

Continuous renal replacement procedures in intensive care medicine

D. Heise¹

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren in der Intensivmedizin

► **Zitierweise:** Heise D: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren in der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2024;65:603–611. DOI: 10.19224/ai2024.603

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

1 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Göttingen (Direktor: Prof. Dr. K. Meissner)

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren – Zitratantikoagulation – Akutes Nierenversagen

Keywords

Continuous Renal Replacement Procedures – Citrate Anticoagulation – Acute Renal Failure

Zusammenfassung

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CRRT) sind mittlerweile unverzichtbare Bestandteile der modernen Intensivmedizin und aus der Behandlung kritisch kranker Patientinnen und Patienten nicht mehr wegzudenken. Die vorliegende Übersicht hat das Ziel, die Funktionsweisen der unterschiedlichen Therapieformen – kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH), kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) und kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) – darzustellen und therapierelevante Größen wie Flüssigkeitsentzug und Therapiedosis zu definieren. Die Prinzipien der Zitratantikoagulation werden erläutert und abschließend die aktuellen Indikationen für ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation (Hyperkaliämie, schwere metabolische Azidose, Diuretika-refraktäre Hypervolämie und urämische Komplikationen) diskutiert.

Summary

Continuous renal replacement procedures (CRRT) have become indispensable components of modern intensive care medicine and are now an integral part of the treatment of critically ill patients. The aim of this overview is to describe how the various therapeutic procedures work – continuous veno-venous haemofiltration (CVVH), continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD) and continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) – and to

define therapy-relevant variables such as fluid withdrawal and therapy dose. The principles of citrate anticoagulation are explained and, finally, the current indications for continuous renal replacement therapy in the intensive care unit (hyperkalaemia, severe metabolic acidosis, diuretic-refractory hypervolaemia and uraemic complications) are discussed.

Einleitung

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren sind seit Jahrzehnten ein fester Bestandteil der modernen Intensivmedizin. Seit den ersten „Blutwäschen“ zu Beginn des 20. Jahrhunderts hat das Wissen auf dem Gebiet der Nierenersatztherapie in erheblichem Umfang zugenommen. Die praktische Anwendung der Geräte wurde im Laufe der Zeit durch die stetige technische Weiterentwicklung immer einfacher, so dass heute nahezu jede Intensivstation über die Möglichkeit verfügt, Patientinnen und Patienten mit akutem Nierenversagen effektiv zu therapieren.

Medizinisches Wissen im Allgemeinen und somit auch die medizinisch-therapeutischen Aspekte der Nierenersatztherapie (z. B. Indikationen, Therapiedauer und -verfahren etc.) im Besonderen unterliegen einem stetigen Wandel. Die zugrundeliegenden physikalischen Prinzipien der Nierenersatztherapie wie Diffusion und Konvektion im Gegenstromverfahren bleiben jedoch in ihren Grundzügen trotz aller technischen

Weiterentwicklungen naturgemäß unverändert. Das Ziel dieser Übersicht ist daher in erster Linie, die grundlegenden Prinzipien und Funktionsweisen moderner Nierenersatzverfahren darzustellen. Im letzten Abschnitt sind jedoch auch klinisch orientierte „Eckdaten“ für die praktische Anwendung von Nierenersatzverfahren zusammengefasst.

Ziele und Therapieparameter von kontinuierlichen Nierenersatzverfahren

Die exkretorische Funktion der biologischen Niere umfasst die **Ausscheidung von Flüssigkeit** (Bilanzierung) und die **Elimination harnpflichtiger Substanzen** (metabolische Homöostase). Diese beiden Vorgänge sind in der Niere nicht starr aneinandergelockt, sondern können weitestgehend unabhängig voneinander dem individuellen Volumenstatus und der jeweiligen metabolischen Situation des Organismus angepasst werden. Bei einem relevanten Rückgang oder vollständigen Ausfall der exkretorischen Nierenfunktion müssen diese beiden Eliminations- und Ausscheidungsprozesse von Nierenersatzverfahren übernommen werden, deren therapeutischer Effekt sich dementsprechend mit zwei Therapieparametern definieren lässt:

Der Entzug beschreibt, wie viel Flüssigkeit das Verfahren dem Patienten pro Zeiteinheit entzieht, seine Einheit ist ml/h.

Letzten Endes ist der Entzug die **Bilanz aller zu- und abfließenden Flüssigkeiten des Nierenersatzverfahrens**. Der Entzug richtet sich nach dem Volumenstatus der Patientin bzw. des Patienten, ein allgemein gültiger Richtwert für den Entzug existiert nicht. In der klinischen Praxis sind Werte von 0–300 ml/h üblich, bei schwer überwässerten Personen können kurzfristig auch Entzugsraten von bis zu 500 ml/h (12 l/Tag!) indiziert sein.

Die Therapedosis beschreibt die Elimination von harnpflichtigen Substanzen aus dem Blut, d. h. die eigentliche „Reinigung“ des Blutes.

Das Spektrum aller potenziell zu eliminierenden Substanzen ist jedoch außerordentlich breit und kann individuell sehr unterschiedlich ausfallen, so dass ein vollständiges „Screening“ und die Quantifizierung der eliminierten Substanzen kaum möglich sind. Zum anderen wären die eliminierten Substanzen quantitativ auch kaum miteinander zu vergleichen: Hat die Elimination von 1 g Kreatinkinase bei Rhabdomyolyse den gleichen therapeutischen Effekt wie die Elimination von 1 g Kalium bei Hyperkaliämie?

Aus diesem Grunde wurde für die Therapedosis, d. h. die „Reinigung“ des Blutes, eine Definition gewählt, die sich an das pharmakologische Konzept der Clearance anlehnt:

Die Therapedosis beschreibt, welche Menge Plasmaflüssigkeit pro Zeiteinheit von ihren Schadstoffen befreit wird, unabhängig davon, um welche Substanzen es sich im einzelnen Fall handelt.

Die Einheit der Therapedosis ist daher ebenfalls ml/h, analog zur gewichtsadaptierten Dosierung von Medikamenten ist es jedoch sinnvoll, die Therapedosis auf das Körpergewicht zu beziehen und in ml/kg/h anzugeben.

Im Gegensatz zum Entzug, für den keine allgemein gültigen Werte angegeben werden können, haben zahlreiche klinische Studien bereits in den frühen 2000er-Jahren ein optimales Ergebnis bei Therapedosen in einem Bereich von 20–30 ml/kg/h gezeigt [1,2]. Für normalgewichtige Patientinnen und Patienten bedeutet dies, dass pro Stunde etwa 2.000 ml ihres Blutplasmas „gereinigt“ werden sollten. Es ist wichtig zu verstehen, dass eine Therapedosis von 2.000 ml/h nicht bedeutet, dass 2 l Blutplasma in einer Stunde vollständig von allen Schadstoffen befreit werden, während deren Konzentrationen im Rest des Plasmavolumens unverändert bleiben. Eine Therapedosis von 2.000 ml/h entfernt jedoch aus der Gesamtmenge des Plasmas pro Stunde diejenige Menge an Schadstoffen, die in 2 l Plasma enthalten wären.

Die Niere als Vorbild

Um die Anforderungen an ein Nierenersatzverfahren zu verstehen, ist ein Blick auf das Leistungsprofil der biologischen Niere hilfreich. Deren bemerkenswerteste Fähigkeit liegt darin, dass sie nicht nur bekannte ausscheidungspflichtige Stoffwechselprodukte des Organismus selbst (z. B. Harnstoff, H⁺-Ionen etc.) eliminiert, sondern auch alle ihr bis dato vollkommen unbekannt Substanzen wie z. B. Pharmaka oder deren Abbauprodukte. Dies wird durch das Konzept des „inversen Ausmistens“ erreicht: Über den Mechanismus der **glomerulären Filtration** entfernt die Niere zunächst große Mengen Plasmaflüssigkeit mit allen darin gelösten Blutbestandteilen bis zu einer bestimmten Molekülgröße aus dem Blut. Im Tubulussystem werden dann im Anschluss Wasser und alle anderen physiologischen Bestandteile des Blutes aktiv erkannt und aus dem abfiltrierten Primärharn vollständig rückresorbiert. Alle Substanzen, die nicht vom Tubulussystem erkannt und resorbiert werden, sind somit nicht physiologisch und werden mit dem Urin ausgeschieden.

Bei einer normwertigen **glomerulären Filtrationsrate (GFR)** von 120 ml/min filtrieren die Glomeruli pro Stunde 7,2 l Plasmaflüssigkeit aus dem Blut, welche vom Tubulussystem nahezu vollständig und ohne Schadstoffe (d. h. gereinigt) wieder rückresorbiert werden. Bezogen auf 80 kg Körpergewicht beträgt die „Reinigungsleistung“ der Niere also knapp 100 ml/kg/h, und somit ca. das Vierfache der empfohlenen Therapedosis von Nierenersatzverfahren. Wie die meisten anderen Organe ist aber auch die Niere mit einer großzügigen Sicherheitsreserve angelegt; auch bei einer reduzierten GFR von 30 ml/min werden sämtliche harnpflichtigen Substanzen in der Regel noch ausreichend eliminiert.

Von den täglich filtrierten ca. 180 l Plasmaflüssigkeit werden im Tubulussystem konstant etwa 80–90 % zurückresorbiert. Die restlichen 20–30 l dienen der Feinjustierung der Flüssigkeitsbilanz: **Antidiuretisches Hormon (ADH)** bewirkt

eine nahezu vollständige Rückresorption des verbleibenden Primärharns in den Sammelrohren (Antidiurese), während ohne ADH-Einfluss bis zu 20 l Urin pro Tag ausgeschieden werden. Der „Entzug“ der biologischen Niere ist also über einen sehr weiten Bereich variabel und kann somit der jeweiligen Volumensituation des Organismus optimal angepasst werden. Diese Funktionen der biologischen Niere stellen das „Benchmarking“ für kontinuierliche Nierensatzverfahren dar, die in drei Modalitäten betrieben werden können:

Bei der Natur abgeschaut: Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH)

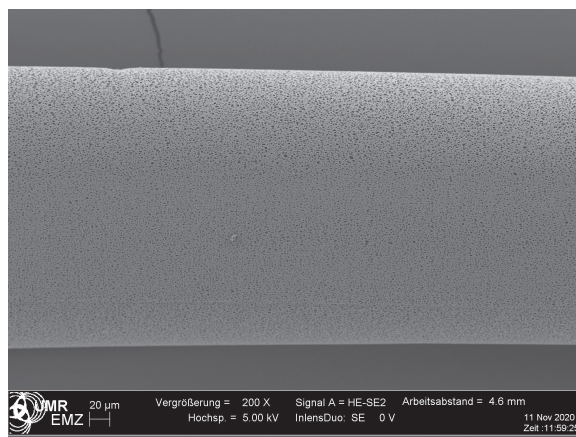
Die **kontinuierliche Hämofiltration** wird deutlich seltener eingesetzt als die weiter unten beschriebene kontinuierliche Hämodialyse, ihre Funktionsweise ist den Prozessen in der biologischen Niere jedoch sehr ähnlich: Herzstück der kontinuierlichen Hämofiltration ist der so genannte **Hämofilter** (Abb. 1). In diesem kompakten Bauteil fließt Blut durch mehrere tausend parallel geschaltete Mikrokapillaren (Durchmesser ca. 0,2 mm), deren Gesamtoberfläche etwa 1–2 m² beträgt. Aufgrund des porösen Charakters der Kapillaren (Abb. 2) werden Flüssigkeiten und Moleküle bis zu einer Molekülmasse von ca. 1.000 Dalton frei abfiltriert; Moleküle mit einer Masse von 20.000 Dalton passieren die Poren noch zu etwa 50 %. Wie in Abbildung 3 schematisch dargestellt, wird über den Hämofilter – analog zur glomerulären Filtration – Plasmawasser aus dem Blut mit allen darin enthaltenen gelösten Substanzen abfiltriert. Über eine Rollerpumpe kann der **Filtratfluss Q_F** exakt eingestellt werden, dieser entspricht der GFR. Allen Fortschritten in der Biotechnologie zum Trotz konnte das Tubulussystem der Niere bislang jedoch noch nicht künstlich nachgebildet werden – das Ultrafiltrat muss daher mit allen seinen darin gelösten Substanzen verworfen werden. Um die Rückresorption von Wasser und physiologischen Substanzen aus dem Primärharn und deren Rückführung ins Blut zu imitieren, wird dem Blut nach dem Filtrationspro-

Abbildung 1



Moderner Hämofilter mit mehreren tausend parallel geschalteten Mikrokapillaren.

Abbildung 2



Die elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt deutlich die poröse Struktur der Mikrokapillaren (Vergrößerung x 200; Quelle: Elektronenmikroskopisches Zentrum der Universitätsmedizin Rostock).

zess eine spezielle Substitutionslösung zugesetzt, die die wichtigsten der rückresorbierten Substanzen enthält. Dies geschieht ebenfalls über eine Rollerpumpe, mit der der **Substitutfluss Q_S** exakt eingestellt werden kann.

Wie in Abbildung 3 zu erkennen ist, sind die Konzentrationen eliminationspflichtiger Substanzen im Blutplasma und im Ultrafiltrat gleich (das Ultrafiltrat ist Blutplasma!). Jeder Liter abfließendes Filtrat hat also diejenige Menge an Schadstoffen entfernt, die in einem Liter Blutplasma enthalten sind.

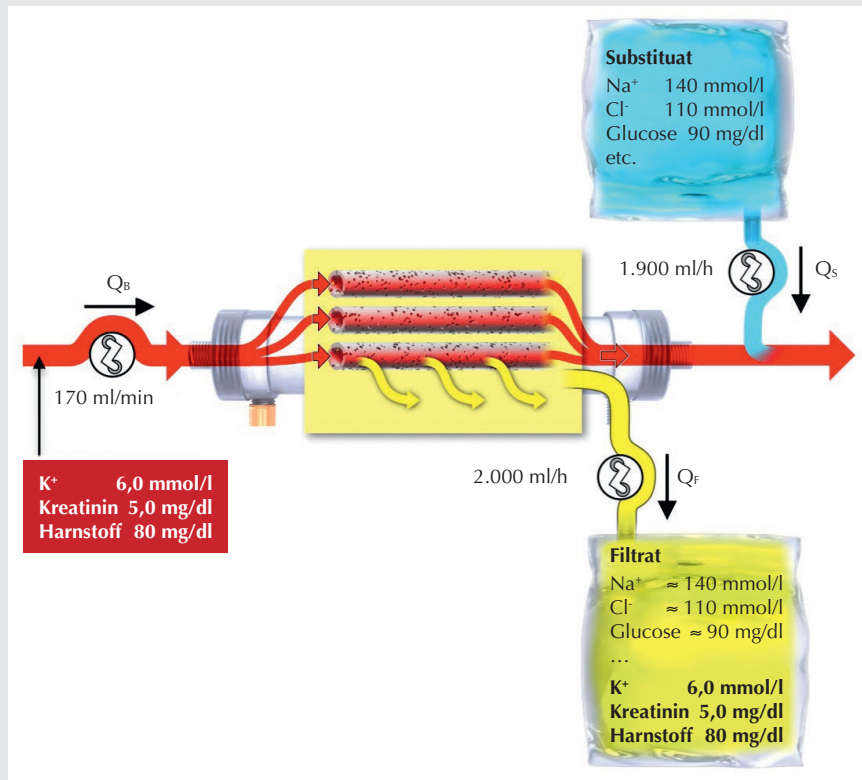
Bei einer Hämofiltration entspricht die Therapedosis dem Filtratfluss

Q_F , in diesem Fall beträgt sie 2.000 ml/h (bei 80 kg Körpergewicht: 25 ml/kg/h).

Ein **Entzug** wird dadurch erreicht, dass der Substitutfluss Q_S (Zufluss) niedriger gewählt wird als der Filtratfluss Q_F (Abfluss); in Abb. 3 resultiert also ein Entzug von 100 ml/h.

Die Wahl des **Blutflusses Q_B** ergibt sich aus folgender Überlegung: Durch das Abfiltrieren von Flüssigkeit aus dem Blut steigen Viskosität und Hämatokrit des Blutes während der Filterpassage an. Um Clotting-Prozesse in den Filterkapillaren zu vermeiden, sollte dem Blut während

Abbildung 3



Schemazeichnung einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse (CVVH) mit typischen Flussraten (nach [10]).

der Filterpassage nicht mehr als 20 % seines Volumens durch Filtration entzogen werden. Dies bedeutet, dass der Blutfluss mindestens das Fünffache des Filtratflusses betragen muss. Da mit dem Filtratfluss die Therapedosis festgelegt wird (20–30 ml/kg/h), ist der Blutfluss direkt von der gewünschten Therapedosis abhängig: Ein Filtratfluss von 2.000 ml/h erfordert einen Blutfluss von 10.000 ml/h oder 166 ml/min (Blutflüsse werden stets in ml/min angegeben!).

Das Problem der „Eindickung“ des Blutes kann durch eine Modifikation umgangen werden, die als **Prädilution** bezeichnet wird (Abb. 4): Das Substitut wird dem Blut bereits vor dem Filtrationsvorgang zugegeben; der Hämokrit fällt dadurch vor dem Filter stark ab und steigt durch die anschließende Filtration lediglich auf seinen Ausgangswert an. Tatsächlich lässt sich durch eine Prädilution die Rheologie in den Filterkapillaren

deutlich verbessern; das Verfahren bringt jedoch einen Nachteil mit sich: Durch die Zugabe des Substituts vor dem Filter besteht das Ultrafiltrat nicht mehr nur aus reinem Plasma, sondern anteilig auch aus Substitut. Die Konzentrationen der eliminationspflichtigen Substanzen sind im Filtrat daher etwas niedriger als im Plasma (Abb. 4); die tatsächliche Therapedosis ist niedriger als der Filtratfluss. Unter Standardbedingungen (Substitutfluss \approx Filtratfluss, Blutfluss = $5 \times$ Filtratfluss, Hämokrit = 35 %) besteht das Ultrafiltrat zu etwa 75 % aus Plasmaflüssigkeit und zu etwa 25 % aus Substitutionslösung, die Therapedosis beträgt somit etwa 3/4 des Filtratflusses.

Das Funktionsprinzip der Hämodialyse lässt sich also wie folgt zusammenfassen:

- Bei der Hämodialyse werden Schadstoffe aus dem Blut eliminiert, indem (analog zur glomerulären Filtration) Plasmaflüssigkeit aus dem Blut abfiltriert wird.

- Alle gelösten Stoffe, die die Poren des Filters passieren können, werden durch den Flüssigkeitsausstrom gleich effektiv entfernt.
- Die Zugabe einer Substitutionslösung imitiert die tubuläre Rückresorption von Wasser und physiologischen Blutbestandteilen und deren Rückführung ins Blut. Die Differenz zwischen Filtratfluss und Substitutfluss bestimmt den Entzug.
- Jeder Liter Ultrafiltrat entfernt diejenige Menge Schadstoffe, die in einem Liter Plasma enthalten waren; die Therapedosis ist daher der Filtratfluss Q_F .
- Der Blutfluss muss mindestens das 5-fache der Therapedosis (Filtratfluss) betragen.

Es geht auch ohne Strömung: Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD)

Der Begriff Dialyse wurde bereits im 19. Jahrhundert geprägt und beschreibt die **Diffusion von gelösten Substanzen** von einem Flüssigkeitskompartiment durch eine semipermeable Membran hindurch in ein anderes Kompartiment. Voraussetzung für diese Diffusion ist erstens eine **höhere Konzentration** im „abgebenden“ Kompartiment und zweitens, dass die Membran für die betreffenden Substanzen **passierbar** ist.

Mit einem Hämodialysator lässt sich auch dieses Prinzip realisieren (Abb. 5): Wie bei der Hämodialyse fließt Blut durch die Kapillaren des Hämodialysators. Der **Extracapillärraum der Filterkartusche** enthält jedoch kein abgepresstes Blutplasma, sondern eine spezielle **Dialysatlösung**, die über jeweils eine Pumpe zu- und abgeführt wird. Alle Substanzen bis zu einer bestimmten Molekülgröße können frei aus dem Blut in das Dialysat diffundieren. Da jedoch bei weitem nicht alle gelösten Substanzen aus dem Blut entfernt werden sollen, enthält das Dialysat eine Reihe von Substanzen (Na^+ , Cl^- , HCO_3^- etc.) in physiologischen Konzentrationen. Aufgrund nahezu gleicher Konzentrationen in Blut und Dialysat findet keine **messbare Diffusion** dieser Substanzen aus dem Blut in das Dialysat statt.

Abbildung 4

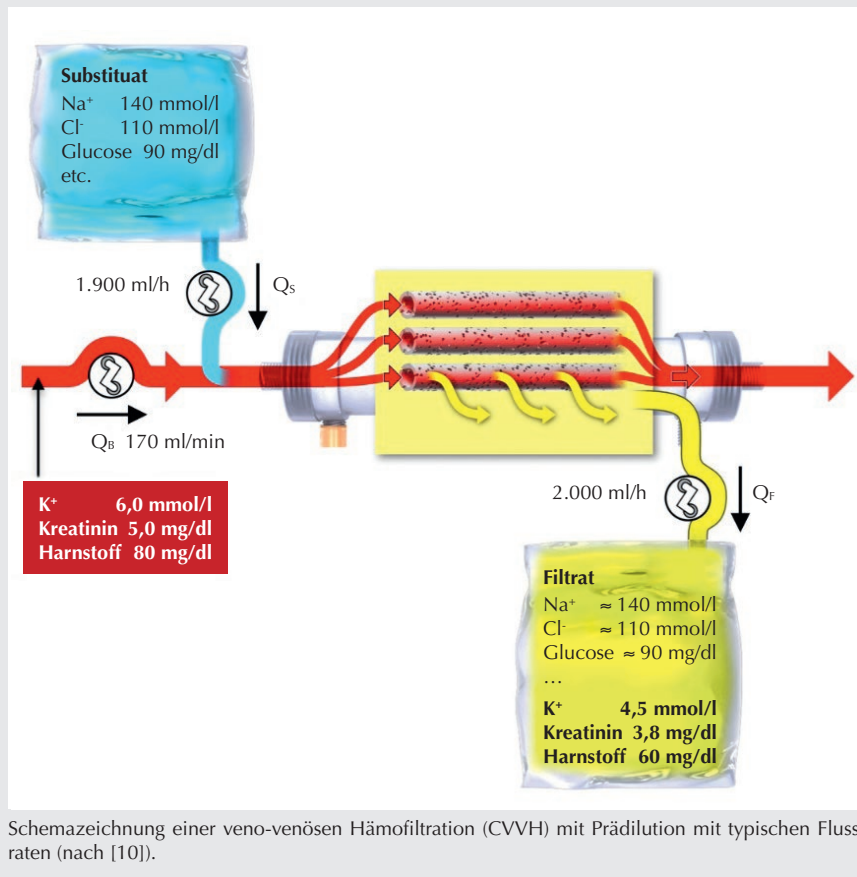
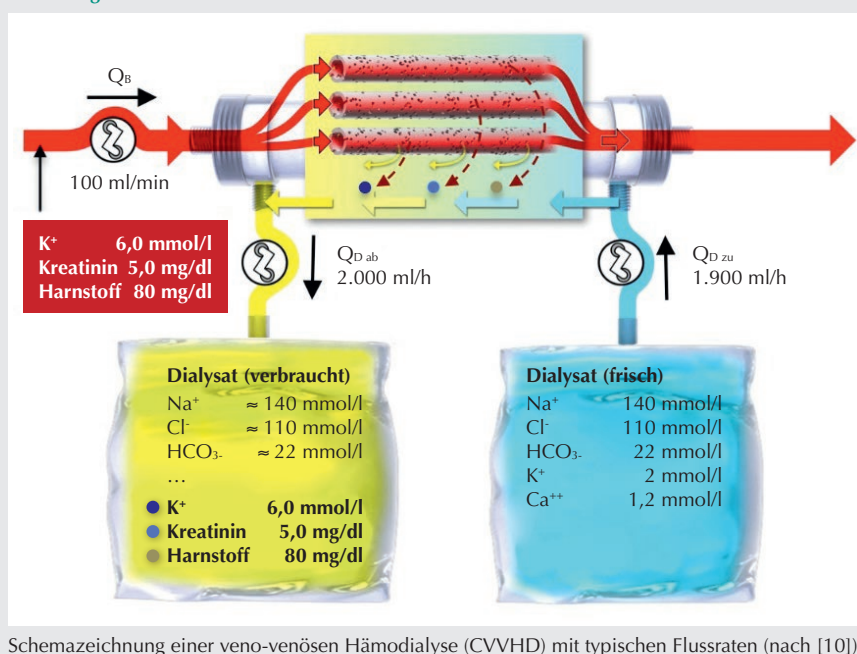


Abbildung 5



Die Zusammensetzung des Dialysats entscheidet, welche Substanzen eliminiert werden und welche nicht.

Im Gegensatz zur Hämofiltration, bei der alle Moleküle unabhängig von ihrer Größe mit dem Flüssigkeitsstrom ausgewaschen werden, diffundieren bei der Dialyse größere Moleküle deutlich schlechter in das Dialysat als kleine Moleküle. Dies liegt zum einen an ihrer Massenträgheit, zum anderen am Strömungswiderstand, der sich großen Molekülen bei der Diffusion entgegenstellt.

Blut und Dialysat strömen im Hämofilter in entgegengesetzte Richtungen, der Stoffaustausch zwischen den beiden Flüssigkeiten findet also im **Gegenstrom** statt. Unter der Voraussetzung, dass mit dem Blutplasma mehr auszutauschende Stoffe angeliefert werden als das Dialysat abtransportieren kann, sättigt sich das Dialysat mit den aufzunehmenden Substanzen vollständig auf: Am Ende des Austauschprozesses sind die Konzentrationen der diffundierenden Substanzen im Dialysat genauso hoch wie im Blutplasma (Abb. 5). Hieraus ergeben sich unmittelbar zwei Rückschlüsse für die einzustellenden Flussraten:

- Da die Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff, Kalium etc. im abfließenden Dialysat genauso hoch sind wie im Blutplasma, hat jeder Liter Dialysat einen Liter Blutplasma von seinen Schadstoffen befreit. Die **Dialysat-Abflussrate** $Q_{D\text{ ab}}$ bestimmt also die Therapiedosis einer Hämodialyse. In Abbildung 5 sind dies 2.000 ml/h oder, bei 80 kg Körpergewicht, 25 ml/kg/h.
- Mit dem **Blutfluss** Q_B müssen genügend Schadstoffe angeliefert werden, um das Dialysat bis zur Konzentrationsgleichheit aufzusättigen. Die gelösten Substanzen befinden sich jedoch ausschließlich im Blutplasma, so dass für eine Aufsättigung des Dialysats der Plasmazufuhr mindestens so hoch sein muss wie der Dialysatabfluss. Da Blut zu 50–70 % aus Plasma besteht (Hämatokrit 30–50 %), kann als Faustregel gelten, dass der

Blutfluss Q_B bei der Hämodialyse etwa 2–3 mal so hoch wie der Dialysatabfluss $Q_{D,ab}$ sein soll.

Auch bei der Hämodialyse wird der Blutfluss in ml/min angegeben; der Blutfluss in Abbildung 5 beträgt mit 100 ml/min (= 6.000 ml/h), also das Dreifache des Dialysatflusses.

Die Elimination von Substanzen aus dem Blut beruht bei der Hämodialyse auf dem Prozess der Diffusion; für die Reinigung des Blutplasmas per se (Therapiedosis) ist kein Flüssigkeitsausstrom erforderlich. Bei den meisten Hämodialysen soll jedoch auch ein **Entzug** generiert, d. h. auch Flüssigkeit aus dem Kreislauf entfernt werden. Dies kann mit einer einfachen Maßnahme erreicht werden: Wenn die zuführende Dialysatpumpe mit einer **niedrigeren Förderrate** läuft als die abführende Dialysatpumpe (in Abb. 5: $Q_{D,zu}$ 1900 ml/h, $Q_{D,ab}$ 2000 ml/h), muss die abführende Pumpe diese Lücke dadurch schließen, dass sie dem Blut die fehlende Flüssigkeitsmenge in Form von Blutplasma entzieht. Auch bei der Hämodialyse ergibt sich der Entzug somit aus der Differenz aller zu- und abfließenden Flüssigkeiten, d. h. der Differenz zwischen Dialysatzufluss und -abfluss.

Der entzugsbedingte Ausstrom von Plasmaflüssigkeit ist vom Mechanismus her zwar eine Filtration, er ist jedoch wesentlich kleiner als bei der Hämofiltration, da er nicht primär der Reinigung des Blutes dient, sondern lediglich dem Flüssigkeitsentzug. Daher ist diese Form der Hämodialyse mit Flüssigkeitsentzug noch keine Hämodiafiltration. Diese dritte Modalität von Nierenersatzverfahren wird im nächsten Absatz beschrieben.

Das Funktionsprinzip der Hämodialyse lässt sich also wie folgt zusammenfassen:

- Bei der Hämodialyse werden harnpflichtige Substanzen dadurch eliminiert, dass sie aus dem Blut in eine Dialysat-Flüssigkeit diffundieren. Die Zusammensetzung des Dialysats bestimmt, welche Substanzen diffundieren und welche nicht. Je kleiner die Substanzen sind,

umso einfacher diffundieren sie ins Dialysat.

- Unter der Voraussetzung, dass sich das Dialysat vollständig mit den eliminationspflichtigen Substanzen aufsättigt, ist der Dialysatabfluss die Therapiedosis des Verfahrens.
- Um die Aufsättigung des Dialysats zu ermöglichen, muss der Blutfluss etwa 2–3 mal so hoch sein wie der Dialysatfluss.
- Ein Flüssigkeitsentzug kann realisiert werden, indem die zuführende Dialysatpumpe mit einer niedrigeren Förderrate betrieben wird als die abführende Dialysatpumpe.

Sowohl als auch: Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF)

Sowohl die Hämofiltration als auch die Hämodialyse haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile:

- Die **Hämofiltration** eliminiert kleine und große Moleküle gleich effektiv

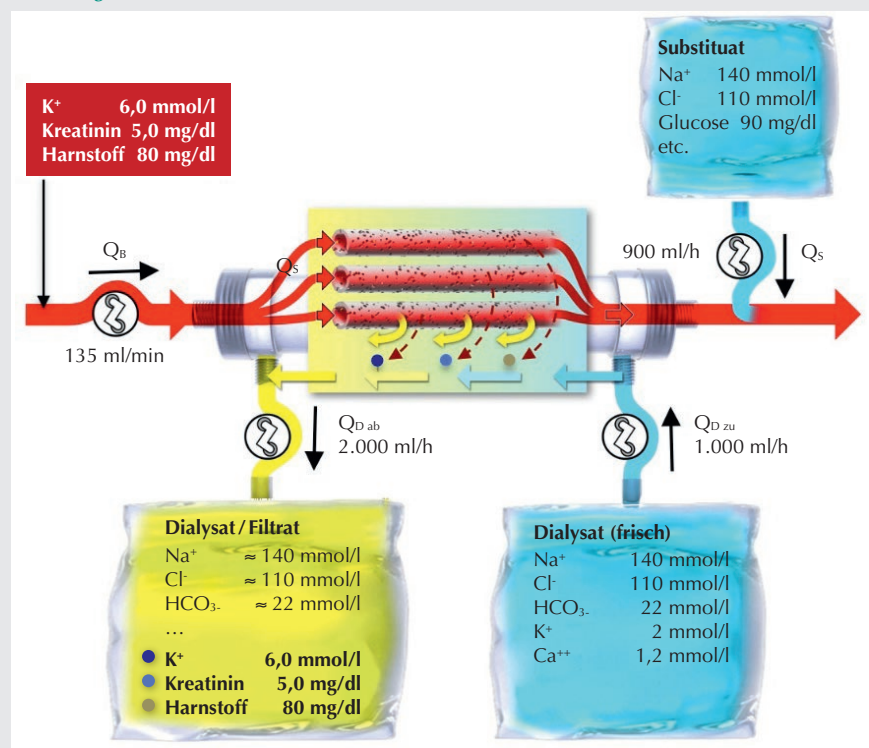
(vorausgesetzt, sie können die Poren des Filters passieren); sie erfordert jedoch einen hohen Blutfluss ($Q_B = 5 \times$ Therapiedosis).

- Die **Hämodialyse** kommt mit geringeren Blutflüssen aus ($Q_B = 2–3 \times$ Therapiedosis); mit zunehmender Molekülgröße nimmt die Eliminationsleistung gelöster Stoffe jedoch ab.

Um die Vorteile beider Modalitäten nutzen zu können, werden bei der Hämodiafiltration eine **Hämofiltration** und eine Hämodialyse miteinander kombiniert. Abbildung 6 verdeutlicht die Funktionsweise.

Wie bei der reinen Hämodialyse fließen auch bei der Hämodiafiltration Blut und Dialysat im Gegenstrom aneinander vorbei. Die Differenz zwischen Dialysatabfluss $Q_{D,ab}$ und Dialysatzufluss $Q_{D,zu}$ ist jedoch wesentlich größer, als es für den angestrebten Entzug erforderlich wäre: In Abbildung 6 beträgt die Differenz zwischen Dialysatzufluss und -ab-

Abbildung 6



Schemazeichnung einer veno-venösen Hämodiafiltration (CVVHDF) mit typischen Flussraten (nach 10)).

fluss 1000 ml/h; aus dem Blut werden pro Stunde somit 1.000 ml Plasmaflüssigkeit abfiltriert. Durch diesen **hohen Flüssigkeitsausstrom** werden auch größere Moleküle deutlich effektiver entfernt als über den Mechanismus der reinen Diffusion in das Dialysat. Da diese hohe Filtrationsrate jedoch sehr viel größer ist als der gewünschte Entzug, muss dem Blut eine **Substitutionslösung** zugesetzt werden, um den Entzug auf den geplanten Wert zu reduzieren (in Abb. 6: Substitutfluss 900 ml/h, resultierender Entzug: 100 ml/h).

Die Substitutionslösung ist daher das Merkmal, das eine Hämodiafiltration von einer Hämodialyse mit Entzug unterscheidet.

Die abfließende Flüssigkeit ist im Gegensatz zur Hämodialyse kein reines Dialysat, sondern eine Mischung aus **aufgesättigtem Dialysat** und **filtriertem Plasmawasser**. Je größer die Lücke zwischen dem Dialysatzufluss $Q_{D\ zu}$ und dem Abfluss $Q_{D\ ab}$ wird, umso größer wird der Plasma-Anteil in dem abfließenden Flüssigkeitsgemisch. Da sowohl das filtrierte Plasma als auch das aufgesättigte Dialysat alle eliminationspflichtigen Substanzen in der gleichen Konzentration enthalten wie das Blutplasma, hat jeder Liter abfließende Flüssigkeit einen Liter Plasma von seinen Schadstoffen befreit – unabhängig davon, zu welchen Teilen sich diese Flüssigkeit aus aufgesättigtem Dialysat und Filtrat zusammensetzt. Die **Therapiedosis** ist also die Rate des abfließenden Dialysat-Filtrat-Gemischs $Q_{D\ ab}$, in Abbildung 6 also 2.000 ml/h oder, bezogen auf 80 kg, 25 ml/kg/h. Der **Entzug** errechnet sich aus der Differenz aller Zuflüsse ($Q_{D\ zu}$ und Q_S , zusammen 1900 ml/h) und Abflüsse ($Q_{D\ ab} = 2.000$ ml/h), in Abb. 6 also 100 ml/h.

Das Funktionsprinzip der Hämodiafiltration lässt sich also wie folgt zusammenfassen:

- Bei der Hämodiafiltration werden eliminationspflichtige Substanzen sowohl durch Diffusion ins Dialysat als auch durch Filtration von Plasmaflüssigkeit eliminiert.

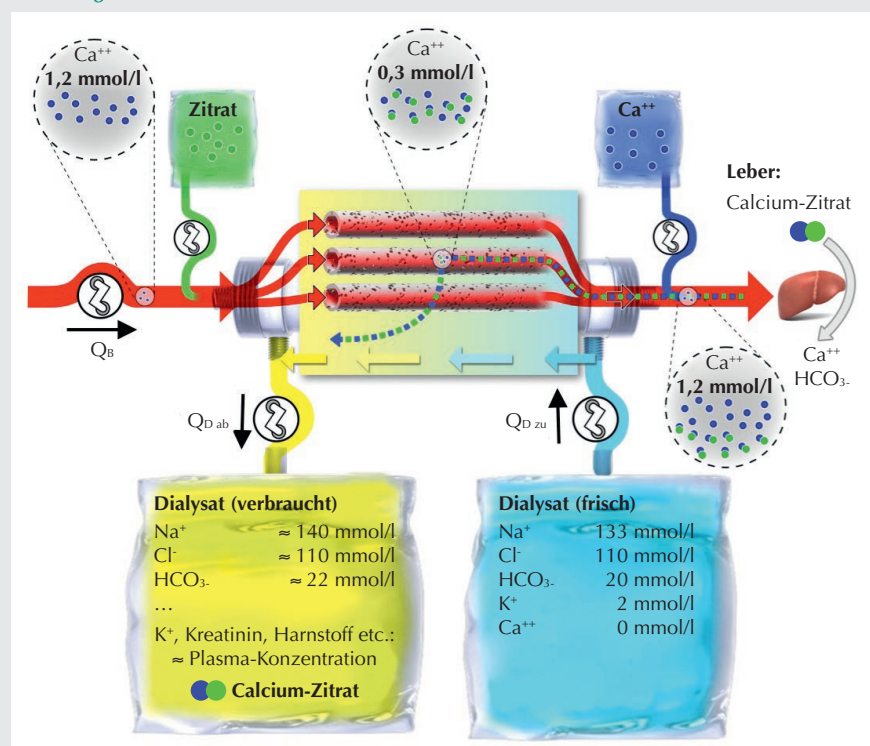
- Da die Filtration in erster Linie der Elimination großer Moleküle dient, ist sie wesentlich höher als für den reinen Flüssigkeitsentzug nötig wäre.
- Zur Korrektur dieser überschießend hohen Filtration wird dem Blut (analog zur Hämofiltration) eine Substitutionslösung zugesetzt.
- Die Therapiedosis entspricht der Abflussrate des Dialysat-Filtrat-Gemischs ($Q_{D\ ab}$).
- Der Entzug errechnet sich aus der Differenz aller zufließenden (Dialysatzufluss und Substitutfluss) und abfließenden (Dialysat-Filtrat-Abflussrate) Flüssigkeiten.

Zitratantikoagulation

Um **Gerinnungsprozesse** in den blutdurchflossenen Mikrokapillaren zu vermeiden, ist bei der Anwendung kontinuierlicher Nierenersatzverfahren eine **effektive Antikoagulation** erforderlich. Das Verfahren der Wahl hierfür ist

die **Zitratantikoagulation**, die darauf beruht, dass die Blutgerinnung bei Konzentrationen ionisierten Calciums (Ca^{2+}) unterhalb 0,5 mmol/l vollständig zum Erliegen kommt. Bei der Zitratantikoagulation wird die Ca^{2+} -Konzentration ausschließlich im **extrakorporalen Blutkreislauf** auf einen Zielbereich von 0,25–0,35 mmol/l abgesenkt; sie wird daher auch **regionale Antikoagulation** genannt. Im Gegensatz zu einer systemischen Antikoagulation z. B. mit Heparin steht den Patientinnen und Patienten bei Anwendung der regionalen Antikoagulation in vivo ihr volles Gerinnungspotenzial zur Verfügung, was insbesondere bei Blutungsgefahr sehr vorteilhaft ist. Neben der regionalen Aufhebung der Gerinnung greift die Zitratantikoagulation in den pH- und Calciumhaushalt ein, die genaue Kenntnis ihrer Funktionsweise ist daher ebenso essenziell wie die regelmäßige Überwachung und Interpretation von Laborparametern. Abbildung 7 skizziert die wesentlichen Aspekte der Zitratantikoagulation.

Abbildung 7



Zitratantikoagulation am Beispiel einer veno-venösen Hämodialyse (nach [10]).

Im Blutplasma liegt Ca^{2+} in einer Konzentration von ca. 1,2 mmol/l vor. Durch die Zugabe einer geeigneten Menge Ziträt werden etwa 3/4 des Calciums in Form von **Calcium-Ziträt-Komplexen** gebunden, so dass die Konzentration des freien, gerinnungsaktiven Ca^{2+} in den Filterkapillaren auf ca. 0,3 mmol/l abfällt. Die Menge des zugesetzten Zitrats muss auf den Blutfluss abgestimmt sein; bei modernen Nierenersatzgeräten wird die Ziträt-Dosis daher in **mmol Ziträt pro Liter Blut** angegeben. Typische Werte liegen zwischen 3 und 4 mmol Ziträt pro Liter Blut. Die genaue Dosierung muss jedoch anhand des tatsächlichen Effekts der Antikoagulation überprüft und gegebenenfalls nachjustiert werden: Hierzu wird unmittelbar nach der Filterkartusche Blut abgenommen und die Ca^{2+} -Konzentration bestimmt (**Postfilter-Calcium**). Diese entspricht der Ca^{2+} -Konzentration in den Filterkapillaren und soll in einem Bereich von 0,25–0,35 mmol/l liegen. Bei Ca^{2+} -Konzentrationen unter 0,25 mmol/l wird die Ziträt-Dosis pro Liter Blut verringert, bei Ca^{2+} -Konzentrationen über 0,35 mmol/l wird sie erhöht.

Wie in Abbildung 7 zu erkennen ist, verbleibt etwa die Hälfte der Calcium-Ziträt-Komplexe in den Kapillaren und gelangt mit dem Blut zur Leber; hier werden sie zu Ca^{2+} und HCO_3^- abgebaut. Dieser Teil des komplexgebundenen Calciums wird also „recycelt“ und steht dem Organismus wieder als Ca^{2+} zur Verfügung; das gleichzeitig entstehende Bikarbonat verursacht eine **metabolische Alkalose**. Um diese zu kompensieren, ist die Bikarbonat-Konzentration im Dialysat mit 20 mmol/l leicht subphysiologisch, so dass kontinuierlich Bikarbonat aus dem Blut in das Dialysat diffundiert und aus dem Kreislauf eliminiert wird.

Vereinfacht gesagt bewirkt der Blutfluss eine Alkalose (Produktion von Bikarbonat) und der Dialysatfluss eine Azidose (Entfernung von Bikarbonat). Beträgt das Verhältnis von Blutfluss zu Dialysatfluss 3:1, halten sich diese Effekte in etwa die Waage; Abweichungen des pH-Wertes kön-

nen durch Veränderungen des Blut- oder Dialysatflusses entsprechend korrigiert werden.

Der hepatische Abbau von Calcium-Ziträt-Komplexen zu Ca^{2+} und Bikarbonat findet auch bei moderaten bis fortgeschrittenen Leberfunktionsstörungen meist noch vollständig statt, so dass eine Leberinsuffizienz per se **keine Kontraindikation** für die Anwendung einer Ziträtantikoagulation darstellt [3]. In diesen Fällen sollte jedoch engmaschig auf Zeichen der **Ziträt-Akkumulation** geachtet werden (womit präziser gesagt die Akkumulation von Calcium-Ziträt-Komplexen gemeint ist). Da bei einem inkompletten Abbau der Calcium-Ziträt-Komplexe immer mehr Calcium in den Komplexen verbleibt und immer weniger Ca^{2+} aus den Komplexen befreit wird, nimmt das **Verhältnis von Gesamt-Calcium zu ionisiertem Calcium** stetig zu. Dieses Verhältnis beträgt normalerweise 2,0–2,5, ein akuter Anstieg unter Ziträtantikoagulation weist auf eine **unzureichende Metabolisierung** der Calcium-Ziträt-Komplexe hin. Ein unvollständiger Abbau der Calcium-Ziträt-Komplexe führt außerdem zu einer **metabolischen Azidose**, da weniger Bikarbonat aus dem Abbau der Calcium-Ziträt-Komplexe entsteht, während die Entfernung von Bikarbonat über das Dialysat quantitativ unverändert bleibt. Bei Auftreten dieser Konstellation (metabolische Azidose, Anstieg des Verhältnisses von Gesamt-Calcium zu Ca^{2+}) unter Ziträtantikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter Leberinsuffizienz sollte der Wechsel auf eine systemische Antikoagulation mit Heparin, Argatroban etc. erwogen werden.

Während die eine Hälfte der entstehenden Calcium-Ziträt-Komplexe mit dem Blut zur Leber transportiert und dort abgebaut wird, diffundiert die andere Hälfte ins Dialysat und wird über den Dialysatabfluss eliminiert (Abb. 7). Das in diesen Komplexen enthaltene Calcium kann nicht mehr zurückgewonnen werden und muss somit durch eine Ca^{2+} -Substitution ersetzt werden. Analog zu allen anderen diffundierenden Subs-

tanzen (Kreatinin, Harnstoff etc.) hängt auch die Menge der eliminierten Calcium-Ziträt-Komplexe vom Dialysatfluss ab. Die Ca^{2+} -Substitution ist daher an den Dialysatfluss gekoppelt und beträgt normalerweise 1,5–2,0 mmol Ca^{2+} pro Liter Dialysat. Die genaue Dosierung der Ca^{2+} -Substitution orientiert sich am aktuellen systemischen Ca^{2+} , das in einem Bereich von 1,15 bis 1,35 mmol/l gehalten werden soll.

In seltenen Fällen entwickelt sich unter Ziträtantikoagulation eine **fulminante metabolische Alkalose** mit Anstiegen des Basenüberschusses (BE) von bis zu 20–30 mmol/l innerhalb weniger Stunden. Diesem Phänomen liegt eine „Auskleidung“ der Kapillarinnenwände mit Fibrinnetzen zugrunde, wodurch die Diffusion von gelösten Teilchen aus dem Blut in das Dialysat mehr oder weniger vollständig zum Erliegen kommt. Da somit auch keine Calcium-Ziträt-Komplexe mehr in das Dialysat diffundieren können, gelangen diese vollständig mit dem Blutstrom zur Leber, wodurch die Produktion von HCO_3^- sprunghaft ansteigt. Eine Steigerung des Dialysatflusses (wie bei alkalischem pH-Wert grundsätzlich indiziert) hat in der Regel keinen messbaren Effekt, da die kompensatorische Elimination von HCO_3^- durch Diffusion in das Dialysat ebenfalls nicht mehr stattfindet. Neben den exzessiven Auslenkungen des pH hat die Diffusionsstörung jedoch auch zur Folge, dass auch die Diffusion sämtlicher eliminationspflichtiger Substanzen in das Dialysat stark eingeschränkt ist und eine Reinigung des Blutes trotz eines adäquaten Dialysatflusses kaum noch stattfindet. In diesen Fällen besteht die einzige sinnvolle Lösung darin, die laufende Therapie zu beenden und mit einem neu aufgebauten System fortzusetzen.

Die Wirkprinzipien der Ziträtantikoagulation lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Durch Komplexbildung sinkt die Ca^{2+} -Konzentration im Hämofilter auf Werte zwischen 0,25 und 0,35 mmol/l ab; die plasmatische Gerinnung ist somit aufgehoben.

- Die Zitrat-Dosierung richtet sich nach dem Blutfluss und beträgt 3–4 mmol Zitrat pro Liter Blut. Die Feinjustierung erfolgt anhand des „Postfilter-Calciums“.
- Die Menge an zu substituierendem Ca^{2+} richtet sich nach dem Dialysatfluss und beträgt etwa 1,5–2,0 mmol Ca^{2+} pro Liter Dialysat. Die Feinjustierung erfolgt anhand des systemischen Ca^{2+} .
- Der Blutfluss erzeugt eine Alkalose (Produktion von HCO_3^-), der Dialysatfluss eine Azidose (Elimination von HCO_3^-). Abweichungen des Blut-pH vom gewünschten Wert können dementsprechend über Änderungen des Blut- oder Dialysatflusses korrigiert werden.
- Bei Leberinsuffizienz weisen ein ansteigendes Verhältnis von Gesamt-Calcium zu ionisiertem Calcium sowie eine metabolische Azidose auf eine Zitrat-Akkumulation hin.

Indikationen für Nierenersatzverfahren

Für den Einsatz von Nierenersatzverfahren gelten die gleichen Überlegungen wie für viele andere intensivmedizinischen Therapieverfahren wie z. B. maschinelle Beatmung oder den Einsatz von Antibiotika: Ihre Anwendung ist in vielen Fällen lebensrettend, sie stellen jedoch einen unphysiologischen Eingriff in den Organismus dar und sind mit **unerwünschten Wirkungen** verbunden. So werden z. B. bei jeder Blutreinigung durch Filtration/Substitution oder Diffusion auch wasserlösliche Substanzen wie **Aminosäuren, Vitamine und Spurenelemente** entfernt, da diese nicht in den Dialysat- und Substitutionslösungen enthalten sind [4]. Darüber hinaus existieren Hinweise darauf, dass Nierenersatzverfahren die **renale Perfusion** beeinträchtigen können [5]. Voraussetzung für den Einsatz eines Nierenersatzverfahren ist daher stets eine klar gegebene Indikation.

Die wichtigsten und häufigsten **Indikationen für den Beginn einer Nierenersatztherapie** sind

- Hyperkaliämie,
- schwere metabolische Azidose,
- Diuretika-refraktäre Hypervolämie sowie
- Komplikationen (!) einer Urämie [6].

Während **Hyperkaliämie** und **schwere metabolische Azidose** lebensbedrohliche Zustände darstellen, die sich mit Laborwerten objektivieren lassen, ist die **Hypervolämie** eine eher „weiche“ Indikation für den Beginn eines Nierenersatzverfahrens, die zudem auf einer subjektiven klinischen Einschätzung basiert. Eine **Erhöhung des Serum-Harnstoffes** lässt sich zwar ebenfalls objektiv diagnostizieren, sie stellt jedoch allein noch keine Indikation zur Nierenersatztherapie dar [7]. Experimentelle Daten legen vielmehr die Vermutung nahe, dass hohe Harnstoffkonzentrationen die Regeneration der Niere nach akuten Nierenschädigungen sogar begünstigen können [8,9]. Aus einem erhöhten Serum-Harnstoff ergibt sich somit erst dann die Indikation für ein Nierenersatzverfahren, wenn **klinische Komplikationen** wie Perikarditiden, Gerinnungs- oder Bewusstseinsstörungen auftreten.

Sowohl der Neubeginn einer Nierenersatztherapie als auch deren Fortsetzung nach Erreichen der maximalen Filterlaufzeit sollten daher nur bei gegebener Indikation und nach der Devise „So viel wie nötig – so wenig wie möglich“ erfolgen; speziell für den Harnstoff gilt das Prinzip „Don't treat numbers“.

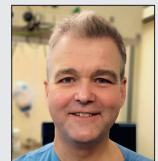
Literatur

1. RENAL Replacement Therapy Study Investigators; Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627–1638
2. VAN/NIH Acute Renal Failure Network; Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7–20
3. Zhang W, Bai M, Yu Y, Li L, Zhao L, Sun S, et al: Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous

renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23:22

4. Berger MM, Broman M, Forni L, Ostermann M, De Waele E, Wischmeyer PE: Nutrients and micronutrients at risk during renal replacement therapy: a scoping review. *Curr Opin Crit Care* 2021;27:367–377
5. Marants R, Qirjazi E, Grant CJ, Lee TY, McIntyre CW: Renal Perfusion during Hemodialysis: Intradialytic Blood Flow Decline and Effects of Dialysate Cooling. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1086–1095
6. Davies TW, Ostermann M, Gilbert-Kawai E: Renal replacement therapy for acute kidney injury in intensive care. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019;80:C124–C128
7. Mackenzie J, Chacko B: An isolated elevation in blood urea level is not 'uraemia' and not an indication for renal replacement therapy in the ICU. *Crit Care* 2017;21:275
8. Chawla LS: Permissive azotemia during acute kidney injury enables more rapid renal recovery and less renal fibrosis: a hypothesis and clinical development plan. *Crit Care* 2022;26:116
9. Zager RA, Johnson AC, Becker K: Post-ischemic azotemia as a partial 'brake', slowing progressive kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1455–1462
10. Heise D: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation. Berlin: Springer-Verlag GmbH 2021.

Korrespondenzadresse



Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Heise

Klinik für Anästhesiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Georg-August-Universität
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen, Deutschland
Tel.: 0551 3967711

E-Mail:
daniel.heise@med.uni-goettingen.de
ORCID-ID: 0000-0001-9759-4877