

Grundlagen der Nierenersatztherapie in der perioperativen Intensivmedizin

Renal replacement therapies in perioperative intensive care units

A.-K. Schubert · K. M. Meggiolaro · C. Feldmann · C. Arndt · H. Wulf · T. Wiesmann

Zusammenfassung

Hintergrund: Die akute Nierenschädigung (AKI, Acute Kidney Injury) ist als postoperative Komplikation ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Der präoperativen Identifizierung von Risikopatienten sowie Maßnahmen der Nephroprotektion kommt deswegen eine besondere Bedeutung zu. Die Therapie der AKI bei kritisch kranken Patienten auf operativen Intensivstationen bei Vorliegen eines Organversagens mit schwerer Dysfunktion bzw. Funktionsausfall mit Überwässerung, Urämie, Elektrolytungleichung oder Azidose besteht im Wesentlichen in der Anwendung von extrakorporalen Nierenersatzverfahren (RRT). Im interdisziplinären Spektrum der operativen Intensivmedizin sehen sich auch nicht-nephrologische Ärztinnen und Ärzte routinemäßig mit der Anwendung extrakorporaler Nierenersatzverfahren konfrontiert. Der folgende Artikel gibt eine Übersicht über die Grundlagen extrakorporaler Nierenersatzverfahren auf nicht-nephrologischen Intensivstationen bei zuvor nierengesunden erwachsenen Patienten. Zusätzlich wird auf unterschiedliche Dialysemodi sowie die physikalischen Grundlagen des Stoff- und Flüssigkeitstransportes eingegangen.

Methoden: Diese Übersichtsarbeit basiert auf einer Literaturrecherche in PubMed. In die Analyse wurden aktuelle internationale Klassifikationskriterien sowie die derzeit gültige KDIGO-Leitlinie von 2012 einbezogen.

Ergebnisse: Die perioperative AKI ist multifaktoriell bedingt und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die präoperative Identifizierung von Risikopatienten, Präventionsmaßnahmen und eine frühzeitige Diagnose sind essentiell für die interdisziplinäre Therapie der AKI. Die Wahl des jeweiligen extrakorporalen Nierenersatzverfahrens sollte in Abhängigkeit der Verfügbarkeit, der klinischen Expertise des jeweiligen Zentrums, der hämodynamischen Stabilität des Patienten sowie der individuellen Komorbiditäten getroffen werden. Aufgrund der aktuellen Datenlage besteht kein einheitlicher Konsens bezüglich des optimalen Zeitpunkts des Beginns eines Nierenersatzverfahrens bei kritisch kranken Patienten. Die Indikation zum Beginn eines Nierenersatzverfahrens sollte unter Evaluation des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen klinischen Kontexts und der Schwere der Begleiterkrankungen des Patienten gestellt werden.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Arbeit stellt eine Einführung in die extrakorporalen Nierenersatzverfahren dar. Neben den physikalischen Grundlagen der Dialysemodi wird auf typische klinische Besonderheiten in der Anwendung eingegangen.

Summary

Background: Perioperative acute kidney injury (AKI) is a major complication following surgery and associated with a considerably increased rate of morbidity

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Marburg, Deutschland (Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf)

Danksagung

Wir danken Herrn David Stay (Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Philipps-Universität Marburg) für die konstruktive Überarbeitung der englischen Zusammenfassung.

Schlüsselwörter

Akutes Nierenversagen – Kontinuierliche Nierenersatzverfahren – Hämofiltration – Hämodialyse – CVVH – CVVHD – CVVHDF

Keywords

Acute Kidney Injury – Continuous Renal Replacement Therapy – Haemofiltration – Haemodialysis – CVVH – CVVHD – CVVHDF

and mortality. Therefore, it is essential to identify patients who are at risk before surgery. Besides general nephroprotective measures, the therapy of AKI with organ failure, ranging from severe functional impairment to loss of function with excess fluids, uraemia, electrolyte imbalance or metabolic acidosis frequently requires a renal replacement therapy (RRT) during ICU treatment. The management of patients with perioperative AKI requires a multidisciplinary approach. In perioperative intensive care units intensivists are routinely involved in the prescription and delivery of extracorporeal RRT in patients with AKI. This review article describes the basic principles underlying extracorporeal renal replacement therapies frequently used in the treatment of AKI in adults on non-nephrologist intensive care units. Furthermore, this article provides a description of the RRT treatment modalities and the physical principles of fluid and solvent transport.

Methods: This review article is based on a literature search in PubMed for pertinent publications on AKI. Special attention is drawn to updated classification criteria and the current international KDIGO guidelines.

Results: Perioperative AKI is associated with considerable mortality and morbidity. Perioperative identification of patients at high risk, prevention and early diagnosis are essential for an interdisciplinary therapy approach. The choice of RRT modality should be influenced by haemodynamic stability and patients' comorbidities as well as by the clinical expertise of the physicians and logistics. Current evidence concerning timing of renal replacement therapy in critical ill patients is insufficient. The indication to start renal replacement therapy should be influenced by individual benefit-risk-profiles and the severity of comorbidities.

Conclusion: This review article provides the principles of extracorporeal renal replacement therapy. Special attention is drawn to modalities of dialysis and typical clinical aspects.

Definition und Klassifizierung des akuten Nierenversagens

Der Begriff Akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKI) beschreibt sowohl eine Schädigung der Niere ohne Funktionsverlust als auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne einer verminderten glomerulären Filtrationsrate bis hin zum vollständigen Funktionsverlust. Die Nierenschädigung mit und ohne Funktionseinschränkung führt bei betroffenen Patienten zu einer signifikant erhöhten Letalität [1]. Sogar ein mildes, reversibles AKI ist klinisch mit einem schlechteren Outcome sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert [2].

Die aktuelle Leitlinie zur Therapie der AKI der Arbeitsgemeinschaft Kidney Disease – Improving Global Outcome (KDIGO) definiert die akute Nierenschädigung basierend auf Veränderungen des Serumkreatininwertes und/oder der Urinausscheidung über einen bestimmten Zeitraum [3] (Abb. 1). Zusätzlich unterteilt die Leitlinie der KDIGO die AKI nach ansteigendem Schweregrad in die KDIGO-Stadien 1–3. Die Kriterien der KDIGO greifen dabei die in großen multizentrischen epidemiologischen Studien etablierten älteren RIFLE-Kriterien von 2004 (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease) sowie die Definition der Arbeitsgruppe AKIN von

2007 (Acute Kidney Injury Network) auf und fassen sie zu einer einheitlichen Definition zusammen [3].

Grundprinzipien der Diagnose der AKI

Die AKI kann ätiologisch als eine prärenale (60%), intrarenale (35%) oder postrenale (5%) Nierenschädigung klassifiziert werden. Zur klinischen Differenzierung und sofortigen Einleitung einer spezifischen Therapie empfiehlt die KDIGO-Leitlinie eine differentialdiagnostische Untersuchung betroffener Patienten. Eine Konsultation eines Nephrologen ist hilfreich zur Prognoseerstellung und Erkennung klassischer nephrologischer Erkrankungen, die zu einer AKI führen. Die möglichen Ursachen und die daraus resultierende Unterteilung der AKI sollen an dieser Stelle kurz erwähnt, aber nicht dezidiert Gegenstand des vorliegenden Übersichtsartikels sein.

Die frühzeitige Identifikation und Korrektur potenziell reversibler Ursachen der AKI sind essentiell. Zu den häufigsten Ursachen für ein prärenales Nierenversagen zählen Hypotension, Hypovolämie, kardiogener Schock, hepatorenales Syndrom sowie ein abdominelles Kompartmentsyndrom. Zur Detektion und Vermeidung einer verminderten renalen Perfusion sollte bei kritisch kranken Patienten die Etablierung eines hämodynamischen Monitorings erfolgen [3].

Abbildung 1

Stadium	KDIGO-Kriterien	
	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg des Serumkreatinin $\times 1,5$ o. $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb 48 h	Urinausscheidung $< 0,5$ ml/kg/h über 6 h
2	Anstieg des Serumkreatinin $\times 2,0$	Urinausscheidung $< 0,5$ ml/kg/h über 12 h
3	Anstieg des Serumkreatinin $\times 3,0$ o. Serumkreatinin $\geq 4,0$ mg/dl o. akuter Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	Urinausscheidung $< 0,3$ ml/kg/h über 24 h o. Anurie über 12 h

KDIGO-Kriterien zur Diagnose der akuten Nierenschädigung (nach [3]). Eine akute Nierenschädigung liegt vor, wenn mindestens eines der oben genannten Kriterien erfüllt ist.

Dazu zählen Monitoring des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und der Herzfrequenz, Beurteilung des Volumenstatus, Bestimmung des Herzzeitvolumens sowie die Echokardiographie mit Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Funktion. Weiterhin können die Volumenreagibilität (Passive Leg Raising), Schlagvolumenvarianz, Pulsdruckvarianz und der Kollapsindex der V. cava inferior erhoben werden. Eine Flüssigkeits- und Volumentherapie sowie die Gabe von Vasopressoren sollten bei Patienten mit AKI in Abhängigkeit eines funktionellen hämodynamischen Monitorings erfolgen [3]. Ursachen für ein intrarenales Nierenversagen sind vor allem infektiöse oder autoimmune Erkrankungen wie akute Glomerulonephritiden, Vaskulitiden, interstitielle Nephritiden und thrombotische Mikroangiopathien, die mittels Untersuchung des Urinsediments, serologischer und hämatologischer Diagnostik (möglichst vor Beginn der Nierenersatztherapie) differenziert werden sollten. Ein Ausschluss postrenaler Ursachen sollte durch eine Sonografie der ableitenden Harnwege und der Harnblase sowie ggf. durch die Konsultation eines Urologen erfolgen. Patienten mit verminderter renaler Perfusion, Obstruktion der ableitenden Harnwege, akuter Glomerulonephritis, Vaskulitis und thrombotischer Mikroangiopathie bedürfen – zusätzlich zur allgemeinen symptomatischen Therapie des akuten Nierenversagens – einer sofortigen Diagnose und spezifischer Intervention [3].

Prävalenz und Inzidenz des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten

In klinischen Studien wird die Prävalenz der AKI bei intensivpflichtigen Patienten zwischen 20 und 67% angegeben [4,5]. Speziell Patienten nach großen chirurgischen (vor allem kardiochirurgischen) Operationen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer postoperativen AKI. Die Prävalenz einer akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischen Operationen beträgt bis zu 30% [6]. Bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter und bei Vorhan-

densein von Begleiterkrankungen ist die Inzidenz einer postoperativen AKI ebenfalls deutlich erhöht [7].

Die AKI erhöht die perioperative Morbidität und Mortalität und ist Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Mortalität der perioperativen AKI wird in großen klinischen Studien zwischen 26% und bis zu 60% angegeben [4,5]. Dabei ist die AKI nicht nur Zeichen des kritischen Krankheitszustandes, sondern auch eigenständiger Risikofaktor [8].

Risikofaktoren für die Entwicklung einer perioperativen AKI

Das Auftreten einer perioperativen akuten Nierenschädigung unterliegt einer multifaktoriellen Genese. Hauptsächlich betroffen sind kritisch kranke Patienten mit Sepsis sowie Patienten in jedem prolongierten Schockgeschehen und Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen. Zu den patienteneigenen Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI zählen Multiorganversagen, chronische Niereninsuffizienz, fortgeschrittenes Alter, Herzinsuffizienz und Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus.

Zu den intraoperativen Risikofaktoren zählt u.a. die Hypotension. Selbst kurzzeitig erhöht ein MAP von <55–60 mmHg das Risiko einer postoperativen AKI [9]. Zu den intraoperativen Maßnahmen gehören deswegen die Sicherstellung eines adäquaten MAP zur Vermeidung von Gewebhypoperfusion und Organhypoxie, das Monitoring von Herzfrequenzvariabilität und Lactat [9]. Vor allem abdominalchirurgische Eingriffe können über die Entstehung eines intraabdominellen Kompartmentsyndroms zur verminderten renalen Perfusion durch mechanische Kompression der Nierenvenen sowie zu Konstriktion der Nierenarterien durch Sympathikusaktivierung führen [10]. Ebenso erhöhen laparoskopische Eingriffe durch Anlage des Kapnoeritoneum kurzfristig den intraabdominalen Druck, weswegen bei kritisch kranken Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz Dauer und Höhe des Kapnoeritoneums minimiert werden sollten [11].

Zu den weiteren Risikofaktoren zählt die Applikation nephrotoxischer Medikamente wie ACE-Hemmer, Aminoglykoside und nicht-steroidale Antiphlogistika. Jodhaltige Röntgen-Kontrastmittel erhöhen durch Vasokonstriktion und Abnahme der Nierenperfusion sowie durch toxische Effekte auf die Tubuluszellen das Risiko für die Entwicklung einer AKI.

Bedeutung renaler Biomarker

Die Definition des AKI gemäß KDIGO nach Serumkreatininkonzentration und Urinfluss lässt eine frühzeitige Schädigung der Niere ohne Funktionsverlust nur schlecht erkennen. Aktuelle Studien beschäftigen sich deswegen mit der klinischen Etablierung renaler Biomarker zur frühzeitigen Detektion einer akuten Nierenschädigung. Dazu zählen z.B. Filtrationsmarker wie Serumcystatin C [12], Marker des Tubulusschadens wie NGAL (**neutrophile Gelatinase-associated Lipocalin**) [13] oder Marker des Zellzyklusarrests wie TIMP-2 (**tissue inhibitor of metalloproteinases 2**) und IGFBP7 (**insulin-like growth factor-binding protein7**) [14,15]. Diese müssen jedoch ihren Wert in der Praxis zur frühen Detektion eines Nierenversagens, zur Indikationsstellung des Beginns oder Endes einer Nierenersatztherapie oder als Bestandteil von Definitionen des Nierenversagens noch beweisen. In der aktuellen randomisierten klinischen Studie von Meersch et al. wurde der Einfluss der in der KDIGO-Leitlinie vorgeschlagenen Präventionsmaßnahmen (Tab. 1) bei Hochrisikopatienten nach kardiochirurgischen Operationen für die Entwicklung einer perioperativen AKI untersucht. Die Optimierung von Volumenstatus und Hämodynamik, Vermeidung nephrotoxischer Medikamente sowie von Hyperglykämien nach kardiochirurgischen Operationen führte in dieser Studie zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens von moderater und schwerer AKI. Die Identifikation der Hochrisikopatienten erfolgte über die Messung renaler Biomarker im Urin. In dieser Studie konnte jedoch keine Reduktion der Anwendung von Nierenersatzverfahren beobachtet werden. Die Messung renaler Biomarker kann

Tabelle 1

Empfehlungen der KDIGO zur perioperativen Prävention der AKI (nach [3]).

Optimierung hämodynamischer Parameter	Besonderheiten der Ernährung und Kalorienzufuhr	Medikamentöse Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • MAP > 65 mmHg • ScvO₂ > 70% • Urinausscheidung > 0,5 ml/kg/h • Optimierung des Lactat-spiegels • Euvolämie durch kristalloide Infusionslösungen anstreben, Vermeidung von Flüssigkeitsüberladung und venöser Stauung • ggf. erweitertes hämodynamisches Monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> • Kalorienzufuhr von 20–30 kcal/kg/d • Proteinzufuhr von 0,8–1,0 g/kg/d ohne RRT bzw. 1,0–1,5 g/kg/d mit RRT • Normoglykämie (Blutglucosespiegel 110–149 mg/dl) anstreben, Hyperglykämien vermeiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Medikamentendosierung an Nierenfunktion • Vermeidung (potenziell) nephrotoxischer Medikamente und Kontrastmittel • Messung von Medikamentenspiegeln • diuretische Therapie nur bei Flüssigkeitsüberladung • derzeit keine Evidenz für medikamentöse Therapie

möglicherweise zur Indikationsstellung für die Anwendung von supportiven und präventiven Maßnahmen vor der klinischen Manifestation einer AKI beitragen [16].

Prävention und Grundlagen konservativer Therapiestrategien

Die Identifizierung von Risikopatienten sowie eine frühzeitige Erkennung und Diagnosestellung der AKI als perioperative Komplikation sind essentiell, da derzeit keine spezifischen pharmakologischen Therapiemaßnahmen der AKI bestehen.

Bei Hochrisikopatienten können präventive Maßnahmen wie die Optimierung der Hämodynamik und der Gewebepfusion durch Goal-directed therapy das Auftreten einer AKI und deren perioperativen Morbidität signifikant reduzieren [16,17]. Perioperativ empfiehlt sich ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit Sicherstellung eines MAP > 65 mmHg. Zusätzlich sollten eine zentralvenöse Sättigung von > 70% sowie eine Optimierung des Lactatspiegels angestrebt werden. Die Urinausscheidung sollte > 0,5 ml/kg/h betragen.

Zu den weiteren präventiven Maßnahmen zählen die präoperative Korrektur bestehender Anämien bei elektiver Chirurgie [18,19] sowie das Vermeiden potenziell nephrotoxischer Medikamente

und Kontrastmittel [16]. Weiterhin muss eine Anpassung von Medikamentendosierungen gemäß der Niereninsuffizienz vorgenommen werden. Bei Medikamenten mit geringer Proteinbindung sollte die Elimination über den Hämofilter berücksichtigt werden. Sofern möglich, sollte eine Messung von Blutspiegeln toxischer Medikamente erfolgen. Zusätzlich sollten zur Prävention von Komplikationen engmaschige Blutzuckerkontrollen zur Erhaltung einer Normoglykämie [20] sowie die tägliche Kalorienzufuhr von 20–30 kcal/kg bei Patienten mit AKI unabhängig des Stadiums erfolgen [3]. Insbesondere ist auf eine ausreichende Proteinzufuhr zu achten, da zusätzlich zu einem Proteinhyperkatabolismus bei kritisch kranken Patienten ein Verlust von Proteinen über den Hämofilter besteht. Hierfür empfehlen die aktuellen KDIGO-Leitlinien eine Proteinzufuhr von 0,8–1,0 g/kg/d bei Patienten ohne RRT bzw. 1,0–1,5 g/kg/d bei Patienten mit RRT. Zusätzlich sollte bei Patienten mit RRT die Substitution von Vitaminen und Spurenelementen erfolgen. Eine konservative Therapie der AKI mit Diuretika ist nur bei begleitender Hypervolämie empfohlen. Gemäß aktuellen Studien gibt es derzeit keine Evidenz für eine medikamentöse Therapie zur Prävention der perioperativen AKI [3]. Die Umsetzung der oben genannten Empfehlungen der KDIGO (Tab. 1) konnte das Auftreten einer peri-

operativen AKI bei Hochrisikopatienten in einer aktuellen klinischen Studie signifikant reduzieren [16], weswegen der Prävention im klinischen Alltag eine besondere Bedeutung zukommt.

Grundlagen der extrakorporalen Nierenersatztherapie

Prinzipieller Aufbau moderner Dialysegeräte

Die erste Form der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wurde 1977 als kontinuierliche arterio-venöse Hämo-filtration etabliert (sog. „Kramer-Filter“) [21]. Heute werden kontinuierliche Nierenersatzverfahren üblicherweise venovenös durchgeführt, wobei das Blut durch eine Vene dem Patienten entzogen und nach der extrakorporalen Aufbereitung im Dialysegerät in die gleiche Vene zurückgeführt wird.

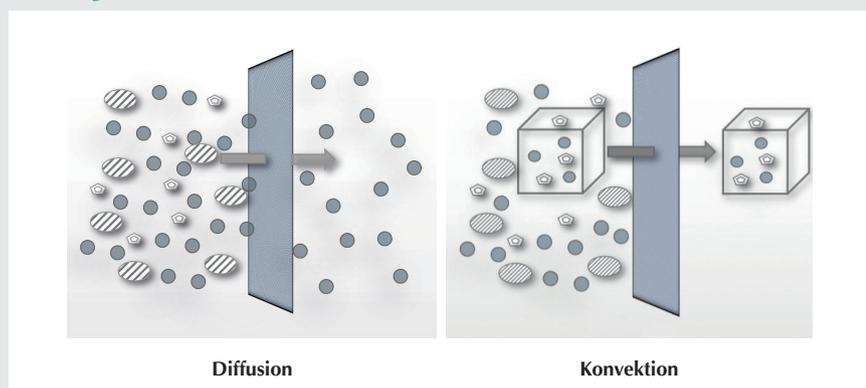
Prinzipien der Blutreinigungsverfahren

Der Stofftransport über eine semipermeable Membran basiert auf den physikalischen Prinzipien der Diffusion (gelöste Substanzen) und der Konvektion (Wasser und gelöste Substanzen; Abb. 2). Bei der Diffusion ist die treibende Kraft der Konzentrationsunterschied gelöster Moleküle über einer semipermeablen Membran. Das Dialysat fließt entgegengesetzt zum Blutfluss, um einen maximalen Konzentrationsgradienten zu erzielen. Die Elimination kleinmolekularer Substanzen ist bei der Hämodialyse effektiver als bei der Hämo-filtration. Die Hämo-filtration basiert auf dem Prinzip der Konvektion. Bei der Konvektion beruht der Stofftransport auf der hydrostatischen Druckdifferenz (Transmembrandruck, TMP). Das Molekulargewicht, ab dem ein Transport über die Filtrationsmembran nicht mehr stattfinden kann, wird als Cut-off-Wert bezeichnet und beträgt für die meisten verwendeten Membranen 30 kDa [22].

Aufbau und Funktion eines Hämofilters

In modernen Dialysegeräten wird der erforderliche Blutfluss meist durch eine oder mehrere peristaltische Rollenpumpen aufrechterhalten. Die zum Filter hin-

Abbildung 2



Schematische Darstellung von Diffusion und Konvektion (modifiziert nach [22]). Bei der extrakorporalen Nierenersatztherapie findet der Stofftransport über eine semipermeable Membran statt. Bei der Diffusion ist der Stofftransport abhängig vom Konzentrationsgradienten und vom Molekulargewicht. Durch passive Diffusion wandern kleinmolekulare Substanzen, wie Harnstoff und Kreatinin, unidirektional von der Blutseite über die Filtermembran ins Dialysat. Auch Moleküle größer 1000 Da (wie z.B. Vancomycin und Daptomycin) können diffundieren und werden aus dem Blut eliminiert. Bei der Konvektion findet der Transport anhand des Druckgradienten (Transmembrandruck) statt, wobei gelöste Substanzen über die Membran abgepresst werden und ein sogenanntes Ultrafiltrat entsteht. Der Wasserstrom durch die hydrostatische Druckdifferenz reißt gelöste Moleküle aus dem Patientenblut mit in das Ultrafiltrat (sogenannt „solvent drag“). Der Stofftransport und damit die Ausscheidung gelöster Moleküle werden hierbei durch die Porengröße der Membran limitiert. Bei beiden Verfahren werden große Teilchen und korpuskuläre Blutbestandteile in Abhängigkeit von der Porengröße der Membran im Blut des Patienten zurückgehalten.

führende Leitung wird traditionell noch als arterieller Schenkel, die abführende Leitung als venöser Schenkel bezeichnet [23]. Das Blut fließt durch eine ca. 30 cm lange Kunststoffröhre mit bis zu 20.000 Hohlfaser-Kapillaren. Über die Poren der semipermeablen Kapillaren findet ein Austausch von Flüssigkeiten und gelösten Substanzen zwischen dem Blut und dem Dialysat statt. Die semipermeablen Membranen sind als Kapillarmembran bzw. Hohlfasermembran oder als Flachmembran verfügbar, wobei hauptsächlich Kapillarmembranen zur Anwendung kommen. Die Filtermembranen weisen ebenso wie die glomeruläre Basalmembran eine negative Ladung der Oberfläche auf. Die Membranen unterscheiden sich sowohl in ihrer Permeabilität als auch in ihrer Porengröße. Dadurch werden korpuskuläre Bestandteile und Plasmaproteine im Blut des Patienten zurückgehalten, während kleine und mittelgroße Moleküle durch die Membran diffundieren. Die Membranen sind für Substanzen bis zu einem molekularen Gewicht von ca. 30.000 Dalton durchlässig [22]. Es

gibt jedoch spezielle High-Cut-off-Filter (z.B. septeXTM-Filter, Firma Gambro, Lund, Schweden) zur Elimination nieder- und mittelmolekularer Substanzen (wie Zytokine, Endotoxine und Myoglobin) mit Grenzwerten von 45 kDa. Die Anwendung erfolgt insbesondere bei Patienten mit Myoglobinämie. Zusätzlich sind spezielle Adsorptionsfilter (z.B. oXirisTM-Filter, Firma Gambro, Lund, Schweden) verfügbar, die durch ihre polykationische Beschichtung irreversibel unspezifisch niedermolekulare Substanzen wie Interleukine und Endotoxine binden und vor allem bei Patienten im septischen Schock zum Einsatz kommen.

Die Materialien, aus denen die Hohlfasern hergestellt sind, beeinflussen Biokompatibilität und Leistungsvermögen der Dialysatormembran. Prinzipiell können Zellulose-basierte Membranen und synthetische Membranen aus Polymeren unterschieden werden. Die in der Vergangenheit am häufigsten verwendete Zellulose-basierte Membran besteht aus Cuprophan. Synthetische Membranen zeichnen sich im Gegensatz zu Zellulose-basierten Membranen durch

eine erhöhte Permeabilität für Wasser aus. Synthetische Membranen bestehen je nach Hersteller meist aus Polysulfon, Polyamid, Polyacrylonitril oder Polymethylmethacrylat [22]. Alle Dialysmembranen induzieren in gewissem Grad die Aktivierung immunologischer Reaktionen, was als Biokompatibilität bezeichnet wird. Vor allem ältere Dialysmembranen aus nicht-modifizierter Zellulose verursachen einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine, oxidativen Stress und führen zu Hypotension, Vasodilatation und Hypoxie [24]. Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt deswegen die Verwendung von biokompatiblen Membranen für IHD und CRRT [3].

Bei derzeit verfügbaren Dialysmembranen kann aufgrund ihrer hydraulischen Wasserdurchlässigkeit zwischen High-Flux- und Low-Flux-Membranen unterschieden werden. Die Wasserdurchlässigkeit in Abhängigkeit vom Molekulargewicht wird durch die Porengröße bestimmt und als sogenannter Cut-off-Wert in Dalton angegeben. Klinisch kommen aktuell üblicherweise nur noch High-Flux-Membranen zur Anwendung. High-Flux-Membranen besitzen größere Poren (Porengröße 3,5–4,0 nm) und weisen dadurch im Gegensatz zu Low-Flux-Membranen (Porengröße 1,5–1,8 nm) eine verbesserte Durchlässigkeit für größere gelöste Substanzen auf. Die Effektivität der Hämofiltration ist neben der hydraulischen Durchlässigkeit auch vom Siebkoeffizienten der verwendeten Membran abhängig. Der Siebkoeffizient beschreibt die Filtrierbarkeit bzw. Durchlässigkeit einer spezifischen Substanz und gibt an, wie viel Prozent dieser Substanz unter standardisierten Bedingungen die Dialysmembran passieren. Dabei ergibt sich für jede einzelne Substanz ein individueller Siebkoeffizient, der als Quotient zwischen der Konzentration einer Substanz im Blutplasma und der Konzentration im Ultrafiltrat berechnet werden kann. Der Siebkoeffizient ist abhängig von der Molekülgröße, der elektrischen Ladung und dem Aggregatzustand des jeweiligen Stoffes.

Verfahren

Zu den aktuell eingesetzten Nierenersatzverfahren bei Patienten mit AKI zählen die intermittierende Hämodialyse (IHD), die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT), sogenannte Hybridverfahren und die Peritonealdialyse. Die Erfahrung mit Peritonealdialyse bei AKI ist in Europa eher gering. Die CRRT wird theoretisch kontinuierlich über 24 Stunden an sieben Tagen der Woche durchgeführt (Blutfluss ca. 80–150 ml/h). Die intermittierende RRT wird – je nach Zentrum und Patientencharakteristika – meistens über 3–6 Stunden dreimal pro Woche durchgeführt (Blutfluss ca. 300 ml/h). Derzeit werden in Deutschland etwa 80% der kritisch kranken Patienten mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren therapiert [22].

Bezüglich des optimalen Dialysemodus bei Patienten mit AKI besteht aktuell kein einheitlicher Konsens, da bisher in randomisierten Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes gezeigt werden konnten, so dass CRRT und IHD für die Therapie des AKI als gleichwertig angesehen werden [25]. Gemäß aktuellen Übersichtsarbeiten werden die intermittierenden und die kontinuierlichen Verfahren als komplementär angesehen, wobei der CRRT bei einer Reihe von Situationen wie hämodynamischer Instabilität, der Notwendigkeit eines forcierten Flüssigkeitsentzuges bei Volumenüberladung, Hirndruck und kombiniertem Leber-/Nierenversagen

Vorzug gegeben wird. Beide Verfahren werden bei kritisch kranken Patienten, wenn von Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt, als gleichwertig bezüglich der Krankenhaussterblichkeit und Dauer des Krankenhausaufenthaltes angesehen [26].

In einer umfangreichen Metaanalyse konnte allerdings gezeigt werden, dass die CRRT mit einer höheren Rate der renalen Regeneration im Vergleich zur IHD assoziiert ist [27]. In der klinischen Praxis hängt die initiale Wahl des Dialyseverfahrens vor allem von der Verfügbarkeit, der Expertise sowie der hämodynamischen Stabilität des Patienten ab, wobei ein Wechsel zwischen den Verfahren möglich ist (Tab. 2). Zu den theoretischen Vorteilen der CRRT zählt der langsamere Flüssigkeitsentzug, wodurch eine höhere hämodynamische Stabilität gewährleistet wird [22]. Die KDIGO empfiehlt deswegen bei hämodynamisch instabilen Patienten die Verwendung kontinuierlicher statt intermittierender Nierenersatzverfahren [3]. Zudem vermindert der langsamere Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich Flüssigkeitsverschiebungen und reduziert das Risiko zerebraler Ödembildung (Dysäquilibrium-Syndrom) [28]. Die CRRT zeichnet sich außerdem durch große Flexibilität und die Möglichkeit der ständigen Anpassung an individuelle Patientengegebenheiten aus.

Vorteile bei der Anwendung von CRRT liegen weiterhin in der vergleichbar

einfachen Anwendung auch durch Nicht-Nephrologen, der besseren hämodynamischen Stabilität und Kontinuität der Therapie.

Nachteile bestehen in höheren Kosten, einer reduzierten Verfügbarkeit und einer schlechteren Mobilisation der Patienten. Während der CRRT unterliegt der Patient der Gefahr der Hypothermie, so dass auf einen ausreichenden Wärmeerhalt bzw. die Wärmung des dem Patienten zurückgeführten Bluts zu achten ist. Zusätzlich ist die Mobilisation des Patienten durch die CRRT erschwert. Die erhöhte Clearance gelöster Substanzen führt zu einem ungewollten Verlust von Aminosäuren, Vitaminen, Antibiotika, Katecholaminen und anderen Medikamenten [29], was unter CRRT berücksichtigt werden muss. Unter CRRT können Hypophosphatämien auftreten, die mit immunologischen, respiratorischen und kardiovaskulären Komplikationen assoziiert sind [30]. Aus diesem Grund wurden zuletzt von der Industrie auch phosphathaltige Dialysat- und Substitutionslösungen angeboten.

Hybridtechniken

Neben den oben beschriebenen kontinuierlichen Nierenersatztherapien und der intermittierenden Hämodialyse werden in einigen Zentren so genannte Hybridtechniken oder prolongierte intermittierende Nierenersatzverfahren eingesetzt. Die Hybridtechniken sind als intermediäre Nierenersatztherapie durch

Tabelle 2

Vergleich von intermittierender Hämodialyse, kontinuierlichen Nierenersatzverfahren und Hybridverfahren.

	Vorteil	Nachteil	Kontraindikationen
Intermittierende Hämodialyse (IHD)	reduziertes Blutungsrisiko schnellere Entgiftung begrenzte Zeit der Immobilisation	Risiko für Hirnödeme (Dysäquilibrium-Syndrom)	Schädel-Hirn-Trauma Hämodynamische Instabilität
Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT)	langsamerer Flüssigkeits- und Elektrolytentzug hämodynamische Stabilität bessere Regeneration der Nierenfunktion höhere Dialysedosis durch kontinuierliche Clearance	geringere Effektivität Antikoagulation (erhöhtes Blutungsrisiko bei Heparinantikoagulation) Kosten Hypothermiegefahr	erforderliche Mobilisation
Hybridverfahren (SLEDD)	Flexibilität Patienten mobilisierbar Hämodynamische Stabilität	geringere Effektivität Hypothermiegefahr Hypophosphatämie	

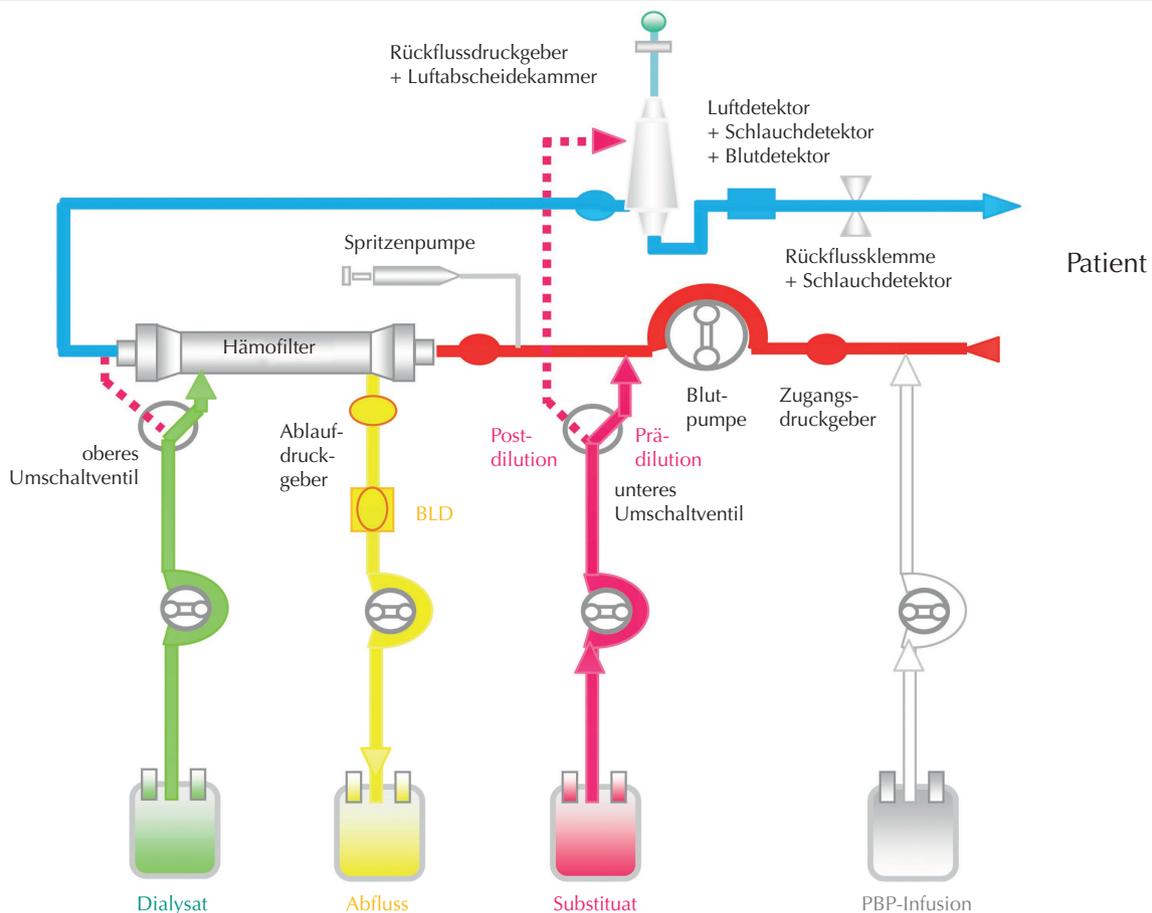
eine tägliche oder beinahe tägliche Anwendung und eine im Gegensatz zur IHD deutlich verlängerte Therapiedauer charakterisiert. Die Slow Extended Daily Dialysis (SLEDD) ist eine täglich angewendete prolongierte Form der intermittierenden Dialysetherapie, die durch eine Reduktion des Blut- und des Dialysatflusses gekennzeichnet ist. Bezüglich Effizienz sind die Hybridverfahren schlechter als die IHD [31]. Die hämodynamische Stabilität zeigte sich in Studien vergleichbar mit der CRRT [32]. Mögliche Vorteile der SLEDD liegen in einer besseren Mobilisation des Patienten, was potenziell mit einem verkürzten Intensivaufenthalt assoziiert ist.

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren

Bei der kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (CVVH oder CVVHF) wird über die semipermeable Membran aus dem Blutplasma ein Ultrafiltrat abfiltriert. Bei diesem Verfahren werden gelöste Substanzen durch Konvektion entfernt. Das Ultrafiltrat wird teilweise oder komplett durch geeignete Substitutlösungen ersetzt. Bei der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse (CVVHD) fließt entgegengesetzt zum Blutfluss das Dialysat durch den Hämodialysefilter. Hierbei findet der Stofftransport durch Diffusion entlang des Konzentrationsgradienten statt.

Die kontinuierlich veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) (Abb. 3) kombiniert Diffusions- und Konvektionsprinzip. Das Blut wird durch das Blutkompartiment des Filters gepumpt, während das Dialysat in entgegengesetzter Richtung fließt. Durch die entgegengesetzte Fließrichtung werden der Diffusionsgradient und damit die diffusive Entfernung gelöster Substanzen optimiert. Simultan wird das Plasma über die semipermeable Membran filtriert, was zur konvektiven Stoffentfernung führt. Der zusätzliche Dialysatfluss erhöht die Clearance für kleinemolekulare Substanzen bei gleichbleibendem Blutfluss.

Abbildung 3



Extrakorporaler Kreislauf bei CVVHDF. Schematische Darstellung eines Flusschemas bei kontinuierlicher veno-venöser Hämodiafiltration. Das Blut wird durch das Blutkompartiment des Filters gepumpt, während das Dialysat in entgegengesetzter Richtung fließt. Durch die entgegengesetzte Fließrichtung werden der Diffusionsgradient und die diffusive Entfernung gelöster Substanzen optimiert. Simultan wird das Plasma über die semipermeable Membran filtriert, was zur konvektiven Stoffentfernung führt. Das ultrafiltrierte Plasma kann durch Reinfusion einer Elektrolytlösung (Substitutlösung) ersetzt werden. Die Reinfusion von Substitutlösung kann als Prä- oder Postdilution erfolgen.

Bei der CVVH und der CVVHDF wird das ultrafiltrierte Plasma durch Reinfusion der Substituatlösung ersetzt, was der Konstanzhaltung des vorherigen Hämatokritwerts dient und eine Hämokonzentration im Patienten vermeidet. Die Reinfusion der Substituatlösung kann vor oder nach dem Hämofilter als sogenannte Prä- oder Postdilution erfolgen. Eine erst nach dem Filter zugeführte Substitutionslösung erhöht die Effektivität des Verfahrens, jedoch auch den Hämatokritwert im Filter und damit das Risiko des Clottings. Die Prädilution besitzt eine geringere Clearance und Effektivität. Die Verringerung der Effektivität durch Prädilution beträgt bei klinisch üblichen Einstellungen etwa 10–15%. Bei der Prädilution wird das Blut bereits vor Eintritt in den Filter verdünnt, wodurch sich die Konzentration gelöster Substanzen reduziert (Verdünnungseffekt). Gleichzeitig verbessert die Prädilution durch die Herabsetzung des Hämatokritwertes die rheologischen Eigenschaften des Blutes, wodurch das Risiko der Thrombosierung des Filters reduziert und konsekutiv die Filterstandzeit verlängert wird [22]. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine klinischen Studien, die die Prä- oder Postdilution unter bestimmten Konstellationen empfehlen. Deswegen sollte die Entscheidung zur Prä- oder Postdilution individuellen Erfahrungswerten und Präferenzen des durchführenden Zentrums unterliegen [33]. Die Volumendifferenz zwischen dem ultrafiltrierten Plasma und der reinfundierten Substituatlösung entspricht dem Patientenentzug (Maschinen-Diurese) und kann dem individuellen Flüssigkeitsbedarfs des Patienten angepasst werden.

Zusammensetzung von Dialysat- und Substituatlösung

Die Standardzusammensetzung von Dialysat und Substituat ist prinzipiell der physiologischen Zusammensetzung des Blutplasmas angepasst (Tab. 3), wobei die Bicarbonatkonzentration der meisten verwendeten Lösungen gegenüber dem Plasmabicarbonat erhöht ist, um die renale Azidose zu puffern. Die Substituatlösung ersetzt das aus dem

Tabelle 3

Zusammensetzung typischer Dialysat- und Substituatlösungen (modifiziert nach [34]).

Verwendung von Lösung 1 als plasmasimultane Lösung, Lösung 2 als kaliumfreie Lösung zur rascheren Kaliumsenkung bei hyperkaliämischen Patienten. Die calciumarme Lösung 3 kann in Verbindung mit regionaler Citratantikoagulation angewendet werden. Schwerwiegende Störungen im Elektrolyt- und/oder Säure-Base-Haushalt erfordern häufig zusätzliche Anpassungen von Dialysat und Substituatlösung. Eine schwere metabolische Azidose kann durch Zusatz von geeigneten Puffersubstanzen wie Bicarbonat therapiert werden.

	Blutplasma	Lösung 1	Lösung 2	Lösung 3
Natrium	135–145 mmol/l	140 mmol/l	140 mmol/l	140 mmol/l
Kalium	3,5–4,5 mmol/l	4 mmol/l	0	4 mmol/l
Chlorid	99–113 mmol/l	113 mmol/l	109 mmol/l	120,5 mmol/l
Calcium	2,3–2,6 mmol/l	1,5 mmol/l	1,5 mmol/l	0 mmol/l
Magnesium	0,8–1,2 mmol/l	0,5 mmol/l	0,5 mmol/l	0,5 mmol/l
Bicarbonat	22–26 mmol/l	32 mmol/l	32 mmol/l	22 mmol/l
Glucose	3,9–7,8 mmol/l	5,6 mmol/l	5,6 mmol/l	5,6 mmol/l

Blutplasma abgepresste Ultrafiltrat. Standardlösungen enthalten 140 mmol/l Natrium und je nach Anwendungsgebiet 0–4 mmol/l Kalium. Die Osmolarität der Substituatlösung liegt bei ca. 296 mosmol/l.

Gefäßzugänge

Ein adäquater Gefäßzugang beeinflusst maßgeblich die Qualität einer effizienten, unterbrechungsfreien Nierenersatztherapie [35]. Die aktuellen KDIGO-Leitlinien empfehlen generell die ultraschallgesteuerte Anlage des Dialysekatheters, um Komplikationen und Fehllagen zu reduzieren, sowie die postinterventionelle Lagekontrolle mittels Röntgen-Thoraxuntersuchung [3]. Zudem empfiehlt die KDIGO-Leitlinie zum Beginn der Nierenersatztherapie zunächst die Verwendung von temporären, ungeblockten, ungetunnelten Dialysekathetern.

Für die kontinuierliche Nierenersatztherapie erfolgt zumeist die Anlage eines doppelumigen venösen Katheters nach **Shaldon** unter sterilen Kautelen. Die beiden am häufigsten verwendeten Materialien sind Silicon und Polyurethan. Zur Minimierung des Thrombosierisikos sollten Katheter verwendet werden, deren Durchmesser maximal ein Drittel des ausgewählten Gefäßdurchmessers beträgt [3]. Der Durchmesser des verwendeten Katheters variiert üblicher-

weise zwischen 11 und 14 Fr bei einer Länge von 16–20 cm, wobei der Katheter bis zum Anschlag inseriert werden sollte. Die verfügbaren Doppellumenkatheter unterscheiden sich bezüglich ihrer Geometrie bzw. des Spitzendesigns. Die Katheter mit versetzten Austrittslöchern im sogenannten Shotgun-Design minimieren die Rezirkulation des Blutes. Zusätzlich sind Katheter mit Seitenlöchern (Sideholes) verfügbar, die einen konstanten Blutfluss bei längerer Liegedauer oder Thrombosierung aufrechterhalten.

Für die Katheterisierung wird eine großlumige Vene, zumeist die V. jugularis, V. subclavia oder femoralis gewählt [33]. In großen randomisiert-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Katheterisierungen über die Jugular- oder Femoralvene gleichwertig bezüglich nosokomialer Infektionsrate sowie Dialysequalität sind [36]. Allerdings ist der Zugang über linke V. jugularis (aufgrund des spitzeren Mündungswinkels der V. jugularis und V. brachiocephalica) mit einer höheren Rate an Katheterdysfunktionen assoziiert als die Katheterisierung über die rechte Jugularvene oder die Femoralvenen [36], so dass dieser Zugang gemäß KDIGO-Leitlinie als Zugang dritter Wahl klassifiziert ist. Bei Verwendung eines femoralen Zugangs ist die Mobilisierbarkeit der Patienten eingeschränkt.

Die tiefe Positionierung des Dialysekatheters über die Jugulargefäße bis in den rechten Vorhof verbessert die tägliche Dialysedosis und weist Vorteile bezüglich der Filterstandzeiten auf [37]. Der Zugang über die V. subclavia sollte aufgrund der erhöhten Rate an zentralen Venenstenosen vermieden werden [3], da dadurch bei später auftretender chronischer Dialysepflicht (ESRD) die Funktion eines arteriovenösen Shunts auf der ipsilateralen Seite beeinträchtigt werden kann.

Antikoagulation

Während der extrakorporalen Zirkulation kommt das Patientenblut mit Fremdoberflächen in Kontakt, was konsekutiv zu einer Aktivierung der extrinsischen und intrinsischen Gerinnungskaskade, des Komplementsystems sowie von Thrombozyten führt [38]. Zur Verminderung der Filterthrombosierung (sogenanntes „Filterclotting“) und zur Verlängerung der Filterstandzeit ist deswegen meist eine suffiziente Antikoagulation erforderlich. Die Entscheidung zur Antikoagulation während der Anwendung eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens sollte die individuellen Risiken und Nutzen einer Antikoagulation für den jeweiligen Patienten berücksichtigen. Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt die Antikoagulation bei extrakorporalen Nierenersatzverfahren, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, keine Koagulopathien vorliegen und wenn aufgrund der Grunderkrankung (z.B. schweres Schädel-Hirn-Trauma) noch keine systemische Antikoagulation durchgeführt wird [3]. Standardmäßig finden gegenwärtig in der klinischen Praxis zwei Strategien für die Antikoagulation Verwendung: Die systemische Antikoagulation mit Heparin und die regionale Antikoagulation mit Natriumcitrat. Die aktuellen KDIGO-Leitlinien empfehlen während der CRRT die regionale Antikoagulation mit Citrat als erste Wahl für alle Patienten ohne bestehende Kontraindikationen. Zu den weiteren, selten verwendeten Antikoagulanzen zählen die niedermolekularen Heparine, direkte Thrombininhibitoren wie Argatroban, Prostaglandin I₂, Hirudin und Proteaseinhibitoren wie Nafamostat, wofür gegenwärtig nur wenige Daten verfügbar sind [33]. Auf diese selten angewandten alternativen Antikoagulanzen soll wegen der derzeit geringen klinischen Relevanz an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Prinzipiell ist der Einsatz kontinuierlicher Nierenersatzverfahren auch ohne Antikoagulation möglich. In großen multizentrischen Studien wurden etwa 50% der Patienten mit extrakorporaler Nierenersatztherapie ohne spezielle Antikoagulation therapiert [39]. Zu den Maßnahmen zur Verlängerung der Filterstandzeit bei Patienten ohne Antikoagulation zählen ein sicher funktionierender Gefäßzugang, Reduktion der Blutviskosität, Prädilution und hohe Blutflussraten [40].

Prinzipiell ist der Einsatz kontinuierlicher Nierenersatzverfahren auch ohne Antikoagulation möglich. In großen multizentrischen Studien wurden etwa 50% der Patienten mit extrakorporaler Nierenersatztherapie ohne spezielle Antikoagulation therapiert [39]. Zu den Maßnahmen zur Verlängerung der Filterstandzeit bei Patienten ohne Antikoagulation zählen ein sicher funktionierender Gefäßzugang, Reduktion der Blutviskosität, Prädilution und hohe Blutflussraten [40].

Systemische Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin

Unfractioniertes Heparin (UFH) ist ein routinemäßig verwendetes Antikoagulanzen während der extrakorporalen Nierenersatztherapie. Vorteile in der Anwendung von UFH bestehen in niedrigen Kosten, der einfachen Überwachung der Antikoagulation mittels aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) bzw. bittseitig mittels Activated Clotting Time (ACT) sowie der Möglichkeit der Antagonisierung mit Protamin. Allerdings besteht durch die systemische Antikoagulation bei chirurgischen Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko, wobei vor allem bei neurochirurgischen und polytraumatisierten Patienten besondere Vorsicht geboten ist. Für die Antikoagulation mit Heparin wird nach lokalen Standards eine aPTT von 40–45 s bzw. eine Erhöhung der ACT auf 200–250 s angestrebt, sofern der Patient aufgrund seiner Erkrankung keine spezielle Antikoagulation benötigt.

Die Heparinwirkung ist zusätzlich abhängig vom Antithrombin (AT)-Spiegel, so dass z.B. bei Patienten mit schwerer Sepsis bei Nachweis eines erniedrigten AT-Spiegels ggf. die Substitution von An-

tithrombin erfolgen muss [41]. Zudem besteht bei der Antikoagulation mit Heparin die Gefahr der Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT). Bei vorzeitiger Filterthrombosierung muss die Differenzialdiagnose einer HIT II in Betracht gezogen werden [42].

Regionale Antikoagulation mit Citrat

Die Antikoagulation mit Natriumcitrat gewährleistet eine regionale Antikoagulation beschränkt auf den extrakorporalen Kreislauf, wobei das Patientenblut vor Eintritt in den Filter mit Natriumcitrat antikoaguliert wird. Das Citrat bildet einen Chelatkomplex mit ionisiertem Calcium (Gerinnungsfaktor IV), wodurch der Ablauf der physiologischen Gerinnungskaskade inhibiert wird. Dabei reichen extrakorporale ionisierte Calciumkonzentrationen von (0,25–)0,35 mmol/L aus, um eine suffiziente regionale Antikoagulation zu gewährleisten [33]. Etwa 80–85% [43] der Calciumcitratkomplexe werden über den Dialysefilter eliminiert. Die kleinere Restmenge wird zurück in den systemischen Kreislauf infundiert und über Leber, Niere und Muskelgewebe zu Bicarbonat metabolisiert. Um die extrakorporalen Calciumverluste auszugleichen, wird zur Erhaltung eines physiologischen Calciumspiegels zusätzlich Calcium in den systemischen Kreislauf substituiert [44]. Außerdem erfolgt die Substitution von Magnesium, da dieses als zweiwertiges Kation ebenfalls durch die Komplexbildung mit Citrat verloren geht.

Die Antikoagulation bei Verwendung von Natriumcitrat wird über Messung des Postfilter-Calciums (Zielspiegel 0,2–0,4 mmol/l) überwacht. Die erforderliche Citratdosis wird gemäß gewünschter Postfilter-Calciumkonzentration angepasst. Das Postfilter-Calcium sollte nach Therapiebeginn sowie nach jeder Veränderung der Flussraten kontrolliert werden. Bei Patienten mit schwerer hepatischer Funktionsstörung oder schockbedingter Hypoperfusion des Muskelgewebes (CAVE: Laktatazidose) kann es zu einer Akkumulation des Citrats

kommen [45]. Die Leitlinie der KDIGO empfiehlt bei diesen Risikopatienten deswegen ein engmaschiges Citrat-Monitoring, welches sich jedoch in der Regel nicht laborchemisch bestimmen lässt. Der Quotient aus Gesamt-Calcium zu ionisiertem Calcium korreliert als indirektes Zeichen gut mit dem Citrat-spiegel im Plasma (Anstieg des komplexierten (Gesamt-) Calciums bei normaler bis niedriger Konzentration des freien ionisierten Calciums) und stellt deswegen den besten Parameter zur Detektion einer Akkumulation von Citrat dar [46]. Ein Quotient von $>2,4$ weist auf eine Akkumulation des Citrats im systemischen Kreislauf hin [47] und ist mit einer deutlichen Erhöhung der Mortalität um das 33-fache assoziiert [48].

Verglichen mit der systemischen Antikoagulation mit Heparin weist die regionale Antikoagulation mit Citrat ein vermindertes Blutungsrisiko, eine verlängerte Filterstandzeit, eine reduzierte Transfusionsrate sowie eine verminderte Substitution von Thrombozyten und Antithrombin auf [49,50].

Zielparameter und Dialyседosis

Die Dialyседosis ist ein Maß für das Blutvolumen, das von Toxinen und anderen harnpflichtigen Substanzen befreit wird und wird in der Regel als Clearance angegeben. Die Clearance (K) ist definiert als das Blutplasmavolumen, das innerhalb einer bestimmten Zeiteinheit (meist pro Minute oder pro Stunde) von einer bestimmten Substanz gereinigt werden kann und besitzt die Einheit ml/min [51]. Harnstoff und Kreatinin gelten dabei als niedermolekulare Referenzsubstanzen, um die Clearance während chronischer und akuter Dialyse zu messen. Die Clearance während der Nierenersatztherapie ist vor allem abhängig von Blutfluss, Substitutat- und Dialysatfluss sowie dem molekularen Gewicht der gelösten Substanzen. Die Intensität der Dialyse (Kt) ist definiert als das Produkt aus Clearance und Dialyседauer (t) der Dialysetherapie. Die Dialyсеeffektivität ist definiert als Quotient zwischen Dialyсеintensität (Kt) und individuellem Verteilungsvolumen (V) des

Patienten [48]. Die Formel Kt/V wurde von Frank Gotch und John Sargent vorgestellt und ist ein wesentlicher Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der Dialysetherapie [52].

Dialyсеeffektivität = Kt/V

K = Clearance, t = Zeit in Minuten,
V = Verteilungsvolumen für Harnstoff
in ml

Gemäß aktueller Empfehlung wird im klinischen Alltag die Ablaufdosis (Effluatdosis) als Surrogatparameter für die Clearance verwendet und vereinfacht üblicherweise auf das tatsächliche Körpergewicht des Patienten bezogen [53]. Die Ablaufdosis setzt sich zusammen aus Dialysat, Substitutat und Patientenentzug.

In Studien konnte kein verbessertes Outcome bezüglich der 60- bzw. 90-Tages-Mortalität durch Intensivierung der Dosis von 20–25 ml/kg/h auf 35–40 ml/kg/h aufgezeigt werden [39]. Jedoch ist eine Effluatdosis von <20 ml/kg/h

mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert [54]. Darauf basierend empfiehlt die internationale KDIGO-Leitlinie, eine Zielablafrate von 20–25 ml/kg/h (bis max. 30 ml/kg/h) während kontinuierlicher Nierenersatztherapie bei Patienten mit AKI [3]. Allerdings berücksichtigt diese vereinfachte Berechnung der Dialysedosis nicht die Unterbrechungszeiten der Therapie (sog. „Downtime“, bis ca. 20% der Therapiedauer), die im Rahmen von notwendigen Filterwechseln, innerklinischen Diagnostikfahrten etc. regelhaft bei Intensivpatienten entstehen [33,53]. In der klinischen Praxis wird die Ablafrate häufig auf etwa 30 ml/kg/h eingestellt, um diese Unterbrechungen der Therapie zu berücksichtigen und eine ausreichend effektive Dialysedosis zu erreichen.

Beginn der Nierenersatztherapie

Der optimale Zeitpunkt zum Beginn einer Nierenersatztherapie bei AKI ist nicht definiert und im klinischen Alltag zumeist abhängig von Faktoren wie Flüssigkeitsüberladung, Azotämie, Hyperkaliämie und schwerer Azidose. Die traditionellen Kriterien für den Beginn einer Dialysetherapie (wie z.B. urämische Perikarditis, Pleuritis, Enzephalopathie oder Koagulopathie) wurden für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz definiert und sind nicht valide bei Patienten mit AKI [3]. Als absolute bzw. dringliche Indikationen für den sofortigen Beginn einer Nierenersatztherapie gelten vitale Komplikationen wie die schwere Hyperkaliämie, eine therapieresistente Azidose, Lungenödem oder Urämie (Tab. 4). Eine massive Flüssigkeitsüberladung stellt derzeit vermutlich die wichtigste Indikation für einen sofortigen Behandlungsbeginn dar. Davon abzugrenzen ist eine noch dynamische Situation mit Möglichkeit der weiteren Stabilisierung und Vermeidung des Einsatzes einer RRT durch konservative Maßnahmen. Hierbei dient der Beginn einer RRT vor allem der Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts, der Vermeidung weiterer Nierenschädigung (z.B. durch

Tabelle 4

Absolute und relative Indikationen für den Beginn einer Nierenersatztherapie (modifiziert nach [55]).

Absolute Indikationen	Relative Indikationen
lebensbedrohliche, therapieresistente Hypervolämie	Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz bei Oligo- oder Anurie
schwere therapieresistente Elektrolytentgleisung (z.B. Tumorlyse-Syndrom, Propofol-Infusionsyndrom, Maligne Hyperthermie)	schwere Hypo-, Hyponatriämie, Hyperkaliämie
schwere therapieresistente metabolische Azidose (pH < 7,1)	Serumkreatinin > 2,5–5 mg/dl
klinische Zeichen einer manifesten Urämie (Enzephalopathie, Perikarditis)	Harnstoff > 100–160 mg/dl
Oligo- oder Anurie	Intoxikation mit dialysierbaren Substanzen

Ödembildung oder Kongestion) sowie der Förderung der Nierenregeneration [3].

Die Entscheidung zum Beginn einer Nierenersatztherapie soll langfristige Therapieziele sowie den individuellen Nutzen einer Dialysetherapie berücksichtigen. Die Regeneration der Nierenfunktion ist klinisch oft schwer abzuschätzen. Renale Biomarker sind möglicherweise hilfreich, um die Regeneration der Nierenfunktion vor oder nach Beginn eines Nierenersatzverfahrens abzuschätzen [56]. Ebenso kann zur Beurteilung der Aggravierung einer AKI ein Furosemid-Stresstest herangezogen werden [57]. Der Furosemid-Stresstest erlaubt eine frühe Prognoseabschätzung bei Patienten mit AKI. Hierfür wird Furosemid intravenös in einer standardisierten Dosierung von 1,0 mg/kg KG (bei Furosemid-naiven Patienten) bzw. 1,5 mg/kg KG (bei Patienten mit Furosemid in der Vormedikation) verabreicht und die nachfolgende Diuresemenge innerhalb der nächsten zwei Stunden nach Furosemid-Gabe protokolliert. Als Cut-off für die Vorhersage einer progredienten AKI wird eine Diurese von < 200 ml (100 ml/h) mit einer Sensitivität von 87,1% und einer Spezifität von 84,1% angenommen [58].

Aufgrund der aktuellen Publikation zweier großer randomisierter Studien besteht weiterhin kein Konsens bezüglich des optimalen Zeitpunkts des Beginns eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens bei kritisch kranken Patienten [59,60]. Die Indikation zum Beginn eines Nieren-

ersatzverfahrens sollte deswegen unter Evaluation des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen klinischen Kontexts und der Schwere der Begleiterkrankungen des Patienten gestellt werden. Bei absoluter Notwendigkeit der Anwendung einer RRT ist ein frühzeitiger Beginn, vor allem in Bezug auf die Patientensterblichkeit, vorteilhaft [4].

Indikationen zur Beendigung der Nierenersatztherapie

Bezüglich der Beendigung einer Nierenersatztherapie sind aktuell kaum klinische Daten verfügbar [22]. Prinzipiell ist die Beendigung der Nierenersatztherapie empfohlen, wenn eine adäquate Regeneration der intrinsischen Nierenfunktion erreicht wurde oder wenn die RRT keinem therapeutischen Ziel mehr unterliegt [3]. Die Nierenersatztherapie kann bei suffizienter Verbesserung der Nierenfunktion beendet, ausgesetzt oder reduziert werden. Statistisch sind die patienteneigene Spontandiurese neben CRRT ohne Diuretikatherapie und der Serumkreatininwert signifikante Parameter für die erfolgreiche Beendigung einer Nierenersatztherapie [3,61]. In der Beobachtungsstudie von Wu et al. wird die patienteneigene Urinausscheidung als bester signifikanter Prädiktor für eine erfolgreiche Beendigung der CRRT angegeben [61]. Dabei kann eine Urinausscheidung von mehr als 400 ml/d als Cut-off-Wert angesehen werden [62]. Ein weiterer Ansatz bezieht die endogene

Kreatinin-clearance während laufender CRRT mit ein [33]. Bei stabiler Diurese von >30ml/h und einer endogenen Kreatinin-Clearance von >15–20 ml/min im Sammelurin kann ein Auslassversuch erfolgen [33,62]. Ein erfolgreiches Weaning von der Nierenersatztherapie ist assoziiert mit dem Alter, der Dialyседauer, dem Sequential Organ Failure Assessment-Score (SOFA-Score) sowie der patienteneigenen Urinausscheidung [61]. Die Wertigkeit von renalen Biomarkern ist zurzeit ebenfalls Thema laufender Studien.

Literatur

- Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al: The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(17):1752–1761
- Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3):R73
- KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney IntSuppl* 2012(2):1–138
- Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, et al: Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;39(3):420–428
- Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, et al: The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015;87(1):62–73
- O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT 4th: Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care* 2016;20(1):187
- Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al: Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411–23
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813–818
- Goren O, Matot I: Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth* 2015;115 Suppl 2:ii3–14
- Demarchi ACdS, Almeida CTP de, Ponce D, et al: Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery. *Ren Fail* 2014;36(4):557–561
- Joshi GP, Cunningham A: Anesthesia for laparoscopic and robotic surgeries. In: *Clinical Anesthesia: Seventh Edition* Wolters Kluwer Health 2013
- Feng Y, Zhang Y, Li G, Wang L: Relationship of cystatin-C change and the prevalence of death or dialysis need after acute kidney injury: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2014;19(11):679–684
- Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51(3):335–351
- Gocze I, Koch M, Renner P, et al: Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One* 2015;10(3):e0120863
- Meersch M, Schmidt C, van Aken H, et al: Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One* 2014;9(3):e93460
- Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al: Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017;43(11):1551–1561
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T: Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009;37(6):2079–2090
- Walsh M, Garg AX, Devereaux PJ, Argalious M, Honar H, Sessler DI: The association between perioperative hemoglobin and acute kidney injury in patients having noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2013;117(4):924–931
- Karkouti K, Grocott HP, Hall R, et al: Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study. *Can J Anaesth* 2015;62(4):377–384
- Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, van den Berghe G: Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):571–578
- Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F: Arteriovenöse Hämofiltration: eine neue und einfache Methode zur Behandlung diuretika-resistenter überwässerter Patienten. *Klin Wochenschr* 1977;55(22):1121–1122
- Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C: Renal Replacement Therapy. *F1000Res* 2016;5
- Villa G, Neri M, Bellomo R, et al: Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications. *Crit Care* 2016;20(1):283
- Takemoto Y, Naganuma T, Yoshimura R: Biocompatibility of the dialysis membrane. *Contrib Nephrol* 2011;168:139–145
- Schoenfelder T, Chen X, Bleß H: Health Technology Assessment on Continuous And Intermittent Renal Replacement Therapies For Acute Kidney Injury In Adult Patients. *Value in Health* 2016;19(7):A684
- Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD003773
- Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al: Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39(6):987–997
- Hoste EAJ, Dhondt A: Clinical review: use of renal replacement therapies in special groups of ICU patients. *Crit Care* 2012;16(1):201
- Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C, Mueller BA: Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy* 2008;28(5):600–613
- Schiffel H, Lang SM: Severe acute hypophosphatemia during renal replacement therapy adversely affects outcome of critically ill patients with acute kidney injury. *Int Urol Nephrol* 2013;45(1):191–197
- Berbec AN, Richardson RMA: Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006;70(5):963–968
- Wu V-C, Wang C-H, Wang W-J, et al: Sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for postsurgical acute renal failure. *Am J Surg* 2010;199(4):466–476
- Ronco C, Ricci Z, de Backer D, et al: Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care* 2015;19:146
- Ronco C, Kellum JA, Bellomo R (eds.): *Continuous renal replacement therapy.*

- 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press 2016
35. Vijayan A: Vascular access for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009;22(2):133–136
 36. Parienti J-J, Megarbane B, Fischer M-O, et al: Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med* 2010;38(4):1118–1125
 37. Morgan D, Ho K, Murray C, Davies H, Louw J: A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2012;60(2):272–279
 38. Schetz M: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14(2):143–149
 39. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361(17):1627–1638
 40. Davies H, Leslie G: Maintaining the CRRT circuit: non-anticoagulant alternatives. *Aust Crit Care* 2006;19(4):133–138
 41. Du Cheyron D, Bouchet B, Bruel C, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P: Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study. *Crit Care* 2006;10(2):R45
 42. Lasocki S, Piednoir P, Ajzenberg N, Geffroy A, Benbara A, Montravers P: Anti-PF4/heparin antibodies associated with repeated hemofiltration-filter clotting: a retrospective study. *Crit Care* 2008;12(3):R84
 43. Kozik-Jaromin J, Nier V, Heemann U, Kreymann B, Böhrler J: Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2244–2251
 44. Lanckohr C, Hahnenkamp K, Boschin M: Continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation: do we really know the details? *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26(4):428–437
 45. Zheng Y, Xu Z, Zhu Q, et al: Citrate Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *PLoS One* 2013;8(6):e65992
 46. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M: Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2006;48(5):806–811
 47. Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, Kingma P, van der Voort PHJ: Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(8):962–966
 48. Link A, Klingele M, Speer T, et al: Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit Care* 2012;16(3):R97
 49. Morabito S, Pistoletti V, Tritapepe L, et al: Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Crit Care* 2012;16(3):R111
 50. Park J-S, Kim G-H, Kang CM, Lee CH: Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Korean J Intern Med* 2011;26(1):68–75
 51. Ricci Z, Bellomo R, Ronco C: Dose of dialysis in acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3):380–388
 52. Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28(3):526–534
 53. Ricci Z, Romagnoli S, Villa G, Ronco C: Modality and dosing of acute renal replacement therapy. *Minerva Urol Nefrol* 2016;68(1):78–86
 54. Palevsky PM: Renal replacement therapy in acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(1):76–84
 55. Joannidis M: Nierenersatztherapie: Wann Wie Wie lange. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2011(4):264–269
 56. Wasung ME, Chawla LS, Madero M: Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta* 2015;438:350–357
 57. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al: Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2023–2031
 58. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al: Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17(5):R207
 59. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al: Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(20):2190–2199
 60. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al: Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375(2):122–133
 61. Wu V-C, Ko W-J, Chang H-W, et al: Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008;34(1):101–108
 62. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al: Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2009;37(9):2576–2582.

Korrespondenz- adresse

Dr. med.
Ann-Kristin Schubert



Klinik für Anästhesie und
Intensivtherapie
Universitätsklinikum Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg, Deutschland
Tel.: 06421-5863888
E-Mail: aschub@med.uni-marburg.de