
Stellungnahme der Deutschen Transplantationsgesellschaft zur Indikation eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation

Die Deutsche Transplantationsgesellschaft sieht die Notwendigkeit der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens für indiziert, wenn bei einem Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation mindestens eines der folgenden Probleme im Verlauf der Erkrankung aufgetreten ist:

- Urämie
- Hypervolämie, die anders nicht suffizient behandelt werden kann
- Elektrolyt- und/oder Säure-Basen-Störungen, die anders nicht suffizient behandelt werden können

Begründung der Stellungnahme:

Hintergrund: Die Nierenfunktion und die Einleitung einer Nierenersatztherapie ist ein entscheidender Einflussfaktor auf den MELD-Score für die Leber-Transplantation (zum Teil über 50-prozentige Erhöhung des MELD-Score bei hohem Kreatinin (>4mg/dl) oder Durchführung von Dialyse -2x/Woche-) und stellt somit einen wichtigen Parameter in der Allokation zur Lebertransplantation dar.

Problem: Kriterien für die Indikation zum Beginn der Nierenersatztherapie beim Nierenversagen für Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation sind nicht eindeutig definiert.

Datenlage allgemein: 5-10 % aller auf Intensivstation behandelten Patienten erleiden ein akutes Nierenversagen [1-3]. Hiervon müssen ca. 30-50 % mit Nierenersatztherapie behandelt werden. Die Mortalität dieser Patienten ist unverändert hoch und liegt bei ca. 60 % [2-4]. Ca. 10 % der überlebenden Patienten bleiben dauerhaft dialysepflichtig [5, 6]. Weder die Art der Nierenersatztherapie [7-13] noch die Therapiedosis [14, 15] sind mit einem Überlebensvorteil für die Patienten assoziiert.

Spezielle Problematik: Genaue Angaben zur Inzidenz des akuten Nierenversagens bei Leberwartelisten-Patienten liegen nicht vor. Ein akutes Nierenversagen bei Lebertransplantation tritt in ca. 20-40% auf [16-19].

Der optimale Zeitpunkt des Beginns einer Nierenersatztherapie bei leberkranken Patienten ist unklar. Der Ausfall der Nierenfunktion und eine extrakorporale Nierenersatztherapie ist bei leberinsuffizienten bzw. Leberwartelisten-Patienten mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert [19, 20].

Zu beachten ist, dass es unterschiedliche Definitionen des akuten Nierenversagens gibt. Empfohlen wird eine Definition des akuten Nierenversagens basierend auf der RIFLE und AKIN Klassifikation [21, 22]. Beiden gemeinsam ist eine an der Urinausscheidung- und Serum-Kreatininwerten orientierte risikostratifizierte Stadieneinteilung. Vorteilhaft ist, dass die Urinausscheidung berücksichtigt wird, da Hypervolämie eine häufige Indikation zur Nierenersatztherapie bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation darstellt. Hypervolämie ist deshalb relevant, da in mehreren Arbeiten gezeigt werden konnte, dass Hypervolämie bei kritisch kranken Patienten und akutem Nierenversagen mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [23-27]. Eine auf Serum-Kreatininwerten basierende Schätzung der Nierenfunktion zur Indikation für eine Nierenersatztherapie ist problematisch. Von Bedeutung in diesem Kontext ist, dass sich, selbst bei gleichbleibendem Kreatininwert, die Nierenfunktion unter intensivmedizinischen Bedingungen deutlich verschlechtern kann. Dies ist durch eine ca. 25 % niedrigere Kreatininsynthese erklärt. Gerade bei kritisch kranken leberinsuffizienten Patienten kann der Serum-Kreatininwert zur Bestimmung der Nierenfunktion irreführend sein und zu einer Überschätzung der tatsächlichen Nierenfunktion führen [17, 20]. Zudem wird bei einer auf S-Kreatinin basierten errechneten Nierenfunktion diese aufgrund der reduzierten Muskelmasse von Leberkranken auf der Lebertransplantations-Warteliste zusätzlich überschätzt [28-31]. Auf die Einschränkungen und Unsicherheiten der Nierenfunktionsbestimmung bei Leberkranken auf einer Kreatinin-abhängigen Schätzung der GFR (z.B. Cockcroft Gault, MDRD, CKD-EPI), aber auch auf einer Cystatin C basierenden GFR-Schätzung, wird im Consensus-Papier der ADQI-Gruppe zum Hepatorenalen Syndrom hingewiesen [20]. Andererseits beruht der MELD-Score, der das Überleben von Leber-Wartelistenpatienten abschätzt, genau auf den Parametern Serum-Kreatinin (>4 mg/dL) und gestellter Dialyseindikation, auf Grund o.g. klinischer Dialyseindikationen (Urämie u/o Hypervolämie (konservativ nicht beherrschbar) u/o Elektrolyt- bzw. Säure-Basen-Haushaltstörung (konservativ nicht beherrschbar)), was beiden Parametern trotz o.g. theoretischer Limitationen eine hohe interne Validität bzw. prognostische Bedeutung gibt.

Angemerkt werden muss des Weiteren, dass sog. „Leberdialyseverfahren“, wie zum Beispiel das „Molecular Adsorbents Recirculating System MARS[®]“, klassischen und für die Behandlung niereninsuffizienter Patienten zugelassenen Nierenersatzverfahren nicht gleichzustellen sind (hinsichtlich u.a. anderer Indikationsstellung). Auch wenn eine Anwendung von Leberunterstützungssystemen Einfluss auf im Blut gemessene Retentionsparameter haben kann, fehlen bislang sowohl in den jeweiligen Herstellerangaben als auch in der wissenschaftlichen Literatur ausreichende Daten für eine entsprechende theoretische oder klinische Äquivalenz zu Hämodialysegeräten.

Angesichts der Datenlage beruhen die Empfehlungen der Deutschen Transplantationsgesellschaft überwiegend auf Expertenmeinungen. In Anbetracht der aktuellen Diskussion erscheint nichtsdestotrotz die Stellungnahme zur Dialyseindikation bei Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste als

erforderlich. Diese angegebenen Dialyseindikationen geben den akzeptierten nephrologischen Behandlungsstandard bei der Behandlung von Patienten mit akutem Nierenversagen wieder.

1. Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, Bagga A, Levin A: **Epidemiology of acute kidney injury**. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3**(3):881-886.
2. Liano F, Pascual J: **Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study**. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996, **50**(3):811-818.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C: **Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study**. *JAMA* 2005, **294**(7):813-818.
4. Murugan R, Kellum JA: **Acute kidney injury: what's the prognosis?** *Nat Rev Nephrol* 2011, **7**(4):209-217.
5. Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, Godinez-Luna T, Fick GH, Laupland KB: **One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment**. *Am J Kidney Dis* 2006, **48**(3):402-409.
6. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH: **Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies**. *Am J Kidney Dis* 2002, **40**(2):275-279.
7. Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, Burns KE, Adhikari NK: **Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis**. *Crit Care* 2012, **16**(4):R146.
8. Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L: **Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey**. *Intensive Care Med* 2002, **28**(10):1411-1418.
9. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J: **Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial**. *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**(2):512-518.
10. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M: **Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review**. *JAMA* 2008, **299**(7):793-805.
11. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N: **Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults**. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD003773.
12. Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O, Dikow R, Kihm LP, Seckinger J, Miftari N, Schaiher M, Hofer S, Haar C, Nawroth PP, Zeier M, Martin E, Morath C: **Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the RENal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts**. *Crit Care* 2012, **16**(4):R140.
13. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF: **Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial**. *Lancet* 2006, **368**(9533):379-385.
14. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S: **Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients**. *N Engl J Med* 2009, **361**(17):1627-1638.
15. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P: **Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury**. *N Engl J Med* 2008, **359**(1):7-20.
16. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH: **Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient**. *Curr Opin Organ Transplant* 2009, **14**(3):231-239.

17. Tinti F, Umbro I, Giannelli V, Merli M, Ginanni Corradini S, Rossi M, Nofroni I, Poli L, Berloco PB, Mitterhofer AP: **Acute renal failure in liver transplant recipients: role of pretransplantation renal function and 1-year follow-up.** *Transplant Proc* 2012, **43**(4):1136-1138.
18. Umbro I, Tinti F, Piselli P, Fiacco F, Giannelli V, Di Natale V, Zavatto A, Merli M, Rossi M, Ginanni Corradini S, Poli L, Berloco PB, Mitterhofer AP: **Occurrence of chronic renal failure in liver transplantation: monitoring of pre- and posttransplantation renal function.** *Transplant Proc* 2012, **44**(7):1956-1959.
19. Weigand K, Bauer E, Encke J, Schmidt J, Stremmel W, Schwenger V: **Prognostic value of standard parameters as predictors for long-term renal replacement therapy after liver transplantation.** *Nephron Clin Pract* 2011, **119**(4):c342-347.
20. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, Tolwani A, Bellomo R, Genyk YS: **Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group.** *Crit Care* 2012, **16**(1):R23.
21. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: **Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group.** *Crit Care* 2004, **8**(4):R204-212.
22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A: **Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.** *Crit Care* 2007, **11**(2):R31.
23. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Norton R, Myburgh J, Scheinkestel C, Su S: **An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial.** *Crit Care Med* 2012, **40**(6):1753-1760.
24. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL: **Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury.** *Kidney Int* 2009, **76**(4):422-427.
25. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD: **Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**(5):966-973.
26. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL: **A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure.** *Crit Care* 2008, **12**(3):R74.
27. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, Laurila JJ, Mildh L, Reinikainen M, Lund V, Parviainen I, Pettila V: **Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study.** *Crit Care* 2012, **16**(5):R197.
28. Clark WR, Mueller BA, Kraus MA, Macias WL: **Quantification of creatinine kinetic parameters in patients with acute renal failure.** *Kidney Int* 1998, **54**(2):554-560.
29. Pesola GR, Akhavan I, Carlon GC: **Urinary creatinine excretion in the ICU: low excretion does not mean inadequate collection.** *Am J Crit Care* 1993, **2**(6):462-466.
30. Pickering JW, Ralib AM, Endre ZH: **Combining creatinine and volume kinetics identifies missed cases of acute kidney injury following cardiac arrest.** *Crit Care* 2013, **17**(1):R7.
31. Wilson FP, Sheehan JM, Mariani LH, Berns JS: **Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**(11):4088-4094.

Erarbeitet im Dezember 2014

von der Kommission Niere der Deutschen Transplantationsgesellschaft e.V.

mit Genehmigung des Vorstandes der Deutschen Transplantationsgesellschaft e.V.