

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Pannen

Hypophosphatämien bei Patienten mit akuter  
Nierenschädigung und kontinuierlicher Nierenersatztherapie  
auf der Intensivstation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Alina Saira Ross  
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Hannan Dalyanoglu

Für meine Kinder.

Beschützt eure Träume, selbst wenn der Weg lang ist.

## Zusammenfassung

Die Methode der regionalen Citratantikoagulation (RCA) konnte die Effektivität und Sicherheit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CRRT) in den letzten Jahren deutlich verbessern. Die mit einer effektiven Nierenersatztherapie verbundene *Clearance* verursacht jedoch häufig Hypophosphatämien, die zu Funktionsstörungen auf zellulärer Ebene führen. Studien zeigen, dass Hypophosphatämien mit einer verlängerten maschinellen Beatmung, einer höheren Tracheotomie-Rate und einer gesteigerten Mortalität assoziiert sind. Aufgrund der fraglichen Effektivität und dem hohem Therapieaufwand einer separaten Phosphatsubstitution unter Nierenersatztherapie wurden daher phosphathaltige Dialysatlösungen eingeführt. In einer retrospektiv-prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten wir, ob der Einsatz von phosphathaltigen Dialysatlösungen geeignet ist, um Hypophosphatämien bei kritisch kranken Patienten zu verhindern. Eingeschlossen wurden zwei Gruppen von jeweils 100 Patienten mit akuter Nierenschädigung (AKI) und kontinuierlicher veno-venöser Hämodialyse (CVVHD), die auf einer interdisziplinären chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden. Die Gruppe 2011–2012 erhielt phosphatfreie Dialysatlösungen mit Phosphatsubstitution über separate Infusionen. Die Gruppe 2013–2014 wurde mit phosphathaltigen Dialysatlösungen behandelt. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Hypophosphatämien. Sekundäre Endpunkte umfassten die Elektrolytspiegel von Phosphat, Magnesium und Calcium, den Säure-Basen-Status, Retentionsparameter, Dialyседosis, Filterlaufzeit sowie klinische Verlaufsparemeter. Phosphathaltige Dialysatlösungen reduzierten signifikant die Inzidenz von Hypophosphatämien und führten zu höheren Spiegeln von Phosphat, Magnesium und Gesamtcalcium während der Dialysebehandlung. Die empfohlene Dialyседosis konnte appliziert, harnpflichtige Substanzen effizient entfernt und der Säure-Basen-Haushalt im Zielbereich stabilisiert werden. Der Einsatz von phosphathaltigen Dialyselösungen stellt eine effektive Therapiemaßnahme zur Prävention von Hypophosphatämien unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie dar und kann für kritisch kranke Patienten mit akuter Nierenschädigung auf der Intensivstation empfohlen werden.

## **Abstract**

The technique of regional citrate anticoagulation (RCA) considerably improved efficacy and safety of continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury (AKI) on intensive care units. However, the high clearance of this treatment may lead to hypophosphatemia, impairing cellular function. Clinical studies have shown that decreased phosphate levels during dialysis are associated with adverse effects like prolonged mechanical ventilation, an increased rate of tracheostomies and higher mortality. Thus, phosphate-containing dialysis fluids were introduced as an alternative to separate phosphate supplementation.

In a retrospective-prospective observational cohort study we studied whether separate infusion of phosphate or a phosphate-containing dialysis fluid is more effective to avoid hypophosphatemia in critically ill patients. We compared two groups of 100 patients with AKI and citrate-anticoagulated continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD) from the multidisciplinary level III surgical ICU of Duesseldorf university hospital. The first group (2011-2012) received phosphate-free dialysis fluids with separate phosphate substitution based on daily measurements. The second group (2013-2014) was treated with phosphate-containing dialysis fluids. Primary outcome was the incidence of hypophosphatemia. Secondary endpoints included electrolyte levels of phosphate, magnesium and calcium, acid-base status, urea and creatinine levels, dialysis dose, filter run lifetime and clinical outcomes.

Phosphate-containing dialysis fluids significantly reduced the risk of hypophosphatemia, ensured higher phosphate, magnesium and total calcium concentrations. The recommended dialysate dose was delivered, uremic toxins were efficiently eliminated, and the acid-base balance was stabilized within the target range.

In conclusion, these findings support the use of phosphate-containing dialysis fluids as an effective strategy to prevent hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. These dialysis fluids can be recommended for critically ill patients with acute kidney failure undergoing CRRT.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AKI</b>	<i>Acute Kidney Injury</i>
<b>AKIN</b>	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
<b>aPTT</b>	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
<b>BE</b>	<i>Base Excess</i>
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse
<b>CAVH</b>	Kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration
<b>Ci-Ca® CVVHD</b>	CVVHD mit integrierter Citratantikoagulation
<b>CRRT</b>	<i>Continuous Renal Replacement Therapy</i>
<b>CVVH</b>	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
<b>CVVHD</b>	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
<b>CVVHDF</b>	Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>h</b>	Stunde(n)
<b>iCa</b>	ionisiertes Calcium
<b>ICU</b>	<i>Intensive Care Unit</i>
<b>KDIGO</b>	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KH</b>	Krankenhaus
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mg/dL</b>	Milligramm pro Deziliter
<b>mmol/L</b>	Millimol pro Liter
<b>RCA</b>	Regionale Citratantikoagulation
<b>vs</b>	<i>versus</i> , im Vergleich zu

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Die akute Nierenschädigung (AKI) .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Intensivmedizinische Nierenersatztherapie .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Grundlagen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Klinische Bedeutung von Phosphat.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Ziele der Arbeit.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Patienten und Studiendesign.....</b>	<b>10</b>
3.1.1 Einschlusskriterien .....	10
3.1.2 Ausschlusskriterien .....	10
<b>3.2 Nierenersatztherapie (CVVHD) .....</b>	<b>10</b>
<b>3.3 Interventionen .....</b>	<b>12</b>
<b>3.4 Datenerhebung.....</b>	<b>14</b>
3.4.1 Messzeitpunkte: .....	15
3.4.2 Basisparameter .....	15
3.4.3 Nierenspezifische Parameter .....	15
<b>3.5 Statistik .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>17</b>
4.1.1 Ätiologie des AKI.....	18
4.1.2 Indikation zur Nierenersatztherapie .....	19
<b>4.2 Elektrolythaushalt.....</b>	<b>20</b>
4.2.1 Phosphatspiegel.....	20
4.2.2 Magnesiumspiegel .....	24
4.2.3 Calciumspiegel.....	26
<b>4.3 Laborparameter und Dialysequalität.....</b>	<b>29</b>
4.3.1 Harnstoff und Kreatinin .....	29
4.3.2 pH-Wert und Base Excess .....	31
4.3.3 Dialysedosis .....	32
4.3.4 Filterstandzeiten.....	33

<b>4.4</b>	<b>Klinisches Outcome .....</b>	<b>34</b>
4.4.1	Beatmungsdauer.....	34
4.4.2	ICU-Aufenthaltsdauer und Krankenhausverweildauer .....	35
4.4.3	Letalität.....	35
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>36</b>
<b>5.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>37</b>
<b>5.2</b>	<b>Elektrolythaushalt.....</b>	<b>37</b>
5.2.1	Phosphatspiegel.....	37
5.2.2	Magnesiumspiegel .....	38
5.2.3	Calciumspiegel.....	39
<b>5.3</b>	<b>Laborparameter und Dialysequalität.....</b>	<b>40</b>
5.3.1	Kreatinin und Harnstoff .....	40
5.3.2	pH-Wert und Base Excess .....	41
5.3.3	Dialysedosis .....	41
5.3.4	Filterstandzeiten .....	43
<b>5.4</b>	<b>Klinisches Outcome .....</b>	<b>43</b>
5.4.1	Beatmungsdauer.....	43
5.4.2	ICU-Aufenthaltsdauer und Krankenhausverweildauer .....	44
5.4.3	Letalität.....	44
<b>5.5</b>	<b>Stärken und Limitationen .....</b>	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>55</b>



# 1. Einleitung

## 1.1 Die akute Nierenschädigung (AKI)

Die akute Nierenschädigung (*acute kidney injury*, AKI) beschreibt eine plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion innerhalb von 7 Tagen. Damit einhergehend kommt es zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und meist auch zu einem Verlust der Diurese. Die Folge sind Verschiebungen des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes, Hypervolämie, Hyperkaliämie und Urämie. Die akute Nierenschädigung geht mit einer hohen Morbidität und Letalität sowie dem Risiko der Chronifizierung einher.

Im Jahr 2012 wurden die KDIGO-Leitlinien zur akuten Nierenschädigung veröffentlicht, in denen auch eine jetzt weltweit akzeptierte Definition der AKI vorgestellt wurde. Der deutsche Begriff der akuten Nierenschädigung (AKI) entspricht dabei inhaltlich dem Acute Kidney Injury (AKI). Nach KDIGO liegt eine akute Nierenschädigung vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dL innerhalb von 48 Stunden, Anstieg des Serumkreatinins um das mindestens 1,5-fache eines Ausgangswertes (Baseline) innerhalb von 7 Tagen, Abfall der Diurese auf weniger als 0,5 ml/kg/h für mindestens 6 Stunden. Entsprechend wird die akute Nierenschädigung (AKI) in drei Schweregrade eingeteilt (1).

Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um 0,3 mg/dL innerhalb von 48 Stunden oder 1,5-1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen	< 0,5 ml/kgKG/h für 6-12 h
2	2,0-2,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen	< 0,5 ml/kgKG/h für ≥ 12 h
3	≥ 3,0-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg auf ≥ 4mg/dL oder Beginn einer Nierenersatztherapie	< 0,3 ml/kgKG/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

**Tabelle 1: Einteilung der akuten Nierenschädigung**

Dargestellt ist die Definition der akuten Nierenschädigung nach KDIGO von 2012.

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*;

ml/kgKG/h = Milliliter pro Kilogramm pro Körpergewicht und Stunde; mg/dL = Milligramm pro Deziliter; h = Stunden

Ätiologisch werden das prärenale, das renale und das postrenale AKI unterschieden, wobei das renale AKI nach präglomerulärer, glomerulärer und postglomerulärer Erkrankung differenziert werden kann.

Im intensivmedizinischen Bereich stellt die prärenale Nierenschädigung die Hauptursache dar, die renale Nierenschädigung ist die zweithäufigste Entität (2). Die postrenale Nierenschädigung spielt in der Intensivmedizin eher eine untergeordnete Rolle.

Die prärenale Nierenschädigung beruht auf einer renalen Minderperfusion, die häufig auf hypovoläme Zustände zurückzuführen ist (2), seltener auf eine vaskuläre Ursache in Form einer Reduktion der Nierenperfusion durch beispielsweise Nierenarterienstenosen.

Klassische Ursachen des renalen AKI sind die akute Tubulusnekrose, akute Glomerulonephritiden, akute interstitielle Nephritiden oder toxische Tubulusschäden, beispielsweise medikamentös bedingt.

Postrenale AKI kommen durch Behinderung des Harnabflusses zustande, z. B. durch Prostatahyperplasie oder urogenitale Tumore.

Die häufigsten Ursachen für ein AKI im intensivmedizinischen Bereich sind Sepsis, Herzinsuffizienz und Lebererkrankungen, Volumenmangelzustände und das postoperative AKI nach herzchirurgischen Eingriffen (3) .

Studien belegen das erhöhte Sterberisiko von Patienten mit akuter Nierenschädigung unabhängig von der vorbestehenden Nierenfunktion und GFR (glomeruläre Filtrationsrate) (4). Patienten mit AKI haben selbst ohne Dialysepflichtigkeit ein um > 40% erhöhtes Mortalitätsrisiko auch noch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus (5). Bereits moderate Anstiege des Serumkreatinins sind mit einer erhöhten Mortalität, längerer Krankenhausverweildauer und höheren Behandlungskosten assoziiert (6). Bei Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie wird die Mortalität mit bis zu 60% angegeben (7, 8).

## **1.2 Intensivmedizinische Nierenersatztherapie**

Während eines stationären Krankenhausaufenthaltes entwickeln 10-15% der Patienten ein AKI, auf Intensivstationen sind es bis zu 50% (9). Etwa 15% aller Intensivpatienten sind auf eine apparative Nierenersatztherapie angewiesen (7, 8). Indikationen für den Beginn einer Nierenersatztherapie sind das Auftreten einer Hyperkaliämie und/oder einer metabolischen Azidose, Oligurie bzw. Anurie, Hypervolämie und Urämie.

Die Nierenersatztherapie wird bei kritisch kranken Intensivpatienten gemäß den aktuellen Leitlinien in der Regel als kontinuierliche Nierenersatztherapie, in Deutschland häufig in Form der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) durchgeführt (1).

## **1.3 Grundlagen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie**

Erstmals wurde die Methodik der kontinuierlichen Nierenersatztherapie 1977 von Kramer et al. beschrieben. Diese Gruppe beschrieb zunächst die kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration (CAVH) (10). Ein Vorteil war die leichte Handhabung, da neben dem Hämofilter nur ein arterieller und ein venöser Zugang notwendig waren. Allerdings beschränkte sich die Indikation auf überwässerte Patienten, bei denen eine Therapie mittels Diuretika nicht ausreichend war. Der Blutfluss beruhte auf dem arterio-venösen Druckgradienten und war somit vom arteriellen Druck sowie dem Hämatokrit abhängig. Die Methode war für kritisch kranke Patienten nicht ausreichend, da keine effiziente Elimination harnpflichtiger Substanzen erreicht werden konnte. Durch den Einsatz von mechanischen Rollerpumpen konnte das Verfahren schließlich als veno-venöse Hämofiltration durchgeführt werden, wodurch größere Blutflüsse und eine höhere Clearance erreicht werden konnten (11). Als pumpenunterstützte veno-venöse Verfahren stehen heute die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH), die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF), sowie die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse

(CVVHD) zur Verfügung. Heute gilt die kontinuierliche Nierenersatztherapie als Methode der Wahl bei kreislaufinstabilen und volumenüberladenen Patienten.

Die CVVHD ist ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren, das auf dem Prinzip der Diffusion beruht. Diffusion bezeichnet einen passiven Transport von Teilchen beruhend auf der Brownschen Molekularbewegung entlang eines Konzentrationsgefälles. Bei der Hämodialyse strömt das Blut entlang einer semipermeablen Membran durch den Dialysefilter, während im Gegenstromprinzip die Dialysatlösung hinzugefügt wird. Entlang des Konzentrationsgefälles diffundieren die harnpflichtigen Substanzen aus dem Blut in das Dialysat und werden so ausgeschieden. Ein Vorteil der CVVHD ist eine effektive Elimination harnpflichtiger Substanzen bereits bei geringen Blutflüssen (100-120 ml/h). Die Effektivität der Behandlung wird im Wesentlichen durch die Höhe des Dialysatflusses bestimmt.

Voraussetzung für den reibungslosen Ablauf der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren ist eine effiziente Antikoagulation des extrakorporalen Blutkreislaufs, der u.a. auf Grund der großen Fremdoberfläche durch eine erhöhte Thrombogenität gekennzeichnet ist. Diese wird verstärkt durch eine Hämokonzentration im Dialysator, den unter der Dialyse erzeugten Kontakt des Blutes mit Luft und häufige Unterbrechungen des Blutflusses z. B. bei pflegerischen Maßnahmen wie der Lagerung.

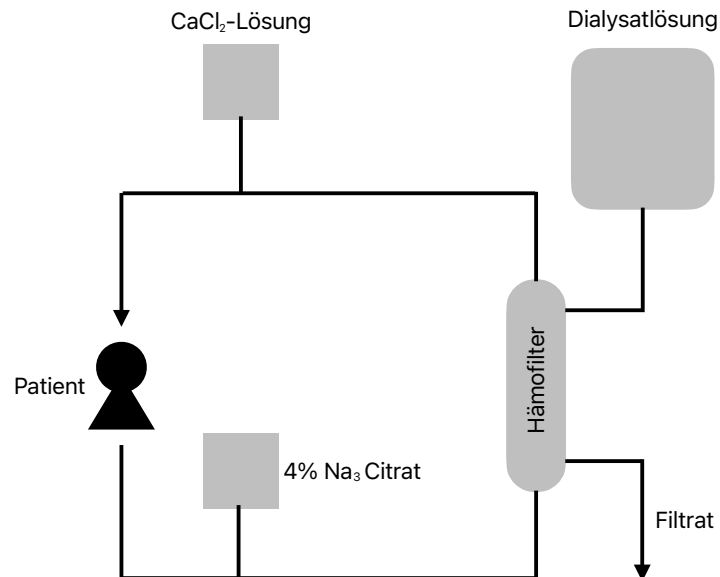
Das am häufigsten eingesetzte Antikoagulanz bei Nierenersatzverfahren ist unfractioniertes Heparin (12), da es kostengünstig und einfach in der Handhabung und im Monitoring ist. Es wird dem Patienten systemisch verabreicht, sorgt bei ausreichend hoher Dosierung mit effektiver Verlängerung der Gerinnungszeit (aPTT) unter der Dialyse für eine intra- und extrakorporale Antikoagulation und gewährleistet so in der Theorie ausreichend lange Filterlaufzeiten. Jedoch finden sich gerade im intensivmedizinischen Setting viele Kontraindikationen für den Einsatz von Heparin. Dies gilt insbesondere für chirurgische Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, bei denen eine effektive Hemmung der Gerinnung zu Blutungen führen kann. Darüber hinaus ist die Antikoagulation in der Praxis schlecht steuerbar und die erreichten

Filterlaufzeiten sind oft unzureichend. Ein erhöhtes Blutungsrisiko der Patienten wurde wiederholt beschrieben (13). Mit der neuen Technik der regionalen Citratantikoagulation (RCA) kann dieses Problem gelöst werden, weil bei der RCA die Antikoagulation ausschließlich auf den extrakorporalen Kreislauf beschränkt wird und die systemische Gerinnungsfähigkeit der Patienten nicht beeinflusst wird. Mehrere Metaanalysen konnten inzwischen eine signifikant verringerte Inzidenz von Blutungsereignissen unter RCA im Vergleich zu systemischer Antikoagulation nachweisen (14), zudem konnten unter Citratantikoagulation verlängerte Filterstandzeiten erreicht werden (15).

Citrat ist das Salz der Zitronensäure und an einer Vielzahl von Stoffwechselprozessen im menschlichen Körper beteiligt. Seine Wirkung als Antikoagulanzen beruht auf der Bindung von ionisiertem Calcium und der Entstehung von Citrat-Calcium-Chelatkomplexen. Das ionisierte Calcium, das essentiell für den Ablauf der Gerinnungskaskade ist und auch als Faktor IV bezeichnet wird, wird an Citrat gebunden und steht somit nicht mehr als Gerinnungsfaktor zur Verfügung.

Bei der hier untersuchten CVVHD mit integrierter Citratantikoagulation (Ci-Ca® CVVHD, Fresenius Medical Care AG) wird dem extrakorporalen Kreislauf im arteriellen Teil des Schlauchsystems, also unmittelbar nachdem das Blut aus dem Patientenkreislauf entnommen wurde, Trinatriumcitrat-Lösung zugefügt. Das Citrat bindet sofort das ionisierte Calcium. Wenn der Spiegel des ionisierten Calciums  $< 0,35 \text{ mmol/L}$  liegt, ist die plasmatische Gerinnung vollständig blockiert. Eine Spiegelkontrolle erfolgt über Blutentnahmen aus dem extrakorporalen Kreislauf (sogenanntes Postfilter Calcium). Das verwendete Protokoll erlaubt eine Adjustierung der Citratdosis, so dass dieser Zielbereich in der Regel gut erreicht wird. Etwa 50% der Citrat-Calcium Komplexe werden während der Hämodialyse eliminiert. Deshalb wird vor der Rückgabe des Blutes in den Patienten eine Calciumchlorid-Lösung zugeführt und so ein relevanter Calciumverlust verhindert. Nach Reinfusion in den Körper des Patienten wird das gebundene Calcium aus der Chelatbindung freigesetzt. Das Citrat wird im Citratzyklus der Leber verstoffwechselt. In diesem Prozess entsteht u.a. auch

Bicarbonat, dessen Pufferwirkung zur Korrektur der renalen Azidose eingesetzt werden kann.



**Abb. 1: Prinzip der CVVHD mit RCA**

Dargestellt ist der extrakorporale Kreislauf der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse (CVVHD) mit regionaler Citratantikoagulation (RCA).  
CaCl<sub>2</sub>= Calciumchlorid, Na<sub>3</sub>Citrat = Trinatriumcitrat

Bei Verwendung der RCA kann über eine Veränderung der Blut- und Dialysatflüsse der Säure-Base-Haushalt des Patienten beeinflusst werden. So kann der pH-Wert des Blutes eingestellt und eine renale Azidose gepuffert werden. Je höher der Blutfluss eingestellt ist, desto höher ist der Anteil des infundierten Citrats und somit die Pufferwirkung. In zweiter Linie wird der pH durch die Höhe des Dialysatflusses bestimmt. Je höher der Dialysatfluss ist, umso mehr Citrat und Bicarbonat werden eliminiert. Somit kann der pH-Wert durch die Höhe des Blutflusses und durch die Höhe des Dialysatflusses beeinflusst werden. Die Steuerung des pH-Wertes ist komplex. Relevante Nebenwirkungen der Therapie sind eine anhaltende metabolische Azidose und die Entstehung einer metabolischen Alkalose (16).

Eine metabolische Azidose unter CVVHD mit integrierter Citratantikoagulation kann zudem Ausdruck einer Citratakkumulation sein. Bei schweren Leberfunktionsstörungen wird Citrat nicht verstoffwechselt. Ein weiterer

Pathomechanismus ist die hypoxiebedingte Störung des Citratzyklus, z.B. bei schwerem ARDS oder auch bei Sepsis. Ein zusätzlicher Indikator für eine Citratakkumulation ist ein Abfall des ionisierten Calciums, weil bei einer systemischen Akkumulation von Citrat das im Chelatkomplex gebundene Calcium nicht freigesetzt wird. Dann entsteht ein überproportional hoher Substitutionsbedarf für Calcium, der durch die normale Substitutionsrate nicht erreicht werden kann. Ein Parameter zur Detektion der Citratakkumulation ist der Quotient aus Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium, der als *Calcium/iCa Ratio* bezeichnet wird. Werte > 2,5 können Hinweis auf eine Citratakkumulation sein. Die Citratakkumulation tritt bei etwa 5-16% der Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie mit regionaler Citratantikoagulation auf (17, 18). Bei vielen Patienten kann die Behandlung unter besonders intensiver Beobachtung und nach Adjustierung der Behandlungsparameter fortgeführt werden. Bei anhaltender Citratakkumulation muss das Verfahren beendet werden.

## **1.4 Klinische Bedeutung von Phosphat**

Phosphat ist das Salz der Phosphorsäure. Der Hauptbestandteil des Phosphors im menschlichen Körper (85%) ist als Calciumphosphat im Knochen eingebaut. Es spielt eine große Rolle im menschlichen Metabolismus unter anderem als Bestandteil von Nukleinsäuren und innerhalb von Signalwegen. Die Aufnahme von Phosphat erfolgt über die Nahrung, die Ausscheidung über die Nieren. Die Phosphathomöostase ist eng mit der Steuerung des Calciumhaushalts verbunden und hormonell gesteuert (19).

Nach Datenlage kommt es unter der Nierenersatztherapie aufgrund der guten Membrangängigkeit von Phosphat bei vielen Intensivpatienten zu schweren Hypophosphatämien, die sich klinisch in Organschädigungen manifestieren können (20). Ein Mangel an Phosphat führt zu Gewebhypoxie und Funktionsstörungen auf zellulärer Ebene. Der zugrunde liegende Mechanismus ist der Verbrauch von Adenosintriphosphat (20). Schwere Hypophosphatämien sind unter anderem assoziiert mit Komplikationen wie Rhabdomyolyse, Hämolyse, kardialen und respiratorischen Versagen (19, 20). So wurde gezeigt,

dass auftretende Hypophosphatämien die Beatmungszeit signifikant verlängern und zu einer höheren Rate von Tracheotomien führen (21). Eine retrospektive Studie zeigte außerdem, dass schwere Hypophosphatämien mit einer vierfach erhöhten Mortalität einhergehen (22).



## 2. Ziele der Arbeit

Die Methode der regionalen Citratantikoagulation (RCA) konnte in den vergangenen Jahren eine deutliche Steigerung in der Qualität der Nierenersatztherapie erreichen. Dies zeigt sich in verlängerten Filterstandzeiten und der Verabreichung einer effektiven Dialysedosis mit sehr wirksamer Blutreinigung bei gleichzeitig reduzierten Blutungskomplikationen (23, 24). Das Verfahren ist aber auch mit relevanten Nebenwirkungen verbunden, die auf einer unerwünschten Elimination von Phosphat, Magnesium und Calcium beruhen, so dass eine gezielte Substitution dieser Substanzen notwendig ist (23, 24).

Insbesondere die Substitution von Phosphat während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie ist komplex und oft unzureichend. Die Phosphatsubstitution erfolgte auf der Operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf bis Januar 2013 über separate Infusionen, da die verwendeten Dialysatlösungen kein Phosphat enthielten. Seit dem 01.01.2013 wurden neu verfügbare kommerzielle Dialysatlösungen verwendet, die neben einer erhöhten Magnesiumkonzentration auch Phosphat enthalten.

Diese Studie soll folgende Fragen beantworten:

- In welchem Umfang treten unter der Dialysetherapie bei Intensivpatienten Abweichungen des Phosphatspiegels auf?
- Sind die phosphathaltigen Dialysatlösungen wirksamer als separate Phosphatinfusionen, um schwere Hypophosphatämien zu vermeiden?
- In welchem Ausmaß treten Hypomagnesiämien und Hypokalzämien auf?
- Inwieweit wirkt sich die Phosphat-Homöostase auf klinische Outcome-Parameter aus?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten und Studiendesign**

Im Rahmen einer kombiniert retrospektiven / prospektiven Beobachtungsstudie sind mit Zustimmung der Ethikkommission (Referenznummer 4209, 01.07.2013) der Heinrich-Heine-Universität die Daten von 200 Patienten ausgewertet worden, die im Zeitraum Januar 2011 bis Dezember 2014 auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden. Neben den demographischen Daten wurden die Aufnahmediagnosen, die Ätiologie der akuten Nierenschädigung, laborchemische Parameter, die Elektrolytsubstitution sowie klinische Parameter wie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, Beatmungszeiten, und die Letalität analysiert. Die Auswertung der Dialyседaten umfasst vorrangig die Dialyседosis sowie die Filterstandzeiten.

##### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer akuten Nierenschädigung und der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie in Form einer CVVHD über mindestens 24 Stunden, die zwischen 2011 und 2014 auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden.

##### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren, Schwangere, sowie Patienten, bei denen die Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit RCA kontraindiziert war.

#### **3.2 Nierenersatztherapie (CVVHD)**

Die Nierenersatztherapie wurde als kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Dialyse mittels des MultiFiltrate-Systems (Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg) im CVVHD-Modus mit integrierter Citratantikoagulation (Ci-Ca® CVVHD) unter

Verwendung eines AV 1000 S Hämofilters (Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg). Als Zugangsweg dienten Shaldon-Dialyse-Katheter (Niagara™, BARD Access Systems, Salt Lake City, USA), die in die Vena jugularis interna, Vena subclavia oder der Vena femoralis gelegt worden waren.

Standardisiert wurde bei allen Patienten zu Beginn der Dialyse ein Blutfluss von 100 ml/min und ein Dialysatfluss von 2000 ml/h eingestellt. Nach 60 Minuten wurden die Einstellungen gewichtsadaptiert angepasst. Die Dialysedosis berechnet sich aus dem Quotienten von Dialysatfluss plus Ultrafiltration bezogen auf das Körpergewicht des Patienten (Dialysatfluss+Ultrafiltrat/kgKG/h). Die verschriebene Ziel-Dialysedosis betrug 30 ml/kg/h. Die tatsächlich verabreichte Dialysedosis und die damit verbundene Behandlungseffektivität hängt von der Filterstandzeit ab.

Unter der Dialyse erfolgte die Substitution des Calciums mithilfe einer Substitutionslösung in Form von Calciumchlorid (500 mmol/L, Braun Melsungen AG, Melsungen), mit dem Ziel normwertige Spiegel des systemischen ionisierten Calciums (freies Calcium) zu erreichen. Die initiale Einstellung der Calciumsubstitutionsrate betrug 1,7 mmol/L.

Die regionale Antikoagulation mittels Citrats in Form von 4%iger Trinatriumcitrat-Lösung (Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg) wird bei der Ci-Ca® CVVHD über die Citratdosis gesteuert. Die initial eingestellte Citratdosis betrug 4,0 mmol/L. Die Messung des Postfilter-Calciums erfolgte über Blutentnahmen aus den Dialyseschläuchen distal des Hämofilters etwa 10 Minuten nach Therapiebeginn und im weiteren Verlauf alle 6-8 Stunden. Das systemische ionisierte Calcium wurde durch Blutgasanalysen aus einem arteriellen Katheter bestimmt. Die Messungen erfolgten etwa alle 4 Stunden.

Der unten gegebene Algorithmus gibt die Anpassung der Calcium- und Citratdosis laut Protokoll vor.

<b>Postfilter ionisiertes Calcium (mmol/L)</b>	<b>Änderung der Citratdosis</b>	<b>Systemisch ionisiertes Calcium (mmol/L)</b>	<b>Änderung der Calciumdosis</b>
> 0,40	Erhöhung um 0,2 mmol/L	> 1,35	Reduktion um 0,4 mmol/L
0,35 - 0,40	Erhöhung um 0,1 mmol/L	1,21 – 1,35	Reduktion um 0,2 mmol/L
0,25 – 0,34	Keine Änderung (Zielbereich)	1,12 – 1,20	Keine Änderung (Zielbereich)
0,20 – 0,24	Reduktion um 0,1 mmol/L	1,00 – 1,11	Erhöhung um 0,2 mmol/L
< 0,20	Reduktion um 0,2 mmol/L	< 1,00	Erhöhung um 0,4 mmol/L

**Tabelle 2: Steuerung der Citrat- und Calciumsubstitution**

Dargestellt ist die Anpassung der Citrat- und Calciumdosis bei der CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation.

mmol/L = Millimol pro Liter

### 3.3 Interventionen

Der gesamte Beobachtungszeitraum erstreckt sich von Januar 2011 bis Dezember 2014. Retrospektiv wurden die 100 Patienten erfasst, die in den Jahren 2011 und 2012 mit einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse unter Citratantikoagulation behandelt wurden. Diese Patienten erhielten über einen zentralvenösen Zugang Natriumphosphat (1-molare Lösung) über einen separaten Perfusor, sobald im Verlauf der Hämodialyse die Phosphatwerte abfielen. Die Kontrolle des Serumphosphats erfolgte über arterielle Blutabnahmen, die am Morgen und bei Bedarf mehrfach täglich durchgeführt wurden. Daneben wurden die Serumspiegel für Magnesium und Calcium, die Retentionswerte sowie Laborparameter nach Bedarf bestimmt. Die Laufraten des Natriumphosphat-Perfusors wurden der Höhe des Serumphosphats entsprechend angepasst. Die verwendete Dialysatlösung war das phosphatfreie Ci-Ca®-Dialysat K4 der Firma Fresenius Medical Care.

Prospektiv wurden ab nach dem positiven Votum der Ethikkommission in 2013 bis Dezember 2014 weitere 100 Fälle erfasst, bei denen ebenfalls eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse notwendig war. Bei diesen Patienten wurde eine phosphathaltige Dialysatlösung (Ci-Ca®-Dialysat K4 Plus) der Firma Fresenius Medical Care verwendet. Die Kontrolle des Serumphosphats und weiterer Blutwerte erfolgte in beiden Gruppen über regelmäßige Routine-Blutabnahmen.

	<b>CiCa-Dialysat K4</b>	<b>CiCa-Dialysat K4 Plus</b>
Natrium	133 mmol/L	133 mmol/L
Kalium	4 mmol/L	4 mmol/L
Calcium	0 mmol/L	0 mmol/L
<b>Magnesium</b>	<b>0,75 mmol/L</b>	<b>1 mmol/L</b>
Chlorid	118,5 mmol/L	117,75 mmol/L
Bicarbonat	20 mmol/L	20 mmol/L
Glukose	5,55 mmol/L	5,55 mmol/L
<b>Dihydrogenphosphat</b>	<b>-</b>	<b>1,25 mmol/L</b>

**Tabelle 3: Zusammensetzung der Dialysatlösungen**

Dargestellt ist die Zusammensetzung der verwendeten Ci-Ca®-Dialyselösungen pro 1000 ml (Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg).

ml = Milliliter; mmol/L = Millimol/Liter

Indikation für eine Nierenersatztherapie war die diuretikaresistente Anurie oder Oligurie, die Flüssigkeitsüberladung, metabolische Azidose ( $\text{pH} < 7,2$ ), Hyperkaliämie ( $> 5,5 \text{ mmol/L}$ ), steigende Retentionsparameter (Kreatinin  $> 3,5 \text{ mg/dL}$  oder Harnstoff  $> 150 \text{ mg/dL}$ ) sowie Urämieerscheinungen.

Die Serumwerte von Phosphat, Magnesium und Calcium wurden bestimmt und die Inzidenz von Mangelerscheinungen ausgewertet. Für alle Parameter wurde eine Baseline vor Beginn der Dialysetherapie erfasst.

Folgende Grenzwerte wurden zugrunde gelegt:

Normwert Serumphosphat	Milde Hypophosphatämie	Schwere Hypophosphatämie
0,8-1,45 mmol/L	< 0,8 - 0,6 mmol/L	< 0,6 mmol/L
Normwert Serummagnesium	Milde Hypomagnesiämie	Schwere Hypomagnesiämie
0,65 – 1,6 mmol/L	< 0,65 - 0,5 mmol/L	≤ 0,5 mmol/L
Normwert Serumcalcium (= Gesamtcalcium)	Hypokalzämie (Gesamtcalcium)	
2,2-2,6 mmol/L	< 2,2 mmol/L	
Normwert Ionisiertes Calcium (= freies Calcium)	Hypokalzämie (ionisiertes Calcium)	
1,12-1,29 mmol/L	< 1,12 mmol/L	

**Tabelle 4: Referenzbereiche zur Definition von Elektrolytstörungen**

Dargestellt sind die zugrunde gelegten Grenzwerte für Serumphosphat, -magnesium und -calcium (gesamt und ionisiert).

mmol/L = Millimol pro Liter

### 3.4 Datenerhebung

Alle Daten wurden aus den elektronisch archivierten Tageskurven der Intensivstation sowie aus dem medico-System des Universitätsklinikums Düsseldorf entnommen und in eine MS Access Datenbank eingegeben. Neben den demographischen Informationen wie Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe wurden die Daten zu Aufnahme- und Nebendiagnosen, durchgeführten Operationen, medikamentöser Therapie, Aufenthaltsdauer und Letalität sowie Beatmungsparameter übertragen. Darüber wurde anhand von Arztbriefen, Operationsberichten, nephrologischen Konsilen und Tagesverlaufskurven die Ätiologie der Nierenschädigung, die Indikation zur Nierenersatztherapie sowie das klinische Outcome der Patienten beurteilt. Wir berechneten die verabreichte

Dialysedosis und dokumentierten die Einstellungen zu Blutfluss, Ultrafiltration, Gesamtdialysat und Calcium- und Citratdosis.

#### **3.4.1 Messzeitpunkte:**

Die Basisparameter wurden einmalig pro Patient vor Dialysebeginn bestimmt.

Weitere Messzeitpunkte waren 24, 48 und 72 Stunden nach Beginn der Dialyse.

#### **3.4.2 Basisparameter**

- Geschlecht
- Alter
- Größe und Gewicht
- Aufnahme- und Entlassdatum Krankenhaus
- Aufnahme- und Entlassdatum Intensivstation
- Haupt- und Nebendiagnosen
- Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation
- Gesamtdauer der mechanischen Ventilation während des Intensivaufenthaltes

#### **3.4.3 Nierenspezifische Parameter**

- Ätiologie der Nierenschädigung:
  - Herzversagen,
  - Hepatorenales Syndrom,
  - Hypovolämie,
  - Sepsis,
  - Trauma,
  - Andere
- Indikationen für die Nierenersatztherapie:
  - Hyperkaliämie  $> 5,5 \text{ mmol/L}$ ,
  - Metabolische Azidose mit pH-Wert  $< 7,2$ ,
  - Urinmenge  $< 500 \text{ ml/Tag}$  und/oder Hypervolämie,
  - Urämie: Kreatinin  $> 3,5 \text{ mg/dL}$  und/oder Harnstoff  $> 150 \text{ mg/dL}$
- Laborparameter
- Dialysedosis und Filterstandzeiten

### **3.5 Statistik**

Die Statistik wurde unter Verwendung der Software Microsoft Excel auf Basis der Originaldaten erstellt. Die statistische Auswertung und die Erstellung der Diagramme erfolgten mit Unterstützung durch die Statistische Beratungsstelle der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die verwendeten Tests sind im Ergebnisteil aufgeführt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Es wurden von 2011 bis 2014 insgesamt 200 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 18 Patienten nach Entlassung von der Intensivstation erneut dorthin aufgenommen. Von diesen Patienten wurden nur die Daten des ersten Intensivaufenthalts berücksichtigt, so dass insgesamt 182 Patienten ausgewertet wurden.

Die Tabellen 5 und 6 zeigen die demographischen Daten der Patienten. Die Patienten der Gruppe 2011-2012 waren im Mittel  $70 \pm 11$  Jahre alt. Die Patienten der Gruppe 2013-2014 waren im Mittel  $67 \pm 12$  Jahre alt.

	2011-2012	2013-2014
Weiblich	31	28
Männlich	54	69
Gesamt	85	97

**Tabelle 5: Anzahl der eingeschlossenen Patienten**

Dargestellt ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten für die beiden Untersuchungszeiträume 2011-2012 und 2013-2014.

	2011-2012	2013-2014
Alter (Jahre)	$70 \pm 11$	$67 \pm 12$
Gewicht (kg)	$81 \pm 18$	$85 \pm 26$
ICU Aufenthalt (Tage)	$29 \pm 27$	$25 \pm 25$
KH Aufenthalt (Tage)	$54 \pm 52$	$45 \pm 44$

**Tabelle 6: Demographische Daten und Verweildauern der eingeschlossenen Patienten**

Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung der demographischen Daten und Verweildauern der eingeschlossenen Patienten für die Untersuchungszeiträume 2011-2012 und 2013-2014.

kg = Kilogramm; ICU = *Intensive Care Unit*; KH = Krankenhaus

Tabelle 7 zeigt die Klinikzugehörigkeit der eingeschlossenen Patienten.

	2011-2012	2013-2014
Viszeralchirurgie	33	22
Herzchirurgie	53	56
Neurochirurgie	0	1
Unfallchirurgie	4	3
Thoraxchirurgie	4	2
Gefäßchirurgie	1	6
Andere	5	10

**Tabelle 7: Klinikzugehörigkeit der eingeschlossenen Patienten**

Dargestellt ist die aufnehmende Klinik der eingeschlossenen Patienten.

#### 4.1.1 Ätiologie des AKI

Tabelle 8 zeigt die Ätiologie der akuten Nierenschädigung. Die häufigsten Ursachen für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung waren Sepsis und Herzinsuffizienz.

	2011-2012	2013-2014
Herzversagen	31	45
Hypovolämie	18	10
Sepsis	39	39
Trauma	3	3
Andere	3	3
Gesamt	94	102

**Tabelle 8: Hauptursachen der akuten Nierenschädigung**

Dargestellt sind die Hauptursachen der akuten Nierenschädigung. Mehrfachnennungen bei Vorliegen von mehr als einer eindeutigen Hauptursache waren möglich.

#### 4.1.2 Indikation zur Nierenersatztherapie

Tabelle 9 zeigt die Indikationen zur Nierenersatztherapie in beiden Gruppen.

	2011-2012	2013-2014
Hyperkaliämie > 5,5 mmol/L	37	41
Metabolische Azidose pH < 7,2	14	17
Oligurie < 500 ml/Tag/Hypervolämie	53	60
Kreatinin > 3,5	17	22
Harnstoff > 150 mg/dL	22	12

**Tabelle 9: Indikation zur Nierenersatztherapie**

Dargestellt ist die Indikation zur Nierenersatztherapie. Mehrfachnennung bei Vorliegen mehrerer Indikationen zum Zeitpunkt der Indikationsstellung waren möglich.

mmol/L = Millimol pro Liter; ml = Milliliter; mg/dL = Milligramm pro Deziliter

## 4.2 Elektrolythaushalt

### 4.2.1 Phosphatspiegel

#### 4.2.1.1 Inzidenz von Hypophosphatämien

Hypophosphatämien waren definiert als Serumphosphatwerte  $< 0,8$  mmol/L. Die Phosphatwerte wurden für jeden Messzeitpunkt während der Dialysetherapie zwischen den beiden Behandlungsgruppen miteinander verglichen (Tabelle 10). Zu allen Messzeitpunkten nach Beginn der Dialysetherapie war der Anteil der Patienten mit Hypophosphatämie in der Gruppe 2011-2012 signifikant höher als in der Vergleichsgruppe 2013-2014 (zweiseitiger Fisher-Test mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg).

Zeitpunkt (h)	2011- 2012 (%)	2013- 2014 (%)	Adjustierter p-Wert (Fisher test)
0	18,0	15	0,65
12	27,0	1,2	0,001
24	32,0	3,7	0,001
36	47,5	2,6	0,001
48	49,0	2,3	0,001
60	48,3	2,6	0,001
72	25,0	8,7	0,02

**Tabelle 10: Vergleich der Häufigkeit von Hypophosphatämien**

Dargestellt ist der Vergleich der Häufigkeit von Hypophosphatämien für den Zeitraum 2011-2012 und 2013-2014. Zu jedem Messzeitpunkt nach Dialysebeginn traten in der Gruppe 2011-2012 mehr Hypophosphatämien auf ( $p < 0,02$ , zweiseitiger Fisher Test mit Korrektur für multiples Testen).

h = Stunde

#### 4.2.1.2 Inzidenz von schweren Hypophosphatämien

Schwere Hypophosphatämien waren definiert als Serumphosphatwerte  $< 0,6$  mmol/L.

Der Anteil von Patienten mit schweren Hypophosphatämien war in der Gruppe 2011-2012 signifikant höher als in der Vergleichsgruppe 2013-2014 (zweiseitiger Fisher-Test mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg).

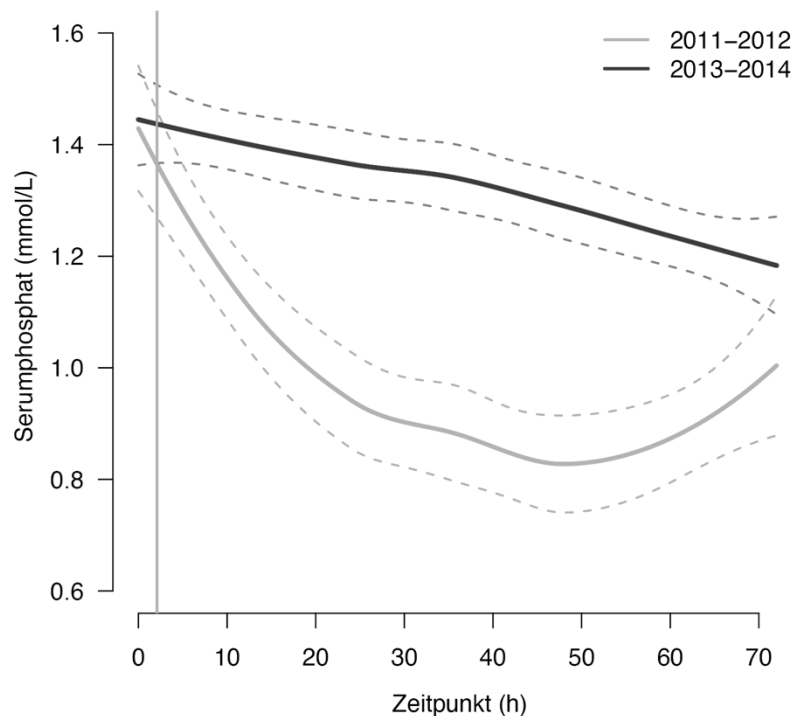
Zeitpunkt (h)	2011-2012 (%)	2013-2014 (%)	Adjustierter p-Wert (Fisher Test)
0	9,8	6,2	0,53
12	15,9	0,0	0,001
24	10,0	2,4	0,12
36	16,4	2,6	0,01
48	23,5	0,0	0,001
60	17,2	0,0	0,001
72	12,5	2,9	0,09

**Tabelle 11: Vergleich der Häufigkeit von schweren Hypophosphatämien**

Dargestellt ist der Vergleich der Häufigkeit von schweren Hypophosphatämien für den Zeitraum 2011-2012 und 2013-2014. In der Gruppe 2011-2012 kam es signifikant häufiger zu schweren Hypophosphatämien ( $p < 0,01$ , zweiseitiger Fisher Test mit Korrektur für multiples Testen).  
h = Stunde

#### 4.2.1.3 Verlauf der Serumphosphatwerte

Der zeitliche Verlauf der Serumphosphatspiegel wurde getrennt für beide Behandlungsgruppen mittels einer Lowess-Regression verglichen. In beiden Gruppen kommt es über die Dauer der Behandlung zu einem Abfall der Phosphatwerte. Der Abfall ist in der Gruppe 2012/2012 steiler. Die Konfidenzintervalle der beiden Gruppen überlappen sich bereits ab der zweiten Stunde nicht mehr, so dass statistisch die Serumphosphatwerte bereits ab diesem Zeitpunkt in der Behandlungsgruppe 2013-2014 signifikant höher sind.



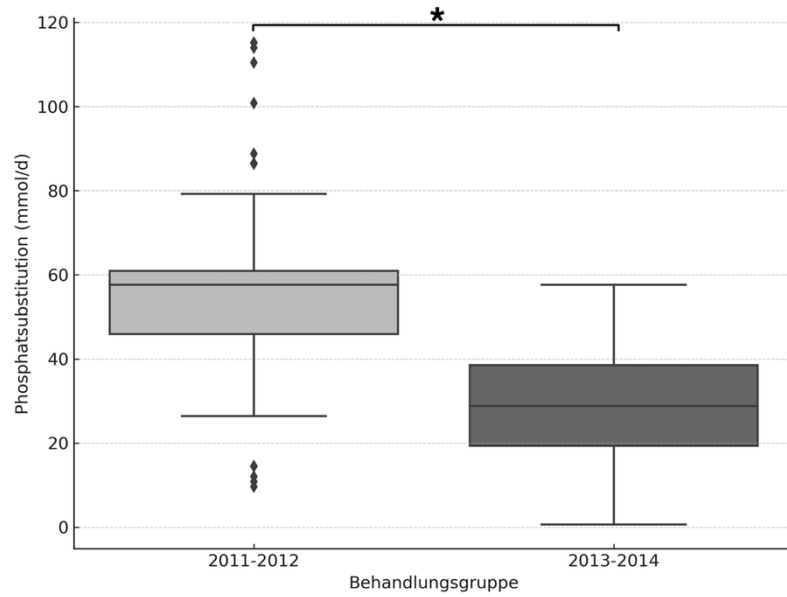
#### Abb. 2: Lowess Regression für Serumphosphatwerte

Dargestellt ist die Lowess Regression für die Serumphosphatwerte im Verlauf für beide Behandlungsgruppen (2011-2012 vs. 2013-2014). Die 95%-Konfidenzintervalle sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. Die Konfidenzintervalle trennen sich bereits nach 2 Stunden. Demnach sind in der Gruppe 2013-2014 die Serumphosphatspiegel höher.  
mmol/L = millimol pro Liter, h = Stunden

#### 4.2.1.4 Phosphatsubstitution

Zur Vermeidung von Hypophosphatämien und zur Behandlung einer Hypophosphatämie wurde in beiden Gruppen Phosphat als 1-molare Natriumphosphatlösung mittels eines Perfusors substituiert. In der Behandlungsgruppe 2011-2012 benötigten 94 Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums eine Phosphatsubstitution, in der Behandlungsgruppe 2013-2014 waren es 22 Patienten. Der Unterschied ist signifikant (zweiseitiger Fisher Test,  $p < 0,0001$ ).

Zusätzlich wurde zwischen den beiden Gruppen die mittlere Phosphatsubstitution verglichen. In der Behandlungsgruppe 2011-2012 lag die durchschnittliche Phosphatsubstitution pro Patient bei  $56,15 \pm 20,3$  mmol/d. In der Behandlungsgruppe 2013-2014 betrug die durchschnittliche Phosphatsubstitution pro Patient  $28,83 \pm 15,6$  mmol/d ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney-U-Test).



### Abb. 3: Vergleich der Phosphatsubstitution

Dargestellt ist der Vergleich der Phosphatsubstitution in mmol/d in den beiden Behandlungsgruppen 2011-2012 und 2013-2014. Die durchschnittliche Phosphatsubstitution pro Patient war in der Gruppe 2011-2012 höher. Der Unterschied ist signifikant ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney U).

mmol/d = millimol pro Tag

## 4.2.2 Magnesiumspiegel

### 4.2.2.1 Inzidenz von Hypomagnesiämien

Eine Hypomagnesiämie war definiert als ein Serummagnesiumwert  $< 0,65$  mmol/L.

Die untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse für die Häufigkeit von Hypomagnesiämien. Für jeden Zeitpunkt wurden die zwei Gruppen (2011-2012 vs. 2013-2014) miteinander verglichen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (zweiseitiger Fisher-Test mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg-Methode).

Zeitpunkt (h)	2011-2012 (%)	2013-2014 (%)	Adjustierter p-Wert (Fisher Test)
0	1,8	5,1	0,70
12	3,6	0	0,55
24	0,0	0	1,00
36	0,0	0	1,00
48	2,2	0	0,70
60	4,0	0	0,55
72	0,0	0	1,00

**Tabelle 12: Vergleich der Häufigkeit von Hypomagnesiämien**

Dargestellt ist der Vergleich der Häufigkeit von Hypomagnesiämien für den Zeitraum 2011-2012 und 2013-2014. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede (zweiseitiger Fisher-Test mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg-Methode).

### 4.2.2.2 Inzidenz von schweren Hypomagnesiämien

Schwere Hypomagnesiämien waren definiert als Serumwerte  $< 0,5$  mmol/L.

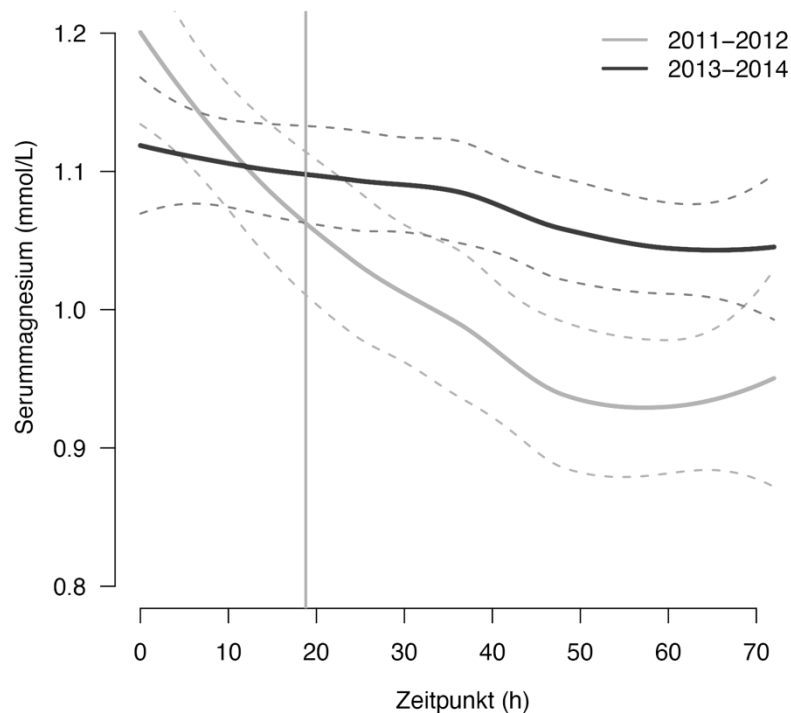
Diese traten nach Beginn der Dialysebehandlung in beiden Gruppen nicht auf.

### 4.2.2.3 Verlauf der Serum-Magnesiumwerte

Die untenstehende Abbildung zeigt die durchschnittlichen Magnesiumwerte in beiden Gruppen im Verlauf der Dialysebehandlung mittels einer Lowess-Regression. Die Konfidenzintervalle der beiden Gruppen überlappen sich ab



Stunde 19 nicht mehr, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigt. Die Magnesiumwerte der Gruppe 2013-2014 liegen ab diesem Zeitpunkt durchgehend oberhalb der Werte der Vergleichsgruppe.



**Abb. 4: Lowess Regression für Serummagnesiumwerte**

Dargestellt ist die Lowess Regression für Serummagnesiumwerte im Verlauf für beide Behandlungsgruppen (2011-2012 vs. 2013-2014). Die 95%-Konfidenzintervalle sind durch gestrichelte Linien dargestellt. Ab der 19. Stunde sind die Magnesiumwerte in der Gruppe 2013-2014 höher.

mmol/L = millimol pro Liter; h = Stunden

#### 4.2.2.4 Magnesiumsubstitution

Um Hypomagnesiämien zu behandeln, wurde in beiden Gruppen Magnesium in Form von 10%igem Magnesiumsulfat mittels eines Perfusors substituiert. In der Behandlungsgruppe 2011-2012 benötigten 65 Patienten eine Magnesiumsubstitution, in der Behandlungsgruppe 2013-2014 waren es 35 Patienten. Es besteht ein signifikanter Unterschied (zweiseitiger Fisher-Test,  $p < 0,001$ ) zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

### 4.2.3 Calciumspiegel

#### 4.2.3.1 Inzidenz von Hypokalzämien (ionisiertes Calcium und Gesamtcalcium)

Eine Hypokalzämie (ionisiertes Calcium,  $iCa^{++}$ ) war definiert als ein Wert  $< 1,10$  mmol/L. In beiden Behandlungsgruppen traten häufig Hypokalzämien auf, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich bis zur 72. Stunde keine statistisch signifikanten Unterschiede (zweiseitiger Fisher-Test mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg-Methode).

Zeitpunkt (h)	2011-2012 (%)	2013-2014 (%)	Adjustierter p-Wert
0	29,0	30,0	1,0
12	31,0	39,0	0,42
24	13,0	14,0	1,0
36	18,0	8,0	0,20
48	21,0	13,0	0,42
60	19,0	12,5	0,42
72	26,0	10,5	0,04

**Tabelle 13: Vergleich der Häufigkeit von Hypokalzämien (Ionisiertes Calcium)**

Dargestellt ist der Vergleich der Häufigkeit von Hypokalzämien (Ionisiertes Calcium  $< 1,12$  mmol/L) für beide Behandlungsgruppen (2011-2012 vs. 2013-2014). Der Unterschied ist bis zur 72. Stunde statistisch nicht signifikant (zweiseitiger Fisher-Test mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg-Methode).

mmol/L = millimol pro Liter; h = Stunde

Eine Hypokalzämie für das Gesamtcalcium war definiert als ein Wert  $< 2,2$  mmol/L. Im Verlauf der Behandlung kam es in der Gruppe 2011-2012 zu einer signifikant höheren Inzidenz von Hypokalzämien.

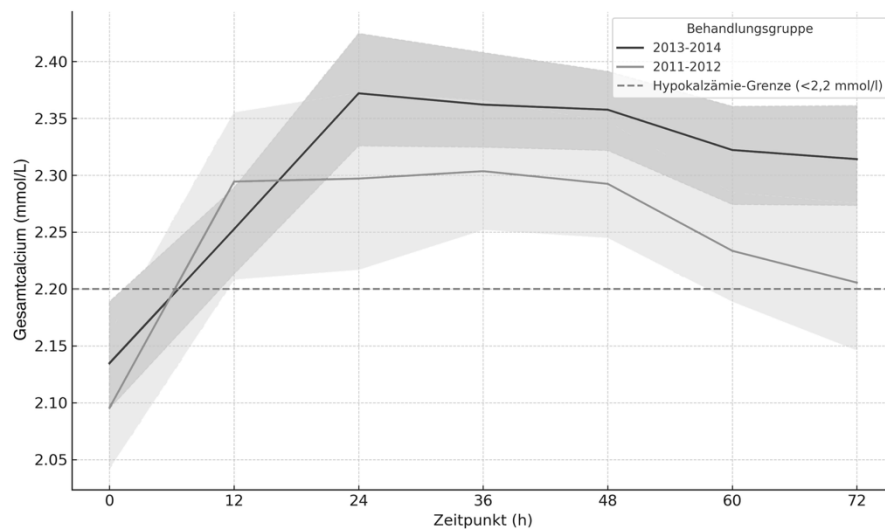
Zeitpunkt (h)	2011-2012 (%)	2013-2014 (%)	Adjustierter p-Wert
0	68,7	61,2	0,41
12	32,0	40,7	0,41
24	34,6	13,8	0,03
36	25,8	18,8	0,41
48	25,5	9,2	0,04
60	41,3	23,1	0,05
72	57,1	20,6	0,00

**Tabelle 14: Vergleich der Häufigkeit von Hypokalzämien (Gesamtcalcium)**

Dargestellt ist der Vergleich der Häufigkeit von Hypokalzämien (Gesamtcalcium < 2,2 mmol/L) für beide Behandlungsgruppen (2011-2012 vs. 2013-2014). Im Verlauf der Behandlung kam es zu einer signifikant höheren Inzidenz von Hypokalzämien ( $p < 0,05$ ) in der Gruppe 2011-2012 (zweiseitiger Fisher-Test mit Korrektur für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg-Methode). mmol/L = millimol pro Liter; h = Stunde

#### 4.2.3.2 Verlauf der Gesamtcalciumwerte

Die untenstehende Abbildung zeigt den Verlauf der mittleren Gesamtcalciumwerte in beiden Gruppen im Verlauf der Dialysebehandlung mittels einer Lowess-Regression. In beiden Gruppen ist initial ein Anstieg des Gesamtcalciums zu beobachten. In der Gruppe 2011-2012 kam es ab 48 Stunden nach Dialysebeginn zu einem Abfall des Gesamtcalciums bis an die Grenze zur Hypokalzämie. In der Gruppe 2013-2014 lag der mittlere Gesamtcalciumwert bis zum Ende des Untersuchungszeitraums im normwertigen Bereich.



**Abb. 5: Lowess Regression für Gesamtcalciumwerte**

Dargestellt ist die Lowess Regression für die Gesamtcalciumwerte (mmol/L) im Verlauf für beide Behandlungsgruppen (2011-2012 vs. 2013-2014). Die 95%-Konfidenzintervalle sind durch schattierte Bereiche dargestellt. In der Gruppe 2011-2012 zeigte sich ab 48 Stunden ein Abfall der Gesamtcalciumwerte bis an die Grenze zur Hypokalzämie, während die Werte 2013-2014 im Normbereich verblieben.

mmol/L = millimol pro liter; h = Stunden

#### 4.2.3.3 Calciumsubstitution

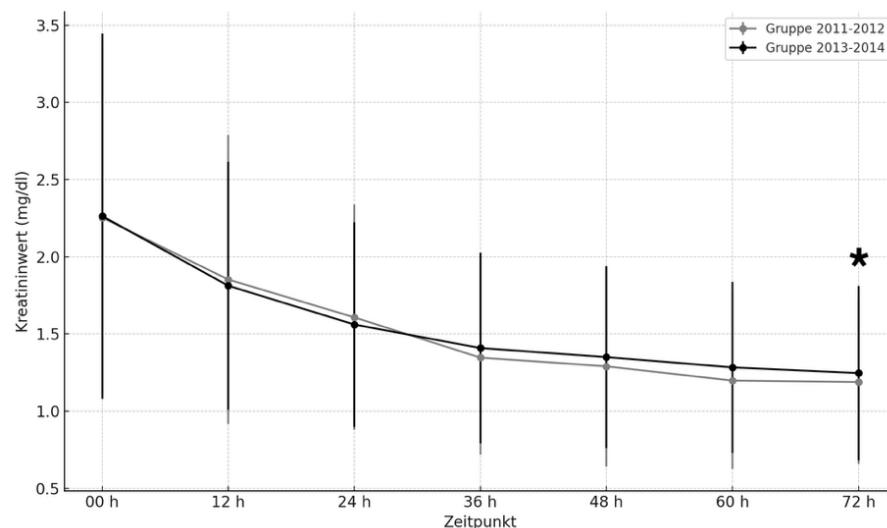
Zur Behandlung von Hypokalzämien erfolgte die Substitution von Calcium in Form von 10%igem Calciumglukonat über Perfusoren. In der Behandlungsgruppe 2011-2012 erfolgte eine Calciumsubstitution bei 14 Patienten, in der Gruppe 2013-2014 bei 9 Patienten. Der Unterschied in der Anwendung der Calciumsubstitution zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

## 4.3 Laborparameter und Dialysequalität

### 4.3.1 Harnstoff und Kreatinin

Der Verlauf der Retentionswerte wurde in beiden Behandlungsgruppen über den Zeitraum von 72 Stunden untersucht.

In beiden Gruppen zeigte sich im Verlauf der Dialysetherapie ein signifikanter Rückgang des Kreatininwerts ( $p < 0,001$ , Wilcoxon Test). In der Gruppe 2011-2012 sank der Kreatininwert von  $2,25 \pm 1,14$  mg/dL auf  $1,19 \pm 0,53$  mg/dL. In der Gruppe 2013-2014 fiel der Kreatininwert von  $2,26 \pm 1,18$  mg/dL auf  $1,25 \pm 0,56$  mg/dL. Der Vergleich der Veränderungen zwischen den beiden Gruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied.



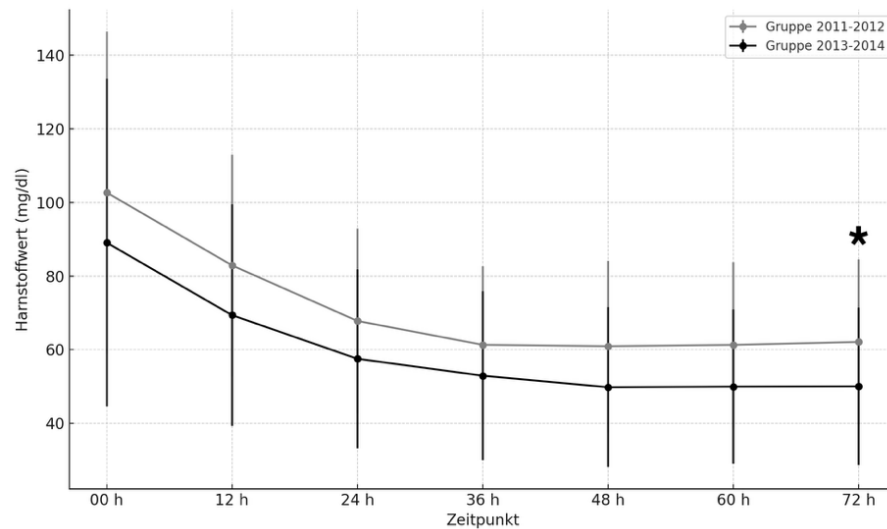
**Abb. 6: Verlauf der mittleren Kreatininwerte**

Dargestellt ist der Verlauf der mittleren Kreatininwerte vor Anschluss an die CRRT (00 h) und über 72 Stunden in den Behandlungsgruppen 2011-2012 und 2013-2014. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Der Rückgang des Kreatininwerts ist in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ).  
mg/dL = Milligramm pro Deziliter; h = Stunden.

In der Gruppe 2011-2012 sank der Harnstoffwert von  $102,68 \pm 43,75$  mg/dL auf  $62,11 \pm 22,40$  mg/dL ( $p < 0,001$ , Wilcoxon-Test).

In der Gruppe 2013-2014 fiel der Harnstoffwert von  $89,08 \pm 44,50$  mg/dL auf  $50,05 \pm 21,36$  mg/dL ( $p < 0,001$ , Wilcoxon-Test).

Beim Vergleich der Gruppen zeigte sich bereits zu Beginn der Dialysetherapie ein signifikanter Unterschied der Harnstoffwerte ( $p = 0,018$ , Mann-Whitney-U-Test).



**Abb. 7: Verlauf der mittleren Harnstoffwerte**

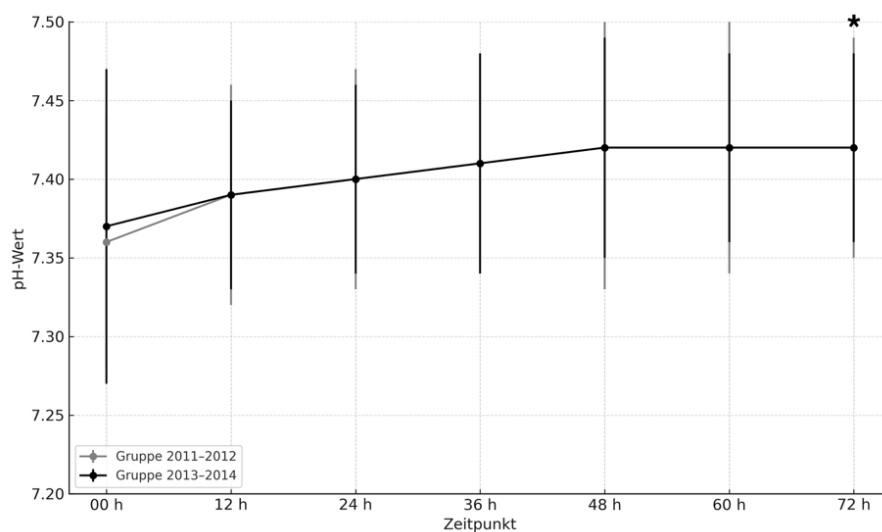
Dargestellt ist der Verlauf der mittleren Harnstoffwerte vor Anschluss an die CRRT (00 h) und über 72 Stunden in den Behandlungsgruppen 2011-2012 und 2013-2014. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Der Rückgang des Harnstoffwertes ist in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ).

mg/dL = Milligramm pro Deziliter; h = Stunden

### 4.3.2 pH-Wert und Base Excess

In der Gruppe 2011-2012 lag der mittlere pH-Wert zu Beginn (00 h) bei  $7,36 \pm 0,08$  und stieg im Verlauf der Behandlung auf  $7,42 \pm 0,07$  nach 72 Stunden. In der Gruppe 2013-2014 betrug der mittlere pH-Wert bei Beginn  $7,37 \pm 0,08$  und erreichte nach 72 Stunden  $7,42 \pm 0,06$ . Der Anstieg des pH-Wertes ist in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ , Wilcoxon-Test).

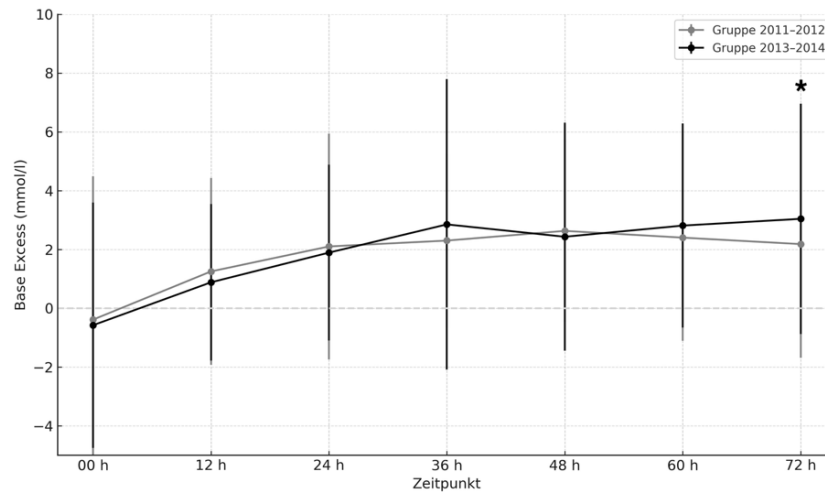
Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.



**Abb. 8: Verlauf der pH-Werte**

Dargestellt ist der Verlauf der pH-Werte unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie vor Anschluss an die CRRT (00) und über 72 Stunden in den Behandlungsgruppen 2011-2012 und 2013-2014. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Der Anstieg des pH-Wertes ist in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ).  
h = Stunden

In der Gruppe 2011-2012 lag der mittlere BE-Wert zu Beginn der Behandlung bei  $-0,39 \pm 4,88$  mmol/L und steigerte sich nach 72 Stunden signifikant auf  $2,18 \pm 3,87$  mmol/L (Wilcoxon-Test,  $p < 0,001$ ). In der Gruppe 2013-2014 betrug der mittlere BE-Wert zu Beginn  $-0,58 \pm 4,17$  mmol/L und erhöhte sich signifikant bis auf  $3,04 \pm 3,92$  mmol/h nach 72 Stunden (Wilcoxon-Test,  $p < 0,001$ ).

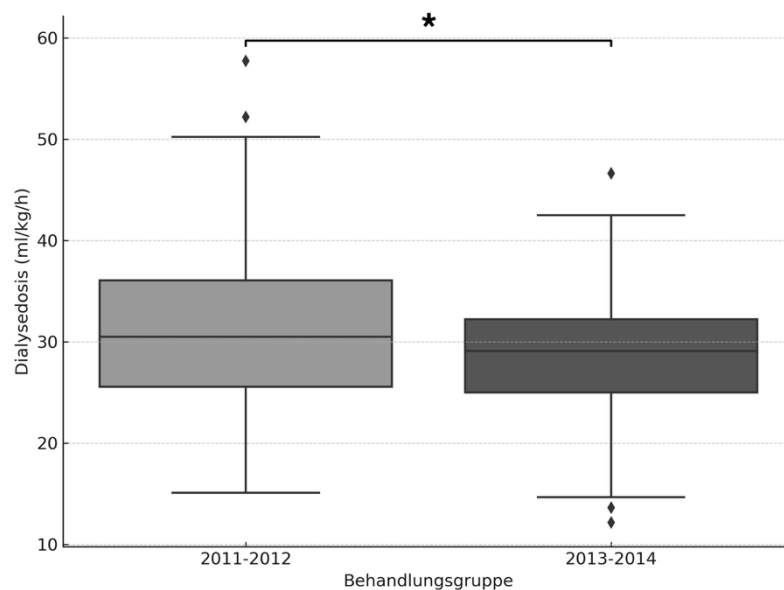


**Abb. 9: Verlauf der Base-Excess-Werte (BE)**

Dargestellt ist der Verlauf der Base-Excess-Werte (BE) unter Nierenersatztherapie vor Anschluss an die CRRT (00 h) und nach 72 Stunden in den Behandlungsgruppen 2011-2012 und 2013-2014. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Der Anstieg des BE ist signifikant ( $p < 0,001$ ).  
mmol/L = Millimol pro Liter; h = Stunden

#### 4.3.3 Dialysedosis

In der Gruppe 2011-2012 lag die mittlere Dialysedosis pro Patient bei  $31,0 \pm 8,1$  ml/kg/h, in der Gruppe 2013-2014 bei  $28,6 \pm 6,6$  ml/kg/h. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,025$ , t-test).



**Abb. 10: Vergleich der Dialysedosis**

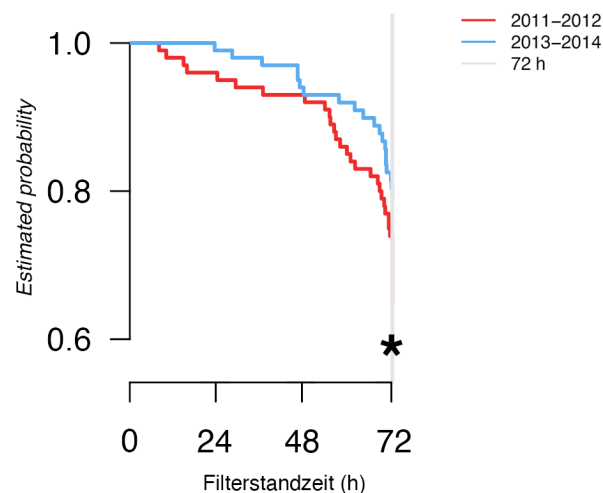
Dargestellt ist der Vergleich der Dialysedosis (ml/kg/h) zwischen den Gruppen 2011-2012 und 2013-2014. Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,025$ ).  
ml/kg/h = Milliliter pro Kilogramm pro Stunde



#### 4.3.4 Filterstandzeiten

Die Filterstandzeiten wurden in einer Kaplan-Meier-Analyse ausgewertet. Wir untersuchten jeweils die Laufzeit des ersten Filters. Die statistische Analyse erfolgte unter Zensur bei 72 Stunden entsprechend der empfohlenen maximalen Nutzungsdauer der Filter. In der Gruppe 2011-2012 erreichten 64% der Filter die maximale Nutzungsdauer von 72 Stunden, in der Gruppe 2013-2014 waren es 75%. Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,03, was auf eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hinweist, dass die Filter in der Gruppe 2013-2014 die maximale Filterstandzeit von 72 Stunden erreichen.

In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikant verringertes Risiko für einen vorzeitigen Filterabbruch in der Gruppe 2013-2014 (Hazard Ratio = 0,55,  $p = 0,031$ ).



**Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve der Filterstandzeit**

Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Kurve der Filterstandzeit in den Behandlungsgruppen 2011-2012 und 2013-2014.

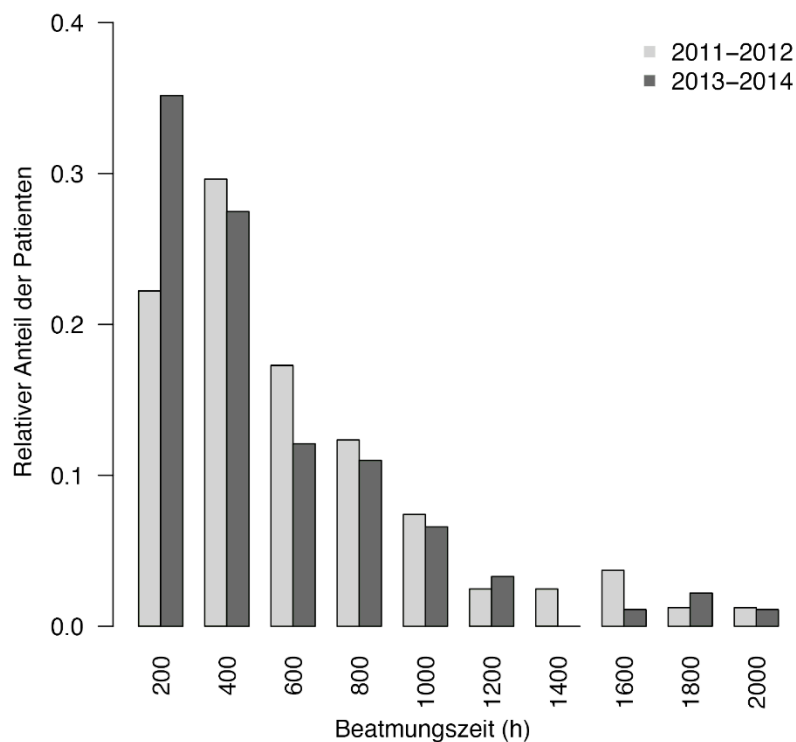
Der Log-Rank-Test ergab eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit (*estimated probability*) für eine maximale Filterstandzeit von 72 Stunden in der Gruppe 2013-2014 ( $p = 0,03$ ).

h= Stunden

## 4.4 Klinisches Outcome

### 4.4.1 Beatmungsdauer

Die untenstehende Abbildung zeigt die relative Verteilung der Beatmungszeiten in beiden Behandlungsgruppen. In der Gruppe 2013-2014 lagen 13% mehr Patienten im Bereich von Beatmungszeiten unter 200 Stunden im Vergleich zur Gruppe 2011-2012. Eine Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF) ergab eine höhere Dichte von Beatmungszeiten  $< 375,9$  Stunden in der Gruppe 2013-2014. Die Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und der Phosphatkonzentration war nicht signifikant.



**Abb. 12: Verteilung der Beatmungszeiten**

Dargestellt ist die Verteilung der Beatmungsdauer in Stunden in den Behandlungsgruppen 2011-2012 und 2013-2014. In der Gruppe 2013-2014 zeigte sich tendenziell eine Häufung von Beatmungszeiten unterhalb von 200 Stunden.

h = Stunden

#### 4.4.2 ICU-Aufenthaltsdauer und Krankenhausverweildauer

In den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Intensivstations- oder Krankenhausverweildauer.

	2011-2012	2013-2014	p-Wert
ICU-Verweildauer Tage (MW±SD)	29 ± 27	25 ± 25	0,33
KH-Verweildauer Tage (MW±SD)	54 ± 52	45 ± 44	0,21

**Tabelle 15: Krankenhaus- und ICU-Verweildauer**

Dargestellt sind die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und im Krankenhaus in Tagen für beide Gruppen (MW±SD). Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (T-Test mit Welch Korrektur).

MW±SD = Mittelwert und Standardabweichung; ICU = *Intensive Care Unit*; KH = Krankenhaus

#### 4.4.3 Letalität

In der Behandlungsgruppe 2011-2012 verstarben 30 Patienten (35%) während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation. In der Behandlungsgruppe 2013-2014 verstarben 39 Patienten (40%). Der Unterschied ist nicht signifikant.

## 5. Diskussion

Das Auftreten einer akuten Nierenschädigung ist eine Komplikation, von der bis zu 50% aller Patienten auf der Intensivstation betroffen sind (9). Bei etwa 15% aller Intensivpatienten wird eine apparative Nierenersatztherapie notwendig, die meist als kontinuierliche Nierenersatztherapie durchgeführt wird (7, 8). Hierunter kommt es fast regelhaft zu Instabilitäten des Elektrolythaushaltes.

Im Rahmen einer vergleichenden Beobachtungsstudie verglichen wir die Anwendung von Standard-Dialysatlösungen ohne Phosphat mit der Anwendung von phosphathaltigen Dialysatlösungen bei Patienten mit akuter Nierenschädigung und kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- 1.) Der Einsatz von phosphathaltigen Dialysatlösungen führte zu signifikant höheren Serumphosphatspiegeln als in der Vergleichsgruppe.
- 2.) Der Einsatz von phosphathaltigen Dialysatlösungen verringerte signifikant die Inzidenz von Hypophosphatämien und den Bedarf einer zusätzlichen Phosphatsubstitution.
- 3.) Die phosphathaltige Dialysatlösung mit zusätzlich leicht erhöhter Magnesiumkonzentration führte zu signifikant höheren Magnesiumkonzentrationen und reduzierte den Bedarf an zusätzlicher Magnesiumsubstitution.
- 4.) Die protokollbasierte kontinuierliche Nierenersatztherapie erwies sich in beiden Gruppen als effektiv. Die verschriebene Dialysedosis konnte in beiden Gruppen appliziert werden, wodurch harnpflichtige Substanzen effizient eliminiert und der pH-Wert im Normbereich stabilisiert werden konnte.
- 5.) Im Beobachtungszeitraum mit Anwendung der phosphathaltigen Dialysatlösung wurde eine geringe, allerdings statistisch signifikante

Verlängerung der Filterstandzeit beobachtet. Hier ist trotz der statistischen Signifikanz kein kausaler Zusammenhang zur Dialysatlösung nachvollziehbar.

## **5.1 Patientenkollektiv**

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste nach Ausschluss von Mehrfachbehandlungen 182 Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie mit regionaler Citratantikoagulation. Die beiden Vergleichsgruppen zeigen bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht eine ähnliche Verteilung, weshalb die untersuchten Gruppen hinsichtlich ihrer demographischen Daten vergleichbar sind.

Bezogen auf den Aufnahmegrund auf die Intensivstation handelte es sich überwiegend um Patienten, die aus operativ tätigen Fachbereichen stammten und postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen wurden, mit einem hohen Anteil von Patienten aus der Viszeral- und Herzchirurgie. Damit repräsentiert das Patientenkollektiv ein typisches Spektrum einer großen interdisziplinären Intensivstation an einem Universitätsklinikum.

## **5.2 Elektrolythaushalt**

### **5.2.1 Phosphatspiegel**

Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von phosphathaltigen Dialysatlösungen das Auftreten von Hypophosphatämien bei Patienten mit akuter Nierenschädigung unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie signifikant verringern kann. Es kam zwar in beiden Vergleichsgruppen grundsätzlich zu schweren Hypophosphatämien (Serumphosphat  $< 0,6 \text{ mmol/L}$ ), das Risiko für schwere Hypophosphatämien war aber unter phosphathaltigen Dialysatlösungen signifikant geringer. Zudem hatte die Patientengruppe mit phosphathaltigen Dialysatlösungen im Mittel signifikant höhere Phosphatspiegel und es waren weniger häufig zusätzliche Phosphatinfusionen notwendig. Insgesamt konnten phosphathaltige Dialysatlösungen bei den meisten Patienten normwertige Phosphatspiegel ohne zusätzliche Intervention sicherstellen. Dadurch wird [1] die

Patientensicherheit verbessert und das Risiko für durch Phosphatmangel bedingte Nebenwirkungen reduziert, [2] der Arbeitsaufwand sowie die Kosten durch eine zusätzliche Phosphatinfusion reduziert und [3] kann möglicherweise zukünftig auch der Überwachungsaufwand durch wiederholte Phosphatbestimmungen reduziert werden.

Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einer späteren Studie von Thompson et al. (2021) überein, die in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 1396 Intensivpatienten unter Nierenersatztherapie ebenfalls zeigen konnten, dass phosphathaltige Dialysatlösungen das Risiko für Hypophosphatämien deutlich senken (25).

### **5.2.2 Magnesiumspiegel**

In unserer Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Hypomagnesiämien unter der Verwendung von phosphatfreien Dialysatlösungen. Jedoch zeigte der Vergleich der Magnesiumkonzentrationen zwischen den beiden Gruppen, dass die geänderte Dialysatzusammensetzung mit einem etwas höheren Magnesiumgehalt einen frühen Einfluss auf den Magnesiumhaushalt nimmt. Obwohl ein höherer Anteil der Patientengruppe 2013-2014 zu Beginn der Dialyse eine Hypomagnesiämie aufwies als die Vergleichsgruppe (5,1% vs. 1,8%), waren im Verlauf der Dialysebehandlung die Magnesiumspiegel in dieser Gruppe signifikant höher. Vor allem war aber – wie bei Phosphat - der Bedarf an therapeutischer Magnesiumsubstitution signifikant verringert, mit entsprechend vergleichbaren positiven Auswirkungen auf potentielle Nebenwirkungen eines Magnesiummangels sowie Arbeitsaufwand und Kosten. Es muss betont werden, dass eine enge Überwachung des Serummagnesiumspiegels insbesondere bei Patienten mit RCA von Bedeutung ist, da nicht nur Citrat-Calcium-Komplexe sondern auch Magnesium-Calcium-Komplexe entstehen, wodurch auch Magnesium vermehrt über den Hämofilter eliminiert wird. Diese Magnesiumverluste werden unter Umständen unterschätzt (26). In einer Publikation von Di Mario et al. (2021) wird deshalb ebenfalls eine Erhöhung des Magnesiumgehalts in Dialysatlösungen zur Prävention von Hypomagnesiämien

empfohlen. Allerdings ergibt sich aus dieser Arbeit noch keine Empfehlung für eine optimale Magnesiumkonzentration in den Dialysatlösungen, insbesondere da kommerzielle Lösungen Magnesiumkonzentrationen zwischen 0,5 – 1,0 mmol/L aufweisen (26). Hier zeigt unsere Studie, dass eine Magnesiumkonzentration von 1,0 mmol/L bei der Mehrzahl der Patienten zu Magnesiumspiegeln im Normbereich führt, so dass diese Konzentration zunächst empfohlen werden kann.

### **5.2.3 Calciumspiegel**

In beiden Gruppen waren die Werte des systemischen ionisierten Calciums nicht unterschiedlich, was eine effektive Steuerung der Calcium- und Citratdosis in beiden Gruppen belegt. Hier waren allerdings auch keine Unterschiede erwartbar, weil die Zusammensetzung der Dialysatlösungen bezüglich des Calciums und das Protokoll zur Anpassung der Calciumsubstitution identisch waren. Der initiale Abfall der Calciumkonzentrationen in beiden Gruppen lässt sich auf bekannte Effekte unter Ci-Ca-CVVHD aufgrund der raschen Bildung von Calcium-Citrat-Komplexen zu Beginn der Behandlung zurückführen. Durch die gewünschte Bindung von Citrat an Calcium im extrakorporalen System wird der Anteil an freiem Calcium im Blut zunächst reduziert und die Komplexe werden zusätzlich durch Diffusion und Konvektion über den Filter entfernt. Die initiale Calciumsubstitution kann diese Effekte nicht sofort ausgleichen. Insbesondere zu Beginn der Dialyse kann es daher zu einer verzögerten Anpassung der Calciumsubstitution und damit zu einer kurzen Phase mit verringertem Calciumspiegel kommen. Eine Studie von Wei et al. (2022) unterstreicht deutlich die Notwendigkeit einer adäquaten Calciumsubstitution bei Verwendung von calciumfreien Dialysatlösungen bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (27), wie sie hier beiden Gruppen erfolgt ist.

Bezogen auf das Gesamtcalcium kam es in der Gruppe 2011-2012 signifikant häufiger zu Hypokalzämien. Dieser Abfall der mittleren Gesamtcalciumwerte nach 48 Stunden war in der Gruppe 2013-2014 nicht zu beobachten. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verblieben die Werte hier im Normbereich. Der Einsatz von phosphathaltigen Dialysatlösungen könnte also zu einer

Stabilität des Calciumhaushaltes unter regionaler Citratantikoagulation in der späteren Gruppe beigetragen haben. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen der Verwendung phosphathaltiger Dialysatlösungen und stabileren Gesamtcalciumwerten kann aber nicht hergestellt werden, da weitere Einflussfaktoren wie die Albuminkonzentration, die hepatische Citratmetabolisierung und der Transfusionsbedarf in unserer Analyse nicht berücksichtigt wurden.

## **5.3 Laborparameter und Dialysequalität**

### **5.3.1 Kreatinin und Harnstoff**

Unter der CRRT konnten die harnpflichtigen Substanzen in beiden Gruppen innerhalb von 72 Stunden signifikant gesenkt werden, was eine effektive Durchführung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie belegt.

Die nur mäßig erhöhten Ausgangswerte der Retentionsparameter vor Anschluss an die Dialyse (mittlerer Kreatininwert 2011-2012: 2,25 vs. 2013-2014: 2,26 mg/dL, mittlerer Harnstoffwert 2011-2012 102,68 vs. 2013-2014: 89,08 mg/dL) spiegeln das praktische Vorgehen im intensivmedizinischen Setting wider. Zum damaligen Zeitpunkt wurde insbesondere bei Vorliegen anderer Dialyseindikationen wie beginnende Volumenüberladung oder Azidose die Indikation zur Nierenersatztherapie bei Patienten mit akuter Nierenschädigung häufig frühzeitig gestellt, so dass es zu keiner übermäßigen Anreicherung von harnpflichtigen Substanzen kommen kann.

Bei genauer Betrachtung zeigt sich allerdings ein geringer, aber dennoch signifikanter Unterschied in der mittleren Harnstoffkonzentration zwischen den Gruppen (2011-2012: 103 mg/dL vs. 2013-2014 89 mg/dL) vor Anschluss an die CRRT.

Die Analyse der Indikationen zur Nierenersatztherapie (vgl. Tabelle 9, Indikation zur Nierenersatztherapie) zeigt, dass erhöhte Retentionswerte bzw. Urämie in beiden Gruppen eher eine untergeordnete Rolle spielten. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung kann sein, dass in der Gruppe 2013-2014 ein höherer Anteil der Patienten ein Herzversagen hatte (vgl. Tabelle 8,



Hauptursachen der akuten Nierenschädigung). Bei diesen Patienten beginnt die Nierenersatztherapie häufig zur Volumenkontrolle bei dann noch niedrigeren Retentionswerten. Der beobachtete Unterschied ist zwar statistisch signifikant, aber klinisch wenig relevant. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Entscheidung zur Nierenersatztherapie in dem späteren Zeitraum 2013-2014 häufiger klinisch orientiert und etwas frühzeitiger getroffen wurde.

Der Unterschied der Harnstoffwerte zu Dialysebeginn hat keinen Einfluss auf die primäre Zielvariable, weil die Serumkonzentrationen von Phosphat, Magnesium und Calcium nicht durch den Serum-Harnstoffwert beeinflusst werden.

### **5.3.2 pH-Wert und Base Excess**

Die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung eines ausgeglichenen Säure-Basen-Haushaltes ist ein wesentliches Ziel einer effektiven Dialysebehandlung. Bei der CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation kann der Säure-Basen-Haushalt gezielt durch die Anpassung der Citratzufuhr und der Dialysedosis beeinflusst werden. Grundsätzlich gelang eine sehr zufriedenstellende Kontrolle des pH-Wertes, der ohne signifikante Unterschiede in beiden Gruppen im Normbereich gehalten werden konnte. Eine ähnlich stabile Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes bei kritisch kranken Patienten unter CVVHD mit Citratantikoagulation wurde auch in anderen Studien nachgewiesen (28, 29), so dass hier unsere Ergebnisse bestätigen, dass unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie mit regionaler Citratantikoagulation eine effektive Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes sichergestellt werden kann und zwar unabhängig vom Phosphatgehalt der Dialysatlösung.

### **5.3.3 Dialysedosis**

Um eine effektive Blutreinigung sicherzustellen, ist die Verabreichung einer ausreichenden Dialysedosis essenziell. Die Dialysedosis wird definiert als der Umsatz an Dialysatlösung bzw. Ultrafiltrat bezogen auf das Körpergewicht des Patienten (ml/kg/h). Die optimale Dosis für kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation war immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Ältere Studien wie die von Ronco et al. (2000) zeigten eine reduzierte

Sterblichkeit bei einer höheren Dosis von  $\geq 35$  ml/kg/h (30). Neuere Studien kamen aber zu dem Ergebnis, dass eine höhere Dialysedosis keinen Vorteil hinsichtlich Überleben und renaler Erholung erzielte (31).

In mehreren systematischen Reviews wurden hohe Dialysedosen mit höheren Raten an Nebenwirkungen und insbesondere Hypophosphatämien in Zusammenhang gebracht (32).

Die aktuellen KDIGO-Leitlinien empfehlen daher seit 2012 eine Dialysedosis von 20-25 ml/kg/h für kontinuierliche Nierenersatzverfahren (33, 34). Darüber hinaus empfehlen die Leitlinien die tägliche Reevaluation der klinischen Effektivität und entsprechende Anpassung der Dialysedosis. Die verschriebene Dosis entspricht häufig aber nicht der tatsächlich erzielten Dosis, da diese von der effektiven Laufzeit abhängig ist. Im klinischen Alltag wird häufig eine etwas höhere Dosis verschrieben, um Unterbrechungen zu kompensieren.

Wir konnten zeigen, dass die tatsächlich verabreichte Dialysedosis mit durchschnittlich 32 ml/kg/h 2011-2012 und 29 ml/kg/h 2013-2014 im Bereich der verschriebenen Dosis lag. Die Wirksamkeit dieser Behandlung zeigt sich in der signifikanten Reduktion der harnpflichtigen Substanzen und der pH-Wert-Stabilität in beiden Gruppen. Es besteht auch hier ein kleiner aber dennoch statistisch signifikanter Unterschied mit einer etwas niedrigeren Dosis in der Gruppe 2013-2014. Die Zielvorgaben für die zu verschreibende Dialysedosis hatten sich in dem Zeitraum nicht verändert, allerdings zeichnete sich damals bereits die Erkenntnis ab, dass etwas geringere Dosen wohl auch ausreichend sein könnten. Möglicherweise bildet deshalb die Beobachtung bereits einen Trend zur Verschreibung etwas geringerer Dialysedosen ab. Prinzipiell wären höhere Dialysedosen auch mit höheren Elektrolytverlusten assoziiert (35). Die in dieser Studie beobachteten signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit schwerer Hypophosphatämien und der mittleren Phosphatspiegel sind aber nur durch den Phosphatzusatz in der Dialyselösung zu erklären und nicht durch die geringfügig ( $< 10\%$ ) unterschiedliche Dialysedosis.

### **5.3.4 Filterstandzeiten**

Die Analyse der Filterstandzeiten zeigte, dass in der Gruppe 2013-2014 ein signifikant höherer Anteil der Filter die maximal empfohlene Nutzungsdauer von 72 Stunden erreichte (75% vs. 64%,  $p=0,03$ ) und die Wahrscheinlichkeit eines Filterabbruchs in dieser Gruppe geringer war.

Eine möglichst stabile Filternutzung ist essenziell im Kontext der kontinuierlichen Nierenersatztherapie, da sie zu einer effektiven Blutreinigung beiträgt und Komplikationen verringert (36). Vorzeitige Filterwechsel erhöhen zudem den personellen Aufwand und die Materialkosten. In der Literatur werden mittlere Filterstandzeiten von 47-72 Stunden unter CVVHD mit regionaler Antikoagulation beschrieben (16, 28, 37), was zeigt, dass sich unsere Filterstandzeiten im Rahmen der in erfahrenen Zentren üblichen Standzeiten befinden.

Da sich die Antikoagulation nicht änderte, könnte theoretisch der Einsatz der phosphathaltigen Lösungen einen Effekt auf die Lebensdauer der Filter gehabt haben. Ein direkter kausaler Zusammenhang lässt sich hier aber nicht belegen, da zum einen die Gründe für einen Filterabbruch nicht systematisch erfasst und zum anderen in der aktuellen Literatur keinerlei Zusammenhang zwischen der Höhe der Phosphatspiegel und der Filterstandzeit gefunden wurden. Vielmehr beeinflussen neben der Art der Antikoagulation eine Vielzahl von prozess- und patientenbezogenen Faktoren, wie z.B. eine Hyperkoagulabilität im Rahmen der Primärerkrankung, der Blutfluss, spezifische Membraneigenschaften und natürlich auch die Qualität des Citratprotokolls die Lebensspanne der Filter (38).

## **5.4 Klinisches Outcome**

### **5.4.1 Beatmungsdauer**

Unsere Ergebnisse zeigen keinen klaren Zusammenhang zwischen der Dauer der Beatmung und phosphathaltigen Dialyselösungen. Dies steht im Gegensatz zu mehreren Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen normalen Phosphatwerten bzw. der Vermeidung von Hypophosphatämien und der Dauer einer maschinellen Beatmung gezeigt wurde. So konnten Demerjian et al. (2011) feststellen, dass ein Abfall des Serumphosphats während kontinuierlicher

Dialysetherapie mit einer erhöhten Inzidenz von prolongierter Beatmung und einer höheren Tracheotomie-Rate assoziiert sind, da Hypophosphatämien zu Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz führen (35, 39).

Bastin et al. (2022) konnten in einer retrospektiven Studie an 992 Patienten zeigen, dass phosphathaltige Lösungen mit verkürzter Beatmungsdauer sowie kürzeren Intensiv- und Krankenhausverweildauern assoziiert sind (40).

Eine Erklärung für unsere Beobachtung ist, dass wir nur den ersten Behandlungszyklus von maximal 72 Stunden untersucht haben. Die meisten Patienten sind aber deutlich länger beatmet und Daten zum Phosphatspiegel später als 72 Stunden sowie weitere klinische Daten liegen hier nicht vor, so dass unsere Studie für eine Aussage zum Einfluss auf die Beatmungsdauer nicht konzipiert war. Aus der Literatur ergeben sich aber deutlich Hinweise, dass die Einstellung eines normalen Phosphatspiegels die Dauer der maschinellen Beatmung verkürzen kann und eine solche Normalisierung des Phosphatspiegels gelingt mit der hier untersuchten Dialysatlösung sehr gut.

#### **5.4.2 ICU-Aufenthaltsdauer und Krankenhausverweildauer**

Unsere Auswertungen zeigten eine tendenziell kürzere Verweildauer in der Behandlungsgruppe 2013-2014 sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren aber nicht signifikant und aufgrund der hohen Streuung der Werte lässt sich auch hier kein kausaler Zusammenhang zu den unterschiedlichen Dialysatlösungen herstellen.

#### **5.4.3 Letalität**

In unseren Untersuchungen konnten wir keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Sterblichkeit feststellen (35% 2011-2012 vs. 40% 2013-2014). Kritisch kranke Patienten mit akuter Niereninsuffizienz haben eine Letalität von 40-60% (31, 34, 41). Unsere Ergebnisse entsprechen damit weitgehend den in der Literatur genannten Daten und stehen auch im Einklang mit anderen Studien wie der von Thompson et al. (2022), die in einer ebenfalls retrospektiven

Vergleichsstudie keinen Überlebensvorteil bei Verwendung von phosphathaltigen Dialysatlösungen finden konnten (40).

Da weitere patienten- und therapiebezogene Faktoren nicht ausgewertet wurden und die Letalität kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation multifaktoriell bedingt ist, lassen sich aus den vorliegenden Daten keine validen Schlüsse zum Einfluss phosphathaltiger Lösungen auf das Gesamtüberleben ableiten.

## 5.5 Stärken und Limitationen

Die hier beschriebene Studie untersucht ein hochrelevantes Thema im intensivmedizinischen Alltag. Elektrolytentgleisungen und speziell die dialyseinduzierte Hypophosphatämie sind ein häufiges Problem in der Intensivmedizin. Die Stärken dieser Studie sind eine vergleichsweise hohe Patientenzahl für eine monozentrische Studie und die Durchführung auf einer großen interdisziplinären Intensivstation mit großer Expertise in der Durchführung extrakorporaler Blutreinigungsverfahren. Die Nierenersatztherapie erfolgte streng standardisiert nach einem klaren Protokoll, dass innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht verändert wurde. Die Rahmenbedingungen haben sich während des Beobachtungszeitraums nicht geändert. Das Patientengut war wenig heterogen, denn es wurden nur chirurgische Patienten mit einer Konzentration auf zwei wesentliche Fachabteilungen untersucht. Durch regelmäßige und häufige Bestimmungen der Blutspiegel während der Dialysebehandlung konnten die Effekte der phosphathaltigen Dialysatlösungen differenziert ausgewertet werden. Die Laborwerte wurden automatisiert digital erfasst und gespeichert, was eine hohe Datenqualität bezüglich der Elektrolytmessungen sicherstellt.

Das Design der Studie, das aus einem retrospektiven und einem prospektiven Beobachtungszeitraum besteht, stellt hier eine methodische Limitation dar. In der retrospektiven Gruppe erfolgte die Phosphatsubstitution erst reaktiv nach Erkennen des Abfalls der Phosphatkonzentration mit der Verschreibung einer individuellen Substitutionsdosis. In der zweiten Gruppe wurde die Phosphatsubstitution mit phosphathaltigen Dialysatlösungen defacto präventiv und mit einer konstanten Phosphatdosis durchgeführt. Dadurch könnten sich Auswirkungen zeitlich versetzt gezeigt haben und eine direkte Vergleichbarkeit erschweren. Trotzdem bleiben die Schlussfolgerungen valide, denn letztlich konnte trotz des Wissens um das Risiko einer Hypophosphatämie diese in der ersten Gruppe nicht vermeiden werden, wohl aber mit hoher Sicherheit in der Gruppe mit phosphathaltiger Dialyselösung. Besonders wichtig ist, dass durch

dieses Vorgehen vor allem die Zahl schwerer Hypophosphatämien signifikant reduziert war.

Wie bei allen Studien mit retrospektivem Anteil können andere unerkannte Einflussfaktoren das Ergebnis beeinflussen. Da hier aber als Zielgrösse objektiv bestimmbare Laborwerte definiert waren, hätte dies keinen Einfluss auf die Schlussfolgerung.

Trotz der oben genannten Limitationen liefert diese Studie klinisch relevante Ergebnisse zum Einfluss von phosphathaltigen Dialysatlösungen auf den klinischen Verlauf kritisch kranker Patienten und unterstreicht die Relevanz eines differenzierten Elektrolytmanagements bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren unter Citratantikoagulation auf der Intensivstation.

## 6. Schlussfolgerungen

Die Verwendung der hier untersuchten phosphathaltigen Dialyselösung mit leicht erhöhter Magnesiumkonzentration im Vergleich zu einer Standardlösung ohne Phosphatzusatz führte bei kritisch kranken Intensivpatienten mit akuter Nierenschädigung und kontinuierlicher Nierenersatztherapie zu signifikant höheren Serumphosphatspiegeln, verringerte signifikant den Bedarf zusätzlicher Phosphatinfusionen und führte vor allem zu einer signifikant reduzierten Inzidenz von schweren Hypophosphatämien.

Darüber hinaus war durch die leicht erhöhte Magnesiumkonzentration in der Lösung auch die Magnesiumkonzentration signifikant höher und der Bedarf an Magnesiumsubstitution geringer. Die Nierenersatztherapie war insgesamt in beiden Gruppen hocheffektiv und führte zu einer signifikanten Reduktion der Retentionswerte und zu einer Stabilisierung des pH-Wertes im Normbereich. Zusammenfassend ist die Verwendung der hier verwendeten phosphathaltigen Dialysatlösung eine effektive Maßnahme zur Prävention von schweren Hypophosphatämien unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie. Sie kann für kritisch kranke Patienten mit akutem Nierenschädigung und kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf der Intensivstation empfohlen werden.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Group KDIGO KAKIW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012.
2. Mohsenin V. Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. *J Intensive Care*. 2017;5:57.
3. Jannot AS, Burgun A, Thervet E, Pallet N. The Diagnosis-Wide Landscape of Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):874-84.
4. Pannu N, James M, Hemmelgarn BR, Dong J, Tonelli M, Klarenbach S. Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(2):206-13.
5. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):345-52.
6. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-70.
7. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2051-8.
8. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
9. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
10. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. Arteriovenous Haemofiltration: A new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics *Klin Wochenschr*. 1977;55(22):1121-22.
11. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Renal Replacement Therapy. *F1000Res*. 2016;5.
12. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. *The*

- beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1563-70.
13. Oudemans-van-Straaten H, Kellum JA, Bellomo R. Clinical Review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care.* 2011;15(1):202.
  14. Shum HP, Yan WW, Chan TM. Risks and benefits of citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Hong Kong Med J.* 2015;21(2):149-54.
  15. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20(1):144.
  16. Bianchi NA, Altarelli M, Eckert P, Schneider AG. Complications of Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: An Observational Study. *Blood Purif.* 2020;49(5):567-75.
  17. Khadzhynov D, Schelter C, Lieker I, Mika A, Staack O, Neumayer HH, et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Crit Care.* 2014;29(2):265-71.
  18. Zheng Y, Chen Z, Sun X, Wang F, Tang X, Lin L, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Citrate Accumulation in Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy with Regional Citrate Anticoagulation. *Blood Purif.* 2025:1-14.
  19. Amanzadeh J, Reilly RF, Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nature Clinical Practice Nephrology.* 2006;2(3):136-48.
  20. Subramanian R. Severe Hypophosphatemia: Pathophysiologic Implications, Clinical Presentations and Treatment. *Medicine* 2000.
  21. Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, Heyka RJ, Paganini EP, Fissell WH, et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with

- prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3508-14.
22. Broman M, Carlsson O, Friberg H, Wieslander A, Godaly G. Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2011;55(1):39-45.
  23. Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, Fujii T, Takahashi S, Akazawa M, et al. Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):Cd012467.
  24. Jacobs R, Verbrugghe W, Dams K, Roelant E, Couttenye MM, Devroey D, et al. Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy: Is Metabolic Fear the Enemy of Logic? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Life (Basel)*. 2023;13(5).
  25. Thompson Bastin ML, Adams PM, Nerusu S, Morris PE, Mayer KP, Neyra JA. Association of Phosphate Containing Solutions with Incident Hypophosphatemia in Critically Ill Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*. 2022;51(2):122-9.
  26. Di Mario F, Regolisti G, Greco P, Maccari C, Superchi E, Morabito S, et al. Prevention of hypomagnesemia in critically ill patients with acute kidney injury on continuous kidney replacement therapy: the role of early supplementation and close monitoring. *J Nephrol*. 2021;34(4):1271-9.
  27. Wei T, Tang X, Zhang L, Lin L, Li P, Wang F, et al. Calcium-containing versus calcium-free replacement solution in regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(20):2478-87.
  28. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2018-24.
  29. Di Mario F, Sabatino A, Regolisti G, Pacchiarini MC, Greco P, Maccari C, et al. Simplified regional citrate anticoagulation protocol for CVVH,

- CVVHDF and SLED focused on the prevention of KRT-related hypophosphatemia while optimizing acid-base balance. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(10):2298-309.
30. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9223):26-30.
  31. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627-38.
  32. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):Cd010613.
  33. Nephrologie (DGfN) DIVfI-uNDDGflluNDDGfAuIDDGf. S3-Leitlinie: Nierenersatztherapie in der Notfall- und Intensivmedizin. Düsseldorf: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024.
  34. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7-20.
  35. Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, Heyka RJ, Paganini EP, Fissell WH, et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(11):3508-14.
  36. Mann L, Ten Eyck P, Wu C, Story M, Jenigiri S, Patel J, et al. CVVHD results in longer filter life than pre-filter CVVH: Results of a quasi-randomized clinical trial. *PLoS One*. 2023;18(1):e0278550.
  37. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gerss J, Brandenburger T, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill

- Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(16):1629-39.
38. Brain M, Winson E, Roodenburg O, McNeil J. Non anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):69.
  39. Pistolesi V, Zeppilli L, Fiaccadori E, Regolisti G, Tritapepe L, Morabito S. Hypophosphatemia in critically ill patients with acute kidney injury on renal replacement therapies. *J Nephrol*. 2019;32(6):895-908.
  40. Thompson Bastin ML, Stromberg AJ, Nerusu SN, Liu LJ, Mayer KP, Liu KD, et al. Association of Phosphate-Containing versus Phosphate-Free Solutions on Ventilator Days in Patients Requiring Continuous Kidney Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(5):634-42.
  41. Lin YF, Ko WJ, Chu TS, Chen YS, Wu VC, Chen YM, et al. The 90-day mortality and the subsequent renal recovery in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am J Surg*. 2009;198(3):325-32.

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der akuten Nierenschädigung .....	1
Tabelle 2: Steuerung der Citrat- und Calciumsubstitution .....	12
Tabelle 3: Zusammensetzung der Dialysatlösungen .....	13
Tabelle 4: Referenzbereiche zur Definition von Elektrolytstörungen .....	14
Tabelle 5: Anzahl der eingeschlossenen Patienten .....	17
Tabelle 6: Demographische Daten und Verweildauern der eingeschlossenen Patienten.....	17
Tabelle 7: Klinikzugehörigkeit der eingeschlossenen Patienten .....	18
Tabelle 8: Hauptursachen der akuten Nierenschädigung.....	18
Tabelle 9: Indikation zur Nierenersatztherapie .....	19
Tabelle 10: Vergleich der Häufigkeit von Hypophosphatämien .....	20
Tabelle 11: Vergleich der Häufigkeit von schweren Hypophosphatämien.....	21
Tabelle 12: Vergleich der Häufigkeit von Hypomagnesiämien .....	24
Tabelle 13: Vergleich der Häufigkeit von Hypokalzämien (Ionisiertes Calcium) ..	26
Tabelle 14: Vergleich der Häufigkeit von Hypokalzämien (Gesamtcalcium) .....	27
Tabelle 15: Krankenhaus- und ICU-Verweildauer .....	35

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prinzip der CVVHD mit RCA .....	6
Abb. 2: Lowess Regression für Serumphosphatwerte.....	22
Abb. 3: Vergleich der Phosphatsubstitution .....	23
Abb. 4: Lowess Regression für Serummagnesiumwerte .....	25
Abb. 5: Lowess Regression für Gesamcalciumwerte .....	28
Abb. 6: Verlauf der mittleren Kreatininwerte .....	29
Abb. 7: Verlauf der mittleren Harnstoffwerte .....	30
Abb. 8: Verlauf der pH-Werte.....	31
Abb. 9: Verlauf der Base-Excess-Werte (BE) .....	32
Abb. 10: Vergleich der Dialysedosis .....	32
Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve der Filterstandzeit .....	33
Abb. 12: Verteilung der Beatmungszeiten .....	34

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Kindgen-Milles für seine unermüdliche Geduld und sein andauerndes Engagement. Mit einem immer offenen Ohr und ermutigenden Worten hat er mich über viele Jahre hinweg begleitet, unterstützt und motiviert, die Arbeit schließlich zu einem Abschluss zu bringen.

Mein Dank gilt auch Herrn Pelletier, der mich als Studienassistent bei der Datenverarbeitung und technischen Herausforderungen unterstützt hat. Mit seiner ansteckenden Begeisterung für die wissenschaftliche Arbeit hat er einen großen Beitrag zum Gelingen dieser Dissertation geleistet. Leider konnte er die Fertigstellung nicht mehr miterleben. Ich werde ihn in Erinnerung behalten, als jemanden, mit dem ich gleichermaßen lachen und diskutieren konnte, und der sein Herz am rechten Fleck hatte.

Danken möchte ich außerdem meinen Eltern für das zahlreiche Einspringen beim Betreuen der Kinder sowie meinen Freunden, die mich unzählige Male und bis in den Endspurt ermutigt haben, nicht aufzugeben und dranzubleiben.

Mein tiefster Dank gilt schließlich meinem Mann, der mir den Rücken freigehalten, mir die nötigen Freiräume zum Schreiben geschaffen hat und für seine Liebe und Geduld mit mir.