



## Timing der Nierenersatztherapie

**Dialyse--** Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine wichtige und häufige Komplikation in der Intensivmedizin und mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Das optimale Timing der Initiierung einer Nierenersatztherapie stellt unverändert eine große Herausforderung dar.

VON DR. GEORG WOLFF, DR. SEBASTIAN A. POTTHOFF UND PROF. DR. DR. CHRISTIAN JUNG

**Kontakt--** Dr. med. Georg Wolff,  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf;  
georg.wolff@med.uni-duesseldorf.de;

**Tabelle 1: Übersicht randomisierter kontrollierter Studien zum Timing der Initiierung von Nierenersatzverfahren bei kritisch Kranken**

| Studie                                      | ELAIN [5]   | AKIKI [7]   | IDEAL-ICU [8]   | STARRT-AKI [10]  | AKIKI 2 [11]  |
|---|---|---|---|--|---|
| <b>Journal und Jahr</b>                     | JAMA 2016   | NEJM 2016   | NEJM 2018   | NEJM 2020  | Lancet 2021   |
| <b>Studienart</b>                           | Monozentrische RCT  | Multizentrische RCT   | Multizentrische RCT   | Multizentrische RCT  | Multizentrische RCT   |
| <b>Patientenzahl</b>                        | n = 231   | n = 620   | n = 488   | n = 3.019  | n = 278   |
| <b>Setting</b>                              | Chirurgische Intensivpatienten, überwiegend mit Beatmung/ Kreislaufinstabilität | Internistische Intensivpatienten, überwiegend mit Beatmung/ Kreislaufinstabilität | Septischer Schock, überwiegend mit Beatmung/ Kreislaufinstabilität                                | Internistische (67 %) und chirurgische (33 %) Intensivpatienten, ca. ¼ mit Beatmung/ Kreislaufinstabilität | Septischer Schock und/oder respiratorische Insuffizienz, ca. ¼ mit Beatmung/ Kreislaufinstabilität                                    |
| <b>Einschlusskriterien ANV u. a. [6, 8]</b> | ANV KDIGO-Stadium $\geq 2$  | KDIGO-Stadium 3   | RIFLE-„Failure“-Stadium   | KDIGO-Stadium $\geq 2$   | KDIGO-Stadium 3 mit Oligo-/Anurie $> 72$ h oder Harnstoff $> 235$   |
| <b>Zeit ab Randomisierung</b>               | Früh (Median: 6 h) vs. verzögert (Median: 25,5 h)                               | Früh (Median: 2 h) vs. verzögert (Median: 57 h)                                   | Früh (Median: 8 h) vs. verzögert ( $> 48$ h, später falls keine spontane Besserung; Median: 52 h) | Beschleunigte Strategie (Median: 6 h) vs. Standardstrategie (Median: 31 h)                                 | Späte Gruppe (Median: 3 h) vs. sehr späte Gruppe (Median: 33 h)   |
| <b>Durchgeführte RRT</b>                    | 100 % (früh) vs. 91 % (verzögert)   | 98 % (früh) vs. 51 % (verzögert)  | 97 % (früh) vs. 62 % (verzögert)  | 97 % (beschleunigt) vs. 62 % (Standard)  | 98 % (spät) vs. 79 % (sehr spät)  |
| <b>Primäres Outcome</b>                     | 90-Tage-Mortalität  | 60-Tage-Mortalität  | 90-Tage-Mortalität  | 90-Tage-Mortalität   | Anzahl der dialysefreien Tage bis Tag 28  |
| <b>Ergebnis</b>                             | Frühe RRT verringert 90-Tage-Mortalität (39,3 % vs. 54,7 %; $p = 0,03$ )        | Kein Unterschied (48,5 % vs. 49,7 %; $p = 0,79$ )                                 | Kein Unterschied (58 % vs. 54 %; $p = 0,38$ )   | Kein Unterschied (43,9 % vs. 43,7 %; $p = 0,92$ )  | Kein Unterschied im primären Outcome; sehr späte Gruppenzuordnung assoziiert mit erhöhter 60-Tage-Mortalität (HR: 1,65; $p = 0,018$ ) |

Tabelle: Cardio News

RCT: randomisierte klinische Studie; ANV: akutes Nierenversagen; RRT: Nierenersatztherapie

Quelle: Wolff

Akutes Nierenversagen (ANV) betrifft  $> 50$  % der kritisch kranken Patienten in intensivmedizinischer Behandlung und ist mit einem erhöhten Risiko für weitere Komplikationen und Tod assoziiert [1]. Der Nierenfunktionsverlust mit Anstieg harnpflichtiger Substanzen, Störung des Elektrolyt-, Säure-Basen- und Flüssigkeitshaushalts unterliegt einer unterschiedlich raschen Dynamik und führt bei bis zu 50 % der ANV-Patienten aufgrund einer lebensbedrohlichen, konservativ nicht beherrschbaren Hyperkaliämie, metabolischen Azidose oder Volumenüberladung zur absoluten Indikation eines Nierenersatzverfahrens.

Ob ein früherer Beginn der Nierenersatztherapie („[Continuous] Renal Replacement Therapy, [C]RRT“) vor der absoluten Dialyseindikationen bei kritisch Kranken vorteilhaft ist, wird diskutiert: Ein frühzeitiger Beginn verspricht die rechtzeitige und gleichmäßigere Steuerung des Flüssigkeitshaushalts, die Entgiftung harnpflichtiger Substanzen mit Einfluss auf das inflammatorische Milieu sowie die Korrektur von Säure-Basen-Verschiebungen mit Einfluss auf die Stabilität des Herz-Kreislauf-Systems. Bei restriktiverer RRT-Indikationsstellung gibt es dagegen Patienten, die wegen eines gutartigen Verlaufs nicht mit RRT behandelt werden, was für sie womöglich Risiken und Nebenwirkungen (Zugangsweg, Filternebenwirkungen, hämodynamische Nebenwirkungen etc.) reduziert.

### Aktuelle Studienlage

Ältere Beobachtungsdaten legten zunächst einen Vorteil für einen früheren RRT-Beginn nahe [2, 3], Metaanalysen kamen zum gleichen Ergebnis [4]. Methodische Mängel dieser Studien waren jedoch mannigfaltig: So wurden Definitionen von „früher vs. später RRT“ retrospektiv erhoben und nur Patienten mit tatsächlich durchgeführter RRT miteinander verglichen, aber Patienten ignoriert, die diese gar nicht benötigten. In jüngerer Vergangenheit (2016 bis 2021)

wurden fünf große randomisierte Studien durchgeführt (Tab. 1):

■ In der monozentrischen ELAIN-Studie (n = 231) wurden überwiegend chirurgische Intensivpatienten eingeschlossen mit ANV nach KDIGO-Stadium  $\geq 2$  und auf frühe (Mittel: 6 Stunden) vs. späte (Mittel: 25,5 Stunden) RRT-Strategie randomisiert [5, 6]. Fast alle Patienten (100 % „früh“ vs. 91 % „spät“) erhielten tatsächlich eine RRT. Die 90-Tage-Mortalität war in der frühen Gruppe signifikant geringer (39,3 % vs. 54,7 %;  $p = 0,03$ ).

■ Fast zeitgleich wurde die AKIKI-Studie publiziert (n = 620), die überwiegend internistische Intensivpatienten mit ANV nach KDIGO-Stadium 3 in eine frühe Gruppe (Mittel: 2 Stunden) vs. eine verzögerte Gruppe randomisierte (Mittel: 57 Stunden). Tatsächlich erhielten in der verzögerten Gruppe nur 51 % der Patienten eine RRT. Hier zeigte sich kein Unterschied in der 60-Tage-Mortalität (48,5 % vs. 49,7 %;  $p = 0,79$ ; [7]).

■ Die Studie IDEAL-ICU (n = 488), veröffentlicht 2018, randomisierte Patienten mit septischem Schock und ANV nach RIFLE im Stadium  $\geq$  „Failure“ auf eine frühe Strategie (Mittel: 8 Stunden) vs. eine verzögerte Strategie (Mittel: 52 Stunden; [8, 9]). Bei der verzögerten Strategie erhielten wieder nur 62 % eine RRT. IDEAL-ICU zeigte keinen Unterschied in der 90-Tage-Mortalität zwischen beiden Gruppen (58 % vs. 54 %;  $p = 0,38$ ).

■ Die bisher größte RRT-Studie STARRT-AKI schloss 3.019 Patienten (gemischt internistisch/chirurgisch) mit ANV nach KDIGO-Stadium  $\geq 2$  ein und randomisierte auf beschleunigte Strategie (Mittel: 6 Stunden) vs. Standardstrategie (Mittel: 31 Stunden) [10]. Vergleichbar mit IDEAL-ICU und AKIKI erhielten nur 62 % in der Standard-Strategiegruppe („späte Gruppe“) eine RRT. Beim primären Outcome nach 90-Tage-Sterblichkeit ergab sich kein Unterschied (43,9 % vs. 43,7 %). Überlebende der beschleunigten Strategie hatten nach 90 Tagen häufiger eine fortbestehende



**Nierenersatztherapie--** Die Kunst ist es, das richtige Zeitfenster für den RRT-Beginn zu definieren. © Crystal light/stock.adobe.com



DR. GEORG WOLFF  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf © Wolff

### FAZIT

- ▲ Akutes Nierenversagen (ANV) ist eine sehr häufige Komplikation bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation und mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert.
- ▲ Nierenersatztherapie (RRT) ist bei Patienten mit absoluten Dialyseindikationen indiziert und kann lebensrettend sein. Das Timing einer RRT bei relativen Indikationen bleibt Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.
- ▲ Randomisierte, kontrollierte Studien ergeben aktuell keine Evidenz für eine „frühe Strategie“ bei internistischen Intensivpatienten. Eine sehr späte bzw. restriktive RRT-Initiierung, erst bei absoluten Dialyseindikationen scheint jedoch ebenfalls von Nachteil zu sein.
- ▲ Individuelle und interdisziplinäre Evaluation des Patienten mit Berücksichtigung der aktuellen Therapiesituation und des Verlaufs ist geboten, um das optimale Timing eines Nierenersatzverfahrens festzulegen.

Notwendigkeit zur RRT (10,4 % vs. 6 %). In Subgruppenanalysen fanden sich keine Unterschiede im Outcome. Leichte RRT-Nebenwirkungen traten häufiger bei der beschleunigten Strategie auf (Hypotension, Hypophosphatämie u. a., 23 % vs. 16,5 %;  $p < 0,001$ ), schwere Nebenwirkungen waren nicht unterschiedlich häufig (1 % vs. 0,5 %;  $p = 0,15$ ).

■ Kürzlich wurde die Studie AKIKI 2 publiziert, die 278 Patienten mit ANV KDIGO-Stadium 3 auf eine späte vs. sehr späte Strategie (nur bei absoluter Indikation wie Hyperkaliämie, metabolischer Azidose, Lungenödem oder Serum-Harnstoffwert  $\geq 300$  mg/dl) randomisierte [11]. Die späte Gruppe (3 Stunden, 98 % RRT) war vergleichbar mit der späten AKIKI-Gruppe. Der primäre Endpunkt (dialysefreie Tage) war ohne Unterschied. In einer multivariablen Analyse zeigte sich aber ein erhöhtes Risiko für die 60-Tage-Mortalität bei der späten RRT-Gruppe (33 Stunden, 79 % RRT; Hazardrate/HR: 1,65;  $p = 0,018$ ).

### Limitationen der Studien

Die Ergebnisse aus AKIKI, IDEAL-ICU und STARRT-AKI lassen Schlussfolgerungen zu: Frühe RRT-Strategien führen

bei internistischen Intensivpatienten nicht zum besseren Outcome, sind aber ggf. mit mehr Nebenwirkungen (STARRT-AKI) assoziiert. In AKIKI 2 zeigt sich aber auch, dass bei sehr restriktiver Indikationsstellung durch verzögerten RRT-Beginn Nachteile entstehen können.

Wichtigste Limitation für die weitere differenzierte Interpretation dieser Studien ist die große Heterogenität der Patienten und ihrer Erkrankungsverläufe: Alle Patienten wurden nach klassischen ANV-Diagnosekriterien eingeschlossen (KDIGO/RIFLE; [6, 9]), benötigten aber bei AKIKI, IDEAL-ICU und STARRT-AKI in bis zu ca. 40 % der Fälle in den „späten RRT-Gruppen“ gar keine RRT. Nur in ELAIN wurden in der „späten Gruppe“ ein überwiegender Teil der Patienten mit RRT behandelt (91 %). Diese Studie zeigt als einzige einen Vorteil der frühen Indikationsstellung. Sie war jedoch die kleinste und wurde mit einem Single-Center-Design und mit ausschließlich chirurgischen Intensivpatienten durchgeführt. Hieraus ergeben sich zahlreiche methodische Limitationen bzgl. weiterer Schlussfolgerungen.

### ANV-Kriterien nur bedingt geeignet

Klassische ANV-Kriterien eignen sich somit nur bedingt für die Vorhersage einer RRT in einer dynamischen, kritischen Krankheitsituation, da Retentionsmarker erst mit deutlicher Latenz (z. B. Kreatininanstieg in 48 Stunden) eine Einschränkung der Nierenfunktion anzeigen. In der Intensivmedizin ist die kontinuierliche individuelle Bewertung von Krankheitssituation und Verlauf inkl. Diurese und Volumenstatus (2-h-Bilanzierung), Hämodynamik, Inflammation und gleichzeitiger Therapiemaßnahmen angezeigt. Neue dynamische Funktionsmarker wie der Furosemid-stress-test (Diureseanstieg  $> 100$  ml/h nach Gabe von 1–1,5 mg/kgKG Furosemid) oder Messung der renalfunktionalen Reserve (Zufuhr von 60–100 g Aminosäuren; [2]), könnten zusätzliche Informationen zur Patientenselektion für die RRT-Indikation im ANV geben.

### Sehr frühe RRT eher unvorteilhaft

Wahrscheinlich ist also die (sehr) frühe RRT-Indikationsstellung vs. zur späteren ohne Vorteile für den Patienten. Eine sehr „restriktive“ RRT-Indikationsstellung ist dagegen mit einem schlechteren Outcome für den Intensivpatienten assoziiert und sollte auch vermieden werden. Wegen der genannten Limitationen werden bisherige Studien dem individuellen Therapiebedarf des ANV-Intensivpatienten nicht ganz gerecht. Dennoch weisen die Daten darauf hin, dass es unter Berücksichtigung unterschiedlicher Parameter ein diagnostisches und zeitliches Fenster zur RRT-Initiierung außerhalb der absoluten Dialyseindikationen gibt, in dem Patienten von einer RRT profitieren. Die Herausforderung eines interdisziplinären Teams von Intensivmedizinern und Nephrologen bleibt, dieses Fenster im Rahmen der individuellen Patientenevaluation zu identifizieren, um die RRT-Indikation zu stellen ■

Literatur bei den Verfassern