AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin :	AWMF-Register: 040-017

S3 Leitlinie

Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin

Version: V 1.0 vom 12. Mrz. 2025

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)*

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)*

Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI)*

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)

Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG)

Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensiv- und Notfallmedizin (ÖGIAIN)

Bundesverband Niere e.V. (BVN)

Deutsche Sepsis Hilfe (DSH)

*federführend

https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/040-017

Inhalt

Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin 1

Inhalt 2

Empfehlungen auf einen Blick 6

Geltungsbereich und Zweck 12

Zielsetzung und Fragestellung 12

Versorgungsbereich 12

Adressaten 12

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 12

Übersicht über Themenbereiche und Erläuterungen zur Methodik der Leitlinie 13

Themenkomplex 1: Start der Nierenersatztherapie bei kritisch kranken Patienten mit AKI in der Intensivmedizin 15

1.1 Führt der frühe Einsatz eines Nierenersatzverfahrens im Vergleich zu einem späten Einsatz bei kritisch kranken Patienten mit AKI zu einem verbesserten Outcome: Mortalität? 15

1.2 Führt der frühe Einsatz eines Nierenersatzverfahrens im Vergleich zu einem späten Einsatz bei kritisch kranken Patienten mit AKI zu einem verbesserten Outcome: Renale Erholung? 18

1.3 Reduziert der frühe Einsatz der Nierenersatztherapie im Vergleich zu einem späten Einsatz die Rate an mit der Nierenersatztherapie assoziierten Komplikationen? 19

1.4 Was sind relative Indikationen für den Start eines Nierenersatzverfahrens bei kritisch kranken Patienten mit AKI? 20

1.5 Welchen prädiktiven Stellenwert hat der Furosemid-Stresstest (FST), um die Startindikation zu einem Nierenersatzverfahren zu stellen? 21

1.6 Welche Rolle spielen neue renale Biomarker in der Indikation für eine Nierenersatztherapie? 23

Themenkomplex 2: Diffusion und Konvektion 24

2.1 Führt die Konvektion im Vergleich zur Diffusion, bzw. die Kombination von Konvektion und Diffusion im Vergleich zur Diffusion oder Konvektion allein zu verbesserten Outcomes? 25

2.2 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von Konvektion vs. Diffusion oder der Kombination? Sepsis 27

2.3 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von Konvektion vs. Diffusion oder der Kombination? Intrakranieller Druck 28

2.4 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von Konvektion vs. Diffusion oder der Kombination? Azidose und Hyperkaliämie 28

2.5 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von Konvektion vs. Diffusion oder der Kombination: Rhabdomyolyse? 29

Themenkomplex 3: Kontinuierliche und intermittierende Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin 32

3.1 Führt ein kontinuierliches im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren zu einer reduzierten Mortalität? 32

3.2 Führt ein kontinuierliches im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren zu einer höheren Rate an renaler Erholung? _____ 33

3.3 Führt ein kontinuierliches im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren zu einer stabileren Hämodynamik: SAE und Outcomes? _____ 35

3.4 Führt ein kontinuierliches im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren zu weniger unerwünschten Nebenwirkungen: Thrombozytopenie oder Transfusionen? _____ 37

3.5 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von einem kontinuierlichen im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren: Intrakranieller Druck? _____ 38

3.6 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von einem kontinuierlichen im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren: Leberversagen? _____ 40

3.7 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von einem kontinuierlichen im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren: Flüssigkeitsüberladung?_____ 41

3.8 Verfahrenswahl und pflegerische Aspekte in der Behandlung kritisch kranker Patienten mit einer Nierenersatztherapie: Mobilisation? _____ 42

Themenkomplex 4: Regionale- und systemische Antikoagulation bei Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin_____ 46

4.1 Führt die regionale Citrat-Antikoagulation im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation bei Patienten ohne therapeutische Antikoagulation zu verbesserten Outcomes? _____ 47

4.2 Führt die regionale Citrat-Antikoagulation im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation bei Patienten ohne therapeutische Antikoagulation zu weniger SAEs? ___ 49

4.3 Sind bestimmte Patientengruppen (Leberversagen, Laktatazidose) durch eine regionale Citrat-Antikoagulation im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation gefährdet? _____ 51

4.4 Sind bei der systemischen Heparin-Antikoagulation niedermolekulare Heparine hinsichtlich Mortalität, Filterlaufzeit und Nebenwirkungen dem unfraktionierten Heparin überlegen? _____ 53

4.5 Kann Argatroban bei Patienten mit akuter Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II als effektive Antikoagulation für ein Nierenersatzverfahren eingesetzt werden? _____ 54

Themenkomplex 5: Adäquate Dosis eines Nierenersatzverfahrens bei kritisch kranken Patienten mit AKI in der Intensivmedizin_____ 56

5.1 Kontinuierliche Nierenersatzverfahren: Führt eine höhere Dosis (35 ml/kg/h) im Vergleich zu einer Standarddosis (20 ml/kg/h) zu verbesserten Outcomes?_____ 57

5.2 Intermittierende Nierenersatzverfahren: Führt eine tägliche hohe Dosis im Vergleich zur Standarddosis (alle 2-3 Tage) zu verbesserten Outcomes? _____ 59

5.3 Führt die hochvolumige Hämofiltration im Vergleich zu einer Standarddosis bei septischen Patienten mit AKI zu einem verbesserten Outcome?_____ 61

5.4 Erhöht eine höhere Dosis im Vergleich zur Standarddosis die Rate an Hypophosphatämien? _____ 63

Themenkomplex 6: Pharmakotherapie unter Nierenersatztherapie _____ 64

6.1 Pharmakokinetik/Pharmakodynamik unter Nierenersatztherapie _____ 64

6.2 Wie sollte die Startdosis eines Antiinfektivums bei Patienten mit schwerem AKI und Nierenersatztherapie gewählt werden? _____ 65

6.3 Wie kann die Erhaltungsdosis eines Antiinfektivums bei Patienten mit einer schweren AKI und Nierenersatztherapie gewählt werden? _____ 67

6.4 Sind kontinuierliche Gaben der intermittierenden Kurzinfusion eines zeitabhängigen Antibiotikums bei Patienten mit schwerer AKI und Nierenersatztherapie vorzuziehen? ___ 69

6.5 Kann der Einsatz eines Therapeutischen Drug Monitorings bei Patienten mit schwerer AKI und Nierenersatztherapie empfohlen werden? _____ 73

6.6 Wann kann ein Nierenersatzverfahren zur Elimination exogener Substanzen (Medikamente, Gifte) erwogen werden? _____ 76

6.7 Wann ist ein Nierenersatzverfahren bei Lithiumintoxikationen hilfreich? _____ 78

Themenkomplex 7: Beendigung einer Nierenersatztherapie _____ 82

7.1 Führen Schleifendiuretika bei Intensivpatienten mit AKI und Nierenersatztherapie im Vergleich zu keinen Diuretika zu mehr erfolgreicher Beendigung und zu einem verbesserten Outcome? _____ 83

7.2 Führen protokollgestützte Verfahren bei Intensivpatienten mit AKI und Nierenersatztherapie im Vergleich zur Standardtherapie zu mehr erfolgreicher Beendigung der Nierenersatztherapie und zu einem verbesserten Outcome? _____ 84

7.3 Kann die Diuresemenge bei Intensivpatienten mit Nierenersatztherapie besser als Kreatinin im Blut und Kreatinin im Urin als Konzentrierungsmarker und als die neuen Biomarker (NGAL, Cystatin C, etc.) das Ende einer Nierenersatztherapie indizieren? _____ 85

7.4 Welche Parameter sollten die Fortführung einer Nierenersatztherapie indizieren: Hyperkaliämie und metabolische Azidose? _____ 89

7.5 Welche Parameter sollten die Fortführung einer Nierenersatztherapie indizieren: Flüssigkeitsüberladung? _____ 91

7.6 Nachsorge nach AKI _____ 92

Zusammensetzung der Leitliniengruppe _____ 95

8.1 Leitlinienkoordinatoren*innen _____ 95

8.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen _____ 95

8.3 Patient*innen/Büger*innenbeteiligung _____ 96

8.4 Methodische Begleitung _____ 96

8.5 Methodische Grundlagen _____ 96

8.6 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz _____ 96

8.7 Kritische Bewertung der Evidenz _____ 96

8.8 Strukturierte Konsensfindung _____ 97

8.9 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke _____ 97

8.10 Finanzierung der Leitlinie _____ 98

8.11 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten _____ 98

8.12 Externe Begutachtung und Verabschiedung _____ 98

8.13 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren _____ 98
8.14 Verwendete Abkürzungen _____ 98
8.15 Literaturverzeichnis _____ 99

Empfehlungen auf einen Blick

Kapitel 1: Start der Nierenersatztherapie

E1.1 Bei lebensbedrohlichen Veränderungen des Flüssigkeits-, Säure-Basen- oder Elektrolythaushaltes soll unverzüglich mit einer Nierenersatztherapie begonnen werden.

E1.2 Wenn aufgrund der klinischen Situation, des Krankheitsverlaufes und/oder der Vorerkrankungen eine Nierenersatztherapie bei AKI zu erwarten ist, sollte ohne weiteres Zuwarten ein Nierenersatzverfahren begonnen werden.

E1.3 Bei nicht-lebensbedrohlichen Veränderungen oder Unklarheit, ob eine Nierenersatztherapie zu erwarten ist, sollten konservative Maßnahmen zur Vermeidung eines Nierenersatzverfahrens unter regelmäßiger Reevaluation durchgeführt werden.

E1.4 Eine Nierenersatztherapie sollte nicht mit dem Ziel einer renalen Erholung indiziert werden.

E1.5 Die Nebenwirkungen einer Nierenersatztherapie sollen bei jedem Nierenersatzverfahren engmaschig klinisch und laborchemisch überwacht werden.

E1.6 Bei isoliert erhöhten Serumwerten von Harnstoff oder Kreatinin ohne Klinik kann der Start eines Nierenersatzverfahrens abgewartet werden.

E1.7 Ein negativer Furosemid-Stresstest alleine sollte nicht zur Indikation eines Nierenersatz-verfahrens führen.

E1.8 Derzeit können neue renale Biomarker alleine nicht zur Indikationsstellung eines Nierenersatzverfahrens empfohlen werden.

Kapitel 2: Diffusion oder Konvektion

E2.1 Bei Patienten mit AKI und Indikation zur Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin sollen rein diffusive Nierenersatzverfahren oder rein konvektive Verfahren bzw. eine Kombination aus diffusiven und konvektiven Verfahren gleichermaßen eingesetzt werden.

E2.2 Bei konvektiven Verfahren kann sowohl eine Prä- als auch eine Postdilution gleichermaßen eingesetzt werden. Die Prädilution kann bevorzugt bei vermehrtem Clotting der Filter verwendet werden.

E2.3 Bei Patienten mit einer Sepsis und Indikation zur Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin sollen rein diffusive Nierenersatzverfahren oder rein konvektive Verfahren bzw. eine Kombination aus diffusiven und konvektiven Verfahren gleichermaßen eingesetzt werden.

E2.4 Es kann keine Empfehlung zur Präferenz von Diffusion oder Konvektion bezogen auf das Risiko eines Anstiegs des intrakraniellen Drucks gegeben werden.

E2.5 Bei einer schweren, lebensbedrohlichen Hyperkaliämie sollte, sofern verfügbar, ein diffusives Verfahren mit hohen Dialysatflüssen einem konvektiven Verfahren vorgezogen werden.

E2.6 Ein Nierenersatzverfahren bei Rhabdomyolyse soll nur bei Vorliegen eines AKIs mit Indikation zur Nierenersatztherapie durchgeführt werden.

Kapitel 3: Kontinuierliche und intermittierende Nierenersatzverfahren

E3.1 Zur Nierensatztherapie des AKIs bei Intensivpatienten können kontinuierliche oder intermittierende Verfahren gleichermaßen eingesetzt werden, um das Überleben des Patienten zu sichern.

E3.2 Bei der Auswahl des Verfahrens soll jedoch die individuelle klinische Situation des Patienten berücksichtigt werden, die zu einer Bevorzugung eines kontinuierlichen oder intermittierenden Verfahrens führen kann.

E3.3 Auf dem Boden der verfügbaren Datenlage kann keine Empfehlung für die Bevorzugung kontinuierlicher oder intermittierender Verfahren hinsichtlich des Endpunktes Erholung der Nierenfunktion gegeben werden.

E3.4 Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit dialysepflichtiger AKI sollte aus Gründen der hämodynamischen Steuerung und geringerer Hypotonierate, soweit verfügbar, ein kontinuierliches oder prolongiert intermittierendes Nierenersatzverfahren bevorzugt werden.

E3.5 Bei Patienten mit einer Thrombozytopenie können intermittierende oder kontinuierliche Verfahren eingesetzt werden.

E3.6 Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck sollen mit einem adaptierten, an die Osmolalität angepassten Nierenersatzverfahren behandelt werden. Die Osmolalität, das Natrium, der Harnstoff und der Blutzucker sollten mit validierten Bestimmungsmethoden regelmäßig gemessen werden, um ein Dysäquilibrium zu verhindern.

E3.7 Eine Negativbilanzierung bei Flüssigkeitsüberladung kann durch intermittierende, prolongierte oder kontinuierliche Verfahren erfolgen.

E3.8 Eine Frühmobilisation soll durch die Anwendung eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens nicht verhindert oder verzögert werden. (Literatur: S3_Lagerungstherapie-Mobilisation-von-kritisch-Erkrankten-auf-Intensivstationen (LL-Adoption)).

E3.9 Zur Erhöhung der Sicherheit sollte eine prozedurale Anweisung zum pflegerischen und physiotherapeutischen Umgang mit Patienten an einem Nierenersatzverfahren im Einklang mit dem DIVI Qualitätsindikator IX (Frühmobilisation) vorliegen.

E3.10 Multiprofessionelle Schulungen zur fachspezifischen Pflege von intensivmedizinischen Patienten mit Nierenersatzverfahren sollten durchgeführt werden.

Kapitel 4: Antikoagulationsverfahren zur Nierenersatztherapie

E4.1 Die regionale Citrat-Antikoagulation und die systemische Heparin-Antikoagulation unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Patienten-Outcomes (Mortalität, Erholung der Nierenfunktion und Transfusionsfrequenz) und sollten daher gleichwertig eingesetzt werden.

E4.2 Der Einsatz von regionaler Citrat-Antikoagulation sollte bei Patienten, bei denen der Einsatz von Heparin aufgrund von Kontraindikationen (z. B. Blutungen) nicht in Frage kommt, und bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko bevorzugt werden.

E4.3 Wenn unter Anwendung von systemischer Heparin-Antikoagulation aufgrund verkürzter Filterlaufzeiten die Behandlung nicht im angestrebten Umfang durchgeführt werden kann,

sollte auf eine regionale Citrat-Antikoagulation umgestellt werden.

E4.4 Eine regionale Citrat-Antikoagulation soll nur unter regelmäßiger Kontrolle von Elektrolyten (insbesondere Natrium, Gesamt- und ionisiertes Calcium im Serum) sowie Säure-Base-Parameter (insbesondere Blut-pH, HCO3 und Laktat) durchgeführt werden.

E4.5 Bei Patienten mit Schock oder Leberversagen stellt die regionale Citrat-Antikoagulation keine absolute Kontraindikation dar. Es kann eine regionale Citrat-Antikoagulation unter regelmäßigem Monitoring des Laktats und des ionisierten sowie des gesamten Calciums durchgeführt werden.

E4.6 Bei einer refraktären Citrat-Akkumulation soll die regionale Citrat-Antikoagulation auf ein Bikarbonat-gepuffertes Verfahren, ggf. auch ohne Antikoagulation umgestellt werden.

E4.7 Bei einer ausgeprägten, progredienten Laktatazidose im Rahmen eines Schocks und schwerem Leberversagen sollte möglichst keine regionale Citrat-Antikoagulation durchgeführt werden.

4.8 Obwohl niedermolekulare und unfraktionierte Heparine prinzipiell gleichermaßen für die systemische Heparin-Antikoagulation eingesetzt werden können, sollte aufgrund des einfacheren Monitorings sowie der kürzeren Halbwertszeit der Einsatz von unfraktioniertem Heparin gegenüber den niedermolekularen Heparinen vorgezogen werden.

4.9 Bei Patienten mit einer akuten Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II und systemischer Antikoagulation mit Argatroban kann bei adäquater Dosierung Argatroban auch alleine zur Antikoagulation des Nierenersatzverfahrens verwendet werden, um effektive Filterlaufzeiten ohne erhöhte Blutungsrate zu erreichen.

Kapitel 5: Dosis des Nierenersatzverfahrens

E5.1 Für ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren soll eine Dosis von 20-25 ml/kg/h über die geplante Behandlungsdauer verabreicht werden.

E5.2 Die tatsächlich verabreichte mittlere Nierenersatztherapie-Dosis soll regelmäßig, mindestens einmal täglich protokolliert werden. Im Therapieverlauf soll täglich anhand klinischer und labordiagnostischer Variablen (u.a. Elektrolyte, Säure-Basen Haushalt, Harnstoff) die klinische Effektivität der Nierenersatztherapie überprüft und angepasst werden.

E5.3 Die Dosis für ein intermittierendes Verfahren soll anhand von Dialysator Membran, Blutfluss, Dialysatfluss und ggf. Filtrationsvolumen (bei Hämodiafiltration) festgelegt werden. Die Behandlungszeit und die Frequenz sollten individuell anhand klinischer und labordiagnostischer Variablen (insbesondere Elektrolyte, Säure-Basen Haushalt) festgelegt werden.

E5.4 Insbesondere bei Beginn einer Nierenersatztherapie soll auf die Gefahr eines Dysäquilibriums geachtet werden und bei Bedarf eine Dosisvariablenanpassung durchgeführt werden.

E5.5 Eine kontinuierliche hochvolumige (High Volume) Hämofiltration bei Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock kann nicht empfohlen werden.

Kapitel 6: Pharmakotherapie

E6.1 Zur optimierten antiinfektiven Therapie sollen die patientenseitigen Faktoren, welche die Pharmakokinetik beeinflussen (wie Größe, Gewicht, Nierenrestfunktion, Proteinstatus und Flüssigkeitsüberladung) zur Dosierung am Nierenersatzverfahren erfasst werden.

E6.2 Zur optimierten antiinfektiven Therapie sollen die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften des Pharmakons (wie Hydrophilie/Lipophilie, Verteilungsvolumen, renale Eliminationsfraktion, Halbwertszeit, Proteinbindung) zur Dosierung während der Nierenersatztherapie berücksichtigt werden.

E6.3 Die Startdosis eines Antiinfektivums soll sich nach dem aktuellen Verteilungsvolumen richten.

E6.4 Die Startdosis sollte allgemeinen Dosisempfehlungen entsprechen und nicht reduziert werden.

E6.5 Eine Startdosis soll als Kurzinfusion gegeben werden, um eine schnelle Aufsättigung und somit wirksame Konzentration zu erreichen, auch wenn eine kontinuierliche oder prolongierte Gabe im weiteren Verlauf geplant ist.

E6.6 Bei nicht bekannten Wirkspiegeln sollte sich die Erhaltungsdosis nach der Gesamtclearance richten. Die Gesamtclearance sollte aus der Nierenrestfunktion und der extra-renalen, einschließlich der maschinellen Clearance abgeschätzt werden.

E6.7 Aufgrund der hohen individuellen pharmakokinetischen Streubreite der verwendeten Antiinfektiva sollte die Erhaltungsdosis mittels evidenzbasierter, anerkannter Tabellenwerke erfolgen und möglichst ein Therapeutisches Drug Monitoring erfolgen.

E6.8 Bei einem CRRT Verfahren kann die kontinuierliche oder prolongierte Gabe zeitabhängiger Antiinfektiva unter Steuerung mittels Therapeutischem Drug Monitoring zu einem zuverlässigeren Pharmakokinetik/Pharmakodynamik Target-Attainment (definierte Zielbereiche) führen und kann daher anstelle der Kurzinfusion bevorzugt werden.

E6.9 Bei einer IHD kann eine Kurzinfusion oder prolongierte Gabe eines zeitabhängigen Antiinfektivums einer kontinuierlichen Gabe vorgezogen werden.

E6.10 Bei Beendigung einer IHD sollte in Abhängigkeit der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Antiinfektivums und der applizierten Dialysedosis eine Zusatzdosis entsprechend evidenzbasierter, anerkannter Tabellenwerke nach Dialyse erfolgen, um einen adäquaten Antiinfektiva-Spiegel wiederherzustellen.

E6.11 Bei Patienten mit Nierenersatztherapie sollte ein TDM für Antibiotika wie ß-Lactame, Vancomycin und Aminoglykoside durchgeführt werden.

E6.12 Die Bestimmungszeitpunkte des TDMs sollten an die Applikationsform (Kurzinfusion, prolongiert, kontinuierliche Gaben) angepasst werden und reproduzierbaren Abnahmeschemata folgen.

E6.13 Die Ergebnisse eines TDM sollten mit einem festzulegenden *Pharmakokinetic Target Attainment* Ziel (definierte Zielbereiche) abgeglichen werden.

E6.14 Zur effektiven Clearance eines Medikamentes sollte die endogene und maschinelle Clearance evaluiert werden. Eine Nierenersatztherapie kann sinnvoll sein, wenn die endogene Clearance nicht ausreicht (AKI, CKD) und eine klinisch relevante maschinelle Clearance vorliegt.

E6.15 Um eine effektive maschinelle Clearance zu erreichen, soll ein Molekül (A) hinreichend

klein sein und (B) eine eher geringe bis moderate aktuelle Proteinbindung besitzen, um eine Filtermembran passieren zu können sowie (C) ein hinreichend geringes Verteilungsvolumen besitzen und damit im Plasmakompartiment erreichbar sein.

E6.16 Eine Nierenersatztherapie soll bei einer lebensbedrohlichen Lithiumvergiftung durchgeführt werden oder wenn klinische Indikationen wie Bewusstseinsstörungen, Krämpfe oder bedrohliche Herzrhythmusstörungen vorliegen.

E6.17 Eine Nierenersatztherapie soll bei eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt werden, wenn die Lithiumkonzentration 4 mmol/l übersteigt.

E6.18 Eine Nierenersatztherapie sollte durchgeführt werden, wenn die Lithiumkonzentration 5 mmol/l übersteigt, der Patient verwirrt ist aufgrund der Vergiftung oder vermutlich mehr als 36 Stunden erforderlich sind, bis ein Lithiumspiegel <1 mmol/L zu erwarten ist.

E6.19 Eine Nierenersatztherapie bei Lithiumvergiftung kann beendet werden, wenn der Lithiumspiegel <1 mmol/l ist, es zu einer klinisch signifikanten Verbesserung gekommen ist oder 6 Stunden Dialyse durchgeführt wurden.

E6.20 Nach Ende einer Nierenersatztherapie soll nach 12 Stunden der Lithiumspiegel erneut bestimmt werden, um einen Rebound erkennen zu können.

E6.21 IHD sollte zur Lithiumelimination als primäres Verfahren bevorzugt werden, wenn nicht verfügbar eine CRRT. Alternativ kann eine verlängerte intermittierende Dialyse (SLED) verwendet werden.

E6.22 Bei einer Rebound-Therapie können sowohl intermittierende, verlängert intermittierende als auch kontinuierliche Verfahren eingesetzt werden.

Kapitel 7: Ende des Nierenersatzverfahrens

E7.1 Ein Zeitraum von 7 Tagen kann als ein Maß verwendet werden, um eine primäre erfolgreiche Beendigung festzulegen.

E7.2 Diuretika können bei einer Beendigung einer Nierenersatztherapie in Betracht gezogen werden, um die Diuresemenge zu erhöhen.

E7.3 Nierenersatztherapie-Weaningprotokolle können bei der Beendigung der Nierenersatztherapie angewendet werden. Etablierte Protokolle mit spezifischen Variablen können aktuell noch nicht empfohlen werden.

E7.4 Die Diuresemenge sollte als prädiktiver Marker für die Beendigung einer Nierenersatztherapie eingesetzt werden.

E7.5 Eine Diurese Mindestmenge kann aktuell nicht präzise definiert werden.

Als Orientierung für eine Diurese Mindestmenge können 300 – 600 ml/d (spontane Diurese ohne Diuretika) für eine erfolgreiche Beendigung der Nierenersatztherapie angenommen werden.

E7.6 Das Kreatinin im Serum sollte nicht als prädiktiver Marker für die Beendigung einer Nierenersatztherapie eingesetzt werden, solange die Serumanalyse im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Nierenersatzverfahren steht.

E7.7 Die kinetische GFR, basierend auf der endogenen Clearance, kann als prädiktiver Faktor nach Beendigung einer Nierenersatztherapie angewendet werden, um die endogene

Entgiftungsleistung der Niere zu beurteilen.

E7.8 Für oder gegen den Einsatz neuer Schädigungs- oder Funktionsmarker als prädiktiver Marker für die Beendigung einer Nierenersatztherapie kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.

EK 7.9 Eine persistierende Hyperkaliämie (> 5,5 mmol/l) kann ein erhöhtes Risiko eines Weaningversagens der Nierenersatztherapie anzeigen und sollte differential-diagnostisch untersucht werden, bevor ein Weaningversuch gestartet wird.

EK 7.10 Eine persistierende metabolische Azidose (pH<7.3) kann ein erhöhtes Risiko eines Weaningversagens der Nierenersatztherapie anzeigen und sollte differentialdiagnostisch untersucht werden, bevor ein Weaningversuch gestartet wird.

EK 7.11 Eine Flüssigkeitsüberladung sollte korrigiert werden, bevor der Versuch einer Beendigung der Nierenersatztherapie unternommen wird.

EK 7.12 Eine ambulante ärztliche Nachsorge sollte sich zeitnah an die Krankenhaus-Entlassung anschließen (2-4 Wochen), wenn nach einem AKI eine Nierenfunktionseinschränkung mit einer reduzierten GFR besteht.

EK 7.13 Eine ambulante ärztliche Nachsorge sollte auch bei guter Erholung (GFR >60 ml/min) nach einer AKI erfolgen (etwa nach 3-6 Monaten).

Geltungsbereich und Zweck

Zielsetzung und Fragestellung

Konsentierte, evidenzbasierte Leitlinie zur hochqualitativen Versorgung der Akuten Nierenschädigung (AKI) bei kritisch kranken Patienten und zur Durchführung einer Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin als eines der wichtigsten Organersatzverfahren in der Behandlung kritisch kranker Patienten.

Versorgungsbereich

- Intensivmedizin
- Erwachsene Patient*innen in der Intensivmedizin mit AKI und extrakorporaler Nierenersatztherapie.
- *Nicht* behandelt werden Patienten mit einer bestehenden chronischen Dialysepflichtigkeit.
- *Ausgenommen* ist das intrakorporale Nierenersatzverfahren Peritonealdialyse.

Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an in der Intensivmedizin tätige (Fach)Ärzt*innen von Fachgesellschaften, die an der Erstellung der Leitlinie beteiligt waren sowie an Patienten und Patientinnen und dient außerdem zur Information für Gesundheitsgruppen, die an der Betreuung von kritisch kranken Patienten mit extrakorporalen Nierenersatzsystemen in der Intensivmedizin beteiligt sind:

Intensiv- und Notfallmediziner*innen, Anästhesist*innen, Nephrolog*innen, Neurolog*innen, Internist*innen, Kardiolog*innen, Pflegewissenschaftler*innen und Betroffene, sowie zur Information für Chirurg*innen

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Methodikreport

- Evidenzreport

Übersicht über Themenbereiche und Erläuterungen zur Methodik der Leitlinie

Die Nierenersatztherapie ist neben der maschinellen Beatmung die wichtigste Form der Organersatztherapie für kritisch kranke Patienten in der Intensivmedizin. Im Vergleich zur Beatmungstherapie, zu der es dezidierte Empfehlungen und Richtwerte für die Durchführung gibt, ist die Nierenersatztherapie nicht mit Verfahrensanweisungen, Empfehlungen oder Richtwerten hinterlegt. In dieser Leitlinie werden daher in 7 Themenblöcken die Empfehlungen zur evidenzbasierten Nierenersatztherapie formuliert.

ANMERKUNGEN ZUR METHODIK: Die Leitlinie wurde am 06.05.2022 im AWMF Portal angemeldet. Insgesamt haben 12 Fachgesellschaften an der Entstehung der Leitlinie mitgewirkt, darunter 2 Patientenverbände. Die einzelnen Themen wurden (1) in den Experten- und Expertinnen Gruppen mittels einer systematischen Literaturanalyse erarbeitet, (2) in einem DELPHI Verfahren vorab abgestimmt und (3) unter Verwendung der AGREE II Kriterien in Konsensus-Konferenzen diskutiert und konsentiert (siehe Methodikreport).

MORTALITÄT UND LETALITÄTS BEGRIFF: In dieser Leitlinie werden die Begriffe Mortalität und Letalität entsprechend folgender Definitionen verwendet:

Mortalität ist die Anzahl der Todesfälle aus einem Gesamtkollektiv (erkrankt oder nicht-erkrankt) während eines Zeitraumes. Also Sterbende/Gesamtkollektiv/Zeitraum. In den englischsprachigen RCT´s wird der Begriff „mortality rate“ verwendet, immer bezogen auf einen definierten (engen) Zeitraum (ICU-, hospital-, 28-day-, 90-day etc.) einer selektionierten (E/A-Kriterien) untersuchten Population „under risk“.

Letalität ist die Häufigkeit, mit welcher eine Erkrankung zum Tode führt. Also Sterbende/Erkrankte (% der Erkrankten). Im anglosächsischen Sprachraum entspricht der deutsche Begriff der „Mortalität“ der sog. „case fatality rate“.

ZUM BEGRIFF AKUTE NIERENSCHÄDIGUNG: Im deutschen Sprachraum werden verschiedene Begriffe verwendet, um eine Akute Nierenschädigung zu bezeichnen. Hierzu gehören Akutes Nierenversagen, Akute Nierenschädigung, Akute Nierenfunktionseinschränkung und mehr. Im englischen Sprachraum hat sich seit der KDIGO-Klassifikation der Terminus *Acute Kidney Injury (AKI)* durchgesetzt. Da dieser Terminus seither als Anglizismus ebenfalls in der deutschen Fachliteratur weitgehend Verwendung gefunden hat wird kongruent zur englischsprachigen Literatur ebenfalls das englische Akronym *AKI* und die deutsche Übersetzung Akute Nierenschädigung verwendet.

VERWENDETE TERMINOLOGIE: Die meisten Fachbegriffe im Bereich der Nierenersatztherapie wurden im englischen Sprachraum entwickelt. Die Leitliniengruppe hat sich auf folgende Termini festgelegt:

CRRT: *Continuous Renal Replacement Therapy*. CRRT umfasst alle kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Diese enthalten die kontinuierliche Hämodialyse, Hämofiltration oder Hämodiafiltration.

IHD: *Intermittent Hemodialysis*. Die IHD umfasst alle intermittierenden Nierenersatzverfahren, einschließlich der intermittierenden Hämodialyse, Hämofiltration oder Hämodiafiltration. Intermittierend wird definiert als ein Verfahren, das auf eine Zeitdauer kürzer als 6 Stunden ausgelegt ist.

SLED: *Sustained Low Efficient Dialysis*. Die SLED umfasst prolongierte intermittierende

Nierenersatzverfahren, die geplant 6 bis 24 Stunden laufen. Ebenfalls findet sich in der englischen Literatur der synonyme Begriff des *Prolonged Intermittend Renal Replacement Therapy* (PIRRT). In dieser Leitlinie wird der Begriff SLED als übergeordneter Begriff für die prolongiert-intermittierenden Verfahren verwendet.

SLEDD: Der Terminus SLEDD bezeichnet eine tägliche (daily) durchgeführte SLED Therapie (*Sustained Low Efficient Daily Dialysis).*

AKI: *Acute Kidney Injury* wird als Terminus für die Akute Nierenschädigung verwendet und wird entsprechend der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kriterien in drei Schweregrade (KDIGO Stadien 1 bis 3) klassifiziert.

AKD: Acute Kidney Disease. Zwischenstadium zwischen AKI (7d) und CKD (3 Mon). In dieser Zeit entscheidet es sich, ob sich ein AKI komplett oder partiell erholt oder sich auch zur CKD weiterentwickelt.

CKD: *Chronic Kidney Disease* – kennzeichnet die chronische Nierenkrankheit (länger als 3 Monate). Die CKD wird entsprechend der GFR und der Proteinurie in 5 Grade mit Untergraden eingeteilt. Der Begriff der *Niereninsuffizienz* sollte aufgrund seiner Unschärfe vermieden werden; in dieser Leitlinie wird von *chronischer Nierenkrankheit* gesprochen entsprechend der 2022 publizierten Nomenklatur-Empfehlungen (*Eckardt 2022*).

TDM: Therapeutic Drug Monitoring. Spiegelmessungen von Antiinfektiva zur besseren Therapiesteuerung.

PTA: Pharmakokinetic Target Attainment. Definiert das Erreichen vordefinierter Antiinfektiva Plasma Zielspiegel zu einem Zeitpunkt eines Dosisintervalls. Meist werden die ein- bis vierfache minimal inhibitorische Konzentration (MIK) am Ende eines Dosisintervalls („Talspiegel“) gewählt.

PERITONEALDIALYSE IN DER INTENSIVMEDIZIN: In dieser Leitlinie wird *nicht* das Verfahren der Peritonealdialyse als ein intrakorporales Nierenersatzverfahren behandelt, da es in Deutschland und Österreich in der Intensivmedizin bei Erwachsenen statistisch gesehen keine Rolle spielt. Bei Kindern wird die Peritonealdialyse auch im deutschsprachigen Raum in der pädiatrischen Intensivmedizin aufgrund anatomischer Vorteile verwendet.

Themenkomplex 1: Start der Nierenersatztherapie bei kritisch kranken Patienten mit AKI in der Intensivmedizin

Bei kritisch kranken Intensivpatienten mit einem AKI müssen sich Intensivmediziner/innen regelhaft mit der Frage nach der Indikation und dem optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer Nierenersatztherapie auseinandersetzen. Der Beginn einer Nierenersatztherapie bei *absoluten Indikationen* (Überwässerung, Hyperkaliämie, Azidose und Urämie, s.u.) ist im klinischen Alltag weitestgehend unumstritten, obwohl es hierzu insbesondere aus ethischen Gründen keine Studien gibt. Bei Vorliegen von *relativen Indikationen* zeigte die wissenschaftliche Literatur der letzten Jahre, dass der Beginn einer Nierenersatztherapie auch unter bestimmten weiteren klinischen Konstellationen sinnvoll sein kann.

1.1 Führt der frühe Einsatz eines Nierenersatzverfahrens im Vergleich zu einem späten Einsatz bei kritisch kranken Patienten mit AKI zu einem verbesserten Outcome: Mortalität?

Hintergrund und Erläuterungen

Der Beginn einer Nierenersatztherapie bei lebensbedrohlichen Komplikationen ist unumstritten. Unklar ist, ob durch einen frühen Behandlungsbeginn - mit dem Ziel einer Vermeidung von lebensbedrohlichen Komplikationen und der Gewährleistung einer stabileren metabolischen Stoffwechsellage – eine Reduktion der Sterblichkeit erreicht werden kann.

ABSOLUTE INDIKATOREN: In der Tabelle werden klinische absolute Indikationen für eine Nierenersatztherapie aufgeführt, die auf klinischem Konsens basieren:

Absolute Indikatoren	**Richtwerte**	**Anmerkungen**
Hyperkaliämie	>6.0 mmol/l	therapieresistent
Azidose	pH <7.2	therapieresistent und durch AKI bedingt
Volumenüberladung	Ödeme, pulmonalvenöse Stauung	therapieresistent
Urämie	Klinik	u.a. Bewusstseinsstörungen

E1.1	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E1.1 Bei lebensbedrohlichen Veränderungen des Flüssigkeits-, Säure-Basen- oder Elektrolythaushaltes soll unverzüglich mit einer Nierenersatztherapie begonnen werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

E1.2	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E1.2 Wenn aufgrund der klinischen Situation, des Krankheitsverlaufes und/oder der Vorerkrankungen eine Nierenersatztherapie bei AKI zu erwarten ist, sollte ohne weiteres Zuwarten ein Nierenersatzverfahren begonnen werden.	
Qualität der Evidenz	*Liste der Referenzen siehe Evidenztabelle 1.12 - 1.14*	
Mortalität ⨁⨁⨁⊖	*Fayad 2022*	
Renale Erholung ⨁⨁⊖⊖	*Fayad 2022*	
Konsensstärke	Konsens (10-2-0)	

E1.3	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E1.3 Bei nicht-lebensbedrohlichen Veränderungen oder Unklarheit, ob eine Nierenersatztherapie zu erwarten ist, sollten konservative Maßnahmen zur Vermeidung eines Nierenersatzverfahrens unter regelmäßiger Reevaluation durchgeführt werden.	
Qualität der Evidenz	*Liste der Referenzen siehe Evidenztabelle 1.12 – 1.14*	
Mortalität ⨁⨁⨁⊖	*Gaudry 2016, Zarbock 2016, Barbar 2018, Bagshaw 2020*	
SAE/AE ⨁⨁⨁⊖	*Gaudry 2016, Zarbock 2016, Barbar 2018, Bagshaw 2020*	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Zum Thema *Start eines Nierenersatzes* wurden 22 systematische Übersichtsarbeiten *(Systematic Reviews,* davon 2 Cochrane Reviews), 19 randomisierte klinische Studien (*Randomized Controlled Trials (RCTs))* sowie 63 Observations- und retrospektive Studien gefunden (s. Evidenzreport). Ein direkter Vergleich dieser Studien, insbesondere der randomisiert kontrollierten Studien, ist vor allem wegen der uneinheitlichen Definition von „früh“ und „spät“ erschwert.

Definition von Früh und Spät: Bei den seit 2012 durchgeführten RCTs wurden vornehmlich die KDIGO-Kriterien für die Einteilung von früh und spät verwendet, dies jedoch sehr unterschiedlich. Die Definition von „früh“ umfasste das KDIGO-Stadium 2 oder 3. Im

engeren Sinne wurde damit aber primär nicht die Frage beantwortet, wann in der zeitlichen Dynamik einer schweren Intensiverkrankung, sondern ab welchem Grad der Nierenfunktionseinschränkung ein Nierenersatzverfahren gestartet werden sollte.

STERBLICHKEIT UND VERFAHRENSWAHL: Aktuell ist noch nicht sicher bekannt, ob die unterschiedlichen Nierenersatzverfahren (CRRT, SLED, IHD) einen Einfluss auf die Sterblichkeit der Patienten haben. Insbesondere in den großen RCTs (*Bagshaw 2020; Barbar 2018; Gaudry 2021; Gaudry 2016*) wurden unterschiedliche Nierenersatzverfahren durchgeführt. Eine erst kürzlich publizierte Sekundäranalyse der STARRT-AKI Studie (*Wald 2023*) zeigte, dass die IHD mit einer höheren Mortalität assoziiert war, was mitunter ein Grund für Bewertungsbias sprechen könnte.

KDIGO-STADIUM: Das KDIGO-Stadium (Kreatinin, Diuresemenge) allein scheint keine valide Entscheidungsgrundlage für den Beginn eines Nierenersatzverfahrens zu sein. Aus diesem Grunde haben die aktuellen großen RCTs neben dem KDIGO-Stadium weitere klinische Faktoren hinzugezogen, um die Entscheidung für den Beginn eines Nierenersatzverfahrens zu treffen. Dies gilt umso mehr, da weitere klinische Kontextfaktoren das Ergebnis der Patienten beeinträchtigen kann. So war der sehr frühe Beginn eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten mit hohem Schweregrad der Erkrankung von Überlebensvorteil (*Zarbock 2016*) während ein sehr später Beginn mit einer Übersterblichkeit einherging (HR, 1.65; 95% CI 1.09-2.50; P=0.0018) (*Gaudry 2021*).

Systematic Review Analyse

Ein Vergleich der Sterblichkeit zwischen frühem und spätem Beginn der Nierenersatztherapie erfolgte in einer Cochrane-Analyse (*Fayad 2016*, Aktualisierung *Fayad 2022*). Der RCT von *Gaudry 2021* wurde nicht in die letzte Cochrane-Analyse eingeschlossen, da sich die Zeitpunkte der Randomisierung erheblich von den anderen RCTs unterschieden. Es wurde dort ein später mit einem sehr späten Zeitpunkt verglichen (*Gaudry 2021*).

Neben der Cochrane Analyse wurden zusätzlich 16 Systematic Reviews und 4 Metaanalysen betrachtet. Davon zeigten die Systematic Reviews (*Karvellas 2011; Liu 2014* und eingeschränkt auch *Besen 2019* einen Überlebensvorteil bei frühem Einsatz einer Nierenersatztherapie. Diese Schlussfolgerung beruhte vornehmlich auf den Ergebnissen von Observations- und retrospektiven Studien (AMSTAR critically low). Alle anderen Systematic Reviews zeigten keinen Überlebensvorteil (Risiko zu Versterben an Tag 30: RR 0.97, 95% CI 0.87-1.09, I^2=29%, geringe Evidenz (*Fayad 2022*); Risiko zu Versterben nach Tag 30: RR 0.99, 95% CI 0.92-1.07, I^2=6%, moderate Evidenz (*Fayad 2022*). Insgesamt ergab sich eine erhebliche Heterogenität. Lediglich 2 Systematic Reviews (*Gaudry 2020; Zhang 2020*) besaßen eine Heterogenität von nur 0-2%, diese sind jedoch als AMSTAR critically low (3 Systematic Reviews) oder low (1 Systematic Review) bewertet.

Bei der Bewertung der neueren Systematic Reviews, welche die großen RCTs inkludierten, ist zudem kritisch anzumerken, dass viele Patienten der Spätgruppe gar keine Nierenersatztherapie erhielten. Insbesondere in der bisher größten RCT von *Bagshaw 2020* haben nur 61.8% der Patienten in der Spätgruppe ein Nierenersatzverfahren erhalten. Ein direkter Vergleich zu Patienten mit durchgeführter Nierenersatztherapie ist methodisch zwar zulässig, beantwortet jedoch nicht die eigentliche Fragestellung.

Fayad 2022 untersuchte ebenfalls die Outcomes operativer und nicht-operativer Subgruppen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RR 1.04; 95% CI 0.97-1.11 bei nicht-

operativen Patienten; RR 0.66; 95% CI 0.33-1.33 bei operativen Patienten, ebenfalls alle Patienten inkludiert).

Weitere Studien und offene Fragen

Es kann zusammengefasst werden, dass die KDIGO-Kriterien allein *nicht* für die Indikationsstellung einer Nierenersatztherapie geeignet sind.

In weiteren Studien sind deshalb folgende Fragen zu beantworten:

1) Wie können aus der Gruppe aller AKI Patienten diejenigen identifiziert werden, die im Verlauf tatsächlich eine Nierenersatztherapie (mit absoluter Indikation) benötigen?

2) Profitieren die Patienten, die eine absolute Indikation im Verlauf entwickeln werden, von einem frühzeitigen Beginn einer Nierenersatztherapie?

Zur Beantwortung der o.g. Fragen gibt es bereits Studien, die sich mit der Etablierung neuer strategischer Konzepte beschäftigen. So wurden zum Beispiel unterschiedliche Biomarker und deren Nutzen für die Indikationsstellung für den Beginn einer Nierenersatztherapie oder die Kombination eines Biomarkers mit einem funktionellen Test (Furosemid-Stresstest) untersucht (siehe Tabelle 1.16 des Evidenzreportes). Praxisrelevante Ergebnisse liegen jedoch aufgrund bisher geringer Evidenz noch nicht vor.

1.2 Führt der frühe Einsatz eines Nierenersatzverfahrens im Vergleich zu einem späten Einsatz bei kritisch kranken Patienten mit AKI zu einem verbesserten Outcome: Renale Erholung?

Die renale Erholung von einem AKI mit Nierenersatztherapie kann unterschiedlich definiert werden (z.B. als dialysefrei oder als Rückkehr zum ursprünglichen Stadium der Nierenfunktion vor Beginn der akuten Erkrankung).

E1.4	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E1.4 Eine Nierenersatztherapie sollte nicht mit dem Ziel einer renalen Erholung indiziert werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 1.13, 1.14*	
Renale Erholung ⨁⨁⨀⨀	*FAYAD 2022*	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die Datenlage zur renalen Erholung im Rahmen eines frühen oder späten Beginns der Nierenersatztherapie ist aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die sich mit dieser Thematik befasst haben, der uneinheitlichen Definition von früh und spät sowie der uneinheitlichen Definition von renaler Erholung eingeschränkt. Die Evidenz ist damit gering.

Systematic Review Analyse

Die Literaturrecherche ergab, dass nur 8/21 Systematic Reviews (*Besen 2019; Fayad 2022; Fayad 2018; Karvellas 2011; Pan 2021; Xiao 2019; Yang 2017; Zhang 2020*) eine renale Erholung analysiert haben. Dabei wurde bei 3 Systematic Reviews (*Karvellas 2011; Pan 2021; Zhang 2020*) die renale Erholung als Unabhängigkeit vom Nierenersatztherapie und bei 5 Systematic Reviews (*Besen 2019; Fayad 2022; Fayad 2018; Xiao 2019; Yang 2017*) die Erholung der Nierenfunktion mit jeweils unterschiedlicher Definition festgelegt. Neben der erheblichen Heterogenität (I^2 22-70%) zeigte kein Systematic Review einen positiven Einfluss eines frühen Behandlungsbeginns auf die Nierenfunktion.

Weitere Studien und offene Fragen

Kürzlich wurde eine Sekundäranalyse der STARRT-AKI Studie publiziert, in der gezeigt werden konnte, dass bei Patienten mit vorbestehender chronischer Nierenkrankheit eine frühe Initiierung einer Nierenersatztherapie die Erholung der Nierenfunktion beeinträchtigte (*Bagshaw 2022*). Diese Analyse muss jedoch aus zweierlei Gründen mit Vorsicht interpretiert werden. Die STARRT-AKI Studie hatte unterschiedliche Nierenersatzverfahren eingeschlossen (CRRT und IHD) und eine CRRT war mit einem niedrigeren Risiko für eine schlechtere Erholung assoziiert (OR 0.81; 95% CI 0.66-0.99) (*Wald 2023*). Dies deckt sich mit einer weiteren Studie, in der gezeigt werden konnte, dass eine CRRT mit einer besseren renalen Erholung assoziiert war (*Naorungroj 2022*). Zudem spielten o.g. Definitionsprobleme von früh und spät eine erhebliche Rolle. Letztlich gibt es aktuell keine randomisiert-kontrollierte Studie, die die renale Erholung als primäres Zielkriterium analysiert hat.

1.3 Reduziert der frühe Einsatz der Nierenersatztherapie im Vergleich zu einem späten Einsatz die Rate an mit der Nierenersatztherapie assoziierten Komplikationen?

Der Einsatz einer Nierenersatztherapie kann prinzipiell zu Nebenwirkungen (hämodynamische Instabilität, Katecholaminbedarf, Organminderperfusion, Herzrhythmusstörungen etc.) führen. Dies gilt umso mehr, da sich die betroffenen Patienten oft in einer klinisch instabilen Phase befinden. Ein früher Beginn kann hypothetisch zu einer längeren Behandlungszeit und vermehrten Komplikationen (Hypophosphatämie, Gerinnungsstörungen, Thrombozytopenie, Hypothermie oder erniedrigte Medikamentenspiegel) führen.

E1.5	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E1.5 Die Nebenwirkungen einer Nierenersatztherapie sollen bei jedem Nierenersatzverfahren engmaschig klinisch und laborchemisch überwacht werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die Rate der Komplikationen nach früher oder später Initiierung einer Nierenersatztherapie wurde in 7 Studien berichtet (*Bagshaw 2020; Barbar 2018; Bouman 2002; Gaudry 2016; Srisawat 2018; Wald 2023; Zarbock 2016*). Es bleibt jedoch unklar, ob ein früher Beginn einer Nierenersatztherapie die Rate an Komplikationen erhöht oder reduziert.

Systematic Review Analyse

In der Cochrane Analyse von *Fayad 2022* wurde eine Risk-Ratio von 1.23 (95% CI 0.90-1.68; I^2=91%; 5 Studien, 3864 Patienten) errechnet. Die Evidenz wurde aufgrund erheblicher Ungenauigkeiten sowie schwerer Inkonsistenzen als sehr gering eingestuft.

Der frühe Beginn einer extrakorporalen Nierenersatztherapie zeigte ein statistisch höheres Risiko für Hypophosphatämien (RR 1.80, 95% CI 1.33-2.44; 1 Studie, 2927 Patienten), für eine Hypotension (RR 1.54, 95% CI 1.29-1.85; 5 Studien, 3864 Patienten), für Herzrhythmusstörungen (RR 1.35, 95% CI 1.04-1.75; 6 Studien, 4483 Patienten), und für Infektionen (RR 1.33, 95% CI 1.00-1.77; 5 Studien, 4252 Patienten). Zudem gab es Hinweise, dass es unabhängig vom Beginn (früh/spät) zu einem *myokardialen Stunning* kommen kann (*Slessarev 2019*).

Die Effekte auf Blutungskomplikationen (RR 0.91; 95% CI 0.73-1.18; 6 Studien, 4358 Patienten) sowie das Risiko für Thrombozytopenien (RR 1.03; 95% CI 0.20-5.35; 1 Studie, 106 Patienten) durch frühen Einsatz einer Nierenersatztherapie blieben aufgrund von Ungenauigkeiten sowie kleiner Fallzahl unklar.

1.4 Was sind relative Indikationen für den Start eines Nierenersatzverfahrens bei kritisch kranken Patienten mit AKI?

Neben den absoluten Indikationen haben die einzelnen großen RCTs in unterschiedlicher Weise relative Indikationen als Startkriterien verwendet. Um der zeitlichen Dynamik einer lebensbedrohlichen Erkrankung gerecht zu werden, besteht heute ein Konsens, dass nicht die alleinige Graduierung als KDIGO 2 oder 3 maßgeblich für den Start eines Nierenersatzverfahrens sein sollte, sonders das AKI mit all seinen klinischen Komplikationen. In dieser Hinsicht hat ein Paradigmenwandel in der wissenschaftlichen Literatur der letzten Jahre stattgefunden, in der weniger singuläre Indikatoren (Harnstoff, Oligurie u.a.m.), sondern die klinische Konstellation der Patienten im Vordergrund stehen.

E1.6	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E1.6 Bei isoliert erhöhten Serumwerten von Harnstoff oder Kreatinin ohne Klinik kann der Start eines Nierenersatzverfahrens abgewartet werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 1.13, 1.14*	
Mortalität ⨁⨁⨁⨀	*Gaudry 2016, Zarbock 2016, Barbar 2018, Bagshaw 2020*	
Renale Erholung ⨁⨁⨀⨀	*Gaudry 2016, Zarbock 2016, Barbar 2018, Bagshaw 2020*	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Kreatinin als Startkriterium: Kreatinin gilt als ein Surrogatparameter für die glomeruläre Filtration und ist neben der Urinmenge ein Parameter zur Festlegung des

Schweregrades eines AKIs. Die aktuellen großen Studien zeigten, dass ein erhöhtes Kreatinin allein nicht verwendet werden kann, um in der Intensivmedizin bei einem AKI eine akute Nierenersatztherapie zu indizieren.

HARNSTOFF ALS STARTKRITERIUM: Harnstoff ist ein Produkt des Proteinmetabolismus und gilt als ein Surrogatparameter für die Akkumulation toxischer, harnpflichtiger Stoffwechselprodukte. Ein erhöhter Harnstoffwert in Kombination mit entsprechender Klinik (z.B. Bewusstseinsstörungen, Polyserositis, Entgleisungen der Elektrolyte, des Flüssigkeitshaushaltes oder des Säure-Basen Haushaltes) kann ein Indikator für eine Urämie sein. Wie bei Kreatinin kann ein Laborwert alleine aber nicht als Kriterium für den Beginn einer Nierenersatztherapie herangezogen werden.

Systematic Review Analyse

Der Systematic Review von *Karvellas 2011* analysierte 6 RCTs zum Kriterium erhöhte Harnstoffwerte, 3 RCTs zur reduzierten Diurese, 3 RCTs zu erhöhtem Kreatinin, 1 RCT zur Hyperkaliämie und nur 2 RCTs mit einem einfachen Zeitkriterium (24h, 48h Anurie). Aktuelle Studien (*Bagshaw 2020; Barbar 2018; Gaudry 2016; Zarbock 2016*) verwendeten nach AKI Diagnose Zeitkriterien plus/minus klinische Komplikationen. Entsprechend der Ergebnisse dieser Studien stellte ein erhöhter Harnstoffwert allein nicht eine Indikation dar, kann jedoch zur Indikation eines Nierenersatzverfahrens beitragen. Die Cochrane-Analyse *Fayad 2022* analysierte folgerichtig RCTs, die Zeitkriterien (12-48h) verwendeten und sich nicht allein auf Surrogatparameter bezogen.

Weitere Studien und offene Fragen

Neben den absoluten Indikationen wären weitere klinische Prädiktoren hilfreich, um die Notwendigkeit für einen frühen Start zu identifizieren. Derzeit werden in Studien zu dieser Frage neue Biomarker, funktionelle Tests, oder die Kombination aus beidem evaluiert (siehe 1.4).

1.5 Welchen prädiktiven Stellenwert hat der Furosemid-Stresstest (FST), um die Startindikation zu einem Nierenersatzverfahren zu stellen?

Der Furosemid-Stresstest (FST) wurde erstmals von *Chawla 2013* als ein einfaches funktionales Diagnostikum beschrieben, um die Tubulusfunktion zu beurteilen. Der FST wird durch Applikation eines 1 mg/kg Bolus bei einem Furosemid-naiven Patienten durchgeführt (1.5 mg/kg bei Furosemid-vorbehandelten Patienten). Wenn die Diurese in den darauffolgenden zwei Stunden <200 ml war, galt der Test als negativ und deutete auf eine schwere progrediente Tubulusschädigung hin.

E1.7	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E1.7 Ein negativer Furosemid-Stresstest alleine sollte nicht zur Indikation eines Nierenersatzverfahrens führen.	

Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 1.16*
Renale Erholung ⨁⨁⊖⊖	*CHEN 2020*
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)

Kommentar zur Empfehlung

Die Einschätzung des positiven prädiktiven Wertes des FST beruhte auf den Daten eines Systematic Reviews, 2 RCTs und einiger Observationsstudien (mit Überlappung im Systematic Review). Die Datenqualität ist gering bis moderat, jedoch kamen alle Studien zu sehr ähnlichen Ergebnissen und vergleichbaren diagnostischen ROCs für eine Progression des AKIs. Es kann daher nach Einschätzung der Leitliniengruppe eine moderate Evidenz angenommen werden und eine Empfehlung zur Durchführung eines FST gegeben werden. Ein negativer FST muss jedoch nicht zwangsläufig zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie führen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten eine Progression des AKIs entwickeln, war jedoch hoch. Daher erscheint es sinnvoll, entsprechende Überlegungen in die weitere Behandlungsplanung mit aufzunehmen. Ein positiver FST machte die Entwicklung eines progredienten AKIs dagegen unwahrscheinlich. Zur Verbesserung der prädiktiven Aussagekraft werden derzeit die Kombinationen von strukturellen Biomarkern (*Koyner 2015; Meersch 2023*) oder des renalen Indexes (*Bolgiaghi 2021*) mit einem FST untersucht.

Systematic Review Analyse:

Ein Systematic Review von *Chen 2020* (11 Studien, 1.366 Patienten) analysierte den prädiktiven Wert des FSTs für das Auftreten eines schweren AKIs sowie für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Die OR für eine AKI-Progression betrug 29.7 (95% CI 17.0-51.6). Die OR für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens betrug 13.6 (95% CI 5.74-32.17) mit einer Sensitivität von 0.84 (95% CI 0.72–0.91) und einer Spezifität von 0.77 (95% CI 0.64–0.87). Die diskriminative Vorhersagekraft war besser, wenn der FST nicht im Stadium 3, sondern in den AKI Stadien 1 oder 2 durchgeführt wurde.

Weitere Studien und offene Fragen

Eine interessante Korrelation von FST und MAP konnte die Studie von *Fox 2019* darlegen. Ein niedriger MAP (<75mmHg) oder der Einsatz von Vasopressoren führte zu mehr negativen FST-Ergebnissen im Vergleich zur Durchführung bei höheren Blutdruckwerten. In der Pathophysiologie wird in den MAP-Bereichen <75mmHg eine renale Autoregulation beschrieben, die den hydrostatischen glomerulären Filtrationsdruck auch divergent zum systemischen Blutdruck regulieren kann. Ob eine schon funktionelle Dysregulation im Rahmen eines drohenden AKIs hier zu beobachten ist, ist aktuell nicht untersucht.

Ein kritischer Punkt bei der Durchführung eines FSTs ist der Hydratationszustand eines Patienten und die Schwierigkeit, diesen korrekt einzuschätzen. Die Studien gaben in der Regel die Vorgabe einer Euvolämie an – entsprechende Kriterien wurden jedoch nicht dargelegt.

1.6 Welche Rolle spielen neue renale Biomarker in der Indikation für eine Nierenersatztherapie?

In den letzten Jahren wurden zunehmend *neue renale Biomarker* erforscht. Dabei wurden funktionelle Marker von Schädigungsmarkern unterschieden. Einige Marker sind aktuell als Point-of-Care-Tests oder für die Bestimmung in Zentrallaboren kommerziell verfügbar.

E1.8	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E1.8 Derzeit können neue renale Biomarker alleine nicht zur Indikationsstellung eines Nierenersatzverfahrens empfohlen werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die Evidenzlage ist sehr gering. Es gibt nicht genügend Daten, um eine Empfehlung für oder gegen Biomarker zu geben. In Zentren mit entsprechender Möglichkeit können Biomarker additiv verwendet werden.

Weitere Studien und offene Fragen

In der Literaturrecherche konnte 1 RCT gefunden werden, welcher für den Einschluss von kritisch kranken Patienten mit moderatem AKI neben klinischen Faktoren den Biomarker NGAL verwendete, um eine Verschlechterung eines AKIs vorherzusagen (*Zarbock 2016*). Dies ist der einzige RCT, der einen positiven Effekt mit einer Reduktion der 90-Tage Sterblichkeit von 54,7% auf 39,4% durch eine frühe Initiierung des Nierenersatzverfahrens gezeigt hat. Eine Pilotstudie von *Wald 2015* sah keinen Nutzen eines Biomarkers, so dass für die restliche Studie dieses Einschlusskriterium entfernt wurde. Hingegen zeigte *Meersch 2023* dass durch die Kombination von FST und strukturellen Biomarkern der prädiktive Wert für die Entwicklung einer absoluten Indikation für ein Nierenersatzverfahren gesteigert werden konnte. Weitere Studien diesbezüglich müssen folgen.

Themenkomplex 2: Diffusion und Konvektion

Prinzipiell sind Dialyseverfahren von Filtrationsverfahren zu unterscheiden. Verwenden Dialyseverfahren die *Diffusion* als treibende Kraft zur Entfernung von Stoffen aus dem Blut, kommt bei Filtrationsverfahren der *Konvektion* die entscheidende Bedeutung zu.

DIFFUSION: Bei der Diffusion spielt der Konzentrationsgradient der verschiedenen gelösten Stoffe zwischen Blut und Dialysat die entscheidende Rolle zur Entfernung von Stoffen. Dabei muss nicht, kann aber gleichzeitig Wasser über die Membran entfernt werden (Ultrafiltration). Wird kein Wasser ultrafiltriert, kommt es zu keiner oder einer nur geringen Hämokonzentration auf der Blutseite. Da durch die Diffusion sehr effektiv und rasch kleine Moleküle (0-3 kDa) entfernt werden können, werden diffusive Verfahren häufig intermittierend eingesetzt. Sie können aber auch kontinuierlich, dann allerdings mit geringeren Blut- und Dialysatfluss-Raten verwendet werden.

KONVEKTION: Bei konvektiven Verfahren wie der Hämofiltration werden im Plasma gelöste Stoffe über ein Ultrafiltrat des Blutplasmas entfernt. Dabei ist die Clearance einer Substanz abhängig von deren Molekülgröße, der Porengröße der Membran, der Ultrafiltrationsrate und der Behandlungszeit. Konvektion führt im Vergleich zur Diffusion zu einer höheren Clearance im Mittelmolekülbereich (2-30 kDa). Durch spezielle Membranen, sog. „High Cut-off" Membranen, kann dieser Bereich auch bei rein diffusiven Verfahren deutlich nach oben (bis 60 kDa) verschoben werden. Bei kontinuierlich eingesetzten konvektiven Verfahren werden meist Ultrafiltrationsraten von lediglich 100-500ml/h eingesetzt, was im Vergleich zu intermittierenden rein diffusiven Verfahren zu einer langsameren Entfernung klein-molekularer Substanzen führt. Überschüssig entferntes Wasser bzw. Stoffe, die nicht entfernt werden sollen (z.B. Na, Mg, HCO_3), werden über blutseitig verabreichte Substitutionslösungen ersetzt. Die Substitutionslösung wird entweder vor dem Filter (*Prädilution* - verbunden mit einer Hämodilution), oder nach dem Filter (*Postdilution* – verbunden mit einer Hämokonzentration an der Membran) oder in Kombination dem Blut zugeführt. Diffusive und konvektive Prinzipien der Stoffentfernung können sowohl bei intermittierenden als auch bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren in Form von Hybridverfahren kombiniert werden.

Diffusive Verfahren	Konvektive Verfahren	Hybridverfahren
Intermittierende Hämodialyse (IHD)	Intermittierende Hämofiltration (IHF)	Intermittierende Hämodiafiltration (IHDF)
Extended daily dialysis (EDD)	Accelerated Venovenous Hemofiltration (AVVH)	Extended Daily Dialysis mit Filtration (EDD-f)
Slow low-efficiency (daily) dialysis (SLED, SLEDD)	Slow continuous ultrafiltration (SCUF)	Sustained Low-Efficiency Daily Diafiltration (SLEDD-f)
Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVH)	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVF)	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF)

Dieses Kapitel beschränkt sich auf den Vergleich der Diffusion und Konvektion. Die damit assoziierten Dosierungen einschließlich der Behandlungszeiten (bis 6 Stunden intermittierend, 6-12 Stunden prolongiert, über 24 Stunden kontinuierlich) werden davon getrennt in Kapitel 3 behandelt. Das Thema der „Adsorption“ von Stoffen an spezielle extrakorporale Oberflächen und an spezielle Membranen wird nicht behandelt, da es sich hier nicht um Nierenersatzverfahren handelt.

2.1 Führt die Konvektion im Vergleich zur Diffusion, bzw. die Kombination von Konvektion und Diffusion im Vergleich zur Diffusion oder Konvektion allein zu verbesserten Outcomes?

Aufgrund der unterschiedlichen Mechanismen der Stoffentfernung (s.o.) werden mögliche Effekte auf Outcome-Parameter bei kritisch kranken Patienten mit AKI diskutiert. So sind aufgrund der sehr schnellen Entfernung kleiner Moleküle mit entsprechenden osmotischen Veränderungen des Plasmas bei diffusiven Verfahren Unterschiede in der Mortalität, eine stärkere Beeinträchtigung der Hämodynamik, Effekte auf eine renale Erholung, Clotting-Ereignisse und weitere Nebenwirkungen denkbar. Als Outcome-Variablen wurden daher “*Mortalität”, “Erholung der Nierenfunktion”, “hämodynamische Stabilität”, “Filterstandzeiten”* und “*schwere Nebenwirkungen”* (*serious adverse events*, SAE) untersucht. Die Vergleichbarkeit der Studien ist durch die Rekrutierung unterschiedlicher Patientenkollektive erschwert. Einen Schwerpunkt stellen septische Patienten in den Untersuchungen zu Effekten auf die Mortalität dar.

E2.1	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E2.1 Bei Patienten mit AKI und Indikation zur Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin sollen rein diffusive Nierenersatzverfahren oder rein konvektive Verfahren bzw. eine Kombination aus diffusiven und konvektiven Verfahren gleichermaßen eingesetzt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 2.10, 2.11*	
Mortalität ⊕⊖⊖⊖	*COTE 2022*	
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*COTE 2022*	
SAE ⊕⊖⊖⊖	*COTE 2022*	
Konsensstärke	Starker Konsens (14-0-0)	

E2.2	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E2.2 Bei konvektiven Verfahren kann sowohl eine Prä- als auch eine Postdilution gleichermaßen eingesetzt werden.	

	Die Prädilution kann bevorzugt bei vermehrtem Clotting der Filter verwendet werden.
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 2.10, 2.11*
Filterstandzeit ⊕⊖⊖⊖	*Cote 2022*
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)

Kommentar zur Empfehlung

Die vorliegende Literatur erlaubt es nicht, Diffusion oder Konvektion als ein überlegenes Verfahren in der Intensivmedizin einzuordnen. Alle Verfahren ermöglichen eine adäquate metabolische Kontrolle. Da die meisten Studien jedoch Patienten mit Sepsis untersuchten, ist ein systemischer Bias vorhanden und ein allgemeiner Rückschluss bestenfalls unter der Prämisse zulässig, dass die Sepsis das Krankheitsbild ist, welches am häufigsten mit der Entstehung eines AKIs bei kritisch kranken Patienten verbunden ist.

Nur für den Outcome-Parameter „Filterstandzeiten" konnten zwei kleinere RCTs (*Xu 2022*, n=60 und *Mann 2023*, n=161) einen signifikanten Vorteil für die Diffusion gegenüber reiner Konvektion mit entsprechend längeren Filterstandzeiten aufzeigen.

Systematic Review Analyse

Der Systematic Review von *Côté 2022* mit insgesamt 615 AKI Patienten, die ausschließlich mit intermittierenden Verfahren behandelt wurden, konnte keinen Unterschied zwischen diffusiven und konvektiven intermittierenden Verfahren für Mortalität, renale Erholung oder hämodynamische Instabilität feststellen.

Anmerkungen

Trotz unterschiedlicher Mechanismen der Stoffentfernung konnten verfügbare RCTs und Systematic Reviews keine Unterschiede bzgl. der Outcome-Parameter *Mortalität, hämodynamische Stabilität, Erholung der Nierenfunktion* oder *schwere Nebenwirkungen* zwischen diffusiven und konvektiven Verfahren feststellen. Rein konvektive Verfahren können aufgrund einer Hämokonzentration im Filter zu einer höheren Rate an Filterclotting und damit zu kürzeren Filterstandzeiten führen.

PRÄ- UND POSTDILUTION BEI KONVEKTIVEN VERFAHREN: Eine Prädilution kann weniger Clotting induzieren, benötigt jedoch deutlich mehr Substituatmenge, um die gleiche Effektivität zu erreichen. Die Postdilution ist vergleichsweise mit einer höheren Dialyseeffizienz verbunden. *Uchino 2003* beobachtete mit einer Prädilution signifikant längere Filterstandzeiten mit 18 Stunden versus 13 Stunden, p=0.021. *Nurmohamed 2011* hingegen sah nur einen Trend zu einer besseren Filterstandzeit (29h (±46 versus 24h (±38h) (p = 0.58). *Nurmohamed 2011* berechnete zwar unter Postdilution eine 19% höhere CRRT-Dosis (22.4 (±4.4) ml/kg/h versus 26.7 (±9.6) ml/kg/h, p=0.01), zusammen konnten jedoch beide Arbeiten übereinstimmend keine bessere Urämie Kontrolle im Kreatinin- und Harnstoffverlauf feststellen.

2.2 *Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von Konvektion vs. Diffusion oder der Kombination? Sepsis*

SEPSIS UND MITTELMOLEKÜLCLEARANCE. Bei Patienten mit einer Sepsis haben konvektive Verfahren theoretisch Vorteile durch eine höhere *Mittelmolekülclearance*, die zur Elimination proinflammatorischer Mediatoren beitragen könnte. Eine erhöhte Mittelmolekülclearance resultiert aus der Verwendung großporiger Filtermaterialien, die den Durchtritt von größeren Molekülen ermöglichen. In der modernen Intensivmedizin werden heute fast ausschließlich synthetische High-Flux Filter eingesetzt, die eine größere Porengröße als die früheren Filter der klassischen Hämodialyse haben. Die Effektivität eines Filters wird mit dem Ultrafiltrationskoeffizienten (hydraulische Wasserpermeabilität), dem Massentransfer-koeffizienten für die diffusiven- und dem Siebkoeffizienten für die konvektiven Eigenschaften einer Membran gemessen. Die Clearance für Klein- und Mittelmoleküle unter definierten Blutflüssen unterscheidet sich insgesamt primär durch Hersteller-abhängige Filtermaterialien und durch die Oberflächengröße. Je größer die Filteroberfläche und je größer der Porendurchmesser, desto mehr Filtration größerer Moleküle.

Schließlich werden auch spezielle Membranen eingesetzt, die den Durchtritt sehr großer Moleküle ermöglichen („high Cut-off-Membranen“). Mit steigender Porengröße werden auch zunehmend Proteine und Metabolite entfernt, was im Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen ist.

E2.3	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E2.3 Bei Patienten mit einer Sepsis und Indikation zur Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin sollen rein diffusive Nierenersatzverfahren oder rein konvektive Verfahren bzw. eine Kombination aus diffusiven und konvektiven Verfahren gleichermaßen eingesetzt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 2.10, 2.11*	
Mortalität ⊕⊖⊖⊖	*COTE 2022*	
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*COTE 2022*	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Systematic Review Analyse und weitere Studien

In den Systematic Reviews mit septischen AKI Patienten von *Zha 2019* und *Snow 2021* konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität oder anderer Outcome-Parameter festgestellt werden, wenn Diffusion und Konvektion miteinander verglichen wurden.

In einem RCT von *Jang 2021* mit 96 septischen AKI-Patienten (pre-print, kein peer-review) wurden die Effekte von kontinuierlicher Hämodialyse und kontinuierlicher Hämodiafiltration auf die Mortalität und die Qualität der Stoffentfernung untersucht. Auch diese Studie fand keinen Unterschied bezüglich der 7-, 28- oder 90-Tages-Mortalität, des SOFA-Scores oder der

Stickstoff-, Kreatinin- oder ß2-Mikroglobulin-Reduktion. Letztlich konnte weder für die konventionelle Hämofiltration noch für die „high Volume-“ oder „high Cut-off-“ Hämofiltration ein Vorteil einer erhöhten Mittelmolekülclearance und damit postulierten „extrakorporalen Zytokin-Entfernung“ bei Patienten mit Sepsis bzw. kritische Kranken mit AKI gezeigt werden.

2.3 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von Konvektion vs. Diffusion oder der Kombination? Intrakranieller Druck

DYSÄQUILIBRIUM UND INTRAKRANIELLER DRUCK. Die hohe Effizienz der diffusiven Verfahren mit einer raschen Verschiebung von Osmolyten wie Natrium, Glukose oder Harnstoff birgt die potentielle Gefahr eines Dysäquilibriums bei Störungen der Blut-Hirnschranke.

E2.4	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E2.4 Es kann keine Empfehlung zur Präferenz von Diffusion oder Konvektion bezogen auf das Risiko eines Anstiegs des intrakraniellen Drucks gegeben werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 2.12*	
Mortalität ⊕⊖⊖⊖ Evidenz sehr gering	*DAVENPORT 1989*	
Konsensstärke	Starker Konsens (13-0-0)	

INTRAKRANIELLER DRUCK: *Johansen 2017* untersuchte den Effekt einer IHD und der IHDF und konnte keine Unterschiede in der zerebralen Wasserverschiebung im MRT beobachten. Das Gesamthirnvolumen veränderte sich unter einer IHD um +1.8 ±1.7% bzw. 18.7 ±17.4 ml und unter einer Prädilutions-IHDF um +2.0 ±0.9%, bzw. 22.3 ±10.7 ml. Eine Empfehlung für eines der beiden Verfahren lässt sich hieraus nicht ableiten. *Okada 2013* verglich kurze Hämodialyse und Hämofiltration-Sitzungen bei 13 CKD-Patienten mit akuter Hirnschädigung.

2.4 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von Konvektion vs. Diffusion oder der Kombination? Azidose und Hyperkaliämie

KLEINMOLEKÜLCLEARANCE BEI AZIDOSE UND HYPERKALIÄMIE. Die Diffusion gilt als effektives Verfahren der Wahl, wenn es um die Frage der Kleinmolekülclearance und damit der Entfernung von Molekülen, wie z.B. Kalium, Lactat oder Lithium geht. Das klassische Indikationsspektrum wird daher im Einsatz lebensbedrohlicher Elektrolytentgleisungen oder zum Säure-Basen Ausgleich gesehen.

E2.5	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E2.5 Bei einer schweren, lebensbedrohlichen Hyperkaliämie sollte, sofern verfügbar, ein diffusives Verfahren mit hohen Dialysatflüssen	

	einem konvektiven Verfahren vorgezogen werden.
Konsensstärke	Starker Konsens (14-0-0)

Kommentar zur Empfehlung

Die technischen Kenntnisse der Kleinmolekülclearance sind primär in der Behandlung chronisch kranker Dialysepatienten erworben worden. Im Systematic Review von *Côté 2022*, bei der die Diffusion mit der Konvektion bei intermittierenden Verfahren verglichen wurden, konnte kein Unterschied für die Mortalität, die renale Erholung oder die hämodynamische Instabilität festgestellt werden.

Die Effektivität der Diffusion zur raschen Clearance von kleinen Molekülen wie Kalium, Laktat oder Harnstoff ist physikalisch gegeben. Die Empfehlung entspricht klinischen Standards und wurde daher ohne Evidenz-Grading konsentiert.

HYPERKALIÄMIE: Der Kaliumflux über die Membranen hängt im Wesentlichen vom Gradienten der Kaliumkonzentration im Dialysat, der Größe der Dialysator Oberfläche sowie vom Blut- und Dialysatfluss ab. Da Kalium frei über die Membranen diffundieren kann, kann es mit einer Dialyse sehr rasch und effektiv aus der Zirkulation eliminiert werden. Diffusive Verfahren erlauben einen deutlich höheren Umsatz an Dialysatlösungen als konvektive Verfahren, die durch Hämokonzentration oder -dilution limitiert sind. Daher sind diffusive Verfahren, besonders, wenn sie mit hohen Dialysatflüssen zum Einsatz kommen, effizienter in der Entfernung kleinmolekularer Stoffe. Die Kaliumkinetik entspricht einem Mehrkomponenten-Modell im Körper. Die Kalium-Eliminationskinetik flacht im Verlaufe der Dialyse ab und unterliegt einem Rebound-Phänomen nach Ende des Verfahrens.

Bei allen Verfahren wird der Kaliumflux neben Blut- und Ultrafiltratmenge von der Kaliumkonzentration im Substituat mitbestimmt. Bei kontinuierlichen Verfahren sinkt das Kalium aufgrund der niedrigeren Dialysedosis pro Stunde langsamer und nähert sich über die Zeit der Kaliumkonzentration im Dialysat bzw. bei konvektiven Verfahren der des Substituats an. Bei kombinierten Verfahren, z. B. der Hämodiafiltration, kommt der diffusiven Komponente die wesentliche Rolle in der Kaliumelimination zu (*Depret 2019*). Aus diesen physikalischen Überlegungen heraus führt ein diffusives, intermittierendes Verfahren mit hohem Stoffaustausch zu einer raschen Kaliumelimination.

2.5 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von Konvektion vs. Diffusion oder der Kombination: Rhabdomyolyse?

Eine schwere Rhabdomyolyse führt zu einer Freisetzung von Myoglobin mit der Gefahr der tubulären Präzipitation. Myoglobin ist ein 17.8 kDa-Protein, das frei glomerulär gefiltert wird und nach Endozytose tubulär metabolisiert werden kann (*Bosch 2009*). Eine hohe Myoglobin-Konzentration im Blut kann ein AKI zur Folge haben. Als Therapie der Wahl gilt die forcierte Flüssigkeitsgabe, die oft mit einer Alkalisierung verbunden wird. Hierunter kann häufig ein Abfall der Myoglobin-Werte innerhalb von 48 bis 72 Stunden erreicht werden und eine Rhabdomyolyse auch bei drohendem AKI beherrscht werden. Setzt jedoch eine Oligo-/Anurie ein und die Myoglobin-Präzipitate führen zu einer tubulären Obstruktion und zur konsekutiven Nephritis, sollte ein Nierenersatzverfahren erwogen werden, um lebensgefährliche Komplikationen des AKIs zu vermeiden. Ob eine dabei gleichzeitige

Entfernung von Myoglobin durch ein Nierenersatzverfahren zu weniger Nephrotoxizität und damit einem besseren Outcome führt, konnte bisher nicht gezeigt werden.

E2.6	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E2.6 Ein Nierenersatzverfahren bei Rhabdomyolyse soll nur bei Vorliegen eines AKIs mit Indikation zur Nierenersatztherapie durchgeführt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 2.13*	
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*Peltonen 2007, Ootier 2013, Kirsch 2017, Weidhase 2020*	
Konsensstärke	Starker Konsens (13-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Ein klarer Myoglobin-Grenzwert für die Indikation eines Nierenersatzverfahrens wird in der aktuellen Literatur nicht gefunden. Aufgrund der Molekülgröße von 17.8 kDa entfernen Standarddialyseverfahren Myoglobin nur unwesentlich, was zur Anwendung konvektiver Verfahren mit Filtern mit einem höheren Cutoff führte. Alle Arbeiten kamen einheitlich zu dem Schluss, dass ein Eliminationsverfahren mit konvektivem Anteil, also in der Regel eine Hämofiltration oder eine Hämodiafiltration, zu einer erhöhten Myoglobin-Elimination führte. Höhere Cutoffs der Filter und höhere Filtrationsdosen, aber auch Adsorptionsverfahren konnten die Elimination erhöhen. Diese liegt jedoch bei normaler Nierenfunktion immer unter der renalen Clearance. Da es sich nur um sehr kleine Studien handelte, sind belastbare Outcome Daten nicht abzuleiten. Es konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine erhöhte Myoglobin-Clearance durch extrakorporale Verfahren zu einem besseren Outcome führte.

Systematic Review Analyse

Die systematischen Reviews, die das Thema Diffusion vs. Konvektion behandelten, umfassten nicht das Thema der Rhabdomyolyse. Es gibt jedoch einen Cochrane-Report *Zeng 2014*, der 3 chinesische Studien mit 101 Patienten analysierte. Eine dieser Studien verwendete ein arteriovenöses Verfahren, das in Deutschland keine Anwendung mehr findet.

Zeng 2014 stellte fest, dass die Myoglobin-Elimination an den Tagen 4, 8 und 10 eines kontinuierlichen Verfahrens signifikant erhöht war. Am 4. Tag betrug die mittlere Differenz (mean difference, MD) 11.00 mg/L (95% CI -20.65/-1.35). Mortalitätsdaten sind nur partiell verfügbar und erlauben keine hinreichenden Rückschlüsse.

Weitere Studien und offene Fragen

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden neben dem Systematic Review von *Zeng 2014*, 4 weitere RCTs, 1 retrospektive und 2 observationale Studien ausgewertet. Trotz des sehr unterschiedlichen Studiendesigns und der Qualität der Evidenzen kamen alle Studien einheitlich zu dem Ergebnis, dass ein konvektives Verfahren, ein kombiniertes Verfahren oder die Verwendung eines High-cutoff-Filters zu einer erhöhten Myoglobin-Clearance führte. Der Effekt auf die Plasmaspiegel blieb jedoch unklar. Klare Aussagen zur Beeinflussung des

Outcomes konnten ebenfalls nicht gezeigt werden. In der Studie von *Peltonen 2007* war der resultierende Myoglobin-Plasmaspiegel mit zusätzlichem Einsatz einer Hämodiafiltration in der Tendenz niedriger als mit forcierter Diurese alleine, jedoch nicht signifikant. In der Studie von *Weidhase 2020* konnte mit Einsatz eines High-cutoff -Filters eine erhöhte Clearance von Myoglobin nachgewiesen werden, aber die 90-Tages-Mortalität war in der Interventionsgruppe sogar erhöht (*Sicherheit* - nicht primärer oder sekundärer Endpunkt). Die Hypothese, dass eine Reduktion des Myoglobins im Blut eine renale Schutzwirkung hat, entspringt primär unseren pathophysiologischen Kenntnissen der tubulären Obstruktion und der in Gang gesetzten inflammatorischen Vorgänge, kann aber durch Studien aktuell nicht belegt werden.

Themenkomplex 3: Kontinuierliche und intermittierende Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin

Eine Nierenersatztherapie kann bei kritisch kranken Patienten als *kontinuierliche Nierenersatztherapie* (CRRT), *intermittierende Nierenersatztherapie/Hämodialyse* (IHD) oder als prolongierte intermittierende Nierenersatztherapie (*Prolonged Intermittend Renal Replacement Therapy*, PIRRT) durchgeführt werden. Hinsichtlich des prolongierten Verfahrens ist in Deutschland der Begriff *Sustained Low Efficient Dialysis* (SLED) anstelle PIRRT gebräuchlicher und wird daher in dieser Leitlinie verwendet. Die Verfahren unterscheiden sich durch die Dauer der Behandlung pro Tag und die Intensität der Blutreinigung pro Zeiteinheit. Eine CRRT soll unter idealen Bedingungen 24 Stunden pro Tag unterbrechungsfrei laufen. Eine IHD wird in der Regel für 4-6 Stunden pro Tag durchgeführt. Die Durchführung von SLED Verfahren zeigt in Studien eine erhebliche Variabilität. Es wurden Behandlungszeiten von 6 bis 12 Stunden – in einigen Fällen auch darüber hinaus – beschrieben.

Die mit den Verfahren erzielte Clearance pro Zeiteinheit variierte ebenfalls erheblich. In dieser Analyse wurde hauptsächlich die CRRT mit den IHD Verfahren verglichen, weil bei den SLED Verfahren eine so hohe Variabilität in der Anwendung beschrieben wurde, dass eine Abgrenzung zu den beiden anderen Verfahren oft nicht sinnvoll möglich ist.

3.1 Führt ein kontinuierliches im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren zu einer reduzierten Mortalität?

Eine, mit Nierenersatzverfahren zu behandelnde, AKI bei Intensivpatienten tritt meist im Rahmen eines Mehrorganversagens auf. Die Patienten sind häufig hämodynamisch instabil und oft beatmet. Aus diesen Gründen wird postuliert, dass eine CRRT durch Ausdehnung der Behandlungszeit auf den gesamten Tag besonders schonend sei, u.a. auch weil der Flüssigkeitsentzug pro Zeiteinheit geringer ist und so hämodynamische Instabilitäten vermieden werden können.

E3.1	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E3.1 Zur Nierensatztherapie des AKIs bei Intensivpatienten können kontinuierliche oder intermittierende Verfahren gleichermaßen eingesetzt werden, um das Überleben des Patienten zu sichern.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 3.11, 3.12*	
Mortalität ⊕⊕⊖⊖ Evidenz gering	*Rabindranath 2007, Zhou 2021, Ye 2021*	
Konsensstärke	Starker Konsens (14-0-0)	

E3.2	Empfehlung	Neu 10/2024

EK	E3.2 Bei der Auswahl des Verfahrens soll jedoch die individuelle klinische Situation des Patienten berücksichtigt werden, die zu einer Bevorzugung eines kontinuierlichen oder intermittierenden Verfahrens führen kann.
Konsensstärke	Starker Konsens (14-0-0)

Bei den *individuellen klinischen Situationen* sind insbesondere klinische Besonderheiten, wie intrakranieller Druck, Leberversagen, Flüssigkeitsüberschuss, Thrombozytopenie und die hämodynamische Stabilität zu berücksichtigen (siehe folgende Kapiteln).

Kommentar zur Empfehlung

Der Zeitpunkt der Erhebung der Mortalität variierte zwischen den Studien. Als Zeiträume wurden die Intensivstations- und Krankenhaussterblichkeit (meiste Studien) bis zur 90 Tages Mortalität analysiert. In der Cochrane-Analyse (*Rabindranath 2007*) von 15 RCTs mit 1.550 Patienten fand sich beim Vergleich CRRT zu IHD eine RR von 1,01 (95% CI 0,92-1,12). Im letzten publizierten Systematic Review (*Ye 2021*) mit 30 RCTs und 3.774 Patienten fand sich eine RR von 1,04 (95% CI 0,93-1,18). Die Systematic Reviews, die sich auf die Auswertung von RCTs beschränkten, konnten keinen Unterschied in der Mortalität zwischen CRRT und IHD nachweisen. Nur in der zusätzlichen Analyse retrospektiver und observationaler Studien zeigte sich ein moderater Mortalitätsvorteil für die CRRT. Die Datenlage lässt auf der Basis der vorhandenen Evidenzen keinen Rückschluss auf einen Überlebensvorteil der beiden Verfahren zu.

6 Systematic Reviews berechneten die Mortalität der SLED im Vergleich zur CRRT. Hier ergibt sich ein heterogenes Bild. 4 Systematic Reviews zeigten keine Unterschiede, hingegen zeigten 2 Systematic Reviews einen leichten Überlebensvorteil für die SLED (*Ye 2021*: RR 1.06; 95%, CI 0.85–1.33; *Zhang 2015*: RR 0.86; 95% CI 0.74-1.00, *Kovacs 2017*: RR 1.21 (95% CI 1.02-1.43), I^2 47%, p=0.03). Die Datenlage kann insgesamt als nicht hinreichend und als zu heterogen eingeschätzt werden, dass ein sicherer Rückschluss erlaubt wäre.

3.2 Führt ein kontinuierliches im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren zu einer höheren Rate an renaler Erholung?

Intermittierende Verfahren zeichnen sich durch eine hohe Effektivität pro Zeit aus, erfordern aber auch, dass die gesamte Blutreinigung inklusive des Flüssigkeitsentzuges während der nur wenige Stunden umfassenden Behandlungszeit stattfindet. Dies führt zwangsläufig zu ausgeprägten Veränderungen der Serum-Osmolarität und zu Volumenverschiebungen. Es wurde postuliert, dass diese schnellen Veränderungen bei den meist instabilen Intensivpatienten mit einem AKI die Erholung der Nierenfunktion verzögern könnten.

E3.3	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E3.3 Auf dem Boden der verfügbaren Datenlage kann keine Empfehlung für die Bevorzugung kontinuierlicher oder	

	intermittierender Verfahren hinsichtlich des Endpunktes Erholung der Nierenfunktion gegeben werden.
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 3.13, 3.14, 3.15*
Renale Erholung ⊕⊕⊖⊖	*RABINDRANATH 2007, ZHOU 2021, YE 2021*
Konsensstärke	Konsens (11-1-0)

Systematic Review Analyse

Die Frage nach Unterschieden in der renalen Erholung von einem AKI nach IHD oder CRRT-Behandlung wurde in 10 Systematic Reviews von 2002 bis 2021 bearbeitet. Wenn die Daten von RCTs zugrunde gelegt wurden, konnte kein Systematic Review einen Unterschied in der renalen Erholung oder Dialysepflichtigkeit errechnen. 4/10 Systematic Reviews errechneten einen moderaten Vorteil für die CRRT, wenn auch observationale und retrospektive Daten in die Analyse einbezogen wurden. Hier war die zugrunde gelegte Patientenzahl, die in die Berechnungen eingingen, deutlich höher als in den RCTs. *Schoenfelder 2017* wertete 1.870 Patienten in der RCT-Analyse (kein Effekt) und 15.689 Patienten in der nicht-kontrollierten Studienanalyse aus (Vorteile CRRT).

Weitere Studien und offene Fragen

In den Systematic Reviews wurden bis dato nicht die großen Posthoc-Analysen der ATN, RENAL, STARRT-AKI Studien inkludiert. In den Sekundäranalysen der ATN- und der RENAL-Studie mit 2.542 Patienten (*Naorungroj 2022*) fand sich kein Unterschied in der Mortalität. Allerdings zeigte die Kohorte der ATN-Studie eine bessere renale Erholung nach CRRT. Die Aussage wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass ein erhöhter kardiovaskulärer SOFA-Score automatisch zu einer Zuordnung in die CRRT-Gruppe führte und schließlich 85,5% der Patienten in der CRRT-Gruppe waren.

Wald 2023 führte eine Posthoc-Analyse der großen STARRT-AKI Studie durch. In dieser Studie wurden 2.196 Patienten für einen frühen oder späteren Start der Nierenersatztherapie randomisiert. Hier zeigte sich eine deutlich höhere Rate an renaler Erholung unter einer CRRT (Nierenersatztherapie-Abhängigkeit an Tag 90 OR 0.61 (95% CI 0.39–0.94). Die Mortalität allein war hingegen nicht signifikant verschieden, sodass die renale Erholung das treibende Signal darstellte. Kritisch ist anzumerken, dass diese Studie nicht für den Endpunkt IHD vs. CRRT konzipiert war, also auch nicht als randomisiert für die Fragestellung der renalen Erholung gelten kann. Die Zuordnung zu einem kontinuierlichen oder intermittierenden Verfahren wurde vielmehr unverblindet nach Präferenz der Zentren durchgeführt. Weiterhin bestand ein deutliches Gruppenungleichgewicht der Kohorten (1.590 Patienten mit CRRT, 606 Patienten mit IHD). Zudem können regionale Unterschiede schwer zu definierende Einflussfaktoren sein, da eine IHD in französischen Zentren vergleichsweise verbreiteter war (*Vaara 2024*).

Zusätzlich ist die große retrospektive Datenbankanalyse von *Bonnassieux 2018* mit 25.750 Datensätzen aus Frankreich zu erwähnen, die eine bessere renale Erholung nach CRRT mit einer OR 0.91 (95% CI 0.83-0.99; p = 0.03) berechnete. Die observationale OUTCOMEREA-Studie (*Truche 2016*) ebenfalls aus Frankreich, konnte demgegenüber in einem Composite-Endpunkt aus Mortalität und renaler Erholung keine Unterschiede errechnen.

Eine aktuelle große retrospektive Datenbankanalyse eines Versicherungskollektivs von *Koyner 2024* errechnete unter einer CRRT eine signifikant geringere 90-Tage-Dialyseabhängigkeit (4.9% vs. 7.4%; p = 0.006; OR 0.68 (95% CI 0.47–0.97), p = 0.03). Kritisch sind hier die heterogenen Vergleichskollektive anzumerken, da sich die CRRT-Gruppe von der IHD hinsichtlich Alter, Komorbiditäten, Erkrankungsschwere, sozioökonomischen Status und ICU-Aufenthaltsdauer teils deutlich unterschieden.

Kommentar

Die Datenlage ist aktuell nicht eindeutig. Kontrollierte Studien zeigen keine Unterschiede. Große, retrospektive Analysen zeigen hingegen Vorteile hinsichtlich der Nierenerholung unter einem kontinuierlichen Verfahren. Ob daher die renale Erholung als ein der Mortalität nachgeordneter Outcome-Parameter die Bevorzugung eines kontinuierlichen Verfahrens rechtfertigt, kann auf dem Boden der verfügbaren Evidenzen nicht beantwortet werden.

3.3 Führt ein kontinuierliches im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren zu einer stabileren Hämodynamik: SAE und Outcomes?

In der klinischen Praxis wird die CRRT bevorzugt bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität und oft hohem Katecholaminbedarf eingesetzt. Die im Vergleich zur IHD langsamere Veränderung der Blutzusammensetzung (Osmolarität) und vor allem die pro Zeiteinheit niedrigere Ultrafiltration sollen zu einer besseren hämodynamischen Stabilität führen.

Einerseits beschreibt die hämodynamische Stabilität die Häufigkeit einer neu aufgetretenen Instabilität während eines laufenden Verfahrens und ist als ein SAE und damit als ein *Outcome*-Parameter zu werten. Für diese Frage liegen Daten aus Studien vor, in denen die Inzidenz von Hypotonien, Vasopressoren-Einsatz und eines Abfalls des mittleren arteriellen Blutdruckes erfasst werden. In einem kanadischen Kollektiv war eine neu aufgetretene hämodynamische Instabilität (SAE/Outcome) eines der häufigsten Gründe eines Wechsels auf ein kontinuierliches Verfahren (*Beaubien-Souligny 2021*).

Andererseits wird eine hämodynamische Instabilität als ein Kriterium zur Indikation für ein kontinuierliches Verfahren angesehen (*Indikationskriterium*). Diese unterliegt regionalen Unterschieden, z.B. wird in vielen deutschen oder österreichischen Zentren bei hämodynamischer Instabilität eine CRRT bevorzugt. In Frankreich ist der Einsatz auch intermittierender Verfahren bei hämodynamischer Instabilität stärker etabliert. *Vinsonneau 2006* randomisierte Patienten zu kontinuierlichen oder intermittierenden Verfahren, die in der Mehrzahl (85, bzw. 89%) Katecholamin erhielten. Auch in diesen Arbeiten, in denen die hämodynamische Instabilität zum Einschluss bestand, konnte kein Überlebensvorteil heraus gearbeitet werden.

E3.4	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E3.4 Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit dialysepflichtiger AKI sollte aus Gründen der hämodynamischen Steuerung und geringerer	

	Hypotonierate, soweit verfügbar, ein kontinuierliches oder prolongiert intermittierendes Nierenersatzverfahren bevorzugt werden.
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 3.16*
Hämodynamik ⊕⊖⊖⊖	*RABINDRANATH 2007, ZHOU 2021, YE 2021*
Konsensstärke	Konsens (12-1-0)

Systematic Review Analyse

In einer Cochrane-Analyse von *Rabindranath 2007* wurden 15 RCTs mit 1.550 Patienten analysiert. Es konnte kein Unterschied in der Anzahl der Patienten mit (allerdings schlecht definierter) hämodynamischer Instabilität (RR 0,48; 95% CI 0,10-2,28; n=205) oder mit (variabel definierter) Hypotonie (RR 0,92; 95% CI 0.72-1.16; n=514) zwischen CRRT und IHD gefunden werden. Allerdings war der mittlere arterielle Blutdruck am Ende der Behandlung unter CRRT signifikant höher als unter IHD (mittlere Abweichung 5,35 mmHg; (95% CI 1.41-9.29); n=112). Die Anzahl der Patienten, die eine Eskalation der Vasopressor-Therapie benötigten, war bei der CRRT im Vergleich zur IHD niedriger (RR 0,49 (95% CI 0.27-0.87); n=149). Von den 15 eingeschlossenen Studien lieferten nur 2 Daten zur hämodynamischen Instabilität (n=205), 3 Studien Daten zur Häufigkeit von Hypotension (n=514) und 3 Studien Daten zur Eskalation einer Vasopressor-Therapie (n=149). Unterschiede in der Noradrenalin-Dosierung fanden sich nicht (2 Studien, n= 69).

In dem umfangreichen Systematic Review von *Schoenfelder 2017* zum Vergleich von CRRT und IHD wurden 49 Studien bis Dezember 2014 erfasst. Hier hatte die Wahl des Nierenersatzverfahrens keinen signifikanten Einfluss auf die Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (Hedges‘ g=-0,45 (95% CI -0.89-0.00)), die Anzahl hypotoner Episoden während der Behandlung (RR 0.71 (95% CI 0.39-1.31)) und die hämodynamische Instabilität (RR 0,48 (95% CI 0.10-2.28)). Der Hedges‘ g Wert gibt an, wie groß der Unterschied zwischen 2 Gruppen ist und korrigiert dabei statistisch die ungleiche Gruppengröße beider Gruppen.

In einem aktuellen Systematic Review von *Russo 2022* wurde die hämodynamische Stabilität als primäre Fragestellung untersucht. Es wurden 12 RCTs mit 1.419 Patienten analysiert. In 8 der 12 Studien fand sich kein Unterschied in der Hämodynamik zwischen den Verfahren. Die Inzidenz von Hypotensionen variierte extrem zwischen 5% und 60%. Bei der Mehrzahl der ausgewerteten 12 Studien bestand jedoch ein deutlicher *Risk of Bias*, was die Interpretation erschwert. Nur in einer Studie wurde der primäre Outcome verblindet evaluiert. Dieser Systematic Review kam daher nicht zu einem klaren Ergebnis.

Kommentar

Aktuelle Evidenzen deuten darauf hin, dass eine IHD im individuellen Falle mit mehr Hypotonien und mehr Vasopressor-Einsatz verbunden sein kann (*hämodynamische Instabilität als Outcome-Parameter*). Aus Gründen der einfacheren Steuerbarkeit, der höheren Gefahr eines Dysäquilibriums eines hocheffizienten intermittierenden Verfahrens und tradierter, klinischer Erfahrung empfehlen wir trotz geringer Evidenz in der Subgruppe der hämodynamisch, deutlich instabilen Patienten die Durchführung eines verlängerten oder kontinuierlichen Verfahrens (*hämodynamische Instabilität als Indikationskriterium*).

3.4 Führt ein kontinuierliches im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren zu weniger unerwünschten Nebenwirkungen: Thrombozytopenie oder Transfusionen?

Verfahrensassoziierte Komplikationen bei der Anwendung eines extrakorporalen Dialysekreislaufs können ein Abfall der Thrombozytenzahl oder eine vermehrte Transfusionsnotwendigkeit sein. Veränderungen der Thrombozytenzahl unter CRRT sind häufig. Daten einer retrospektiven Studie an 541 Intensivpatienten mit CRRT zeigten 65% der Patienten bereits vor Beginn der CRRT eine Thrombozytopenie. Zusätzlich entwickelten 20% eine Thrombozytopenie nach Beginn der CRRT (*Guru 2016*). Eine Thrombozytopenie < 50.000/µL war mit erhöhter Mortalität korreliert (*Guru 2016*). Sekundärauswertungen der RENAL-Studie zeigten eine Korrelation zwischen den Thrombozyten Nadir-Werten und dem prozentualen Abfall nach Beginn der CRRT mit den primären Endpunkten Zeit bis zur Unabhängigkeit vom Nierenersatzverfahren und Tage ohne Nierenersatztherapie. Die Anzahl der Tage ohne Nierenersatztherapie war sowohl bei niedrigen Thrombozyten-Nadir-Werten (OR 0.94 (95% CI 0.90-0.97)) als auch bei einer Reduktion der Thrombozyten von >50% (OR 0.91 (95% CI 0.88-0.95)) geringer (*Griffin 2022*).

Bluttransfusionen können unter Nierenersatztherapie durch manifeste Blutungskomplikationen und/oder durch häufiges Clotting des Filters und entsprechenden Blutverlusten bedingt sein. Die blutungsassoziierte Mortalität unter Nierenersatztherapie lag in einer prospektiv-randomisierten Studie bei 3,6% (*Pschowski 2015*).

E3.5	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E3.5 Bei Patienten mit einer Thrombozytopenie können intermittierende oder kontinuierliche Verfahren eingesetzt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 3.18*	
SAE ⊕⊖⊖⊖	*Vinsonneau 2006, Schwenger 2012, Pschowski 2015*	
Konsensstärke	Konsens (12-1-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die Datenlage zur Häufigkeit von Thrombozytopenien und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist gering. Es wurden nur 3 RCTs und eine Observationsstudie identifiziert. In keiner Studie waren die Thrombozytopenie oder die Transfusionshäufigkeit primäre Outcome-Parameter. In der größten RCT von *Vinsonneau 2006* mit 360 randomisierten Intensivpatienten war eine Thrombozytopenie als Werte < 50.000 µL definiert. Diese trat unter IHD bei 12% und unter CRRT bei 18% der Patienten auf (p=0.12). In der RCT von *Schwenger 2012* waren die Zahl der Transfusionen bei SLED und CRRT nicht unterschiedlich, allerdings war der Bestimmungszeitpunkt nicht eindeutig definiert. Die transfundierte Menge an EKs betrug 1.375ml unter SLED und 1.976ml unter CRRT (p<0,019).

In der Sekundäranalyse der COVINT-Studie (*Pschowski 2015*) wurden beim Vergleich IHD versus CRRT mehrere Variablen verglichen (maximaler Thrombozytenabfall bis Tag 3, Anzahl

der Patienten mit Transfusion von mindesten 5 Erythrozytenkonzentraten, Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate). Bei keiner Variable fand sich ein signifikanter Unterschied. Clotting eines extrakorporalen Kreislaufes ohne Möglichkeit der Retransfusion trat bei 57,4% unter CRRT und bei 30,4% unter IHD auf (p<0,01). Dieser Unterschied ist signifikant, hatte aber offenbar keine Auswirkungen auf den Transfusionsbedarf.

In einer monozentrischen Observationsstudie bei herzchirurgischen Patienten fand sich ein umgekehrtes Ergebnis. Die Anzahl von Patienten mit Transfusion von >5 Erythrozytenkonzentraten war unter SLED numerisch höher als unter CRRT (75,9% vs. 45,9%), war jedoch statistisch nicht signifikant.

Die wenigen Studien erlauben keine klare Aussage zu dieser Fragestellung. Es muss berücksichtigt werden, dass in keiner Studie eine regionale Citrat-Antikoagulation eingesetzt wurde. Insofern sind die beobachteten Ergebnisse für die aktuelle Behandlungspraxis weniger relevant, da heute ganz überwiegend eine regionale Citrat-Antikoagulation eingesetzt wird.

3.5 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von einem kontinuierlichen im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren: Intrakranieller Druck?

Intermittierende Verfahren zeichnen sich durch eine hohe Effektivität/Clearance pro Zeit aus. Dies führt zu einer schnellen Änderung von Osmolalität, Elektrolyten und Wasserhaushalt. In einer großen retrospektiven Datenbankanalyse von Patienten mit einer schweren AKI und einem Schlaganfall oder einer intrazerebralen Blutung (ICB) fand sich bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielten, eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten, die keine Nierenersatztherapie erhielten (Schlaganfall: OR 1.30 (95% CI 1.12–1.48); *P*<0.001; ICB: OR 1.95 (95% CI 1.61–2.36); *P*<0.01) (*Nadkarni 2015*). Bei Patienten mit einer gestörten Blut-Hirnschranke kann ein rascher Abfall der Osmolalität durch Dialyse eine Zunahme des intrakraniellen Druckes nach sich ziehen, so dass es zu einer Verschlechterung der neurologischen Grunderkrankung kommen kann. *Lund 2019* stellte einen medianen ICP-Anstieg von 11.9 mmHg (IQR 6 – 15) auf 21 mmHg (IQR 18 – 27 mmHg) durch ICP-Messungen unter Nierenersatzverfahren fest. Die Höhe des Anstiegs war bei intermittierenden und kontinuierlichen Verfahren nicht unterschiedlich, jedoch trat der maximale ICP-Anstieg bei intermittierenden Verfahren deutlich früher auf (75 vs. 375 min nach Start des Nierenersatzes).

E3.6	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E3.6 Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck sollen mit einem adaptierten, an die Osmolalität angepassten Nierenersatz-verfahren behandelt werden. Die Osmolalität, das Natrium, der Harnstoff und der Blutzucker sollten mit validierten Bestimmungs-methoden regelmäßig gemessen werden, um ein Dysäquilibrium zu verhindern.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Systematic Review Analyse

Parsons 2022 untersuchte in einem Systematic Review die Frage, ob bei neurochirurgischen Patienten ein kontinuierliches einem intermittierenden Verfahren vorzuziehen sei. Elf Studien mit 58 Patienten wurden ausgewertet (intrakranielle Blutung 27, Ischämischer Schlaganfall 6, Schädel-Hirn Trauma 16, Tumor 6, andere 3 Patienten). Ein intermittierendes Verfahren erhielten 33, eine CRRT erhielten 20 und die Kombination 4 Patienten. Das intermittierende Verfahren führte bei einem höheren Anteil der Patienten zu einem Anstieg des ICPs (73% vs. 37.5%; p = 0.01) und war mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (75% vs. 39.1%, p = 0.01). Aufgrund der geringen Anzahl an Observations- und retrospektiven Studien und der niedrigen Patientenzahlen ist die Evidenzlage dieses Systematic Reviews als gering einzustufen.

Weitere Studien und offene Fragen

In der systematischen Literaturrecherche konnten wir 1 RCT, 5 Observations- und 9 retrospektive Studien identifizieren, die sich mit einer neurologischen Beeinträchtigung unter Nierenersatztherapie beschäftigten. Das Studienkollektiv war heterogen und umfasste Patienten mit hepatischer Enzephalopathie, Schädel-Hirn Traumata und ischämischen Schlaganfällen. Ein älterer RCT (*Davenport 1989*) mit geringerem Qualitätsgrad verglich ein kontinuierliches arteriovenöses Verfahren mit IHD. Die kleineren nicht randomisierten Studien kamen weitgehend einstimmig zu dem Ergebnis, dass eine IHD zu mehr Intrakranieller Drucksteigerungen führt als eine CRRT. *Wu 2013* verglich die SLED mit einem kontinuierlichen Verfahren, ohne Unterschiede im Anstieg des intrakraniellen Druckes festzustellen. *Johansen 2017* verglich die Diffusion mit einem Lowflux-Filter mit einer Konvektion bei 12 chronischen Dialysepatienten und sah nur geringe Unterschiede in einer MRT-Analyse des Hirnvolumens unter den Verfahren.

Kommentar zur Empfehlung

Die Evidenzlage zur Frage, ob kontinuierliche oder intermittierende Verfahren Vorteile bei Patienten mit intrakraniellem Druck bieten, ist gering. Unsere Kenntnisse setzen sich primär aus kleineren Analysen, meist nur Fallberichten zusammen, die eine adäquate Evidenzsynthese kaum erlauben. Festhalten lässt sich jedoch, dass die vorliegenden Berichte insgesamt in die gleiche Richtung zeigten und das pathophysiologische Konzept stützen, nach dem es bei einer zu raschen Absenkung der Plasma-Osmolalität über einen Wassereinstrom zu einer Entwicklung bzw. Zunahme eines Hirnödems kommen kann. In der Leitliniengruppe besteht daher Konsens, dass die Osmolalität mit einem Nierenersatzverfahren nicht zu rasch geändert werden soll, da ansonsten ein Dysäquilibrium-Syndrom droht.

Die Konsensusgruppe kommt insgesamt zu dem Ergebnis, dass das Risiko für die Entstehung eines Dysäquilibriums nicht in erster Linie durch die Verfahrenswahl an sich (kontinuierlich, intermittierend oder verlängert intermittierend) beeinflusst bzw. reduziert werden kann. Vielmehr sollen bei der extrakorporalen Therapie die wesentlichen Stellgrößen der Plasma-Osmolalität beachtet werden, um hier raschen Verschiebungen vorzubeugen. Im Vordergrund des Experten/Expertinnen-Konsens steht daher die adäquate Kontrolle der Osmolyte durch eine angepasste und individualisierte Durchführung der Nierenersatztherapie bezüglich Behandlungsintensität/Dosis, Filterleistung, Zeitdauer, und Verfahrenswahl (intermittierend/ verlängert intermittierend/kontinuierlich) sowie von adjuvanten sonstigen Interventionen zur Glucose Kontrolle und Steuerung der Natriumkonzentration im Plasma. So empfahl auch die

S1-Leitlinie *Intrakranieller Druck*, bei Patienten mit Hirnödem ein hochnormales Plasma-Natrium anzustreben, um einer zerebralen Ödembildung entgegen zu wirken (AWMF 030-105 S1-Leitlinie *Intrakranieller Druck*).

Die Konsensusgruppe empfiehlt daher, die Behandlungsparameter eines Nierenersatzverfahrens gezielt im Hinblick auf mögliche Änderungen der Osmolalität anzupassen und hierzu die Plasma-Osmolalität mit ihren entscheidenden Faktoren zu messen. Eine *berechnete* Osmolalität ist hingegen nicht hinreichend, da mögliche anderweitige Osmolyte dabei nicht berücksichtigt werden.

3.6 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von einem kontinuierlichen im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren: Leberversagen?

Bei Patienten im Multiorganversagen kann es zu einer gleichzeitigen Störung der Nieren- und Leberfunktion kommen. Zwar kann Ammoniak bei Hyperammoniämie mittels Nierenersatztherapie entfernt werden, eine Entgiftung insbesondere proteingebundener und nicht wasserlöslicher Toxine, die klassischerweise mit der Leber metabolisiert werden, gelingt jedoch nicht. Hierzu sind Leberunterstützungsverfahren entwickelt worden, die beispielsweise mittels separater Albumin-Kreisläufe oder Adsorptionsverfahren Toxin-Spiegel reduzieren können. Diese Verfahren sind keine Nierenersatzverfahren im engeren Sinne und werden daher in dieser Leitlinie nicht analysiert.

Bei Patienten mit Leberversagen, die gleichzeitig eine Nierenersatztherapie benötigen, besteht in Analogie zu Patienten mit primären oder anderen sekundären Hirnschädigungen in besonderem Maße die Gefahr eines Dysäquilibriums und einer Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie.

Literatur- und Systematic Review-Analyse

Die Empfehlung, ein kontinuierliches einem intermittierenden Verfahren bei Leberversagen vorzuziehen, geht wesentlich auf die Arbeiten von *Davenport 1989* und *Davenport 1993* zurück. In diesen Studien wurde als CRRT ein arteriovenöses kontinuierliches Verfahren verwendet. Arteriovenöse Verfahren finden heute in Deutschland keine Anwendung mehr. In einer neueren großen retrospektiven Studie untersuchte *Cardoso 2018* das Überleben bei Anwendung unterschiedlicher Modalitäten bei hepatischer Enzephalopathie. Die 21-Tages-Mortalität war unter CRRT erniedrigt (OR 0.47 (95% CI 0.26–0.82), hingegen bei einer IHD erhöht (OR 1.68 (95% CI 1.04–2.72)).

Im Scoping Review *Naorungroj 2021* zur Frage einer effektiven Ammoniak-Clearance unter Nierenersatzverfahren wurden 28 Studien untersucht, von denen die Mehrzahl allerdings Case Reports waren. Eine Ammoniak-Clearance wurde mittels intermittierender sowie kontinuierlicher Verfahren erreicht, wobei die Angaben zur Clearance in hohem Maße zwischen 5 – 250 ml/min/m^2 schwankten. Die IHD erreichte die höchsten Clearanceraten. Diese korrelierten besonders mit dem Blutfluss. Die Clearancerate bei kontinuierlichen Verfahren korrelierte insbesondere mit der Filtrationsrate (*total effluent*).

Anmerkungen

Die hepatische Enzephalopathie zeichnet sich pathophysiologisch einerseits durch die Gefahr eines Hirnödems, andererseits jedoch auch durch die Akkumulation toxischer hepatischer

Metabolite aus. Hinsichtlich des potentiellen Hirnödems hält die Konsensusgruppe die im Kapitel 3 formulierte Empfehlung → E3.56 für Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck gleichermaßen gültig für Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie.

Andererseits spielen auch toxische, zentral wirkende Metabolite eine wichtige Rolle in der Ausprägung und der Klinik der hepatischen Enzephalopathie. Bei diesem Aspekt spielen aus physikalischer Sicht weitere Faktoren neben der Frage eines kontinuierlichen oder intermittierenden Verfahrens eine Rolle. Dazu gehören die Clearance von hepatischen Metaboliten, die auch durch Dosis- und Filterwahl, Diffusion oder Konvektionsverfahren und z.B. Aminosäureäquilibrium beeinflusst wird. Weil vorliegende Studien keine hinreichende Evidenz geben können, hat sich die Konsensusgruppe gegen das Aussprechen einer Empfehlung eines bestimmten Verfahrens in der speziellen Situation der hepatischen Enzephalopathie entschieden.

3.7 Profitieren bestimmte Patientengruppen mehr oder weniger von einem kontinuierlichen im Vergleich zu einem intermittierenden oder prolongierten Verfahren: Flüssigkeitsüberladung?

Eine persistierende Volumenüberladung, die häufig nach der initialen Schock- und Volumentherapie zu beobachten ist, führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Eine Flüssigkeitsüberladung ist die Ratio aus der Differenz von Ein- und Ausfuhr geteilt durch das Aufnahmegewicht (*Goldstein 2001*). In einem Systematic Review von 2020 zeigten 31 Observationsstudien und 3 RCTs (31.076 Patienten), dass eine Flüssigkeitsüberladung mit einer deutlich erhöhten Mortalität bei Patienten mit AKI (RR 2.38 (95% CI 1.75-2.98)) oder nach chirurgischen Eingriffen (RR 6.17 (95% CI 4.81-7.97)) (*Messmer 2020*) einherging.

Die erforderliche Negativbilanzierung kann mittels Diuretika oder Ultrafiltrationsverfahren erfolgen. Eine Ultrafiltration kann sowohl durch intermittierende als auch durch kontinuierliche Verfahren erfolgen.

E3.7	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E3.7 Eine Negativbilanzierung bei Flüssigkeitsüberladung kann durch intermittierende, prolongierte oder kontinuierliche Verfahren erfolgen.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Analysiert man die RCTs, die zwischen intermittierenden und kontinuierlichen Verfahren randomisiert haben, so stellten sich bei 5 von 6 RCTs keine signifikanten Unterschiede in den Ultrafiltrationsergebnissen dar. Nur in der Studie von *Augustine 2004* wurde mit einem kontinuierlichen Verfahren eine deutlich höhere Ultrafiltrationsrate erreicht. Ob jedoch ein vorgegebenes Ultrafiltrationsziel und eine Normovolämie erreicht wurde, wurde nicht untersucht.

Nur wenige Studien haben die erfolgreiche Therapie einer Flüssigkeitsüberladung gezielt untersucht. Hier ist in erster Linie die Observationsanalyse der PICARD-Studie zu nennen (*Bouchard 2009*). In Übereinstimmung mit anderen Studien zu den Auswirkungen einer Flüssigkeitsüberladung errechnete *Bouchard 2009* eine OR von 2.52 (95% CI 1.55–4.08)

innerhalb von 30 Tagen zu versterben, wenn bei Dialyseende weiterhin eine Flüssigkeitsüberladung bestand. Mit einem kontinuierlichen Verfahren hatten nur 8% der Patienten, mit einem intermittierenden Verfahren 18% der Patienten eine verbleibende Flüssigkeitsüberladung bei Dialyseende. Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen von *Mehta 2001*, der zeigte, dass bei 9% der Patienten unter CRRT und bei 28.8% unter IHD das Ultrafiltrationsziel nicht erreicht wurde.

Fünf Studien untersuchten die Effektivität der SLED im Vergleich zur CRRT. Diese Studien zeigten keine Unterschiede in der Ultrafiltrationsmenge zwischen den Verfahren. In der Studie von *Albino 2015* wurden Patienten entweder mit 6 Stunden oder mit 10 Stunden SLED behandelt. Beide Studienarme zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Ultrafiltrationsmenge oder in der Flüssigkeitsbilanz.

Folglich kann der Schluss gezogen werden, dass alle Verfahren in der Lage sind, effektiv Flüssigkeit zu entziehen. Die Analysen von *Bouchard 2009* und *Mehta 2001* legen den Schluss nahe, dass ein kontinuierliches Verfahren potentiell das Ziel einer Flüssigkeitsreduktionstherapie häufiger erreicht.

Systematic Review Analyse

Drei Systematic Reviews, die kontinuierliche und intermittierende Verfahren miteinander verglichen, analysierten auch den Effekt des Flüssigkeitsentzuges. *Dalbhi 2021*, *Zhang 2015* und *Zhou 2021* verglichen ein SLED-Verfahren mit einer CRRT. Die drei Systematic Reviews kamen zu dem Ergebnis, dass in der Ultrafiltrationsmenge keine signifikanten Unterschiede zwischen SLED und einer CRRT bestehen. Auch im Vergleich einer IHD und CRRT fand *Zhou 2021* bei drei analysierten Studien keine Unterschiede in den Ultrafiltrationsmengen.

Anmerkungen

Im Hinblick auf die negativen Systematic Reviews und angesichts der gesamten Studienlage kommt die Konsensusgruppe zu dem Ergebnis, dass sämtliche Therapiemodalitäten (kontinuierlich, intermittierend und verlängert intermittierend), erfolgreich eingesetzt werden können, um eine Ultrafiltration bei Flüssigkeitsüberladung durchzuführen. Der Erfolg einer adäquaten Therapie der Flüssigkeitsüberladung mittels Ultrafiltration liegt nach Einschätzung der Konsensusgruppe (Expertenkonsens) weniger in der Wahl der Therapiemodalität als vielmehr in einer der individuellen der Patientensituation angepassten Durchführung einer Ultrafiltration mit einem der verfügbaren Verfahren.

3.8 Verfahrenswahl und pflegerische Aspekte in der Behandlung kritisch kranker Patienten mit einer Nierenersatztherapie: Mobilisation?

Mobilisation

Eine frühe Mobilisation ist ein essentieller Bestandteil der Intensivbehandlung und -pflege auch bei Patienten mit AKI und Nierenersatztherapie. Das Vorhandensein großlumiger blutführender Zugänge und Schläuche und die Bindung an das Dialysegerät kann theoretisch die Mobilisierbarkeit beeinträchtigen. Die Angst vor Dislokationen der Dialysekatheter kann eine potentielle Hürde für die regelmäßige Umsetzung der (Früh-)Mobilisation in der Intensivmedizin darstellen *Hermes 2024b*. Ein femoraler Dialysekatheter sollte entsprechend der S3-Leitlinie *Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf*

Intensivstationen (AWMF-Register Nr. 001-015, *Perme 2013*) eine Frühmobilisation nicht verhindern. Im Gegensatz zu kontinuierlichen Verfahren kann bei einem intermittierenden Verfahren in den dialysefreien Intervallen mobilisiert werden. Eine (Früh-) Mobilisation ist jedoch auch bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie sicher durchführbar und nicht kontraindiziert (*Bento 2020; Mayer 2020; Toonstra 2016*). Hervorzuheben ist jedoch, dass der Aufwand und die Machbarkeit einer Mobilisation durch die unterschiedlichen Berufsgruppen verschieden wahrgenommen wird (*Hermes 2020*). Ein protokollbasiertes Vorgehen und klinikinterne Sicherheitsleitlinien können hierbei hilfreich sein, um ein pragmatisches und sicheres Vorgehen zu etablieren (*Dubb 2016; Ragland 2019*). Interprofessionelle Fortbildungen und praktisches Training nach einem einheitlichen Curriculum sind zu empfehlen (*Eggers 2023, Chen, 2023 #317*).

Beginn und Ende der Therapie

Die Vorhaltung und Durchführung von kontinuierlichen und intermittierenden Nierenersatzverfahren auf Intensivstationen stellen hohe Ansprüche an die technische, räumliche und organisatorische Struktur sowie an die Qualität der ärztlichen und pflegerischen Ausbildung und Expertise. So wird für ein eigenständiges Durchführen von Nierenersatzverfahren durch Pflegepersonen die Qualifikation einer Fachpflegeperson mit Zusatzqualifikation Fachpflege Anästhesie und Intensivpflege oder Fachpflege Nephrologie benötigt. Selbständige Tätigkeiten innerhalb ärztlicher Anordnungen lassen sich im Rahmen einer Dialysebehandlung auch durch Pflegefachpersonen mit dreijähriger Ausbildung und staatlichem Examen erbringen.

Die Leitliniengruppe empfiehlt, dass Kliniken und Einrichtungen klinikspezifische als auch fachübergreifende standardisierte Arbeitsanweisungen (SOPs) für die Durchführung von Nierenersatzverfahren erstellen, implementieren und konsequent einhalten. Diese SOPs definieren die Anforderungen an die Qualifikation, Kompetenz und Schulung der beteiligten Pflegefachpersonen sowie die spezifischen Abläufe, Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten bei kontinuierlichen und intermittierenden Verfahren. Die Legitimierung der verschiedenen involvierten Berufsgruppen erfolgt durch regelmäßigen Nachweis praktischer Fertigkeiten, theoretischer Kenntnisse und Kompetenzen.

Technische, räumliche, organisatorische und personelle Rahmenbedingungen der die Dialyseleistungen erbringenden Einrichtungen richten sich nach konsentierten Anforderungsprofilen. Klinikinterne SOPs für die pflegefachlichen Aspekte der Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin richten sich aus an strukturellen und technischen Spezifika der jeweiligen Einrichtung und beinhalten mindestens die folgenden Prozessschritte:

- Aufbau des Dialysesystems
- Anschließen der Patienten an das Dialysesystem
- Start des Nierenersatzverfahrens
- Monitoring der Dialysebehandlung
- Beendigung der Dialysetherapie (inklusive Abhängen)
- Reinfusion des extrakorporalen Blutvolumens

Durch Implementierung und regelmäßige Überprüfung dieser Vorgaben wird eine sichere und effektive Durchführung der Nierenersatztherapie gewährleistet. Dies trägt maßgeblich zur Patientensicherheit und zur nachhaltigen Sicherung der Therapiequalität bei. Dabei ist zu

berücksichtigen, dass die an der Therapie beteiligten Pflegepersonen in der Lage sind, im Rahmen ärztlicher angeordneter Therapiepläne, komplexe Aufgaben selbstständig und/oder eigenständig auszuführen. Dazu gehört insbesondere die Fähigkeit, häufige Nebenwirkungen der Therapie, wie z. B. eine Kreislaufdysregulation, bis zum Eintreffen eines Arztes sicher zu beherrschen.

Es sind weitere Studien notwendig, die unterschiedliche Kompetenzstufen in der Versorgung untersuchen und deren Auswirkungen auf die Patientensicherheit sowie die Versorgungsqualität evaluieren. Diese Studien berücksichtigen dabei möglichst die Unterscheidung und Auswirkung auf die Versorgung zwischen, unter anderem: „Pflegeassistenz, Pflegefachpersonen, Fachpflegepersonen sowie akademisierte Pflegefachpersonen, alle mit einschlägigem curricularem Wissen *Hermes 2024a*. Die Ergebnisse stehen idealerweise vor einer möglichen Novellierung der Leitliniengruppe zur Verfügung.]

Steuerung der Therapie

Neben dem Basismonitoring erfordert ein Nierenersatzverfahren eine erweiterte pflegerische Patientenbeobachtung und Monitoring, das neben der Hämodynamik situationsadaptierte Blutgasanalysen umfasst, mit denen rasch Störungen des Elektrolythaushaltes, des Glukosemetabolismus oder des Säure/Basen-Haushaltes zeitnah identifiziert werden können. Dies umfasst insbesondere die Kontrolle von Kalium, bei regionaler Citrat-Antikoagulation auch gesamtes- und ionisiertes Kalzium, Magnesium, Blutzucker, Hämoglobin und Hämatokrit. Bei Bedarf erfolgt die Substitution von Kalium, Kalzium und Insulin gemäß ärztlich vorgegebener Zielwerte. Die Therapieparameter wie z.B. Blutfluss, Ultrafiltrationsrate pro Stunde, Dialysatfluss sowie gegebenenfalls Citratfluss und Kalziumdosis unterliegen der Dokumentation durch die Pflegefachpersonen und können in einem festgelegten Rahmen von Ihnen selbständig gemäß ärztlich vorgegebenen Zielwerten angepasst werden. Stations- bzw. hausinternen *Standard Operating Procedures* (SOPs) können diese Vorgaben präzisieren.

Aufgrund des großen Blutvolumens im extrakorporalen Kreislauf kann es zu einer Abnahme der Körpertemperatur kommen. Daher sind engmaschige Temperaturmessungen erforderlich. Zusätzliche Wärmequellen sowie die Regulierung der Heizung am Nierenersatztherapiegerät, sofern vorhanden, können einer Hypothermie entgegenwirken. Die Temperaturregelung in der Nierenersatztherapie kann von der Pflegefachperson patientenadaptiert ausgewählt, dokumentiert und bei Bedarf angepasst werden. Wenn eine Erhöhung der Körpertemperatur ausbleibt, sollten weitere Lösungen im interprofessionellen Team angestrebt werden (*Hermes 2022*).

E3.8	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E3.8 Eine Frühmobilisation soll durch die Anwendung eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens nicht verhindert oder verzögert werden.	
Qualität der Evidenz		
SAE ⊕⊖⊖⊖	Adoption: *S3 Leitlinie Lagerungstherapie: Mobilisation von kritisch Erkrankten in der Intensivmedizin*	

Konsensstärke	Starker Konsens (14-0-0)

E3.9	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E3.9 Zur Erhöhung der Sicherheit sollte eine prozedurale Anweisung zum pflegerischen und physiotherapeutischen Umgang mit Patienten an einem Nierenersatzverfahren im Einklang mit dem DIVI Qualitätsindikator IX (Frühmobilisation) vorliegen.	
Konsensstärke	Starker Konsens (16-0-0)	

E3.10	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E3.10 Multiprofessionelle Schulungen zur fachspezifischen Pflege von intensivmedizinischen Patienten mit Nierenersatzverfahren sollten durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (14-0-0)	

Anmerkungen

Die in E3.9 formulierte prozedurale Empfehlung sollte im Einklang mit dem DIVI-Qualitätsindikator IX sein. Dieser Qualitätsindikator regelt, dass eine Immobilisierung ärztlich anzuordnen ist und dass ein interprofessionelles Stufenkonzept vorliegen soll.

Training, Team und Qualitätskontrolle

In einer Untersuchung von *Chen ,Xu 2023* wurde die Wirkung eines spezialisierten pflegerischen Qualitätskontrollteams auf einer Intensivstation für die CRRT analysiert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Interventionsgruppe eine Reduktion ungeplanter Ereignisse auf. Hierzu gehörte u.a. eine verbesserte Einhaltung der kontinuierlichen Behandlung (>24 Stunden) und der geplanten Ausfallzeiten (72 Stunden) auf. Des Weiteren zeigte die Interventionsgruppe niedrigere tägliche Hämodialyse-Kosten pro Patient, eine längere Nutzungsdauer einzelner Filter, geringere Raten ungeplanter Extubationen und Blutstrominfektionen. Die Patienten berichteten zudem über höhere Zufriedenheit mit der Versorgung. In Bezug auf Blutgerinnungsindizes waren die Zielparameter ebenfalls besser. Das Programm des spezialisierten Pflegequalitätskontrollteams in der Intensivmedizin zeigte demnach qualitative und ökonomische Vorteile. Wir empfehlen, solche Programme und situationsspezifische Algorithmen (*Nydahl 2017*) zu etablieren und die fachliche Kompetenz der Pflegefachpersonen und Intensivfachpflegepersonen zu erweitern. Es sollten regelmäßig multidisziplinäre und multiprofessionelle Schulungen zu diesem Thema stattfinden, um einen sicheren Umgang mit Nierenersatzverfahren zu gewährleisten.

Themenkomplex 4: Regionale- und systemische Antikoagulation bei Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin

Bei einer extrakorporalen Nierenersatztherapie wird das Patientenblut einer Vielzahl von Fremdoberflächen (Schlauchsystem, Luftkontakte, Kapillaren) ausgesetzt mit der Konsequenz, dass die Hämostase aktiviert sowie eine Inflammation induziert wird. Voraussetzung für eine erfolgreiche extrakorporale Nierenersatztherapie ohne frühzeitige und vor allem ungeplante Therapieunterbrechung ist daher eine effektive Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufes.

Grundsätzlich unterscheidet man eine systemische von einer regionalen Antikoagulation. Die systemische Antikoagulation wird in der Regel durch unfraktioniertes Heparin (aktueller Standard bei der intermittierenden Hämodialyse) oder fraktioniertes Heparin erzielt, alternativ - bei Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II - durch den direkten Thrombininhibitor Argatroban oder das Heparinoid Danaparoid.

Eine regionale Antikoagulation wird aktuell im Wesentlichen durch Citrat, dem Salz der Zitronensäure, erreicht. Eine regionale Antagonisierung von Heparin durch Protamin oder die Gabe von kurz wirksamem Prostacyclin wird in Deutschland praktisch nicht mehr durchgeführt. Ziel der regionalen Antikoagulation ist eine erfolgreiche extrakorporale Therapie ohne die systemische Hämostase des Patienten zu beeinflussen.

GRUNDLAGEN ZUR REGIONALEN CITRAT-ANTIKOAGULATION: Citrat ist eine ubiquitär im Körper vorkommende Substanz, die mit zweiwertigen Kationen (Calcium, Magnesium) wasserlösliche Komplexe bilden kann. Durch die Absenkung des ionisierten Calciums erfolgt eine effektive Inhibierung der Hämostase. Der Ausgleich des Verlustes an Calcium über die gut dialysablen Citrat-Calcium-Komplexe sowie das meist calciumfreie Dialysat erfolgt durch eine Substitution des Calciums über einen zentralen Zugang oder kurz vor Rückgabe des Blutes. Prinzipiell kann Citrat auf zwei Arten appliziert werden: als hypertone Lösung bereits zu Beginn des extrakorporalen Kreislaufs, also unmittelbar nach dem Gefäßzugang, oder in Form einer citrathaltigen Substitutionslösung in Prädilution. Eine weitere Einsatzmöglichkeit ist ein citrathaltiges Dialysat, welches bei intermittierender Dialyse anstelle eines acetathaltigen Dialysates eingesetzt werden kann. Die Citrat Konzentration ist allerdings deutlich geringer als bei regionaler Citrat-Antikoagulation (0,8 – 1,0 mmol/l), entsprechend sind die Daten zu einem möglichen antikoagulatorischen Effekt divergierend (*Dolley-Hitze 2016; Leung 2016; Sands 2012; Schmitz 2016; Stegmayr 2013*).

Ein Großteil der Citrat-Calcium-Komplexe wird schon während der Therapie über das Dialysat entfernt. Die übrigen Komplexe gelangen in den Körper des Patienten und werden über eine Metabolisierung im Citratzyklus (vorwiegend in Muskulatur und Leber) wieder abgebaut. Dabei entsteht Bikarbonat, welches bei der Gesamt-Pufferzufuhr berücksichtigt werden muss. Zudem wird das gebundene Calcium wieder freigesetzt.

ANTIKOAGULATIONSOPTIONEN BEI DER KONTINUIERLICHEN NIERENERSATZTHERAPIE: Bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wird seitens der Gerätehersteller sowohl die systemische Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin als auch die regionale Citrat-Antikoagulation unterstützt und entsprechende Behandlungsprotokolle sind etabliert. Dies hat insbesondere zu der großen deutschlandweiten Verbreitung der regionalen Antikoagulation geführt (*Willam 2022*). Zahlreiche Studien und Metaanalysen haben die regionale Antikoagulation im Vergleich zum bisherigen Standard, der systemischen Heparin-Antikoagulation, untersucht und werden im Folgenden bei den Empfehlungen berücksichtigt.

ANTIKOAGULATIONSOPTIONEN BEI DER INTERMITTIERENDEN NIERENERSATZTHERAPIE: Neben Heparin-armer oder Heparin-freier intermittierender Hämodialyse ist auch eine regionale Citrat-Antikoagulation bei intermittierenden Therapieformen möglich. Obwohl schon 1960 beschrieben (*Morita 1961*) wird diese nach wie vor auch von modernen Dialysegeräten nur selten unterstützt, so dass individuelle Lösungen mit Perfusoren und Infusomaten mit verschiedenen Protokollen publiziert sind. In Deutschland sind diese Protokolle jedoch nicht konform mit dem Medizinproduktegesetz, sodass sich die Empfehlungen dieser Leitlinie auf den Einsatz von systemischer und regionaler Antikoagulation bei kontinuierlichen Verfahren beschränkt.

4.1 Führt die regionale Citrat-Antikoagulation im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation bei Patienten ohne therapeutische Antikoagulation zu verbesserten Outcomes?

Die Auswahl und Intensität der Antikoagulation hat einen entscheidenden Einfluss auf die Dauer, in welcher eine extrakorporale Therapie ohne unplanmäßigen Abbruch laufen kann. Im Idealfall ist der Austausch von Filter und Schlauchsystem planbar und richtet sich nach der herstellerseitigen Zulassung. Da sich jedoch im Laufe des Verfahrens Gerinnsel ausbilden können, die zunehmend die Filterkapillaren verlegen oder sich insbesondere in den Luftfallen des Schlauchsystems anreichern, kommt es im Verlauf zu ansteigenden Drücken im extrakorporalen System, insbesondere des transmembranösen und venösen Drucks. Im Extremfall, wenn eine geplante Blutrückgabe und ein Austausch des Schlauchsystems inklusive des Hämofilters nicht mehr durchgeführt werden kann, kann es zu einer vorzeitigen Behandlungsunterbrechung mit konsekutivem Blutverlust kommen. Daher ist in der Vergangenheit in zahlreichen Untersuchungen die Filterlaufzeit als zentraler Outcome-Parameter herangezogen worden, wenn verschiedene Antikoagulationsregime verglichen wurden.

Weitere wichtige Outcome-Parameter sind die Mortalität der Patienten, die Menge des Blutverlustes (Transfusionsfrequenz) sowie die Erholung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Antikoagulationsstrategie unter der Vorstellung, dass die verbesserte Behandlungsqualität durch geringere Therapieunterbrechungen, geringere Blutungsereignisse sowie die geringere Aktivierung der Hämostase und Inflammation im extrakorporalen System vorteilhaft sein könnte.

E4.1	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E4.1 Die regionale Citrat-Antikoagulation und die systemische Heparin-Antikoagulation unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Patienten-Outcomes (Mortalität, Erholung der Nierenfunktion und Transfusionsfrequenz) und sollten daher gleichwertig eingesetzt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 4.13, 4.14, 4.16*	
Mortalität ⊕⊕⊕⊖	*TSUJIMOTO 2020, JACOBS 2023*	
Renale Erholung ⊕⊕⊖⊖	*TSUJIMOTO 2020, JACOBS 2023*	

Blutungen ⨁⨁⨁⊖	*Tsujimoto 2020, Jacobs 2023*
Konsensstärke	Starker Konsens (10-0-0)

E4.2	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E4.2 Der Einsatz von regionaler Citrat-Antikoagulation sollte bei Patienten, bei denen der Einsatz von Heparin aufgrund von Kontraindikationen (z. B. Blutungen) nicht in Frage kommt, und bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko bevorzugt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 4.15, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19*	
SAE ⨁⨁⊖⊖	*Tsujimoto 2020, Jacobs 2023*	
Filterlaufzeiten ⨁⨁⨁⨁	*Tsujimoto 2020, Jacobs 2023*	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

E4.3	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E4.3 Wenn unter Anwendung von systemischer Heparin-Antikoagulation aufgrund verkürzter Filterlaufzeiten die Behandlung nicht im angestrebten Umfang durchgeführt werden kann, sollte auf eine regionale Citrat-Antikoagulation umgestellt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 4.15*	
Filterlaufzeiten ⨁⨁⨁⨁	*Tsujimoto 2020, Jacobs 2023*	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Eine Reduktion der Mortalität konnte in den einzelnen RCTs nicht nachgewiesen werden. Eine Ausnahme stellte die Untersuchung von *Oudemans-Van Straaten 2009* dar, in welcher unter Citrat im Vergleich zu Nadroparin eine reduzierte Mortalität gefunden wurde (45% vs. 62%; p=0.03). Abweichend von anderen RCTs unterschied sich in dieser Studie die Filterlaufzeit nicht signifikant. Einschränkend ist zu sagen, dass die Mortalität kein primärer Endpunkt dieser Studie war.

Systematic Review Analyse

Sieben Systematic Reviews seit 2015 wurden ausgewertet, darunter ein Cochrane-Report (*Tsujimoto 2020*), ein Systematic Review zum Thema Lebertoxizität (*Qi 2023*) sowie ein rezenter Systematic Review von *Jacobs 2023*. Übereinstimmend kamen aktuelle Systematic Reviews (*Bai 2015; Jacobs 2023; Liu 2016; Qi 2023*) und der Cochrane-Report (*Tsujimoto 2020*) zum Ergebnis, dass unter regionaler Citrat-Antikoagulation kein Mortalitätsvorteil festzustellen ist (siehe Evidenzreport). *Tsujimoto 2020* und *Jacobs 2023* sahen in ihren Auswertungen ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die Erholung der Nierenfunktion unter regionaler Citrat-Antikoagulation (siehe Evidenzreport).

Die Filterlaufzeiten waren in allen rezenten Systematic Reviews mit regionaler Citrat-Antikoagulation signifikant verlängert, daher ist eine gute Evidenz für höhere Filterlaufzeiten unter regionaler Citrat-Antikoagulation im Vergleich zu systemischer Heparinisierung anzunehmen.

In den rezenten Systematic Reviews traten konsistent unter regionaler Citrat-Antikoagulation signifikant weniger Blutungskomplikationen auf (siehe Evidenzreport). Nur im Systematic Review von *Jacobs 2023* wurde neben der Blutungs- auch die Transfusionshäufigkeit ausgewertet, die sich zwischen regionaler Citrat-Antikoagulation und systemischer Heparin Gabe nicht unterschied (RR 1.02 (95% CI 0.93-1,12); p=0.644). Warum der eindeutige Vorteil hinsichtlich Blutungen nicht auch in einer verminderten Transfusionshäufigkeit resultiert, ist nicht klar.

Weitere Studien und offene Fragen

Warum sich die verbesserte Filterlaufzeit und die reduzierte Blutungsneigung unter regionaler Citrat-Antikoagulation nicht in einer verbesserten Mortalität in größeren Kollektiven übersetzt, ist nicht klar. Mögliche Faktoren könnten die heterogenen Patientenpopulationen, unterschiedliche Dosen und letztlich geringe Patientenzahlen der häufig monozentrisch durchgeführten Studien sein. Ein interessanter Aspekt ist die Beobachtung von *Gerss 2022*, dass unter verlängerter Filterlaufzeit mehr Infektionen zu verzeichnen waren. Dieser Aspekt wird aktuell in einer nachfolgenden Studie weiter untersucht.

Anmerkungen

Prinzipiell sind für bestimmte Patientengruppen mit ausgeprägter Koagulopathie oder Thrombozytopenie auch antikoagulationsfreie Protokolle möglich. Ein genereller Einsatz als Alternative zur systemischen Heparin-Antikoagulation und regionaler Citrat-Antikoagulation wurde aber in den Systematic Reviews als unterlegen beschrieben (*Zhou 2023*), als nicht ausreichend betrachtet (*Tsujimoto 2020*) oder gar nicht erst erwähnt (*Bai 2015; Jacobs 2023; Liu 2016*).

4.2 Führt die regionale Citrat-Antikoagulation im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation bei Patienten ohne therapeutische Antikoagulation zu weniger SAEs?

Die möglichen unerwünschten Wirkungen einer systemischen oder regionalen Antikoagulation unterscheiden sich aufgrund der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprinzipien. Bei einer systemischen AK sind das bekanntermaßen Blutungen und wirkstoffspezifische Nebenwirkungen, wie die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II.

Bei Verwendung von Citrat sind folgende mit der Substanz verbundenen pharmakochemischen Wirkungen beschrieben:

- das Chelatieren zweiwertiger Kationen (Calcium, Magnesium und weitere) mit einem kritischen Mangel dieser Kationen
- die Metabolisierung zu Bikarbonat und einer damit verbundenen Alkalose
- die Zufuhr von Natrium mit einer klinisch bedeutsamen Hypernatriämie, da es sich um ein Trinatrium-Salz handelt
- die Citrat-Akkumulation, erkennbar an einer metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke sowie einer Hypercalciämie oder erhöhten Calcium-Ratio (Gesamt-Calcium / ionisiertes Calcium) infolge einer Citratzufuhr, die die Metabolisierungsrate überschreitet.

Bei der regionalen Citrat-Antikoagulation ist es daher erforderlich, regelmäßig die Elektrolyte sowie die Parameter des Säure-Base-Haushaltes zu kontrollieren. Bei fehlender adäquater Reaktion auf eventuelle Abweichungen kann es zu schweren Störungen dieser Parameter, insbesondere des Serum-Calciums (Hypo- oder Hypercalciämie) sowie des Säure-Base-Haushaltes mit Entwicklung einer metabolischen Alkalose oder Azidose kommen.

E4.4	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E4.4 Eine regionale Citrat-Antikoagulation soll nur unter regelmäßiger Kontrolle von Elektrolyten (insbesondere Natrium, Gesamt- und ionisiertes Calcium im Serum) sowie Säure-Base-Parameter (insbesondere Blut-pH, HCO3 und Laktat) durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Konsens (9-1-0)	

Systematic Review Analyse

In vier Systematic Reviews wurde auch das Auftreten von Hypocalciämie unter regionaler Citrat-Antikoagulation untersucht, wobei in den zugrundeliegenden RCTs Grenzwerte von 0,7 mmol/l bis 1,0 mmol/l definiert wurden. Die Systematic Reviews kamen konsistent zu dem Ergebnis, dass signifikant häufiger Hypocalciämien unter einer regionalen Citrat-Antikoagulation auftraten (siehe Evidenzreport).

4 Systematic Reviews konnten keine Häufung von metabolischen Alkalosen oder Azidosen bei einer regionalen Citrat-Antikoagulation im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation aufzeigen. Eine Ausnahme stellte die Cochrane-Analyse *Tsujimoto 2020* dar, die unter Berücksichtigung von 5 Studien mehr Alkalosen unter regionaler Citrat-Antikoagulation sah. *Tsujimoto 2020* berücksichtigte jedoch noch nicht die RICH-Studie *Zarbock 2020* als bislang größten RCT in diesem Bereich. Es liegen keine Daten in Bezug auf andere Antikoagulationsstrategien vor.

Hinsichtlich der Frage, ob eine regionale Citrat-Antikoagulation die Rate an Thrombozytopenien im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation reduziert, liegen inkonsistente Ergebnisse vor. Die Systematic Reviews von *Bai 2015* und *Liu 2016* wiesen eine geringere Rate an Thrombozytopenien nach. *Tsujimoto 2020* und *Jacobs 2023* sahen hingegen keinen Unterschied. Es liegen keine Daten in Bezug auf andere Antikoagulationsstrategien vor. Trotz moderater Evidenz kann daher keine Empfehlung formuliert werden.

Anmerkungen

Eine regionale Citrat-Antikoagulation kann dank automatisierter Steuerungssysteme moderner Nierenersatzsysteme als ein relativ sicheres Verfahren gelten. Die hohe Komplexität und das Risiko einer metabolischen Dysbalance erfordern jedoch eine adäquate Schulung und Nutzung publizierter Behandlungsprotokolle, um diese Systeme sicher anwenden zu können. Wir empfehlen daher eine adäquate Ausbildung der Anwender, um diese Systeme sicher bei Patienten anwenden zu können (hoher Konsens, kein Evidenzgrad).

4.3 Sind bestimmte Patientengruppen (Leberversagen, Laktatazidose) durch eine regionale Citrat-Antikoagulation im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation gefährdet?

Citrat wird zu einem erheblichen Anteil in der Leber zu Bikarbonat metabolisiert. Daher kann insbesondere bei Patienten mit schwerem Leberversagen oder Laktatazidose Citrat nur unzureichend metabolisiert werden (*Khadzhynov 2017; Schultheiß 2012*). In diesem Fall kann es zu einer Akkumulation von Citrat-Calcium-Komplexen kommen. Diese Akkumulation ist frühzeitig durch einen vermehrten Bedarf an Calcium erkennbar, der im Verlauf zu einer erhöhten Calcium-Ratio (Gesamt-Calcium / ionisiertes Calcium) sowie zu einer metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke führt, die aus einer verminderten Bildung von Bikarbonat und einem Anstieg des Citrats resultiert.

E4.5	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E4.5 Bei Patienten mit Schock oder Leberversagen stellt die regionale Citrat-Antikoagulation keine absolute Kontraindikation dar. Es kann eine regionale Citrat-Antikoagulation unter regelmäßigem Monitoring des Laktats und des ionisierten sowie des gesamten Calciums durchgeführt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 4.17, 4.18, 4.20*	
Mortalität ⨁⨁⨀⨀	*ZHANG 2019, PENG 2023*	
SAE ⨁⨁⨀⨀	*ZHANG 2019, PENG 2023*	
Konsensstärke	Konsens (8-1-0)	

E4.6	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E4.6 Bei einer refraktären Citrat-Akkumulation soll die regionale Citrat-Antikoagulation auf ein Bikarbonat-gepuffertes Verfahren, ggf. auch ohne Antikoagulation umgestellt werden.	

Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 4.17, 4.18, 4.20*
SAE ⊕⊕⊖⊖	*ZHANG 2019, PENG 2023*
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)

E4.7	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E4.7 Bei einer ausgeprägten, progredienten Laktatazidose im Rahmen eines Schocks und schwerem Leberversagen sollte möglichst keine regionale Citrat-Antikoagulation durchgeführt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 4.20*	
SAE ⊕⊕⊖⊖	*ZHANG 2019, PENG 2023*	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die zwischenzeitlich durchgeführten Studien konnten zeigen, dass es trotz einer eingeschränkten hepatischen Citrat-Metabolisierung nicht signifikant häufiger zu einer toxischen Citrat-Akkumulation und einer begleitenden Azidose kam. Sehr hohe Laktatspiegel (>4 mmol/l) zu Beginn einer CRRT (*Tan 2019*) oder eine verzögerte Laktat*clearance* bei Leberversagen wurden jedoch als Variablen beschrieben, die mit einer höheren Citrat-Akkumulation einhergingen (*Khadzhynov 2017*).

Systematic Review Analyse

Qi 2023 führte einen Systematic Review mit 9 Studien (348 Patienten) zur Frage des Effektes einer regionalen Citrat-Antikoagulation bei Patienten mit Leberversagen durch. Die Mortalität war mit 58.9% (95% CI 39.2–77.3) in der regionalen Citrat-Antikoagulation und 47.4% (95% CI 31.1–63.7) in der Heparin-Gruppe nicht unterschiedlich. Eine Citrat-Akkumulation trat bei 5.3% (95% CI 0%–25.3%) und eine metabolische Azidose bei 26.4% (95% CI 0–76.9) auf. Im Systematic Review von *Peng 2023* lag die Inzidenz der Citrat-Akkumulation bei 6.7% (95% CI 1.5-14.4) sowie die Mortalität bei 45.9 %. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam der Systematic Review von *Zhang 2019*, in welcher eine Citrat-Akkumulation in 12% (95% CI 3-22) unter regionaler Citrat-Antikoagulation auftrat.

Anmerkungen

Die aktuelle Studienlage spricht nicht dafür, dass eine regionale Citrat-Antikoagulation unter Leberversagen oder Schock mit Laktatazidose als Kontraindikation per se zu betrachten ist. Jedoch ist aufgrund der komplexen metabolischen Situation ein enges Monitoring und eine enggefasste Indikationsstellung empfohlen (nicht graduiert). Insbesondere bei Auftreten einer progredienten Laktatazidose mit verminderter Laktatclearance sollte von einer regionalen

Citrat-Antikoagulation abgesehen werden.

4.4 Sind bei der systemischen Heparin-Antikoagulation niedermolekulare Heparine hinsichtlich Mortalität, Filterlaufzeit und Nebenwirkungen dem unfraktionierten Heparin überlegen?

Hintergrund und Erläuterungen

Niedermolekulare Heparine zeichnen sich durch eine im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bessere Bioverfügbarkeit und eine längere Halbwertszeit aus. Sie binden an Antithrombin III, jedoch kaum an Thrombin (FIIa) und induzierten weniger Thrombozytopenien und Blutungen (*Williamson 2013*). Nachteile sind, dass sie unter einem AKI akkumulieren können und die Faktor-Xa-Aktivität gemessen werden muss, die nicht zu den Standardlaborparametern, wie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder die Prothrombinzeit (TPZ), gehören. In der Klinik sind verschiedene Applikationsprotokolle etabliert. Bei IHD werden häufig eine initiale Dosis und eine reduzierte zweite Dosis im weiteren Verlauf der Dialyse appliziert. Bei kontinuierlichen Verfahren wird häufig ein initialer Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe angewendet. Allerdings unterscheiden sich die Protokolle bezüglich Applikationsort (systemisch oder in den extrakorporalen Kreislauf), Dosis und Monitoring erheblich.

E4.8	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	4.8 Obwohl niedermolekulare und unfraktionierte Heparine prinzipiell gleichermaßen für die systemische Heparin-Antikoagulation eingesetzt werden können, sollte aufgrund des einfacheren Monitorings sowie der kürzeren Halbwertszeit der Einsatz von unfraktioniertem Heparin gegenüber den niedermolekularen Heparinen vorgezogen werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 4.22*	
Mortalität ⊕⊖⊖⊖	*Tsujimoto 2020*	
Filterlaufzeit ⊕⊖⊖⊖	*Tsujimoto 2020*	
Blutungen ⊕⊖⊖⊖	*Tsujimoto 2020*	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die vorhandenen RCTs zur Frage antikoagulatorischer Effekte von niedermolekularen Heparinen im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin untersuchten eher kleinere Kollektive und kamen nicht zu einheitlichen Ergebnissen. *Reeves 1999* (47 Patienten) fand vergleichbare Filterlaufzeiten, Blutungen und Thrombozytenabfälle. *Joannidis 2007* (40 Patienten) stellte

unter Enoxaparin eine verlängerte Filterlaufzeit mit 30.6 (±25.3) Stunden versus 21.7 (±16.9) Stunden (p = 0.017) fest. *Garcés 2010* fand keine signifikanten Unterschiede.

Systematic Review-Analyse

Tsujimoto 2020 verglich niedermolekulare mit unfraktioniertem Heparin, konnte aber nur wenige Studien für ihre Analyse verwenden. Es konnte kein Unterschied bei neu aufgetretenen Blutungen (288 ausgewertete Patienten) oder Thrombozytopenien (66 Patienten) bei Patienten mit Nierenersatztherapie errechnet werden. Hinsichtlich der Filterlaufzeiten bezog sich *Tsujimoto 2020* nur auf die RCT von *Garcés 2010* mit 40 Patienten, bei welcher die Filterlaufzeiten statistisch nicht signifikant unterschiedlich waren. Auch in dem Cochrane-Report von *Natale 2024*, in welchem jedoch nur intermittierende Verfahren untersucht wurden, wird kein statistisch signifikanter Unterschied errechnet. Im Gegensatz hierzu fand der Systematic Review von *Zhou 2023* in einer SUCRA- (*Surface Under the Cumulative Ranking Curve*) Analyse verlängerte Filterlaufzeiten bei niedermolekularen Heparinen (51.9%) im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin. (23.1%).

In der Praxis sind niedermolekulare Heparine zur Antikoagulation bei CRRT in der Intensivmedizin aufgrund des aufwändigeren Monitorings und der längeren Halbwertszeit nicht verbreitet (11 % in der Untersuchung von *Schmitz 2015*, 3,4 % in der Untersuchung von *Willam 2022*, während insbesondere der Anteil der regionalen Citrat-Antikoagulation zugenommen hat (60,4 % in 2015 und 79,5 % in 2022).

4.5 Kann Argatroban bei Patienten mit akuter Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II als effektive Antikoagulation für ein Nierenersatzverfahren eingesetzt werden?

Bei einer neu aufgetretenen Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II gilt das Absetzen von unfraktioniertem Heparin und Antikoagulation mit alternativen Antikoagulantien als therapeutischer Standard zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen (siehe AWMF S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie 003-001). Argatroban ist ein synthetischer, direkter Thrombininhibitor, der zur Therapie der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II zugelassen ist. Es wird im Wesentlichen in der Leber metabolisiert und nicht signifikant über die gängigen Dialysefilter eliminiert. Verschiedene Protokolle zur Verwendung von Argatroban zur Nierenersatztherapie wurden publiziert (siehe Evidenztabelle).

E4.9	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	4.9 Bei Patienten mit einer akuten Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II und systemischer Antikoagulation mit Argatroban kann bei adäquater Dosierung Argatroban auch alleine zur Antikoagulation des Nierenersatzverfahrens verwendet werden, um effektive Filterlaufzeiten ohne erhöhte Blutungsrate zu erreichen.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 4.23*	
Blutungen ⊕⊖⊖⊖	*Sun 2011, Shi 2008*	

Filterlaufzeit ⊕⊖⊖⊖	*Sun 2011, Shi 2008*
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)

Kommentar zur Empfehlung

Shi 2008 berichtete in dem nicht publizierten RCT (Konferenzreport) mit 104 Patienten an der intermittierenden Hämodialyse unter Argatroban im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin über mehr Blutungen (RR 1.92 (95% CI 0.62-6.00)). In dem RCT von *Sun 2011* mit 101 Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Blutungen, Filterlaufzeiten oder SAEs festgestellt. Dass ein Einsatz von Argatroban bei der kontinuierlichen oder intermittierenden Nierenersatztherapie prinzipiell möglich ist, haben die Observationsstudie von *Link 2009* und die retrospektiven Studien von *Reddy 2005*, *Klingele 2014* und *Arnold 2020* gezeigt. Dabei werden bei kritisch kranken Patienten, insbesondere, wenn zusätzlich eine Leberdysfunktion vorliegt, deutlich geringere Startdosen als in der Fachinformation empfohlen (0,1 – 0,5 µg/kg/min), um eine Überdosierung zu vermeiden (*Klingele 2014*).

Systematic Review Analyse

In dem Systematic Review von *Natale 2024* wurde das Thema Argatroban nur für intermittierende Verfahren bei chronischen Dialysepatienten aufgegriffen. Dabei wurde jedoch allein auf den nicht publizierten Konferenzreport von *Shi 2008* verwiesen (siehe oben).

Anmerkungen

Das alleinige Pausieren von Heparin und der Einsatz von regionaler Citrat-Antikoagulation ist bei einer akuten Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II nicht ausreichend, da zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen eine therapeutische Antikoagulation des Patienten erforderlich ist. Für den kombinierten Einsatz von regionaler Citrat-Antikoagulation und Argatroban existieren keine Daten. Es existieren ebenfalls keine Daten zum Vergleich von Argatroban gegenüber dem primär renal eliminierten Danaparoid bei CRRT und Heparin-induzierter Thrombozytopenie, welches in der Praxis bei dieser Indikation in Deutschland auch keine Rolle spielt (*Willam 2022*).

Themenkomplex 5: Adäquate Dosis eines Nierenersatzverfahrens bei kritisch kranken Patienten mit AKI in der Intensivmedizin

Die Intensität eines Nierenersatzverfahrens wird über die applizierte Dialyse- oder Filtrations-*Dosis* gesteuert. Berechnet wird die Dosis durch die Menge des Dialysates bzw. Substituats plus Flüssigkeitsentzug (insgesamt auch als *Effluat* bezeichnet) pro Zeiteinheit. Eine hohe Dosis – also eine hohe Effluat-Menge - wird zur vermehrten Elimination von Stoffen führen, die den Filter passieren können. Die Dosis des Nierenersatzverfahrens ist damit nicht gleichbedeutend mit dem *Clearance* Begriff. Die Clearance gibt die Menge eines definierten Stoffes an, welcher über die Zeit aus einem Kompartiment entfernt wird. Die Clearance wird daher auch von anderen Faktoren als Flüssigkeitsumsatz und Entzug beeinflusst, wie z.B. Filtereigenschaften (Kleinmolekül- bis Großmolekül-Clearance), Stoffeigenschaften (Molekülgröße, elektrische Ladung, Verteilungsvolumen), Hämatokrit, Gleichstrom- oder Gegenstromverfahren, dem Blutfluss sowie die Zeit am Verfahren).

DOSISBEGRIFF BEI KONTINUIERLICHE NIERENERSATZVERFAHREN: Bei dem Dosisbegriff für *kontinuierliche Verfahren* wird die Dosis primär über die Menge des Effluats definiert. Hier müssen die unterschiedlichen Möglichkeiten der CRRT differenziert betrachtet werden:

1) Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)*:* Hier ist die Konvektion der zugrundeliegende Mechanismus für die Elimination der gelösten Substanzen. Es wird eine Substituatlösung verwendet, um das filtrierte Volumen zu ersetzen. Das Substituat kann vor dem Filter (*Prädilution*) sowie nach dem Filter (*Postdilution*) gegeben werden.

Dosis (ml/kg/h) = (Substituatmenge + ggf. Citratflüssigkeit) + Volumenentzug /kgKG

2) Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD): Hier ist die Diffusion der zugrundeliegende Mechanismus. Hier wird keine Substituat-Lösung verwendet.

Dosis (ml/kg/h) = (Dialysatfluss + Volumenentzug) /kgKG

3) Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF): Hier besteht der zugrundeliegende Mechanismus sowohl aus Konvektion als auch aus Diffusion, so dass sich die Dosis folgendermaßen berechnet.

Dosis (ml/kg/h) = ((Substituatmenge + ggf. Citratflüssigkeit) + Dialysatfluss + Volumenentzug) /kgKG

Zu unterscheiden ist jedoch die *verordnete von der tatsächlichen Behandlungszeit*, die sich aufgrund von Unterbrechungen oder Fortsetzungen der Behandlungen unterscheiden können. Für den Dosisbegriff bei kontinuierlichen Verfahren wird üblicherweise verwendet:

Standarddosis: 20-30 ml/kg/h Filtrat/Dialysatmenge plus Ultrafiltratmenge

Hohe Dosis: 30-50 ml/kg/h Filtrat/Dialysatmenge plus Ultrafiltratmenge

Hochvolumen Dosis (in der Literatur als high-volume CRRT beschrieben): >50 ml/kg/h Filtratmenge/Dialysatmenge plus Ultrafiltratmenge.

DOSISBEGRIFF BEI INTERMITTIERENDEN NIERENERSATZVERFAHREN: Zur Definition einer Dosissteigerung bei den intermittierenden Verfahren in der Intensivmedizin wird in den RCTs meist primär durch eine höhere, kumulative Dialysezeit angegeben. Dies kann durch eine verlängerte Dialysezeit eines einzelnen Verfahrens oder durch eine erhöhte Dialysefrequenz erreicht werden. In den intensivmedizinischen RCTs wurde meist die Frequenz der Dialysen

erhöht, um eine höhere *Dosis* zu erreichen.

Physikalisch betrachtet führt auch ein erhöhter Dialysat- oder Blutfluss zu einer erhöhten Clearance der einzelnen Substanzen. Dieser Steigerungseffekt bei intermittierenden Verfahren nimmt jedoch bei Dialysatmengen von 400-500 ml/min rasch ab und eine weitere Steigerung erhöht die Clearance nur noch geringfügig (*Albalate 2015*). Ähnliches gilt für den Blutfluss, der ab ca. 200-300 ml/min eine nur noch flache Steigerung der Clearance kleinmolekularer, dialysierbarer Substanzen bewirkt, dann aber bereits mit einer gesteigerten Rezirkulationsrate einhergehen kann. Durchschnittliche Werte bei den intermittierenden Verfahren in der Intensivmedizin sind Blutflüsse von 200-300 ml/min und Dialysatflüsse von ca. 300-500 ml/min. Entsprechend sind folgende Dosisbegriffe zu unterscheiden:

Dialysen/Woche: täglich, 3 Dialysen/Woche
Kt/V: Harnstoffclearance (K) * Behandlungszeit (t) / Verteilungsvolumen Harnstoff (V)
Urea Reduction Rate (URR): Abnahme des Harnstoffs über die Dialysesitzung

Im intensivmedizinischen Setting wird eine intensive Dosis meist als tägliche Dialyse im Vergleich zu 3 Dialysen/Woche definiert. Im Vergleich hierzu werden bei chronisch dialysepflichtigen Patienten primär die Harnstoffclearance, das Kt/V und die Urea Reduction Rate (URR) zur Messung der Effektivität eines Dialyseverfahrens und als Qualitätsmerkmal verwendet. Kt/V steht für die Harnstoffclearance (K) pro Behandlungszeit (t) bezogen auf das Verteilungsvolumen für Harnstoff (V). Bei Dialysepatienten gelten ein Kt/V von mindestens 1.2 und eine URR von 65% als Qualitätskriterien der Dialyse. Diese Parameter können rechnerisch prinzipiell auch für AKI-Patienten verwendet werden (*Brause 2003; Kanagasundaram 2008; Ratanarat 2007; Ricci 2005*), sind jedoch primär für klinisch stabile Patienten mit gleichbleibender Organfunktion evaluiert. Bei den sich rasch verändernden Organfunktionen des kritisch kranken Patienten mit der erhöhten Gefahr eines Dysäquilibriums und unterschiedlichen Anteilen einer endogenen und maschinellen Clearance empfehlen wir daher die Adäquatheit der Dialysedosis mittels labordiagnostischer Parameter (Kreatinin, Harnstoff, Phosphat, Säure-Basen Status u.a.m) zu überprüfen.

5.1 Kontinuierliche Nierenersatzverfahren: Führt eine höhere Dosis (35 ml/kg/h) im Vergleich zu einer Standarddosis (20 ml/kg/h) zu verbesserten Outcomes?

Studien, die eine höhere und niedrigere Dialyse-/Filtrationsdosis verglichen, zielten einerseits auf eine bessere Kontrolle der Urämie und andererseits auf eine effizientere Eliminierung von Molekülen mittlerer Größe ab. Insbesondere in der Sepsistherapie wurde damit die Hoffnung verknüpft, dass eine hohe Filtrationsintensität zu einem besseren Outcome führen könnte.

E5.1	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E5.1 Für ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren soll eine Dosis von 20-25 ml/kg/h über die geplante Behandlungsdauer verabreicht werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 5.11*	

Mortalität ⨁⨁⨁⊖	*FAYAD 2016, PALEVSY 2008, BELLOMO 2009*
Renale Erholung ⨁⨁⨁⊖	*FAYAD 2016, PALEVSY 2008, BELLOMO 2009*
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)

E5.2	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E5.2 Die tatsächlich verabreichte mittlere Nierenersatztherapie-Dosis soll regelmäßig, mindestens einmal täglich protokolliert werden. Im Therapieverlauf soll täglich anhand klinischer und labordiagnostischer Variablen (u.a. Elektrolyte, Säure-Basen Haushalt, Harnstoff) die klinische Effektivität der Nierenersatztherapie überprüft und angepasst werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die hier empfohlene Dosis richtet sich nach aktueller bester Evidenz. Dennoch kann keine wirklich bewiesene „richtige“ Dosis angegeben werden, u.a. da eine niedrigere oder optimierte Dosis nicht in RCTs untersucht wurde und es daher nicht ausgeschlossen ist, dass eine andere, möglicherweise niedrigere Dosisangabe die klinische Effektivität und das Nebenwirkungsspektrum verbessern könnte.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die verschriebene Dosis (*prescribed dose*) zumeist nicht der tatsächlich erzielten Dosis (*delivered dose*) entspricht, da die Dosis von der effektiven Laufzeit abhängig ist und dementsprechend durch Unterbrechungen der Verfahren (z.B. durch Transport, Clotting, Rüstzeiten usw.) beeinflusst wird. Im klinischen Alltag wird daher die verschriebene Dosis etwas höher gewählt (z.B. 25-30 ml/h/kg), um die Zieldosis von 20-25 ml/h/kg zu erreichen.

Systematic Review Analyse

Insgesamt wurden 7 Systematic Reviews identifiziert, von denen 6 in der AMSTAR-Bewertung als kritisch niedrig und 1 Cochrane Review als hoch graduiert wurden. Die Cochrane-Analysen von *Fayad 2016* sowie alle Systematic Reviews kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass eine höhere Dialysedosis (35 ml/kg/h) im Vergleich zu einer niedrigeren Dosis (20 ml/kg/h) die 30-Tage-Mortalität nicht verbesserte. Alle Systematic Reviews zeigten eine hohe Gewichtung durch den Einschluss der ATN- *Palevsky 2008* und RENAL- *Bellomo 2009* Studie mit hoher Patientenzahl. Die Evidenz kann dennoch aufgrund der beiden aufwendigen hochqualitativen Studien, die beide zum gleichen Ergebnis kamen, als gut gelten (Mortalität 30 Tage nach Randomisierung: OR, 0.92 (95% CI 0.80-1.06), P=0.26).

Weitere Studien und offene Fragen

In einer multizentrischen retrospektiven Studie von *Yasuda 2014* aus Japan wurde der Effekt

verschiedener Dosen an einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren ausgewertet. In der Gruppe mit einer Dosis <10 ml/kg/h stiegen Harnstoff und Kreatinin an. In der Gruppe mit einer Dosis von 10-15 ml/kg/h war nach 7 Tagen ein ca. 20%iger, unter 15-20 ml/kg/h ein ca. 35%iger und unter >20 ml/kg/h ein ca. 70%iger Abfall des Harnstoffs zu verzeichnen. Ähnliche Kurven ergaben sich für den Kreatinin Verlauf. Aus diesen Daten geht hervor, dass die untere Grenze der Ablaufdosis bei minimal 20 ml/kg/h liegen sollte. Die Evidenz ist jedoch gering und es gibt bisher keine RCT, die eine untere Grenze untersucht hat.

Unsere Empfehlungen stammen primär aus den Systematic Reviews sowie den beiden großen RCTs, die ATN- *Palevsky 2008* und die RENAL- *Bellomo 2009* Studie, die als unteres Limit 20 ml/kg/h ansetzten. Die ATN-Studie zeigte im Mittel 21 Stunden Nierenersatztherapie pro Tag. Die restlichen Stunden ohne Behandlung waren die Folge von Standzeiten (z.B. durch Transporte, Filterwechsel aufgrund Clotting, etc.). Die durchschnittliche verschriebene Dosis betrug 36.2 ± 3.8 ml/kg/h (tatsächlich erzielte Dosis 35.8 ± 6.4 ml/kg/h) in der 35ml/kg/h Gruppe und 21.5 ± 4.3 ml/kg/h (tatsächlich erzielte Dosis 22.0 ± 6.1 ml/kg/h) in der 20 ml/kg/h Gruppe. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der 60-Tages-Mortalität (OR 1.09 (95% CI, 0.86-1.40); P=0.47). Die RENAL-2009-Studie untersuchte eine Dosis von 40 ml/kg/h vs. 25 ml/kg/h und auch hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (OR 1.00 (95% CI 0.81-1.23); P=0.99).

Fünf der 7 Systematic Reviews untersuchten zusätzlich die renale Erholung sowie Nebenwirkungen. Die renale Erholung unter hoher Intensität war mit einer RR 0.98 (95% CI 0.94-1.01, (moderate Evidenzqualität)) nicht unterschiedlich zu einer niedrigen Intensität. Die Nebenwirkungsrate war jedoch bei den Verfahren mit höherer Dosis höher, insbesondere wurden mehr Hypophosphatämien berichtet (*Palevsky 2008* und *Bellomo 2009*).

5.2 Intermittierende Nierenersatzverfahren: Führt eine tägliche hohe Dosis im Vergleich zur Standarddosis (alle 2-3 Tage) zu verbesserten Outcomes?

Intermittierende Verfahren kommen nach regionalen Gegebenheiten primär oder auch sekundär nach Wechsel von einem kontinuierlichen Verfahren zum Einsatz.

E5.3	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E5.3 Die Dosis für ein intermittierendes Verfahren soll anhand von Dialysator Membran, Blutfluss, Dialysatfluss und ggf. Filtrationsvolumen (bei Hämodiafiltration) festgelegt werden. Die Behandlungszeit und die Frequenz sollten individuell anhand klinischer und labordiagnostischer Variablen (insbesondere Elektrolyte, Säure-Basen Haushalt) festgelegt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (10-0-0)	

E5.4	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E5.4 Insbesondere bei Beginn einer Nierenersatztherapie soll auf die	

	Gefahr eines Dysäquilibriums geachtet werden und bei Bedarf eine Dosisvariablenanpassung durchgeführt werden.
Konsensstärke	Starker Konsens (10-0-0)

DYSÄQUILIBRIUM: Das *Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom* (DDS) bezeichnet eine Reihe von Symptomen, die während einer Dialyse auftreten können. Es wird angenommen, dass es durch eine zu schnelle Elimination von osmotisch wirksamen Substanzen (z.B. Harnstoff) entsteht. Durch schnelle Abnahme der Serum-Osmolarität kommt es zu einem Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Intrazellularraum, wodurch es zu einem Flüssigkeitseinstrom nach intrazellulär und zu einer Volumenumverteilung kommt. Die Folge ist u.a. die Entwicklung eines osmotisch bedingten Hirnödems.

UNZUREICHENDE DIALYSEDOSIS: Eine Mindestdosis für intermittierende Verfahren bei Nierenersatztherapie kritisch kranker Patienten mit einer AKI ist nicht untersucht. Im Bereich der chronischen Nierenkrankheit sind Mindesteffizienzen mit einem Kt/V >1.2 und einer Urea Reduction Rate von 65% als Qualitätsziele bei stabilen Patienten konsentiert. Dies gilt jedoch ausschließlich für den chronischen Bereich. Die Anwendung einer *single oder double pool Kt/V*-Rechnung ist prinzipiell auch auf kontinuierliche Verfahren anwendbar (*Kanagasundaram 2003; Kanagasundaram 2008; Ratanarat 2007*), ist jedoch bei den sich rasch und dynamisch entwickelnden Krankheitsbildern bei kritisch kranken Patienten mit wechselnden Organfunktionen, insbesondere der Nierenfunktion, und einem potentiellen Dysäquilibrium nur bedingt in den intensivmedizinischen Alltag übertragbar. Anders als im chronischen Bereich kann daher keine allgemein gültige Mindestdosis definiert werden (hoher Empfehlungsgrad, kein Evidenzgrad).

Schiffl 2002 schloss 160 Patienten mit einem AKI in eine RCT ein und verglich eine Behandlung mit 3 Dialysen/Woche mit einer täglichen Dialyse. Die tägliche Dialyse war mit einem besseren Überleben (28% vs. 46%, p=0.01) verbunden. Im Gegensatz hierzu konnte die ATN-Studie *Palevsky 2008*, die ebenfalls Patienten mit intensivierten intermittierenden Verfahren einschloss, keinen Benefit hinsichtlich der Mortalität erkennen. In der Hannover Dialysis Outcome-Studie von *Faulhaber-Walter 2009* mit 156 randomisierten Patienten konnte ebenfalls kein Mortalitätsvorteil für eine intensivierte Dialysedosis gefunden werden. In dieser Studie wurde ein SLED-Verfahren durchgeführt, dessen Intensität anhand unterschiedlicher Ziel-Harnstoffwerte von entweder <90 mg/dl (intensiviert) oder 120-150 mg/dl (Standard) gesteuert wurde.

Systematic Review-Analyse

In dem Systematic Review von *Van Wert 2010* wurden die Effekte einer intensivierten intermittierenden Hämodialyse untersucht (3 Studien). Der Systematic Review konnte keine Mortalitätsunterschiede (RR 0.89, 95% CI 0.77.1.03) oder Unterschiede einer dauerhaften Dialysepflichtigkeit (RR 1.15, 95% CI 0.92-1.44) feststellen, wobei zwischen den Modalitäten bei der Gesamtrechnung nicht unterschieden wurde. In dem Systematic Review von *Wang 2018* war die gesamte 28-Tage-Mortalität ebenfalls nicht unterschiedlich (RR 1.04, 95% CI 0.92-1.18). Der Systematic Review berücksichtigte die ATN 2008-Studie *Palevsky 2008* und die RCT von *Faulhaber-Walter 2009*, nicht jedoch die RCT von *Schiffl 2002*. Insgesamt liegt keine eindeutige Evidenz vor, dass ein intensiviertes intermittierendes Verfahren zu einer Mortalitätsreduktion oder geringerer Dialysepflichtigkeit führt.

Anmerkungen

Insgesamt kann keine Dosisempfehlung für eine intermittierende Hämodialyse auf dem Boden der bestehenden Evidenzen gegeben werden. Aufgrund der hohen Effizienz eines intermittierenden Verfahrens ist auf die Entwicklung eines Dysäquilibriums zu achten. In der Praxis hat sich daher bewährt, anfangs eine Dosismodifikation einerseits durch Veränderungen des Blut- und Dialysatflusses sowie der Zeitdauer durchzuführen und nach Äquilibrium die Dosis primär über Veränderungen der Zeitdauer bzw. der Dialyseintervalle zu modifizieren (kein Evidenzgrad). Bei dem dynamischen Krankheitsbild eines kritisch kranken Patienten empfehlen wir die Festlegung eines Dosisziels (Dialysatfluss, Blutfluss, Zeitdauer) zu jeder einzelnen Dialysebehandlung.

5.3 Führt die hochvolumige Hämofiltration im Vergleich zu einer Standarddosis bei septischen Patienten mit AKI zu einem verbesserten Outcome?

Im Unterschied zur Dosisintensität, bei welcher hohe Dosen von bis zu ca. 35-40 ml/kg/h mit einer niedrigeren Dosis (meist 20 ml/kg/h) verglichen werden, zielten die Versuche einer hochvolumigen Hämofiltration auf eine erhöhte Mittelmolekülentfernung in der Sepsis ab. Hierbei kamen Dosen von bis zu 80-100 ml/kg/h zur Anwendung. Das Konzept wurde in der Literatur kontrovers diskutiert. Im Wesentlichen wurden vier Erklärungsmodelle formuliert, um eine mögliche Sinnhaftigkeit des Verfahrens zu erklären. Hierzu gehören die *Peak Concentration Hypothese* von *Ronco 2003*, die *Threshold Immunomodulation Hypothese* von *Honore 2004*, die *Mediator Delivery Hypothese* von *Di Carlo 2005* und die *Monocyte HLA-DR Expression Hypothese* von *Peng 2010*. Ein wichtiger ungeklärter Aspekt in der Diskussion blieb die Frage, wie eine Immunmodulation bei einem unselektiven Verfahren stattfindet, mit dem pro- und anti-inflammatorische Zytokine eliminiert werden.

E5.5	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E5.5 Eine kontinuierliche hochvolumige (High Volume) Hämofiltration bei Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock kann nicht empfohlen werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 5.14, 5.15*	
Mortalität ⊕⊖⊖⊖	*Borthwick 2017*	
SAE ⊕⊖⊖⊖	*Borthwick 2017*	
Konsensstärke	Starker Konsens (10-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die Literaturrecherche zum Thema hochvolumige Hämofiltration bei septischen Patienten ergab 6 Systematic Reviews, 7 RCTs und 11 sonstige Studien. Die Leitliniengruppe hat dabei entschieden, die Grenze für hochvolumige Hämofiltration bei einer Dosis von ≥ 50ml/kg/h zu setzen, um dies sicher von den RCTs zu unterscheiden, die unter Punkt 1 bewertet wurden.

Systematic Review Analyse

Von den 6 identifizierten Systematic Reviews wurden 3 AMSTAR kritisch niedrig, 1 niedrig und 2 als hoch bewertet (2 Cochrane-Analysen *Borthwick 2013*, *Borthwick 2017*). Die vorliegenden Systematic Reviews boten kein einheitliches Bild. Einerseits kamen *Junhai 2019* und *Huang 2021* zu dem Ergebnis, dass die Mortalität mit einer RR von 0.88 ((95% CI 0.81-0.96); *P*=0.004) sank (*Junhai 2019*) bzw. sich das Überleben durch Anwendung einer hochvolumigen Hämofiltration in der Sepsis mit einer OR 1.66 ((95% CI 1.36-2.01); p<0.001) verbesserte (*Huang 2021*). In beiden Systematic Reviews waren jedoch keine Effekte auf die Multiorganversagen-Scores wie MODS und APACHE2 festzustellen. Alle anderen Systematic Reviews zeigten keinen Überlebensvorteil für eine hochvolumige Therapie bei Sepsis Patienten.

Die Angaben zu SAEs waren in den einzelnen Studien heterogen und unvollständig. *Huang 2021* berechnete zwar einen Trend zu mehr Nebenwirkungen unter hochvolumigen Verfahren, das Ergebnis war jedoch mit einer OR 1.62 ((95% CI 1.24-2.11); P=0.24) nicht signifikant.

Weitere Studien und offene Fragen

2016 erschien eine weitere größere RCT aus Korea mit 212 septischen Patienten, bei welchen 80 ml/kg/h mit 40 ml/kg/h verglichen wurde (*Park 2016*). In dieser Studie blieb die Mortalität in beiden Armen gleich mit einer HR von 1.02 ((95% CI 0.73-1.43); P=0.9). Bei der Erstellung der Cochrane-Analyse *Borthwick 2017* war diese Studie noch nicht publiziert. *Junhai 2019*, *Yin 2020* und *Huang 2021* zogen diese RCT nicht in ihre Analysen ein.

HOCHVOLUMIGE HÄMOFILTRATION IN DER KARDIOCHIRURGIE: Eine Vielzahl der Studien bezog sich auf septische Patienten oder auf ein gemischtes Intensivpatientenkollektiv. Bei der HEROICS-Studie von *Combes 2015* mit 224 randomisierten Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen zeigten sich keine Mortalitätsvorteile oder Vorteile bei der renalen Erholung mit einer frühen hochvolumigen CRRT (80 ml/kg/h für 48h) mit nachfolgender Standarddosis-CRRT (OR 1.00, (95% CI 0.64-1.56); p=1.00). Im RCT von *García-Camacho 2020* wurde der Effekt einer hochvolumigen CRRT mit 80 ml/kg/h bei 64 kardiochirurgischen Patienten mit Hyperlaktatämie versus keine Hämofiltration verglichen. Die Laktatkonzentrationen fielen unter einer hochvolumigen CRRT um 0.77 mmol/L (95% CI 0.01-1.53), mehr als ohne Hämofiltration. Eine hochvolumige CRRT war mit kürzerer Beatmungsdauer verbunden. Insgesamt kann bei eher geringer Evidenz keine spezifische Empfehlung für kardiochirurgische Patienten abgeleitet werden.

INTERMITTIEREDNE HOCHVOLUMIGE VERFAHREN: Die aktuelle Studienlage gibt keine hinreichende Auskunft über den Stellenwert intermittierender hochvolumiger Verfahren. Insbesondere sind hier die Online-Hämodiafiltration zu nennen, die eine sehr hohe Effektivität mit einer hohen Dialyse- und Filtrationsdosis ermöglicht.

Anmerkungen

Die Evidenzen angesichts der heterogenen, eher kleinen Studien mit regionalem Bias, macht eine fundierte Einordnung einer hochvolumigen Hämofiltration unmöglich. Dass eine erhöhte Elimination von Zytokinen und anderen Mittelmolekülen erfolgt, ist physikalisch plausibel und wird durch die Datenlage gestützt. Eine klinische Verbesserung des Outcomes konnte für keine der untersuchten Populationen eindeutig nachgewiesen werden.

5.4 Erhöht eine höhere Dosis im Vergleich zur Standarddosis die Rate an Hypophosphatämien?

Durch eine Nierenersatztherapie wird Phosphat effektiv aus dem Blut des Patienten entfernt, wodurch das Risiko einer relevanten Hypophosphatämie besteht. Einige Dialysate enthalten Phosphat, um eine physiologische Phosphatkonzentration aufrechtzuerhalten und damit das Risiko zu verringern. Ein wichtiger Punkt bei der Dosierung der Nierenersatztherapie ist die Frage, ob es durch eine höhere Dosis zu einem erhöhten Risiko für eine Hypophosphatämie kommt, da hiermit klinische Komplikationen (z.B. Rhabdomyolyse, Hämolyse, Leukozytendysfunktion, respiratorisches Versagen) assoziiert waren, welche das Outcome der Patienten verschlechterte *Amanzadeh 2006*.

Die Evidenzlage beruht vornehmlich aus den Ergebnissen der beiden großen Studien ATN *Palevsky 2008* und RENAL *Bellomo 2009*, die die Hypophosphatämie als sekundäres Outcome evaluierten. Eine Systematic Review-Analyse ist nicht verfügbar.

Demirjian 2011 beobachtete in einer Observationsstudie mit 321 Patienten mit AKI, dass der Anteil der Patienten, die eine Hypophosphatämie von <2.0 mg/dl hatten, von 4% auf 27% stieg. *Bellomo 2014* konnte zeigen, dass eine Hypophosphatämie bei Patienten, die mit einer höheren Dialysedosis (40 ml/kg/h) therapiert wurden, häufiger auftrat (112 anstelle 58 Episoden pro 1000 Patiententage). In der multivariablen Analyse war eine Hypophosphatämie mit höherer Dialyseintensität, weiblichen Geschlecht, höherem APACHE-Score und Hypokaliämie verbunden. In der RENAL-Studie (*Bellomo 2009*) hatten 54% der Patienten mit einer Dosis von 22 ml/kg/h und 65% der Patienten mit einer Dosis von 33 ml/kg/h eine Hypophosphatämie. Eine Hypophosphatämie war mit einer OR von 1.81 (95% CI 1.07-3.08) mit einer längeren Beatmungsdauer assoziiert.

Insgesamt kommt die Leitliniengruppe zu dem Ergebnis, dass eine Hypophosphatämie während einer Nierenersatztherapie ein potentieller Surrogatparameter, wie auch Harnstoff oder Harnsäure, sein kann. Ursächlich muss eine Hypophosphatämie aber nicht zwangsläufig durch eine erhöhte Phosphat-Clearance bedingt sein. Da jedoch verschiedene Kausalitäten zugrunde liegen können und die Evidenzlage keine eindeutigen Schlüsse zulässt, hat die Leitliniengruppe keine Empfehlung, außer einem Elektrolyt-Monitoring unter Einschluss des Phosphats, formuliert.

Themenkomplex 6: Pharmakotherapie unter Nierenersatztherapie

Eine optimale antiinfektive Therapie ist neben organsupportiven Maßnahmen essentiell für das Überleben kritisch kranker Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen.

6.1 Pharmakokinetik/Pharmakodynamik unter Nierenersatztherapie

Unabhängig von ihrem jeweiligen Wirkspektrum teilen die verschiedenen Antibiotika-Klassen allgemeine *pharmakokinetische* (PK) und *pharmakodynamische* (PD) Eigenschaften. Diese sind (1) das Verteilungsvolumen, das die *Startdosis* bestimmt, sowie (2) die Clearance und die Dosierungsintervalle, die für die *Erhaltungsdosis* wichtig sind. Das *Therapeutische Drug Monitoring* (TDM) kann schließlich als Steuerungsinstrument dienen, eine angemessene Dosis einzustellen.

ANTIINFEKTIVE THERAPIE BEI INTENSIVMEDIZINISCHEN PATIENTEN MIT NIERENERSATZTHERAPIE: In der Physiologie bestimmen die Organfunktion (Nieren-, Leberfunktion, Gastrointestinaltrakt, Lunge u.a.m.) die Clearance eines Arzneimittels. Kommt ein Nierenersatzverfahren hinzu, dann errechnet sich die gesamte Clearance aus endogener plus maschineller Clearance.

E6.1	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.1 Zur optimierten antiinfektiven Therapie sollen die patientenseitigen Faktoren, welche die Pharmakokinetik beeinflussen (wie Größe, Gewicht, Nierenrestfunktion, Proteinstatus und Flüssigkeitsüberladung) zur Dosierung am Nierenersatzverfahren erfasst werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (13-0-0)	

E6.2	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.2 Zur optimierten antiinfektiven Therapie sollen die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften des Pharmakons (wie Hydrophilie/Lipophilie, Verteilungsvolumen, renale Eliminationsfraktion, Halbwertszeit, Proteinbindung) zur Dosierung während der Nierenersatztherapie berücksichtigt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (13-0-0)	

6.2 Wie sollte die Startdosis eines Antiinfektivums bei Patienten mit schwerem AKI und Nierenersatztherapie gewählt werden?

Die Startdosis wird definiert als die *erste applizierte Dosis*. Die Startdosis sollte sich nach allgemein anerkannten pharmakokinetischen Regeln nach dem *scheinbaren Verteilungsvolumen* des Patienten richten. Das Verteilungsvolumen ist eine Größe, die anzeigt, wie stark sich ein Arzneimittel außerhalb des zentralen Kompartiments im Körper verteilt und korreliert damit auch immer mit der Konzentration eines Pharmakons im Plasma. Es handelt sich um ein *scheinbares* (*apparent*) Verteilungsvolumen, da seine Berechnung die gleichmäßige Verteilung eines Pharmakons als Rechengrundlage verwendet, die einzelnen Kompartimente jedoch unterschiedliche Verteilungen aufweisen. Die Konzentration eines Pharmakons im Plasma ist damit gleich der Menge im Körper/Verteilungsvolumen. Das bedeutet auch, dass eine Änderung des individuellen Verteilungsvolumens (z.B. zunehmende Hypoproteinämie, vermehrte Ödeme) eine Auswirkung auf die Plasmakonzentration haben wird und die jeweilige Dosis sich im individuell vorhandenen Verteilungsvolumen entsprechend verteilen wird. Ein hohes Verteilungsvolumen korreliert in der Regel mit der Fähigkeit eines i.d.R. lipophilen Pharmakons, das Blutkompartiment zu verlassen und resultiert in einem eher niedrigeren Blutspiegel. Im Gegensatz dazu erreichen in der Regel eher hydrophile Antibiotika höhere Blutspiegel und besitzen ein geringeres Verteilungsvolumen. Hydrophile Antibiotika sind u.a. ß-Lactame (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobactame), Aminoglykoside und Vancomycin. Lipophile Substanzen sind u.a. Fluorchinolone, Metronidazol, Rifampicin, Linezolid und Chloramphenicol.

E6.3	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.3 Die Startdosis eines Antiinfektivums soll sich nach dem aktuellen Verteilungsvolumen richten.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

E6.4	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.4 Die Startdosis sollte allgemeinen Dosisempfehlungen entsprechen und nicht reduziert werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (13-0-0)	

E6.5	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E6.5 Eine Startdosis soll als Kurzinfusion gegeben werden, um eine schnelle Aufsättigung und somit wirksame	

	Konzentration zu erreichen, auch wenn eine kontinuierliche oder prolongierte Gabe im weiteren Verlauf geplant ist.
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.9 – 6.15*
PK/PD attainm. ⊕⊕⊖⊖	*ABDUL-AZIZ 2024*
Konsensstärke	Starker Konsens (13-0-0)

Kommentar zur Empfehlung

Ziel einer optimalen antiinfektiven Startdosis ist es, einen möglichst raschen effektiven Zielspiegel zu erreichen. Das Verteilungsvolumen ist hierzu das rechnerische Maß, das den Zusammenhang zwischen Startdosis und erreichter Plasma-Konzentration definiert. Das Verteilungsvolumen kann sich jedoch dynamisch im Laufe einer Intensivtherapie ändern (*Goncalves-Pereira 2011*). Bei Intensivpatienten kommt es fast regelmäßig zu einer Hypoproteinämie. Die SAFE-Studie zeigte, dass 40-50% der Intensivpatienten einen Serum-Albumin-Spiegel <25 g/dl *Finfer 2004* hatten. Niedrige Albumin-Spiegel reduzieren die Rate des an Protein gebundenen Pharmakons, das ins Interstitium übertreten kann. Periphere Ödeme erhöhen zusätzlich das potentielle Verteilungsvolumen. Damit erhöht sich das Verteilungsvolumen und die erzielte Pharmakonzentration im Blut nach der Startdosis wird niedriger. Für viele ß-Lactame ergab sich ein um bis zu ca. ein Drittel erhöhtes Verteilungsvolumen (*Goncalves-Pereira 2011*).

AMINOGLYKOSIDE: Aufgrund ihrer Toxizität sollten Aminoglykoside bei Nierensuffizienz nur dann gegeben werden, wenn keine gleichwertigen Alternativen zur Verfügung stehen. Ist ihr Einsatz unvermeidbar, dann ist das Erreichen einer hohen Spitzenkonzentration (Cmax/MHK ≥8 -10) für die Wirkung essentiell. Dabei darf der Talspiegel die MHK zeitweilig unterschreiten, da der antibiotische Effekt auch bei sinkenden Konzentrationen noch anhält (sog. postantibiotischer Effekt). Aus diesem Grund werden Aminoglykoside in der Regel als tägliche Einmalgabe über 30 Minuten appliziert. Dies führt bei gleicher täglicher Gesamtdosis zu hohen Spitzenspiegeln bei reduzierter Toxizität im Vergleich zur traditionellen dreimal täglichen Anwendung.

Die einmalige *Startdosis* eines Aminoglykosids sollte an das Verteilungsvolumen angepasst werden. Einige Autoren empfahlen bei schwerstkranken septischen Patienten eine Startdosis von bis zu 7 mg/kg unabhängig von der Nierenfunktion (*Buijk 2002; Nicolau 1995*). Andere Autoren empfahlen bei AKI eine Gentamycin-Startdosis von 2-3 mg/kg *Heintz 2009*. Bei adipösen Patienten sollte zur Berechnung das adjustierte Gewicht zu Grunde gelegt werden.

Die *Erhaltungsdosis* eines Aminoglykosids sollte dann an die verminderte Clearance durch Verlängerung des Dosisintervalls (z.B. auf 48 Stunden) angepasst werden. Ein TDM ist in dieser Situation unverzichtbar. Die Messung des Spitzenspiegels (C_{max}) 0,5 – 1 Stunde nach Ende der Infusion) und des Talspiegels erlaubt das Monitoring einer hinreichend wirksamen Dosis.

Weitere Studien und offene Fragen

Nicht geklärt ist, über welchen Zeitraum eine empirische Standarddosierung ohne Anpassung an die Nierenfunktion vorgenommen werden soll, bevor zu einer an die Clearance angepassten Dosierung übergegangen wird. In der klinischen Praxis wird häufig am ersten oder in den ersten Tagen eine volle Standarddosis gegeben, um eine irrtümliche

Unterdosierung einer zu niedrig kalkulierten Startdosis zu vermeiden. Hierbei sollte jedoch nicht die jeweilige Halbwertszeit eines Pharmakons bei AKI sowie dessen Toxizität außer Acht gelassen werden. Ist die Halbwertszeit sehr lang, so führt eine längere, nicht an die Clearance angepasste Dosierung auch zu einer längeren Verweildauer eines Pharmakons im Körper und insbesondere bei mehrfach täglicher Anwendung zu einer ausgeprägten Akkumulation. Aus pharmakokinetischer Sicht reicht allgemeinhin *eine einzige optimale Dosis als Startdosis* aus, um das Verteilungsvolumen aufzufüllen. Eine Ausnahme stellt *Teicoplanin* dar, das aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften, 3-5 Startdosen erfordert, bis eine Aufsättigungs-Dosis erreicht wird (seine Plasma-Halbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion 100-170 Stunden).

Auch die Frage, wieviel höher eine Startdosis bei Ödemen und Hypoproteinämie gewählt werden sollte, ist nicht klar zu beantworten. Die *KDIGO Leitlinie 2012* empfahl, die Startdosis um 25-50% zu erhöhen. Dieses Vorgehen orientiert sich an den errechneten typischen Zunahmen des Verteilungsvolumens unter Ödemen und Hypoproteinämie und ist als Experteneinschätzung zu sehen.

6.3 Wie kann die Erhaltungsdosis eines Antiinfektivums bei Patienten mit einer schweren AKI und Nierenersatztherapie gewählt werden?

Richtet sich die Startdosis eines Antiinfektivums nach dem *Verteilungsvolumen*, so wird die Erhaltungsdosis nach der jeweiligen *Clearance* eines Pharmakons bestimmt. Wenn eine erste effektive Aufsättigung eines Pharmakons nach Therapiestart erfolgt ist, wird nun ein Gleichgewicht von Nachdosierung und Clearance benötigt, um einen effektiven Wirkspiegel zu halten.

PHARMAKOKINETISCHES/PHARMAKODYNAMISCHES TARGET ATTAINMENT (PTA): Die Pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Ziele (*PK/PD Ziele*, bzw. *PK/PD Target Attainment)* geben darüber Auskunft, inwieweit definierte Zielbereiche eines Antiinfektivums im Blut erreicht werden. Das PK/PD-Target-Attainment wird definiert über das ein- bis x-fache der *Minimalen Inhibitorischen Konzentration* (MIK, MIC) eines Keimes und/oder der Zeit, in welcher ein Blutspiegel die MIK überschreitet. Das PK/PD-Target-Attainment wird u.a. verwendet, um die Effektivität einer Antiinfektivagabe in Studien bewerten zu können und damit verschiedene Dosierungsstrategien miteinander zu vergleichen.

E6.6	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.6 Bei nicht bekannten Wirkspiegeln sollte sich die Erhaltungsdosis nach der Gesamtclearance richten. Die Gesamtclearance sollte aus der Nierenrestfunktion und der extra-renalen, einschließlich der maschinellen Clearance abgeschätzt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (13-0-0)	

E6.7	Empfehlung	Neu 10/2024

Empfehlungsgrad	*Empfehlung*
B ⇑	E6.7 Aufgrund der hohen individuellen pharmakokinetischen Streubreite der verwendeten Antiinfektiva sollte die Erhaltungsdosis mittels evidenzbasierter, anerkannter Tabellenwerke erfolgen und möglichst ein Therapeutisches Drug Monitoring erfolgen.
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.17, 6.18*
Mortalität ⊕⊕⊕⊖	*Sanz-Codina 2023*
Clinical Cure ⊕⊕⊖⊖	*Sanz-Codina 2023*
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)

Antiinfektiva Elimination durch einen Dialysefilter: Die meisten Antibiotika haben ein Molekulargewicht von bis zu ca. 500-1000 Da und können daher theoretisch durch gängige Highflux Membranen effektiv eliminiert werden. Somit gilt, dass prinzipiell alle diese Antibiotika vollständig die Membran eines Filters passieren können, soweit sie nicht proteingebunden sind oder ins Gewebe diffundiert sind. Die Menge des gefilterten Arzneimittels, die durch einen Filter treten kann, wird durch den *Siebkoeffizienten (Sc)* berechnet. Da alle ungebundenen Stoffe frei durchtreten können, kann der Sc rechnerisch durch Abzug der Proteinbindung geschätzt werden. Beträgt z.B. die Proteinbindung von Piperacillin ca. 20%., kann das kleine Molekül eigentlich frei diffundieren, es gilt also Sc (Pip) = 1-0.2 = 0.8. Hieraus ergibt sich, dass das Antibiotikum zu ca. 80% durch ein Nierenersatzverfahren eliminierbar wäre.

Clearance: Die *Gesamtclearance* eines Arzneimittels errechnet sich aus der endogenen plus maschinellen Clearance und unterliegt bei einem kritisch Kranken zudem oft einer hohen Dynamik, die dem jeweiligen Krankheitsverlauf geschuldet ist. Um die Clearance abzuschätzen, wird das Kreatinin und die sich errechnende Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) verwendet. Letztere ist eine Rechengröße, die primär für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen im Steady-State gut evaluiert ist. Im AKI mit einer sich rasch ändernden Dynamik hat die GFR entsprechend diagnostische Schwächen. Dennoch bedienen sich allgemeinhin Dosierungsempfehlungen für Antibiotika zur Ermittlung einer adäquaten Therapiedosis der GFR. Die dynamischen Veränderungen der GFR sind folglich immer wieder zu prüfen, um eine Unter- oder Überdosierung zu vermeiden, solange eine empirische Therapie ohne TDM-Steuerung erforderlich ist.

Die *Dialysedosis* sollte den individuellen Gegebenheiten eines Patienten angepasst werden, um eine Unter- oder Überdialyse zu vermeiden. Tatsächlich zeigte jedoch die Analyse von *Roberts 2015*, dass eine höhere Dialysedosis nicht linear mit erniedrigten Wirkspiegeln korrelierte, weil vermutlich die individuelle PK-Variabilität den möglichen Effekt einer vermehrten Maschinen-Clearance überstrahlte.

Adsorption wichtiger Antibiotika an Filtermembranen: Heute werden meist synthetische *Highflux*-Membranen in Deutschland verwendet. Highflux-Membranen zeichnen sich durch eine hohe hydraulische Permeabilität aus mit mindestens 10, meist 20 ml Wasser pro Stunde pro mmHg Transmembrandruck. Je nach Material haben die Membranen

unterschiedliche physikochemische Eigenschaften, die zu einer Adsorption von Medikamenten an die Membran, insbesondere bei Beginn eines Verfahrens bzw. nach Filterwechsel, führen kann. Polyacrylnitril-, weniger jedoch Polysulfon-Membranen konnten in experimentellen Kreisläufen z.B. Gentamycin binden. Beide Membranen konnten auch Ciprofloxacin und Vancomycin binden (*Onichimowski 2021*). Der Effekt der Bindung kann klinisch nur sehr bedingt abgeschätzt werden, zumal nur eine geringe bis moderate Teilmenge des Pharmakons gebunden wird und auch einer potentiellen Sättigungskinetik unterliegt. Bei Durchführung eines TDMs wird dieser Effekt indirekt erfasst.

KALKULATION DER CLEARANCE EINES ANTIINFEKTIVUMS: Die alleinige Verwendung von Standarddosen bei Nierenersatzverfahren ist kein geeignetes Mittel zur zuverlässigen Dosierung (*Beumier 2014*). Für ß-Lactame zeigte *Seyler 2011*, dass bei nicht angepassten Standarddosierungen unter Nierenersatztherapie in 20-50% der Fälle die Wirkstoffziele nicht erreicht werden konnten. Dennoch ist nach der Startdosis eine empirische Erhaltungsdosis unter Abschätzung der gegebenen Clearance zunächst als Schätzgröße unvermeidlich, solange kein TDM vorliegt. Hausinterne Standards, publizierte aktuelle Tabellenwerke, wie *Czock 2018*, der *Sanford Guide*, die online-Datenbanken wie *up2date*-Datenbank oder *Dosing.de* sowie Bücher wie *The Renal Drug Handbook* von C. Ashley und A. Dunleavy oder *Seyffarts Directory of Drug Dosage in Kidney Disease* u.a.m. können helfen, eine Abschätzung der Clearance unter Berücksichtigung der jeweiligen Gegebenheit durchzuführen.

6.4 Sind kontinuierliche Gaben der intermittierenden Kurzinfusion eines zeitabhängigen Antibiotikums bei Patienten mit schwerer AKI und Nierenersatztherapie vorzuziehen?

Die Wirksamkeit eines Antiinfektivums kann modellhaft durch PK/PD-Indices charakterisiert werden. Hierzu gehören:

Konzentrationsabhängige Antibiotika. (Cmax/MHK und/oder AUC/MHK): Aminoglykoside, Fluorchinolone, Daptomycin werden über die Cmax/MHK oder AUC/MHK charakterisiert. Bei einigen Antibiotika wird die AUC/MHK als relevanter Parameter beschrieben, hierzu gehören Glycopeptide, Linezolid, Tigecyclin.

Zeitabhängige Antibiotika. (fT > MHK, d.h. die Zeit, innerhalb der die freie, nicht-gebundene Konzentration des Antibiotikums über der MHK des Erregers liegt): ß-Lactame wie Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme sowie Clindamycin.

In der für die Intensivmedizin vermutlich wichtigsten Gruppe, der ß-Lactame, kann es aus pharmakodynamischen Überlegungen von Vorteil sein, dass ein Wirkspiegel lange genug in hinreichender Höhe über der jeweiligen MHK liegt. Kontinuierliche (24 Stunden) oder prolongierte Infusionen (meist 3-4 Stunden) haben hier möglicherweise Vorteile. Zahlreiche Studien haben sich zwischenzeitlich mit der Frage beschäftigt, ob eine kontinuierliche, bzw. prolongierte Antibiotikagabe besser ist, wobei jedoch das Kollektiv intensivmedizinischer Patienten mit Nierenersatztherapie häufig ausgespart oder in allgemeinen Kollektiven durchmischt war. Prinzipiell ist die pharmazeutische Stabilität eines Antibiotikums jedoch zu berücksichtigen. Insbesondere ist die Stabilität u.a. für Meropenem in wässriger Lösung zu beachten, um eine Degradation während der Applikationszeit auszuschließen.

PK/PD-ZIELE: Bezüglich des notwendigen PK/PD-Zieles bei der Behandlung mit ß-Lactamen und Carbapenemen gibt es kontroverse Empfehlungen. Ein Index von *100% fT >1 x MHK* (d.h. die freie Serumkonzentration ist größer als das 1-fache der MHK über das gesamte

Dosierungsintervall) zeigte in klinischen Studien ein besseres klinisches Outcome (*Roberts 2014*) sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine mikrobiologische und klinische Heilung (*Al-Shaer 2020*). Für höhere PK/PD-Ziele (oberhalb von 100% fT > 4-6 x MHK) gibt es derzeit keine wirklich überzeugenden experimentellen und/oder klinischen Daten (*Berry ,Kuti 2022*).

OUTCOME KRITERIEN BEI STUDIEN ZU ANTIINFEKTIVAGABE UNTER KONTINUIERLICHEM NIERENERSATZ: Im Wesentlichen werden 4 Outcomes in den Studien zur Antiinfektivagabe verwendet: (1) *Mortalität*, (2) *PK/PD-Target-Attainment*: Werden die geforderten PK/PD-Ziele überwiegend erreicht?, (3) *antiinfektive Effektivität* für kritische Keime und (4) *Clinical Cure*. Clinical Cure als einer der wichtigsten Endpunkte in vielen Studien ist leider nicht einheitlich definiert. Am gebräuchlichsten ist vermutlich die Definition von *Roberts 2016*: "*disappearance of all signs and symptoms, including SIRS criteria related to infection, 7-14d after cessation of study antibiotic*."

SYSTEMATIC REVIEWS ZU KONTINUIERLICHER ANTIBIOTIKAGABE (ALLE INTENSIV-PATIENTEN): 11 Systematic Reviews zum Thema verlängerte Antibiotikagaben bei Intensivpatienten kamen bei der Bewertung prolongierter versus Kurzinfusionsgaben bei Intensivpatienten nicht zu einem einheitlichen Ergebnis hinsichtlich Mortalität und Clinical Cure. 7 Systematic Reviews berichteten über eine signifikant verringerte Mortalität. Bei 3 von 4 Systematic Reviews, die keine Signifikanz zeigten, bestand jedoch ein Trend zu einem besseren Überleben. 5 Systematic Reviews berichteten über einen signifikant besseren *Clinical Cure*. Schwierig ist jedoch, dass unterschiedliche Definitionen eines Clinical Cure zugrunde gelegt wurden.

WEITERE RCTS ZU KONTINUIERLICHER ANTIBIOTIKAGABE (ALLE INTENSIVPATIENTEN): Eine große aktuelle RCT von *Monti 2023* konnte im Vergleich einer kontinuierlichen versus Kurzinfusion-Applikation von Meropenem bei Intensivpatienten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Composite-Outcome Sterblichkeit und Entwicklung von Multiresistenz nachweisen. In Bezug auf die 28-Tage-Sterblichkeit zeigte sich eine positive Tendenz für die kontinuierliche Applikation. Diese vielbeachtete MERCY-Studie wies jedoch methodische Unwägbarkeiten auf, hier vor allem der hohe Anteil von Patienten mit Meropenem-resistenten Erregern (≥ 32%).

2024 wurde der große BLING III Trial publiziert, der 7.202 Patienten für eine kontinuierliche versus intermittierende Gabe von Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem bei Sepsis randomisierte *Dulhunty 2024*. Der primäre Endpunkt, die all-cause-Mortalität am Tag 90, war nicht statistisch signifikant (kontinuierlich 24.9% vs. intermittierend 26.8% mit einer absoluten Differenz von -1.9% (95% CI −4.9% - 1.1%, OR: 0.91 (95% CI 0.81 - 1.01; p = 0.08)). Der sekundäre Endpunkt Clinical Cure war jedoch in der kontinuierlichen Gruppe signifikant besser (55.7% vs. 50.0%; absolute Differenz: 5.7%, 95% CI 2.4% to 9.1%) *Dulhunty 2024*. Patienten mit Nierenersatz waren jedoch im BLING III Trial ausgeschlossen.

Gleichzeitig erschien ein neuer Systematic Review von *Abdul-Aziz 2024*, der die Ergebnisse des BLING III Trials erstmals einschloss. *Abdul-Aziz 2024* wertete insgesamt 18 Trials aus und kam zu dem Ergebnis, das eine kontinuierliche Gabe die 90d-Mortalität reduzierte (0.86 (95% CI 0.72-0.98)). Ebenfalls erhöhte die kontinuierliche Gabe den Endpunkt Clinical Cure (risk ratio 1.16; 95% CI 1.07-1.31).

Leitlinienreport

(1) Eine Internationale Konsensusempfehlung (*Hong 2023*) unter Beteiligung des *American*

College of Clinical Pharmacy, der *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, der *Cystic Fibrosis Foundation*, der *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, der *Infectious Diseases Society of America*, der *Society of Critical Care Medicine*, und der *Society of Infectious Diseases Pharmacists* empfahl, bei gram-negativen Bakterien eine prolongierte Gabe durchzuführen.

(2) Ein Positionspapier von *Abdul-Aziz 2020* der *European Society of Intensive Care Medicine,* der *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, der *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* und der *International Society of Antimicrobial Chemotherapy* empfahl, nach einer initialen Loading-Dose als Kurzinfusion, eine prolongierte Gabe, um ein besseres PK/PD-Erreichen der Zielvorgabe zu erhalten.

(3) Zudem wird die prolongierte Applikation von ß-Lactam Antibiotika von weiteren nationalen und internationalen Leitlinien inzwischen empfohlen. Hierzu gehören die AWMF Leitlinie S2k *PEG Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 Derendorf 2020,* die *S3-LL Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017 Dalhoff 2018*, die *S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis* (Sepsis Leitlinie 079-001, *www.awmf.org* 2021) sowie die *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock Evans 2021*.

Schlußfolgerung

Eine Kurzinfusion, eine prolongierte Infusion (3-4h) oder eine kontinuierliche Infusion von ß-Lactamen zeigten in den klinisch verfügbaren Studien kein einheitliches Signal hinsichtlich Mortalität und *Clinical Cures.* Bezogen auf die *Outcome-Daten* kann daher aktuell keine Empfehlung für eine der Applikationsformen für das intensivmedizinische Kollektiv insgesamt gegeben werden.

Da in vielen der durchgeführten Studien eine Nierenersatztherapie ein Ausschluss-Kriterium war, reduziert sich unsere Evidenz auf wenige Studien, die meist Mischkollektive auswerteten. Aus theoretischen pharmakokinetischen und –dynamischen Überlegungen kann jedoch eine Applikationsform als geeigneter erscheinen, wenn diese kombiniert wird mit einem intermittierenden oder einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren und den damit verbundenen Besonderheiten einer zeitlich befristeten maschinellen Clearance.

E6.8	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E6.8 Bei einem CRRT Verfahren kann die kontinuierliche oder prolongierte Gabe zeitabhängiger Antiinfektiva unter Steuerung mittels *Therapeutischem Drug Monitoring* zu einem zuverlässigeren Pharmakokinetik/Pharmakodynamik Target-Attainment (definierte Zielbereiche) führen und kann daher anstelle der Kurzinfusion bevorzugt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.17, 6.18*	
PK/PD attainm. ⊕⊖⊖⊖	*SANZ-CODINA 2023*	

Clinical Cure ⊕⊖⊖⊖	*SANZ-CODINA 2023*
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)

Kommentar zur Empfehlung

Einige Studien berücksichtigen auch den Aspekt des PK/PD-Target-Attainments bei Patienten mit kontinuierlicher oder intermittierender Nierenersatztherapie. Im BLING II-Kollektiv hatten ca. 26% in beiden Gruppen ein Nierenersatzverfahren und wurden in die systemische Auswertung integriert (*Dulhunty 2015*). Eine gesonderte Analyse liegt jedoch nicht vor. Auch in der SMARRT-Studie von *Roberts 2021* waren Patienten eingeschlossen, die ein Nierenersatzverfahren erhielten. Dieses Kollektiv zeigte sehr hohe Variabilität in den gemessenen Antibiotikaspiegeln.

Jamal 2015a und *Jamal 2015b* zeigten für Piperacillin und Meropenem, dass eine kontinuierliche Gabe zu konstanteren Steady-State-Konzentrationen und eine Kurzinfusion zu höheren Spitzenkonzentrationen sowohl unter kontinuierlichen als auch unter intermittierenden Nierenersatzverfahren führte. Auch *Langgartner 2008*, *Philpott 2019* und *Richter 2019* kamen zu dem Schluss, dass eine kontinuierliche Antibiotikagabe bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren zu einem zuverlässigen und im Vergleich zu intermittierenden Kurzinfusionsgaben eher zu einem höheren PK/PD-Target-Attainment führten (siehe Evidenzreport).

E6.9	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.9 Bei einer IHD kann eine Kurzinfusion oder prolongierte Gabe eines zeitabhängigen Antiinfektivums einer kontinuierlichen Gabe vorgezogen werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

E6.10	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.10 Bei Beendigung einer IHD sollte in Abhängigkeit der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Antiinfektivums und der applizierten Dialysedosis eine Zusatzdosis entsprechend evidenzbasierter, anerkannter Tabellenwerke nach Dialyse erfolgen, um einen adäquaten Antiinfektiva-Spiegel wiederherzustellen.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

PK/PD-Kriterien bei Patienten bei prolongierten bzw. intermittierenden Dialyseverfahren

unterscheiden sich signifikant von kontinuierlichen Verfahren. Einer kontinuierlichen Zufuhr eines Antiinfektivums steht bei einer CRRT oder einer IHD die maschinelle Clearance gegenüber.

Aufgrund der reduzierten Clearance konnten einzelne Untersuchungen zeigen, dass eine hinreichende C_{time} über das Dosierungsintervall mit empirischen Dosen erreicht wurde (*Awissi 2015; Jamal 2015a*). Bei einer kontinuierlichen Gabe führten hingegen die einzelnen Dialysesessions zu einem Abfall des kontinuierlichen Wirkstoffspiegels *Jamal 2014*. Das Ausmaß dieses Abfalls war abhängig vom Siebkoeffizienten des Pharmakons.

PK/PD UND DOSISKALKULATION-TOOLS, GRENZEN UND MÖGLICHKEITEN: Aufgrund der hohen individuellen Variabilitäten von Verteilungsvolumen, endogener und maschineller Clearance, Plasma-Proteinlevel, extra-renaler Clearance und Organdysfunktionen ist eine präzise Vorhersage einer Gesamt-Clearance kaum möglich. Um eine empirische, initiale Dosierung zu ermöglichen, bis ein TDM eine adäquate Dosis bestätigen kann, sind Tabellenwerke und elektronische Tools verfügbar. Hierzu gehören u.a. *www.dosing.de*, *www.tdmx.eu* und *www.clincalc.com*. Im deutschsprachigen Bereich wurde das Programm *CADDy* (Calculator to approximate drug Dosing in Dialysis, *www.thecaddy.de*) entwickelt (*Jager 2022*), das Variablen der Nierenersatzverfahren miteinbezieht und in retrospektiven Studien eine Korrelation zu den später gemessenen PK/PD-Target Attainments zeigte (*Chiriac 2023*).

SUPPLEMENTATIONSDOSIS NACH IHD: Aufgrund der Besonderheit einer temporären, hohen Clearance eines durch eine Dialyse eliminierbaren Antiinfektivums wird in der Literatur eine Supplementationsdosis zum Ende einer IHD empfohlen. Die Höhe einer Supplementationsdosis ist abhängig von der Effektivität, mit welcher eine Substanz durch einen Filter und einem Dialyseverfahren eliminiert wird. Um einen kritischen Abfall eines Antiinfektivums unter die MHK zu verhindern, empfehlen wir im Experten- und Expertinnen Konsens eine Supplementationsdosis entsprechend validierter und evidenzbasierter Tabellenwerke, wie z.B. von *Czock 2018*, der *Sanford Guide*, die online Datenbanken wie *up2date*-Datenbank oder *Dosing.de* oder Bücher wie *The Renal Drug Handbook* von C. Ashley und A. Dunleavy oder *Seyffarts Directory of Drug Dosage in Kidney Disease* u.a.m.

6.5 Kann der Einsatz eines Therapeutischen Drug Monitorings bei Patienten mit schwerer AKI und Nierenersatztherapie empfohlen werden?

Mit TDM ist die Hoffnung verbunden, am zuverlässigsten eine effektive, nicht zu niedrige Wirkkonzentration eines Antibiotikums zu detektieren sowie überschießende Spiegel und damit Toxizitäten zu vermindern.

PK/PD TARGET ATTAINMENT: Als Endpunkte werden neben der Letalität die *Clinical Cure* und das *PK/PD-Target-Attainment* (PTA) verwendet. Eine PK/PD-Target-Attainment Festlegung zur Antibiotikatherapie erfordert die Definition des Messzeitpunktes und der Höhe des zu erreichenden Blutspiegels. Der TDM-Abnahmezeitpunkt entspricht in Studien in der Regel der Hälfte oder des Endes eines Dosierungsintervalls. In der klinischen Praxis wird aufgrund der Praktikabilität in der Regel eine Messung zum Ende des Dosierungsintervalls (also vor der erneuten Gabe) bevorzugt. Nach Ablauf von 3-5 Halbwertzeiten kann davon ausgegangen werden, dass ein Steady-State im Blut und Gewebe erreicht worden ist, sofern sich Dosierung und Organfunktion nicht wesentlich geändert haben. Nach Festlegung des TDM-Abnahmezeitpunktes ist dann die Höhe der Mindestkonzentration des Antibiotikums im Blut

zu definieren.

Im Rahmen der Kurzinfusions-Applikation wurde ein Ziel-Talspiegel (freie Konzentration, *f*Cmin) > 1 x MHK und unter kontinuierlicher Applikation ein Ziel-Spiegel von 2-6 x MHK in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere und dem verantwortlichen Erreger von vielen Autoren als sinnvoll erachtet (*Abdul-Aziz 2020; Guilhaumou 2019; Hong 2023; Matusik 2022b*).

Bei der Verwendung der MHK ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine freie Wirkstoffkonzentration handelt. Ist eine Evaluation anhand der Proteinbindung bereinigter Werte nicht möglich, können entsprechend definierte PK/PD-Ziele für das jeweilige Antibiotikum dienen, die an die Meßmodalitäten des Labors adaptiert sind. Das PK/PD-Ziel kann dann eine therapeutische Einschätzung (*sensible - increased – resistent*) ermöglichen.

E6.11	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E6.11 Bei Patienten mit Nierenersatztherapie sollte ein TDM für Antibiotika wie ß-Lactame, Vancomycin und Aminoglykoside durchgeführt werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.17, 6.18*	
PK/PD attainm. ⊕⊖⊖⊖	*Sanz-Codina 2023*	
Konsensstärke	Starker Konsens (10-0-0)	

E6.12	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.12 Die Bestimmungszeitpunkte des TDMs sollten an die Applikationsform (Kurzinfusion, prolongiert, kontinuierliche Gaben) angepasst werden und reproduzierbaren Abnahmeschemata folgen.	
Konsensstärke	Starker Konsens (10-0-0)	

E6.13	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.13 Die Ergebnisse eines TDM sollten mit einem festzulegenden *Pharmakokinetic Target Attainment* Ziel (definierte Zielbereiche) abgeglichen werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (10-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die Bewertung des Stellenwertes des TDMs für Intensivpatienten mit Nierenersatztherapie wird dadurch erschwert, dass in vielen Studien ein AKI oder eine Nierenersatztherapie als Ausschlusskriterium dienten. Für diese Studien ist daher ein erheblicher Bias für Patienten mit einem AKI anzunehmen. Eine der Ausnahmen ist die größere retrospektive Studie von *Richter 2019*, die auch Patienten mit Nierenersatztherapie berücksichtigte. *Richter 2019* fand im gesamten Kollektiv (mit und ohne Nierenersatztherapie) bei 10.1% der Patienten eine Unterdosierung für Piperacillin/Tazobactam unter empirischer Initialdosierung.

Die randomisierte TARGET-Studie (*Hagel 2022*) untersuchte bei 254 Patienten die Effekte einer TDM-basierten individuellen Dosierung von Piperacillin unter kontinuierlicher Applikation. Etwa ein Viertel der eingeschlossenen Patienten erhielten eine Nierenersatz-therapie. Der SOFA-Score als primärer Endpunkt (mit TDM 7.9 vs. 8.2 ohne TDM sowie die 28-Tages-Mortalität (21.6% vs. 25.8%, RR 0.8 (95% CI 0.5–1.3), $p = 0.44$) und der *Clinical Cure* (OR 1.9 (95% CI 0.5–6.2); $p = 0.30$) waren nicht signifikant unterschiedlich. Andererseits waren die PK/PD-Ziele mit TDM signifikant besser erfüllt (37.3% vs. 14.6%; OR 4.5 (95% CI 2.9–6.9), $p < 0.001$).

Ein Nebenbefund war, dass die 28-Tage Sterblichkeit der Patienten mit Piperacillin-Konzentrationen >96 mg/L signifikant höher lag im Vergleich zu Patienten mit 32–64 mg/L (4/48) (33.7% vs. 8.3%, OR 4.21 (95% CI 1.4–12.5), p = 0.01) bzw. mit 64–96 mg/L (12/61) (33.7% vs. 19.7%, OR 2.5, 95% CI 1.1–5.8, p = 0.03), was laut *Hagel 2022* am ehesten durch eine stärkere Einschränkung der Arzneimittelelimination mit konsekutiver Arzneimittel-Akkumulation in den schwerstkranken Patienten zu erklären war.

Im der multizentrischen *Dolphin*-Studie (*Ewoldt 2022*) untersuchten die Autoren Effekte eines Dosierungs-Algorithmus unter Verwendung eines TDM zusammen mit einer pharmakometrischen Modellierung von ß-Lactamen. Die modelbasierte, individuelle Dosierung erzielte keine signifikanten Effekte auf das Outcome der kritisch kranken Patienten im Vergleich zur Standarddosierung. Ca. 15% der untersuchten Patienten benötigten ein Nierenersatzverfahren. Die Studie wurde methodisch kritisiert wegen der sehr weit gewählten PK/PD-Ziele (> MHK- < 10 x MHK), des verwendeten pharmakokinetischen Modells mit hohem Bias und der nur kleinen Stichprobengröße (*Liebchen 2023*).

Systematic Review Analyse

Im Systematic Review von *Sanz-Codina 2023* wurden die Ergebnisse aus 10 Studien zur Frage eines TDMs ausgewertet. Die Mortalität war mit einer RR = 0.86 (95% CI 0.71-1.05) und die Clinical Cure mit einer RR = 1.33 (95% CI 0.94-1.33) nicht signifikant verbessert unter einem TDM. Hingegen zeigte sich das das *PK/PD-Target-Attainment* mit einer RR = 1.41; 95% CI 1.13-1.76 und eine verringerte Nephrotoxizität mit einer RR = 0.55; 95% CI 0.31-0.97 als signifikant besser. Anzumerken ist jedoch, dass der *Dolphin*-Trial mit einer Gewichtung von 32.1% in das Ergebnis des Systematic Review eingeflossen ist, der damit wesentlich zu dem negativen Signal des Systematic Reviews beitrug.

Pai Mangalore 2022 führten ebenfalls einen Systematic Review mit Metaanalyse durch. Auch in dieser Arbeit konnte kein signifikanter Effekt auf die Sterblichkeit nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich mit TDM eine signifikant bessere mikrobiologische und klinische Heilung sowie ein besseres *PK/PD-Target-Attainment*. Ähnlich zu der Arbeit von *Sanz-Codina 2023*, muss auch in dieser Metaanalyse der Einfluss zweier Studien (*Fournier 2015; Machado 2017*)

kritisch hinterfragt werden. Sie haben in der Summe eine Gewichtung von 27.1% bei der Analyse der Sterblichkeit und stellten das einzige Signal gegen TDM da. In beiden Untersuchungen wurden ausschließlich Verbrennungs-Patienten betrachtet, was einen Übertrag auf ein allgemeines intensivmedizinisches Kollektiv erschwert.

Luxton 2022 zitierte 8 Studien mit positiven und 7 Studien ohne positive Effekte eines TDMs auf das *PK/PD-Target-Attainment*. *Luxton 2022* kam daher aufgrund der vorliegenden, teils widersprüchlichen Evidenzen zu dem Schluss, dass eine Berechnung der Metaanalysen nicht valide durchführbar wäre.

Der Frage des Effektes des TDMs bei Patienten mit kontinuierlichen und intermittierenden Nierenersatzverfahren untersuchte der Systematic Review von *Matusik 2022b*. *Matusik 2022b* kam zu dem Ergebnis, dass die sehr hohe Variabilität der Antibiotikaspiegel es begründet, das ein TDM für Aminoglykoside, ß-Lactame, Glycopeptide, Linezolid, und Colistin empfohlen und für Tigecyclin, Daptomycin und Fluorchinolone erwogen werden kann.

Neuere Studien haben die Rolle des TDMs bei Linezolid untersucht, da eine Standarddosierung hier ebenfalls zu sehr unterschiedlichen Zielspiegeln führte und insbesondere unter Nierenersatztherapie vermehrt Toxizitäten zu beobachten waren. Bei Patienten mit AKI traten signifikant häufiger Thrombozytopenien auf (42.9% versus 16.8%; $P < 0.001$), adjusted HR 2.37; 95% CI 1.52 - 3.68) *Crass 2019*. In dieser Studie wurden Alter, Körperoberfläche und eGFR als Kovariate einer Linezolid-Clearance identifiziert. Ein Systematic Review von *Rao 2020* kam zum Schluss, dass ein TDM für Linezolid ein hilfreiches Tool ist, um insbesondere spezielle Populationen, wie Kinder, Patienten mit Nierenschädigung und Nierenersatzverfahren sowie Patienten mit Komedikationen, die mit Linezolid interagieren sicherer zu behandeln.

Anmerkungen

Es gibt zur Frage des TDMs unter Nierenersatzverfahren keine hinreichenden Studien, um eine evidenzbasierte Empfehlung für dieses spezielle Kollektiv auszusprechen. Gesichert ist die hohe interindividuelle Variabilität der Antibiotika-Konzentrationen im Blut, die vermutlich zu nicht optimalen Konzentrationen bei einem signifikanten Anteil von Patienten führt. Da daher die Pharmakokinetik und -dynamik bei Patienten im Multiorganversagen und Nierenersatzverfahren einer deutlichen Irrtumswahrscheinlichkeit unterliegt, empfehlen wir im Konsens bei niedriger Evidenz, möglichst ein TDM bei kritischen Antibiotika bei lebensbedrohlichen Infektionen durchzuführen.

6.6 Wann kann ein Nierenersatzverfahren zur Elimination exogener Substanzen (Medikamente, Gifte) erwogen werden?

Um ein Toxin mittels eines extrakorporalen Verfahrens zu eliminieren, sollte zunächst die Sinnhaftigkeit (endogene und maschinelle Clearance-Anteile) geprüft werden. Eine Substanz muss per se dialysierbar sein. Damit eine hinreichende Effizienz gegeben ist, sollten >30 % (bei moderater Effizienz 10-30 %) der im Körper befindlichen Menge der Substanz entfernt werden oder das Verhältnis extrakorporaler Clearance zur Gesamtclearance soll >75% (bei moderater Effizienz 50-75%) sein.

Die Voraussetzungen hierfür sind, dass eine Substanz in hinreichender Mengenfraktion im Blut vorkommt, es sich um ein kleines Molekül handelt und seine Proteinbindung unter den Bedingungen der Intoxikation / Überdosierung eher gering ist. Hierbei ist zu beachten, dass die Proteinbindung unter therapeutischen Bedingungen nicht immer der Proteinbindung im

Falle einer Überdosierung entspricht (Pharmakokinetik ≠ Toxikokinetik). Bei Intoxikation kann die Proteinbindung reduziert und die freie Fraktion erhöht sein, wenn die Bindungskapazität der Bindungsproteine überschritten wird.

Voraussetzungen zur Elimination eines Giftstoffes über ein Nierenersatzverfahren ist die Trias:

- Kleines Molekül, das die die Poren eines Dialysefilters passieren kann. Molekulargewicht unterhalb des Filter-Schwellenwertes.
- Geringe Proteinbindung, da nur die freie Fraktion eines Stoffes den Filter passieren kann (<80 %).
- Geringes Verteilungsvolumen und damit Verfügbarkeit zur maschinellen Elimination aus Blutkompartiment (Richtwert <0.7-1.0 l/kg).

E6.14	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.14 Zur effektiven Clearance eines Medikamentes sollte die endogene und maschinelle Clearance evaluiert werden. Eine Nierenersatztherapie kann sinnvoll sein, wenn die endogene Clearance nicht ausreicht (AKI, CKD) und eine klinisch relevante maschinelle Clearance vorliegt.	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

E6.15	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E6.15 Um eine effektive maschinelle Clearance zu erreichen, soll ein Molekül (A) hinreichend klein sein und (B) eine eher geringe bis moderate aktuelle Proteinbindung besitzen, um eine Filtermembran passieren zu können sowie (C) ein hinreichend geringes Verteilungsvolumen besitzen und damit im Plasmakompartiment erreichbar sein.	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die EXTRIP-Empfehlungen (*https://www.extrip-workgroup.org*), als ein internationales Konsortium von Expertinnen und Experten bieten eine Evidenzübersicht zu einzelnen Substanzen und ihrer extrakorporalen Eliminierbarkeit. Wir empfehlen, entsprechende Evidenzen hinzuzuziehen um ein extrakorporales Entgiftungsverfahren zu indizieren.

Liste der Giftnotrufzentralen in Deutschland, Österreich und der Schweiz:

https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/03_Verbraucher/09_InfektionenIntoxikationen/02_Giftnotrufzentralen/lm_LMVergiftung_giftnotrufzentralen_node.html

ENDOGENE UND MASCHINELLE CLEARANCE ANTEILE: Um eine effektive renale Clearance zu haben

sollte ein Pharmakon eine Q0 Fraktion <0.5 (also mehr als 50% werden über die Niere ausgeschieden) besitzen und damit physiologischer Weise über die Niere eliminiert werden können.

Liegt keine eingeschränkte Nierenfunktion vor, so ist in den meisten Fällen die endogene Clearance einer renal eliminierbaren Substanz ausreichend und eine zusätzliche maschinelle Clearance erfordert eine besondere Indikation. Hierzu kann eine hohe Nephrotoxizität zählen, bei der befürchtet wird, dass die Substanz durch ihre Aufkonzentrierung in der Niere zu einem schweren AKI führt.

FILTRIERBARKEIT: Eine Substanz muss entsprechende physikochemische Eigenschaften haben, um einen Filter zu passieren. Bei den gängigen Highflux-Filtern im Dialysebereich sollte die Molekülgröße daher unter 10.000 – 20.000 Da liegen. Sollen größere Moleküle eliminiert werden, sind entsprechend Filter mit höheren Schwellenwerten zu verwenden.

REBOUND: Nach effektiver Clearance des Blutkompartimentes und Beenden einer Nierenersatztherapie sollte mit einem Rebound-Phänomen bei vielen Substanzen gerechnet werden. Weitere Spiegelbestimmung sollten entsprechend vorgesehen werden (siehe auch Lithium-Kapitel).

Anmerkungen

Die Durchführung eines maschinellen Entgiftungsverfahrens erfordert hohe Kompetenz und Erfahrung in maschinellen Clearance-Verfahren. Wir empfehlen, die Expertise entsprechend geschulter Experten/innen (Nephrologen/innen, klinische Pharmakologen/innen, Toxikologen/innen) hinzuzuziehen.

6.7 Wann ist ein Nierenersatzverfahren bei Lithiumintoxikationen hilfreich?

Lithium ist ein 6.94 Da kleines chemisches Element. Es hat Eigenschaften, die dem Natrium ähneln. Eine Überdosierung oder Intoxikation kann zu schwerwiegenden lebensbedrohlichen Vergiftungen führen. Da Lithium zu ca. 80% im proximalen Tubulus rückresorbiert wird, beträgt die endogene Clearance maximal 25 % der GFR, also ca. 20-40 ml/min. Letztlich wird Lithium fast ausschließlich renal eliminiert. Dies erklärt, warum es bei Nierenfunktions-einschränkung zu einer ausgeprägten Akkumulation von Lithium kommen kann. Da ein extrakorporales Verfahren das kleine Molekül mit fehlender Proteinbindung und geringem Verteilungsvolumen sehr gut eliminieren kann und eine Rückresorption nicht erfolgt, ist ein Nierenersatzverfahren potentiell effektiver als die Eigennieren, um Lithium zu entfernen.

Aus diesem Grund empfiehlt die EXTRIP (**EX**tracorporeal **TR**eatments **I**n **P**oisoning; *www.extrip-workgroup.org*)-Arbeitsgruppe den Beginn einer Nierenersatztherapie bei schweren Vergiftungen mit eingeschränkter Nierenfunktion ab einem Lithium von 4 mmol/l oder wenn es eine klinische Indikation wie Bewusstseinsstörungen, Krämpfe oder bedrohliche Herzrhythmusstörungen gibt.

E6.16	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	

A ⇑⇑	E6.16 Eine Nierenersatztherapie soll bei einer lebensbedrohlichen Lithiumvergiftung durchgeführt werden oder wenn klinische Indikationen wie Bewusstseins-störungen, Krämpfe oder bedrohliche Herzrhythmus-störungen vorliegen.
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.19*
Mortalität ⨁⊖⊖⊖	*Adaptation Decker 2015 Internationale Leitlinie*
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)

E6.17	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E6.17 Eine Nierenersatztherapie soll bei eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt werden, wenn die Lithiumkonzentration 4 mmol/l übersteigt.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.19*	
Mortalität ⨁⊖⊖⊖	*Adaptation Decker 2015 Internationale Leitlinie*	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

E6.18	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E6.18 Eine Nierenersatztherapie sollte durchgeführt werden, wenn die Lithiumkonzentration 5 mmol/l übersteigt, der Patient verwirrt ist aufgrund der Vergiftung oder vermutlich mehr als 36 Stunden erforderlich sind, bis ein Lithiumspiegel <1 mmol/L zu erwarten ist.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.19*	
Mortalität ⨁⊖⊖⊖	*Adaptation Decker 2015 Internationale Leitlinie*	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

E6.19	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	

0 ⇔	E6.19 Eine Nierenersatztherapie bei Lithiumvergiftung kann beendet werden, wenn der Lithiumspiegel <1 mmol/l ist, es zu einer klinisch signifikanten Verbesserung gekommen ist oder 6 Stunden Dialyse durchgeführt wurden.
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.19*
Mortalität ⨁⊖⊖⊖	*Adaptation Decker 2015 Internationale Leitlinie*
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)

E6.20	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
A ⇑⇑	E6.20 Nach Ende einer Nierenersatztherapie soll nach 12 Stunden der Lithiumspiegel erneut bestimmt werden, um einen Rebound erkennen zu können.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.19*	
Mortalität ⨁⊖⊖⊖	*Adaptation Decker 2015 Internationale Leitlinie*	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

E6.21	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	E6.21 IHD sollte zur Lithiumelimination als primäres Verfahren bevorzugt werden, wenn nicht verfügbar eine CRRT. Alternativ kann eine verlängerte intermittierende Dialyse (SLED) verwendet werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.19*	
Mortalität ⨁⊖⊖⊖	*Adaptation Decker 2015 Internationale Leitlinie*	
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)	

E6.22	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0 ⇔	E6.22 Bei einer Rebound-Therapie können sowohl intermittierende, verlängert intermittierende als auch kontinuierliche Verfahren eingesetzt werden.	

Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 6.19*
Mortalität ⊕⊖⊖⊖	*ADAPTATION DECKER 2015 INTERNATIONALE LEITLINIE*
Konsensstärke	Starker Konsens (9-0-0)

Kommentar zur Empfehlung

Das EXTRIP-Konsortium hat 2015 einen Systematic Review verfasst und Empfehlungen zur extrakorporalen Therapie bei Lithiumintoxikationen verfasst *Decker 2015*. Ein ebenfalls 2015 verfasster Cochrane Review listete bis ca. 2014 verfügbare Evidenzen auf, führte jedoch keinen Systematic Review durch, da keine RCTs vorlagen (*Lavonas 2015*). Nach 2015 ist eine retrospektive Studie aus Schweden zu erwähnen, die bei einem Gesamtkollektiv von 91 Patienten mit Lithiumvergiftung bei 12 Patienten ein Nierenersatzverfahren aufführte (*Ott 2016*). 10 Patienten wurden primär mit einer IHD, 2 primär mit einer CRRT behandelt. Bei guter Evidenz und einem klinisch mittlerweile bewährten Procedere wird die EXTRIP-Empfehlung daher hier übernommen und in deutscher Sprache adaptiert. Insgesamt sind die Einzelevidenzen gering und beruhen auf Case Reports und retrospektiven Analysen. Auf der anderen Seite bieten die verfügbaren Evidenzen ein relativ geschlossenes Bild und kommen zu vergleichbaren Ergebnissen.

LITHIUM-CLEARANCE: Die endogene Lithium-Clearance wird mit 20-40 ml/min bei normaler Nierenfunktion als eher gering angegeben. Entsprechend der hohen Clearance des kleinen Moleküls durch Diffusion, wurde in der Literatur eine maschinelle Clearance von bis zu 160-180 ml/min angegeben (*Eyer 2006; Meertens 2009; Schmidt 2014*). Für kontinuierliche Verfahren wurde eine niedrigere Clearance ermittelt, die zwischen 19-64 ml/min lag (*Decker 2015*).

Weitere Anmerkungen

Ein Rebound-Phänomen kann bei Lithium auftreten, da der intravaskuläre Raum rasch durch ein Nierenersatzverfahren von Lithium befreit werden kann, Lithium aus Geweben jedoch nur langsam ins Blut zurückströmt. Daher ist eine repetitive Messung des Lithiumspiegels nach Ende der Nierenersatztherapie wichtig. Sollten wiederholte Verfahren notwendig werden, dann wurden in der Literatur erfolgreich die Anwendung eines kontinuierlichen Verfahrens, einer SLED-Therapie oder weiterer IHDs beschrieben.

Themenkomplex 7: Beendigung einer Nierenersatztherapie

Fragen zur Beendigung einer Nierenersatztherapie wurde bisher inhaltlich mangels fehlender Evidenzen in bisherigen Leitlinien nicht beantwortet. Die KDIGO-Leitlinie von 2012 empfahl lediglich ein Ende eines Nierenersatzverfahrens, wenn es nicht länger indiziert sei.

Kriterien, eine Nierenersatztherapie zu beenden, können das Verschwinden der *absoluten Indikationen* (s. Kapitel 1) sein, die zum Start einer Nierenersatztherapie führten. Folgerichtig sind diese Kriterien immer zu prüfen, wenn eine Nierenersatztherapie beendet werden soll. Zu prüfen ist jedoch, inwieweit weitere funktionelle und strukturelle Biomarker Indikatoren eines erfolgreichen Weanings von einer Nierenersatztherapie sein können. Hierzu gehören Diuresemenge, Urinkonzentrierungsmarker sowie auch strukturelle neue Biomarker wie beispielsweise Cystatin C oder Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL), Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 und Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (TIMP-2/IGFBP7) und weitere mehr.

Zwischenzeitlich liegen eine Reihe hauptsächlich retrospektiver und Observationsstudien vor, die strukturelle Biomarker mit einer erfolgreichen Beendigung der Nierenersatztherapie korrelierten. Die Vergleichbarkeit dieser Studien wird jedoch durch den Umstand erschwert, dass die Studien unterschiedliche Definitionen für eine erfolgreiche Beendigung verwendeten. Die Spannbreite reicht dabei von zwei Tagen bis zu mehreren Monaten, in welcher kein weiteres maschinelles Verfahren mehr notwendig wurde.

ZEITLICHE DEFINITION VON ERFOLGREICHER BEENDIGUNG: In unserer systematischen Literaturrecherche fanden sich 20 Arbeiten mit Angaben zur Definition einer erfolgreichen Beendigung. Im Mittelwert verwenden diese 20 Studien 5,95 Tage. In 8 von 20 Studien wird ein Zeitraum von 7 Tagen gewählt. Studien, die retrospektiv die Inzidenz einer Nierenersatztherapie innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung einer primären Behandlung kalkulierten (i.d.R. 90 Tage), wurden nicht berücksichtigt, da ein solch langer Zeitraum innerklinisch nicht in eine Entscheidungsfindung zu übersetzen ist. Ein Zeitraum von 7 Tagen erscheint der Konsensusgruppe daher als ein praktikables Maß, um eine primäre erfolgreiche Beendigung zu definieren.

STERBLICHKEIT BEI NICHT-ERFOLGREICHER BEENDIGUNG: Patienten mit einer erfolgreichen Beendigung haben eine niedrigere Sterblichkeit als Patienten mit einer nicht-erfolgreichen Beendigung. Auswertbare Daten aus der systematischen Literatursuche identifizierten 14 Studien mit Mortalitätsdaten für insgesamt 3017 Patienten. 422/1752 Patienten mit einer erfolgreichen Beendigung starben im Vergleich zu 694/1265 Patienten ohne erfolgreiche Beendigung (intrahospitale Mortalität). Das entspricht einer OR von 3.83 (95% CI 3.27 – 4.47; $p < 0.0001$).

E7.1	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E7.1 Ein Zeitraum von 7 Tagen mit stabiler Nierenfunktion kann als ein Maß verwendet werden, um eine primäre erfolgreiche Beendigung festzulegen.	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Der Zeitraum von 7d betrachtet die Konsensusgruppe als Mindestzeitraum, um von einem erfolgreichen Weaning ausgehen zu können, in welcher sich die Nierenretentionswerte und die Diurese stabil halten und kein erneutes Nierenersatzverfahren mehr droht.

7.1 Führen Schleifendiuretika bei Intensivpatienten mit AKI und Nierenersatztherapie im Vergleich zu keinen Diuretika zu mehr erfolgreicher Beendigung und zu einem verbesserten Outcome?

Bei Beendigung einer Nierenersatztherapie gehört die Gabe eines Schleifendiuretikums zu einer häufig geübten Praxis. Es wird hiermit die Hoffnung verbunden, eine höhere Diuresemenge und eine Entgiftung auch ohne maschinelle Unterstützung zu fördern. Einige wenige Studien haben den Effekt von Diuretika bei der Beendigung der Nierenersatztherapie untersucht.

E7.2	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E7.2 Diuretika können bei einer Beendigung einer Nierenersatztherapie in Betracht gezogen werden, um die Diuresemenge zu erhöhen.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 7.11*	
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*CANTAROVIC 2004, VAN DER VOORT 2009, UCHINO 2009*	
Konsensstärke	Konsens (10-1-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die im Systematic Review von *Katulka 2020* erfassten Studien zeigten übereinstimmend, dass eine erhöhte Diuresemenge bei einem Weaningversuch unter Diuretika auftrat. Die vorhandenen RCTs (*Cantarovich 2004*, *Van Der Voort 2009* und *Van Der Voort 2014*) zeigten jedoch, dass sich zwar die Diuresemenge erhöhte, jedoch die Rate an erfolgreicher Beendigung gleichblieb.

Systematic Review Analyse

Das Thema Furosemid zur Beendigung einer Nierenersatztherapie wurde im Systematic Review von *Katulka 2020* und in 4 Observationsstudien (*Jeon 2018, Raurich 2018, Uchino 2009, Yoshida 2019*) untersucht. Die prädiktiven Schwellenwerte für eine Diuretika-induzierte Diuresemenge waren jedoch sehr unterschiedlich (125 – 2330 ml/d) und machen den Vergleich schwierig. Die berichteten AUCs lagen zwischen 0,67 und 0,86. Alle ausgewerteten Studien im Systematic Review hatten observationalen Charakter mit einer moderaten Evidenz.

Weitere Studien und offene Fragen

2 RCTs beschäftigten sich mit der Frage, ob Diuretika unmittelbar nach Beendigung einer Nierenersatztherapie zu einer erfolgreicheren Beendigung der Nierenersatztherapie führten.

Cantarovich 2004 untersuchte 338 Patienten mit 35 mg/kg Furosemid versus Placebo. 235 der untersuchten Patienten erhielten intermittierende Dialysen und 95 kontinuierliche Verfahren. Der Einsatz von Diuretika führte zu einer höheren Diuresemenge, jedoch nicht zu einer erfolgreicheren Beendigung. *Van Der Voort 2009* kam in einer kleineren RCT zum gleichen Ergebnis. Weitere 3 Observationsstudien und 4 retrospektive Analysen, die den Effekt von Furosemid untersuchten, zeigten eine Assoziation zwischen einer höheren Diuresemenge bei Beendigung einer Nierenersatztherapie und einer erfolgreichen Beendigung der Nierenersatztherapie (s. Evidenzreport).

Anmerkungen

Kontrollierte Studien zeigten keine Evidenz für eine erfolgreichere Beendigung der Nierenersatztherapie unter Diuretikagabe. Eine vermehrte Diurese kann jedoch als ein Biomarker für eine bessere renale Reserve und eine potentielle Erholung gelten. Ein interessanter Ansatz ist, einen Furosemid-Stresstest (FST) in Analogie zur Startindikation auch für die Beendigung einzusetzen (*Van Der Voort 2014*). Ein FST könnte die renale Reserve testen, die wiederum mit der Menge der Diurese assoziiert ist. Entsprechende Studien hierzu stehen aktuell noch aus.

7.2 Führen protokollgestützte Verfahren bei Intensivpatienten mit AKI und Nierenersatztherapie im Vergleich zur Standardtherapie zu mehr erfolgreicher Beendigung der Nierenersatztherapie und zu einem verbesserten Outcome?

Diuresemenge, Konzentrierungsmarker und weitere Biomarker konnten zwischenzeitlich als Surrogatparameter identifiziert werden, die mit einer erfolgreichen Beendigung der Nierenersatztherapie assoziiert sind. In Analogie zur primären Diagnostik eines AKIs, bei der die Kombination einzelner Biomarker einem einzelnen Marker oft überlegen erscheint, bietet es sich an, ebenfalls ein Panel verschiedener Biomarker zusammenzustellen, um Sensitivität und Spezifität ihrer Vorhersage für eine erfolgreiche Beendigung zu erhöhen. In diesem Zusammenhang wurden erste Scoring-Systeme beschrieben, die zu einer höheren prädiktiven Aussagekraft führen könnten.

E7.3	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E7.3 Nierenersatztherapie-Weaningprotokolle können bei der Beendigung der Nierenersatztherapie angewendet werden. Etablierte Protokolle mit spezifischen Variablen können aktuell noch nicht empfohlen werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 7.12*	
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*BAEG 2021, ITENOV 2018, MENDU 2017*	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Ein Protokoll kann helfen, in strukturierter Weise potentielle Komplikationen eines Weanings zu erfassen. Welches Protokoll und welche darin aufgeführten Faktoren anzuführen sind, ist jedoch nur mit geringer Evidenz belegt.

Weitere Studien und offene Fragen

Scoring-Systeme versprechen eine höhere Validität, eine erfolgreiche Beendigung der Nierenersatztherapie besser vorherzusagen als einzelne Surrogatparameter. In den letzten Jahren untersuchten 5 Observations- und retrospektive Studien verschiedene Protokolle bzw. Algorithmen. Mit einer geringen Evidenz zeigten die Studien, dass spezifische Protokolle eine Beendigung der Nierenersatztherapie zuverlässiger ermöglichten, wenn auch ein wirklich etabliertes Protokoll bislang noch fehlt. Die beste Evidenz von Protokollen stammt bislang von *Baeg 2021* und *Itenov 2018*.

Baeg 2021 fasste 4 Faktoren zusammen, die mit dem tatsächlichen Erfolg gut korrelierten. Diese Faktoren waren ein MAP von 50-78 mmHg, ein Harnstoff-Stickstoffwert <35 mg/dl (±12.5 mmol/L) und ein Kaliumwert <4.1 mmol/l am Beendigungstag und eine Urinausscheidung >300 ml am Tag nach Ende der Nierenersatztherapie. Die jeweiligen Schwellenwerte für die vier Faktoren Urinmenge, Stickstoff, Kalium, mittlerer arterieller Blutdruck wurden erst nach Beendigung der Studie errechnet und tragen damit das Risiko einer potentiellen Verzerrung durch Studienabbrecher.

Anmerkungen

Spezielle Protokolle können nach aktueller Datenlage vermutlich den Prozess einer erfolgreichen Beendigung vorteilhaft begleiten. Hierzu müssen jedoch diese Protokolle auch in RCTs validiert werden und die verwendeten Variablen mit ihren Schwellenwerten untersucht werden.

7.3 Kann die Diuresemenge bei Intensivpatienten mit Nierenersatztherapie besser als Kreatinin im Blut und Kreatinin im Urin als Konzentrierungsmarker und als die neuen Biomarker (NGAL, Cystatin C, etc.) das Ende einer Nierenersatztherapie indizieren?

Die meisten Studien zur Frage, wann eine Nierenersatztherapie bei AKI in der Intensivmedizin beendet werden soll, befassten sich mit der Vorhersagekraft verschiedener Biomarker. Observationsstudien zeigten, dass eine zunehmende Diuresemenge mit einer erfolgreicheren Beendigung der Nierenersatztherapie assoziiert war. Neben den klassischen Biomarkern Diurese, Kreatinin im Blut oder im Urin und Cystatin C kamen in den letzten Jahren Untersuchungen zum Einsatz neu identifizierter Biomarker hinzu. Insbesondere Cystatin C und NGAL, deren Bestimmung in kommerziellen Assays verfügbar ist, sind untersucht worden. Diese Marker benötigen Schwellenwerte, die sich aus der Literatur definieren lassen, aber sich in den Untersuchungen sich unterschieden.

E7.4	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	

B ⇑	E7.4 Die Diuresemenge sollte als prädiktiver Marker für die Beendigung einer Nierenersatztherapie eingesetzt werden.
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 7.13*
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*STADS 2019, THOMSEN 2020, VIALLET 2016*
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)

E7.5	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E7.5 Eine Diurese Mindestmenge kann aktuell nicht präzise definiert werden. Als Orientierung für eine Diurese Mindestmenge können 300 – 600 ml/d (spontane Diurese ohne Diuretika) für eine erfolgreiche Beendigung der Nierenersatztherapie angenommen werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 7.14*	
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*STADS 2019, THOMSEN 2020, VIALLET 2016*	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

E7.6	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	E7.6 Das Kreatinin im Serum sollte nicht als prädiktiver Marker für die Beendigung einer Nierenersatztherapie eingesetzt werden, solange die Serumanalyse im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Nierenersatzverfahren steht.	
Konsensstärke	Starker Konsens (12-0-0)	

E7.7	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E7.7 Die kinetische GFR, basierend auf der endogenen Clearance, kann als prädiktiver Faktor nach Beendigung einer Nierenersatztherapie angewendet werden, um die endogene Entgiftungsleistung der Niere zu beurteilen.	

Qualität der Evidenz	*Referenzen*
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*WANG 2021*
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)

E7.8	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	E7.8 Für oder gegen den Einsatz neuer Schädigungs- oder Funktionsmarker als prädiktiver Marker für die Beendigung einer Nierenersatztherapie kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen*	
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*EVIDENZTABELLE 7.15, 7.16*	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

Kommentar zur Empfehlung

Die Diuresemenge war der Parameter, der am besten mit einer erfolgreichen Beendigung der Nierenersatztherapie korrelierte. In den Studien zeigten Kreatinin-Messungen zwar eine Assoziation von niedrigen Werten und erfolgreicher Beendigung, konnten jedoch nicht den Faktor der maschinellen Clearance angeben und konnten daher nicht als unabhängiger prädiktiver Faktor dienen, um eine erfolgreiche Beendigung der Nierenersatztherapie vorherzusehen.

Systematic Review Analyse und weitere Studien

DIURESEMENGE: Die drei Systematic Reviews von *Wang 2021*, *Katulka 2020* und *Hansrivijit 2020* analysierten die Rolle der Diuresemenge bei der Beendigung der Nierenersatztherapie. *Hansrivijit 2020* errechnete eine OR von 1,021 pro 200 ml/d zunehmender Diurese als prädiktiven Wert für eine erfolgreiche Beendigung und identifizierte die Diuresemenge als besten prädiktiven Marker. *Katulka 2020* identifizierte die Diurese als Marker mit einer AUC von 0,67 – 0,87, klassifizierte die Diuresemenge jedoch nicht als überlegen zu konventionellen Markern wie kinetische GFR oder Kreatinin im Urin. Mit 9 Studien war die Diuresemenge in den Systematic Reviews der am häufigsten untersuchte Marker. Die Aussagekraft der Systematic Reviews ist eingeschränkt, da es sich bei den meisten zugrundliegenden Analysen um Observationsstudien handelte.

SCHWELLENWERTE FÜR DIURESEMENGE: Es gibt bislang keine konsentierte Festlegung eines validen Diurese-Schwellenwertes, die erreicht werden sollte, bis eine Beendigung der Nierenersatztherapie erfolgversprechend ist. Die Diuresemenge kann nach aktueller Studienlage die vorhandene renale Kapazität zur Urinbildung (renale Reserve) widerspiegeln, muss jedoch nicht zwangsläufig mit einer besseren Urinkonzentrierung verbunden sein. In der

Literatur sind sehr unterschiedliche Angaben für Mittelwerte der Urinmenge einer erfolgreichen oder nicht-erfolgreichen Beendigung zu finden. Die kalkulierten Schwellenwerte differierten ebenso beträchtlich. *Jeon 2018* gab z.B. einen Schwellenwert von 191 ml/d, *Yoshida 2019* einen von 1700 ml/d an. In einer Umfrage von *Volbeda 2022* unter niederländischen Nephrologen/innen und Intensivmediziner/innen wurde angegeben, dass 0,25 ml/kg/h, bzw. 500 ml/24h bei ca. 20% und 0,5 ml/kg/h, bzw. 1000 ml/24h bei ca. 40% der Befragten ein Kriterium für eine Beendigung einer Nierenersatztherapie darstellten.

In der Praxis werden von vielen Klinikern häufig 300 oder 500 ml/d Diuresemenge als grobe Richtschnur angenommen. Dieser Wert korreliert mit den Analysen von *Raurich 2018*, der zu dem Schluss kam, dass >70% aller Patienten mit einer nicht-erfolgreichen Beendigung eine Diurese <0,3 ml/kg/h (bei 70 kg entspräche das 504 ml/d) hatten. *Wu 2008* zeigte in einer retrospektiven Analyse, dass eine Diurese von 300 ml/d mit einem erfolgreichen Weaning korrelierte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von *Uchino 2009,* in welcher Patienten mit 400 ml/d ohne und 2300 ml/d Diurese mit Diuretika eine 80%ige Wahrscheinlichkeit hatten, eine die Nierenersatztherapie erfolgreich zu beenden. *Baeg 2021* verwendete eine Mindestausscheidung von 300 ml/d in ihrem Scoring Modell nach Analyse der Patienten mit einer erfolgreichen Beendigung.

Als pragmatisches Vorgehen kann daher bei gering-moderater Evidenz empfohlen werden, eine Mindestmenge von 300 – 600 ml/d, bzw. 0,3 ml/kg/d Urinmenge als Richtschnur für einen Weaningversuch anzunehmen, was mit einer 70-80% Wahrscheinlichkeit eines Weaningerfolges assoziiert sein kann. 0,2 - 0,3 ml/kg/d entspricht der Definition von Oligurie (ca. 400 - 600 ml/d). Ein Unterschreiten von 0,3 ml/kg/h über 6 - 12h war in der FINNAKI-Studie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

KREATININ I.S. UND KINETIC GFR: Die punktuelle Messung eines erhöhten Kreatinins zum Ende einer Nierenersatztherapie war in Metaanalysen ein statistisch signifikanter Parameter eines Weaningversagens (*Wang 2021*, *Standard mean diff*erence – 0,30 [-0,53 bis -0,08]). Das Kreatinin kann dennoch nicht als verlässlicher Parameter verwendet werden, da das Kreatinin neben der endogenen Clearance ganz maßgeblich von einer maschinellen Clearance beeinflusst wird. Gleiches kann ebenfalls für das Cystatin C gelten, das bei erhöhten Werten in mehreren Studien mit einem erhöhten Weaningversagen korrelierte, jedoch ebenfalls durch maschinelle Clearance aus dem Blut signifikant reduziert wird (*Yang 2018; Zhang 2012*).

Aus dieser Überlegung heraus wurden Rechenmodelle entwickelt, die nach Beendigung einer Nierenersatztherapie den korrelativen Abfall des Kreatinins den Anstieg einer kinetischen eGFR berechnen. Die Berechnung der kinetischen eGFR erfolgt an 2 Messzeitpunkten und kann mittels der Chen-Formel errechnet werden *Yoshida 2019* errechnete eine AUC von 0,87 in einer kleinen retrospektiven Studie.

KREATININ IM URIN: Kreatinin im Urin kann als ein Marker für die renale Konzentrierungsfähigkeit dienen. Im Systematic Review von *Wang 2021* stellten Kreatinin und Harnstoff im Urin neben der Diuresemenge die besten prädiktiven Faktoren dar (mittlere Standarddifferenz: U-Kreatinin 0,67, U-Harnstoff 0,88 und Diuresemenge 0,75). Berücksichtigt wurde jedoch nur die Studie von *Viallet 2016*, sodass die Evidenz insgesamt nur als gering betrachtet werden kann. Weitere, kleinere Observationsstudien zeigten alle eine Parallelität von höherem Kreatinin im Urin und erfolgreicher Beendigung der Nierenersatztherapie (*Frohlich 2012; Stads 2019; Stads 2019a; Thomsen 2020; Viallet 2016*). Eine geringe bis moderate Evidenz kann daher trotz des observationalen Charakters der eher kleineren Studien dafür abgeleitet werden, dass Kreatinin im Urin als Konzentrierungsparameter einen

prädiktiven Wert für eine erfolgreiche Beendigung haben kann. Gleiches gilt vermutlich auch für Harnstoff im Urin, wobei dieser Parameter weniger häufig untersucht wurde (*Aniort 2016*).

NEUE BIOMARKER (CYSTATIN C, NGAL): Die neuen Biomarker wurden zur raschen Diagnose einer AKI und zur Prädiktion des Outcomes entwickelt. Die Frage, ob sie prädiktiven Wert für eine Beendigung der Nierenersatztherapie haben, ist in einigen Studien der letzten Jahre untersucht worden. *Katulka 2020* fand eine AUC für sNGAL von 0,65. *Kim 2018* beschrieb eine AUC von 0,74, *Chen 2019* 0,88 und *Yang 2018* 0.66. In einer späteren Studie von *Thomsen 2020* zeigte sich eine AUC von 0,81 für NGAL im Urin. Im Vergleich dazu zeigte die größere prospektive Observationsstudie von *Stads 2019a*, dass zwar das uNGAL am 2. Tag nach Beendigung der Nierenersatztherapie erhöht war (776 vs. 277 ng/ml; p=0,005), jedoch in der multivariablen Analyse nur eine inkrementelle Kreatinin-Ratio als unabhängiger Faktor geeignet war, eine nicht erfolgreiche Beendigung der Nierenersatztherapie vorherzusagen (AUC 0,76). Ein Anstieg des Kreatinins im Serum um das 1,5-fache am 2. Tag nach Beendigung der Nierenersatztherapie hatte den besten prädiktiven Wert, eine nicht erfolgreiche Beendigung innerhalb der nächsten 90 Tage vorherzusagen (*Stads 2019a*). Insgesamt spricht die aktuelle Studienlage dafür, dass Biomarker wie NGAL oder Cystatin C sowie weitere Marker (FABP, KIM1, Proenkephalin u.a.m.) bei Weaningversagen in den meisten Analysen erhöht waren, die Grenzwerte sowie AUC zur Prädiktion sehr unterschiedlich waren und eine hohe Streubreite besaßen, so dass diese Marker als Diagnostikum zu den konventionellen Markern wie Diurese und Urinkonzentrierung zusätzlich verwendet werden können, der zusätzliche Nutzen aber weiterhin ungeklärt ist.

Anmerkungen

Die Kombination verschiedener Biomarker, die die Aspekte Diuresemenge, Konzentrierungsverhalten und struktureller Nierenschaden umfassen, bieten die Möglichkeit, als prädiktive Scoring-Modelle weiter entwickelt zu werden.

7.4 Welche Parameter sollten die Fortführung einer Nierenersatztherapie indizieren: Hyperkaliämie und metabolische Azidose?

Kalium und Protonen aus dem Metabolismus werden physiologischer Weise über die Nieren eliminiert. Eine anhaltende Hyperkaliämie kann entweder für einen vermehrten Anfall oder eine verminderte Elimination sprechen. Letzteres kann auch medikamentös induziert sein, insbesondere durch Gabe von kaliumsparenden Diuretika oder Hemmer des Renin-Angiotensin Systems. Wenn eine vermehrte Zufuhr, beispielsweise über die Ernährung, oder eine vermehrte Kaliumfreisetzung, z.B. infolge eines Gewebsschadens, nicht wahrscheinlich ist, dann ist eine persistierende Hyperkaliämie ein potentieller Indikator für eine weiterhin bestehende unzureichende renale Elimination. Da eine Azidose eine Hyperkaliämie unterstützt, sind beide Entitäten gemeinsam zu betrachten.

E7.9	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
0⇔	EK 7.9 Eine persistierende Hyperkaliämie (> 5,5 mmol/l) kann ein erhöhtes Risiko eines Weaningversagens der	

	Nierenersatztherapie anzeigen und sollte differential-diagnostisch untersucht werden, bevor ein Weaningversuch gestartet wird.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 7.12*	
Renale Erholung ⨁⊖⊖⊖	*BAEG 2021*	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	
E7.10	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	EK 7.10 Eine persistierende metabolische Azidose (pH<7.3) kann ein erhöhtes Risiko eines Weaningversagens der Nierenersatztherapie anzeigen und sollte differential-diagnostisch untersucht werden, bevor ein Weaningversuch gestartet wird.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle*	
Renale Erholung ⨁⊖⊖⊖	*WANG 2021*	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

Hyperkaliämie und Azidose sind zwei potentielle Faktoren, die sich negativ auf eine erfolgreiche Beendigung auswirken können. Die wissenschaftliche Datenlage dazu ist als gering bis moderat einzustufen. Da jedoch sowohl eine Hyperkaliämie als auch eine metabolische Azidose als absolute klinische Indikationen zum Start einer Nierenersatztherapie gelten, halten wir es für sinnvoll, beide Kriterien zu berücksichtigen, um das Risiko eines Misserfolges und möglicher klinischer Komplikationen, die sich hieraus ergeben, zu reduzieren.

Systematic Review Analyse

Die Metaanalyse von *Wang 2021* fasste zwei Observationsstudien (*Uchino 2009* und *Heise 2012*) zusammen, die den Effekt der Azidose bei einer nicht-erfolgreichen Beendigung der Nierensatztherapie berücksichtigten. Bei den 754 zusammengefassten Patienten betrug die mittlere Differenz: 0,16 ((95% CI 0.06 bis 0.31); p = 0.03; Heterogenität: p = 0.70, I^2 = 0%) und zeigte daher einen signifikanten Unterschied.

In einer retrospektiven brasilianischen Kohortenstudie mit 316 Patienten mit Nierenersatztherapie war ein höherer pH-Wert, nicht jedoch ein erhöhter Kaliumspiegel mit einer größeren Rate erfolgreicher Beendigungen der Nierenersatztherapie verbunden (*Ohara 2022*). *Baeg 2021* etablierte ein Scoring Modell, das 4 klinische Variablen mit Schwellenwerten definierte und mit einer erfolgreichen Beendigung korrelierte. Ein Kalium < 4,1 mmol/l war hierbei ein Kriterium, das mit einer erfolgreichen Beendigung verknüpft war. Der pH-Wert wurde in dieser großen Kohorte mit insgesamt 1.158 Patienten erst am ersten Tag nach Beendigung der Nierenersatztherapie signifikant.

Anmerkungen

Es liegen unzureichende wissenschaftliche Daten zu den Effekten von Azidose und Hyperkaliämie auf eine erfolgreiche Beendigung der Nierenersatztherapie vor. Da beide Faktoren jedoch als Indikatoren für eine Wiederaufnahme einer Nierenersatztherapie dienen, sollte eine differentialdiagnostische Klärung vor Beendigung erfolgen.

7.5 Welche Parameter sollten die Fortführung einer Nierenersatztherapie indizieren: Flüssigkeitsüberladung?

E7.11	Empfehlung	Neu 10/2024
Empfehlungsgrad	*Empfehlung*	
B ⇑	EK 7.11 Eine Flüssigkeitsüberladung sollte korrigiert werden, bevor der Versuch einer Beendigung der Nierenersatztherapie unternommen wird.	
Qualität der Evidenz	*Referenzen siehe Evidenztabelle 7.17*	
Renale Erholung ⊕⊖⊖⊖	*VAN DER VOORT 2009, STADS 2019, CHEN 2019*	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

Flüssigkeitsüberladung sowie -akkumulation, definiert als prozentualer Anstieg des Körpergewichtes im Vergleich zum Aufnahmegewicht (*Goldstein 2001*), war in den letzten Jahren als ein signifikanter Faktor identifiziert worden, der im Verlauf eines intensivmedizinischen Aufenthaltes zu einer deutlich erhöhten Mortalität führte. Für eine erfolgreiche Beendigung stellt sich daher die Frage, ob eine persistierende Flüssigkeitsüberladung ein Faktor ist, der eine erfolgreiche Beendigung der Nierenersatztherapie verhindern kann.

Weitere Studien und offene Fragen

FLÜSSIGKEITSÜBERLADUNG: Einer der häufigsten Gründe für eine Wiederaufnahme einer Nierenersatztherapie war eine Flüssigkeitsüberladung. *Volbeda 2022* berichtete, dass 88% der Befragten aus Gründen einer Flüssigkeitsüberladung eine Nierenersatztherapie wiederaufnahmen. In 9 Studien der systematischen Literatursuche gab es Daten zur Flüssigkeitsbilanz. *Dewitte 2015, Gaião 2016, Stads 2019* und *Shawwa 2022* berichteten, dass es eine Assoziation zwischen positiver Flüssigkeitsbilanz und nicht-erfolgreicher Beendigung der Nierenersatztherapie gab. Bei *Van Der Voort 2009* zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend, und bei *Chen 2019* keine Assoziation von Flüssigkeitsüberschuss und nicht-erfolgreicher Beendigung.

Die Posthoc-Analyse der PICARD-Studie untersuchte unmittelbar die Rolle der Flüssigkeitsakkumulation unter AKI und Nierenersatztherapie. Hierin stellte *Bouchard 2009* fest, dass Patienten mit einer Flüssigkeitsüberladung (zum Zeitpunkt des höchsten Kreatinin-Wertes) eine geringere Erholung ihrer Nierenfunktion aufwiesen.

ROLLE DER ULTRAFILTRATION ZUR RENALEN ERHOLUNG: Zu der Frage, wie ein Ultrafiltrationsverfahren am besten durchzuführen sei, gibt es ebenfalls widersprüchliche

Daten. *Murugan 2018* beschrieb eine erniedrigte Mortalität (59.4% vs. 69.7%) mit einer höheren Ultrafiltration (25 ml/kg/d vs. 20 ml/kg/d). Die gleiche Arbeitsgruppe (*Murugan 2019*) kam in einer Posthoc-Analyse der RENAL-Studie ebenfalls zu dem Schluss, dass bei einer niedrigeren Ultrafiltrationsrate mit < 1 ml/kg/h im Vergleich zu > 1,75 ml/kg/h ein besseres Überleben zu beobachten war. Hinsichtlich der Frage, inwieweit die Geschwindigkeit der Ultrafiltration eine renale Erholung beeinträchtigt, kam *Murugan 2021* zu dem Ergebnis, dass eine mittlere Rate von 1,01 – 1,75 ml/kg/h mit der besten renalen Erholung vergesellschaftet war. In ihren zusammenfassenden Bewertungen kam *Murugan 2023* zu dem Ergebnis, dass eine J-förmige Assoziation zur Ultrafiltrationsrate vorliegt (eine zu geringe mit einer unzureichenden renalen Erholung und eine zu hohe Ultrafiltrationsrate mit dem Risiko einer Organischämie) und daher eine mittlere Ultrafiltrationsrate empfehlenswert wäre. Da die Datenlage sich jedoch primär auf Daten einer Gruppe bezog und observationale sowie retrospektive Analysen zugrunde lagen, ist von einer eher geringen Evidenz für eine Ultrafiltrationsrate von 1 – 1,75 ml/kg/h auszugehen.

Anmerkungen

Auch wenn eine Flüssigkeitsüberladung in den meisten Studien mit einer nicht-erfolgreichen Beendigung der Nierenersatztherapie einherging, ist die Evidenz eher indirekt abzuleiten. Die Studien haben observationalen Charakter, kamen teils zu unterschiedlichen Ergebnissen und besaßen daher eher eine geringe Evidenz. Unbestritten ist jedoch, dass eine Flüssigkeitsüberladung mit höherer Sterblichkeit verbunden war. Aus diesem Grunde erscheint es gerechtfertigt, eine moderate Empfehlung für eine Ultrafiltration bei Flüssigkeitsüberladung auszusprechen. Es besteht ebenfalls eine geringe Evidenz für eine mittlere Ultrafiltrationsrate von 1,0 – 1,75 ml/kg/h (24 - 42 ml/d).

7.6 Nachsorge nach AKI

E7.12	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	EK 7.12 Eine ambulante ärztliche Nachsorge sollte sich zeitnah an die Krankenhaus-Entlassung anschließen (2-4 Wochen), wenn nach einem AKI eine Nierenfunktionseinschränkung mit einer reduzierten GFR besteht.	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

E7.13	Empfehlung	Neu 10/2024
EK	EK 7.13 Eine ambulante ärztliche Nachsorge sollte auch bei guter Erholung (GFR >60 ml/min) nach einer AKI erfolgen (etwa nach 3-6 Monaten).	
Konsensstärke	Starker Konsens (11-0-0)	

Ein AKI war mit einem erhöhten Risiko für eine langfristige Nierenfunktionseinschränkung verbunden *Vijayan 2021*. Das Thema der *AKI-to-CKD Transition* ist folglich eine wesentliche wissenschaftliche Fragestellung mit hoher Relevanz. In den letzten Jahren beschäftigten sich zahlreiche experimentelle Studien mit den molekularen und pathophysiologischen Mechanismen, die hieran beteiligt sind. Therapeutisches Ziel könnte sein, die Transition und damit das deutlich erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einer sich entwickelnden chronischen Nierenkrankheit zu mindern. Die ADQI-Konsensusgruppe forderte, dass Gesundheitssysteme Strukturen und Prozesse etablieren, um Patienten nach einer AKI adäquat nachzuverfolgen (*Kashani 2019*). Auch in Deutschland wurde auf die Sinnhaftigkeit einer adäquaten Nachsorge hingewiesen (*Kindgen-Milles 2020*).

Systematic Review Analyse

In der Metaanalyse von *Abdala 2021* wurden 17 Studien ausgewertet, die eine klare AKI und CKD-Definition enthielten. Das Risiko, eine chronische Nierenkrankheit zu entwickeln, war mit einer OR von 3.32 (95% CI 2.06-5.34) für nicht-operative und 5.20 (95% CI 3.12-8.66) für perioperative Patienten signifikant erhöht. Insgesamt betrug die OR 4.31 (95% CI 3.01-6.17).

Weitere Studien und offene Fragen

TERMINOLOGIE AKD UND CKD: Der Zeitraum bis zu 3 Monate nach einem AKI wird *Acute Kidney Disease* (AKD) genannt, in welcher eine Nierenfunktionseinschränkung vorliegt, die Reversibilität jedoch noch nicht klar ist. Eine CKD wird schließlich angenommen, wenn eine eGFR von <60 ml/min 3 Monate nach einer AKI vorhanden ist bzw. eine chronische Struktur- und Funktionseinschränkung diagnostiziert werden.

Besteht bei Entlassung aus dem Krankenhaus weiterhin eine eingeschränkte Nierenfunktion, so sollte eine ärztliche Wiedervorstellung innerhalb der folgenden Wochen erfolgen, um potentielle Komplikationen rechtzeitig zu erkennen oder präventive Maßnahmen rechtzeitig einzuleiten.

Trotz der Definition eines bleibenden Funktions- und Strukturschadens nach 3 Monaten ist die *AKI-to-CKD Transition* als ein kontinuierlicher Prozess zu verstehen, der individuellen Schwankungen unterliegen kann. Um jedoch betroffene Patienten zu identifizieren und noch stattfindende Reparaturvorgänge rechtzeitig klinisch zu unterstützen, halten wir im Konsens eine klinische Wiedervorstellung nach 3-6 Monaten nach AKI für ein praktikables Modell, auch wenn eine gute Erholung der Nierenfunktion schon stattgefunden hatte.

Eine Überweisung an die Nephrologie sollte entsprechend der Kriterien der S3-Leitlinie der DEGAM AWMF-Register 053-001 zur *Versorgung von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis* erfolgen, zusammengefasst in der folgenden Tabelle:

eGFR	Zusatzkriterien	Empfehlung Grad B
<30 ml/min/1.73m2	--	→ Nephrologie Überweisung
<60 ml/min/1.73m2	*plus* Hämaturie 2+	→ Nephrologie Überweisung
	plus Albuminurie >= A2	

	plus refraktäre Hypertonie (mind 3 Antihypertensiva)	

IMPLEMENTIERUNG EINER NACHSORGE: Aktuell ist keine routinemäßige Nachkontrolle nach einem AKI in Deutschland implementiert, soweit ein Patient nicht aufgrund einer persistierenden schweren Nierenfunktionseinschränkung in eine nephrologische Nachfolgebehandlung übergeleitet wurde. Eine Nachsorge sollte im Konsens der Leitliniengruppe für Patienten mit einem schweren AKI und passagerer Nierenersatztherapie möglichst etabliert werden, um Folgen einer chronischen Nierenkrankheit frühzeitig zu erkennen und entgegenzuwirken.

Anmerkungen

Die Leitliniengruppe ist der Auffassung, dass ein frühzeitiges Erkennen einer bleibenden chronischen Nierenkrankheit von klinischem Vorteil für die betroffenen Patienten ist. Diese kann eine supportive Therapie wie Blutdruckeinstellung, Behandlung von Störungen des Calcium-Phosphathaushaltes u.a.m umfassen. Um dieses zu erreichen, wäre nach unserer Auffassung die Implementierung einer AKI-Nachsorgestruktur in Deutschland förderlich.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

8.1 Leitlinienkoordinatoren*innen

Prof. Dr. Carsten Willam
Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 4
Ulmenweg 18
91080 Erlangen

Stellvertretende Leitlinienkoordinatorin:

Univ.-Prof. Dr. med. Melanie Meersch-Dini
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48163 Münster

8.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	
Carsten Willam Melanie Meersch	DIVI	
Stefan John Michael Schmitz	DGIIN	
Alexander Zarbock Detlef Kindgen-Milles	DGAI	
Martin K. Kuhlmann Kai-Uwe Eckardt Georg Schlieper	DGFN	
Jan Galle Mariam Abu-Tair	DGIM	
Florian Custodis Matthias Bayer	DGK	
Rainer Kram Thomas Kerz	DGNI	

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	
Carsten Hermes	DGP	
Achim Jörres Michael Oppert	DSG	
Michael Joannidis Romuals Bellmann	ÖGIAIN	
Frank Brunkhorst	SH	
Martin Koczor	BVN	

Die Leitlinie wurde durch die Vorstände aller Fachgesellschaften verabschiedet worden (siehe Leitlinienreport).

*8.3 Patient*innen/Büger*innenbeteiligung*

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretenden erstellt. Herr Martin Koczor (Bundesverband Niere) und Frank Brunckhorst (Sepsis Hilfe) waren stimmberechtigt an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

8.4 Methodische Begleitung

Die Leitlinie wurde durch Prof. Ina Kopp, AWMF Leitlinienberaterin, methodisch begleitet und in den Konsensustreffen moderiert.

8.5 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 1.1 vom 27.02.2013). Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. (*http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html)*

8.6 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche finden Sie im Leitlinienreport.

8.7 Kritische Bewertung der Evidenz

Die verfügbaren Evidenzen wurden mit Hilfe des GRADE Systems (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) analysiert und bewertet. Mindestens 2 Reviewer haben die Literatur unter Verwendung von PICO-Fragen (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*) unter Gewichtung der Outcome Parameter (Mortalität, renale Erholung, SAE) systematisch untersucht, ergänzt durch eine manuelle logische Suche eines dritten Untersuchers/in. Die Ergebnisse der Recherche wurden in PRISMA-Charts

zusammengefasst. Vorhandene Systematic Reviews wurden mit Hilfe des *A Measurement Tool for the Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR2) Kataloges, RCTs mit dem *Risk of Bias* 2 (ROB2) Katalog und nicht randomisierte Studien mit der *Newcastle-Ottawa Skala* (NOS) Skala bewertet. Ursprünglich war die Leitlinie als S2K Leitlinie gedacht, wurde jedoch schließlich durch systematische Evidenz-Recherche und Bewertung als S3-Leitlinie abgeschlossen.

8.8 Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses und strukturierte Konsenskonferenz unter unabhängiger Moderation. In insgesamt 9 Konsensus-Konferenzen wurden alle Empfehlungen diskutiert und unter Leitung des AWMFs (Frau Prof. Ina Kopp) konsentiert. Die letzte Konsensus-Konferenz fand am 26.07.2024 statt.

8.9 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Neben der methodisch aufbereiteten Evidenz werden bei der Graduierung der Empfehlung die klinische Erfahrung und die Patientenpräferenz berücksichtigt. Zusätzlich werden weitere Kriterien wie Konsistenz der Studienergebnisse; klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken; Nutzen-Schaden-Verhältnis; ethische, rechtliche, ökonomische Verpflichtungen; Patientenpräferenzen; Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem, Umsetzbarkeit im Alltag/in verschiedenen Versorgungsbereichen bei der Graduierung der Empfehlung berücksichtigt.

Tabelle 2: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht	⇑⇑ / ⇓⇓
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht	⇑ / ⇓
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	⇔

Tabelle 3: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten

Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

8.10 Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinie wurde durch die federführenden Gesellschaften DIVI, DGAI und DGIIN finanziert. Ein finanzieller Einfluss externer Interessenträger bestand nicht.

8.11 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit Hilfe des Portals der AWMF zu Interessenkonflikten und mit Hilfe des AWMF-Formblattes erhoben und auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurde honorierte Vorträge zum Thema oder Mitgliedschaft in Interessenvertretungen gewertet.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden Teilnahme an bezahlten Studien oder Advisory Bords gewertet und hatte eine Stimmenthaltung bei den betroffenen Themen zur Konsequenz.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurde direkte finanzielle Abhängigkeiten zu Interessenverbänden oder der Industrie gewertet. und führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema.

8.12 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Es wurde ein Peer Review im Sept. 2024 durchgeführt. Unabhängige Experten, die nicht an der Leitlinienerfassung teilgenommen hatten haben die Leitlinie kritisch geprüft und bewertet. Die Bewertungen sind im Leitlinienreport aufgeführt und anschließende Änderungen dokumentiert. Externe Peer Reviewer waren:

Prof. Dr. med. Philipp Enghard, Berlin

PD Dr. med. Tim Rahmel, Bochum

Prof. Dr. Peter Heering, Solingen

Die Leitlinie wurde für eine öffentliche Konsultation im Zeitraum vom 15.11.2024 bis zum 31.12.2024 online gestellt und zur Kommentierung freigegeben.

8.13 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 10.03.2025 bis zum 30.08.2029 gültig. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitlinienkomitee Sekretariat gesendet werden.

8.14 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	**Erläuterung**

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute Kidney Injury
CKD	Chronic Kidney Disease
CL	Clearance
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
IHD	Intermittend Hemodialysis
KDIGO	Kidney Disease In Global Outcome
PD	Pharamakodynamik
PIRRT	Prolonged Intermittend Renal Replacement Therapy
PK	Pharmakokinetik
PTA	PK/PD-Target-Attainment (PK/PD-Ziele)
RCT	Randomized Controlled Trial
SLEDD	Sustained Low Efficient Daily Dialysis
Systematic Review	Systematischer Review
V	Verteilungsvolumen

8.15 Literaturverzeichnis

1. Abdala PM, Swanson EA, Hutchens MP (2021): Meta-analysis of AKI to CKD transition in perioperative patients. Perioper Med (Lond) 10; 24.
2. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MN, Paiva JA, Pea F, Sjovall F et al. (2020): Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper(). Intensive Care Med 46; 1127-1153.
3. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, Di Tanna GL, Dulhunty JM, Elkady H, Eriksson L et al. (2024): Prolonged vs Intermittent Infusions of beta-Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA 332; 638-648.
4. Al-Shaer MH, Rubido E, Cherabuddi K, Venugopalan V, Klinker K, Peloquin C (2020): Early therapeutic monitoring of beta-lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 75; 3644-3651.
5. Albalate M, Perez-Garcia R, De Sequera P, Corchete E, Alcazar R, Ortega M, Puerta M (2015): Is it useful to increase dialysate flow rate to improve the delivered Kt? BMC Nephrol 16; 20.
6. Albino BB, Balbi AL, Abrão JM, Ponce D (2015): Dialysis complications in acute kidney injury patients treated with prolonged intermittent renal replacement therapy sessions lasting 10 versus 6 hours: results of a randomized clinical trial. Artif Organs 39; 423-431.
7. Amanzadeh J, Reilly, H. F. (2006): Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. Nat Clin Pract Nephrol 2; 136-148.
8. Aniort J, Ait Hssain A, Pereira B, Coupez E, Pioche PA, Leroy C, Heng AE, Souweine B, Lautrette A (2016): Daily urinary urea excretion to guide intermittent hemodialysis weaning in critically ill patients. Crit Care 20; 43.
9. Arnold F, Westermann L, Rieg S, Neumann-Haefelin E, Biever PM, Walz G, Kalbhenn J, Tanriver Y (2020): Comparison of different anticoagulation strategies for renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. BMC Nephrol 21; 486.
10. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP (2004): A randomized controlled trial comparing

intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. Am J Kidney Dis 44; 1000-1007.

11. Awissi DK, Beauchamp A, Hébert E, Lavigne V, Munoz DL, Lebrun G, Savoie M, Fagnan M, Amyot J, Tétreault N et al. (2015): Pharmacokinetics of an extended 4-hour infusion of piperacillin-tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. Pharmacotherapy 35; 600-607.

12. Baeg SI, Jeon J, Yoo H, Na SJ, Kim K, Chung CR, Yang JH, Jeon K, Lee JE, Huh W et al. (2021): A Scoring Model with Simple Clinical Parameters to Predict Successful Discontinuation of Continuous Renal Replacement Therapy. Blood Purif 50; 779-789.

13. Bagshaw SM, Neto AS, Smith O, Weir M, Qiu H, Du B, Wang AY, Gallagher M, Bellomo R, Wald R et al. (2022): Impact of renal-replacement therapy strategies on outcomes for patients with chronic kidney disease: a secondary analysis of the STARRT-AKI trial. Intensive Care Med 48; 1736-1750.

14. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, Bellomo R, Da Costa BR, Dreyfuss D, Du B, Gallagher MP, Gaudry S, Hoste EA et al. (2020): Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. N Engl J Med 383; 240-251.

15. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, Wang P, Li L, Jing R, Zhao L et al. (2015): Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. Intensive Care Med 41; 2098-2110.

16. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, Lebert C, Bohé J, Badie J, Eraldi JP et al. (2018): Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. N Engl J Med 379; 1431-1442.

17. Beaubien-Souligny W, Yang Y, Burns KEA, Friedrich JO, Meraz-Muñoz A, Clark EG, Adhikari NK, Bagshaw SM, Wald R (2021): Intra-dialytic hypotension following the transition from continuous to intermittent renal replacement therapy. Ann Intensive Care 11; 96.

18. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Kim I, Lee J, Lo S, Mcarthur C, Mcguinness S et al. (2014): The relationship between hypophosphataemia and outcomes during low-intensity and high-intensity continuous renal replacement therapy. Crit Care Resusc 16; 34-41.

19. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, Mcarthur C, Mcguinness S, Myburgh J, Norton R et al. (2009): Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. N Engl J Med 361; 1627-1638.

20. Bento HA, Dummer D, Lohse BD, Noren C, Tonna JE (2020): Walking While Dialyzing: A Retrospective Observation of Early Mobility and Ambulation for Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. Crit Care Explor 2; e0131.

21. Berry AV, Kuti JL (2022): Pharmacodynamic Thresholds for Beta-Lactam Antibiotics: A Story of Mouse Versus Man. Front Pharmacol 13; 833189.

22. Besen BaMP, Romano TG, Mendes PV, Gallo CA, Zampieri FG, Nassar AP, Jr., Park M (2019): Early Versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Intensive Care Medicine 34; 714-722.

23. Beumier M, Casu GS, Hites M, Seyler L, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS (2014): beta-lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy. Crit Care 18; R105.

24. Bolgiaghi L, Umbrello M, Formenti P, Coppola S, Sabbatini G, Massaro C, Damiani M, Chiumello D (2021): The furosemide stress test, electrolyte response and Renal Index in critically ill patients. Minerva Anestesiol 87; 448-457.

25. Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG, Schmidt A, Bénard S, Cancalon C, Joannes-Boyau O, Ichai C, Constantin JM, Lefrant JY et al. (2018): Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. Crit Care Med 46; e102-e110.

26. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, Mcauley DF, Blackwood B (2013): High-volume haemofiltration for sepsis. Cochrane Database Syst Rev; Cd008075.

27. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, Mcauley DF, Blackwood B (2017): High-volume haemofiltration for sepsis in adults. Cochrane Database Syst Rev 1; Cd008075.

28. Bosch X, Poch E, Grau JM (2009): Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med 361; 62-72.

29. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL (2009): Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney Int 76; 422-427.

30. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J (2002): Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. Critical care medicine 30; 2205-2211.

31. Brause M, Neumann A, Schumacher T, Grabensee B, Heering P (2003): Effect of filtration volume of continuous venovenous hemofiltration in the treatment of patients with acute renal failure in intensive care units. Crit Care Med 31; 841-846.

32. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA (2002): Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. Intensive Care Med 28; 936-942.

33. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL (2004): High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Am J Kidney Dis 44; 402-409.

34. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, Olson JC, Karvellas CJ (2018): Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. Hepatology 67; 711-720.

35. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Kimmel PL, Seneff MG (2013): Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. Crit Care 17; R207.

36. Chen JJ, Chang CH, Huang YT, Kuo G (2020): Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: a systemic review and meta-analysis. Crit Care 24; 202.

37. Chen X, Chen Z, Wei T, Li P, Zhang L, Fu P (2019): The Effect of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the Discontinuation of Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. Blood Purif 48; 10-17.

38. Chen Y, Xu S (2023): Enhancing Quality Control in Continuous Renal Replacement Therapy Through ICU Specialist Nursing Care Management Program. Altern Ther Health Med 30; 160-165.

39. Chiriac U, Richter D, Frey OR, Rohr AC, Helbig S, Hagel S, Liebchen U, Weigand MA, Brinkmann A (2023): Software- and TDM-Guided Dosing of Meropenem Promises High Rates of Target Attainment in Critically Ill Patients. Antibiotics (Basel) 12; 1112.

40. Combes A, Bréchot N, Amour J, Cozic N, Lebreton G, Guidon C, Zogheib E, Thiranos JC, Rigal JC, Bastien O et al. (2015): Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study. Am J Respir Crit Care Med 192; 1179-1190.

41. Côté JM, Pinard L, Cailhier JF, Lévesque R, Murray PT, Beaubien-Souligny W (2022): Intermittent Convective Therapies in Patients with Acute Kidney Injury: A Systematic Review with Meta-Analysis. Blood Purif 51; 75-86.

42. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F (2019): Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. Antimicrob Agents Chemother 63; e00605-00619.

43. Czock D, Schwenger V, Kindgen-Milles D, Joannidis M, John S, Schmitz M, Jorres A, Zarbock A, Oppert M, Kielstein JT et al. (2018): [Dose adjustment of anti-infective drugs in patients with renal failure and renal replacement therapy in intensive care medicine : Recommendations from the renal section of the DGIIN, OGIAIN and DIVI]. Med Klin Intensivmed Notfmed 113; 384-392.

44. Dalbhi SA, Alorf R, Alotaibi M, Altheaby A, Alghamdi Y, Ghazal H, Almuzaini H, Negm H (2021): Sustained low efficiency dialysis is non-inferior to continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: A comparative meta-analysis. Medicine (Baltimore) 100; e28118.

45. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Heussel CP et al. (2018): [Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia - Update 2017 - S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care

Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Radiological Society and the Society for Virology]. Pneumologie 72; 15-63.

46. Davenport A, Will EJ, Davison AM (1993): Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. Kidney Int Suppl 41; S245-251.

47. Davenport A, Will EJ, Davison AM, Swindells S, Cohen AT, Miloszewski KJ, Losowsky MS (1989): Changes in intracranial pressure during haemofiltration in oliguric patients with grade IV hepatic encephalopathy. Nephron 53; 142-146.

48. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, Lavergne V, Nolin TD, Ghannoum M (2015): Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin J Am Soc Nephrol 10; 875-887.

49. Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, Heyka RJ, Paganini EP, Fissell WH, Schold JD, Schreiber MJ (2011): Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. Nephrology Dialysis Transplantation 26; 3508-3514.

50. Depret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P, Legrand M (2019): Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. Ann Intensive Care 9; 32.

51. Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A (2020): Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. GMS Infect Dis 8; Doc17.

52. Dewitte A, Joannès-Boyau O, Sidobre C, Fleureau C, Bats ML, Derache P, Leuillet S, Ripoche J, Combe C, Ouattara A (2015): Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. Clin J Am Soc Nephrol 10; 1900-1910.

53. Di Carlo JV (2005): Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. Int J Artif Organs 28; 777-786.

54. Dolley-Hitze T, Oger E, Hamel D, Lombart ML, Hermes I (2016): Is Anticoagulation Discontinuation Achievable with Citrate Dialysate during HDF Sessions? Int J Nephrol 2016; 9185413.

55. Dubb R, Nydahl P, Hermes C, Schwabbauer N, Toonstra A, Parker AM, Kaltwasser A, Needham DM (2016): Barriers and Strategies for Early Mobilization of Patients in Intensive Care Units. Ann Am Thorac Soc 13; 724-730.

56. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, Hammond NE, Knowles S et al. (2024): Continuous vs Intermittent beta-Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. JAMA 332; 629-637.

57. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL et al. (2015): A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis. Am J Respir Crit Care Med 192; 1298-1305.

58. Eckardt KU, Binet I, De Groot K, Floege J, Galle JC, Jordans I, Kribben A, Oberbauer R, Pavenstadt H, Rosenkranz A et al. (2022): [Nomenclature for kidney function and kidney diseases - Improving assessment and prognosis through precision and comprehensibility]. Dtsch Med Wochenschr 147; 1398-1406.

59. Eggers D, Hermes C, Esteve H, Nickoleit M, Filipovic S, Konig V, Riessen R, Kruger L, Nydahl P (2023): [Interprofessional curriculum for early mobilization : Developed by the nursing section of the DGIIN in close cooperation with the German early mobilization network]. Med Klin Intensivmed Notfmed 118; 487-491.

60. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC et al. (2021): Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med 49; e1063-e1143.

61. Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, De Winter BCM, Hunfeld NGM, Purmer IM, Van Vliet P, Wils EJ, Haringman J et al. (2022): Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. Intensive Care Med 48; 1760-1771.

62. Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Lutz J, Heemann U, Steimer W, Zondler S, Fichtl B, Zilker T (2006): Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. J Clin Psychopharmacol 26; 325-330.

63. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, Fliser D, Kielstein JT (2009): The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. Nephrology, dialysis, transplantation 24; 2179-2186.

64. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A (2016): Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. Cochrane Database of Systematic Reviews; na.

65. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A (2022): Timing of kidney replacement therapy initiation for acute kidney injury. Cochrane Database of Systematic Reviews;

66. Fayad AII, Buamscha DG, Ciapponi A (2018): Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. Cochrane Database Syst Rev 12; CD010612.

67. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, Investigators SS (2004): A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 350; 2247-2256.

68. Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O, Pannatier A, Voirol P, Que YA (2015): Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. Burns 41; 956-968.

69. Fox E, Cheng V, Rawlins M, Dyer J, De Keulenaer B, Page MM, Hoad K, Roberts JA (2019): Pharmacokinetics of flucloxacillin during prolonged intermittent renal replacement therapy in a 76-year-old man. J Chemother 31; 419-423.

70. Frohlich S, Donnelly A, Solymos O, Conlon N (2012): Use of 2-hour creatinine clearance to guide cessation of continuous renal replacement therapy. J Crit Care 27; 744 e741-745.

71. Gaião SM, Gomes AA, Paiva JA (2016): Prognostics factors for mortality and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. Rev Bras Ter Intensiva 28; 70-77.

72. Garcés EO, Victorino JA, Thomé FS, Röhsig LM, Dornelles E, Louzada M, Stifft J, De Holanda F, Veronese FV (2010): Enoxaparin versus unfractioned heparin as anticoagulant for continuous venovenous hemodialysis: a randomized open-label trial. Renal failure 32; 320-327.

73. García-Camacho C, Marín-Paz AJ, Lagares-Franco C, Abellán-Hervás MJ, Sáinz-Otero AM (2020): Continuous ultrafiltration during extracorporeal circulation and its effect on lactatemia: A randomized controlled trial. PLoS One 15; e0242411.

74. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, Lumlertgul N, Wald R, Bagshaw SM, Srisawat N et al. (2020): Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet (London, England) 395; 1506-1515.

75. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, Titeca-Beauport D, Combe B, Pons B, De Prost N et al. (2021): Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. Lancet 397; 1293-1300.

76. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D et al. (2016): Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. New England journal of medicine 375; 122-133.

77. Gerss J, Meersch M, Kindgen-Milles D, Brandenburger T, Willam C, Kellum JA, Zarbock A (2022): The Effect of Filter Lifespan during Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury on the Rate of New-Onset Infection: Analysis from the RICH Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med 206; 511-514.

78. Goldstein SL, Currier H, Graf C, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R (2001): Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. Pediatrics 107; 1309-1312.

79. Goncalves-Pereira J, Povoa, P. (2011): Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the

pharmacokinetics of beta-lactams. Crit Care 15; R206.

80. Griffin BR, Ten Eyck P, Faubel S, Jalal D, Gallagher M, Bellomo R (2022): Platelet Decreases following Continuous Renal Replacement Therapy Initiation as a Novel Risk Factor for Renal Nonrecovery. Blood purification 51; 559-566.

81. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefeuvre S, Mongardon N, Roger C et al. (2019): Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR). Crit Care 23; 104.

82. Guru PK, Singh TD, Akhoundi A, Kashani KB (2016): Association of Thrombocytopenia and Mortality in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. Nephron 133; 175-182.

83. Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, Hohn A, Weigand M, Michels G, Kluge S et al. (2022): Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Intensive care medicine 48; 311-321.

84. Hansrivijit P, Yarlagadda K, Puthenpura MM, Ghahramani N, Thongprayoon C, Vaitla P, Cheungpasitporn W (2020): A meta-analysis of clinical predictors for renal recovery and overall mortality in acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. J Crit Care 60; 13-22.

85. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE (2009): Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. Pharmacotherapy 29; 562-577.

86. Heise D, Gries D, Moerer O, Bleckmann A, Quintel M (2012): Predicting restoration of kidney function during CRRT-free intervals. J Cardiothorac Surg 7; 6.

87. Hermes C (2024a): [Hemodynamic monitoring- (NOT) a nursing task?!]. Med Klin Intensivmed Notfmed 119; 629-633.

88. Hermes C, Nydahl P, Blobner M, Dubb R, Filipovic S, Kaltwasser A, Ulm B, Schaller SJ (2020): Assessment of mobilization capacity in 10 different ICU scenarios by different professions. PLoS One 15; e0239853.

89. Hermes C, Nydahl P, Grunow JJ, Schaller SJ (2024b): [Positioning therapy for intensive care patients]. Dtsch Med Wochenschr 149; 1028-1033.

90. Hermes C, Ochmann T, Deutsche Gesellschaft Fur Internistische Intensivmedizin Und Notfallmedizin E. V, Keienburg C, Deutsche Gesellschaft Fur Fachkrankenpflege Und Funktionsdienste E. V, Kegel M, Deutsche Gesellschaft Interdisziplinare Notfall- Und Akutmedizin E. V, Schindele D, Deutsche Interdisziplinare Vereinigung Fur Intensiv- Und Notfallmedizin E. V, Klausmeier J et al. (2022): [Intensive care of patients with [infarct-related] cardiogenic shock : Abridged version of the S1 guideline]. Med Klin Intensivmed Notfmed 117; 25-36.

91. Hong LT, Downes KJ, Fakhriravari A, Abdul-Mutakabbir JC, Kuti JL, Jorgensen S, Young DC, Alshaer MH, Bassetti M, Bonomo RA et al. (2023): International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy 43; 740-777.

92. Honore PM (2004): Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. Crit Care Med 32; 896-897.

93. Huang H, Zhou Q, Chen MH (2021): High-volume hemofiltration reduces short-term mortality with no influence on the incidence of MODS, hospital stay, and hospitalization cost in patients with severe-acute pancreatitis: A meta-analysis. Artif Organs 45; 1456-1465.

94. Itenov TS, Berthelsen RE, Jensen JU, Gerds TA, Pedersen LM, Strange D, Thormar K, Loken J, Andersen MH, Tousi H et al. (2018): Predicting recovery from acute kidney injury in critically ill patients: development and validation of a prediction model. Crit Care Resusc 20; 54-60.

95. Jacobs R, Verbrugghe W, Dams K, Roelant E, Couttenye MM, Devroey D, Jorens P (2023): Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy: Is Metabolic Fear the Enemy of Logic? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Life (Basel) 13; 1198.

96. Jager NGL, Chai MG, Van Hest RM, Lipman J, Roberts JA, Cotta MO (2022): Precision dosing software to optimize antimicrobial dosing: a systematic search and follow-up survey of available programs. Clin Microbiol Infect 28; 1211-1224.

97. Jamal JA, Mat-Nor MB, Mohamad-Nor FS, Udy AA, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA (2015a): Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. Int J Antimicrob Agents 45; 41-45.

98. Jamal JA, Roberts DM, Udy AA, Mat-Nor MB, Mohamad-Nor FS, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA (2015b): Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. Int J Antimicrob Agents 46; 39-44.

99. Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA (2014): The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens*. Crit Care Med 42; 1640-1650.

100. Jang M (2021): Survival comparison between continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) and continuous venovenous hemofiltration (CVVH) for septic AKI. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 32; 131.

101. Jeon J, Kim DH, Baeg SI, Lee EJ, Chung CR, Jeon K, Lee JE, Huh W, Suh GY, Kim YG et al. (2018): Association between diuretics and successful discontinuation of continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. Crit Care 22; 255.

102. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, Ulmer H, Mayr A, Bellmann R (2007): Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. Intensive care medicine 33; 1571-1579.

103. Johansen N, Kjaergaard KD, Peters CD, Pedersen M, Jespersen B, Jensen JD (2017): Brain swelling during dialysis: A randomized trial comparing low-flux hemodialysis with pre-dilution hemodiafiltration Clin Nephrol 87 (2017); 221-230.

104. Junhai Z, Beibei C, Jing Y, Li L (2019): Effect of High-Volume Hemofiltration in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Sci Monit 25; 3964-3975.

105. Kanagasundaram NS, Greene T, Larive AB, Daugirdas JT, Depner TA, Garcia M, Paganini EP (2003): Prescribing an equilibrated intermittent hemodialysis dose in intensive care unit acute renal failure. Kidney Int 64; 2298-2310.

106. Kanagasundaram NS, Greene T, Larive AB, Daugirdas JT, Depner TA, Paganini EP (2008): Dosing intermittent haemodialysis in the intensive care unit patient with acute renal failure - Estimation of urea removal and evidence for the regional blood flow model. Nephrology Dialysis Transplantation 23; 2286-2298.

107. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, Bagshaw SM (2011): A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. Critical Care 15; R72.

108. Kashani K, Rosner MH, Haase M, Lewington AJP, O'donoghue DJ, Wilson FP, Nadim MK, Silver SA, Zarbock A, Ostermann M et al. (2019): Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 14; 941-953.

109. Katulka RJ, Al Saadon A, Sebastianski M, Featherstone R, Vandermeer B, Silver SA, Gibney RTN, Bagshaw SM, Rewa OG (2020): Determining the optimal time for liberation from renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis (DOnE RRT). Crit Care 24; 50.

110. Khadzhynov D, Dahlinger A, Schelter C, Peters H, Kindgen-Milles D, Budde K, Lehner LJ, Halleck F, Staeck O, Slowinski T (2017): Hyperlactatemia, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy with Regional Citrate

Anticoagulation. Crit Care Med 45; e941-e946.

111. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW, Pajewski R, Gipson P, Heung M, Tourneur JM, Weissbrich C, Putensen C et al. (2018): A Prospective Observational Study on the Predictive Value of Serum Cystatin C for Successful Weaning from Continuous Renal Replacement Therapy. Kidney Blood Press Res 43; 872-881.

112. Kindgen-Milles D, Heering P, Meersch-Dini M, Schmitz M, Oppert M, John S, Jorres A, Zarbock A, Willam C (2020): [Quality improvement measures in the care of critically ill intensive care patients with renal replacement therapy for acute kidney injury : Position paper of the Kidney Section of DIVI in collaboration with DGAI and DGIIN]. Med Klin Intensivmed Notfmed 115; 566-570.

113. Klingele M, Bomberg H, Lerner-Gräber A, Fliser D, Poppleton A, Schäfers HJ, Groesdonk HV (2014): Use of argatroban: experiences in continuous renal replacement therapy in critically ill patients after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 147; 1918-1924.

114. Kovacs B, Sullivan KJ, Hiremath S, Patel RV (2017): Effect of sustained low efficient dialysis versus continuous renal replacement therapy on renal recovery after acute kidney injury in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. Nephrology 22; 343-353.

115. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Bennett MR, Kimmel PL et al. (2015): Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. J Am Soc Nephrol 26; 2023-2031.

116. Koyner JL, Mackey RH, Echeverri J, Rosenthal NA, Carabuena LA, Bronson-Lowe D, Harenski K, Neyra JA (2024): Initial renal replacement therapy (RRT) modality associates with 90-day postdischarge RRT dependence in critically ill AKI survivors. J Crit Care 82; 154764.

117. Langgartner J, Vasold A, Glück T, Reng M, Kees F (2008): Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. Intensive care medicine 34; 1091-1096.

118. Lavonas EJ, Buchanan, J. (2015): Hemodialysis for lithium poisoning. Cochrane Database Syst Rev 2015; Cd007951.

119. Leung KC, Tai DJ, Ravani P, Quinn RR, Scott-Douglas N, Macrae JM (2016): Citrate vs. acetate dialysate on intradialytic heparin dose: A double blind randomized crossover study. Hemodial Int 20; 537-547.

120. Liebchen U, Briegel J, Brinkmann A, Frey O, Wicha SG (2023): Individualised dosing of antibiotics in ICU patients: timing, target and model selection matter. Intensive Care Med 49; 475-476.

121. Link A, Girndt M, Selejan S, Mathes A, Böhm M, Rensing H (2009): Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Crit Care Med 37; 105-110.

122. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F (2016): Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Crit Care 20; 144.

123. Liu Y, Davari-Farid S, Arora P, Porhomayon J, Nader ND (2014): Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 28; 557-563.

124. Lund A, Damholt MB, Wiis J, Kelsen J, Strange DG, Moller K (2019): Intracranial pressure during hemodialysis in patients with acute brain injury. Acta Anaesthesiol Scand 63; 493-499.

125. Luxton T, King N, Walti C, Jeuken L, Sandoe J (2022): A systematic review of the effect of therapeutic drug monitoring on patient health outcomes during treatment with penicillins. J Antimicrob Chemother 77; 1532-1541.

126. Machado AS, Oliveira MS, Sanches C, Silva Junior CVD, Gomez DS, Gemperli R, Santos S, Levin AS (2017): Clinical Outcome and Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring for the Treatment of Infections in Acute Burn Patients. Clin Ther 39; 1649-1657 e1643.

127. Mann L, Ten Eyck P, Wu C, Story M, Jenigiri S, Patel J, Honkanen I, O'connor K, Tener J, Sambharia M et al. (2023): CVVHD results in longer filter life than pre-filter CVVH: Results of a quasi-randomized clinical trial. PLoS One 18; e0278550.

128. Matusik E, Boidin C, Friggeri A, Richard JC, Bitker L, Roberts JA, Goutelle S (2022b): Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotic Drugs in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy or Intermittent Hemodialysis: A Critical Review. Ther Drug Monit 44; 86-102.

129. Mayer KP, Joseph-Isang E, Robinson LE, Parry SM, Morris PE, Neyra JA (2020): Safety and Feasibility of Physical Rehabilitation and Active Mobilization in Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: A Systematic Review. Crit Care Med 48; e1112-e1120.

130. Meersch M, Weiss R, Gerss J, Albert F, Gruber J, Kellum JA, Chawla L, Forni LG, Koyner JL, Von Groote T et al. (2023): Predicting the Development of Renal Replacement Therapy Indications by Combining the Furosemide Stress Test and Chemokine (C-C Motif) Ligand 14 in a Cohort of Postsurgical Patients. Crit Care Med 51; 1033-1042.

131. Meertens JH, Jagernath DR, Eleveld DJ, Zijlstra JG, Franssen CF (2009): Haemodialysis followed by continuous veno-venous haemodiafiltration in lithium intoxication; a model and a case. Eur J Intern Med 20; e70-73.

132. Mehta RL, Mcdonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM, Collaborative Group for Treatment Of ARFITICU (2001): A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. Kidney Int 60; 1154-1163.

133. Messmer AS, Zingg C, Muller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA (2020): Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Crit Care Med 48; 1862-1870.

134. Monti G, Bradic N, Marzaroli M, Konkayev A, Fominskiy E, Kotani Y, Likhvantsev VV, Momesso E, Nogtev P, Lobreglio R et al. (2023): Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis: the MERCY Randomized Clinical Trial. JAMA 330; 141-151.

135. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS (1961): Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. Am J Med Sci 242; 32-43.

136. Murugan R, Balakumar V, Kerti SJ, Priyanka P, Chang CH, Clermont G, Bellomo R, Palevsky PM, Kellum JA (2018): Net ultrafiltration intensity and mortality in critically ill patients with fluid overload. Crit Care 22; 223.

137. Murugan R, Kazory A, Sgarabotto L, Ronco C (2023): Fluid Overload and Precision Net Ultrafiltration in Critically Ill Patients. Cardiorenal Med 13; 9-18.

138. Murugan R, Kerti SJ, Chang CC, Gallagher M, Neto AS, Clermont G, Ronco C, Palevsky PM, Kellum JA, Bellomo R (2021): Association between Net Ultrafiltration Rate and Renal Recovery among Critically Ill Adults with Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: an Observational Cohort Study. Blood purification; 397-409.

139. Murugan R, Kerti SJ, Chang CCH, Gallagher M, Clermont G, Palevsky PM, Kellum JA, Bellomo R (2019): Association of Net Ultrafiltration Rate With Mortality Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Secondary Analysis of the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) of Renal Replacement Therapy Trial. JAMA network open 2; e195418.

140. Nadkarni GN, Patel AA, Konstantinidis I, Mahajan A, Agarwal SK, Kamat S, Annapureddy N, Benjo A, Thakar CV (2015): Dialysis Requiring Acute Kidney Injury in Acute Cerebrovascular Accident Hospitalizations. Stroke 46; 3226-3231.

141. Naorungroj T, Neto AS, Wang A, Gallagher M, Bellomo R (2022): Renal outcomes according to renal replacement therapy modality and treatment protocol in the ATN and RENAL trials. Crit Care 26; 269.

142. Naorungroj T, Yanase F, Eastwood GM, Baldwin I, Bellomo R (2021): Extracorporeal Ammonia Clearance for Hyperammonemia in Critically Ill Patients: A Scoping Review. Blood Purif 50; 453-461.

143. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Longmuir H, Dodds B, Prasad R, Batt TJ, Jose MD, Strippoli GF (2024): Anticoagulation for people receiving long-term haemodialysis. Cochrane Database Syst Rev 1; CD011858.

144. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R (1995): Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents

Chemother 39; 650-655.

145. Nurmohamed SA, Jallah BP, Vervloet MG, Beishuizen A, Groeneveld AB (2011): Predilution versus postdilution continuous venovenous hemofiltration: no effect on filter life and azotemic control in critically ill patients on heparin. Asaio j 57; 48-52.

146. Nydahl P, Dubb R, Filipovic S, Hermes C, Juttner F, Kaltwasser A, Klarmann S, Mende H, Nessizius S, Rottensteiner C (2017): [Algorithms for early mobilization in intensive care units]. Med Klin Intensivmed Notfmed 112; 156-162.

147. Okada K, Abe M, Takashima H, Baba S, Taniguchi M, Suzuki H, Yoshida Y, Oikawa O, Maruyama N, Soma M (2013): Randomized trial of frequent low-efficiency and short hemodialysis/hemofiltration in hemodialysis patients with acute brain injury. Int J Artif Organs 36; 793-802.

148. Onichimowski D, Nosek K, Ziolkowski H, Jaroszewski J, Pawlos A, Czuczwar M (2021): Adsorption of vancomycin, gentamycin, ciprofloxacin and tygecycline on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: in full blood in vitro study. J Artif Organs 24; 65-73.

149. Ott M, Stegmayr B, Salander Renberg E, Werneke U (2016): Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function - a population-based retrospective cohort study. J Psychopharmacol 30; 1008-1019.

150. Oudemans-Van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, Van Der Voort PH, Wester JP, Van Der Spoel JI, Dijksman LM, Zandstra DF (2009): Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med 37; 545-552.

151. Pai Mangalore R, Ashok A, Lee SJ, Romero L, Peel TN, Udy AA, Peleg AY (2022): Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis 75; 1848-1860.

152. Palevsky PM, Zhang JH, O'connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RMH et al. (2008): Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. New England Journal of Medicine 359; 7-20.

153. Pan HC, Chen YY, Tsai IJ, Shiao CC, Huang TM, Chan CK, Liao HW, Lai TS, Chueh Y, Wu VC et al. (2021): Accelerated versus standard initiation of renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of RCT studies. 25; 5.

154. Park JT, Lee H, Kee YK, Park S, Oh HJ, Han SH, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kang SW et al. (2016): High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis 68; 599-608.

155. Parsons AD, Sanscrainte C, Leone A, Griepp DW, Rahme R (2022): Dialysis Disequilibrium Syndrome and Intracranial Pressure Fluctuations in Neurosurgical Patients Undergoing Renal Replacement Therapy: Systematic Review and Pooled Analysis. World Neurosurg 170; 2-6.

156. Peltonen S, Ahlstrom A, Kylavainio V, Honkanen E, Pettila V (2007): The effect of combining intermittent hemodiafiltration with forced alkaline diuresis on plasma myoglobin in rhabdomyolysis. Acta Anaesthesiol Scand 51; 553-558.

157. Peng B, Lu J, Guo H, Liu J, Li A (2023): Regional citrate anticoagulation for replacement therapy in patients with liver failure: A systematic review and meta-analysis. Front Nutr 10; 1031796.

158. Peng Z, Singbartl K, Simon P, Rimmele T, Bishop J, Clermont G, Kellum JA (2010): Blood purification in sepsis: a new paradigm. Contrib Nephrol 165; 322-328.

159. Perme C, Nalty T, Winkelman C, Kenji Nawa R, Masud F (2013): Safety and Efficacy of Mobility Interventions in Patients with Femoral Catheters in the ICU: A Prospective Observational Study. Cardiopulm Phys Ther J 24; 12-17.

160. Philpott CD, Droege CA, Droege ME, Healy DP, Courter JD, Ernst NE, Harger NJ, Foertsch MJ, Winter JB, Carter KE et al. (2019): Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended-Infusion Cefepime in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Prospective, Open-Label Study. Pharmacotherapy 39; 1066-1076.

161. Pschowski R, Briegel S, Von Haehling S, Doehner W, Bender TO, Pape UF, Hasper D, Jörress A, Schefold JC (2015): Effects of dialysis modality on blood loss, bleeding complications and transfusion requirements in critically ill patients with dialysis-dependent acute renal failure. Anaesthesia and intensive care 43; 764-770.

162. Qi W, Liu J, Li A (2023): Regional Citrate Anticoagulation or Heparin Anticoagulation for Renal Replacement Therapy in Patients With Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Appl Thromb Hemost 29; 10760296231174001.

163. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N (2007): Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. Cochrane Database Syst Rev; CD003773.

164. Ragland C, Ochoa L, Hartjes T (2019): Early mobilisation in intensive care during renal replacement therapy: A quality improvement project. Intensive Crit Care Nurs 52; 22-27.

165. Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, Alffenaar JW, Marriott DJE, Neely M, Committee IaS (2020): Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Ther Drug Monit 42; 83-92.

166. Ratanarat R, Permpikul C, Ronco C (2007): Renal replacement therapy in acute renal failure: which index is best for dialysis dose quantification? Int J Artif Organs 30; 235-243.

167. Raurich JM, Llompart-Pou JA, Novo MA, Talavera C, Ferreruela M, Ayestaran I (2018): Successful weaning from continuous renal replacement therapy. Associated risk factors. J Crit Care 45; 144-148.

168. Reddy BV, Grossman EJ, Trevino SA, Hursting MJ, Murray PT (2005): Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy. Ann Pharmacother 39; 1601-1605.

169. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'brien JL, Santamaria JD (1999): A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. Critical care medicine 27; 2224-2228.

170. Ricci Z, Salvatori G, Bonello M, Pisitkun T, Bolgan I, D'amico G, Dan M, Piccinni P, Ronco C (2005): In vivo validation of the adequacy calculator for continuous renal replacement therapies. Crit Care 9; R266-273.

171. Richter DC, Frey O, Röhr A, Roberts JA, Köberer A, Fuchs T, Papadimas N, Heinzel-Gutenbrunner M, Brenner T, Lichtenstern C et al. (2019): Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. Infection 47; 1001-1011.

172. Roberts DM, Liu X, Roberts JA, Nair P, Cole L, Roberts MS, Lipman J, Bellomo R, Investigators RRTS (2015): A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. Crit Care 19; 84.

173. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J (2016): Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. Am J Respir Crit Care Med 194; 681-691.

174. Roberts JA, Joynt GM, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, Mudaliar MY, Peake SL, Stephens D, Taccone FS et al. (2021): The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data from the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study. Clinical Infectious Diseases 72; 1369-1378.

175. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P et al. (2014): DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? Clin Infect Dis 58; 1072-1083.

176. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, Cardona X, Inguaggiato P, Pilotto L, D'intini V et al. (2003): Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. Artif Organs 27; 792-801.

177. Russo DS, Eugenio CS, Balestrin IG, Rodrigues CG, Rosa RG, Teixeira C, Kelly YP, Vieira SRR (2022): Comparison of hemodynamic instability among continuous, intermittent and hybrid renal replacement therapy in acute kidney injury: A systematic review of randomized clinical trials. Journal of Critical Care

69; 153998.

178. Sands JJ, Kotanko P, Segal JH, Ho CH, Usvat L, Young A, Carter M, Sergeyeva O, Korth L, Maunsell E et al. (2012): Effects of citrate acid concentrate (citrasate(R)) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. Blood Purif 33; 199-204.

179. Sanz-Codina M, Bozkir HO, Jorda A, Zeitlinger M (2023): Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Microbiol Infect 29; 845-857.

180. Schiffl H, Lang SM, Fischer R (2002): Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 346; 305-310.

181. Schmidt JJ, Lorenzen J, Chatzikyrkou C, Lichtinghagen R, Kielstein JT (2014): Total collected dialysate lithium concentration after successful dialysis treatment in case of intoxication. BMC Pharmacol Toxicol 15; 49.

182. Schmitz M, Heering PJ, Hutagalung R, Schindler R, Quintel MI, Brunkhorst FM, John S, Jorres A (2015): [Treatment of acute renal failure in Germany: Analysis of current practice]. Med Klin Intensivmed Notfmed 110; 256-263.

183. Schmitz M, Loke O, Fach B, Kalb K, Heering PJ, Meinke D, Rawer P, Galle J, Kozik-Jaromin J (2016): Effects of citrate dialysate in chronic dialysis: a multicentre randomized crossover study. Nephrol Dial Transplant 31; 1327-1334.

184. Schoenfelder T, Chen X, Bless HH (2017): Effects of continuous and intermittent renal replacement therapies among adult patients with acute kidney injury. GMS Health Technol Assess 13; Doc01.

185. Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, Haller B, Einwächter H, Schmid RM, Huber W (2012): Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. Critical Care 16; R162.

186. Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O, Dikow R, Kihm LP, Seckinger J, Miftari N, Schaier M, Hofer S, Haar C et al. (2012): 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. Critical care (London, England) 16; R140.

187. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F (2011): Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. Crit Care 15; R137.

188. Shawwa K, Kompotiatis P, Sakhuja A, Mccarthy P, Kashani KB (2022): Prolonged exposure to continuous renal replacement therapy in patients with acute kidney injury. J Nephrol 35; 585-595.

189. Shi M, Chen, H, Liu H, Qiu C, Jia R, Ding G (2008): Anticoagulant elect of argatroban in ESRD patients during induction period of hemodialysis with central venous catheter access. Journal of the American Society of Nephrology 19;

190. Slessarev M, Salerno F, Ball IM, Mcintyre CW (2019): Continuous renal replacement therapy is associated with acute cardiac stunning in critically ill patients. Hemodial Int 23; 325-332.

191. Snow TaC, Littlewood S, Corredor C, Singer M, Arulkumaran N (2021): Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. Blood Purification 50; 462-472.

192. Srisawat N, Laoveeravat P, Limphunudom P, Lumlertgul N, Peerapornratana S, Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Praditpornsilpa K, Tungsanga K, Eiam-Ong S (2018): The effect of early renal replacement therapy guided by plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin on outcome of acute kidney injury: A feasibility study. J Crit Care 43; 36-41.

193. Stads S, Kant KM, De Jong MFC, De Ruijter W, Cobbaert CM, Betjes MGH, Gommers D, Oudemans-Van Straaten HM (2019): Predictors of short-term successful discontinuation of continuous renal replacement therapy: results from a prospective multicentre study. BMC Nephrol 20; 129.

194. Stads S, Kant KM, De Jong MFC, De Ruijter W, Cobbaert CM, Betjes MGH, Gommers D, Oudemans-Van Straaten HM (2019a): Predictors of 90-Day Restart of Renal Replacement Therapy after

Discontinuation of Continuous Renal Replacement Therapy, a Prospective Multicenter Study. Blood Purif 48; 243-252.

195. Stegmayr BG, Jonsson P, Mahmood D (2013): A significant proportion of patients treated with citrate containing dialysate need additional anticoagulation. Int J Artif Organs 36; 1-6.

196. Sun X, Chen Y, Xiao Q, Wang Y, Zhou J, Ma Z, Xiang J, Chen X (2011): Effects of argatroban as an anticoagulant for intermittent veno-venous hemofiltration (IVVH) in patients at high risk of bleeding. Nephrology, dialysis, transplantation 26; 2954-2959.

197. Tan JN, Haroon SWP, Mukhopadhyay A, Lau T, Murali TM, Phua J, Tan ZY, Lee N, Chua HR (2019): Hyperlactatemia Predicts Citrate Intolerance With Regional Citrate Anticoagulation During Continuous Renal Replacement Therapy. J Intensive Care Med 34; 418-425.

198. Thomsen J, Sprogøe U, Toft P (2020): Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urine output as predictors of the successful discontinuation of continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. BMC Nephrol 21; 375.

199. Toonstra AL, Zanni JM, Sperati CJ, Nelliot A, Mantheiy E, Skinner EH, Needham DM (2016): Feasibility and Safety of Physical Therapy during Continuous Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. Ann Am Thorac Soc 13; 699-704.

200. Truche AS, Darmon M, Bailly S, Clec'h C, Dupuis C, Misset B, Azoulay E, Schwebel C, Bouadma L, Kallel H et al. (2016): Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. Intensive Care Med 42; 1408-1417.

201. Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, Fujii T, Takahashi S, Akazawa M, Kataoka Y (2020): Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. Cochrane Database Syst Rev 12; Cd012467.

202. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A et al. (2009): Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. Crit Care Med 37; 2576-2582.

203. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R (2003): Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. Nephron Clin Pract 94; c94-98.

204. Vaara ST, Serpa Neto A, Bellomo R, Adhikari NKJ, Dreyfuss D, Gallagher M, Gaudry S, Hoste E, Joannidis M, Pettila V et al. (2024): Regional Practice Variation and Outcomes in the Standard Versus Accelerated Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (STARRT-AKI) Trial: A Post Hoc Secondary Analysis. Crit Care Explor 6; e1053.

205. Van Der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, De Ruiter J, Gerritsen RT, Egbers PH, Kingma WP, Kuiper MA (2009): Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. Critical care medicine 37; 533-538.

206. Van Der Voort PH, Boerma EC, Pickkers P (2014): The furosemide stress test to predict renal function after continuous renal replacement therapy. Crit Care 18; 429.

207. Van Wert R, Friedrich JO, Scales DC, Wald R, Adhikari NKJ (2010): High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. Critical Care Medicine 38; 1360-1369.

208. Viallet N, Brunot V, Kuster N, Daubin D, Besnard N, Platon L, Buzançais A, Larcher R, Jonquet O, Klouche K (2016): Daily urinary creatinine predicts the weaning of renal replacement therapy in ICU acute kidney injury patients. Annals of Intensive Care 6; 71.

209. Vijayan A, Abdel-Rahman EM, Liu KD, Goldstein SL, Agarwal A, Okusa MD, Cerda J, Committee ANS (2021): Recovery after Critical Illness and Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 16; 1601-1609.

210. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa De Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P et al. (2006): Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. Lancet 368; 379-385.

211. Volbeda M, Oord M, Koeze J, Keus E, Van Der Horst ICC, Franssen CFM (2022): Criteria for Continuous Kidney Replacement Therapy Cessation in ICU Patients. Blood Purif; 1-9.

212. Wald R, Adhikari NK, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, Thorpe K, Mcintyre L, Lamontagne F, Soth M et al. (2015): Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. Kidney Int 88; 897-904.

213. Wald R, Gaudry S, Da Costa BR, Adhikari NKJ, Bellomo R, Du B, Gallagher MP, Hoste EA, Lamontagne F, Joannidis M et al. (2023): Initiation of continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in critically ill patients with severe acute kidney injury: a secondary analysis of STARRT-AKI trial. Intensive care medicine; 1305-1316.

214. Wang L, Li J, Sun S, Du H, Chen P, Xu Y, Shen Y, Xin S, Dan Y, Li H et al. (2021): Predictors of successful discontinuation from renal replacement therapy during AKI: A meta-analysis. Semin Dialysis 34; 137-146.

215. Wang Y, Gallagher M, Li Q, Lo S, Cass A, Finfer S, Myburgh J, Bouman C, Faulhaber-Walter R, Kellum JA et al. (2018): Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 33; 1017-1024.

216. Weidhase L, De Fallois J, Haußig E, Kaiser T, Mende M, Petros S (2020): Myoglobin clearance with continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff dialyzer versus continuous veno-venous hemodiafiltration using high-flux dialyzer: a prospective randomized controlled trial. Crit Care 24; 644.

217. Willam C, Meersch M, Herbst L, Heering P, Schmitz M, Oppert M, John S, Jörres A, Zarbock A, Janssens U et al. (2022): Present practise patterns of renal replacement therapy in German intensive care medicine. Med Klin Intensivmed Notfmed 117; 367-373.

218. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, Arnold DM, Lauzier F, Zarychanski R, Crowther M, Warkentin TE, Dodek P, Cade J et al. (2013): Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. Chest 144; 1207-1215.

219. Wu VC, Huang TM, Shiao CC, Lai CF, Tsai PR, Wang WJ, Huang HY, Wang KC, Ko WJ, Wu KD et al. (2013): The hemodynamic effects during sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for uremic patients with brain hemorrhage: a crossover study Clinical article. J Neurosurg 119; 1288-1295.

220. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YW, Lin YF, Shiao CC, Chen YM, Chen YS, Tsai PR, Hu FC et al. (2008): Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. Intensive Care Med 34; 101-108.

221. Xiao L, Jia L, Li R, Zhang Y, Ji H, Faramand A (2019): Early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. 14;

222. Xu Q, Jiang B, Li J, Lu W, Li J (2022): Comparison of filter life span and solute removal during continuous renal replacement therapy: convection versus diffusion - A randomized controlled trial. Ther Apher Dial 26; 1030-1039.

223. Yang T, Sun S, Zhao Y, Liu Q, Han M, Lin L, Su B, Huang S, Yang L (2018): Biomarkers upon discontinuation of renal replacement therapy predict 60-day survival and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury. Hemodialysis International 22; 56-65.

224. Yang XM, Tu GW, Zheng JL, Shen B, Ma GG, Hao GW, Gao J, Luo Z (2017): A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Nephrology 18; 264.

225. Yasuda H, Uchino S, Uji M, Ohnuma T, Namba Y, Katayama S, Kawarazaki H, Toki N, Takeda K, Izawa J et al. (2014): The lower limit of intensity to control uremia during continuous renal replacement therapy. Crit Care 18; 539.

226. Ye Z, Wang Y, Ge L, Guyatt GH, Collister D, Alhazzani W, Bagshaw SM, Belley-Cote EP, Fang F, Hou L et al. (2021): Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Crit Care Explor 3; e0399.

227. Yin F, Zhang F, Liu S, Ning B (2020): The therapeutic effect of high-volume hemofiltration on sepsis: a

systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med 8; 488.

228. Yoshida T, Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshimoto K, Hamasaki Y, Noiri E, Morimura N, Nangaku M, Doi K (2019): Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy discontinuation. Nephrology (Carlton) 24; 287-293.

229. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, Boanta A, Gerss J, Meersch M (2016): Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the elain randomized clinical trial. JAMA - journal of the american medical association 315; 2190-2199.

230. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gerss J, Brandenburger T, Dimski T, Tyczynski B, Jahn M, Mülling N et al. (2020): Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: a Randomized Clinical Trial. JAMA 324; 1629-1639.

231. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P (2014): Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 6; Art CD008566.

232. Zha J, Li C, Cheng G, Huang L, Bai Z, Fang C (2019): The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: A PRISMA-compliant network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 98; e15257.

233. Zhang L, Chen D, Tang X, Li P, Zhang Y, Tao Y (2020): Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Ren Fail 42; 77-88.

234. Zhang L, Yang J, Eastwood GM, Zhu G, Tanaka A, Bellomo R (2015): Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. Am J Kidney Dis 66; 322-330.

235. Zhang W, Bai M, Yu Y, Li L, Zhao L, Sun S, Chen X (2019): Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 23; 22.

236. Zhang Z, Xu X, Ni H, Jin N (2012): Serum cystatin C is associated with renal function recovery in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. Nephron Clin Pract 122; 86-92.

237. Zhou X, Dong P, Pan J, Wang H, Xu Z, Chen B (2021): Renal replacement therapy modality in critically ill patients with acute kidney injury - A network meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care 64; 82-90.

238. Zhou Z, Liu C, Yang Y, Wang F, Zhang L, Fu P (2023): Anticoagulation options for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 27; 222.

Versionsnummer:	1.00
Erstveröffentlichung:	2025/03/01
Nächste Überprüfung geplant:	2030/03/01

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online