzend zwei Subgruppen vorgeschlagen: RIFLE-F<sub>O</sub> und RIFLE-F<sub>C</sub>. Diese sollen den Grund des Nierenversagens spezifizieren. Das „O“ steht hierbei für Oligurie und soll verwendet werden, wenn das Nierenversagen durch die (nicht) ausgeschiedene Urinmenge hervorgerufen wurde. Das „C“ im Terminus RIFLE-F<sub>C</sub> ist die Abkürzung für „acute to chronic“ und symbolisiert den Übergang in eine chronische Nierenschädigung, wenn sich das Serumkreatinin zwar nicht um das Dreifache erhöht, jedoch einen Wert von über 4 mg/dl übersteigt und der akute Anstieg höher als 0,5 mg/dl beträgt (27).

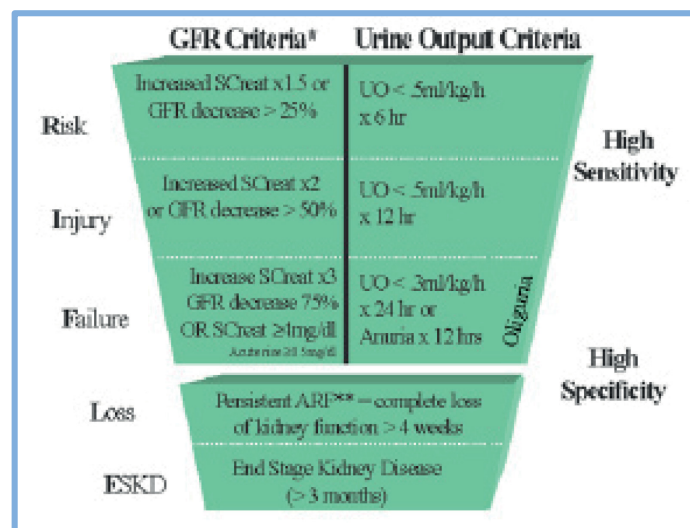


Abbildung 3: Darstellung der RIFLE-Einteilung (27)

Die Stadien L(oss) und E(SKD) unterscheiden sich hierbei in der tatsächlichen Dauer der Nierenersatztherapie. Überschreitet diese einen Zeitraum von vier Wochen, spricht man von einem „persistent ARF“, also einem anhaltenden Nierenversagen. Das Stadium E(SKD) ist erreicht, wenn die Dauer der Nierenersatztherapie drei Monate übersteigt.

In der klinischen Praxis kommt es häufig vor, dass keine Ausgangswerte bei einem/einer Patienten/Patientin vorliegen, was die (Progress-)Beurteilung verkompliziert. In diesem Fall schlägt die ADQI-Arbeitsgruppe Normwerte für die GFR und das Serumkreatinin in

Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Rasse vor. Die GFR wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche mit 75 ml/min bei 1,73 m<sup>2</sup> angegeben. Daraus wird über eine Formel das sogenannte Baseline-Serumkreatinin als angenommener Ausgangswert errechnet (27).

<b>Estimated baseline creatinine</b>				
Age (years)	Black males (mg/dl [ $\mu$ mol/l])	Other males (mg/dl [ $\mu$ mol/l])	Black females (mg/dl [ $\mu$ mol/l])	Other females (mg/dl [ $\mu$ mol/l])
20–24	1.5 (133)	1.3 (115)	1.2 (106)	1.0 (88)
25–29	1.5 (133)	1.2 (106)	1.1 (97)	1.0 (88)
30–39	1.4 (124)	1.2 (106)	1.1 (97)	0.9 (80)
40–54	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.9 (80)
55–65	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.8 (71)
>65	1.2 (106)	1.0 (88)	0.9 (80)	0.8 (71)

Estimated glomerular filtration rate = 75 (ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>) = 186 × (serum creatinine [ $S_{Cr}$ ]) - 1.154 × (age) - 0.203 × (0.742 if female) × (1.210 if black) = exp(5.228 - 1.154 × ln [ $S_{Cr}$ ] - 0.203 × ln(age) - (0.299 if female) + (0.192 if black)).

**Abbildung 4: Errechnete Serumkreatinin-Ausgangswerte für Patienten/Patientinnen ohne bekannte Vorwerte (27)**

Neben der Definition und Einteilung des ARF geht es den Autoren jedoch unter anderem auch um eine exakte Festlegung von Messgrößen und Endpunkten bei klinischen Studien zum akuten Nierenversagen. Die Motivation hierfür liegt in der Kontroversität und Variation diesbezüglich (27).

Als Beispiel sei der vage Terminus „Genesung“ genannt. Definition und Zeitpunkt, wann die Genesung eintritt, variierten vor Einführung der RIFLE-Kriterien stark. Die ADQI-Arbeitsgruppe schlug nun vor, von vollständiger Genesung zu sprechen, wenn der/die Patient/Patientin zu seinem/ihrer Ausgangswert innerhalb der RIFLE-Einteilung zurückkehrt. Von partieller Remission soll gesprochen werden, wenn ein dauerhafter Wechsel innerhalb der Stadien R, I oder F stattgefunden hat und der/die Patient/Patientin keine dauerhafte Nierenersatztherapie/Hämodialyse (renal replacement therapy, RRT) benötigt (27).

So war die Publikation der RIFLE-Kriterien der erste Schritt hin zu Modernisierung, Standardisierung und auch Erweiterung des Begriffs des akuten Nierenversagens.

### **3.2.2 Die AKIN-Definition des AKI**

2007 wurde eine überarbeitete Definition des AKI von der AKIN-Arbeitsgruppe (Acute Kidney Injury Network) vorgestellt. Hier zeigte sich bereits der Beginn des terminologischen Umdenkens: vom ARF war man weitergegangen zum AKI, um damit

das gesamte Spektrum an Krankheitsbildern zusammenzufassen (28). Mit einigen Neuerungen fußt die neue Definition prinzipiell auf den vorhergehenden RIFLE-Kriterien. Die Einteilung des Diuresevolumens wurde unverändert übernommen. Aber die AKIN-Definition sieht die RIFLE-Stadien L und E(SKD) als Spätfolgen bzw. Endpunkte des AKI an und berücksichtigt sie deshalb nicht in ihrer Stadieneinteilung 1-3, welche prinzipiell den Stadien R, I und F der RIFLE-Klassifikation gleichstehen.

Dieser ähnlich geht sie nicht auf die Ursachen der Nierenfunktionsverschlechterung ein. Auch konkrete Endpunkte werden nicht gesetzt, da die RIFLE-Stadien L und E(SKD) wegfallen. Die Klassifikation ist relativ starr und wenig individualisierbar: Risikofaktoren, Komorbiditäten oder andere individuelle Dispositionen (z.B. Alter oder Geschlecht) werden nicht erfasst.

Stadium	Serumkreatinin	Diuresevolumen
1	Anstieg um mindestens 150 bis 200% des Ausgangswerts <b>oder</b> Anstieg um mindestens 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l)	Weniger als 0,5 ml/kg KG/h für mindestens 6 bis 12 Stunden
2	Anstieg um mehr als 200 bis 300% des Ausgangswerts	Weniger als 0,5 ml/kg KG/h für mindestens 12 Stunden
3	Anstieg um mehr als 300% des Ausgangswerts <b>oder</b> Anstieg auf mindestens 4,0 mg/dl (354 µmol/l) mit einem akuten Anstieg um mindestens 0,5 mg/dl (44 µmol/l) pro Tag	Weniger als 0,3 ml/kg KG/h für 24 Stunden <b>oder</b> Anurie für mindestens 12 Stunden

Tabelle 5: Die AKIN-Klassifikation nach (28)

Man war zu dem Entschluss gekommen, die RRT nicht mehr in die Definition des AKI einzugliedern, da diese bereits als Teil des Outcomes gewertet wurde. Patienten/Patientinnen, die eine Nierenersatztherapie bekommen, sollen zu Gruppe 3 gezählt werden (28).

Auch die GFR als zu messender Parameter findet keinen Einzug in diese Einteilung.

### 3.2.3 Die KDIGO-Definition des AKI

2012 wurde die letzte und bis heute gültige Definition und Klassifikation des AKI von der KDIGO-Arbeitsgruppe publiziert. Demnach definiert sich ein AKI wie folgt:

Anstieg des Serumkreatinins  $\geq 0,3$  mg/dl (26,5  $\mu\text{mol/l}$ )  
innerhalb von 48 Stunden

**oder**

Anstieg des Serumkreatinins  $\geq$  das 1,5-fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswerts innerhalb der letzten 7 Tage

**oder**

Abfall der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg KG/h  
für  $\geq 6$  bis 12 Stunden

Tabelle 6: Die aktuelle Definition des AKI nach (22)

Daraus ergeben sich drei Stadien basierend auf dem Serumkreatinin und der ausgeschiedenen Urinmenge.

Stadium	Serumkreatinin	Diuresevolumen
1	Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-fache des Ausgangswerts <b>oder</b> Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu\text{mol/l}$ )	Weniger als 0,5 ml/kg KG/h für $\geq 6$ –12 Stunden
2	Anstieg auf das 2- bis 2,9-fache des Ausgangswerts	Weniger als 0,5 ml/kg KG/h für $\geq 12$ Stunden
3	Anstieg auf mindestens das 3-fache des Ausgangswerts <b>oder</b> Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 $\mu\text{mol/l}$ ) <b>oder</b> Beginn einer Nierenersatztherapie <b>oder</b>	Weniger als 0,3 ml/kg KG/h für $\geq 24$ Stunden <b>oder</b> Anurie für $\geq 12$ Stunden

bei Patienten/Patientinnen  
 unter 18 Jahren:  
 Abnahme der eGFR  
 < 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Tabelle 7: KDIGO-Stadieneinteilung des AKI nach (22)

Zum ersten Mal geht es einer Arbeitsgruppe zu diesem Thema auch um eine Ursachensuche und – vielleicht aus Sicht des/der Patienten/Patientin noch wichtiger – um Risikostratifikation. Die Individualität eines/einer jeden Patienten/Patientin wird einbezogen. So können reversible Ursachen (wie bspw. eine verminderte Nierendurchblutung) erkannt und therapiert werden (9):

Auslösende Faktoren	Begünstigende Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Exsikkose</li> <li>· Hypotension</li> <li>· Sepsis</li> <li>· jodhaltiges Röntgenkontrastmittel</li> <li>· Medikamente</li> <li>· Operationen</li> <li>· Obstruktion</li> <li>· Hämolyse</li> <li>· Hyperurikämie</li> <li>· Rhabdomyolyse</li> <li>· Rapid progressive Glomerulonephritis</li> <li>· Hämolytisch urämisches Syndrom</li> <li>· ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Diabetes mellitus</li> <li>· Chronische Nierenkrankheit</li> <li>· Herzinsuffizienz</li> <li>· vorheriges ANV</li> <li>· Medikamente</li> <li>· Exsikkose</li> <li>· Pulmonale Insuffizienz</li> <li>· Leberinsuffizienz</li> <li>· ...</li> </ul>

Abbildung 5: Mögliche auslösende und begünstigende Faktoren für ein AKI nach (9), adaptiert aus (29)

### 3.2.4 Die Definition des AKI bei speziellen Entitäten: das Beispiel der Kontrastmittelnephropathie

In der KDIGO-Leitlinie von 2012 wird auch auf das Kontrastmittel-induzierte AKI (CI-AKI) eingegangen. Dieses sollte laut Meinung der Arbeitsgruppe den gleichen Kriterien wie das AKI unterliegen.

Damit würde ein CI-AKI vorliegen, wenn das Serumkreatinin um 0,3 mg/dl (innerhalb von 48h) oder der bekannte/angenommene Ausgangswert um 25% (innerhalb von 7 Tagen) steigt. Ebenso würde per definitionem ein CI-AKI vorliegen, wenn die Urinausscheidung für mindestens 6 Stunden auf weniger als 0,5ml/kg KG/h fällt (22).

Dies wird damit begründet, dass bislang kein pathophysiologischer oder epidemiologischer Grund vorliegt, der eine Differenzierung notwendig machen würde (22).

Die gleiche Meinung vertritt die ERBP-Organisation (European Renal Best Practice). Sie fügt aber noch hinzu, dass sowohl für die Definition des AKI als auch des CI-AKI die Verwendung der eGFR obsolet sein, da alle gängigen Formeln zur Berechnung eine stabile Nierenfunktion voraussetzen. Dies stellt ihrer Meinung nach per se einen Widerspruch dar für Patienten/Patientinnen mit einer Nierenschädigung (30). Dennoch wird die eGFR in vielen Studien als Definitionsgrundlage verwendet (unabhängig von der Formel, mit welcher sie berechnet wird).

Die KDIGO deutet in ihrer Veröffentlichung jedoch auch darauf hin, dass in der Entwicklung dieser Leitlinie Literatur gesichtet und herangezogen wurde, die zumeist folgende Definition zugrunde legt:

Anstieg des SCr  $\geq 0,5$  mg/dl ( $44 \mu\text{mol/l}$ )  
**oder**  
Erhöhung des Ausgangswerts  $\geq 25\%$   
innerhalb 48 Stunden nach KM-Exposition

Abbildung 6: Eine gängige Definition der CIN nach (22)

Auch wenn Studien gezeigt haben, dass in vereinzelten Fällen das SCr erst 5 Tage (= 120h) nach KM-Gabe steigt, ist dies doch eher die Ausnahme (22). Entscheidend ist der Zeitpunkt, wann die Messung stattfindet. Da dies laut der oben beschriebenen Definition innerhalb von 48 Stunden zu erfolgen hat, bleibt auch hier Raum für Variabilität. Denn sicherlich spielt es eine Rolle, ob das Serumkreatinin nach 12, 24, 36 oder 48 Stunden gemessen wird.

Wird das SCr 12 Stunden nach KM-Exposition gemessen und mit dem Ausgangswert verglichen (welcher obligat erhoben werden sollte), hat es eine signifikante Aussagekraft auf das Eintreten eines CI-AKI bzw. einer renalen Schädigung innerhalb von 30 Tagen nach der KM-Exposition (31).

Die eGFR wird ebenfalls berücksichtigt. Ab einem Abfall von über 25% innerhalb von drei Tagen nach einem CT kann sie zur Diagnosestellung herangezogen werden (22).

Die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) verwendet in ihren Leitlinien zur KM-Gabe eine ähnliche, doch etwas weiter gefasste Definition. Eine CIN liegt vor, wenn innerhalb 72 Stunden nach intravaskulärer KM-Gabe die Nierenfunktion zurückgeht, ohne dass ein anderer Grund hierfür ursächlich zu finden ist. Ebenfalls spricht ein Anstieg des  $\text{SCr} \geq 0,5 \text{ mg/dl}$  ( $44 \mu\text{mol/l}$ ) bzw. ein Anstieg des Ausgangswerts  $\geq 25\%$  für eine CIN (32). Damit fallen Patienten/Patientinnen mit einem Serumkreatininanstieg von z.B.  $0,3 \text{ mg/dl}$  zwar theoretisch in das Stadium 1 des AKI nach der KDIGO, aber nicht in ein CI-AKI-Stadium nach der ESUR, was nicht ganz schlüssig erscheint. Dies erwähnt auch die ERBP in ihrer Veröffentlichung (30).

Die britische Renal Association schlägt in Zusammenarbeit mit dem BCIS (British Cardiovascular Intervention Society) und dem Royal College of Radiologists vor, die KDIGO-Definition des AKI auch für das CI-AKI zu verwenden. Das erweitert die Definition um die Option der Messung der Urinausscheidung:

Anstieg des  $\text{SCr}$  um mindestens  $0,5 \text{ mg/dl}$  ( $44 \mu\text{mol/l}$ )  
**oder**  
Erhöhung des Ausgangswerts um mindestens  $25\%$   
innerhalb 48 Stunden nach KM-Exposition  
**oder**  
Urinausscheidung unter mindestens  $5 \text{ ml/kg/h}$  für 6 aufeinanderfolgende Stunden

Abbildung 7: Definition des CI-AKI äquivalent zur KDIGO-Definition des AKI nach (33)

Was die Stadieneinteilung der CIN betrifft, so schlägt die Renal Association auch vor, die drei Stadien der KDIGO für das AKI zu übernehmen, um auch hier ein gewisses Kontinuum im Standard zu gewährleisten (33).

In den neuesten Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass das CI-AKI weitaus seltener ist als früher stets statuiert (34).

Dies hat verschiedene Gründe. Zum einen, da in Studien oftmals verschiedene Definitionen des CI-AKI verwendet wurden und unterschiedliche Ein- bzw. Ausschlusskriterien verwendet wurden. Ferner wurde jedes AKI, das nach KM-Exposition auftrat, als ein CI-AKI gewertet. Die Tatsache, dass es auch bei Patienten/Patientinnen

AKI-Fälle ohne KM-Exposition gibt, verdeutlicht, dass nur das Kontrastmittel allein möglicherweise nicht ausschlaggebend ist. Vielmehr müssen individuelle Faktoren wie Vorerkrankungen, Vormedikationen, Hydratationsstatus etc. berücksichtigt werden, um tatsächlich von einem CI-AKI sprechen zu können.

Aus diesem Grund schlagen Meinel et al. auch den Terminus „postcontrast AKI“ bzw. „postcontrast nephropathy“ vor (35), um dem weiten ätiologischen Feld gerecht zu werden.

Es stellt sich die Frage, ob es denn sinnvoll ist, für die Definition der CIN eine andere Definition zu verwenden als für das AKI an sich. Daraus entwickelt sich natürlich auch die Frage, welche andere Definition die beste Erfolgsrate in Hinblick auf die Entdeckung eines CI-AKI hat. Hier gehen die Forschungsmeinungen noch immer auseinander (vergleiche hierzu Kapitel 3.5, indem exemplarisch drei unterschiedliche Studienmeinungen zur Definitionsproblematik vorgestellt werden). Die Fragestellung, inwiefern die FeNa, die fraktionelle Chlorid- und Harnstoffexkretion oder Biomarker in eine künftige Leitlinie bezüglich des AKI einbezogen werden sollten, stellt sich also in gleicher Form für das CI-AKI.

### **3.3 Bedeutung von Biomarkern für das AKI und seine Definition**

#### **3.3.1 Zur Früherkennung des AKI**

Es gibt leider nicht „das“ pathognomische Symptom zur Früherkennung eines AKI. Oftmals wird ein AKI erst dann detektiert, wenn die Niere bereits einen Großteil ihrer Funktion eingebüßt hat.

Zumeist werden die Parameter Serumkreatinin und Urinausscheidung gemessen und kontrolliert. Hier muss jedoch gewissenhaft darauf geachtet werden, ob der/die Patient/Patientin bereits ein CKD hat, was ebenfalls auffällige Werte ergibt, es sich tatsächlich um ein AKI handelt, oder eine andere akute (renale) Erkrankung nicht diagnostiziert wurde, die zum AKI führt (36).

Man hat herausgefunden, dass bereits nur kleine Veränderungen der SCr-Werte vor allem bei intensivpflichtigen Patienten/Patientinnen mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden sind (37). Daher ist es gängige Routine, neben der ausgeschiedenen Urinmenge das SCr zu messen. Als alleiniger Wert ist die Plasmakonzentration des Kreatinins

allerdings nicht genügend aussagekräftig. Die Bestimmung ist aber schon daher zumeist unerlässlich, da das SCr zur Berechnung der GRF benötigt wird (38).

Häufig wird durch Oligurie (und oftmals im Rahmen anderer Erkrankungen) ein AKI festgestellt; diese ist jedoch weder spezifisch noch sensitiv genug (37).

Wenn prärenale Ischämie und postrenale Obstruktion klar ausgeschlossen werden können, sollte der Urin auch auf eosinophile Granulozyten untersucht werden, um eine interstitielle Nephropathie nicht zu übersehen (39).

Gerade die Früherkennung des AKI ist entscheidend für das Outcome der Patienten/Patientinnen.

Das SCr ist generell nicht ideal für die Früherkennung renaler Schädigungen, da es erst ansteigt, wenn die GFR um über 50% gesunken ist. Auch der Harnstoff steigt erst an, wenn die GFR um circa 25% gesunken ist (38). Neueste Studien zeigen, dass das SCr erst 2 Tage nach der renalen Schädigung ansteigt: Zeit, die man gerade bei high-risk Intensivpatienten/Intensivpatientinnen für eine frühe Intervention nutzen könnte (40).

Biomarker zu entdecken, die leicht messbar und günstig sind, und vor allem möglichst früh auf ein AKI hinweisen können, ist das Ziel der Forschung. Viele werden aktuell diskutiert, doch weitere Studien müssen erst ihre Wirksamkeit belegen, da man ihren Einsatz gerade im Klinikalltag auch unter ökonomischen Aspekten betrachten muss.

Folgende Abbildung zeigt Ansatzpunkte von aktuell diskutierten Biomarkern; darunter Cystatin-C und NGAL, die im Folgenden noch näher betrachtet werden sollen.

Die Auswahl dieser beiden begründet sich zum einen mit der gebotenen Kürze dieser Arbeit und zum anderen damit, dass sie unter allen sogenannten „neuen“ Biomarkern zu den am häufigsten diskutierten und untersuchten gehören. Auch wenn sie noch nicht vollständig im klinischen Alltag „etabliert“ sind, herrscht im Umgang mit ihnen weniger Unsicherheit.

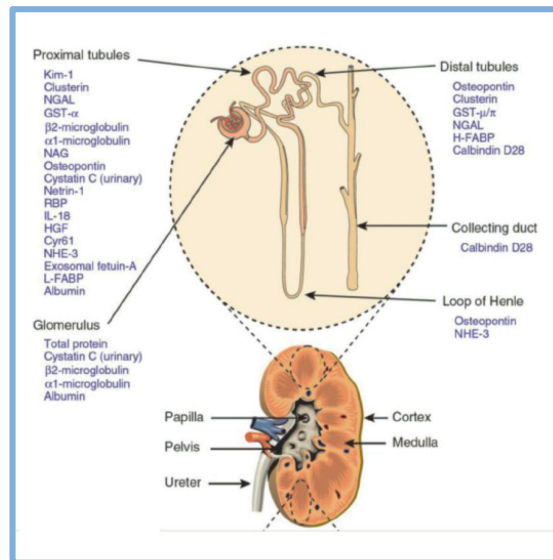


Abbildung 8: Spezifische Ansatzpunkte/ topographische Quellen der Biomarker (41)

Bevor die beiden Biomarker Cystatin-C und NGAL, die stellvertretend für zwei verschiedene Kategorien von Markern stehen, vorgestellt werden, soll zunächst die fraktionelle Natriumexkretion beschrieben werden. Neben der FeNa (fraktionelle Natriumexkretion) sollen auch zwei weitere messbare Exkretionen präsentiert werden, die auch in Sonderfällen (bei Problemen der Diurese) herangezogen werden können.

### 3.3.2 Zur Fraktionellen Natriumexkretion, Chloridexkretion, und Harnstoffexkretion

In unklaren Fällen kann die FeNa im klinischen Alltag leicht, schnell und kostengünstig berechnet werden, um die Ätiologie eines AKI einzugrenzen.

Kreatinin und Harnstoff gelten in gewisser Hinsicht als instabile bzw. unpräzise Marker, da Faktoren wie der aktuelle Ernährungszustand, generell das Alter und Geschlecht, Medikamente oder chronische Erkrankungen diese beeinflussen. Auch werden diese Marker zumeist erst auffällig, wenn die GFR bereits um ein Vielfaches gesunken ist. Zudem lassen sie nur begrenzt Rückschlüsse auf die Ätiologie eines AKI zu.

Die Ätiologie des AKI ist entscheidend, weil von ihrer Therapie und Prognose abhängen.

Ein prärenales AKI kann durch die Wiederherstellung eines suffizienten intravasalen Flüssigkeitsvolumens rasch therapiert werden. Kommt es jedoch aufgrund eines intrarenalen Geschehens zu einer ATN, kann dieser Strukturschaden nicht durch eine Verbesserung der renalen Durchblutung behoben werden (38).

Die Formel für die FeNa lässt hingegen relativ genaue Rückschlüsse auf die Ätiologie eines AKI zu. Sie wird in Prozent gemessen; Normwerte liegen im Bereich von 1-3% (42):

$$\text{FeNa (\%)} = \frac{(\text{Harnnatrium} \times \text{Serumkreatinin})}{(\text{Serumnatrium} \times \text{Harnkreatinin})} \times 100$$

Abbildung 9: Formel zur Berechnung der fraktionellen Natriumexkretion nach (42)

Mit dieser Formel ist eine Unterscheidung möglich, ob ein prärenales oder ein renales AKI vorliegt:

Werte < 1%: prärenales AKI (durch Verminderung des Blutvolumens)

Werte > 3%: renales AKI (Natriumverlust durch z.B. akuten Tubulusschaden)

(Nach (42))

Wie unter 3.1.1 gezeigt, wird das Natrium beinahe vollständig resorbiert, da das RAAS und das ADH aktiviert werden. Die Natriumkonzentration im Harn ist jedoch selbstverständlich von der Harnmenge abhängig, wodurch sich bei Oligurie/Anurie oder gerade auch Polyurie verfälschte Werte ergeben können. Durch die FeNa-Formel ist es nun möglich, die Natriumelimination der Niere unabhängig von der ausgeschiedenen Harnmenge prozentual zu messen (42). Das Problem der Diurese wird aufgehoben. Hier liegt der entscheidende Vorteil dieser Formel.

Bereits die ADQI-Arbeitsgruppe von 2004 ist der Ansicht, dass die FeNa ein zulässiger Marker zur Erkennung eines ARF ist (27).

Weitere Formeln kommen zum Tragen, wenn der/die Patient/Patientin individuelle Besonderheiten aufzeigt, welche das Ergebnis der FeNa verfälschen könnten.

So sei die Fraktionelle Chloridexkretion genannt, wenn bei einem/einer Patienten/Patientin eine metabolische Alkalose diagnostiziert wurde. Die metabolische Alkalose wird definiert durch eine Erhöhung des Standard-Bikarbonats bzw. einer positiven Basen-Abweichung (38). In solchen Fällen kann die renale Natriumelimination erhöht sein und es kann zu falschen Werten bei Berechnung der FeNa kommen (42).

Die fraktionelle Chloridexkretion wird analog zur FeNa berechnet, indem statt der Natriumwerte die Chloridwerte in die Formel eingegeben werden:

$$\text{Fe(Chlorid) (\%)} = \frac{(\text{Harnchlorid} \times \text{Serumkreatinin})}{(\text{Serumchlorid} \times \text{Harnkreatinin})} \times 100$$

Abbildung 10: Formel zur Berechnung der fraktionellen Chloridexkretion nach (42)

Auch hier liegen die Normwerte zwischen 1-3%. Wie bei der FeNa lassen Werte unter 1% den Rückschluss auf ein prärenales AKI zu. Werte über 3% weisen analog auf ein intrarenales Ereignis hin (42).

Nimmt ein/eine Patient/Patientin Diuretika ein und liegt der Verdacht auf ein Diuretika-induziertes AKI nahe, sollte zusätzlich die Fraktionelle Harnstoffexkretion berechnet werden. Die Harnstoffexkretion wird nämlich im Gegensatz zu Natrium und Chlorid nicht von Diuretika beeinflusst (42). Da gerade in der Nephrologie Diuretika zur Standardmedikation zählen, spielt dieser Faktor eine wichtige Rolle.

Hier lautet die Formel:

$$\text{Fe(Harnstoff) (\%)} = \frac{(\text{Harnstoff im Harn} \times \text{Serumkreatinin})}{(\text{Harnstoff im Serum} \times \text{Harnkreatinin})} \times 100$$

Abbildung 11: Formel zur Berechnung der fraktionellen Harnstoffexkretion nach (42)

Folgende Ergebnisse sind dabei zu beachten:

Errechneter Wert < 35%: Verminderung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens;  
z.B. bei prärenalem AKI

Errechneter Wert > 65%: z.B. bei SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) (42)

Diese Formeln dienen als Hilfestellung im klinischen Alltag. Sie sind leicht programmierbar bzw. in bestehende Computersysteme integrierbar. Zudem verursacht die Verwendung derartiger Formeln keine zusätzlichen Kosten und man kann die Werte sofort ablesen. Wünschenswert wäre zudem die Etablierung in die Guidelines, damit dem Konsens über die Definition auch Konsens über standardisierte Hilfetechniken folgt.

### 3.3.3 Zum Biomarker Cystatin-C

Cystatin-C (CyC) ist ein körpereigenes, nicht glykolisiertes Protein, das zu den Cystein-Proteinasen-Inhibitoren zählt. Es besteht aus 120 Aminosäuren und hat ein niedriges Molekulargewicht von 13,3 kDa. Dieses Protein wird kontinuierlich (nicht nur im Falle einer Schädigung) von den meisten kernhaltigen Körperzellen gebildet. Die Konzentration im Körper ist u.a. abhängig von Alter, Geschlecht und Ernährung. Aufgrund der Tatsache, dass es so konstant vom Körper gebildet wird, hängt die Serumkonzentration von CyC von der GFR ab. Daher ist CyC geeignet als endogener (=körpereigener) Marker für Veränderungen (v.a. Verminderungen) der GFR. CyC unterliegt zudem nicht der tubulären Sekretion (43).

Während das SCr erst ab einer Abnahme der GFR um fast die Hälfte beginnt zu steigen, ist das CyC sensitiver und steigt bereits im Bereich, in dem das SCr noch nicht anschlägt.

Herget-Rosenthal et al. zeigen stellvertretend in einer Studie, dass CyC im Vergleich durchschnittlich 1,5 Tage (+/- 0,6 Tage) schneller ansteigt als SCr. Bezogen auf die RIFLE-Kriterien konnte CyC signifikant den notwendigen Einsatz von RRT (renal replacement therapy) aufdecken (44). Durch diesen zeitlichen Gewinn von 24-48 Stunden kann eine therapeutische Intervention viel früher vorbereitet und so das Outcome des/der Patienten/Patientin verbessert werden.

Yang et al. veröffentlichten erst kürzlich eine Studie zur Kombination von Biomarkern. Das Studienmodell umfasst 103 Patienten/Patientinnen mit der Besonderheit einer dekompensierten Herzerkrankung im Zeitraum Dezember 2013 bis Februar 2015 (45).

Auch wenn diese Studie nur eine kleine Subgruppe des gesamten Patientenkollektivs untersucht, die aufgrund einer schweren Grunderkrankung ein AKI erleiden können, zeigt sie doch exemplarisch den Wert der Biomarker und auch ihr Potential bei Kombination von zwei Biomarkern.

Die Aussagekraft von CyC erreichte einen AUC-Wert (area under the curve) von 0,742 (bei einem angenommenen Standardfehler von 0,049). Wurde CyC mit einem weiteren Biomarker kombiniert, erhöhte sich der AUC-Wert deutlich. In der kombinierten Messung mit NGAL erreichte es einen AUC-Wert von 0,825. Ebenso erhöhte sich der AUC-Wert in der Kombination mit KIM-1 auf 0,828 (45).

Durch Kombination von bestimmten Biomarkern wie CyC und NGAL können also prognostisch noch bessere Erfolge erzielt werden.

### **3.3.4 Zum Biomarker NGAL**

Das Polypeptid NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ist ein Marker, welcher eine renale Schädigung aufdeckt. Im gesunden Gewebe kommt NGAL (auch Siderocalin genannt) nicht oder nur in Spuren vor. Sein Molekulargewicht beträgt 25 kDa und es ist proteasenresistent (46).

Kommt es zu einer renalen Schädigung, setzen die betroffenen Tubuluszellen NGAL sofort frei, wodurch es den Namen „real time biomarker“ verdient (vgl. (46)). Auch aktivierte neutrophile Granulozyten exprimieren es. NGAL kann sowohl im Serum als auch im Urin gemessen werden- dann spricht man von uNGAL.

In einer Studie mit hospitalisierten Patienten/Patientinnen, die unter Leberzirrhose bzw. einer bakteriellen Infektion leiden, und somit generell ein hohes Risiko haben, ein AKI zu erleiden, zeigten Ximenes et al. kürzlich, dass NGAL gemessen 48 Stunden nach der ersten Datenerhebung zu 100% die Patienten/Patientinnen von jenen trennte, die ein AKI erlitten oder nicht. Gemessen wurde zu den Zeitpunkten 0, 6, 24 und 48 Stunden nach Hospitalisierung. Dabei zeigte sich auch, dass ein NGAL-Grenzwert von 68ng pro mg Kreatinin (gemessen zum Zeitpunkt 0, also dem Beginn der Datenerhebung und Beobachtung) höhere Vorhersagekraft besitzt als ein Grenzwert von 130 ng/mg Kreatinin, um die tatsächlich Erkrankten zu identifizieren (die Sensitivität lag bei 80% und die Spezifität bei 75%). Es konnte gezeigt werden, dass NGAL im Vergleich zum SCr durchschnittlich 6-48 Stunden früher steigt (40).

Auch wenn die frühe diagnostische Vorhersagekraft von NGAL eindeutig gezeigt werden konnte, muss man doch erwähnen, dass auch diese Forschergruppe nicht die KDIGO-Kriterien für ein AKI zugrunde legte. Dies wurde mit der Auswahl der Patienten/Patientinnen begründet (die unter Leberzirrhose litten).

Dies zeigt einmal mehr, dass ein einheitlicher Standard immer noch nicht existiert.

Eine erst kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Zhang et al. untersucht die Vorhersagekraft von NGAL beim Vorliegen einer Sepsis (47). Sepsis selbst ist mit einer hohen Mortalität verbunden und mit einem hohen Risiko für Entwicklung eines AKI

behaftet (circa 50%, vgl. z.B. (48)). Die Besonderheit dieser Metaanalyse ist, dass sie nicht nur die Vorhersagekraft von NGAL bei septischen Patienten/Patientinnen untersucht. Weiters wurde die Vorhersagekraft von NGAL auch bezüglich der Notwendigkeit von RRT (renal replacement therapy) und bezüglich der Mortalität untersucht; zwei entscheidende Endpunkte für AKI-Patienten/Patientinnen. Die Metaanalyse umschließt 15 Studien mit einem Gesamtkollektiv von 1478 Patienten/Patientinnen im Zeitraum von 2010-2015 (47). Bereits 2009 wiesen Haase et al. die Vorhersagekraft von NGAL für ein AKI in einer großen Metaanalyse nach (49). Aufgrund fehlender statistischer Daten wurde diese im Rahmen septischer Patienten/Patientinnen bislang jedoch kontrovers diskutiert.

Zhang et al. konnten in dieser Hinsicht metaanalytisch einen AUC-Wert von 0,86 nachweisen, was gute (jedoch nicht hervorragende) Vorhersagekraft bei septischen Patienten/Patientinnen bedeutet (47).

Bezüglich der Mortalität innerhalb von 180 Tagen erreichte NGAL einen AUC-Wert von 0,76. Wurde das Intervall jedoch auf 90 Tage verkürzt, zeigte sich lediglich ein AUC-Wert von 0,55 (47).

Die AUC-Werte zur Vorhersagekraft von RRT schwankten in den einzelnen Studien zwischen 0,55 und 0,8 sowohl für Plasma-NGAL als auch für uNGAL (47). Damit zeigt sich, dass das Potential von NGAL unter diesen Aspekten noch weiter untersucht werden muss (wünschenswert wären Studienmodelle mit einem größeren Patientenkollektiv und Differenzierung nach Subgruppen).

### **3.3.5 Die Bedeutung von Biomarkern für die Definition des AKI**

Man kann die neuen Biomarker in verschiedene Gruppen einteilen: Solche, die im Serum und solche, die im ausgeschiedenen Urin gemessen werden.

Briguori et al. schlagen vor, die Biomarker folgendermaßen zu klassifizieren: Solche, die auf eine veränderte Nierenfunktion hinweisen (CyC, SCr) und solche, die explizit auf eine Nierenschädigung deuten (NGAL, KIM-1, u.a.) (43).

Durch den Einsatz neuer Biomarker ist es möglich, ein neues Patientenkollektiv zu identifizieren: Patienten/Patientinnen mit einem subklinischen AKI. Darunter fallen all jene Patienten/Patientinnen, bei denen eine Veränderung der Biomarker, aber noch kein renaler Funktionsverlust festgestellt wurde. Für die Prävention des AKI ist das ein enormer Fortschritt. Das Outcome dieser Patienten/Patientinnen könnte durch frühzeitige therapeutische Intervention signifikant verbessert werden. Briguori et al. weisen zudem

darauf hin, dass diese neuen Biomarker zum einen zur Früherkennung eines AKI, aber auch im Verlauf eines AKI verwendet werden sollten (43).

Jedoch werden die neuen Biomarker noch nicht einheitlich eingesetzt. Vielfach fehlt das Wissen um ihren Nutzen und ihre Verfügbarkeit. Es sind also noch mehr Studien nötig, die einen evidenzbasierten und differenzierten Einsatz ermöglichen.

Es bleibt noch abzuwarten, welchen Stellenwert die vielversprechenden (im Urin zu messenden) Marker IGFBP7 und TIMP-2 einnehmen werden. Es handelt sich bei beiden Markern um Induktoren eines Arrests des Zellzyklus in der postmitotischen G1-Phase. Ein derartiger Arrest tritt in der sehr frühen Phase der Zellschädigung auf (9). In einer multizentrischen Studie mit über 1000 intensivpflichtigen Patienten/Patientinnen waren diese beiden den bisherig bekannten und verwendeten Biomarkern signifikant überlegen und zusätzlich additiv in ihrer Vorhersagekraft (50).

Tatsächlicher Einsatz im klinischen Alltag und Entdeckung/Validierung neuer Biomarker laufen nicht parallel, sondern zumindest heute noch zeitlich stark versetzt.

Zudem wäre eine Leitlinie zum Einsatz der neuen Biomarker gerade aufgrund ihrer Vielzahl wünschenswert. Dies würde auch die bestehende Definition des AKI betreffen, die aktuell auf den Parameter SCr und Urinausscheidung aufgebaut ist.

Bereits in der KDIGO-Leitlinie von 2012 wird festgestellt, dass die bestehende AKI-Definition Limitierungen hat, da inzwischen aussagekräftigere (und frühzeitigere) Biomarker erforscht worden sind. Biomarker, welche renale Zellschädigung früh detektieren, sollten in Zukunft in die Definition des AKI einfließen. Dies würde Auswirkungen auf die Erfolgsrate von Früherkennung, Risikomanagement und Prognose des AKI haben (22).

### ***3.4 Auswirkungen der verschiedenen Definitionsentitäten auf das AKI in Klinik und Forschung***

Obwohl die zuletzt vorgestellte KDIGO-Klassifikation des AKI nun schon einige Jahre bekannt ist, scheint dennoch immer noch nicht völliger Konsens über ihre Anwendung zu herrschen. Immer noch werden Studien mit anderen zugrunde liegenden Definitionen

veröffentlicht. Dies schwächt gewissermaßen ihre Aussagekraft. Es erschwert die Ausübung einer evidenzbasierten Medizin im klinischen Alltag, da die Einheitlichkeit und Vergleichbarkeit nicht gegeben sind.

Folgende Studien haben sich mit diesem Problem befasst, und Vergleichsanalysen aufgestellt, um die RIFLE, AKIN und KDIGO-Kriterien einander gegenüberzustellen. Es soll also beispielhaft gezeigt werden, welche Konsequenzen die Verwendung von verschiedenen Definitionen des AKI hat (bezüglich Inzidenz, Mortalität, Prognose) und wie sich die drei Definitionen möglicherweise voneinander unterscheiden.

### 3.4.1 Vorstellung der Studie „Acute Kidney Injury Classification for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE Classification“ von Pan et al.

Pan et al. veröffentlichten kürzlich (März 2016) eine Studie, welche die Verwendung der RIFLE-, AKIN-, und KDIGO-Definition vergleicht und gegenüberstellt. Sie wenden die jeweilige Definition auf stets das gleiche Patientenkollektiv von 242 Patienten/Patientinnen (183 davon männlich, 59 weiblich) an. Die Daten wurden zwischen 2012 und 2014 erhoben. Es handelt sich um intensivpflichtige Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittener Leberzirrhose als Grunderkrankung. Die Mortalität betrug 62,8% (entsprechend 152 von 242 Patienten/Patientinnen) im Krankenhaus und 77,7% (entsprechend 188 von 242 Patienten/Patientinnen) in einem Zeitraum von 6 Monaten (51).

Verglichen wurden die Mortalität im Krankenhaus und die Vorhersagekraft der drei Definitionen für die Inzidenz und Prognose der Patienten/Patientinnen. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Auswertung der Inzidenz und des AUROC-Werts (area under the ROC-curve) für die Mortalität im Krankenhaus zusammen:

n = 242	Inzidenz eines AKI in%	AUROC + SE
<i>Unter Verwendung der RIFLE-Kriterien</i>	65%	0,774 + 0,032 (p < 0,001)
<i>Unter Verwendung der AKIN-Kriterien</i>	63%	0,741 + 0,033 (p < 0,001)
<i>Unter Verwendung der KDIGO-Kriterien</i>	67%	0,781 + 0,032 (p < 0,001)

**Tabelle 8: Vergleich der errechneten Inzidenz und des AUROC-Werts für die Mortalität unter Verwendung der RIFLE-, AKIN-, und KDIGO-Kriterien nach (51)**

Die Anwendung der KDIGO-Klassifikation erbrachte den besten AUROC-Wert bezüglich der Vorhersagekraft der Mortalität während der Hospitalisierung. Die KDIGO-Kriterien waren den RIFLE- und AKIN-Kriterien auch bezüglich der Sensitivität überlegen (51).

### 3.4.2 Vorstellung der Studie „Validation of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria for AKI and Comparison of Three Criteria in Hospitalized Patients“ von Fujii et al.

Die zweite Studie, die vorgestellt werden soll, erfasst retrospektiv alle Patienten/Patientinnen, welche zwischen April 2008 und Oktober 2011 in ein Lehrkrankenhaus in Tokio, Japan aufgenommen wurden. Die Einschlusskriterien erfüllten dabei 49,518 Patienten/Patientinnen (ausgeschlossen wurden Patienten/Patientinnen unter 14 Jahren, solche mit einer CKD im Stadium 5 und Patienten/Patientinnen, die kürzer als zwei Tage hospitalisiert waren) (52). Es handelt sich also um ein sehr großes, untersuchtes Patientenkollektiv. Auch hier liefert die Applikation der KDIGO-Klassifikation den besten statistischen Prognosewert bezüglich der Mortalität während des stationären Aufenthalts:

n = 49518	Inzidenz eines AKI in%	AUC-Wert
<i>Verwendung der RIFLE-Kriterien</i>	11%	0,77 (p < 0,001)
<i>Verwendung der AKIN-Kriterien</i>	4,8%	0,69 (p < 0,001)
<i>Verwendung der KDIGO-Kriterien</i>	11,6%	0,78 (p = 0,02)

**Tabelle 9: Vergleich der errechneten Inzidenz und des AUROC-Werts für die Mortalität während des stationären Aufenthalts unter Verwendung der RIFLE-, AKIN-, und KDIGO-Kriterien nach (52)**

Hier betonten die Forscher, dass die Verwendung von nur mehr drei Definitionssystemen zwar ein Fortschritt gegenüber der Vergangenheit sei, als noch mehr als 30 verschiedene Definitionen angewandt wurden. Unsicherheit und Inhomogenität bestünden jedoch immer noch, was die Forderung nach Einheitlichkeit unterstreichen würde. Die RIFLE-Kriterien sind laut Fujii et al. am leichtesten anwendbar und bringen ähnlich genaue Ergebnisse wie die KDIGO-Kriterien. Von der Verwendung der AKIN-Kriterien raten sie ab. Den besten AUC-Wert erreichten die KDIGO-Kriterien, die eine Synopsis der zwei vorhergehenden Systeme sind (52).

### 3.4.3 Vorstellung der Studie „A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients“ von Zhou et al.

Eine aktuelle, multizentrische und retrospektive Studie von Zhou et al. hat neben den RIFLE-, AKIN-, KDIGO-Kriterien auch Cystatin-C bezüglich Erkennung und Prognose eines AKI verglichen. Untersucht wurden die Daten von 1036 intensivpflichtigen Patienten/Patientinnen aus fünf verschiedenen ICU's (Intensive Care Units). Ausschlusskriterien waren das Alter unter 18 Jahren, chronische Dialyse im vorhergehenden Monat vor der Hospitalisierung und Dialyse im Moment der Aufnahme auf die ICU (53).

Für den Parameter Cystatin-C als Definitionsgrundlage eines AKI wurden folgende Werte herangezogen:

<b>Definition des AKI</b>	
<b><i>Cystatin-C</i></b>	Anstieg von CyC um mindestens 0,3 mg/l innerhalb 48h <b>oder</b> um mindestens 50% innerhalb von 7 Tagen

**Tabelle 10: Definition des AKI über den Biomarker CyC nach (53)**

Daraus ergeben sich folgende Stadien für ein AKI:

<b>AKI, definiert über einen Anstieg von CyC</b>	
<b><i>Stadium 1</i></b>	Anstieg um mindestens das 1,5-fache des Ausgangswerts
<b><i>Stadium 2</i></b>	Anstieg um mindestens das 2-fache des Ausgangswerts
<b><i>Stadium 3</i></b>	Anstieg um mindestens das 3-fache des Ausgangswerts <b>oder</b> Beginn einer RRT

**Tabelle 11: Stadien des AKI mittels der Definition über den Biomarker CyC nach (53)**

Auch hier zeigte sich, dass die KDIGO-Kriterien prozentual die höchste Anzahl von AKI-Patienten detektierten. Sie zeigten auch die höchste Sensitivität (65,94%). An zweiter Stelle fand sich CyC- sowohl für die Inzidenz als auch für die Sensitivität (64,31%). Was die prognostische Potenz betrifft, war CyC den drei anderen Definitionsparametern

überlegen. Die Autoren stellen ebenso heraus, dass CyC leicht zu messen ist, und die Bestimmung im Routinelabor für immer mehr Einrichtungen möglich ist (53).

n = 1036	Inzidenz eines AKI in% für alle Stadien	AUC-Wert für die 28-Tages-Mortalität (CI= 95%)
<i>RIFLE-Kriterien</i>	26,4%	0,7016
<i>AKIN-Kriterien</i>	34,1%	0,6934
<i>KDIGO-Kriterien</i>	37,8%	0,7013
<i>CyC</i>	36,1%	0,7023

Tabelle 12: Vergleich der Inzidenz und des AUC-Werts für die 28-Tages-Mortalität eines AKI unter Verwendung der RIFLE-, AKIN-, KDIGO- und CyC-Kriterien nach (53)

#### 3.4.4 Vorstellung der Studie „A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure“ von Roy et al.

Um das Thema der engen Verbindung von akutem Nierenversagen und akutem Herzversagen noch einmal aufzugreifen, soll im Folgenden eine Studie von Roy et al. aus dem Jahr 2013 vorgestellt werden. Diese untersucht prospektiv gesammelte Daten von 637 Patienten/Patientinnen, die wegen akutem Herzversagen stationär (länger als 24 Stunden) aufgenommen wurden. Ausgeschlossen wurden dabei diejenigen Patienten/Patientinnen unter 16 Jahren oder mit vorbestehender RRT. Verglichen wurden die Inzidenz eines AKI und die Mortalität (bezogen auf den Zeitraum von 30 Tagen und 1 Jahr). Dabei wurde mit den RIFLE-, AKIN- und KDIGO-Klassifikationen auch die sog. WRF (worsening renal function) verglichen. Diese wird oftmals verwendet, wenn es darum geht, die Nierenfunktion bei einem ADHF zu überprüfen (54). Die WRF wird folgendermaßen definiert:

Ein AKI liegt vor, wenn das SCr um mindestens 0,3 mg/dl (entsprechend 26,5 µmol/l) während der Zeit der Hospitalisierung steigt

Abbildung 12: Definition der WRF nach (54)

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Studienergebnisse. Als „adverse outcome“, (also als negatives Outcome) wurde ein erneutes Herzversagen, die Notwendigkeit einer RRT oder der Tod des/der Patienten/Patientin definiert. Der AUC-Wert versteht sich jeweils für ein Konfidenzintervall von 95% (54).

	<b>Inzidenz eines AKI in%</b>	<b>AUC-Wert für das Outcome innerhalb 30 Tagen</b>	<b>AUC-Wert für das Outcome innerhalb 1 Jahres</b>
<i>RIFLE-Kriterien</i>	25,6%	0,76	0,64
<i>AKIN-Kriterien</i>	27,9%	0,72	0,64
<i>KDIGO-Kriterien</i>	36,7%	0,74	0,66
<i>WRF-Kriterium</i>	33,0%	0,72	0,65

**Tabelle 13: Vergleich der Inzidenz des AKI und des AUC-Werts für das Outcome innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr unter Verwendung der RIFLE-, AKIN-, KDIGO- und WRF-Kriterien nach (54)**

Die tatsächliche Inzidenz eines AKI lag bei 38,3%, was 244 der 637 Patienten/Patientinnen entspricht. Die KDIGO-Kriterien lieferten hier also das genaueste Ergebnis. Ein „adverse outcome“ innerhalb von 30 Tagen trat tatsächlich in 32,3% und innerhalb von einem Jahr in 67,5% der Fälle auf. Den besten AUC-Wert ergab für beide Zeiträume die Anwendung der KDIGO-Kriterien. Dabei muss gesagt werden, dass für den 1-Jahres-Zeitraum die WRF-Kriterien einen besseren Prognosewert lieferten als die RIFLE- und AKIN-Kriterien (54).

Roy et al. stellen fest, dass auch der Grad eines AKI entscheidend ist für die Langzeitprognose. Es macht einen Unterschied, ob es sich um eine prärenale Azotämie (also den Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Urin) oder um eine akute Tubulusnekrose handelt. Daher ist es von großer Wichtigkeit, ein AKI frühzeitig und präzise diagnostizieren zu können (vgl. (54)) – und dies scheint mittels Anwendung der KDIGO-Kriterien zumindest in dieser Studie am besten zu funktionieren.

### 3.4.5 Vorstellung der Studie „AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions“ von Sutherland et al.

Abschließend soll, um das weite Spektrum des AKI abzudecken, auch eine Studie aus der pädiatrischen Nephrologie vorgestellt werden. In den bislang dargestellten Studien wurden Kinder bzw. Jugendliche ausgeschlossen.

Untersucht wurden Daten von 14,795 stationär aufgenommen Kindern am Lucile Packard Children's Hospital (Stanford, USA) im Zeitraum von 2006 bis 2010. Das Durchschnittsalter betrug 6,7 Jahre. Von diesen 14,795 Patienten/Patientinnen wurden 1759 auf die ICU aufgenommen (55).

Neben den bereits vorgestellten AKIN- und KDIGO-Kriterien wurden die pädiatrischen RIFLE-Kriterien (pRIFLE) angewendet. Diese stellen sich wie folgt dar:

pRIFLE	eGFR (estimated GFR)
<i>Stadium 1</i>	Abfall um mindestens 25%
<i>Stadium 2</i>	Abfall um mindestens 50%
<i>Stadium 3</i>	Abfall um 75% oder eGFR < 35ml/min für 1,73m <sup>2</sup>

Tabelle 14: Darstellung der pRIFLE-Kriterien nach (55)

Die Studie lieferte folgende Ergebnisse für die Inzidenz eines AKI:

	Inzidenz eines AKI in%
<i>pRIFLE-Kriterien</i>	51,1%
<i>AKIN-Kriterien</i>	37,3%
<i>KDIGO-Kriterien</i>	40,3%

Tabelle 15: Vergleich der Inzidenz des AKI und unter Verwendung der pRIFLE-, AKIN-, KDIGO-Kriterien nach (55)

Sutherland et al. kommen auch zu dem Ergebnis, dass die KDIGO-Klassifikation die einzige der drei ist, welche die Kriterien für Kinder und Erwachsene in sich vereint (vgl. Stadium 3 der KDIGO-Kriterien für Patienten/Patientinnen unter 18 Jahren): Dies ist ein

entscheidender Vorteil (55). Sie geben jedoch keine eindeutige Empfehlung ab, welche der Definitionen vorzuziehen sei.

Die Limitation dieser Studie ergibt sich unter anderem daraus, dass das Kriterium „Urin-Ausscheidung“ für die Bestimmung eines AKI nicht angewendet wurde. Ebenso wurden keine AUC-Werte errechnet bzw. angegeben (55).

Nichtsdestotrotz ist das AKI auch bei stationär aufgenommenen Kindern eine häufige Komplikation. Dies zeigt auch diese Studie. Das AKI korreliert auch im pädiatrischen Bereich mit einem längeren LOS (length of stay) und einer höheren Mortalität im Vergleich zu stationär aufgenommen Kindern ohne das Ereignis AKI ( $p < 0,001$ ). Daher muss auch für dieses besondere Patientenkollektiv eine präzise Definition mit hoher prognostischer Potenz angewandt werden (55).

### **3.4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Eine Nierenschädigung muss nicht zwangsläufig zu einem AKI führen- dies war sicherlich schon vor Veröffentlichung der KDIGO-Leitlinien bekannt. Durch die Erweiterung des Begriffs AKI auf milde/reversible Symptome kann gerade die Vollform des akuten Nierenversagens effektiver verhindert werden. Gerade bei chronisch kranken oder intensivpflichtigen Patienten/Patientinnen können schon leichte Veränderungen der Parameter drastische Konsequenzen haben. Nur durch die standardisierte und flächendeckende Nutzung einer einheitlichen Definition (was zum heutigen Zeitpunkt den KDIGO-Kriterien entspricht) kann wirklich evidenzbasierte Medizin betrieben werden. Es scheint offenbar immer noch Unklarheit darüber zu geben, welche der drei grundlegenden Definitionen der letzten Jahre (RIFLE, AKIN, KDIGO) die beste Vorhersagekraft besitzt.

Die vorgestellten Studien sollen exemplarisch zeigen, dass prinzipiell alle drei Systeme eine gute Vorhersagekraft besitzen. Die KDIGO-Kriterien scheinen dennoch leicht überlegen. Zudem ist abzuwarten, inwiefern neue Biomarker als Definitionskriterium für ein AKI verwendet werden sollten. Studien haben beispielweise für Cystatin-C vielversprechende Ergebnisse gezeigt.

### **3.5 Auswirkungen der verschiedenen Definitionsentitäten auf die Kontrastmittelnephropathie in Klinik und Forschung**

Auch wenn die aktuelle Forschung heute davon ausgeht, dass nicht die Kontrastmittelgabe allein verantwortlich für die Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe ist, sollte das CI-AKI und seine Inzidenz nicht bagatellisiert werden.

Tatsächlich werden Forderungen laut, bereits veröffentlichte Studien zum CI-AKI zu wiederholen, da bislang oftmals Kontrollgruppen ohne KM-Gabe fehlten (56). Dennoch konnten Davenport et al. retrospektiv durch die Analyse von fast 30.000 Patienten/Patientinnen-Daten nachweisen, dass Patienten/Patientinnen mit einer GFR unter 30 ml/min häufiger ein AKI erlitten, wenn ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel verabreicht wurde (20). So sollte in jeder Studie deutlich gemacht werden, ob es sich um ein Patientenkollektiv mit normalen oder bereits eingeschränkten Nierenfunktionswerten handelt.

#### **3.5.1 Vorstellung der Studie „A Comparison of Definitions of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Normal Serum Creatinine“ von Khatami et al.**

Khatami et al. untersuchten 206 Patienten/Patientinnen (127 männlich/ 79 weiblich) mit normalen SCr-Ausgangswerten (männlich  $\leq 1,5$ mg/dl, weiblich  $\leq 1,3$  mg/dl), bei denen eine Koronarangiographie oder Koronarangioplastie durchgeführt werden sollte. Gemessen wurden das Serumkreatinin und die GFR vor, und am 2. und 5. Tag nach Gabe des Kontrastmittels. Dann wurde untersucht, wie die zugrunde liegende Definition die Prävalenz eines CI-AKI verändert. Ziel der Studie war es, den genauesten Prädiktor für ein CI-AKI herauszufinden (57).

Die folgende Tabelle zeigt die der Berechnung zugrunde liegende Definition und die errechnete Prävalenz eines CI-AKI:

<b>Definition eines CI-AKI</b>	<b>Prävalenz in%</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Relativer Anstieg des SCr <math>\geq 25\%</math></i>	30,5%	nicht angegeben

<i>Absoluter Anstieg des SCr <math>\geq</math> 0,5mg/dl</i>	3,8%	< 0,0001
<i>Relativer Abfall der GFR (berechnet über die MDRD) <math>\geq</math> 25%</i>	25%	< 0,012

Tabelle 16: Vergleich verschiedener CI-AKI Kriterien und die Auswirkung auf die Prävalenz nach (57)

Bemerkenswert ist, dass die Studie nicht nur die GFR als Parameter per se berücksichtigt, sondern auch die unterschiedlichen Ergebnisse zeigt, die sich aus den Möglichkeiten der Berechnung der GFR über die Cockcroft-Gault-Formel, die MDRD-Formel und die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiologic Collaboration) ergeben: So kommt es je nach Formel bei einem GFR-Abfall von 25% zu einer Prävalenz der CIN von 19,9% berechnet über die C-G-Formel, von 23,7% über die MDRD-Formel und 20,8% über die CKD-EPI-Formel (57).

Der relative Anstieg des SCr um 25% und der relative Abfall der GFR um 25% werden in der Literatur häufig einander gleichgestellt. Sie brachten jedoch in dieser Studie nicht das gleiche prozentuale Ergebnis. Dem relativen Anstieg des SCr von 25% äquivalent war der Abfall der GFR um 20% (30,5% Prävalenz). Einem Abfall der GFR um 25% entsprach ein relativer SCr-Anstieg von 33% (57).

In dieser Studie wurden Patienten/Patientinnen untersucht, deren Ausgangs-SCr normwertig war. Khatami et al. stellen fest, dass seit 1954, als zum ersten Mal über die CIN berichtet wurde, kein Konsens über die optimale Definition besteht (vgl. (57, 58)). Wird die CIN über einen absoluten Anstieg des SCr  $\geq$  0,5 mg/dl definiert, reduziert sich die Prävalenz signifikant.

### 3.5.2 Vorstellung der Studie „Effect of Varying Definitions of Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Left Ventricular Ejection Fraction on One-Year mortality in Patients Having Transcatheter Aortic Valve Implantation“ von Pyxaras et al.

2015 untersuchten Pyxaras et al. Daten von 240 Patienten/Patientinnen vor einer TAVI (transcatheter aortic valve implantation). Diese wurden im Zeitraum Dezember 2009 bis Januar 2014 im Contilia Herz- und Gefäßzentrum Essen, Deutschland gesammelt. Das Ereignis CI-AKI wurde zum einen definiert als SCr-Anstieg  $\geq$  0,3 mg/dl und zum anderen

als Kreatinin-Clearance-Abfall  $\geq 25\%$  nach dem Eingriff. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität nach einem Jahr. Die Kreatinin-Clearance wurde über die Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Die Kreatininwerte wurden direkt vor der TAVI, an den folgenden drei Tagen und bei Entlassung gemessen. Die Studie schloss Patienten/Patientinnen mit einer CKD (definiert als Baseline-SCr  $\geq 1,5$  mg/dl oder als eGFR von unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nicht aus (59).

Es ist bekannt, dass ein CI-AKI bei TAVI-Patienten/Patientinnen mit einem schlechteren Outcome korreliert. Unklar und Beweggrund dieser Studie war jedoch, ob die Verschlechterung der Kreatininwerte tatsächlich allein auf die Gabe von Kontrastmittel zurückzuführen ist. Als zweite Möglichkeit dafür zogen die Forscher eine akute Verschlechterung der kardialen Pumpleistung in Betracht (vgl. kardiorenales Syndrom). Daher sollte überprüft werden, inwiefern das CI-AKI im Vergleich mit der LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) als unabhängiger Prädiktor für das Outcome herangezogen werden kann (59).

Die Ergebnisse speziell für das Ereignis CI-AKI stellt folgende Tabelle dar:

Definition des CI-AKI	Inzidenz eines CI-AKI innerhalb 30 Tagen	AUC-Wert für die 1-Jahres-Mortalität
<i>SCr-Anstieg <math>\geq 0,3</math> mg/dl</i>	18,3%	0,602 (p = 0,037)
<i>Kreatinin-Clearance-Abfall <math>\geq 25\%</math></i>	19,6%	0,704 (p < 0,001)

**Tabelle 17:** Darstellung der Ergebnisse der Studie von Pyxaras et al. bezüglich Inzidenz eines CI-AKI innerhalb von 30 Tagen und dem AUC-Wert für die 1-Jahres-Mortalität nach (59)

Pyxaras et al. kamen speziell für das CI-AKI zum Ergebnis, dass die Definition über den Abfall der Kreatinin-Clearance  $\geq 25\%$  ein besserer Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität sei als der Anstieg des SCr  $\geq 0,3$  mg/dl (59).

Interessanterweise ist die Kreatinin-Clearance trotz ihrer häufigen Verwendung im klinischen Alltag kein Bestandteil der aktuell gültigen Definition des CI-AKI.

### 3.5.3 Vorstellung der Studie „Does the Current Definition of Contrast-induced Acute Kidney Injury Reflect a True Clinical Entity?“ von Sinert et al.

Sinert et al. verwendeten in ihrer Studie für das Ereignis CI-AKI die Definition „relativer SCr-Anstieg  $\geq 25\%$  oder absoluter SCr-Anstieg  $\geq 0,5$  mg/dl in einem Zeitraum von 48-72 Stunden nach intravenöser Kontrastmittelgabe“. Einschlusskriterium war die Registrierung von Patienten/Patientinnen mit normalen SCr-Ausgangswerten und normaler Nierenfunktion in der Notaufnahme (SCr  $< 1,5$  mg/dl bzw. GFR  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ausschlusskriterien war die Kontrastmittelgabe innerhalb der letzten 7 Tage vor Beginn der Studie, Hämodialyse zur Zeit der Studie oder ein Alter unter 18 Jahren. Sie untersuchten die Inzidenz eines CI-AKI/AKI bei Kontrastmittelgabe retrospektiv im Vergleich zu Patienten/Patientinnen, die keine Kontrastmittelgabe erfuhren. So sollte gezeigt werden, dass bei hospitalisierten Patienten/Patientinnen ein generelles Risiko eines besteht und dies nicht zwangsläufig mit der Kontrastmittelgabe zusammenhängen muss. Analysiert wurden die elektronischen Daten von 773 Patienten/Patientinnen mit Kontrastmittelgabe und 2956 Patienten/Patientinnen ohne Kontrastmittelgabe, welche entweder ein Abdomen- oder Thorax-CT bekamen (7).

Auf den ersten Blick überraschend mag das Ergebnis sein, dass ein (CI-)AKI signifikant häufiger bei Patienten/Patientinnen ohne Kontrastmittel-Exposition auftrat.

Folgende Tabelle zeigt die Studienergebnisse von Sinert et al.:

	Inzidenz eines CI-AKI/AKI	Mortalität
<i>Patienten/Patientinnen mit Kontrastmittelgabe</i>	5,69%	9,09%
<i>Patienten/Patientinnen ohne Kontrastmittelgabe</i>	8,96%	6,79%
<i>p-Wert</i>	0,003	0,533

Tabelle 18: Darstellung der Inzidenz eines CI-AKI und Mortalität nach einem CT für Patienten/Patientinnen mit und ohne Kontrastmittelgabe nach (7)

Sinert et al. halten fest, dass die aktuell gebräuchliche Definition des CI-AKI nicht auf patientenorientierten Outcome-Parametern wie der Notwendigkeit einer RRT, einer CKD

oder der Mortalität basiert, sondern auf Surrogatparametern. Diese Messwerte spiegeln ihrer Meinung nach nicht die klinische Wirklichkeit wider (7).

Signifikant war in dieser Studie das Ergebnis der Inzidenz eines (CI-)AKI; hingegen nicht signifikant war der Unterschied in der Mortalität von Patienten/Patientinnen mit/ohne Kontrastmittelexposition ( $p=0,533$ ).

Dies spiegelt in gewissem Maße auch die aktuell vorherrschende Meinung wieder, dass ein CI-AKI zunächst seltener ist als vermutet und der stationäre Aufenthalt das allgemeine Risiko eines Nierenversagens erhöht. Dies muss nicht zwangsläufig auf Kontrastmittelgabe zurückzuführen sein.

Aufgrund ihrer Ergebnisse empfehlen Sinert et al. die i.v.-Kontrastmittelgabe bei Patienten/Patientinnen mit normalen Nierenfunktionswerten. Sie weisen jedoch darauf hin, dass weitere Studien notwendig seien, welche die Kontrastmittelgabe bei Patienten/Patientinnen mit eingeschränkten Werten (z.B. einer GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) untersuchen (7).

### **3.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Inzidenz des CI-AKI variiert je nach Studienprotokoll stark.

Li und Solomon stellten in ihrer Metaanalyse von 2010 eine Bandbreite von 2 bis 25% fest (60).

Die hier exemplarisch vorgestellten Studien erbrachten Werte für die Inzidenz und Prävalenz des PCCI (postcontrast creatinine increase) zwischen 3,8 und 30,5%. Dies hing auch davon ab, welche Definition des CI-AKI speziell zugrunde gelegt wurde.

So bestätigt auch die Studie von Jabara et al., dass die Inzidenz eines CI-AKI von 3,3% bis 10,5% schwankt, je nachdem ob eine einzelne oder kombinierte Definition (absoluter/relativer SCr-Anstieg und Abfall der GFR) angewendet wurden (61).

Es ist nicht vollständig geklärt, ob allein die Kontrastmittelgabe für den Anstieg der SCr-Werte bei hospitalisierten Patienten/Patientinnen verantwortlich ist. Zudem mangelt es noch an Studien, die das Langzeit-Outcome untersuchen. Denn selbst wenn es zu einem PCCI kommt, normalisieren sich die Werte zumeist innerhalb 7 bis 10 Tagen. Welchen Effekt dies auf lange Sicht hat (z.B. das Risiko einer CKD), ist noch nicht hinreichend geklärt (60).

Selbst wenn man aktuell davon ausgeht, dass es sich beim CI-AKI um ein multifaktorielles Geschehen handelt, das seltener ist als lange Zeit vermutet, bleibt die Prophylaxe

entscheidend. Um deren Qualität zu sichern, braucht es dringend die Verwendung einer einheitlichen Definition. Denn nur so können zukünftige Studien reproduzierbare und objektive Ergebnisse liefern.

In einer erst 2016 veröffentlichten Studie von Parsh et al. wird so beispielsweise die Verwendung eines absoluten SCr-Anstiegs über 0,5mg/dl bzw. eines relativen Anstiegs über sogar 50% vorgeschlagen. Wie in den meisten Studien wird aber auch hier von den Autoren gefordert, dass weitere Studien zur Allgemeingültigkeit und Standardisierung erstellt werden müssen (62).

Thomas et al. schlagen vor, zukünftig die KDIGO-Definition des CI-AKI zu verwenden, um vergleichbare Daten bezüglich des Outcomes sammeln zu können und Standards schaffen zu können (63).

Auch sollten zukünftige Studien zum CI-AKI wo möglich eine Vergleichsgruppe von Patienten/Patientinnen ohne Kontrastmittelgabe einschließen, wie Sinert et al. vorschlagen (vgl. (7)).

Grundsätzlich sollte Einheitlichkeit darüber geschafft werden, wie die CIN zu verstehen ist: Als eigenständige Entität mit eigener Definition oder als Teil des AKI-Komplexes mit gleicher Definition.

## 4 Diskussion und Ausblick

Das AKI gilt als nicht zuletzt aufgrund seiner steigenden Inzidenz als eines der häufigsten und wahrscheinlich teuersten Krankheitsbilder im stationären klinischen Bereich (5).

Wurde das ARF vor 20 Jahren noch als eine einfache Komplikation aufgefasst, hat sich indessen bis heute nicht nur der Terminus, sondern auch das Verständnis dieser facettenreichen Erkrankung geändert.

Das AKI wird heute begriffen als eines der häufigsten und wichtigsten Syndrome, die ein/eine schwer kranker/kranke Patient/Patientin entwickeln kann (64).

Eine „acute kidney injury“ beinhaltet ein ARF, also ein „acute renal failure“- wird aber nicht mehr allein darauf beschränkt (22).

Bereits 2004 stellte die ADQI-Arbeitsgruppe fest, dass das Auftreten eines AKI bei schwerkranken Patienten/Patientinnen mit einer Häufigkeit von 1-25% variiert, je nachdem welche Kriterien zur Bewertung eines AKI herangezogen wurden. Die Mortalitätsrate variierte hierbei ebenfalls von 28-90% (27).

Das bestätigte die Forschung über die Jahre immer wieder: Die Inzidenz eines AKI bei intensivpflichtigen Patienten/Patientinnen schwankt zwischen 11% und 67% - das ergibt eine Spannbreite von 56%. Angaben zur Mortalität aufgrund eines AKI variieren je nach zugrunde liegender Definition zwischen 13% und 69% (vgl. (65-69).

Dies ist nicht zuletzt zurückzuführen auf die Verwendung verschiedener Definitionen als Grundlage der Studien.

Bis heute wird die KDIGO-Definition des AKI noch nicht völlig einheitlich verwendet. Dabei hat sich in den letzten Jahren durch neue Forschungsergebnisse auch herauskristallisiert, dass die aktuelle Definition möglicherweise um neue Biomarker (wie CyC, NGAL etc.) erweitert werden sollte, da diese eine bessere – da frühere und genauere- Vorhersage eines AKI ermöglichen.

Ähnliches gilt für die Kontrastmittelneuropathie: Angaben zur Inzidenz schwanken zwischen 2% und 25% (60). Zudem muss differenziert werden, welches Patientenkollektiv untersucht wurde und welche der aktuell geläufigen Definitionen zugrunde gelegt wurde. Denn auch hier herrscht Uneinigkeit darüber, ob es sinnvoll ist, der

Kontrastmittelnephropathie die gleiche Definition wie dem AKI zugrunde zu legen, oder ob sich Unterschiede (beispielsweise bezüglich follow-up oder Mortalität) ergeben, wenn die Parameter verändert werden. So werden immer noch unterschiedlichste Angaben gemacht: Absoluter Serumkreatininanstieg über 0,3 mg/dl, über 0,5 mg/dl oder relativer Anstieg über 25%, über 50%, oder Verdopplung der Ausgangswerte, etc. Dies gilt ebenso für weitere Parameter wie Urinausscheidung oder die eGFR. Es gibt keinen allgemeingültigen (und verwendeten) Standard.

Je genauer eine Definition ist, desto präziser kann ihre Umsetzung in Hinblick auf Prävention, Diagnostik und Therapie umgesetzt werden. Wie bei jeder Leitlinie sollte dabei stets auf beide Seiten eingegangen werden: auf den/die Patienten/Patientin als Individuum und auf die Mitglieder des Gesundheitwesens als „exekutives“ Organ.

Vielversprechend sind auch Hilfsmittel wie elektronische „Warnsysteme“, die über das IT-System eines Krankenhauses präventiv vor einem AKI oder auch einem CI-AKI warnen können (wenn z.B. potenziell nephrotoxische Substanzen appliziert werden).

So kann schon auf geringe Änderungen der Laborparameter schneller mit Modifikation der Medikation oder Optimierung der Volumentherapie reagiert werden (56). Solche „e-alerts“ wie beispielsweise der „AKI sniffer“ von Colpaert et al. basieren auf einer programmierbaren laborchemischen Definition des AKI, die idealerweise der aktuell gültigen Definition des AKI entspricht (vgl. (70, 71)). So wurde bereits gezeigt, dass solche elektronischen Warnsysteme die Rate eines AKI vermindern können (z.B. (72)). Allerdings muss auch hier flächendeckend eine einheitliche Definition verwendet werden. Sonst können sich beispielsweise bei der Verlegung von einem Krankenhaus ins andere durch die Verwendung verschiedener Warnsysteme Differenzen in der Einschätzung eines/einer Patienten/Patientin ergeben. Daher muss auch hier ein allgemeingültiger Standard geschaffen werden.

Trotz aller Fortschritte in der Technik und in der Forschung bleibt das AKI eine gefürchtete Komplikation gerade im klinisch-stationären Bereich (vgl. z.B. (36)). Hier gelten die Bemühungen vor allem der Früherkennung. Neue „Hilfsmittel“ wie elektronische Warnsysteme oder die Verwendung von zusätzlichen Biomarkern können hierbei einen wesentlichen Beitrag leisten. Gleiches gilt für die Kontrastmittelnephropathie: Hier sollte vor allem zunächst die Grundsatzfrage geklärt

werden, ob die gleich Definition wie für das AKI oder eine eigenständige angewandt werden soll.

Wünschenswert wäre eine Erneuerung und Erweiterung der AKI-Leitlinien um diese Faktoren – und vor allem eine einheitliche Verwendung.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Renz-Polster H, Krautzig S (editors). Basislehrbuch Innere Medizin kompakt, greifbar, verständlich. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. München Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008:982-94.
2. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Apr;17(4):1135-42.
3. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012 Sep;82(5):516-24.
4. Etter C AP. Akute Nierenschädigung - Teil 1: Epidemiologie und Pathogenese. *Schweiz Med Forum.* 2004;12(40):784-8.
5. Bienholz A, Wilde B, Kribben A. From the nephrologist's point of view: diversity of causes and clinical features of acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2015 Aug;8(4):405-14.
6. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(16):2071-9.
7. Sinert R, Brandler E, Subramanian RA, Miller AC. Does the current definition of contrast-induced acute kidney injury reflect a true clinical entity? *Acad Emerg Med.* 2012 Nov;19(11):1261-7.
8. Reichel R. Acute Kidney Injury: Quoi de Neuf. *The Ochsner Journal* 2014;14:359-68.
9. Bienholz A, Feldkamp T, Kribben A, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Acute kidney injury. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Jun;138(23):1229-32.
10. Herold G (editor). Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung. Mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverlag; 2012:606-33.
11. Riede U (editor). Allgemeine und spezielle Pathologie. 5., kompl. überarbeit. Aufl. (Ebook). Stuttgart u.a.: Thieme; 2004:824-29.
12. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008 May;34(5):957-62.
13. National Heart, Lung, and Blood Institute [Internet].; 2005 [updated 18.02.2005; cited 04.04.2016]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/research/reports/2004-cardiorenal-hf-hd>.

14. Rudnicki M. Kardiorenales vs. renokardiales Syndrom. *Nephro Script*. 2008 11. Jahrgang(Nr. 3):6-10.
15. Haase M, Muller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:99-116.
16. Clementi A, Virzi GM, Brocca A, de Cal M, Pastori S, Clementi M, et al. Advances in the pathogenesis of cardiorenal syndrome type 3. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:148082.
17. Bouchard J, Mehta RL. Fluid balance issues in the critically ill patient. *Contrib Nephrol*. 2010;164:69-78.
18. Chuasuwana A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012 Jan;32(1):31-9.
19. Keller CK. Praxis der Nephrologie [nach den Leitlinien: NKF National Kidney Foundation (K/DOQI), DHL Deutsche Hochdruckliga, EDTA European Best Practice Guidelines (EBPG), GfN Gesellschaft für Nephrologie; mit Dialyse und Transplantation]. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2007:182-95.
20. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):719-28.
21. Kontrastmittel [Internet]. [cited 28.03.2016]. Available from: [http://www.urologielehrbuch.de/jodhaltige\\_kontrastmittel.html#Bettmann2004](http://www.urologielehrbuch.de/jodhaltige_kontrastmittel.html#Bettmann2004).
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012(2):1-138.
23. Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Feb;20 Suppl 1:i18-22.
24. Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. *Radiographics*. 2004 Oct;24 Suppl 1:S3-10.
25. Menting TP, Sterenborg TB, de Waal Y, Donders R, Wever KE, Lemson MS, et al. Remote Ischemic Preconditioning To Reduce Contrast-Induced Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Oct;50(4):527-32.
26. Acute kidney injury: prevention, detection and management. [Internet]. [cited 13.04.2016]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG169>.
27. 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 Aug;8(4):R204-12.

28. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

29. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(5):477-85.

30. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27(12):4263-72.

31. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, Pasoli P, Pighi M, Pesarini G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med*. 2010 Aug;123(8):755-63.

32. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2527-41.

33. Lewington A, Mactier R, Hoefield R et al. Prevention of contrast induced acute kidney injury (CI-AKI) in adult patients. [Internet].; 2016 [cited 13.04.2016]. Available from: <https://www.rcr.ac.uk/publication/prevention-contrast-induced-acute-kidney-injury-ci-aki-adult-patients>.

34. Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S, Ellis JH. The challenges in assessing contrast-induced nephropathy: where are we now? *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Apr;202(4):784-9.

35. Meinel FG, De Cecco CN, Schoepf UJ, Katzberg R. Contrast-induced acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Biomed Res Int*. 2014;2014:859328.

36. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. 2016 Jan;8(1):58-62.

37. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):509-15.

38. Arastéh K, Baenkler HW et al. (editors). *Duale Reihe Innere Medizin. Elektronische Ressource 1060 Abbildungen*. In: 3., überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2013:450-52; 862.

39. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):756-66.
40. Ximenes RO, Farias AQ, Helou CM. Early predictors of acute kidney injury in patients with cirrhosis and bacterial infection: urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cardiac output as reliable tools. *Kidney Res Clin Pract*. 2015 Sep;34(3):140-5.
41. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014 Mar;85(3):513-21.
42. Formeln und Erklärungen [Internet]. [cited 28.03.2016]. Available from: <http://www.niere-hochdruck.at/formeln/>.
43. Briguori C, Quintavalle C, Donnarumma E, Condorelli G. Novel biomarkers for contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:568738.
44. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1115-22.
45. Yang CH, Chang CH, Chen TH, Fan PC, Chang SW, Chen CC, et al. Combination of Urinary Biomarkers Improves Early Detection of Acute Kidney Injury in Patients With Heart Failure. *Circ J*. 2016 Mar 25;80(4):1017-23.
46. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Mertens PR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. *Curr Opin Hematol*. 2011 Jan;18(1):11-8.
47. Zhang A, Cai Y, Wang PF, Qu JN, Luo ZC, Chen XD, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016 Feb 16;20(1):41,016-1212-x.
48. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Apr;10(4):193-207.
49. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009 Dec;54(6):1012-24.
50. 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 Feb 6;17(1):R25.
51. Pan HC, Chien YS, Jenq CC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH, et al. Acute Kidney Injury Classification for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE Classifications. *Sci Rep*. 2016 Mar 17;6:23022.

52. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 May;9(5):848-54.
53. Zhou J, Liu Y, Tang Y, Liu F, Zhang L, Zeng X, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol*. 2016 Jan;48(1):125-32.
54. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med*. 2013 Apr;3(1):26-37.
55. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):554-61.
56. Kribben A, Bienholz A, Becker S, Lutkes P, Feldkamp T. Acute kidney injury: update 2014. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014 Oct;139(40):2010-2.
57. Khatami MR, Nikravan N, Salari-Far M, Davoudi S, Pahlavan-Sabbagh MR. A comparison of definitions of contrast-induced nephropathy in patients with normal serum creatinine. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016 Jan;27(1):94-100.
58. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand*. 1954;150(4):297-302.
59. Pyxaras SA, Zhang Y, Wolf A, Schmitz T, Naber CK. Effect of Varying Definitions of Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Left Ventricular Ejection Fraction on One-Year Mortality in Patients Having Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2015 Aug 1;116(3):426-30.
60. Li J, Solomon RJ. Creatinine increases after intravenous contrast administration: incidence and impact. *Invest Radiol*. 2010 Aug;45(8):471-6.
61. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, Knopf WD, Chronos N, Chen JP, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009 Jun 15;103(12):1657-62.
62. Parsh J, Seth M, Briguori C, Grossman P, Solomon R, Gurm HS. The optimal definition of contrast-induced acute kidney injury for prediction of inpatient mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Am Heart J*. 2016 May;175:160-7.
63. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015 Jan;87(1):62-73.
64. Druml W, Lenz K, Laggner AN. Our paper 20 years later: from acute renal failure to acute kidney injury--the metamorphosis of a syndrome. *Intensive Care Med*. 2015 Nov;41(11):1941-9.

65. Zhou J, Yang L, Zhang K, Liu Y, Fu P. Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: a retrospective, multicenter study in critically ill patients. *Nephrology (Carlton)*. 2012 May;17(4):330-7.
66. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1203-10.
67. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008 Mar;73(5):538-46.
68. 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 Aug 17;294(7):813-8.
69. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):418-25.
70. Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, Benoit D, Van Hoecke S, De Turck F, et al. Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit Care Med*. 2012 Apr;40(4):1164-70.
71. Horne KL, Selby NM. Recent developments in electronic alerts for acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Dec;21(6):479-84.
72. Wallace K, Mallard AS, Stratton JD, Johnston PA, Dickinson S, Parry RG. Use of an electronic alert to identify patients with acute kidney injury. *Clin Med (Lond)*. 2014 Feb;14(1):22-6.