

## **Health Technology Assessment: Kontinuierliche Nierenersatztherapie versus intermittierende Nierenersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen**

---

Tonio Schönfelder, Xiaoyu Chen, Hans-Holger Bleß

---

**Kontakt:**

Dr. Tonio Schönfelder  
T +49 30 230 809 579  
tonio.schoenfelder@iges.com

---

**IGES Institut GmbH**

Friedrichstraße 180  
10117 Berlin

[www.iges.de](http://www.iges.de)

Berlin, 21. April 2016

## Inhalt

<b>Zusammenfassung</b>	<b>12</b>
<b>Abstract</b>	<b>14</b>
<b>1. Gesundheitspolitischer Hintergrund</b>	<b>16</b>
<b>2. Medizinischer Hintergrund</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Definition und Klassifikation des akuten Nierenversagens</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Epidemiologie des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation</b>	<b>19</b>
2.2.1 Inzidenz und Prävalenz des akuten Nierenversagens	19
2.2.2 Inzidenz und Prävalenz des dialysepflichtigen akuten Nierenversagens	20
2.2.3 Mortalität und Dialyseabhängigkeit	21
<b>2.3 Ressourcenverbrauch bei akutem Nierenversagen</b>	<b>21</b>
<b>2.4 Therapie</b>	<b>22</b>
2.4.1 Intermittierende Verfahren der Nierenersatztherapie	22
2.4.2 Kontinuierliche Verfahren der Nierenersatztherapie	23
<b>2.5 Forschungsbedarf</b>	<b>25</b>
<b>3. Zielsetzung und Forschungsfragen</b>	<b>26</b>
<b>3.1 Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte</b>	<b>26</b>
<b>3.2 Wirtschaftlichkeitsaspekte</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Versorgungsorganisatorische Aspekte</b>	<b>27</b>
<b>3.4 Psychologische, ethische und soziale Aspekte</b>	<b>27</b>
<b>4. Methodik</b>	<b>28</b>
<b>4.1 Grundlage der Methodik</b>	<b>28</b>
<b>4.2 Protokoll</b>	<b>28</b>
<b>4.3 Methodik des systematischen Reviews</b>	<b>29</b>
4.3.1 Suchverfahren zur Informationsbeschaffung	29
4.3.1.1 Informationsquellen	29
4.3.1.2 Suchbegriffe	30
4.3.1.3 Limits	30
4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	30
4.3.2.1 Patientenpopulation	30
4.3.2.2 Intervention	31
4.3.2.3 Vergleichsintervention	31
4.3.2.4 Outcome	32
4.3.2.5 Studientyp	33
4.3.2.6 Studiendauer	33
4.3.2.7 Studiensetting	33
4.3.2.8 Studiensprache	34
4.3.2.9 Publikationstyp	34
4.3.3 Studienelektion	34
4.3.4 Bewertung der Studienqualität	35

---

---

4.3.5	Datenextraktion	36
<b>4.4</b>	<b>Methodik der Meta-Analysen</b>	<b>36</b>
4.4.1	Datensynthese	36
4.4.2	Prüfung auf Heterogenität	37
4.4.3	Ergebnisdarstellung und Berechnungssoftware	37
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse des systematischen Reviews</b>	<b>38</b>
<b>5.1</b>	<b>Systematische Literaturrecherche</b>	<b>38</b>
<b>5.2</b>	<b>Studienselektion</b>	<b>38</b>
<b>5.3</b>	<b>Bewertung der Studienqualität</b>	<b>38</b>
<b>5.4</b>	<b>Eingeschlossene Studien für die HTA-Bewertung</b>	<b>39</b>
<b>5.5</b>	<b>Beschreibung der eingeschlossenen Studien für die Meta-Analysen</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit</b>	<b>51</b>
<b>6.1</b>	<b>Endpunkt Mortalität</b>	<b>51</b>
6.1.1	Ergebnisse der Meta-Analysen	51
6.1.1.1	Mortalität bei RCT-Studien	51
6.1.1.2	Mortalität bei Beobachtungsstudien	57
6.1.1.3	Mortalität aller Studien	57
6.1.2	Beantwortung der Fragestellung	59
6.1.3	Ergebnisdiskussion	59
<b>6.2</b>	<b>Endpunkt Renal Recovery</b>	<b>61</b>
6.2.1	Ergebnisse der Meta-Analysen	61
6.2.1.1	Renal Recovery der Überlebenden bei RCT-Studien	61
6.2.1.2	Renal Recovery der Überlebenden bei Beobachtungsstudien	63
6.2.1.3	Renal Recovery der Überlebenden aller Studien	67
6.2.2	Beantwortung der Fragestellungen	69
6.2.3	Ergebnisdiskussion	69
<b>6.3</b>	<b>Endpunkt Hämodynamische Toleranz</b>	<b>72</b>
6.3.1	Ergebnisse der Meta-Analysen	72
6.3.1.1	Änderung des arteriellen Mitteldrucks	72
6.3.1.2	Hypotonie	72
6.3.2	Hämodynamische Instabilität	75
6.3.3	Beantwortung der Fragestellung	77
6.3.4	Ergebnisdiskussion	77
<b>6.4</b>	<b>Endpunkt Flüssigkeitshaushalt</b>	<b>79</b>
6.4.1	Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	79
6.4.2	Beantwortung der Fragestellung und Ergebnisdiskussion	79
<b>6.5</b>	<b>Endpunkt Verweildauer</b>	<b>80</b>
6.5.1	Ergebnisse der Meta-Analysen	80
6.5.1.1	Verweildauer auf der Intensivstation	80
6.5.1.2	Verweildauer im Krankenhaus	82
6.5.2	Beantwortung der Fragestellung und Ergebnisdiskussion	84
<b>6.6</b>	<b>Endpunkt Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<b>85</b>

---

---

6.6.1	Ergebnisse der Meta-Analysen	85
6.6.2	Beantwortung der Fragestellung	85
<b>7.</b>	<b>Ergebnisse der Dimension Wirtschaftlichkeit</b>	<b>86</b>
<b>7.1</b>	<b>Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Studien</b>	<b>86</b>
7.1.1	Ethgen et al. 2015	86
7.1.2	De Smedt et al. 2012	87
7.1.3	Klarenbach et al. 2009	87
<b>7.2</b>	<b>Beantwortung der Fragestellungen</b>	<b>93</b>
<b>7.3</b>	<b>Ergebnisdiskussion</b>	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b>Ergebnisse der Versorgungsorganisation</b>	<b>95</b>
<b>8.1</b>	<b>Ergebnisse der eingeschlossenen Studien</b>	<b>95</b>
8.1.1	Legrand et al. 2013	95
8.1.2	Schindler et al. 2014	95
<b>8.2</b>	<b>Beantwortung der Fragestellung und Ergebnisdiskussion</b>	<b>96</b>
<b>9.</b>	<b>Ergebnisse der psychologischen, ethischen und sozialen Dimensionen</b>	<b>97</b>
<b>9.1</b>	<b>Ergebnisse der Studien</b>	<b>97</b>
<b>9.2</b>	<b>Beantwortung der Fragestellung und Ergebnisdiskussion</b>	<b>97</b>
<b>10.</b>	<b>Schlussfolgerung und Empfehlungen</b>	<b>99</b>
<b>11.</b>	<b>Anhang</b>	<b>101</b>
A1	Suchstrings der bibliografischen Recherche	102
A2	Suchstrings der Handrecherche	111
A3	Ein- und Ausschlusskriterien	114
A4	Für jeweilige zu bewertende Dimension eingeschlossene Studien	118
A5	Ausgeschlossene Studien	123
A6	Checklisten zur Studienbewertung	132
A7	Datenextraktionsbögen	139
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>141</b>
	<b>Abbildungen</b>	<b>5</b>
	<b>Tabellen</b>	<b>6</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
	<b>Glossar</b>	<b>9</b>

---

**Abbildungen**

Abbildung 1:	Grundzüge der HTA-Vorgehensweise	28
Abbildung 2:	Vorgehensweise bei der Studienselektion	35
Abbildung 3:	Vorgehensweise bei der Identifikation relevanter Studien	40
Abbildung 4:	Ergebnisse der Meta-Analyse für die Mortalität in RCT-Studien	52
Abbildung 5:	Ergebnisse der Meta-Analyse für die 30-Tage-Mortalität in RCT-Studien	54
Abbildung 6:	Ergebnisse der Analyse für die 60-Tage-Mortalität in RCT-Studien	55
Abbildung 7:	Ergebnisse der Meta-Analyse für die 90-Tage-Mortalität in RCT-Studien	56
Abbildung 8:	Ergebnisse der Meta-Analyse für die Mortalität in RCT-Studien und Beobachtungsstudien	58
Abbildung 9:	Ergebnisse der Meta-Analyse für Renal Recovery der Überlebenden in RCT-Studien	62
Abbildung 10:	Ergebnisse der Meta-Analyse für 90-Tage-Renal Recovery der Überlebenden in Beobachtungsstudien	64
Abbildung 11:	Ergebnisse der Meta-Analyse für >90-Tage-Renal Recovery der Überlebenden in Beobachtungsstudien	66
Abbildung 12:	Ergebnisse der Meta-Analyse für Renal Recovery der Überlebenden in RCT-Studien und Beobachtungsstudien	68
Abbildung 13:	Ergebnisse der Analyse für Änderung des arteriellen Mitteldrucks	72
Abbildung 14:	Ergebnisse der Meta-Analyse für Hypotonie bei RCT-Studien und Beobachtungsstudien	74
Abbildung 15:	Ergebnisse der Meta-Analyse für hämodynamische Instabilität in RCT-Studien	76
Abbildung 16:	Ergebnisse der Meta-Analyse für Verweildauer auf der Intensivstation in RCT-Studien und Beobachtungsstudien	81
Abbildung 17:	Ergebnisse der Meta-Analyse für Verweildauer im Krankenhaus in RCT-Studien	83

---

**Tabellen**

Tabelle 1:	Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens	19
Tabelle 2:	Evidenzstufen	33
Tabelle 3:	Richtwerte zur Interpretation von Cohens Kappa	35
Tabelle 4:	Beschreibung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien – Studiendesign	42
Tabelle 5:	Beschreibung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien – Patientenpopulation	45
Tabelle 6:	Tabellarische Übersicht der gesundheitsökonomischen Studien	88
Tabelle 7:	Suchstrings und Suchergebnis der orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE (via PubMed) am 04.12.2014	102
Tabelle 8:	Suchstrings und Suchergebnis der orientierenden Literaturrecherche in Embase (via Ovid) am 03.12.2014	105
Tabelle 9:	Suchstrings und Suchergebnis der orientierenden Literaturrecherche in The Cochrane Library am 06.11.2014	109
Tabelle 10:	Suchstrings und -ergebnis der Handrecherche in den HTA-Datenbanken	111
Tabelle 11:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte	114
Tabelle 12:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Wirtschaftlichkeitsaspekte	115
Tabelle 13:	Ein- und Ausschlusskriterien für die versorgungsorganisatorischen Aspekte	116
Tabelle 14:	Ein- und Ausschlusskriterien für die psychologischen, ethischen und sozialen Aspekte	117
Tabelle 15:	Anzahl eingeschlossener Studien nach HTA-Dimension	118
Tabelle 16:	Ausgeschlossene Studien mit den Ausschlussgründen	123
Tabelle 17:	Downs and Black Checkliste zur Studienbewertung für randomisierte Studien und Beobachtungsstudien	132
Tabelle 18:	Drummond Checkliste zur Studienbewertung für gesundheitsökonomische Studien	137
Tabelle 19:	Studienextraktionsbogen für Einzelstudien	139

---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
CKD	Chronic kidney disease
CRRT	Continuous renal replacement therapy
CVVHF	Continuous venovenous hemofiltration
CVVHD	Continuous venovenous hemodialysis
CVVHDF	Continuous venovenous hemodiafiltration
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECHTA / ECHAI	European Collaboration for Assessment of Health Interventions and Technology
EDHF	Extended daily hemofiltration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health technology assessment
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICU	Intensive care unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRT	Intermittent renal replacement therapy
ITS	Intensivstation
ITT	Intention-to-treat
MAP	Mean arterial pressure
MOV	Multiorganversagen
PIRRT	Prolonged intermittent renal replacement therapy
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
SCUF	Slow continuous ultrafiltration

---

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
SLED	Sustained low efficiency dialysis
SLEDD	Slow extended daily dialysis

---

**Glossar**

Akutes Nierenversagen	Akutes Nierenversagen ist eine plötzliche, innerhalb von 48 Stunden einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion.
Arterieller Mitteldruck	Durchschnittlicher Mittelwert des Blutdrucks.
Bias	Verzerrungen der Ergebnisse einer Studie durch systematische Fehler. Ursachen sind primär auf das Design und die Durchführung der Studie zurückzuführen und führen zu systematischen Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen, z.B. bei der Auswahl der Teilnehmer.
Cohens-Kappa	Maß zur Beurteilung der Interrater-Reliabilität.
Endpunkt (Outcome)	Merkmal, mit dem ein Unterschied zwischen Interventionen oder zwischen dem Vorhandensein von Risikofaktoren gemessen werden soll.
Forest-Plot	Graphische Darstellung der Ergebnisse einer Meta-Analyse von mehreren Studien.
Handsuche	Suche nach relevanter Literatur, die nicht in elektronischen Datenbanken enthalten ist.
Hedges' g	Effektmaß, das Informationen über die Größe eines Effektes bezogen auf die Standardabweichung gibt.
Heterogenität	In Meta-Analysen bezeichnet Heterogenität, inwieweit die in den eingeschlossenen Studien gefundenen Effekte verschieden (heterogen) sind.
ICER	Die Incremental cost-effectiveness ratio (inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation) wird verwendet, um die Kosteneffektivität einer Intervention zu einer Alternative zu bestimmen. Hierbei werden die Kostenunterschiede den Effektunterschieden gegenübergestellt.
Intention-to-treat-Analyse	Analysetechnik, bei der die Studienteilnehmer nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete Therapieform vollständig, teilweise oder gar nicht erhalten haben.
Konfidenzintervall	Vertrauensbereich, in dem der wahre Wert einer Messung mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (z. B.

---

---

	von 95 %) erwartet werden kann.
Meta-Analyse	Statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Fragestellung bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.
Intermittierende Verfahren der Nierenersatztherapie (intermittent renal replacement therapy)	Nierenersatzverfahren, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Stunden mehrmals pro Woche angewandt werden. Verlängerte intermittierende Verfahren werden über Zeiträume von 6 Stunden hinaus angewandt, jedoch nicht kontinuierlich über 24 Stunden.
Kontinuierliche Verfahren der Nierenersatztherapie (continuous renal replacement therapy)	Nierenersatzverfahren, die über einen Zeitraum von 24 Stunden pro Tag ohne Unterbrechungen angewandt werden. Im Vergleich zu intermittierenden Verfahren erfolgt ein langsamerer Entzug überschüssiger Flüssigkeiten, Elektrolyte und toxischer Substanzen pro Zeiteinheit.
PICO-Schema	Hilfsschema für die Formulierung einer klinischen Frage zur Wirkung von Interventionen.
Power	Fähigkeit einer Studie, einen tatsächlich vorhandenen Unterschied statistisch signifikant nachzuweisen und die Nullhypothese zu verwerfen, wenn sie tatsächlich falsch ist.
QALY	Ein Quality-adjusted life year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr) ist eine Kennzahl, die sowohl die Verlängerung der Lebenszeit des Patienten durch eine Intervention als auch die Qualität der verbleibenden Lebensjahre berücksichtigt.
Random Effects Model	Statistisches Modell zur Berechnung zusammengefasster (gepoolter) Ergebnisse, bei denen Effektunterschiede zwischen verschiedenen Studien berücksichtigt werden. In die Genauigkeit der Schätzung des gemeinsamen Effekts geht die Variation ein, die innerhalb der Studien beobachtet wird, sowie die Variation zwischen den Studien.
Randomisierte kontrollierte Studie	Experimentelle Studie, bei der die Patienten zufällig auf die Therapie- und die Kontrollgruppe verteilt und auf das Auftreten festgelegter Endpunkte in den einzelnen Gruppen nachbeobachtet werden.

---

**Relatives Risiko**

Relatives Risiko (RR) bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Risiko der experimentellen Gruppe und dem Risiko der Kontrollgruppe. Ein RR von 1 bedeutet, dass zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht. Bei ungünstigen Ereignissen zeigt ein  $RR < 1$ , dass die experimentelle Intervention wirksam ist, um das Auftreten von ungünstigen Ereignissen zu senken.

---

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Patienten mit dialysepflichtigem akutem Nierenversagen werden auf der Intensivstation mit kontinuierlichen (CRRT) oder mit intermittierenden Dialyseverfahren (IRRT) behandelt. Studien geben Hinweise, dass CRRT gegenüber IRRT Vorteile bei einigen Patientenpopulationen, insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten, besitzen. Diesbezügliche Ergebnisse sind jedoch inkonsistent, und eine Überlegenheit eines der beiden Verfahren hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wurde bisher nicht festgestellt. Allerdings bilden die bislang vorliegenden Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen nicht den aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse ab und berücksichtigen technische Weiterentwicklungen möglicherweise nur unzureichend.

### Forschungsfragen

Es werden Unterschiede zwischen CRRT und IRRT hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Dialysefreiheit (Renal Recovery), hämodynamische Toleranz, Flüssigkeitshaushalt, Verweildauer und gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Ökonomische Fragestellungen adressieren die Kosteneffektivität der beiden Nierenersatzverfahren. Zusätzlich werden die mit der Dialysetherapie im intensivstationären Setting verbundenen ethischen Gesichtspunkte betrachtet.

### Methodik

Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library sowie eine ergänzende Handrecherche durchgeführt (Stand: Dezember 2014). In die Analyse eingeschlossen werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT), vergleichende Beobachtungsstudien und Kosten-Effektivitäts-Studien. Die Selektion und Bewertung der Studien wird durch zwei Reviewer unabhängig voneinander anhand zuvor festgelegter Kriterien vorgenommen. Eine Zusammenfassung von extrahierten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus mehreren Studien erfolgt durch Meta-Analysen.

### Ergebnisse und Diskussion

Insgesamt werden 49 relevante Studien identifiziert und in das vorliegende HTA einbezogen. Zwischen CRRT und IRRT bestehen Unterschiede hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Bei initialer Behandlung mit CRRT haben überlebende Patienten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit von Dialysefreiheit. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl bei Gesamtbetrachtung aller eingeschlossenen Studien mit unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen (Relatives Risiko (RR) 1,10; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,05 1,16]) als auch bei Betrachtung längerer Beobachtungsperioden bis 90 Tage nach der Behandlung (RR 1,09; 95 %-KI [1,04 1,15]). Für Zeiträume ab drei Monate nach der Behandlung ergab sich kein Vorteil eines der beiden Nierenersatzverfahren (RR 0,97; 95 %-KI [0,43 2,18]), allerdings konnten für diese Analyse nur zwei

Studien identifiziert werden. Die Unterschiede zwischen beiden Verfahren in der gepoolten Analyse sind auf die eingeschlossenen Beobachtungsstudien (RR 1,17; 95 %-KI [1,09 1,24]) zurückzuführen. Bei separater Betrachtung von RCT wurde kein Einfluss des Nierenersatzverfahrens auf die Dialysefreiheit festgestellt (RR 1,01; 95 %-KI [0,95 1,07]). Ob hierbei Effekte von unterschiedlichen Patientencharakteristika zwischen CRRT und IRRT, bedingt durch den Einbezug von Beobachtungsstudien, eine Rolle spielen, konnte auf Grundlage der vorhandenen Studiendaten nicht untersucht werden.

Patienten, die mit CRRT behandelt worden sind, weisen höhere Mortalitätsraten auf als Patienten, die mit IRRT behandelt worden sind (RR 1,17; 95 %-KI [1,06 1,28]). Dieser Unterschied zeigt sich fast ausschließlich in den eingeschlossenen Beobachtungsstudien (RR 1,21; 95 %-KI [1,07 1,37]) und ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen Allokationsbias zurückzuführen, da schwer kranke Patienten zu Beginn ihrer Behandlung häufiger CRRT anstatt IRRT erhalten. Bei alleiniger Betrachtung der RCT wurde kein Einfluss des Nierenersatzverfahrens auf die Mortalität festgestellt (RR 1,03; 95 %-KI [0,94 1,14]).

Die Wahl des Nierenersatzverfahrens hat keinen signifikanten Einfluss auf die Änderung des arteriellen Mitteldrucks (Hedges'  $g=-0,45$ ; 95 %-KI [-0,89 0,00], die Anzahl hypotoner Episoden während der Behandlung (RR 0,71; 95 %-KI [0,39 1,31]) und die hämodynamische Instabilität (RR 0,48; 95 %-KI [0,10 2,28]). Die Verweildauer im Krankenhaus (Hedges'  $g=0,05$ ; 95 %-KI [-0,09 0,20]) und auf der Intensivstation (Hedges'  $g=0,11$ ; 95 %-KI [-0,00 0,22]) wird durch das Nierenersatzverfahren ebenfalls nicht beeinflusst.

Die Datenlage zur Kosteneffektivität ist inkonsistent. Neuere Analysen geben Hinweise, dass CRRT bei Betrachtung längerer Zeiträume durch eine geringere Anzahl an chronisch dialysepflichtigen Patienten kosteneffektiv sind. Bei Betrachtung kürzerer Zeithorizonte zeigt sich dieser Kostenvorteil nicht. Die Übertragbarkeit der ökonomischen Evaluationen ist jedoch kritisch zu bewerten, da sich keine der Studien auf den deutschen Versorgungskontext bezieht und den Analysen gesundheitssystemspezifische Kostenannahmen zugrunde liegen.

### **Schlussfolgerungen**

Die initiale Behandlung von Patienten mit akutem Nierenversagen mit CRRT hat gegenüber IRRT Vorteile in Bezug auf die Dialysefreiheit. Aussagen über den Langzeiteffekt des Nierenersatzverfahrens auf patientenrelevante Endpunkte über einen Zeitraum von drei Monaten hinaus sind mit der derzeitig verfügbaren Studienlage nicht möglich und sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluationen auf das deutsche Gesundheitssystem ist nur eingeschränkt möglich. Zur Beurteilung der Kosteneffektivität der beiden Nierenersatzverfahren im deutschen Gesundheitssystem ist eine Erhebung mit nationalen Kostendaten notwendig, um auf diesen aufbauend Kosten-Effektivitäts-Analysen durchzuführen.

## Abstract

### Background

Dialysis-dependent acute kidney injury can be treated using continuous (CRRT) or intermittent renal replacement therapies (IRRT). Some studies suggest that CRRT may have advantages over IRRT in some populations, particularly in hemodynamically unstable patients. Corresponding study results are inconsistent and neither modality has been found superior regarding patient-relevant endpoints. However, currently available systematic reviews and meta-analyses do not reflect the present state of research and, therefore, may not consider technical advancements adequately.

### Research questions

The assessment investigates differences between CRRT and IRRT regarding the endpoints mortality, renal recovery, hemodynamic tolerance, fluid balance, length of stay, and health-related quality of life. Economical research questions address the cost-effectiveness of both modalities. Additionally, ethical aspects that are linked to renal replacement therapies in the intensive care setting are considered.

### Methods

Systematic searches in MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library and an additional manual search are performed (search date: December 2014). Randomized controlled trials (RCT), observational studies, and cost-effectiveness-studies are included. Studies are selected and their quality is assessed by means of fixed criteria by two reviewers independently. Results are pooled using a random effects-model.

### Results and Discussion

Overall, 49 relevant studies were identified and analyzed. Conducted analyzes show significant differences between CRRT and IRRT regarding patient-relevant outcomes.

Pooled analyzes show a higher rate of renal recovery among survivors who initially received CRRT as compared with IRRT. This advantage applies to the analysis of all identified studies with different observation periods (Relative Risk (RR) 1,10; 95 %-Confidence Interval (CI) [1,05 1,16]) as well as to a selection of studies with observation periods until 90 days after initial treatment (RR 1,09; 95 %-CI [1,04 1,15]). As regards observation periods longer than three months there are no significant differences between renal replacement therapies when only two identified studies were analyzed (RR 0,97; 95 %-CI [0,43 2,18]). Differences between both renal replacement therapies regarding renal recovery primarily rely on observational studies (RR 1,17; 95 %-CI [1,09 1,24]). Separate analyzes of RCT only do not show an significant impact of dialysis modality (RR 1,01; 95 %-CI [0,95 1,07]). If differences in characteristics of patients receiving CRRT or IRRT

due to the inclusion of observational studies effected findings could not be analyzed.

Patients initially receiving CRRT have higher mortality as compared to IRRT (RR 1,17; 95 %-CI [1,06 1,28]). This difference primarily is attributable to observational studies (RR 1,21; 95 %-CI [1,07 1,37]) and most likely is due to allocation bias, since seriously ill patients more often initially receive CRRT instead of IRRT. Separate analyzes of RCT do not show significant differences between both modalities (RR 1,03; 95 %-CI [0,94 1,14]).

CRRT do not differ from IRRT with respect to change of mean arterial pressure (Hedges'  $g=-0,45$ ; 95 %-CI [-0,89 0,00], number of hypotensive episodes (RR 0,71; 95 %-KI [0,39 1,31]), hemodynamic instability (RR 0,48; 95 %-CI [0,10 2,28]), length of stay in hospital (Hedges'  $g=0,05$ ; 95 %-CI [-0,09 0,20]), and number of days spent in intensive care unit (Hedges'  $g=0,11$ ; 95 %-CI [-0,00 0,22]).

Data on cost-effectiveness is inconsistent. Recent analyzes indicate that initial CRRT is cost-effective compared to initial IRRT due to a reduction of the rate of long-term dialysis dependence. As regards a short time horizon this cost benefit has not been shown. However, applying these economic evaluations to the German health care system may be limited, since all identified studies analyze national cost data, which are not related to the German health care context.

### **Conclusion**

Among survivors of acute kidney injury initial treatment with CRRT is associated with higher rates of renal recovery. Potential long-term effects on patient-relevant endpoints for more than three month could not be analyzed on the basis of currently available research and should be investigated in further studies. Transferability of the economic analyzes to the German health care system is limited. Therefore, conduction of economical analyzes using national cost data are necessary.

## 1. Gesundheitspolitischer Hintergrund

Das akute Nierenversagen ist ein lebensbedrohlicher Zustand und stellt eine der häufigsten Komplikationen in der Intensivmedizin dar (de Mendonca *et al.* 2000). Es ist mit einer hohen Mortalität, beträchtlichen Akutbehandlungskosten und einem erhöhten Risiko einer chronischen Dialyse assoziiert (Chertow *et al.* 2005, Coca *et al.* 2012, Hoste *et al.* 2015).

Die Inzidenz auf der Intensivstation bei erwachsenen Patienten beträgt rund 20 bis 50 % in Abhängigkeit der betrachteten Population. Studien zeigen eine ansteigende Inzidenz des akuten Nierenversagens in den letzten Jahren aufgrund höheren Lebensalters und zunehmender Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz (Case *et al.* 2013, Hsu *et al.* 2013, Wald *et al.* 2014).

Je nach Schwere des Nierenversagens ist eine intensivmedizinische Behandlung mit Dialyse notwendig (Bienholz und Kribben 2013). Hierfür stehen auf der Intensivstation extrakorporale kontinuierliche und intermittierende Verfahren der Nierenersatztherapie zur Verfügung, die sich hinsichtlich deren Anwendungsdauer und Blutflussraten unterscheiden.

Kontinuierliche Verfahren sind kostenintensiver als intermittierende. Ihnen werden jedoch Vorteile, insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten, zugeschrieben. Insgesamt ist die verfügbare Evidenz zum Einfluss des initialen Dialyseverfahrens auf patientenrelevante Endpunkte inkonsistent und zeigt keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren. Allerdings bilden die verfügbaren Übersichtsarbeiten (Rabindranath *et al.* 2008, Tonelli *et al.* 2007) nicht den aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse ab. Daten aus neueren Einzelstudien geben hingegen Hinweise, dass bei initialer Behandlung des akuten Nierenversagens mit kontinuierlichen Dialyseverfahren das Risiko einer chronischen Dialyse geringer ist und zeigen, insbesondere in der Langzeitbetrachtung, Kostenvorteile gegenüber intermittierenden Verfahren (Ethgen *et al.* 2015, Wald *et al.* 2014). Daher ist die Wahl der Dialysemodalität bei der initialen Behandlung von Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation möglicherweise ein wichtiger Einflussfaktor sowohl hinsichtlich des Behandlungsergebnisses als auch der kurz- und langfristig entstehenden Kosten.

Die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland übernimmt die Kosten für Maßnahmen zur Therapie von Krankheiten, sofern diese ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind sowie das Maß des Notwendigen nicht übersteigen<sup>1</sup>. Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel dieses Health Technology Assessments (HTA), kontinuierliche und intermittierende Verfahren der Nierenersatztherapie mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu vergleichen und die Wirtschaftlichkeit nach dem Kosten-Effektivitäts-Ansatz zu bewerten. Darüber hinaus wird untersucht, welche versor-

---

<sup>1</sup> §§ 11, 12 Sozialgesetzbuch [SGB] V

gungsorganisatorischen, sozialen und ethischen Aspekte bei der Therapieentscheidung von Bedeutung sind.

---

## 2. Medizinischer Hintergrund

### 2.1 Definition und Klassifikation des akuten Nierenversagens

Akutes Nierenversagen ist ein lebensbedrohlicher Zustand. Es handelt sich dabei um eine plötzliche, innerhalb von 48 Stunden einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion (Mehta *et al.* 2007). Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es zu einer Verringerung (Oligurie) oder einem vollständigen Ausbleiben der Urinausscheidung (Anurie) verbunden mit dem Verbleib von harnpflichtigen Substanzen (Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyte) im Blut. Dies kann zu einem lebensbedrohlichen Vergiftungszustand (Urämie) mit Verschiebung des Elektrolythaushaltes führen (Kindgen-Milles 2010). Ursachen für ein akutes Nierenversagen können u. a. Sepsis, Multiorganversagen, herzchirurgische Eingriffe, Kreislaufschock, Verbrennkrankheiten, Traumata und nephrotoxische Medikamente sein. Je nach Schweregrad des Nierenversagens ist eine intensivmedizinische Behandlung mit Dialyse notwendig (KDIGO 2012).

Akutes Nierenversagen ist definiert durch (KDIGO 2012):

- Anstieg des Serum-Kreatinins um  $\geq 0,3$  mg / dl ( $\geq 26,5$   $\mu$ mol / l) innerhalb von 48 Stunden oder
- Anstieg des Serum-Kreatinins um das 1,5-Fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswertes innerhalb von sieben Tagen oder
- Verminderung der Urinausscheidung auf  $< 0,5$  ml / kg / h für sechs Stunden.

Die Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens erfolgt gemäß dem Schweregrad der Erkrankung (KDIGO 2012) und ist in Tabelle 1 dargestellt.

---

Tabelle 1: Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens

Stadium	Serum-Kreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-Fache des Ausgangswerts ODER Anstieg um $\geq 0,3$ mg / dl ( $\geq 26,5$ $\mu$ mol / l)	< 0,5 ml / kg / h für 6 bis 12 Stunden
2	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-Fache des Ausgangswerts	< 0,5 ml / kg / h für $\geq 12$ Stunden
3	Anstieg auf das 3,0-Fache des Ausgangswerts ODER Anstieg um $\geq 4,0$ mg / dl ( $\geq 353,6$ $\mu$ mol / l) ODER Einleitung einer Nierenersatztherapie ODER Verringerung der glomerulären Filtrationsrate um < 35 ml / min pro 1,73 m <sup>2</sup> bei Patienten < 18 Jahre	< 0,3 ml / kg / h für $\geq 24$ Stunden ODER Anurie für $\geq 12$ Stunden

Quelle: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012)

Patienten mit akutem Nierenversagen sollten entsprechend dem Schweregrad behandelt werden (KDIGO 2012). Eine Nierenersatztherapie soll ab Stadium 2 in Betracht gezogen werden (KDIGO 2012).

## 2.2 Epidemiologie des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation

### 2.2.1 Inzidenz und Prävalenz des akuten Nierenversagens

Hinsichtlich der Angaben zu Inzidenz und Prävalenz des akuten Nierenversagens existieren beträchtliche Unterschiede in Abhängigkeit der Studienmethodik, der in den Studien einbezogenen Patientenpopulationen und der zugrunde gelegten Definition des akuten Nierenversagens.

In den meisten Studien wird eine Inzidenz von akutem Nierenversagen auf der Intensivstation (ITS) je nach betrachteter Indikation zwischen 20 % und 50 % angegeben. Sie ist bei elektiv chirurgischen Patienten vergleichsweise niedrig und bei Sepsispatienten mit bis zu 65 % am höchsten (Case *et al.* 2013, Kierdorf 2010, Murugan und Kellum 2011). Ein systematischer Review mit mehr als 312 internationalen Studien aus mehrheitlich industrialisierten Ländern berechnete eine weltweite Inzidenz von ca. 32 % (Susantitaphong *et al.* 2013). Eine große multizentrische Studie aus Australien mit über 120.000 eingeschlossenen Patienten unterschiedlicher Indikationen (z. B. septischer Schock, Herzinfarkt, Nierenversagen, Magenblutungen) berechnete eine Inzidenz von akutem Nierenversagen auf der ITS von 36,1 % (Bagshaw *et al.* 2008a).

Eine prospektive Beobachtungsstudie unter Einbezug von Patienten aus 54 verschiedenen ITS unterschiedlicher Länder, darunter auch 129 deutsche Patienten aus zwei Krankenhäusern, berichtet eine Periodenprävalenz (Zeitraum 183 Tage) von 5,7 % (Uchino *et al.* 2005). Zu beachten bei der Interpretation dieser Daten ist, dass in diese Studie nur solche Patienten aufgenommen worden sind, die eine schwerwiegende Form des akuten Nierenversagens aufwiesen (z. B. Urinausscheidung < 200 ml in 12 h, Serum-Harnstoffwerte > 30 mmol/l). Eine aktuelle Querschnittuntersuchung von rund 1.800 Patienten von 97 verschiedenen ITS aus 33 Ländern berechnete auf Grundlage der aktuellen KDIGO-Definition des akuten Nierenversagens (Bienholz und Kribben 2013) eine Prävalenz innerhalb der ersten Woche nach Einweisung auf die Intensivstation von ca. 57 % (Hoste *et al.* 2015). Eine deutsche Studie von Oppert *et al.* untersuchte die Prävalenz einer Subpopulation von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf 454 ITS von 310 deutschen Krankenhäusern (Oppert *et al.* 2008). Von insgesamt 401 Patienten mit septischen Schock waren 116 von akutem Nierenversagen betroffen, was einer Prävalenz von 41,4 % entspricht. Weitere Studien mit Zahlen für Deutschland stehen nicht zur Verfügung. Die Diagnosestatistik des Statistischen Bundesamtes zeigt einen Anstieg der Fallzahl von akutem Nierenversagen (Hauptdiagnose N17 (ICD-10)) von 46.770 Fällen im Jahr 2009 auf 63.107 Fälle im Jahr 2013. Dies entspricht einer Zunahme in diesem Zeitraum von rund einem Drittel (Statistisches Bundesamt 2011, 2015).

### **2.2.2 Inzidenz und Prävalenz des dialysepflichtigen akuten Nierenversagens**

Eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie aus Finnland mit Daten von circa 3.000 Patienten zeigte eine Inzidenz von dialysepflichtigem akutem Nierenversagen auf der ITS, erfasst über einen Zeitraum von fünf Monaten, von 10,2 % (Nisula *et al.* 2013). Daten aus den USA deuten auf eine Zunahme der Inzidenz von dialysepflichtigem akutem Nierenversagen von circa 10 % pro Jahr in einem Zeitraum von zehn Jahren (2000 bis 2009) hin (Hsu *et al.* 2013). Auf Grundlage dieser Daten entspricht dies einem Anstieg der Populationsinzidenz von 222 (Jahr 2000) auf 533 (Jahr 2009) Fällen pro einer Million Personenjahre (Hsu *et al.* 2013). Eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie mit Daten aller Patienten einer kanadischen ITS (N = 21.234 eingeschlossene Patienten) zeigt einen signifikanten Anstieg der jährlichen Inzidenz von dialysepflichtigem akutem Nierenversagen von 0,8 % im Jahr 1996 auf 3,0 % im Jahr 2010 (Wald *et al.* 2015). Die beschriebene Steigerung der Inzidenz kann u. a. mit zunehmenden Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz und Sepsis sowie mit ansteigendem Lebensalter erklärt werden (Hsu *et al.* 2013).

Die (Perioden-)Prävalenz des dialysepflichtigen akuten Nierenversagens auf der ITS beträgt rund 4 bis 5 %. Grundlage hierfür sind Analysen von 29.269 Patienten von 54 ITS aus 23 Ländern (Uchino *et al.* 2005) und von 17.129 Patienten von 30 ITS aus Österreich (Metnitz *et al.* 2002). Repräsentative Zahlen zur Prävalenz des dialysepflichtigen akuten Nierenversagens stehen aktuell für Deutschland leider nicht zur Verfügung.

### 2.2.3 Mortalität und Dialyseabhängigkeit

Akutes Nierenversagen auf der ITS ist mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert. Große Untersuchungen mit mehr als 1.000 Studienteilnehmern zeigen eine Mortalität von ca. 26 – 29 % im Vergleich zu Intensivpatienten ohne akutes Nierenversagen mit ca. 7 – 10 % (Hoste *et al.* 2015, Nisula *et al.* 2013, Piccinni *et al.* 2011).

Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen, die eine Nierenersatztherapie benötigen, sind von einer besonders hohen Krankenhaussterblichkeit betroffen. So berichten Metnitz *et al.* eine fast viermal so hohe Mortalität bei österreichischen Intensivpatienten mit Nierenersatztherapie im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Therapie (62,8 % versus 15,6 %) (Metcitz *et al.* 2002). Diese Zahlen werden von weiteren Studien bestätigt, die eine Mortalität von Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen unter Nierenersatztherapie von rund 60 % zeigen (Ali *et al.* 2007, Clermont *et al.* 2002, Guerin *et al.* 2002). Eine im Vergleich zu den genannten Studien niedrigere Mortalitätsrate von 47 % geht aus einer Analyse von Schiffl *et al.* auf Grundlage von 425 deutschen Intensivpatienten hervor (Schiffel *et al.* 2012).

In der Langzeitbetrachtung erhöht ein überstandenes akutes Nierenversagen das Risiko für eine chronische und terminale Niereninsuffizienz (Coca *et al.* 2012). Von einer Kohorte von 226 überlebenden deutschen Intensivpatienten erlangte bei Entlassung aus dem Krankenhaus rund die Hälfte die Nierenfunktion vollständig zurück. Von den Patienten, die die Nierenfunktion nur teilweise zurückerlangten, entwickelten über einen Nachbeobachtungszeitraum von zehn Jahren rund 13 % eine terminale Niereninsuffizienz (Schiffel *et al.* 2012). Zahlen der BEST Kidney Studie zeigen, dass rund 14 % der Teilnehmer nach der Krankenhausentlassung weiterhin dialysepflichtig waren (Uchino *et al.* 2005). Ähnliche Zahlen gehen aus einer finnischen Studie hervor, in der nach 90 Tagen rund 12 % der Patienten weiterhin dialyseabhängig waren (Nisula *et al.* 2013). Einen größeren Anteil an dialysepflichtigen Überlebenden berichteten zwei kanadische Studien mit einem Anteil von 22 und 25 % (Bagshaw *et al.* 2005, Wald *et al.* 2014).

## 2.3 Ressourcenverbrauch bei akutem Nierenversagen

Akutes Nierenversagen ist mit einem hohen Ressourcenverbrauch verbunden. So führt akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten beispielsweise zu einer verlängerten Beatmungsdauer, einer verzögerten Entwöhnung der mechanischen Beatmung und einem häufigeren Einsatz von Trachealkanülen (Rewa und Bagshaw 2014). Patienten mit akutem Nierenversagen nach einem herzchirurgischen Eingriff (KDIGO Stadium 1) verursachen rund 1,6-fach so hohe postoperative Kosten im Vergleich zu Patienten ohne akutes Nierenversagen (Dasta *et al.* 2008). Hiermit verbunden ist sowohl eine längere Verweildauer auf der ITS als auch im Krankenhaus (Bagshaw *et al.* 2008b, Chertow *et al.* 2005, Dasta *et al.* 2008, Piccinni *et al.* 2011) und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Wiedereinweisung sowie Überweisung in eine andere Klinik oder in eine Pflegeeinrichtung (Bagshaw *et al.*

2008b, Brown *et al.* 2014). So haben europäische Studien gezeigt, dass die Verweildauer insbesondere auf der ITS und die Wiedereinweisungsrate in das Krankenhaus bei Patienten mit akutem Nierenversagen mehr als doppelt so hoch ist im Vergleich zu Patienten ohne akutes Nierenversagen (Brown *et al.* 2014, Metnitz *et al.* 2002, Piccini *et al.* 2011).

Chertow *et al.* werteten Daten von rund 20.000 US-amerikanischen Patienten aus und zeigten, dass die Zunahme des Schweregrades des akuten Nierenversagens signifikant mit einer Zunahme der Verweildauer und ebenso der Kosten verbunden ist (Chertow *et al.* 2005). Bei Patienten mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins von  $\geq 0,5$  mg/dl verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt um 3,5 Tage, und es erhöhten sich die Kosten des Krankenhausaufenthaltes um 7.500 US\$ im Vergleich zu Patienten ohne akutes Nierenversagen. Die Verweildauer und Kosten nahmen bei Patienten mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins von  $\geq 1,0$  mg/dl auf 5,4 Tage und 13.200 US\$ und bei einem Anstieg von  $\geq 2,0$  mg/dl auf 7,9 Tage und 22.000 US\$ zu (Chertow *et al.* 2005). Aus einer Analyse von Hobson *et al.* von über 50.000 US-amerikanischen chirurgischen Patienten geht hervor, dass sich die durchschnittlichen Behandlungskosten pro Patient von 26.700 US\$ auf 42.600 US\$ bei akutem Nierenversagen erhöhen (Hobson *et al.* 2014).

Die jährlichen Kosten für akutes Nierenversagen werden im britischen National Health Service auf circa 434 bis 620 Millionen £ geschätzt (NICE 2013). Berechnungen für die USA gehen aufgrund der mit akutem Nierenversagen verbundenen Zunahme chronisch Dialysekranker von jährlichen Kosten von ca. 10 Milliarden US\$ aus (Waikar und Winkelmayr 2009). Diesbezügliche Daten stehen für Deutschland bisher nicht zur Verfügung.

## 2.4 Therapie

Zur Behandlung von Patienten mit akutem Nierenversagen stehen auf der ITS die extrakorporalen Verfahren der kontinuierlichen und intermittierenden Nierenersatztherapie zur Verfügung. Die Peritonealdialyse, ein intrakorporales Verfahren, spielt auf der ITS, außer in der Pädiatrie und in Regionen mit eingeschränktem Zugang zu gesundheitlicher Versorgung, eine untergeordnete Rolle (KDIGO 2012).

### 2.4.1 Intermittierende Verfahren der Nierenersatztherapie

Zu den intermittierenden Verfahren (IRRT) zählen die intermittierende Hämodialyse (IHD) und verlängerte intermittierende Behandlungsverfahren. Bei der IHD erfolgt die Hämodialyse üblicherweise über einen Zeitraum von 3-6 Stunden pro Behandlung bei 3-4 Behandlungen pro Woche (Pannu und Gibney 2005, Tonelli *et al.* 2007). Vorteile von IRRT im Vergleich zu CRRT sind rasche Therapieeffekte (z. B. im Falle einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie) durch die schnelle Blutreinigung und die begrenzten Behandlungszeiten, die die Planbarkeit von diagnostischen Maßnahmen, Operationen oder Mobilisierung des Patienten ermöglichen. Hypotonie ist eine häufige Komplikation bei der IHD, die in circa

---

20 % bis 30 % der Behandlungen auftritt. Diese Fälle können zum Teil auf einen zu raschen Flüssigkeitsentzug und Veränderungen der Plasmaosmolalität zurückgeführt werden (Pannu und Gibney 2005).

Verlängert intermittierende Verfahren sind eine Subform der IHD, bei der durch langsamere Blut- und Dialysatflüsse die Dialysedauer über einen Zeitraum von 6 Stunden hinaus verlängert wird, jedoch nicht kontinuierlich über 24 Stunden erfolgt (Jörres 2013, Mushatt *et al.* 2009, Pannu und Gibney 2005). Ziel ist es hierbei, einen kreislaufschonenderen Flüssigkeitsentzug zu ermöglichen und gleichzeitig zeitlichen Spielraum für Behandlungsunterbrechungen zu schaffen (Jörres 2013).

Zu den verlängert intermittierenden Behandlungsverfahren zählen:

- Verlängerte intermittierende Hämodialyse (prolonged intermittent renal replacement therapy, PIRRT)
- Verlängerte Hämodialyse mit geringem Wirkungsgrad (sustained low efficiency dialysis, SLED)
- Langsame verlängerte tägliche Hämodialyse (slow extended daily dialysis, SLEDD)
- Verlängerte tägliche Hämofiltration (extended daily hemofiltration, EDHF)

In Abhängigkeit der Subform dieser Verfahren ist eine unterschiedliche Anwendungsdauer möglich. SLED und SLEDD werden jeweils zwischen 6 und 12 Stunden pro Tag (Mushatt *et al.* 2009) und PIRRT sowie EDHF zwischen 8 und 12 Stunden pro Tag angewandt (Bellomo *et al.* 2002, Sun *et al.* 2014). Je nach betrachteter Studie kann die Anwendungsdauer abweichen.

#### **2.4.2 Kontinuierliche Verfahren der Nierenersatztherapie**

Kontinuierliche Verfahren (CRRT) werden über einen Zeitraum von 24 Stunden pro Tag ohne Unterbrechungen angewandt. Hierbei erfolgt ein langsamerer Entzug überschüssiger Flüssigkeiten, Elektrolyte und toxischer Substanzen pro Zeiteinheit im Vergleich zu IRRT, dennoch kann über den längeren Anwendungszeitraum von 24 Stunden im Vergleich zu IRRT eine höhere Reinigungsleistung erzielt werden (KDIGO 2012, Pannu und Gibney 2005). CRRT erlauben eine langsamere, kreislaufschonendere Elimination überschüssiger Flüssigkeiten. Dies resultiert in einer besseren Steuerung des Flüssigkeitshaushaltes und hat insbesondere Bedeutung bei oligurischen Patienten, die eine größere Zufuhr von Flüssigkeiten benötigen (Jörres 2013, KDIGO 2012).

Hämodynamisch instabile Patienten können rasche Flüssigkeits- und Elektrolytveränderungen schlecht tolerieren (Pakula und Skinner 2015). Aufgrund der günstigeren hämodynamischen Toleranz der CRRT, verursacht durch den langsameren Flüssigkeitsentzug und der Vermeidung einer zu raschen Blutzusammensetzung, kommt dieses Verfahren besonders häufig bei schwer kranken, hämodynamisch instabilen Patienten zur Anwendung (Jörres 2013, KDIGO 2012). Nachteile der CRRT sind die Immobilisation des Patienten, der Be-

darf einer Antikoagulation und das damit verbundene Blutungsrisiko, insbesondere unter der Verwendung von Heparin, sowie höhere Material- und Personalkosten (KDIGO 2012, Klarenbach *et al.* 2009, Manns *et al.* 2003, Pannu *et al.* 2008).

Verfahren der kontinuierlichen Nierenersatztherapie sind:

- Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (continuous venovenous hemofiltration, CVVHF)
  - Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (continuous venovenous hemodialysis, CVVHD)
  - Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)
  - Langsame kontinuierliche Ultrafiltration (slow continuous ultrafiltration, SCUF)
-

## 2.5 Forschungsbedarf

Aufgrund der unterschiedlichen Vor- und Nachteile kontinuierlicher und intermittierender Verfahren hat eine Vielzahl von Studien untersucht, ob eines der Verfahren dem anderen bei der Behandlung von Patienten mit dialysepflichtigem akutem Nierenversagen überlegen ist. Bisherige Studienergebnisse lassen jedoch keine eindeutige Aussage zu, ob die Auswahl des Dialyseverfahrens einen Effekt auf relevante klinische Outcomes wie Mortalität oder Dialysefreiheit (Renal Recovery) hat.

Vorliegende systematische Reviews, Meta-Analysen und HTAs stellen die Ergebnisse von Studien dar, die bereits mehrere Jahre zurückliegen (Pannu *et al.* 2008, Rabindranath *et al.* 2008, Tonelli *et al.* 2007). Diese bilden den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gegebenenfalls nur unzureichend ab, und technische Weiterentwicklungen der Dialyseverfahren werden möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt.

Diese Arbeiten konzentrieren sich zudem primär auf die Ergebnisse von Interventionsstudien, die in einer vergleichsweise kleinen Zahl vorliegen. Diese Untersuchungen enthielten zum Teil zu wenige Probanden, um einen Therapieeffekt aufzudecken. Zudem haben viele dieser Studien Patienten mit Hypotonie ausgeschlossen oder unternahmen Versuche, die hämodynamische Toleranz bei Anwendung der IHD zu verbessern (KDIGO 2012). In Interventionsstudien wird zudem ein stark selektiertes Patientenkontingent betrachtet (Rothwell 2005), was die Repräsentativität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Studien beeinflusst. So wurden in vielen RCTs und Meta-Analysen, die kontinuierliche und intermittierende Dialyseverfahren miteinander verglichen, insbesondere schwerkranke Patienten exkludiert (Ronco *et al.* 2015), sodass sich die untersuchte Patientenpopulation in RCTs erheblich vom typischen Dialysepatienten unterscheidet (Twardowski *et al.* 2013).

Im Gegensatz hierzu deuten Beobachtungsstudien unter Einbezug einer umfangreichen unselektierten Patientenpopulation sowie aktuelle Analysen auf klinisch relevante Unterschiede zwischen kontinuierlichen und intermittierenden Dialyseverfahren hin (Bell *et al.* 2007, Schneider *et al.* 2013, Uchino *et al.* 2007). Vor diesem Hintergrund ist eine weitergehende Untersuchung dieses Sachverhalts unter Einbezug von sowohl RCTs als auch Beobachtungsstudien gerechtfertigt.

### 3. Zielsetzung und Forschungsfragen

Ziel dieses HTAs ist es, die beste verfügbare Evidenz im Hinblick auf medizinische, wirtschaftliche, versorgungsorganisatorische sowie psychologische, ethische und soziale Aspekte der Nierenersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation aufzuarbeiten.

Basierend auf dem dargestellten Hintergrund und in Anlehnung an die Empfehlungen der European Collaboration for Assessment of Health Interventions and Technology (ECHTA) werden in diesem HTA folgende Dimensionen betrachtet:

- Wirksamkeit und Sicherheit,
- Wirtschaftlichkeit,
- Versorgungsorganisatorische Aspekte sowie
- Psychologische, soziale und ethische Aspekte.

Für die dargestellten Dimensionen werden jeweils eigene Outcomes definiert und auf diesen basierend einzelne Fragestellungen entwickelt, die im Rahmen des HTAs beantwortet werden sollen.

#### 3.1 Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte

Verringert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die Mortalität?

Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die Dialysefreiheit (Renal Recovery)?

Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die hämodynamische Toleranz?

Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen den Flüssigkeitshaushalt?

Verringert CRRT im Vergleich zu IRRT die Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen?

Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die Lebensqualität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität?

#### 3.2 Wirtschaftlichkeitsaspekte

Unterscheiden sich die Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) zwischen CRRT und IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen?

Unterscheidet sich das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von CRRT gegenüber IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen?

### **3.3 Versorgungsorganisatorische Aspekte**

Welche Kriterien beeinflussen die Therapieentscheidung für oder gegen eines der beiden Verfahren?

### **3.4 Psychologische, ethische und soziale Aspekte**

Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die Patientenzufriedenheit, Compliance oder Adhärenz?

Welche psychologischen, ethischen und sozialen Aspekte sind bei der Therapieentscheidung bezüglich CRRT oder IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen zu berücksichtigen?

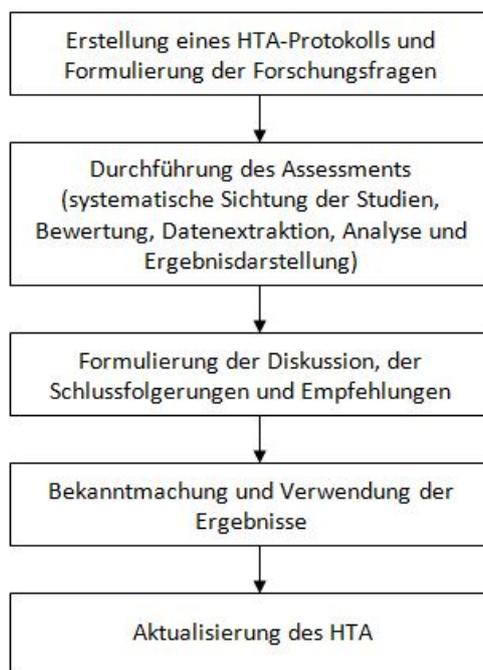
---

## 4. Methodik

### 4.1 Grundlage der Methodik

Zur Erstellung der HTA-Bewertung greift das IGES primär auf die im Rahmen des ECHTA/ECHAI-Methodenprojektes der Europäischen Union (Jonsson o.J.) beschriebenen methodischen Empfehlungen zurück, soweit die dort berichtete HTA-Vorgehensweise im gegebenen Untersuchungskontext anwendbar ist (siehe Abbildung 1). Bei der Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts orientiert sich das IGES an dem vom Deutschen Institut für Medizinische Information und Dokumentation (DIMDI) herausgegebenen Handbuch (DIMDI 2008). Für die wichtigen einzelnen Elemente der HTA-Bewertung, wie systematischer Review und Meta-Analysen, die zur Ausarbeitung der aktuellen, verfügbaren Evidenz maßgeblich auf der veröffentlichten internationalen Literatur basieren, werden zugleich die aktuellen „Allgemeine Methoden“ vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berücksichtigt (IQWiG 2015).

Abbildung 1: Grundzüge der HTA-Vorgehensweise



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an die ECHTA/ECHAI-Methodik (Jonsson, o.J.)

### 4.2 Protokoll

Vor Durchführung des HTAs wurde ein HTA-Protokoll erstellt, in dem sämtliche Details der geplanten Vorgehensweise sowie die für die HTA-Bewertung verwendeten Instrumente dokumentiert wurden.

## 4.3 Methodik des systematischen Reviews

### 4.3.1 Suchverfahren zur Informationsbeschaffung

#### 4.3.1.1 Informationsquellen

Es wird eine systematische Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt, um alle für die HTA-Bewertung relevanten Studien zu identifizieren:

- ◆ MEDLINE (Zugang über PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- ◆ EMBASE (Zugang über Ovid: <https://ovidsp.ovid.com>)
- ◆ The Cochrane Library<sup>2</sup> (Zugang über: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)
  - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
  - Health Technology Assessment Database (HTA)
  - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Neben der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird eine Handrecherche in den folgenden HTA-Datenbanken durchgeführt:

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<http://www.ahrq.gov/>)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH) (<https://www.cadth.ca/search>)
- Center for Health Economics and Policy Analysis (CHEPA) (<http://www.chepa.org/>)
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMID) (<https://www.dimdi.de/static/de/db/>)
- European Information Network on New and Changing Health Technologies (Euroscan) (<https://www.euroscan.org/>)
- Health Technology Assessment international (HTAi) (<http://www.htai.org/>)
- Institute of Technology Assessment (<http://www.oeaw.ac.at/ita/en/home>)

---

<sup>2</sup> Nicht einbezogen wird das Cochrane Methodology Register (CMR), da im vorliegenden HTA keine methodischen Aspekte untersucht werden.

---

- Health Technology Assessment (HTA) Programme (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://www.nice.org.uk/>)
- NHS Economic Evaluation Database (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (<http://www.inahta.org/>)

Ziel der Handrecherche ist es, weitere relevante Literatur im Hinblick auf die untersuchten HTA-Dimensionen zu identifizieren. Dabei werden auch relevante Publikationen aus den Literaturverzeichnissen gesichtet.

Darüber hinaus soll die Vorgehensweise der Suchverfahren transparent und somit nachvollziehbar dargelegt werden. Dazu gehört auch die Offenlegung der verwendeten Suchbegriffe (siehe Abschnitt 4.3.1.2) einschließlich der Limits (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

#### 4.3.1.2 Suchbegriffe

Unter Berücksichtigung der definierten Population, Intervention, Vergleichsintervention, Outcomes sowie Studientypen und des Studiensettings werden die Suchbegriffe für die jeweils im HTA festgelegten Dimensionen bzw. deren untersuchten Endpunkte abgestimmt und für die unterschiedlichen bibliografischen Datenbanken bzw. die HTA-Datenbanken entsprechend angepasst (siehe Anhang A1 bzw. Anhang A2).

#### 4.3.1.3 Limits

Der Suchzeitraum deckt Publikationen ab, die seit dem Jahr 1995 veröffentlicht worden sind (1995 – Dezember 2014).

### 4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienausswahl sind ausführlich dargelegt (siehe Anhang A2) und setzen sich aus folgenden Punkten zusammen, die sich an dem PICO-Schema orientieren (Schardt *et al.* 2007):

#### 4.3.2.1 Patientenpopulation

Es werden Studien mit erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen berücksichtigt. Die Studien werden nicht aufgrund bestimmter Komplikationen oder Begleiterkrankungen der Patienten (wie beispielsweise Sepsis, Hypertonie, Diabetes etc.) ausgeschlossen. Darüber hinaus wird die Studienpopulation nicht auf bestimmte Länder beschränkt.

---

#### 4.3.2.2 Intervention

In den aktuellen Leitlinien zum akuten Nierenversagen der International Society of Nephrology werden als Verfahren der kontinuierlichen Nierenersatztherapie ausschließlich venovenöse erwähnt (KDIGO 2012).

CRRT wird mehr als 24 Stunden ohne Unterbrechung durchgeführt. Zur betrachteten Intervention werden folgende Verfahren definiert:

- ◆ CVVHF: kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (*continuous venovenous hemofiltration*)
- ◆ CVVHD: kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (*continuous venovenous hemodialysis*)
- ◆ CVVHDF: kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (*continuous venovenous hemodiafiltration*)
- ◆ SCUF: langsame kontinuierliche Ultrafiltration (*slow continuous ultrafiltration*)

Kontinuierliche arteriovenöse Verfahren der Nierenersatztherapie (arteriovenöse Hämofiltration, arteriovenöse Hämodialyse und arteriovenöse Hämodiafiltration) werden im vorliegenden HTA nicht betrachtet, da diese auf der ITS sehr selten eingesetzt werden und weitestgehend durch die oben genannten kontinuierlichen venovenösen Verfahren ersetzt worden sind (Murray 2002, Pannu und Gibney 2005, Striebel 2008).

Bei arteriovenösen Dialyseverfahren hängt die maximale Filtrationsmenge stark vom Blutdruck des Patienten ab, da bei diesen Verfahren keine externen Blutpumpen zur Anwendung kommen. Es ist ein mittlerer arterieller Druck von > 80 mm HG notwendig, der bei Patienten auf der ITS jedoch häufig nicht vorliegt (Murray 2002). Zudem erfordern arteriovenöse Verfahren der Nierenersatztherapie einen arteriellen Gefäßzugang, der im Vergleich zu venovenösen Verfahren mit einer höheren Komplikations- und Mortalitätsrate durch arterielle Thrombosen und Blutungen verbunden ist (Bellomo *et al.* 1993, Tominaga *et al.* 1993). Aus diesem Grund werden heute arteriovenöse Verfahren der Nierenersatztherapie nur in Notfallsituationen eingesetzt, in denen venovenöse Verfahren nicht zur Verfügung stehen (Cérda *et al.* 2013).

#### 4.3.2.3 Vergleichsintervention

IRRT wird meistens zwischen 3 bis 12 Stunden eingesetzt und entspricht folgenden Begrifflichkeiten:

- ◆ IHD/HDI: intermittierende Hämodialyse (*intermittent Hemodialysis*)
  - ◆ PIRRT: verlängerte intermittierende Hämodialyse (*prolonged intermittent renal replacement therapy*)
-

- ◆ SLED: verlängerte Hämodialyse mit geringem Wirkungsgrad (*sustained low efficiency dialysis*)
- ◆ SLEDD: langsame verlängerte tägliche Hämodialyse (*slow extended daily dialysis*)
- ◆ EDHF: verlängerte tägliche Hämofiltration (*extended daily hemofiltration*)

Aufgrund der Therapiedauer von 6 bis 12 Stunden werden die oben dargestellten Verfahren SLED, SLEDD, PIRRT und EDHF als verlängerte intermittierende Nierenersatztherapie angesehen. Sowohl intermittierende als auch verlängerte intermittierende Verfahren werden im HTA als IRRT betrachtet.

#### 4.3.2.4 Outcome

Es werden nur solche Studien eingeschlossen, die, je nach betrachteter HTA-Dimension, Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Outcomes enthalten:

- ◆ Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte:
    - Mortalität (*mortality*)
    - Wiederherstellung der Nierenfunktion (*renal recovery*)
    - Häodynamische Toleranz: Kreislaufstabilität (*cardiovascular stability*), häodynamische Instabilität (*hemodynamic instability*) und Hypotonie (*hypotension*)
    - Flüssigkeitshaushalt (*fluid balance*)
    - Verweildauer (*length of stay*)
    - Lebensqualität (*quality of life*) bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*)
  - ◆ Wirtschaftliche Aspekte:
    - Kosten pro QALY (CRRT vs. IRRT)
    - Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER)
  - ◆ Versorgungsorganisatorische Aspekte:
    - Kriterien für die Therapieentscheidung wie Versorgungsvergütung und ärztliche Verordnung
  - ◆ Psychologische, soziale und ethische Aspekte:
    - Patientenzufriedenheit, Patientenpräferenzen, Compliance, Adhärenz
    - Patientenrecht, Moral, Patienteninformation
-

#### 4.3.2.5 Studientyp

Folgende Studientypen wurden im vorliegenden HTA berücksichtigt:

Im Rahmen der Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte werden sowohl Einzelstudien der Evidenzstufe I (bzw. randomisierte kontrollierte Studien, RCT) als auch Studien der Evidenzstufen II - III wie nichtrandomisierte Studien und vergleichende Beobachtungsstudien einbezogen (siehe Tabelle 2) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014b). Für die Bewertung wirtschaftlicher Aspekte werden ausschließlich gesundheitsökonomische Studien bzw. Kosten-Effektivitäts-Studien betrachtet. Im Hinblick auf die anderen zu untersuchenden HTA-Dimensionen, wie versorgungsorganisatorische, ethische und soziale Aspekte, wird auch Literatur niedrigerer Evidenzstufen, wie narrative Reviews und Expertenmeinungen, berücksichtigt.

Tabelle 2: Evidenzstufen

Evidenzstufe	Studientyp
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b)

#### 4.3.2.6 Studiendauer

Es wird keine Limitation der Studiendauer vorgenommen.

#### 4.3.2.7 Studiensetting

Es werden das intensivstationäre und stationäre Setting berücksichtigt.

#### 4.3.2.8 Studiensprache

Es werden nur Studien berücksichtigt, zu denen eine Publikation auf Deutsch oder Englisch vorliegt.

#### 4.3.2.9 Publikationstyp

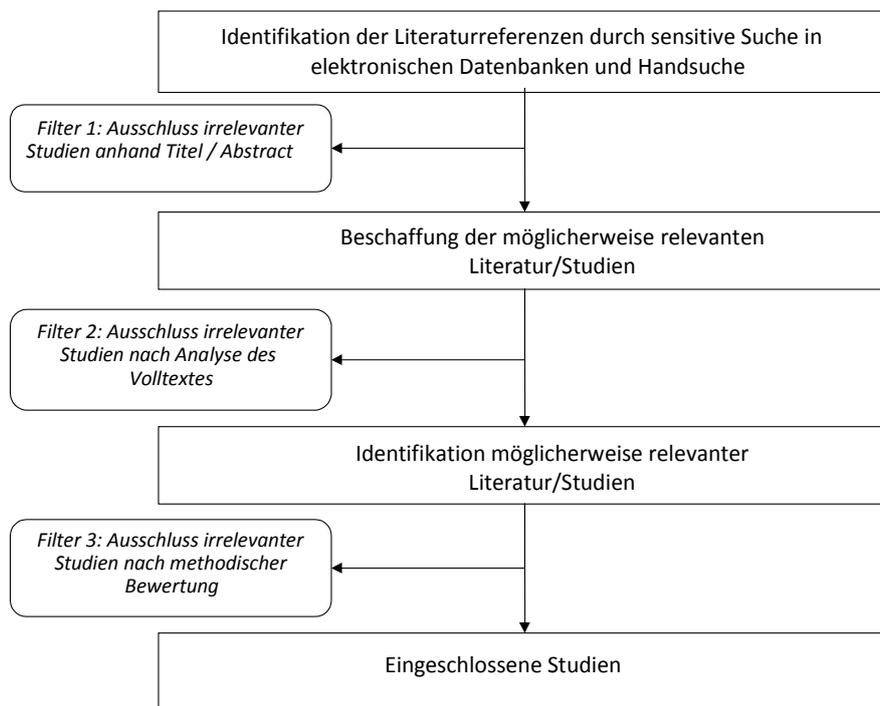
Generell werden nur Vollpublikationen für die Bewertung berücksichtigt. Abstracts, Kongresspublikationen und vorläufige Versionen eines HTAs oder systematischen Reviews werden nicht eingeschlossen. Zur Datenanalyse werden ausschließlich solche Vollpublikationen herangezogen, die extrahierbare und bewertbare Daten enthalten.

### 4.3.3 Studienselektion

Die in der systematischen Recherche identifizierten Studien werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Die Studienselektion wird in zwei Schritten durchgeführt: Im ersten Schritt (Filter 1) werden zunächst nur Titel und Abstracts der Studien gesichtet. Im zweiten Schritt (Filter 2) werden die Studien anhand des Volltextes selektiert. Ausgeschlossen werden Studien, wenn sie die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllen und thematisch nicht von Relevanz sind. Im Fall von Diskrepanzen bei der Bewertung wird eine dritte Person zur Entscheidungsfindung hinzugezogen (siehe Abbildung 2).

---

Abbildung 2: Vorgehensweise bei der Studienselektion



Quelle: Khan *et al.* (2004)

Zur Beurteilung der Interrater-Reliabilität bei der Studienselektion wird der Cohens-Kappa-Koeffizient berechnet. Die Interpretation der Kappa-Statistiken erfolgte anhand der in Tabelle 3 dargestellten Werte (Grouven *et al.* 2007).

Tabelle 3: Richtwerte zur Interpretation von Cohens Kappa

Wert des Kappa-Koeffizienten	Stärke der Übereinstimmung
< 0,20	Schwach
0,21-0,40	Leicht
0,41-0,60	Mittelmäßig
0,61-0,80	Gut
0,81-1,00	Sehr gut

Quelle: Grouven *et al.* (2007)

#### 4.3.4 Bewertung der Studienqualität

Die im Filter 2 eingeschlossenen Studien werden anschließend anhand standardisierter Checklisten bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet (siehe Anhang A3). Es wird eine validierte Checkliste von Downs & Black 1998 (Downs und Black 1998) für die in den Wirksamkeits- und Sicherheitsdimensionen einbezoge-

nen RCTs und vergleichenden Beobachtungsstudien verwendet. Zur Bewertung der Qualität gesundheitsökonomischer Studien kommt eine validierte Checkliste von Drummond & Jefferson 1996 (Drummond und Jefferson 1996) zur Anwendung. Für Studien mit versorgungsorganisatorischen, ethischen, psychologischen und sozialen Aspekten erfolgt keine Bewertung der Studienqualität mittels einer standardisierten Checkliste aufgrund des zu erwartenden geringen Umfangs an Publikationen und des häufig nicht vergleichbaren Studiendesigns.

Im Falle methodischer Mängel, die die Aussagekraft der Studie entscheidend beeinträchtigen, werden diese Studien nicht im HTA berücksichtigt. Die methodische Bewertung der Studien erfolgt durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Zur Beurteilung der Übereinstimmung zwischen beiden Reviewern wird der Cohens-Kappa-Koeffizient berechnet. Im Fall von Diskrepanzen bei der Bewertung wird eine dritte Person zur Entscheidungsfindung hinzugezogen. Alle ausgeschlossenen Studien (gemäß Filter 3) werden unter Angabe des Ausschlussgrundes im Anhang des HTAs aufgeführt.

#### **4.3.5 Datenextraktion**

Nach der methodischen Bewertung der Studienqualität erfolgt die Datenextraktion mittels standardisierter Extraktionsbögen (siehe Anhang 1.A4). Die zu extrahierenden Daten umfassen sowohl wichtige Aspekte der Studie (Population, Interventionen, Vergleichsintervention, Studiensetting, Studiendauer, Ein- und Ausschlusskriterien, Studienhypothesen, methodische Besonderheiten etc.) als auch die Ergebnisse in Bezug auf die Zielgrößen oder Outcomes, die im Rahmen des HTAs bewertet werden sollen. Hierzu werden verschiedene Extraktionsbögen verwendet, die, in Anlehnung an validierte Datenextraktionsbögen (G-BA 2014), je nach Studienart entsprechend angepasst werden. Die klinischen Daten werden nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ausgewertet, in elektronischer Form in einem Datenverarbeitungsprogramm erfasst und zur Ergebnisdarstellung sowie gegebenenfalls zur Durchführung von Meta-Analysen verwendet.

Die Datenextraktion erfolgt durch jeweils zwei Reviewer. Die Qualitätssicherung der extrahierten Daten wird durch zwei weitere Reviewer vorgenommen.

### **4.4 Methodik der Meta-Analysen**

Die quantitative Zusammenfassung von extrahierten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus mehreren klinischen Studien erfolgt durch die Meta-Analysen.

#### **4.4.1 Datensynthese**

Die Machbarkeit der Meta-Analysen wird unter Berücksichtigung des Studientyps, der Studiendauer sowie des Versorgungssettings auf Basis der erfassten Studiendaten auf der jeweiligen Endpunktebene (siehe Abschnitt 4.3.2.4) genau geprüft, um eine vergleichbare Datenlage für die quantitativen Analysen sicherzustellen. Die Datensynthese erfolgt mittels einer tabellarischen, zusammenge-

fassten Darstellung der Studienergebnisse. Um jeweils einen Effektschätzer der Endpunkte zu ermitteln, werden quantitative Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.4.2 Prüfung auf Heterogenität

Neben der Vergleichbarkeit der Studien bezüglich der Fragestellung als hinreichendes Kriterium zur Durchführung einer Meta-Analyse erfolgt eine Beurteilung der Heterogenität der Studien bezüglich der Ergebnisse. Mithilfe eines Heterogenitätstests wird festgestellt, ob die Unterschiede zwischen den Studien größer sind, als zufallsbedingt zu erwarten wäre. Ein p-Wert unter 0,2 gilt als Indiz für eine große Heterogenität. Neben dem p-Wert wird auch das Ausmaß der Heterogenität quantifiziert. Das verwendete  $I^2$ -Maß (%) orientiert sich an den vom IQWiG vorgeschlagenen Grenzwerten (IQWiG 2015):

- 0 %-40 %: wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität
- 30 %-60 %: mittelmäßige Heterogenität
- 50 %-90 %: substanzielle Heterogenität
- 75 %-100 %: erhebliche Heterogenität

#### 4.4.3 Ergebnisdarstellung und Berechnungssoftware

Basierend auf aggregierten Studiendaten aus eingeschlossenen Publikationen wird aus den in einzelnen Studien gemessenen Effektstärken ein Gesamteffekt berechnet. Für metrische Daten wird unter Berücksichtigung der Fallzahlen und der Varianzen das Hedges'  $g$  als Effektmaß gewählt. Das Relative Risiko (RR) wird für dichotome Daten verwendet. Unter der Annahme, dass es nur wenige Informationen darüber gibt, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind, wird auf Empfehlung des IQWiG (IQWiG 2015) ein Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird gewählt. Dabei wird eine Schätzung der Varianz zwischen den einzelnen Studien berücksichtigt (Heterogenität). Anhand der daraus resultierenden gewichteten Effektschätzer wird größeren Studien oder Studien mit einer geringeren Variabilität ein stärkerer Einfluss gegeben als kleineren Studien oder Studien mit größerer Variabilität.

Die quantitativen Ergebnisse, wie die gewichteten Effektstärken, das Effektmaß der einzelnen Studien sowie deren 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und der Gesamteffekt aller betrachteten Studien, werden mittels Forestplots grafisch dargestellt.

Die Berechnung der Meta-Analyse erfolgt mit SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 5. Ergebnisse des systematischen Reviews

### 5.1 Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde am 19.12.2014 in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Library durchgeführt. Die Suchverfahren sowie die Anzahl der identifizierten Publikationsreferenzen sind in Anhang 1 detailliert wiedergegeben (Anhang A1). Es wurden insgesamt 5.823 Referenzen in den drei bibliographischen Datenbanken (1.858 in MEDLINE, 3.134 in Embase und 831 in Cochrane Library) gefunden. Nach der Entfernung von 1.439 Duplikaten belief sich die Treffermenge auf 4.384 Publikationen zur Studienelektion.

Zusätzlich wurden 24 relevante Publikationen aus der Handrecherche einbezogen, soweit diese entweder in den internationalen HTA-Datenbanken oder den Literaturverzeichnissen relevanter Publikationen veröffentlicht sind. Dabei wurden auch Mehrfachveröffentlichungen berücksichtigt. Im Anhang 2 befinden sich die dokumentierten Suchschritte für die Handrecherche in den HTA-Datenbanken (Anhang A2).

### 5.2 Studienelektion

Es wurden 125 von 4.384 Publikationen aus der bibliographischen Recherche und 15 von 24 Publikationen aus der Handsuche nach dem Titel- und Abstractscreening als potenziell relevant von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Mit einer hohen Übereinstimmung von 98,3 % (Cohens Kappa 0,83; 95 %-KI [0,79-0,86]) zwischen beiden Reviewern bestanden geringe Diskrepanzen bei der Entscheidungsfindung (Bortz und Döring 2006, Grouven *et al.* 2007).

Die im Filter 1 identifizierten 140 relevanten Studien wurden im zweiten Schritt einem Volltextscreening unterzogen. Da zwei Publikationen nicht verfügbar waren, wurden 138 Volltexte im Filter 2 für die im HTA betrachteten Dimensionen gesichtet. Mit einer Übereinstimmung von 95,7 % (Cohens Kappa 0,92; 95 %-KI [0,86-0,98]) zwischen beiden Reviewern sind 49 Publikationen zur Studienbewertung eingeschlossen worden.

### 5.3 Bewertung der Studienqualität

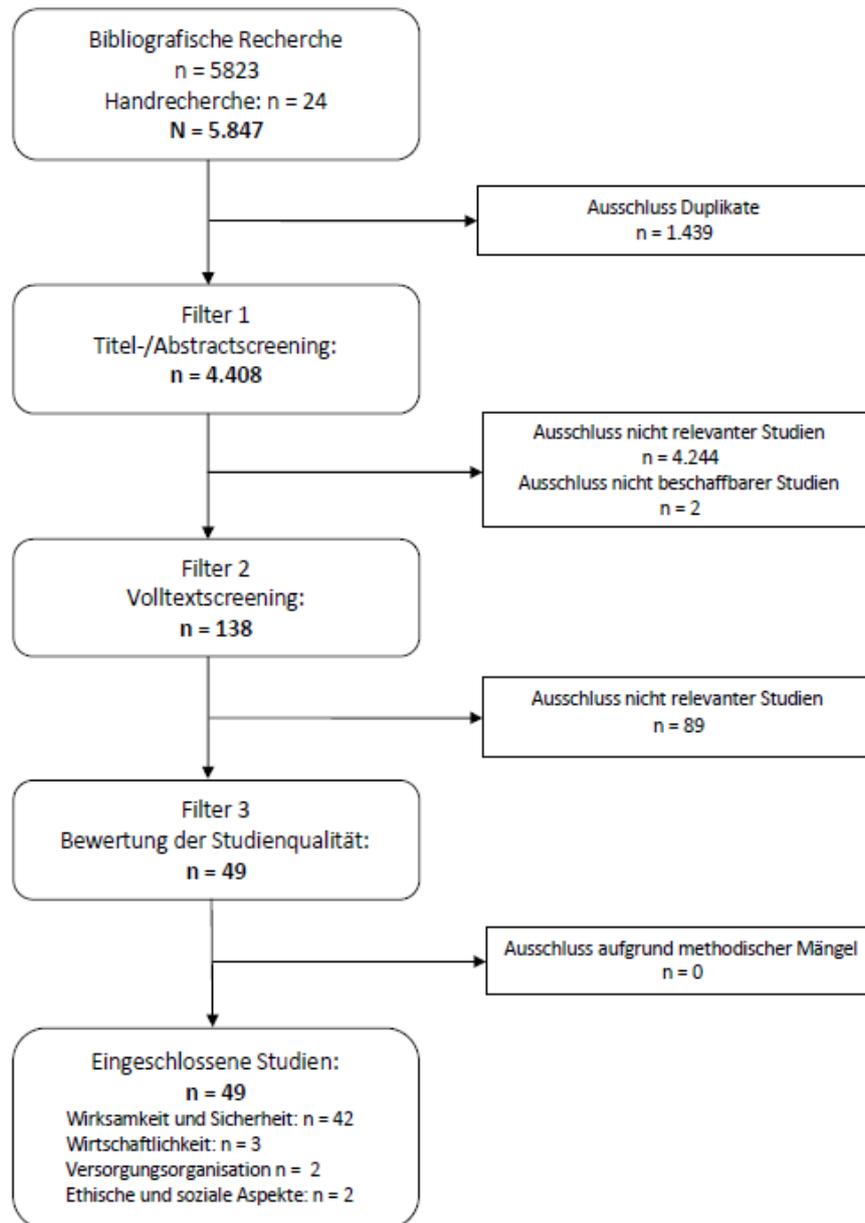
Die nach Filter 2 verbliebenen 49 Studien sind anhand der validierten Checklisten bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet worden. Die Bewertung erfolgte entsprechend der im HTA-Protokoll dargelegten Vorgehensweise. Keine der Studien wurde aufgrund gravierender methodischer Mängel ausgeschlossen.

## 5.4 Eingeschlossene Studien für die HTA-Bewertung

Insgesamt wurden 49 Studien durch das systematische Review identifiziert und in das vorliegende HTA einbezogen. Zur medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit der CRRT im Vergleich zur IRRRT wurden 42 Studien, 13 RCTs und 29 vergleichende Beobachtungsstudien berücksichtigt. Für die Kosten-Effektivitäts-Evaluation wurden drei gesundheitsökonomische Studien eingeschlossen. Für die versorgungsorganisatorische Dimension wurden zwei Studien identifiziert, und zur Beurteilung ethischer und sozialer Aspekte wurden zwei Studien in das HTA eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Studien sind in Anhang 4 aufgelistet und jeweils nach den zu berücksichtigenden Dimensionen getrennt dargestellt. Die im Filter 2 ausgeschlossenen Studien sind unter Angaben der Ausschlussgründe im Anhang des HTAs aufgeführt (siehe Anhang A5).

In nachstehendem Flussdiagramm wird der Verlauf der Identifikation der relevanten Publikationen dargestellt (Abbildung 3).

Abbildung 3: Vorgehensweise bei der Identifikation relevanter Studien



Quelle: IGES

## **5.5 Beschreibung der eingeschlossenen Studien für die Meta-Analysen**

Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit und Anwendungssicherheit wurden die klinischen Daten auf Basis der ITT-Population aus den 42 Studien in die Meta-Analysen einbezogen. Dabei werden das Studiendesign, die untersuchten Verfahren, die Studienteilnahme und Studienmethodik der eingeschlossenen Studien zusammengefasst dargestellt (siehe Tabelle 4). Die relevanten Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studienpopulation wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung, klinische Laborparameter und Komorbidität wurden anhand der im HTA-Protokoll beschriebenen Definition erfasst (siehe Tabelle 5).

---

Tabelle 4: Beschreibung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien – Studiendesign

Studien	Studiendesign	Beschreibung der Verfahren		Anzahl der Patienten (n)		Cross-Over (%)	
		CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT
Abe 2010	RCT	CVVHDF	SHDF	30	30	n.a.	n.a.
Abe 2011	RCT	CVVHDF	SHDF	25	25	n.a.	n.a.
Augustine 2004	RCT	CVVHD	IHD	40	40	22,5	15,0
Bagshaw 2006	Beobachtung	CRRT	IHD	130	110	n.a.	n.a.
Bastien 1991	Beobachtung	CVVHD	CD	34	32	n.a.	n.a.
Bell 2007	Beobachtung	CRRT	IHD	1911	291	1,9	nein
Boulain 1996	Beobachtung	CVVHD	SHD/IHD	18	18	33,3	nein
Cartin-Ceba 2009	Beobachtung	CRRT	IHD	415	650	n.a.	n.a.
Chang 2004	Beobachtung	CVVHDF	IHD	53	95	33,9	nein
Chen 2014	Beobachtung	CVVHF	SLEDD-f	55	52	n.a.	n.a.
Cho 2006	Beobachtung	CRRT	IHD	206	192	n.a.	n.a.
Delannoy 2009	Beobachtung	CRRT	IRRT	142	63	n.a.	n.a.
Fieghen 2010	Beobachtung	CVVHDF	IHD	30	34	13,3	14,7
Fieghen 2010	Beobachtung	CVVHDF	SLED	30	13	13,3	30,7

Studien	Studiendesign	Beschreibung der Verfahren		Anzahl der Patienten (n)		Cross-Over (%)	
		CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT
Gangji 2005	Beobachtung	CVVHD	IRRT	36	66	73,0	13,6
Gasparovic 2003	RCT	CVVH	IHD	52	52	nein	nein
Guerin 2002	Beobachtung	CVVHF/CVVHDF	IRRT	354	233	n.a.	n.a.
Hirayama 2003	Beobachtung	CHDF	IHD	38	16	n.a.	n.a.
Jacka 2005	Beobachtung	CVVHDF	IHD	65	28	67,0	nein
John 2001	RCT	CVVH	IHD	20	10	nein	nein
Khanal 2012	Beobachtung	CVVHF/CVVHDF	IHD	48	20	n.a.	n.a.
Khanal 2012	Beobachtung	CVVHF/CVVHDF	PIRRT	48	118	n.a.	n.a.
Kumar 2000	Beobachtung	CVVH/CVVHDF	EDD	17	25	n.a.	n.a.
Kumar 2004	RCT	CHD	EDD	28	26	10,7	3,8
Lin 2009	Beobachtung	CVVH	IHD	242	100	n.a.	n.a.
Lins 2009	RCT	CVVH	IHD	172	144	7,0	7,6
Manns 2003	Beobachtung	CVVH/CVVHD/CV VHF/CVVHDF	IHD	178	83	34,6	9,6
Mehta 2001	RCT	CVVHDF	IHD	84	82	20,0	18,2

Studien	Studiendesign	Beschreibung der Verfahren		Anzahl der Patienten (n)		Cross-Over (%)	
		CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT
Neveu 1996	Beobachtung	CHD/CHF/CHD	IHD/IHF	28	141	n.a.	n.a.
Noble 2006	Beobachtung	CHDF	IHD	64	53	3,0	2,0
Rauf 2008	Beobachtung	CVVHDF <sup>a</sup>	IHD	84	77	n.a.	n.a.
Schefold 2014	RCT	CVVH	IHD	122	128	45,9	19,5
Schwenger 2012	RCT	CVVH	SLED	117	115	n.a.	n.a.
Sun 2014	Beobachtung	CVVHF	EDHF	65	80	38,8	nein
Swartz 1999	Beobachtung	CVVH	IHD	90	137	n.a.	n.a.
Swartz 2005	Beobachtung	CVVH/CVVHD	IHD	200	183	26,0	9,3
Uchino 2007	Beobachtung	CVVHF	IHD	1006	212	18,2	9,0
Uehlinger 2005	RCT	CVVHDF	IHD	70	55	nein	nein
Vinsonneau 2006	RCT	CVVHDF	IHD	175	184	17,7	3,0
Wald 2014	Beobachtung	CRRT	IHD	2004	2004	n.a.	n.a.
Waldrop 2005	Beobachtung	CVVHDF	ID	40	27	n.a.	n.a.
Wu 2010a	Beobachtung	CVVH/CVVHDF	IHDF/IHD	58	77	n.a.	n.a.





Studien	Alter (MW)		Männer (%)		Apache-II-Score (MW)		Serum-Kreatinin, mg/dL (MW)		Anzahl der MOV (MW)		Sepsis (%)		CKD (%)	
	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT
Fieghen 2010 <sub>(CRRT vs. SLED)</sub>	61,5	63,4	83,3	61,5	15,7 <sup>e</sup>	14,0 <sup>e</sup>	341,0 <sup>f</sup>	390,0 <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Gangji 2005	60,2	62,9	50,0	60,0	27,8	26,0	384,0 <sup>f</sup>	440,0 <sup>f</sup>	58,3	30,3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Gasparovic 2003	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	21,9	20,3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	55,7	44,2	n.a.	n.a.
Guerin 2002	61,0	61,0	71,5	68,7	62 <sup>d</sup>	58 <sup>d</sup>	n.a.	n.a.	2,7	2,3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hirayama 2003	53,0	58,0	60,5	75,0	19,2	22,2	3,8	6,6	2,2	3,6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Jacka 2005	54,7	62,6	69,0	61,0	25,1	23,5	289,0 <sup>f</sup>	410,0 <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
John 2001	59,0	64,0	85,0	90,0	34,0	33,0	5,2	4,9	n.a.	n.a.	100,0	100,0	n.a.	n.a.
Khanal 2012 <sub>(CRRT vs. IHD)</sub>	58,0	58,6	68,8	55,0	114,9 <sup>b</sup>	100,7 <sup>b</sup>	301,0 <sup>f</sup>	479,0 <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	70,8	70,0	n.a.	n.a.
Khanal 2012 <sub>(CRRT vs. PIRRT)</sub>	58,0	57,6	68,8	59,3	114,9 <sup>b</sup>	108,9 <sup>b</sup>	301,0 <sup>f</sup>	359,0 <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	70,8	69,5	n.a.	n.a.
Kumar 2000	48,9	50,8	70,6	60,0	17,7	20,1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	53,0	48,0	n.a.	n.a.

Studien	Alter (MW)		Männer (%)		Apache-II-Score (MW)		Serum-Kreatinin, mg/dL (MW)		Anzahl der MOV (MW)		Sepsis (%)		CKD (%)	
	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT
Kumar 2004	56,7	47,0	60,7	65,4	29,0	31,8	327,4 <sup>f</sup>	407,1 <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Lin 2009	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Lins 2009	65,0	67,0	60,0	58,3	26,3	27,1	3,4	3,6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Manns 2003	58,3	61,5	59,0	65,1	27,0	25,1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	50,0	60,0	n.a.	n.a.
Mehta 2001	54,5	56,3	83,3	68,3	25,5	23,7	4,4	4,6	3,2	3,0	n.a.	n.a.	23,8	31,7
Neveu 1996	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Noble 2006	52,5	52,4	73,4	67,9	n.a.	n.a.	6,4	6,7	n.a.	n.a.	20,3	11,3	n.a.	n.a.
Rauf 2008	58,2	65,7	58,0	77,0	32,2	27,9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	46,0	30,0	n.a.	n.a.
Schefold 2014	62,3	60,8	61,5	63,3	28,8	28,5	3,6	3,6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwenger 2012	65,8	66,6	72,6	62,6	32,2	31,3	2,6	2,6	n.a.	n.a.	54,1	54,0	n.a.	n.a.
Sun 2014	67,8	68,6	75,4	73,8	31,1	31,2	399,3 <sup>f</sup>	443,4 <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	100,0	100,0	n.a.	n.a.

Studien	Alter (MW)		Männer (%)		Apache-II-Score (MW)		Serum-Kreatinin, mg/dL (MW)		Anzahl der MOV (MW)		Sepsis (%)		CKD (%)	
	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT	CRRT	IRRT
Swartz 1999	57,0	58,0	56,0	54,0	n.a.	n.a.	3,8	5,5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Swartz 2005	55,0	60,3	59,0	59,6	91,6 <sup>b</sup>	73,7 <sup>b</sup>	3,6	5,4	n.a.	n.a.	45,5	36,1	n.a.	n.a.
Uchino 2007	66,0	62,0	65,8	60,8	48 <sup>d</sup>	46 <sup>d</sup>	292,0 <sup>f</sup>	394,0 <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	11,0	8,1	n.a.	n.a.
Uehlinger 2005	67,0	66,0	66,0	73,0	55 <sup>c</sup>	55 <sup>c</sup>	342,0 <sup>f</sup>	335,0 <sup>f</sup>	n.a.	n.a.	43,0	51,0	n.a.	n.a.
Vinsonneau 2006	65,0	65,0	74,0	72,0	64 <sup>d</sup>	65 <sup>d</sup>	422,0 <sup>f</sup>	432,0 <sup>f</sup>	10,0	10,0	56,0	69,0	n.a.	n.a.
Wald 2014	60,7	60,7	61,4	61,3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	27,6	27,2
Waldrop 2005	52,7	55,2	n.a.	n.a.	25,4	26,0	3,8	4,8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Wu 2010a	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Wu 2010b	67,3	67,5	66,7	63,2	19,3 <sup>a</sup>	17,7 <sup>a</sup>	3,5	4,6	n.a.	n.a.	33,3	15,8	79,4	84,2
Wu 2014	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Quelle: IGES - nach Angaben der eingeschlossenen Studien

<sup>a</sup> In der Studie wurde der Apache-III-Score verwendet.

<sup>b</sup> In der Studie wurde der Apache-IV-Score verwendet.

<sup>c</sup> In der Studie wurde der SAPS-Score verwendet.

<sup>d</sup> In der Studie wurde der SAPS-II-Score verwendet.

<sup>e</sup> In der Studie wurde der SOFA-Score verwendet.

<sup>f</sup> In der Studie wurde die Einheit  $\mu\text{mol/l}$  verwendet.

Abkürzungen: CKD: chronische Niereninsuffizienz, MOV: Multiorganversagen, n.a.: nicht angegeben bzw. nicht differenzierbar nach Dialyseverfahren angegeben

---

## **6. Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit**

### **6.1 Endpunkt Mortalität**

#### **6.1.1 Ergebnisse der Meta-Analysen**

##### 6.1.1.1 Mortalität bei RCT-Studien

In den 13 RCTs betrug der Anteil der Todesfälle 60,13 % (573 von 953 Patienten) unter der Therapie mit CRRT und 58,45 % (536 von 917 Patienten) unter der Therapie mit IRRT. Daraus ergibt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen beiden Therapieverfahren bei einem RR von 1,03 (95 %-KI [0,94 1,14]; Heterogenität  $I^2=29,4$  %) (Abbildung 4).

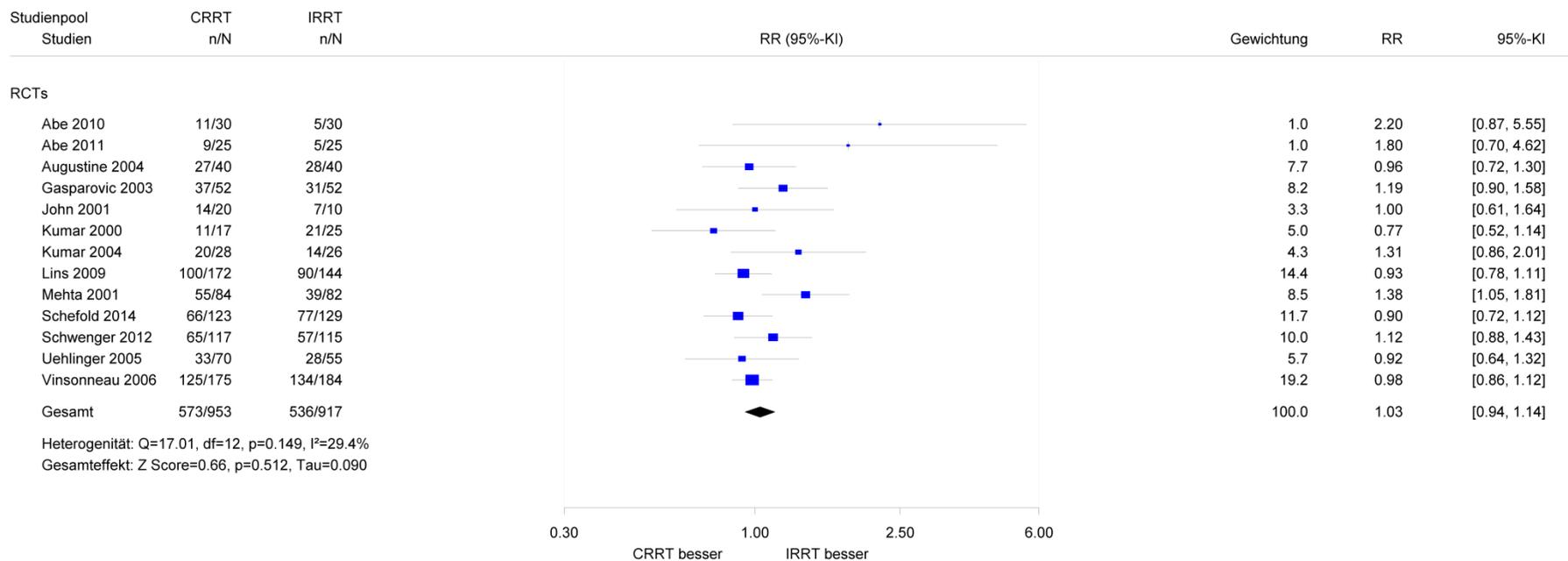
---

Abbildung 4: Ergebnisse der Meta-Analyse für die Mortalität in RCT-Studien

CRRT vs. IRRT

Gesamtmortalität (RCTs)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Quelle: IGES-eigene Berechnung

Die Beobachtungszeit der Mortalität in den eingeschlossenen RCT-Studien betrug zwischen 21 und 90 Tage nach Behandlungsbeginn. Zur differenzierten Betrachtung des Therapieeffekts unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeit der RCT-Studien wurden in der Meta-Analyse für den Endpunkt Mortalität nachfolgende Studienzeiträume betrachtet:

- ◆ 30 Tage nach Behandlungsbeginn
- ◆ 60 Tage nach Behandlungsbeginn
- ◆ 90 Tage nach Behandlungsbeginn

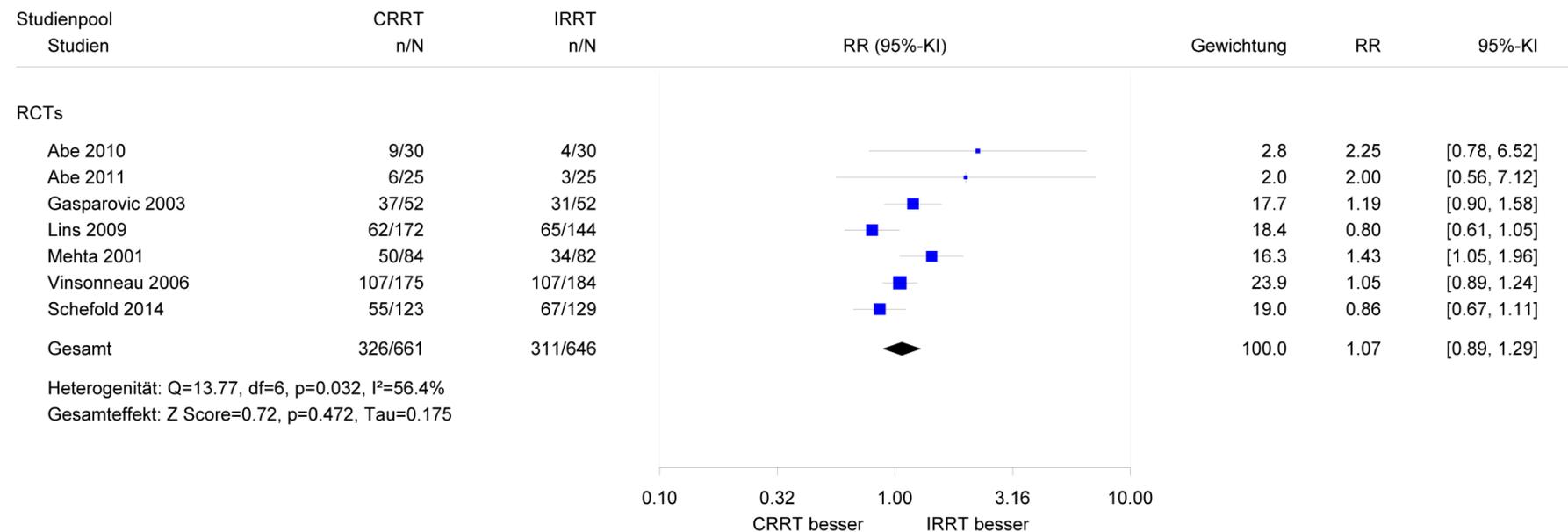
### **30-Tage-Mortalität bei RCT-Studien**

Die Mortalität bis einschließlich 30 Tage nach Behandlungsbeginn wurde in sieben RCT-Studien untersucht. In der Gruppe CRRT verstarben 49,32 % (326 der 661 Patienten) und in der Gruppe IRRT 48,14 % (311 der 646 Patienten). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der 30-Tage-Mortalität festgestellt (RR=1,07; 95 %-KI [0,89 1,29]; Heterogenität  $I^2=56,4$  %) (Abbildung 5).

---

Abbildung 5: Ergebnisse der Meta-Analyse für die 30-Tage-Mortalität in RCT-Studien

CRRT vs. IRRT  
 Mortalität 30 Tage  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

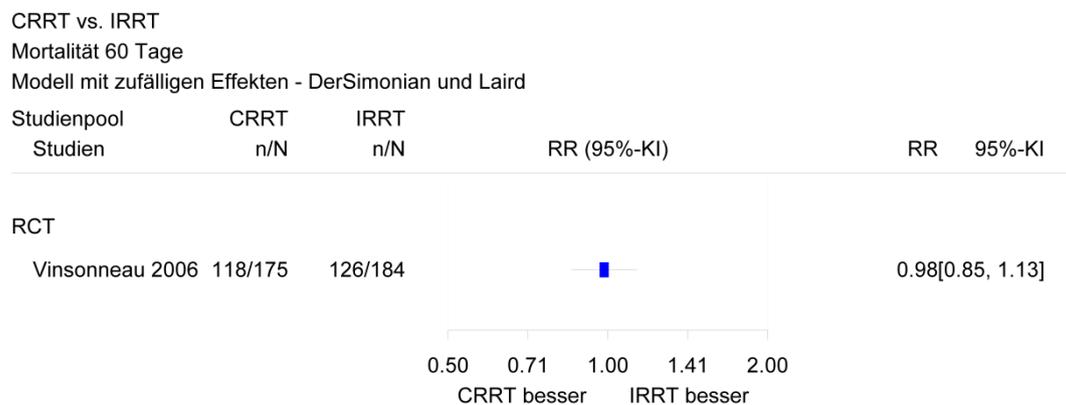


Quelle: IGES-eigene Berechnung

### 60-Tage-Mortalität bei RCT-Studien

Die Mortalität bis zu 60 Tagen nach Behandlungsbeginn wurde ausschließlich in einer RCT-Studie untersucht. Die Anzahl der Todesfälle während der Beobachtungszeit lag bei 118 unter Therapie mit CRRT und bei 126 unter Therapie mit IRRT. Demnach beträgt der Anteil der verstorbenen Patienten unter beiden Therapien 67,43 % bzw. 68,48 %. Mit einem RR von 0,98 (95 %-KI [0,85 1,13]) ist keine statistisch signifikante Überlegenheit der CRRT im Vergleich zur IRRT festzustellen (Abbildung 6).

Abbildung 6: Ergebnisse der Analyse für die 60-Tage-Mortalität in RCT-Studien



Quelle: IGES-eigene Berechnung

### 90-Tage-Mortalität bei RCT-Studien

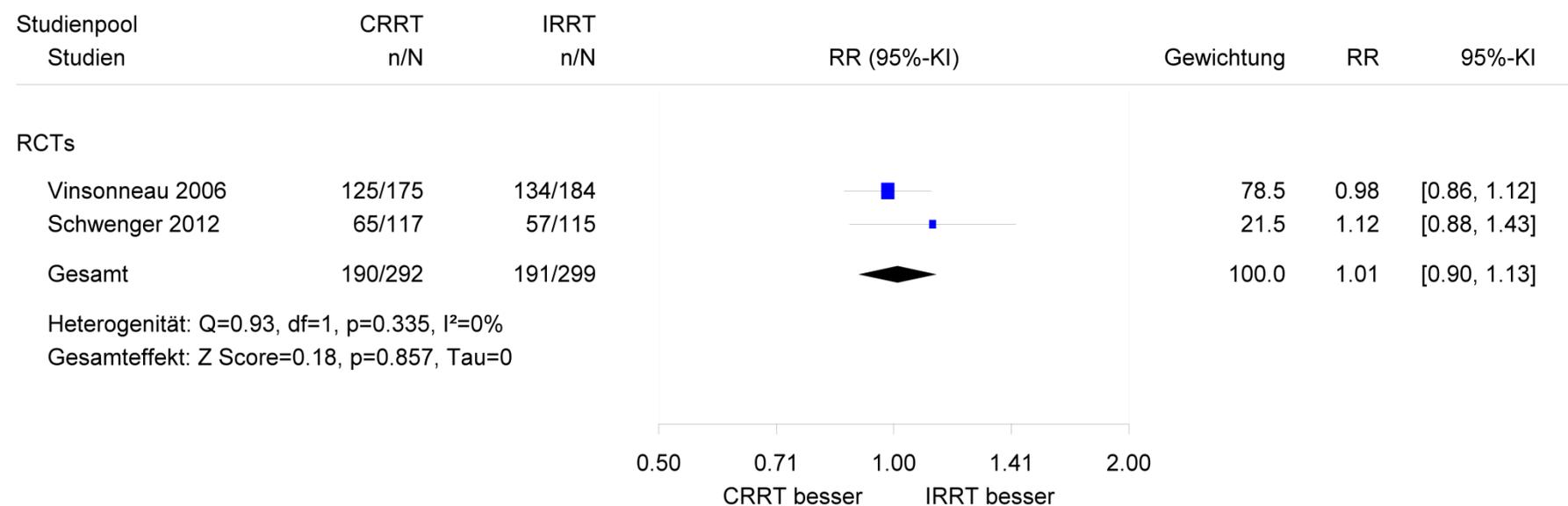
Für die Mortalität bis einschließlich 90 Tage nach Behandlungsbeginn wurden 292 Patienten unter CRRT und 299 Patienten unter IRRT aus zwei RCT-Studien in die Meta-Analyse einbezogen. Es zeigt sich eine Mortalitätsrate bei 65,01 % bzw. 63,88 %. Mit einem RR von 1,01 (95 %-KI [0,90 1,13], Heterogenität mit  $I^2=0,0$  %) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren festgestellt (Abbildung 7).

Abbildung 7: Ergebnisse der Meta-Analyse für die 90-Tage-Mortalität in RCT-Studien

CRRT vs. IRRT

Mortalität 90 Tage

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Quelle: IGES-eigene Berechnung

#### 6.1.1.2 Mortalität bei Beobachtungsstudien

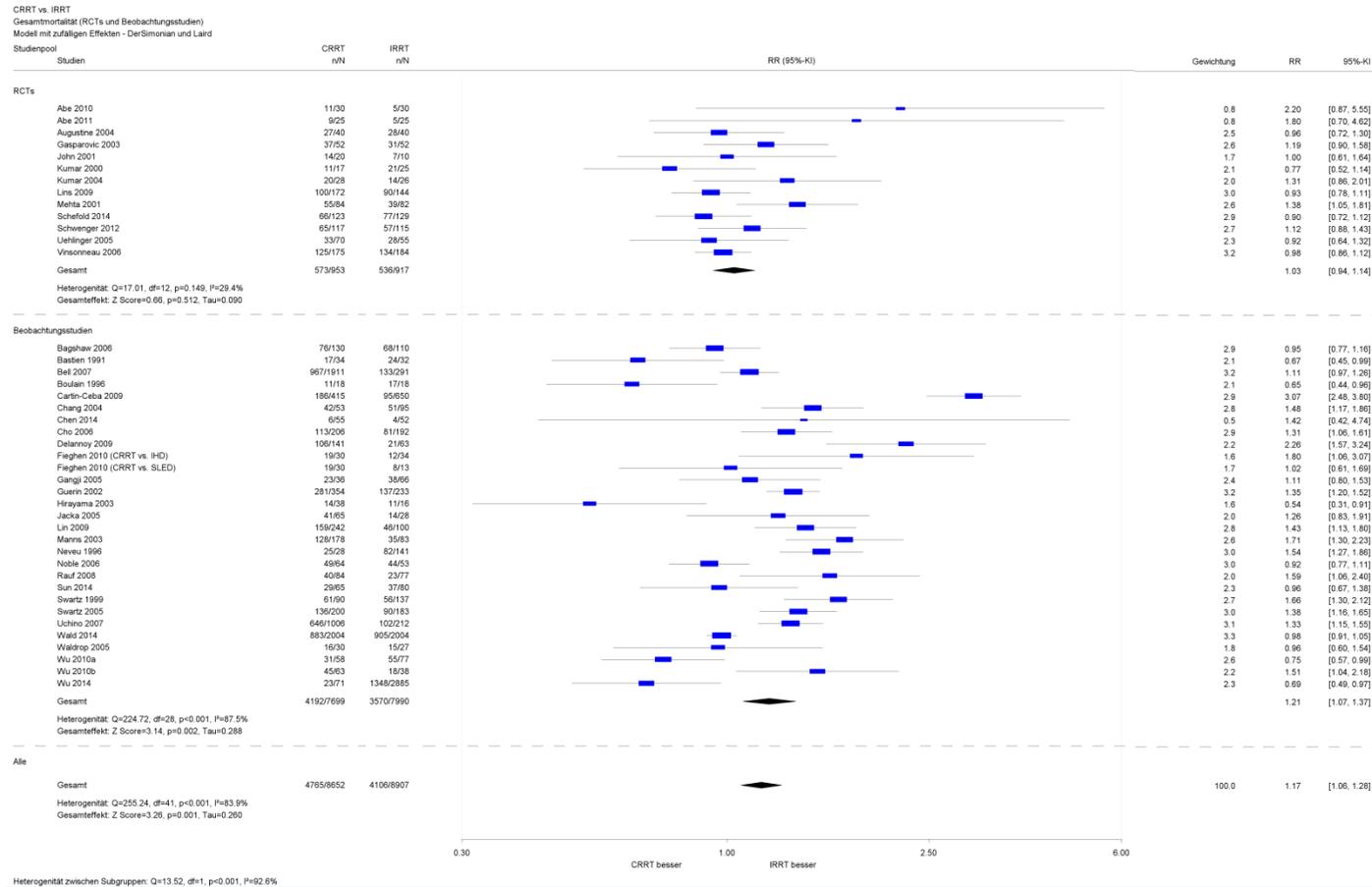
In den 28 Beobachtungsstudien lag die Mortalitätsrate unter Therapie mit CRRT bei 54,45 % (4.192 der 7.699 Patienten) und unter Therapie mit IRRT bei 44,68 % (3.570 der 7.990 Patienten). Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der CRRT mit einem RR von 1,21 (95 %-KI [1,07 1,37], Heterogenität  $I^2=87,5$  %) (Abbildung 8).

#### 6.1.1.3 Mortalität aller Studien

Unter Betrachtung aller Studien (RCTs und Beobachtungsstudien) betrug die Mortalitätsrate unter CRRT 55,07 % (4.765 der 8.652 Patienten) und unter IRRT 46,10 % (4.106 der 8.907 Patienten). Mit einem RR von 1,17 (95 %-KI [1,06 1,28]; Heterogenität  $I^2=83,9$  %) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Mortalität zu Ungunsten der CRRT (Abbildung 8).

---

Abbildung 8: Ergebnisse der Meta-Analyse für die Mortalität in RCT-Studien und Beobachtungsstudien



Quelle: IGES-eigene Berechnung

### 6.1.2 Beantwortung der Fragstellung

*Verringert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die Mortalität?*

Bei Betrachtung der 13 RCT-Studien kann kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen beiden Nierenersatztherapieverfahren festgestellt werden (RR 1,03; 95 %-KI [0,94 1,14]). Auch bei der Berücksichtigung unterschiedlicher Beobachtungszeiten von 30, 60 und 90 Tagen ergibt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen beiden Verfahren.

Auf Basis der 28 Beobachtungsstudien zeigt der Vergleich, dass Patienten unter der Therapie mit CRRT eine höhere Mortalitätsrate aufweisen als unter der Therapie mit IRRT (RR 1,21; 95 %-KI [1,07 1,37]).

Die Meta-Analyse aller Daten aus den identifizierten 41 Studien zeigt eine höhere Mortalität bei der Behandlung mit CRRT im Vergleich zur IRRT (RR 1,17; 95 %-KI [1,06 1,28]).

### 6.1.3 Ergebnisdiskussion

Die Analyseergebnisse bezüglich des Endpunktes Mortalität zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen kontinuierlichen und intermittierenden Verfahren der Nierenersatztherapie. Bei Betrachtung aller einbezogenen Daten wiesen Patienten, die mit CRRT behandelt worden sind, eine höhere Mortalitätsrate auf als Patienten, die mit IRRT behandelt worden sind.

Dieser Unterschied lässt sich primär auf die in diesem HTA einbezogenen vergleichenden Beobachtungsstudien zurückführen, denn werden ausschließlich die Ergebnisse der Interventionsstudien betrachtet, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Dialysemodalitäten. Dies stimmt mit anderen Untersuchungen überein (Bagshaw *et al.* 2008a, Pannu *et al.* 2008, Rabindranath *et al.* 2008, Tonelli *et al.* 2007). So zeigte eine Meta-Analyse auf Grundlage von 17 RCTs keinen Einfluss des Dialyseverfahrens auf die Mortalitätsrate. Bei Hinzunahme gepoolter Daten aus nicht randomisierten und retrospektiven Studien ergab sich jedoch eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die mit CRRT behandelt worden sind (Ghahramani *et al.* 2008).

Der gezeigte Unterschied bei Analyse der Beobachtungsstudien, die die Mehrzahl der einbezogenen Patientenpopulation dieses HTAs umfassen, ist möglicherweise auf einen Allokationsbias zurückzuführen. Kontinuierliche Dialyseverfahren kommen häufig bei schwer kranken, hämodynamisch instabilen Patienten aufgrund deren theoretischen Vorteils des langsameren, kreislaufschonenderen Flüssigkeitsentzuges zur Anwendung (Clermont *et al.* 2002, Jörres 2013, KDIGO 2012, Uchino *et al.* 2007). Diese Patienten weisen einen schlechteren Gesundheitszustand auf und besitzen damit möglicherweise ein höheres Mortalitätsrisiko, das sich in den Analyseergebnissen widerspiegelt. So zeigen mehrere Beobachtungsstudien

bachtungsstudien, dass Patienten, die mit kontinuierlichen Dialyseverfahren behandelt worden sind, eine längere mechanische Beatmungszeit, einen höheren Bedarf an Vasopressoren und insgesamt eine höhere Krankheitsschwere aufweisen als Patienten, die eine intermittierende Dialyse erhalten (Chang *et al.* 2004, Rauf *et al.* 2008, Swartz *et al.* 2005, Uchino *et al.* 2007). Eine aktuelle Beobachtungsstudie von Wald *et al.* mit einer großen Patientenpopulation stützt diese Argumentation. Die Ergebnisse der mit unterschiedlichen Einflussvariablen (z. B. Anzahl der Arztbesuche bei einem Nephrologen, Anzahl der Krankenhausbesuche und Intensivstationseinweisungen, vorliegende Grunderkrankungen, Charlson Comorbidity Index) gematchten Kohortenstudie über einen Beobachtungszeitraum von 90 Tagen zeigen, dass die höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit kontinuierlichen Verfahren im Vergleich zu intermittierenden auf Populationsunterschiede durch die Auswahl der Studienteilnehmer zurückzuführen ist und nicht auf das Dialyseverfahren selbst (Wald *et al.* 2014).

Bei Interpretation der Mortalitätsdaten ist zu berücksichtigen, dass rund die Hälfte der Studien keine Angaben zu Cross-over machten (Tabelle 4) und der mit Cross-over assoziierte Therapieeffekt auf die Mortalität daher nicht präzise geschätzt werden kann. Während der Therapie wechselten wesentlich häufiger Patienten von kontinuierlichen Verfahren auf intermittierende als umgekehrt. Weiterhin ist die hohe Heterogenität bei Auswertung der Beobachtungsstudien zu beachten. In die Analyse wurden Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen mit unterschiedlichen Begleit- und Vorerkrankungen einbezogen, was möglicherweise zu Abweichungen der Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien führte. In den Beobachtungsstudien werden nicht ausreichend Daten zur untersuchten Patientenpopulation dargestellt, um homogene Subgruppen für eine weitergehende Analyse der Heterogenität bilden zu können.

## 6.2 Endpunkt Renal Recovery

Für den Endpunkt Renal Recovery wurden ausschließlich Daten überlebender Patienten für die Meta-Analyse verwendet. Dabei wurden insgesamt 26 Studien, davon neun RCT-Studien und 17 Beobachtungsstudien, berücksichtigt.

### 6.2.1 Ergebnisse der Meta-Analysen

#### 6.2.1.1 Renal Recovery der Überlebenden bei RCT-Studien

In den neun RCTs ist eine Dialysefreiheit bei 83,01 % der 312 überlebenden Patienten unter CRRT und 82,62 % der 305 überlebenden Patienten unter IRRT festgestellt worden. Mit einem RR von 1,01 (95 %-KI [0,95 1,07]; Heterogenität  $I^2=0$  %) zeigt sich keine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit CRRT im Vergleich zu IRRT bei überlebenden Patienten mit akutem Nierenversagen (Abbildung 9).

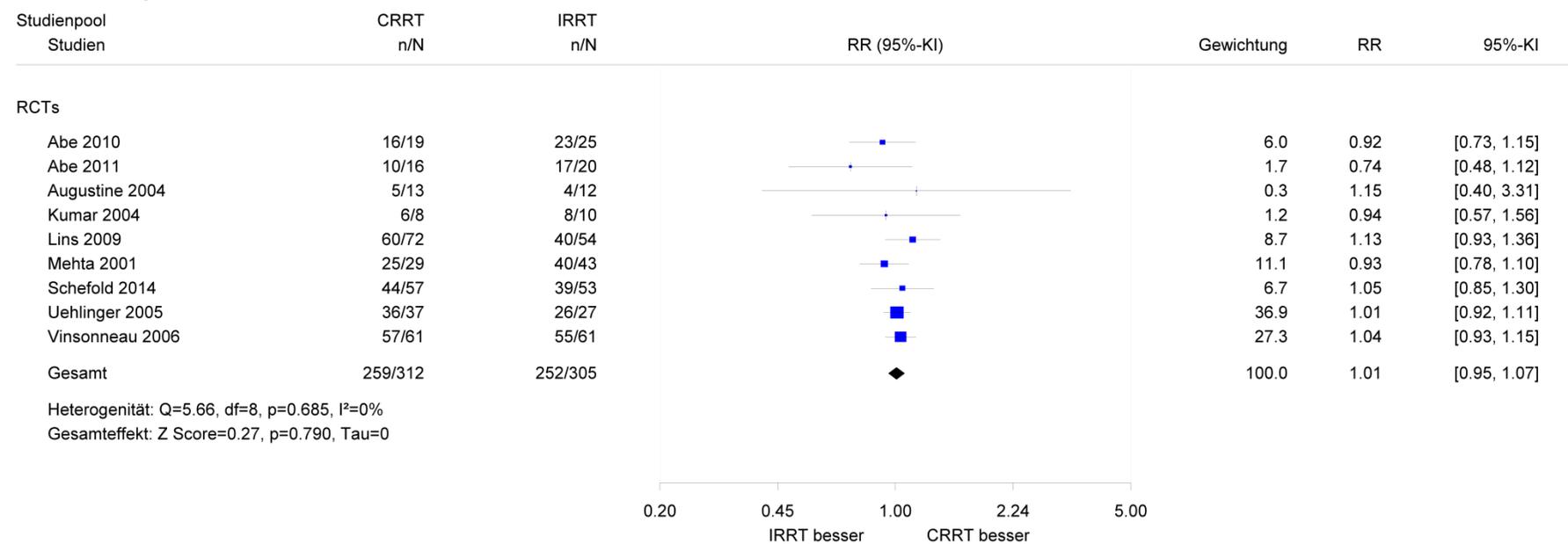
---

Abbildung 9: Ergebnisse der Meta-Analyse für Renal Recovery der Überlebenden in RCT-Studien

CRRT vs. IRRRT

Renal Recovery Überlebende

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Quelle: IGES-eigene Berechnung

### 6.2.1.2 Renal Recovery der Überlebenden bei Beobachtungsstudien

In den 17 Beobachtungsstudien wurden 4.192 überlebende Patienten unter CRRT und 3.490 überlebende Patienten unter IRRT betrachtet. Die Rate der Überlebenden mit Dialysefreiheit lag bei 81,94 % versus 70,17 %. Das RR betrug 1,17 (95 % KI-[1,09 1,24]; Heterogenität  $I^2=58,4$  %). Somit ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit in Bezug auf Dialysefreiheit unter der Therapie mit CRRT im Vergleich zu IRRT.

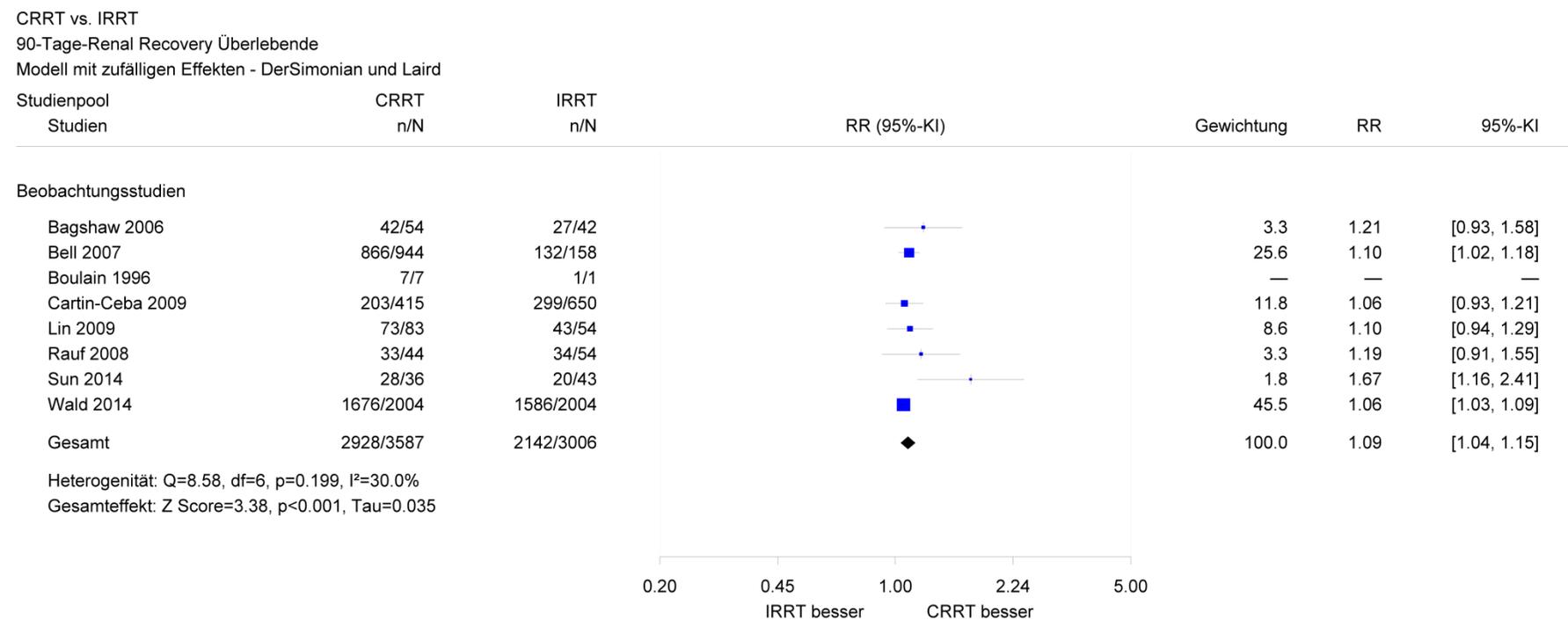
Es ist zu berücksichtigen, dass die Beobachtungszeit der Dialysefreiheit nach der Nierenersatztherapie in den Beobachtungsstudien durchschnittlich länger als in den RCT-Studien war. In einigen Studien erfolgte die Beobachtungszeit sogar länger als 90 Tage. Hinsichtlich des Langzeit-Therapieeffekts wurden folgende Analysen unter differenzierter Betrachtung der Beobachtungsdauer durchgeführt:

- ◆ 90-Tage-Renal Recovery der Überlebenden: bis einschließlich 90 Tage nach Behandlungsbeginn
- ◆ Langzeit-Renal Recovery der Überlebenden: mehr als 90 Tage nach Behandlungsbeginn

#### **90-Tage-Renal Recovery der Überlebenden bei Beobachtungsstudien**

In acht Beobachtungsstudien wurde die Dialysefreiheit bis einschließlich 90 Tage nach Behandlungsbeginn bei 81,63 % der 3.587 Überlebenden unter CRRT und 71,26 % der 3.006 Überlebenden unter IRRT nachgewiesen. Mit einem RR von 1,09 (95 %-KI [1,04 1,15]; Heterogenität  $I^2=30,0$  %) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit CRRT festzustellen (Abbildung 10).

Abbildung 10: Ergebnisse der Meta-Analyse für 90-Tage-Renal Recovery der Überlebenden in Beobachtungsstudien



Quelle: IGES-eigene Berechnung

**Langzeit-Renal Recovery bei Beobachtungsstudien**

Langzeit-Renal Recovery wurde in zwei Beobachtungsstudien untersucht, in denen 99 Überlebende unter CRRT und 135 Überlebende unter IRRT für diese Analyse herangezogen wurden. Bei 52,53 % der Gruppe CRRT und 50,37 % der Gruppe IRRT ist eine Dialysefreiheit über einen Zeitraum von mehr als 90 Tagen festgestellt worden. Das RR lag bei 0,97 (95 %-KI [0,43 2,18]; Heterogenität  $I^2=90,2$  %). Zwischen beiden Therapieverfahren ergibt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Langzeit-Renal Recovery (Abbildung 11).

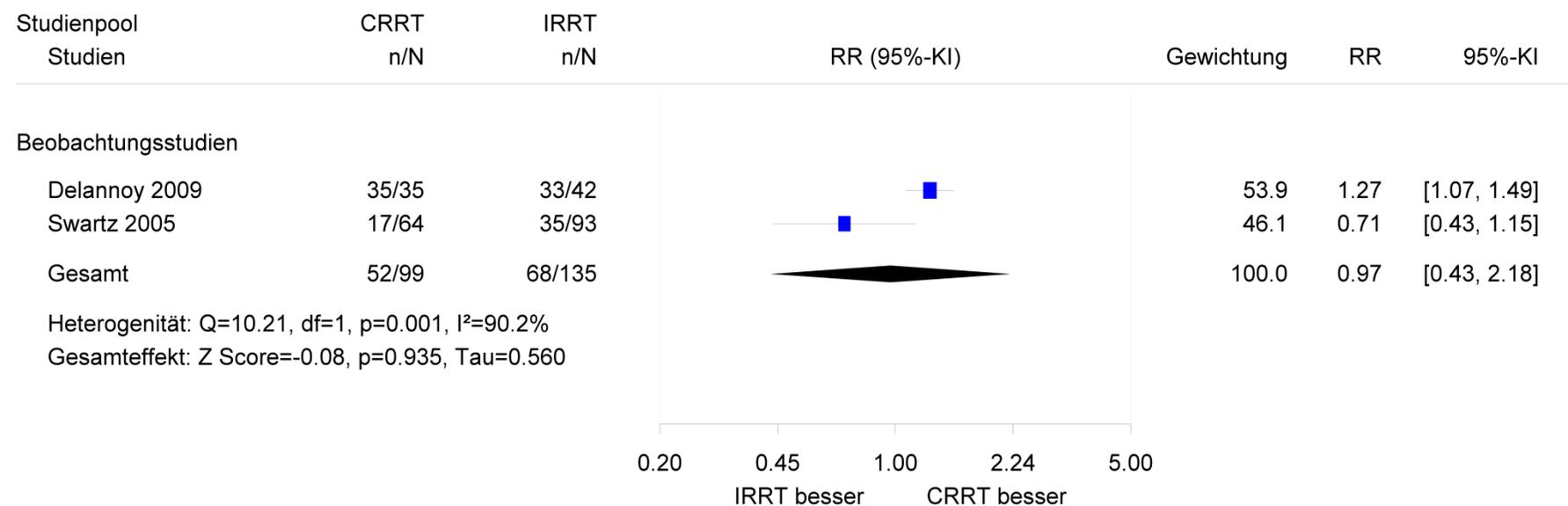
---

Abbildung 11: Ergebnisse der Meta-Analyse für &gt;90-Tage-Renal Recovery der Überlebenden in Beobachtungsstudien

## CRRT vs. IRRT

Langzeit-Renal Recovery Überlebende

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



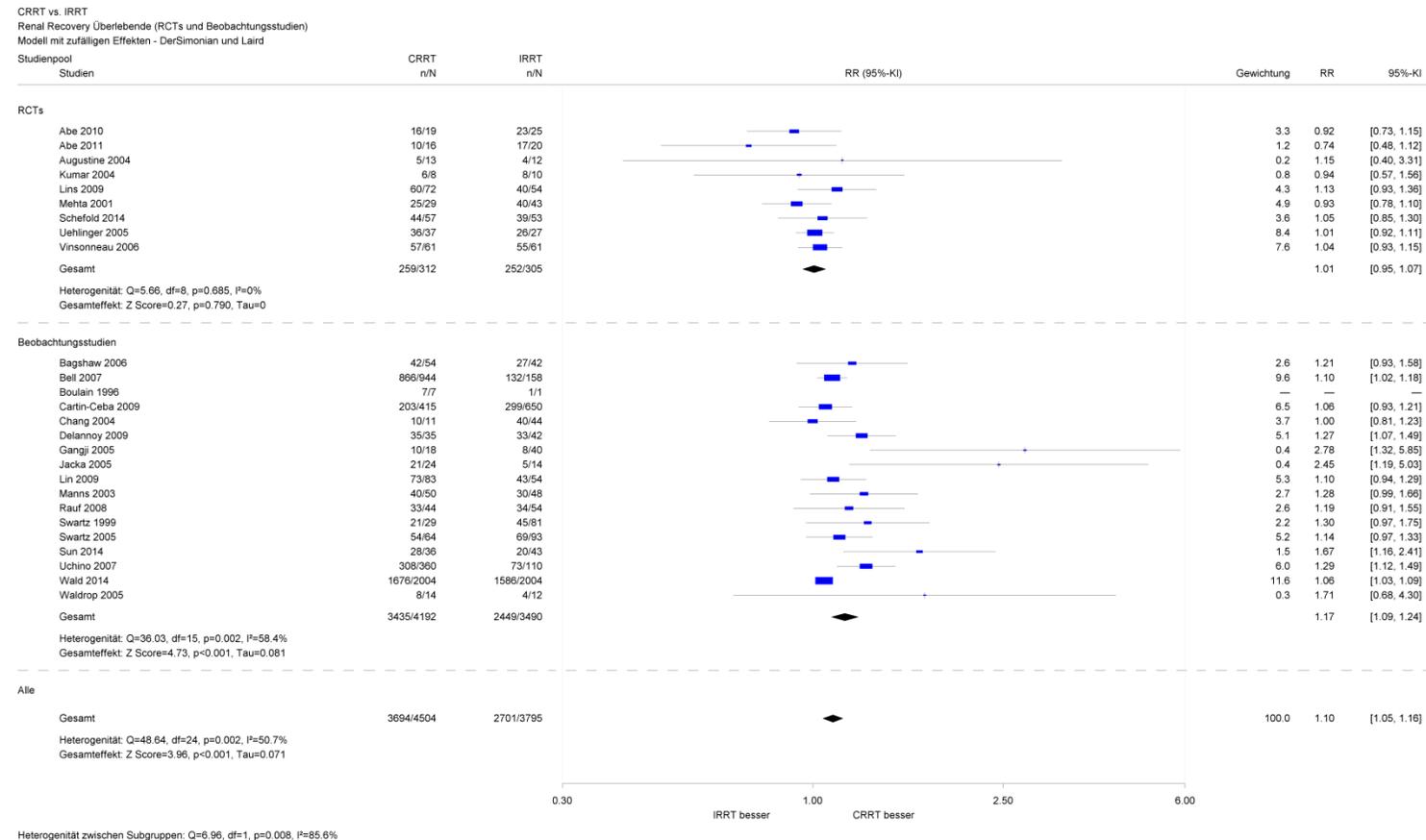
Quelle: IGES-eigene Berechnung

### 6.2.1.3 Renal Recovery der Überlebenden aller Studien

Unter Betrachtung aller Studien (RCTs und Beobachtungsstudien) ist eine Dialysefreiheit bei 82,02 % der 4.504 Überlebenden unter CRRT und 71,17 % der 3.795 Überlebenden unter IRRT nachgewiesen worden. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CRRT mit einem RR von 1,10 (95 %-KI [1,05 1,16]; Heterogenität  $I^2=50,7$  %) (Abbildung 12).

---

Abbildung 12: Ergebnisse der Meta-Analyse für Renal Recovery der Überlebenden in RCT-Studien und Beobachtungsstudien



Quelle: IGES-eigene Berechnung

### 6.2.2 Beantwortung der Fragstellungen

*Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die Dialysefreiheit (Renal Recovery)?*

Die Ergebnisse der gepoolten Analyse aller 26 Studien zeigen eine signifikante Verbesserung in der Dialysefreiheit bei überlebenden Patienten bei initialer Therapie mit CRRT im Vergleich zu IRRT (RR 1,10; 95 %-KI [1,05 1,16]). Überlebende Patienten, die mit dem Verfahren der CRRT behandelt wurden, hatten eine 10 % höhere Wahrscheinlichkeit von Dialysefreiheit als Patienten, die mit intermittierenden oder verlängert intermittierenden Verfahren behandelt worden sind.

Basierend auf der Meta-Analyse der neun RCT-Studien kann bei überlebenden Patienten mit akutem Nierenversagen keine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit CRRT im Vergleich zur Therapie mit IRRT festgestellt werden (RR 1,01; 95 %-KI [0,95 1,07]).

Die gepoolte Analyse auf Basis von 17 Beobachtungsstudien zeigt, dass überlebende Patienten mit akutem Nierenversagen unter initialer Therapie mit CRRT eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit von Dialysefreiheit besitzen als unter der Therapie mit IRRT (RR 1,17; 95 %-KI [1,09 1,24]). Hinsichtlich der Langzeit-Dialysefreiheit über einen Zeitraum von 90 Tagen hinaus wurde zwischen beiden Dialyseverfahren auf Grundlage der beiden identifizierten Beobachtungsstudien kein Unterschied festgestellt.

### 6.2.3 Ergebnisdiskussion

Die Meta-Analyse zeigt bezüglich des Endpunktes Renal Recovery überlebender Patienten einen signifikanten Vorteil der kontinuierlichen Verfahren im Vergleich zu den intermittierenden Verfahren der Nierenersatztherapie. Bei rund 82 % der Patienten unter Therapie mit CRRT und rund 71 % unter Therapie mit IRRT bestand nach dem Beobachtungszeitraum kein Bedarf an einer weiteren Dialyse.

Werden ausschließlich Daten der einbezogenen Beobachtungsstudien betrachtet, ergibt sich ein noch größerer Vorteil der CRRT: Überlebende Patienten, die mit kontinuierlichen Verfahren behandelt wurden, hatten eine 17 % höhere Wahrscheinlichkeit von Renal Recovery im Vergleich zu Patienten, die mit intermittierenden oder verlängert intermittierenden Verfahren behandelt wurden. Bei der Interpretation dieser Analyseergebnisse sind mögliche Unterschiede in den Patientencharakteristika der Überlebenden mit Renal Recovery zu berücksichtigen, die aus den abweichenden Mortalitätsraten unter Behandlung mit CRRT und IRRT (siehe Kapitel 6.1) resultieren könnten. Das tatsächliche Vorhandensein von Gruppenunterschieden in den Patientencharakteristika der Überlebenden und deren potenzieller Effekt auf die Analyseergebnisse konnte im Rahmen dieses HTAs nicht untersucht werden, da für diese Subpopulation in den Studien keine Daten aufgeführt werden. Der Vorteil der CRRT gegenüber der IRRT hinsichtlich Renal Recovery wird von anderen Übersichtsarbeiten, die Daten von Beobach-

tungsstudien berücksichtigten, bestätigt (Ghahramani *et al.* 2008, Schneider *et al.* 2013). Insbesondere die Untersuchung von Schneider *et al.* (2013), basierend auf Studiendaten, die nach dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden, zeigt unter IRRT ein 1,7-faches Risiko, nach der Behandlung weiterhin dialyseabhängig zu sein, im Vergleich zu Patienten, die zuerst mit CRRT behandelt worden sind. Der Unterschied zwischen beiden Verfahren war innerhalb der Beobachtungsstudien mit einem fast zweifachen Risiko am größten (Schneider *et al.* 2013). Eine separate Auswertung der in dieses HTA einbezogenen RCTs konnte den Vorteil der CRRT, in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (Ghahramani *et al.* 2008, Rabindranath *et al.* 2008), nicht zeigen. Bei Interpretation der Analyseergebnisse ist zu beachten, dass die meisten RCTs vergleichsweise wenige Teilnehmer einschlossen und damit eine geringe Teststärke aufweisen, eine signifikante Änderung des RR zu ermitteln.

In der klinischen Praxis ist der Wechsel des Dialyseverfahrens während der Behandlung nicht ungewöhnlich und meist abhängig vom hämodynamischen Status des Patienten (KDIGO 2012). Dieser Anteil an Cross-over zwischen beiden Studienarmen erschwert allerdings eine präzise Interpretation der Ergebnisse. So wurde in der Interventionsstudie von Mehta *et al.* nach Analyse mittels ITT-Prinzip kein signifikanter Unterschied bezüglich vollständiger Renal Recovery zwischen beiden Dialyseverfahren festgestellt (Mehta *et al.* 2001). Bei Betrachtung der Behandlung als Monotherapie hatten jedoch 92 % der Patienten unter CRRT und 59 % der Patienten unter IRRT Renal Recovery. Wurden ausschließlich Patienten mit Cross-over betrachtet, wiesen rund 45 % der Patienten, die initial CRRT erhielten und danach zu IRRT wechselten, Renal Recovery auf, aber nur rund 7 % der Patienten, die von IRRT zu CRRT wechselten (Mehta *et al.* 2001). Nicht für alle in dieses HTA eingeschlossenen Studien standen Informationen zu Cross-over zur Verfügung. Daher es möglich, dass es in Zusammenhang mit der Auswertung nach dem ITT-Prinzip zu einer Unterschätzung des Effektes von CRRT auf Renal Recovery gekommen ist.

Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit der meisten RCTs kann die Dialysfreiheit über einen längeren Beobachtungszeitraum nach der Akutphase nicht untersucht werden. So wiesen viele der für dieses HTA identifizierten Interventionsstudien Beobachtungszeiträume von nur wenigen Tagen auf. Daten über den langfristigen Effekt des Dialyseverfahrens auf die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Dialysepflichtigkeit gehen aus aktuellen Interventionsstudien damit nicht hervor. Doch genau hierin sieht die aktuelle KDIGO-Leitlinie eine wichtige Forschungsempfehlung (KDIGO 2012). Im Gegensatz zu Interventionsstudien decken viele Beobachtungsstudien lange Beobachtungszeiträume ab und können diesbezügliche Aussagen treffen. Eine Analyse von Bell *et al.* (2007) einer Kohorte mit rund 1.100 Patienten zeigt, dass bei initialer Behandlung mit CRRT drei Monate nach der ersten Dialysebehandlung bei nur rund 8 % der überlebenden Patienten Bedarf an einer weiteren Dialyse bestand und bei initialer Behandlung mit IRRT bei rund 17 % (Bell *et al.* 2007). Eine aktuelle Kohortenstudie auf Grundlage eines robusten Propensity Scores mit über 2.000 gematchten überlebenden Patienten-

paaren bestätigt diese Ergebnisse. Die Daten zeigen drei Monate nach der ersten Behandlung einen signifikant niedrigeren Anteil von Patienten mit chronischer Dialysepflichtigkeit, wenn diese zuerst mit CRRT anstatt mit IRRT behandelt wurden (Wald *et al.* 2014). Im vorliegenden HTA wurden zusätzlich Studien analysiert, die Renal Recovery nach einem noch längeren Zeitraum als 90 Tage nach der ersten Dialysebehandlung untersuchten. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen CRRT und IRRT festgestellt. Allerdings konnte für diese Analyse auf nur zwei Studien mit insgesamt 234 Patienten zurückgegriffen werden. Daher sind weitere Studien notwendig, die Renal Recovery über einen längeren Zeitraum als drei Monate untersuchen, um präzise Aussagen zum langfristigen Therapieeffekt der Dialysemodalität treffen zu können.

---

### 6.3 Endpunkt Hämodynamische Toleranz

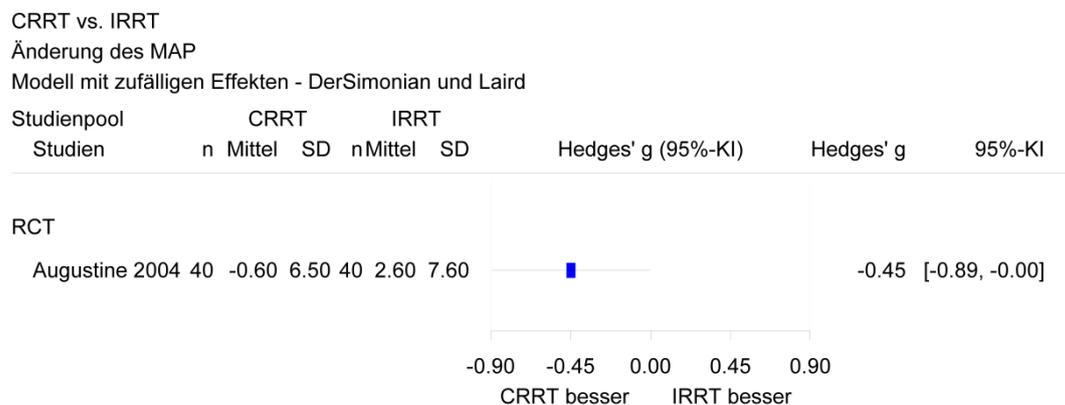
Beim Endpunkt hämodynamische Toleranz handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, in dem die Änderung des arteriellen Mitteldrucks (MAP) gegenüber Studienbeginn, Hypotonie und hämodynamische Instabilität erfasst wurden. Daher sind diese klinischen Daten in den folgenden Meta-Analysen getrennt gepoolt worden.

#### 6.3.1 Ergebnisse der Meta-Analysen

##### 6.3.1.1 Änderung des arteriellen Mitteldrucks

Für den Endpunkt Änderung des MAP nach der Therapie gegenüber Studienbeginn standen lediglich Daten von einer RCT zur Verfügung. Es wurden jeweils 40 Patienten, die mit CRRT und IRRT behandelt worden sind, in diese Analyse einbezogen. Abbildung 13 zeigt über den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden eine geringere Änderung des MAP bei Patienten nach der Therapie mit CRRT im Vergleich zu IRRT. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Hedges'  $g = -0,45$ ; 95 %-KI  $[-0,89, 0,00]$ ).

Abbildung 13: Ergebnisse der Analyse für Änderung des arteriellen Mitteldrucks



Quelle: IGES-eigene Berechnung

##### 6.3.1.2 Hypotonie

Insgesamt vier Studien, davon drei RCTs und eine Beobachtungsstudie, wurden für die Bewertung des Endpunkts Hypotonie berücksichtigt. Dabei wird eine differenzierte Betrachtung des Studientyps für die Durchführung der Meta-Analysen aufgeführt.

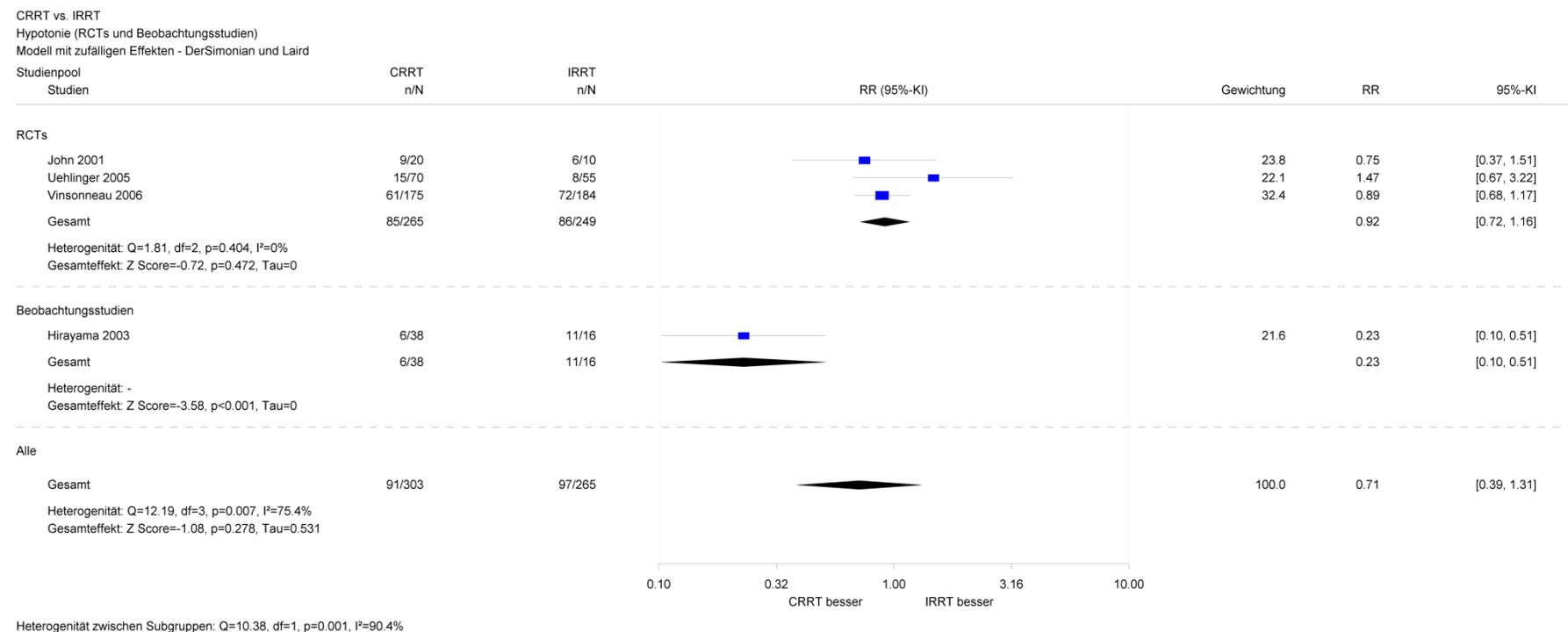
#### Hypotonie bei RCT-Studien

Bei den drei RCT-Studien traten bei 85 von 265 Patienten unter CRRT (32,08 %) hypotensive Episoden auf und bei 86 von 249 Patienten unter IRRT (34,54 %). Das

RR lag bei 0,92 (95 %-KI [0,72 1,16]; Heterogenität  $I^2=0,0\%$ ). Somit ergibt sich zwischen beiden Dialyseverfahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunktes Hypotonie (Abbildung 14).

---

Abbildung 14: Ergebnisse der Meta-Analyse für Hypotonie bei RCT-Studien und Beobachtungsstudien



Quelle: IGES-eigene Berechnung

### **Hypotonie bei Beobachtungsstudien**

In der einzigen identifizierten Beobachtungsstudie traten bei sechs von 38 Patienten (15,79 %) unter CRRT hypotone Episoden auf und bei 68,75 % der 16 Patienten unter IRRT. Mit einem RR von 0,23 (95 %-KI [0,10 0,51]) führt die Behandlung mit CRRT zu einer signifikanten Reduktion des Risikos einer Hypotonie während der Nierenersatztherapie im Vergleich zu IRRT (Abbildung 14).

### **Hypotonie aller Studien**

Bei Betrachtung aller Studien (RCTs und Beobachtungsstudie) trat unter Therapie mit CRRT bei 91 von 303 Patienten (30,00 %) eine hypotone Episode auf und unter Therapie mit IRRT bei 37,89 % der 265 Patienten. Bei einem RR von 0,71 (95 %-KI [0,39 1,31]; Heterogenität  $I^2=75,4$  %) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen CRRT und IRRT (Abbildung 14).

### **6.3.2 Hämodynamische Instabilität**

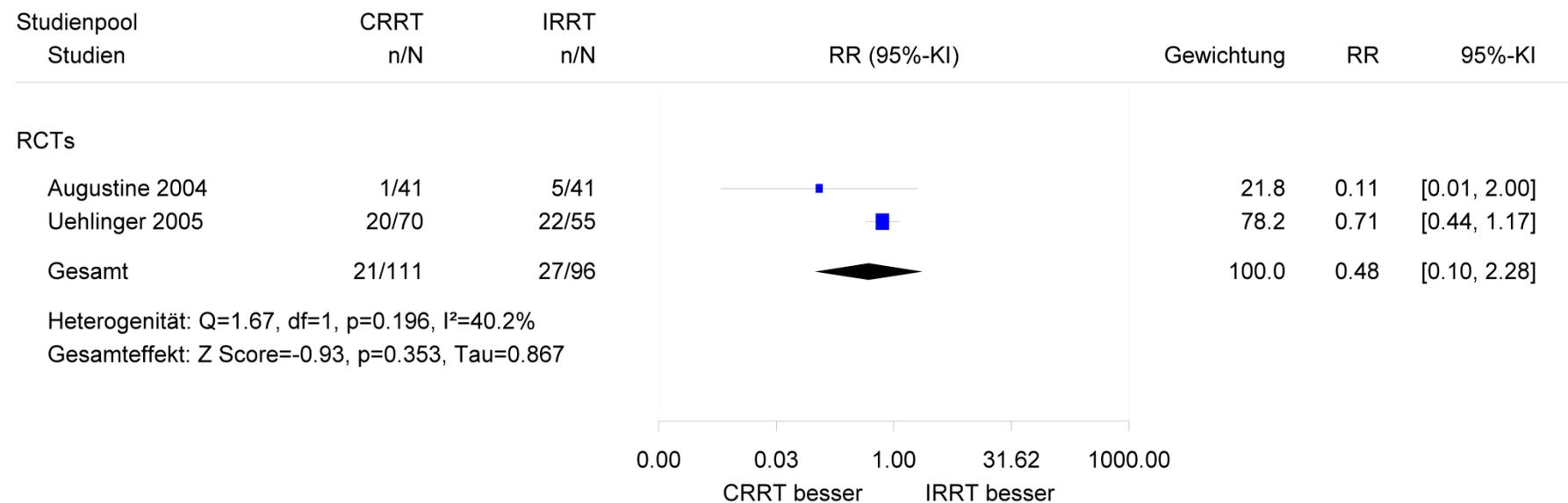
Insgesamt berichteten zwei RCTs Daten zur hämodynamischen Instabilität. Bei 21 von 111 Patienten (18,92 %) unter CRRT und 27 von 96 Patienten (28,13 %) unter IRRT kam es zu einer Kreislaufinstabilität. Das RR lag bei 0,48 (95 %-KI [0,10 2,28]; Heterogenität  $I^2=40,2$ ). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die hämodynamische Instabilität zwischen beiden Verfahren (Abbildung 15).

Abbildung 15: Ergebnisse der Meta-Analyse für hämodynamische Instabilität in RCT-Studien

CRRT vs. IRRT

Hämodynamische Instabilität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Quelle: IGES-eigene Berechnung

### 6.3.3 Beantwortung der Fragstellung

*Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die hämodynamische Toleranz?*

#### **Änderung des MAP nach Behandlung gegenüber Studienbeginn:**

Eine RCT-Studie zeigt eine geringere, aber statistisch nicht signifikante Änderung des MAP bei Patienten unter der Therapie mit CRRT im Vergleich zu Patienten unter IRRT (Hedges'  $g = -0,45$ ; 95 %-KI [-0,89 0,00]) (Augustine *et al.* 2004).

#### **Hypotonie:**

Die gepoolte Analyse aller eingeschlossenen Studien ergab einen geringeren Anteil an Patienten mit hypotonen Ereignissen während der Behandlung mit CRRT im Vergleich zu IRRT. Dieser Unterschied zwischen beiden Therapieverfahren war jedoch statistisch nicht signifikant (RR 0,71; 95 %-KI [0,39 1,31]). Bei Auswertung der Daten der einbezogenen Beobachtungsstudie kann eine signifikante Reduktion von hypotonen Ereignissen bei Patienten unter der Therapie mit CRRT im Vergleich zu IRRT (RR 0,23; 95 %-KI [0,10 0,51]) festgestellt werden. Die Analyse der Studiendaten von RCTs zeigt hingegen keinen signifikanten Vorteil des kontinuierlichen Verfahrens (RR 0,92; 95 %-KI [0,72 1,16]).

#### **Hämodynamische Instabilität:**

Die Anzahl der Patienten mit hämodynamischer Instabilität unter der Therapie mit CRRT ist deutlich geringer als unter IRRT, der Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant (RR 0,48; 95 %-KI [0,10 2,28]).

Insgesamt zeigt die vorhandene Evidenz zum kombinierten Endpunkt hämodynamische Toleranz einen therapeutischen Vorteil kontinuierlicher Verfahren. Allerdings ist die Sicherheit der Aussage aufgrund ihrer geringen statistischen Power eingeschränkt.

### 6.3.4 Ergebnisdiskussion

Bezüglich des Endpunktes Änderung des MAP konnten Daten von nur einer RCT ausgewertet werden. Augustine *et al.* zeigten eine geringere Änderung des MAP bei Patienten, die mit CRRT behandelt worden sind im Vergleich zu Patienten, die mit IRRT behandelt worden sind (Augustine *et al.* 2004). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Analyse zeigt keinen Einfluss der Dialysemodalität auf die Anzahl hypotoner Episoden. Allerdings unterschieden sich die Ergebnisse je nach betrachtetem Studiendesign. Aus der Analyse der RCTs geht, in Übereinstimmung mit anderen Interventionsstudien (Rabindranath *et al.* 2008), kein Vorteil eines der beiden Verfahren hervor. Die einzige identifizierte Beobachtungsstudie zeigt jedoch einen signifikanten Vorteil der CRRT gegenüber der IRRT. Bei Anwendung der CRRT wiesen nur 16 % der Patienten hypotone Episoden auf und bei Anwendung der IRRT mit 69 % rund viermal so viele (Hirayama *et al.* 2003). Zur Interpretation dieser Daten ist von Bedeutung, dass diese retrospektive Beobachtungsstudie auf

Daten von nur 54 Patienten von nur einer Einrichtung basierte. Es ist fraglich, ob diese Ergebnisse auf die Population von akuten Dialysepatienten übertragen werden können. Zudem waren die Daten vergleichsweise alt, und die Dialysebehandlung fand je nach Verfahren zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. So wurden Patienten mit intermittierenden Verfahren von Mitte 1985 bis 1989 behandelt und Patienten mit kontinuierlichen Verfahren ab 1989.

Die Analyse der Kreislaufinstabilität basiert auf Daten von nur zwei RCTs. Die Ergebnisse stimmen mit einem älteren HTA überein, in dem bezüglich dieses Endpunktes ebenfalls kein Vorteil für eines der beiden Verfahren festgestellt worden ist (Tonelli *et al.* 2007).

---

## 6.4 Endpunkt Flüssigkeitshaushalt

### 6.4.1 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Vier RCT-Studien stellten den Flüssigkeitshaushalt (fluid balance) der Patienten unter Therapie mit CRRT und IRRT dar. In den Studien wurde Flüssigkeitshaushalt unterschiedlich definiert, und es wurden unterschiedliche Parameter zu abweichenden Beobachtungszeiten erfasst. Aufgrund der Heterogenität der Daten erfolgte keine quantitative Meta-Analyse für diesen Endpunkt. Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse bezüglich des Flüssigkeitshaushaltes aus den Studien zusammengefasst.

Beim Vergleich der untersuchten Kohorten unter beiden Therapieverfahren ist kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den Flüssigkeitshaushalt in den drei Studien festzustellen. Der Flüssigkeitshaushalt gemessen über 24 Stunden in der Studie von John et al. (2011) betrug  $+668 \pm 389$  ml bei 20 Patienten unter CRRT und  $+704 \pm 423$  ml bei zehn Patienten unter IRRT. In der Studie von Uehlinger et al. (2005) betrug der durchschnittliche 12-Stunden Flüssigkeitshaushalt  $+211 \pm 1351$  ml für die 70 Patienten unter Therapie mit CRRT im Vergleich zu  $+230 \pm 1264$  ml der 55 Patienten unter Therapie mit IRRT ( $p = 0,66$ ). In der Studie von Schefold et al. (2014) ergab der Flüssigkeitshaushalt (total fluid balance) einen Mittelwert von  $24,9 \pm 28,4$  l bei 122 Patienten unter CRRT und  $20,5 \pm 23,2$  l bei 128 Patienten unter IRRT ( $p = 0,19$ ).

Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Flüssigkeitshaushaltes (total fluid balance) zeigte sich bei jeweils 40 Patienten unter beiden Therapieverfahren in der Studie von Augustine et al. (2004). Der mediane kumulative Flüssigkeitshaushalt über einen Beobachtungszeitraum von 72 Stunden lag bei  $-4005$  ml ( $-13533$  bis  $6745$  ml) unter der Therapie mit CRRT im Vergleich zu  $+1539$  ml ( $-5510$  bis  $9152$  ml) unter der Therapie mit IRRT ( $p < 0,001$ ).

### 6.4.2 Beantwortung der Fragstellung und Ergebnisdiskussion

*Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen den Flüssigkeitshaushalt?*

Aufgrund der Heterogenität der Studiendaten und zwischen den Studien abweichender Operationalisierung des Endpunktes Flüssigkeitshaushalt konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Für diesen Endpunkt wurden die Ergebnisse von vier RCT-Studien eingeschlossen, von denen nur eine Studie einen signifikanten Unterschied zwischen kontinuierlichen und intermittierenden Nierenersatztherapieverfahren feststellte (Augustine *et al.* 2004). Mit kontinuierlichen Verfahren konnte mehr Flüssigkeit entzogen werden als mit intermittierenden.

## 6.5 Endpunkt Verweildauer

Insgesamt wurden elf Studien für den Endpunkt Verweildauer identifiziert, davon sechs RCTs und fünf Beobachtungsstudien. Daten zur Verweildauer wurden sowohl für die ITS als auch für den Zeitraum, den die Patienten im Krankenhaus verbrachten, erfasst. Die Dauer des ITS-Aufenthaltes ist in den meisten Studien dargestellt worden. Im Gegensatz hierzu wurde die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes nicht immer angegeben. Zudem bestanden Unterschiede in der Verweildauer in Abhängigkeit des Studientyps durch die längere Studiendauer bei Beobachtungsstudien. Aufgrund der genannten Punkte wurde die Verweildauer nach Studientyp und Versorgungssetting in der Meta-Analyse getrennt berücksichtigt.

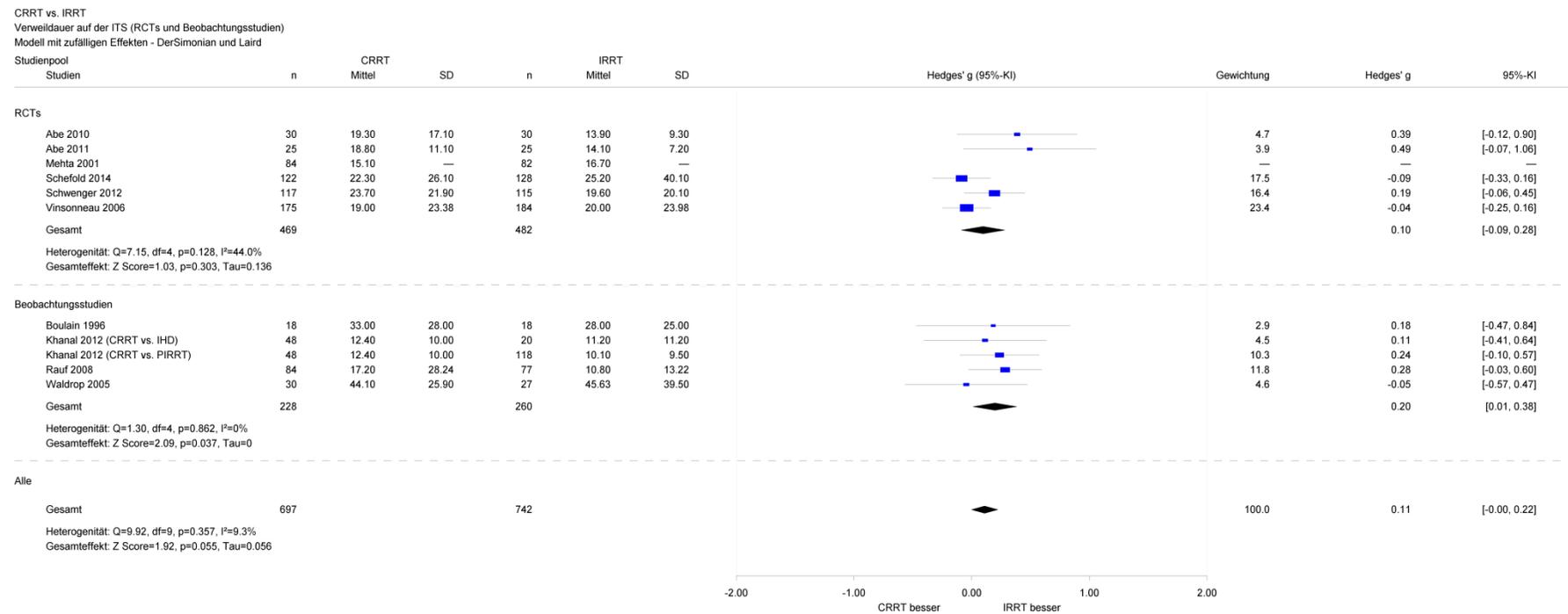
### 6.5.1 Ergebnisse der Meta-Analysen

#### 6.5.1.1 Verweildauer auf der Intensivstation

##### **Verweildauer auf der Intensivstation bei RCT-Studien**

Bei den RCTs wurden 469 Patienten der Gruppe CRRT und 482 Patienten der Gruppe IRRT in die quantitative Analyse einbezogen. Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation lag in den RCTs zwischen 18,8 und 23,7 Tagen bei Patienten unter CRRT sowie zwischen 13,9 und 25,2 Tagen bei Patienten unter IRRT. Zwischen beiden Verfahren wurde in Bezug auf die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation kein signifikanter Unterschied festgestellt (Hedges'  $g=0,10$ ; 95 %-KI [-0,09 0,28]; Heterogenität  $I^2=44,0\%$ ) (Abbildung 16).

Abbildung 16: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verweildauer auf der Intensivstation in RCT-Studien und Beobachtungsstudien



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=1.48$ ,  $df=1$ ,  $p=0.224$ ,  $I^2=32.3\%$

Quelle: IGES-eigene Berechnung

Die Studie von Mehta et al. 2001 berichtete kein Streuungsmaß zur Verweildauer, sodass die Ergebnisse dieser Studien nicht in die gepoolte Analyse einfließen.

### **Verweildauer auf der Intensivstation bei Beobachtungsstudien**

Von den fünf Beobachtungsstudien wurden Daten von 228 Patienten unter Therapie mit CRRT und 260 Patienten unter Therapie mit IRRT analysiert. Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation lag zwischen 12,4 und 44,1 Tagen bei Patienten unter CRRT und zwischen 9,5 und 39,5 Tagen bei Patienten unter IRRT. Die Analyse zeigt eine niedrigere Verweildauer auf der Intensivstation bei Behandlung mit intermittierenden Verfahren bei einer geringen Effektstärke (Hedges'  $g=0,20$ ; 95 %-KI [0,01 0,38]; Heterogenität  $I^2=0,0$  %) (Abbildung 16).

### **Verweildauer auf der Intensivstation aller Studien**

Unter Betrachtung aller Studien (RCTs und Beobachtungsstudien) zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Verweildauer auf der Intensivstation zwischen beiden Dialyseverfahren (Hedges'  $g=0,11$ ; 95 %-KI [-0,00 0,22]; Heterogenität  $I^2=9,3$  %) (Abbildung 16).

#### **6.5.1.2 Verweildauer im Krankenhaus**

Die Verweildauer im Krankenhaus wurde nur in RCT-Studien untersucht. Bei den fünf identifizierten RCTs wurden 352 Patienten unter Therapie mit CRRT und 367 Patienten unter Therapie mit IRRT in der Analyse berücksichtigt.

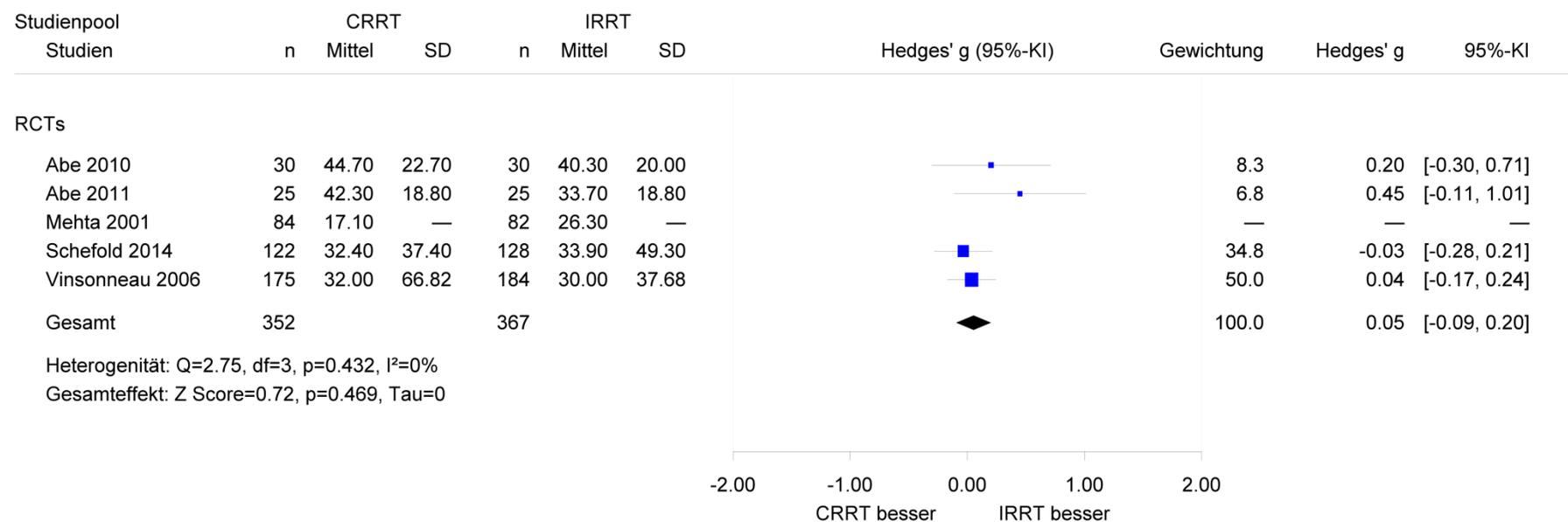
Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus lag zwischen 32,0 und 44,7 Tagen bei CRRT und zwischen 30,0 und 40,3 Tagen bei IRRT. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren hinsichtlich der Verweildauer im Krankenhaus (Hedges'  $g=0,05$ ; 95 %-KI [-0,09 0,20]; Heterogenität mit  $I^2=0,0$  %) (Abbildung 17).

Abbildung 17: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verweildauer im Krankenhaus in RCT-Studien

CRRT vs. IRRT

Verweildauer im Krankenhaus

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Quelle: IGES-eigene Berechnung

Die Studie Mehta et al. 2001 berichtete nur die mittlere Verweildauer für beide Nierenersatztherapien. Da die Streuungsmaße nicht angegeben wurden, konnten die Ergebnisse dieser Studie nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

### **6.5.2 Beantwortung der Fragstellung und Ergebnisdiskussion**

*Verringert CRRT im Vergleich zu IRRT die Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen?*

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verweildauer im Krankenhaus und auf der ITS zwischen beiden Nierenersatzverfahren festgestellt. Diese Ergebnisse stimmen mit einem HTA von Tonelli et al. überein, die bei Auswertung von 650 Patienten aus drei RCTs keinen Unterschied zwischen beiden Dialyseverfahren in Bezug auf die Verweildauer im Krankenhaus oder auf der ITS feststellen konnten (Tonelli et al. 2007).

---

## **6.6 Endpunkt Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### **6.6.1 Ergebnisse der Meta-Analysen**

Es wurden keine Studien identifiziert, die Daten zur Lebensqualität und gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patienten unter CRRT und IRRT miteinander vergleichen. Daher konnte keine quantitative Analyse in Bezug auf die Lebensqualität durchgeführt werden.

### **6.6.2 Beantwortung der Fragestellung**

*Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die Lebensqualität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität?*

Für den Endpunkt Lebensqualität wurden keine Studien gefunden, daher kann diese Fragestellung nicht beantwortet werden.

---

## 7. Ergebnisse der Dimension Wirtschaftlichkeit

Für die Dimension Wirtschaftlichkeit wurden drei gesundheitsökonomische Studien zur Kosteneffektivität der Nierenersatztherapie mit CRRT und IRRT durch die systematische Recherche identifiziert, die eine vollständige Kosten-Effektivitäts-Analyse durchführten. In Tabelle 6 werden die in den gesundheitsökonomischen Studien angegebenen ökonomischen Parameter sowie die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse (ICERs) der Therapie mit CRRT im Vergleich zur IRRT dargestellt.

### 7.1 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Studien

#### 7.1.1 Ethgen et al. 2015

Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse verglich CRRT mit IRRT bei Patienten mit akutem Nierenversagen auf Intensivstationen in den USA. Anhand eines Markov-Modells wurde die Analyse zur Therapieentscheidung aus der öffentlichen Kostenträger-Perspektive durchgeführt und betrachtete zwei Gesundheitszustände (entweder dialyseabhängig oder dialyseunabhängig) der überlebenden Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation nach der Krankenhausentlassung. Die im Modell verwendeten Parameter, wie gewonnene Lebensjahre, QALYs und Kosten, wurden basierend auf einer angenommenen Kohorte von 1.000 Patienten modelliert und mit einer Rate von 3 % jährlich diskontiert. Zudem wurden die Kosteneinheiten auf das Jahr 2013 unter Verwendung des Konsum-Index für medizinische Leistungen inflationiert. Das Modell berechnete das ICER für einen 1-Jahres-, 5-Jahres- und lebenslangen Zeithorizont. Die Basisfallanalyse der nicht-diskontierten und diskontierten 5-Jahres-Kosten-Effektivitätsanalysen sowie der diskontierten Kosten-Effektivitätsanalyse über einen lebenslangen Zeitraum zeigten, dass CRRT einen verbesserten Nutzen in Bezug auf QALY im Vergleich zu IRRT hat. Dieser Vorteil für CRRT zeigte sich nicht bei Betrachtung des 1-Jahreszeitraums.

Die durchschnittlichen Kosten auf der Intensivstation betragen 4.046 US\$ für CRRT und 1.423 US\$ für IRRT. Das ICER über einen 1-Jahres-Zeitraum lag bei 400.701 US\$/QALY für CRRT im Vergleich zu IRRT. Dagegen lagen die nicht-diskontierten 5-Jahres-Gesamtkosten bei Patienten unter der Therapie mit CRRT bei 37.780 US\$, also niedriger als bei den Patienten unter der Therapie IRRT mit 39.448 US\$. Die gewonnenen QALYs für CRRT betragen 1,093 und für IRRT 1,078, woraus sich ein ICER -116.121 US\$/QALY ergibt. Auch bei Betrachtung des diskontierten 5-Jahres- als auch des diskontierten lebenslangen Zeitraumes dominiert CRRT die Behandlung mit IRRT mit einem ICER von -106.527 US\$/QALY bzw. -196.956 US\$/QALY. Das günstigere ICER der CRRT im 5-Jahres-Zeithorizont wurde durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt. Bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse zeigte sich durch die Reduzierung der Langzeit-Dialyseabhängigkeit für die über-

lebenden AKI-Patienten, dass CRRT als initiale Therapie kosteneffektiv gegenüber IRRT ist.

### **7.1.2 De Smedt et al. 2012**

Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse verglich CRRT gegenüber IRRT bei Patienten mit akutem Nierenversagen auf Intensivstationen in Belgien. Die Kosten-Effektivitäts-Analyse beruhte auf einem Area-under-the-curve (AUC) Modell für einen 2-Jahres-Zeithorizont. Die für die Analyse verwendeten klinischen Inputdaten basierten auf einer Kohorte mit 1.208 Patienten aus einer randomisierten Studie (SHARF4). Die Kosten wurden mit jährlich 3 % diskontiert. Die in der Einweg-Sensitivitätsanalyse geprüften Faktoren, wie die Krankenhausüberlebensrate, stationäre Kosten und Verweildauer, hatten unterschiedlichen Einfluss auf das ICER. Insbesondere zeigte die Änderung der Überlebensrate im Krankenhaus einen starken Einfluss auf die Ergebnisse. Die in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse (PSA) durchgeführte Kosten-Effektivitäts-Simulation zeigte zudem keinen signifikanten Unterschied bezüglich QALY zwischen den beiden Therapien, die basierend auf 1.000 Studien angenommen wurde. Sowohl die Krankenhauskosten als auch die Gesamtkosten waren höher bei Patienten unter der Therapie mit CRRT im Vergleich zu denjenigen, die mit IRRT behandelt wurden; die inkrementellen Kosten lagen bei 7.919 €. Die gewonnenen QALYs lagen unter Therapie mit CRRT bei 0,57 und unter IRRT bei 0,50 (nicht signifikant). Daraus ergibt sich ein ICER von 114.012 € pro QALY für CRRT im Vergleich zu IRRT, sodass die Therapie mit IRRT gegenüber CRRT kosteneffektiv ist.

### **7.1.3 Klarenbach et al. 2009**

Zur Evaluation des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses zwischen CRRT und IRRT wurde ein Markov-Modell aus der Kostenträger-Perspektive bei simulierten erwachsenen Patienten mit durchschnittlichem Alter von 60 Jahren für einen lebenslangen Zeithorizont durchgeführt. Die im Markov-Modell verwendeten klinischen Parameter wurden basierend auf einer Kohorte von 1,3 Millionen Kanadiern erfasst (Manns et al. 2003). Zudem wurde noch eine Kohorte von 261 Patienten zur Erfassung der Mortalität und Dialyseabhängigkeit für die vierjährige Nachbeobachtungszeit betrachtet. Die Kostendaten wurden auf Grundlage des Bezugsjahrs 2005 erhoben, und es wurden die kanadische Währung sowie der aktuelle Preis-Index berücksichtigt. Sowohl Kosten als auch Nutzwert (definiert als Lebensqualität) wurden mit einer Rate von jährlich 5 % diskontiert. Die im Basisfall der Kosten-Effektivitäts-Analyse geschätzten Kosten betragen für die CRRT-Behandlung 100.314 kanadische Dollar (C\$) und für die IHD-Behandlung 96.635 C\$. Die gewonnenen QALYs waren für beide Therapien gleich und lagen bei 2,71, sodass CRRT von IRRT bei der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Analyse dominiert wird.

Tabelle 6: Tabellarische Übersicht der gesundheitsökonomischen Studien

Studie	Ethgen 2015	De Smedt 2012	Klarenbach 2009
Land	USA	Belgien	Kanada
Gesundheitsökonomischer Studientyp	CEA	CEA	CEA
Perspektive	Kostenträgerperspektive	Kostenträgerperspektive	Kostenträgerperspektive
Beobachtungszeit der Studienpopulation	Es erfolgte keine Beobachtung, die Kohorte wurde für die Analyse angenommen	April 2001 – März 2004, Nachbeobachtungszeit: 2 Jahre	April 1996 – März 1999, Mai 1999 – April 2002, Nachbeobachtungszeit: 4 Jahre
Zielgruppe	AKI-Patienten auf den amerikanischen Intensivstationen	Erwachsene AKI-Patienten auf belgischen Intensivstationen	Erwachsene AKI-Patienten auf den kanadischen Intensivstationen
Alter	Keine Angaben	Keine Angaben	Durchschnittlich 60 Jahre
Fallzahl	CRRT: n = 1.000 IRRT: n = 1.000	CRRT: n = 249 IRRT: n = 364	N = 261 (in der Nachbeobachtungszeit)

Studie	Ethgen 2015	De Smedt 2012	Klarenbach 2009
Fragestellung	Bestimmung eines Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses zwischen CRRT und IRRT	Bestimmung eines Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses zwischen CRRT und IRRT	Vergleich der Kosten und Kosten-Effektivität von CRRT und IRRT im kanadischen Versorgungskontext
Quelle Inputdaten	Studien und Daten von Wald et al. 2013, De Smedt et al. 2012, Medicare Payment Advisory Commission 2012, Srisawat et al. 2010, Klarenbach et al. 2009, The Renal Replacement Therapy Study Investigators 2009, VA/NIH Renal Failure Trial Network 2008, Uchino et al. 2007, Manns et al. 2003	Multizentrische prospektive randomisierte Studie (SHARF4)	Studien von Bagshaw et al. 2005 und Manns et al. 2003
Intervention	CRRT	CRRT	CRRT (CVVHDF)
Komparator	IRRT	IRRT	IRRT (IHD und SLED)
Einschlusskriterien	Nicht genannt	Erwachsene Patienten mit einem Serum-Kreatininwert > 2 mg/dl	Nicht genannt
Ausschlusskriterien	Nicht genannt	Nicht genannt	Nicht genannt

Studie	Ethgen 2015	De Smedt 2012	Klarenbach 2009
Verblindung	Nicht genannt	Keine	Nicht genannt
Klinische Endpunkte	Verweildauer auf ICU, Überlebensrate bei ICU-Entlassung, 60- bzw. 180-Tage Überlebensrate nach der Entlassung, Dialyse-Abhängigkeitsrate bis zu 90 Tagen bzw. bis zu 3 Jahren	Krankenhausmortalität, Verweildauer, Langzeit-Lebensqualität (SF-36), Langzeit-Mortalität im 1. Jahr und in 2 Jahren nach Entlassung (aus dem Nationalen Register)	Krankenhausmortalität, Renal Recovery, Hohe Dosis vs. Standard-Dosis, Verweildauer, Lebensqualität, Komplikationen, Langzeit-Mortalität
Gesundheitsökonomische Endpunkte	Therapiekosten, Versorgungskosten, Gesamtkosten, Kosten pro QALY, ICER (CRRT vs. IRRT)	Stationäre Kosten, 1-Jahres-Follow-Up Kosten, Gesamtkosten, Kosten pro QALY, ICER (CRRT vs. IRRT)	Stationäre Kosten, Jährliche Versorgungskosten, Inkrementelle Kosten, Kosten pro QALY, ICER (CRRT vs. IRRT)
Direkte Kosten	Therapiekosten pro Tag, Versorgungskosten pro Tag	Stationäre Kosten, Ambulante Kosten, Medikamentenkosten, Patientenzuzahlungen	Stationäre Kosten, Jährliche Versorgungskosten
Indirekte Kosten	Nicht berücksichtigt	Nicht berücksichtigt	Nicht berücksichtigt
Bezugsjahr	2013	Nicht genannt	2005

Studie	Ethgen 2015	De Smedt 2012	Klarenbach 2009
Diskontierung	Diskontierungsrate: 3 %	Ausschließlich bei Kosten, Diskontierungsrate: 3 %	Diskontierungsrate: 5 %
Zeithorizont im Basisfall	5-Jahres-Zeithorizont	2-Jahres-Zeithorizont	Lebenslanger Zeithorizont
Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft	50.000 US\$ pro QALY	30.000 € pro QALY	Nicht genannt
Statistische Methode	Simuliertes Entscheidungsmodell basierend auf einem Markov-Modell mit zwei Gesundheitszuständen.	Im Area-under-the-curve Modell wurde ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für 1.000 Simulationen ermittelt.	Mittels Markov-Modell wurde eine Monte Carlo Simulation basierend auf 25.000 Patienten geschätzt.
Sensitivitätsanalyse	Einweg- Sensitivitätsanalyse, Zweiweg- Sensitivitätsanalyse (1-Jahres-Zeithorizont, Lebenslanger Zeithorizont)	Einweg-Sensitivitätsanalyse, Probabilistische Sensitivitätsanalyse	Einweg-Sensitivitätsanalyse
Kosten-Effektivitäts-Verhältnis im Basisfall (inkrementelle Kosten pro gewonnenes QALY CRRT vs. IRRT)	Nichtdiskontierte Analyse Gesamtkosten: 37.780 US\$ vs. 39.448 US\$ Gewonnene QALYs: 1,093 vs. 1,073 Kosten pro QALY: 34.578 US\$ vs.	Gesamtkosten: 51.365 € vs. 43.445 € Gewonnene QALYs: 0,57 vs. 0,50	Gesamtkosten: 100.314 C\$ vs. 96.635 C\$ Gewonnene QALYs: 2,71 vs. 2,71

---

Studie	Ethgen 2015	De Smedt 2012	Klarenbach 2009
	36.586 US\$	Inkrementelle Kosten: 7.919 €	Inkrementelle Kosten: 3.679 C\$
	ICER: -116.121 US\$/QALY	Inkrementelle QALYs: 0,0694	Inkrementelle QALYs: 0
	CRRT dominiert IRRT	ICER: 114.012 €/QALY	ICER: nicht angegeben
		CRRT wird von IRRT dominiert	CRRT wird von IRRT dominiert

---

Quelle: Ethgen *et al.* (2015), De Smedt *et al.* (2012), Klarenbach *et al.* (2009)

---

## 7.2 Beantwortung der Fragestellungen

In den zur Beantwortung der gesundheitsökonomischen Fragestellungen drei identifizierten Studien werden Kosten pro QALY als Maß im Rahmen von Kosten-Effektivitäts-Analysen für die Behandlung mit CRRT im Vergleich zu IRRT berechnet, daher können mit den Ergebnissen der ICERs der einbezogenen Kosten-Effektivitäts-Analysen folgende beiden Fragestellungen beantwortet werden.

*Unterscheiden sich die Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) zwischen CRRT und IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen?*

*Wie unterscheidet sich das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von CRRT gegenüber IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen?*

Die aktuelle Kosten-Effektivitäts-Studie von Ethgen et al. 2015 für die USA stellt CRRT als ein kostengünstigeres und wirksameres Dialyseverfahren im Vergleich zur IRRT dar. Das nicht-diskontierte ICER der Basisfallanalyse lag über einen 5-Jahreszeitraum bei -116.121 US\$ pro QALY und über einen lebenslangen Zeitraum bei -196.956 US\$ pro QALY und zeigt, dass CRRT als initiale Therapie über einen längeren Zeithorizont bei Patienten mit akutem Nierenversagen gegenüber IRRT dominant ist.

Im Gegensatz hierzu zeigt eine Analyse von De Smedt et al. 2012, dass die Therapie mit CRRT hinsichtlich der höheren Therapiekosten und trotz leicht verbesserten QALY durch die Therapie mit IRRT über einen 2-Jahreszeitraum dominiert wird. Eine weitere Analyse von Klarenbach et al. 2009 auf Basis der gleichen QALY beider Verfahren und höheren Therapiekosten der CRRT zeigt, dass CRRT durch die Therapie mit IRRT über einen lebenslangen Zeitraum dominiert wird.

## 7.3 Ergebnisdiskussion

Zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit der beiden Dialysemodalitäten wurden Kosten-Effektivitäts-Analysen von drei gesundheitsökonomischen Studien betrachtet. Die aktuelle Analyse von Ethgen et al. zeigte über einen Zeitraum von fünf Jahren und einem lebenslangen Zeithorizont einen Kostenvorteil von kontinuierlichen im Vergleich zu intermittierenden Verfahren bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen (Ethgen et al. 2015). Werden kürzere Zeiträume betrachtet, zeigen sowohl De Smedt et al. als auch Ethgen et al. höhere Therapiekosten der CRRT (De Smedt et al. 2012, Ethgen et al. 2015). Klarenbach et al. stellten über einen lebenslangen Zeitraum höhere Therapiekosten unter CRRT im Vergleich zu IRRT fest, über kürzere Zeiträume wurden in dieser Studie keine Aussage getroffen (Klarenbach et al. 2009).

Bei der Interpretation der Zahlen ist zu berücksichtigen, dass in den einbezogenen Studien berechneten ICERs in Abhängigkeit der unterschiedlichen Modellannahmen wie Diskontierungsrate, Zeithorizont der Analyse, betrachtetem Bezugs-

jahr, Therapiedauer sowie Alter und Krankheitsschweregrade der Population variieren. So flossen in die Studie von Ethgen et al. Ergebnisse einer aktuellen gematchten Beobachtungsstudie von Wald et al. ein, die auf Grundlage eines robusten Propensity Scores über 2.000 CRRT- und IRRT-Patientenpaare bezüglich Renal Recovery miteinander verglich und im Ergebnis einen größeren Anteil chronisch Dialysepflichtiger bei Therapie mit IRRT feststellte. Im Gegensatz hierzu basiert das Modell von Klarenbach et al. auf älteren Daten eines systematischen Reviews (Pannu *et al.* 2008), das keinen signifikanten Vorteil von CRRT gegenüber IRRT bezüglich der Dialyseabhängigkeit zeigte. Die Dialyseabhängigkeit wurde im Modell von De Smedt et al. hingegen nicht berücksichtigt. Weiterhin existieren in den Studien deutliche Unterschiede in der Kostenbewertung, sowohl der Verfahren als auch der Folgekosten. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass die Studien in drei unterschiedlichen Ländern (Belgien, USA und Kanada) durchgeführt wurden und die jeweiligen versorgungskontextbezogenen Kostenkomponenten einfließen.

Bisher konnte keine Kosten-Effektivitäts-Analyse auf Grundlage von Daten aus dem deutschen Gesundheitssystem identifiziert werden. Da sich sowohl epidemiologisch-klinische als auch ökonomische Parameter zwischen den verschiedenen Ländern und Deutschland unterscheiden können, ist eine Übertragung dieser Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht zulässig. Zudem ist ein direkter Vergleich der inkrementellen Kosteneffektivität der drei Studien aus oben genannten Gründen nicht gegeben. Zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit kontinuierlicher und intermittierender Dialyseverfahren im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems ist daher eine Untersuchung, die den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt, notwendig.

## 8. Ergebnisse der Versorgungsorganisation

Es konnten insgesamt zwei Studien für versorgungsorganisatorische Aspekte identifiziert werden, die Daten zu Kriterien der Therapieentscheidung bezüglich der Initiierung und Auswahl des Dialyseverfahrens abbildeten.

### 8.1 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 8.1.1 Legrand et al. 2013

Legrand et al. befragten 2010 mittels einer Online-Umfrage 1.591 Mitglieder der European Society of Intensive Care Medicine zu ihrem Vorgehen im Rahmen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation (Legrand *et al.* 2013). Es konnten 272 Fragebögen in die Auswertung einbezogen werden, davon stammen 218 aus Europa und 54 von anderen Kontinenten, was einer Rücklaufquote von rund 17 % entspricht. Die meisten Studienteilnehmer kamen aus Frankreich (18,8 %), Großbritannien (11,4 %) und Deutschland (8,9 %). Rund 80 % der Teilnehmer verfügten über zwölf Jahre Erfahrung auf der ITS.

CRRT stand auf 89 % der ITS zur Verfügung und IHD nur auf 62 %. Rund 88 % der angeordneten Dialyseverfahren entfielen auf CRRT. In den meisten Fällen (93,5 %) hat der Intensivmediziner die Nierenersatztherapie angeordnet. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 83,8 % Intensivmedizinern und 8,8 % Intensivmedizinern mit nephrologischen Hintergrund. In nur 7,4 % der Fälle stellte ein Nephrologe die Indikation der Nierenersatztherapie. Über 37 % der Intensivmediziner präferierten CRRT und 10,6 % IHD (inklusive SLED) als Dialyseverfahren. Rund die Hälfte bevorzugte weder CRRT noch IHD. Innerhalb der kontinuierlichen Verfahren präferierten 50,9 % der Teilnehmer CVVHDF, 40,6 % CVVH und 9 % CVVHD.

Gründe für die Therapieentscheidung für CRRT waren weniger hypotensive Episoden, eine einfachere Steuerung des Flüssigkeitshaushaltes und eine einfachere Temperaturkontrolle im Vergleich zur IHD. Weitere Gründe betrafen die häufigere Verfügbarkeit der CRRT auf der ITS und Vertrautheit im Umgang mit kontinuierlichen Dialyseverfahren (Legrand *et al.* 2013).

#### 8.1.2 Schindler et al. 2014

Schindler et al. versendeten 2.265 Fragebögen an Intensivstationen in Deutschland zur Erhebung der Behandlungspraxis bei Patienten mit akutem Nierenversagen (Schindler *et al.* 2014). Insgesamt konnten 387 Fragebögen aus 349 Kliniken in die Analyse einbezogen werden, was einer Netto-Rücklaufquote von 17 % entspricht. An der Untersuchung beteiligten sich rund 47 % interdisziplinäre, 30 % anästhesiologische, 16 % medizinische sowie 7 % sonstige (inklusive chirurgischer) ITS.

---

Verschiedene kontinuierliche Verfahren standen in rund zwei Dritteln aller Krankenhäuser zur Verfügung, IHD nur bei rund der Hälfte und SLED bei nur einem Fünftel. Allerdings war das Angebot an Nierenersatzverfahren abhängig von der Bettenzahl und der Art des Krankenhauses. So standen in kleineren Krankenhäusern häufiger kontinuierliche Verfahren und vergleichsweise selten intermittierende zur Verfügung, wohingegen in Universitätskliniken beide Dialysemodalitäten zu ungefähr gleichen Anteilen vorhanden waren. Die Indikation für eine Nierenersatztherapie auf der ITS wurde in 53 % der Fälle von einem Anästhesisten, in 22 % der Fälle von einem Nephrologen und in 17 % der Fälle von einem Internisten gestellt (8 % Sonstige). Falls die Indikation für eine Nierenersatztherapie nicht durch einen Nephrologen erfolgte, wurde in über die Hälfte der Fälle kein nephrologischer Facharzt hinzugezogen. Bezüglich der Indikationsstellung und Durchführung der Nierenersatztherapie gaben rund 15 % der Befragten an, auch ökonomische Aspekte zu berücksichtigen (Schindler *et al.* 2014).

## 8.2 Beantwortung der Fragestellung und Ergebnisdiskussion

*Welche Kriterien beeinflussen die Therapieentscheidung für oder gegen eines der beiden Verfahren?*

Es wurde eine Präferenz für kontinuierliche Verfahren festgestellt aufgrund einer geringeren Anzahl hypotensiver Episoden, einer einfacheren Steuerung des Flüssigkeitshaushaltes, einfacheren Temperaturkontrolle und Vertrautheit im Umgang mit kontinuierlichen Verfahren. Ein weiterer Grund für die Auswahl der CRRT ist die häufigere Verfügbarkeit im deutschen Versorgungskontext im Vergleich zu IRRT und den damit verbunden besseren Therapiezugang für die Patienten, insbesondere in kleineren Krankenhäusern mit bis zu 400 Betten.

## 9. Ergebnisse der psychologischen, ethischen und sozialen Dimensionen

### 9.1 Ergebnisse der Studien

Für die Dimension der psychologischen, ethischen und sozialen Aspekte wurden zwei relevante Studien identifiziert (Patel und Holley 2008, Wenger *et al.* 2000). Die Studie von Wenger *et al.* untersucht Einflussfaktoren auf die medizinische Entscheidung zur Vorenthaltung (withholding) einer Dialyse und zur Beendigung (withdrawing) einer bereits begonnenen Dialyse bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen (Wenger *et al.* 2000). Die Untersuchung von Patel und Holley (Patel und Holley 2008) diskutiert solche Entscheidungen auf Grundlage von Leitlinienempfehlungen. Weil die verfügbare Datenlage keine quantitative Meta-Analyse für diesen Endpunkt zuließ und aufgrund der unterschiedlichen Studienmethodik, werden die Ergebnisse der beiden Untersuchungen zusammengefasst dargestellt.

### 9.2 Beantwortung der Fragestellung und Ergebnisdiskussion

*Verbessert CRRT im Vergleich zu IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen die Patientenzufriedenheit, Compliance oder Adhärenz?*

Keine der beiden Studien liefert vergleichende Daten zur Auswirkung von kontinuierlichen und intermittierenden Dialyseverfahren auf die Patientenzufriedenheit, Patientenpräferenzen oder Compliance, sodass diese Fragestellung nicht beantwortet werden kann.

*Welche psychologischen, ethischen und sozialen Aspekte sind bei der Therapieentscheidung bezüglich CRRT oder IRRT bei erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen zu berücksichtigen?*

Bei den meisten Patienten mit akutem Nierenversagen ist die Initiierung einer Dialyse technisch möglich, dennoch können nicht alle Patienten von einer Behandlung profitieren. Bei der Entscheidung zum Beginn oder Beenden der Dialyse spielen die medizinethischen Prinzipien der Autonomie des Patienten (autonomy) und Fürsorge (beneficence) eine große Rolle; der Patient oder ein geeigneter Vertreter muss der Entscheidung zustimmen, und der Nutzen für den Patienten muss die mit der Behandlung verbundenen Risiken übersteigen (Patel und Holley 2008). In diesem Zusammenhang ist die Prognose des Patienten, zu überleben oder die Nierenfunktion wiederzuerlangen ein wichtiger Aspekt (Patel und Holley 2008, Wenger *et al.* 2000). Insbesondere bei Patienten mit einer unheilbaren Krankheit (Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten aufgrund von Krankheiten, die nicht die Niere betreffen) ist ein Absetzen der Therapie ethisch vertretbar, da der Patient sehr wahrscheinlich nicht von der Dialyse profitieren würde (Patel und Holley 2008). Im Falle einer unsicheren Prognose ist eine

zeitliche begrenzte Dialyse, die abgesetzt wird, falls die Behandlung keinen Erfolg zeigt, vertretbar (Patel und Holley 2008).

Patientenwünsche, Vorsorgevollmachten und die Anweisung eines nahen Verwandten, der als Vertreter des Patientenwunsches geeignet ist, sollen im Rahmen der medizinischen Entscheidungsfindung zur Vorenthaltung oder Beendigung der Dialysetherapie respektiert werden (Wenger *et al.* 2000). Die Untersuchung von Wenger *et al.* zeigt, dass nur in 50 % bis 83 % der Fälle der Patient oder Familienmitglieder in die Entscheidung zum Beginn, Absetzen oder Vorenthalten der Dialyse einbezogen worden sind (Wenger *et al.* 2000). Diese Zahlen basieren auf einer Auswertung 565 Fallberichten von Patienten mit dialysepflichtigem akutem Nierenversagen.

Ärzte sollten Therapien nicht empfehlen, wenn diese in ihren Augen für die Situation des Patienten medizinisch unangemessen erscheinen, auch dann, wenn der Patient selbst oder Familienmitglieder dies beharrlich verlangen (Patel und Holley 2008). Dies spielt insbesondere bei akutem Nierenversagen eine Rolle, da mit einer Dialyse kurzfristig einige Nierenretentionsparameter positiv beeinflusst werden können (z. B. BUN), was jedoch in vielen Fällen langfristig keinen positiven Effekt auf den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten hat.

---

## 10. Schlussfolgerung und Empfehlungen

Die derzeitige Studienlage zeigt Vorteile des Einsatzes kontinuierlicher gegenüber intermittierender Nierenersatzverfahren bei Patienten mit akutem Nierenversagen. Die Wahrscheinlichkeit von Dialysefreiheit war bei initialer Behandlung mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren über einen Zeitraum von bis zu 90 Tagen signifikant höher. Über noch längere Zeiträume stehen derzeit nur sehr wenige Studien zur Verfügung, die keinen eindeutigen Schluss zulassen. Um Aussagen über den Effekt des Nierenersatzverfahrens auf den Langzeitbedarf einer chronischen Dialyse und damit in Zusammenhang stehenden Kosten treffen zu können, sind weitere große prospektive randomisierte Studien notwendig.

Patienten, die mit intermittierenden Verfahren behandelt worden sind, wiesen eine geringere Mortalitätsrate auf als Patienten, die mit kontinuierlichen Verfahren behandelt worden sind. Diese Unterschiede wurden fast ausschließlich in Beobachtungsstudien festgestellt und sind höchstwahrscheinlich auf Selektionseffekte zurückzuführen, da insbesondere schwer kranke Patienten zu Beginn der Therapie häufiger kontinuierliche Dialyseverfahren erhalten.

Es zeigte sich keine Überlegenheit eines der beiden Dialyseverfahren hinsichtlich der Änderung des arteriellen Mitteldrucks, des Auftretens hypotoner Episoden und der hämodynamischen Instabilität. Die Analyse basierte jedoch auf einer geringen Anzahl zur Verfügung stehender Studien, sodass die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen besteht. Die Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation wird von der Wahl des Nierenersatzverfahrens nicht beeinflusst.

Über die Kosteneffektivität kann basierend auf der vorhandenen Evidenz keine eindeutige Aussage getroffen werden. Es gibt Hinweise aus aktuellen Daten, dass kontinuierliche Verfahren in der Langzeitbetrachtung aufgrund einer geringeren Anzahl chronischer Dialysepatienten kosteneffektiv sind. Bei Betrachtung kürzerer Zeithorizonte zeigt sich dieser Kostenvorteil nicht. Aus den Analysen können keine direkten Schlussfolgerungen zur Wirtschaftlichkeit der Dialyseverfahren für den deutschen Versorgungskontext abgeleitet werden, da die in den Studien zugrunde gelegten ökonomischen Parameter von jenen des deutschen Gesundheitssystems abweichen. Daher sind zusätzliche gesundheitsökonomische Studien unter Berücksichtigung nationaler Kostendaten notwendig.

Im vorliegenden HTA wurde eine umfangreiche Anzahl an Studien einbezogen, die den aktuellen Stand (12/2014) wissenschaftlicher Erkenntnisse zum Einfluss der Dialysemodalität auf patientenrelevante Endpunkte darstellen. In dem Assessment wurden sowohl Interventions- als auch vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen, um alle verfügbaren relevanten Informationen zu den Nierenersatzverfahren zu berücksichtigen (Drummond *et al.* 2008). Letztere bergen aufgrund ihres Studiendesigns zwar ein höheres Risiko eines Allokationsbias, schließen jedoch überwiegend eine große Anzahl an unselektierten Patienten ein und bilden die Behandlungsrealität von erwachsenen Patienten mit akutem Nierenversagen möglicherweise realistischer ab als RCTs allein, die insbesondere auf

dem Gebiet der Dialyse eine hoch selektierte Population betrachten, die vom realen Dialysepatienten weit abweicht (Twardowski *et al.* 2013).

---

# 11. Anhang

---

- A1 Suchstrings der bibliografischen Recherche**
  - A2 Suchstrings der Handrecherche**
  - A3 Ein- und Ausschlusskriterien**
  - A4 Für jeweilige zu bewertende Dimension eingeschlossene Studien**
  - A5 Ausgeschlossene Studien**
  - A6 Checklisten zur Studienbewertung**
  - A7 Datenextraktionsbögen**
-

## A1 Suchstrings der bibliografischen Recherche

Tabelle 7: Suchstrings und Suchergebnis der orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE (via PubMed) am 04.12.2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<b>Indikation</b>		
1	Acute Kidney Injury[Mesh] OR Acute Renal Failure[Mesh]	33330
2	Acute Kidney Injuries[TiAb] OR Acute Kidney Injury[TiAb] OR Acute Renal Injury[TiAb] OR Acute Renal Injuries[TiAb] OR AKI[TiAb]	7614
3	Acute Renal Failure[TiAb] OR Acute Kidney Failure[TiAb] OR ARF[TiAb]	25769
4	Acute Renal Insufficiency [TiAb] OR Acute Renal Insufficiencies[TiAb] OR Acute Kidney Insufficiency[TiAb] OR Acute Renal Insufficiencies[TiAb]	1677
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	50112
<b>Intervention</b>		
6	Renal Replacement Therapy[Mesh] OR Renal Dialysis[Mesh] OR Hemodialysis[Mesh] OR Hemodiafiltration[Mesh] OR Hemofiltration[Mesh]	168900
7	Contin*[TiAb] AND (dialy*[TiAb] OR hemodia*[TiAb] OR haemodia*[TiAb] OR hemofiltr*[TiAb] OR haemofiltr*[TiAb] OR hemodiafilt*[TiAb] OR haemodiafilt*[TiAb] OR filtrat*[TiAb] OR renal replacement therap*[TiAb] OR ultrafiltr*[TiAb])	21715
8	CAVHDF[TiAb] OR CVVHD[TiAb] OR CAVHD[TiAb] OR CVVHDF[TiAb] OR CVVHF[TiAb] OR CAVHF[TiAb] OR CRRT[TiAb] OR SCUF[TiAb] OR CVVH[TiAb] OR CAVH[TiAb]	1809
9	#6 OR #7 OR #8	177835
<b>Vergleichsintervention</b>		
10	Intermittent [TiAb] AND (dialy*[TiAb] OR hemodia*[TiAb] OR haemodia*[TiAb] OR hemofiltr*[TiAb] OR haemofiltr*[TiAb] OR hemodiafilt*[TiAb] OR haemodiafilt*[TiAb] OR filtrat*[TiAb] OR renal replacement therap*[TiAb] OR ultrafiltr*[TiAb])	2828
11	(Non-continu*[TiAb] OR noncontinu*[TiAb] OR discontinue*[TiAb] ) AND (dialy*[TiAb] OR hemodia*[TiAb] OR haemodia*[TiAb] OR hemofiltr*[TiAb] OR haemofiltr*[TiAb] OR hemodiafilt*[TiAb] OR haemodiafilt*[TiAb] OR filtrat*[TiAb] OR renal replacement therap*[TiAb] OR ultrafiltr*[TiAb])	1090
12	IRRT[TiAb] OR IHD[TiAb] OR HDI[TiAb]	4059
13	#10 OR #11 OR #12	7757
14	#9 OR #13	184449
15	#5 AND #14	<b>10088</b>
<b>Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte</b>		
16	Technology Assessment, Biomedical[Mesh]	9161
17	HTA[TiAb]OR technology assessment[TiAb] OR technology report[TiAb]	4390
18	systematic review[TiAb]	51938
19	Meta-Analysis [Publication Type] OR Meta-Analysis as Topic[Mesh]	60439
20	meta-analysis[TiAb]	57077
21	meta-analyt*[TiAb]	3791

#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	(meta[TiAb]) AND analysis[TiAb]	61641
23	(meta[TiAb]) AND analyt*[TiAb]	4521
24	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	131175
25	randomized controlled trial [Publication Type]	372080
26	controlled clinical trial [Publication Type]	87799
27	randomized [TiAb]	324638
28	placebo [TiAb]	160207
29	Clinical Trials as Topic [Mesh: noexp]	168631
30	randomly [TiAb]	220231
31	trial [Ti]	129683
32	#25 OR #26OR #27 OR #28 OR #29OR #30 OR #31	924026
33	animals [Mesh] NOT humans [Mesh]	3926124
34	#32 NOT #33	853442
35	Mortality [Mesh] OR Mortality [Subheading] OR Survival [Mesh]	578883
36	(hospital[TiAb] AND mortality [TiAb]) OR (hospital[TiAb] AND survival[TiAb])	113035
37	renal recovery [TiAb]	445
38	#35 OR #36 OR #37	6368987
39	Intensive care [Mesh] OR Intensive Care Units [Mesh]	73169
40	Clinical Trial [Publication Type] OR Multicenter Study [Publication Type] OR Comparative Study [Publication Type] OR Observational Study [Publication Type]	1667398
41	Outcome Assessment [Mesh] OR Observational Study as Topic [Mesh]	194006
42	Evaluation Studies [Publication Type] OR Evaluation Studies as Topic[Mesh]	1030067
43	Case-Control Studies [Mesh] OR Cohort Studies[Mesh]	1349230
44	Follow-Up Studies[Mesh]	494135
45	Prospective Studies[Mesh] OR Retrospective Studies[Mesh]	365398
46	((control*[TiAb] OR prospectiv*[TiAb] OR retrospective[TiAb]) AND stud* [TiAb]) OR ((control*[TiAb] OR prospectiv*[TiAb] OR retrospective[TiAb]) AND analy* [TiAb])	2270752
47	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	5581746
48	#15 AND #24	129
49	#15 AND #34	637
50	#15 AND #38 AND #47	1268
51	#15 AND #39 AND #47	477
52	#48 OR #49 OR #50 OR #51	<b>1870</b>
53	quality of life [Mesh] OR quality-adjusted life years [Mesh]	125288
54	(quality [TiAb] AND life [TiAb]) OR (willingness[TiAb] AND pay[TiAb]) OR (quality[TiAb] AND (adjusted life year[TiAb] OR adjusted life years[TiAb]))	180267
55	QOL [TiAb] OR QOLY [TiAb] OR QOLYs [TiAb] OR HRQOL [TiAb] OR QALY [TiAb] OR QALYs [TiAb]	33513

#	Suchbegriffe	Ergebnis
56	#53 OR #54 OR #55	225642
57	#15 AND #56	<b>85</b>
<b>Wirtschaftlichkeitsaspekte</b>		
58	economics [Mesh] OR economics, medical [Mesh] OR economics, hospital [Mesh] OR economics, nursing [Mesh] OR budgets [Mesh] OR health care costs [Mesh]	493760
59	(econom*[TiAb] OR cost [TiAb] OR costly [TiAb] OR costing [TiAb] OR costed [TiAb] OR price[TiAb] OR prices[TiAb] OR pricing [TiAb] OR priced [TiAb] OR discount [TiAb] OR discounts [TiAb] OR discounted [TiAb] OR discounting [TiAb] OR expenditure*[TiAb] OR budget*[TiAb] OR Burden [TiAb] OR fee [TiAb] OR fees [TiAb] OR charge [TiAb] OR charges [TiAb]) AND economic*[TiAb]	163405
60	(cost[TiAb] OR costs[TiAb]) AND (util*[TiAb] OR effective* [TiAb] OR efficac* [TiAb] OR benefit* [TiAb] OR consequence* [TiAb] OR analy* [TiAb] OR minimi* [TiAb] OR saving* [TiAb] OR breakdown [TiAb] OR lowering [TiAb] OR estimate* [TiAb] OR variable* [TiAb] OR allocation [TiAb] OR control [TiAb] OR illness [TiAb] OR sharing [TiAb] OR life [TiAb] OR lives [TiAb] OR affordabl* [TiAb] OR instrument* [TiAb] OR technolog* [TiAb] OR equipment [TiAb] OR day* [TiAb])	269766
61	(unit [TiAb] OR hospital[TiAb] OR health care [TiAb] OR medical [TiAb]) AND (cost [TiAb] OR costs [TiAb])	112493
62	models, economic [Mesh] OR markov chains [Mesh] OR monte carlo method [Mesh]	37432
63	markov [TiAb] OR markow [TiAb] OR monte carlo [TiAb]	42257
64	#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63	833780
65	(economic[TiAb] OR economics[TiAb]) AND (analysis[TiAb] OR evaluation[TiAb])	39353
66	(costs[TiAb] OR cost[TiAb]) AND (analysis[TiAb] OR evaluation[TiAb])	92835
67	#65 OR #66	116302
68	#64 OR #67	837453
69	#15 AND #68	279
70	Budget Impact*[TiAb]	470
71	#15 AND #70	0
72	#14 AND #70	6
73	decision trees [Mesh]	8842
74	decision [TiAb] AND (tree [TiAb] OR analysis [TiAb] OR models[TiAb] OR modeling[TiAb])	45993
75	#73 OR #74	52314
76	#15 AND #75	25
77	#69 OR #71 OR #72 OR #76	<b>305</b>
<b>Versorgungsorganisatorische Aspekte</b>		
78	Hospital Units [Mesh] OR Equipment and Supplies, Hospital [Mesh] OR medical care supply [TiAb]	97937
79	#39 OR #78	113977
80	#15 AND #79 AND german*[TiAb]	7

#	Suchbegriffe	Ergebnis
81	length of stay [Mesh]	59264
82	#15 AND #81	146
83	Prescriptions [Mesh] OR Prescription [TiAb] OR medical prescription [TiAb] OR Nephrology [Mesh]	70181
84	#14 AND #83	2583
85	#15 AND #83	179
86	(#84 OR #85) AND german*[TiAb]	24
87	Insurance, Health, Reimbursement [Mesh] OR Outliers, DRG [Mesh] OR reimbursement [TiAb] OR DRG [TiAb]	47591
88	#15 AND #87	6
89	#14 AND #87	650
90	(#88 OR #89) AND german*[TiAb]	12
91	#80 OR #82 OR #86 OR #90	<b>186</b>
<b>Psychologische, soziale und ethische Aspekte</b>		
92	patient satisfaction [Mesh] OR patient preference [Mesh] OR patient compliance [Mesh]	114468
93	#15 AND #92	14
94	ethics [Mesh] OR ethics [Subheading] OR Human Rights [Mesh] OR patient right [Mesh] OR Morals [Mesh] OR Informed Consent [Mesh]	238268
95	#15 AND #94	25
96	#93 OR #95	38
97	#52 OR #57 OR #77 OR #91 OR #96	2168
98	#97 AND Filters: Publication date from 1995/01/01 to 2014/12/04	<b>1847</b>

Quelle: IGES

Tabelle 8: Suchstrings und Suchergebnis der orientierenden Literaturrecherche in Embase (via Ovid) am 03.12.2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<b>Indikation</b>		
1	exp acute renal failure/	47971
2	exp acute kidney injury/	47971
3	(acute renal failure or acute kidney failure or ARF).tw.	32352
4	(acute kidney injuries or acute Kidney injury or acute renal injury or acute renal injuries or AKI).tw.	12376
5	(acute renal insufficiency or acute renal insufficiencies or acute kidney insufficiency or acute kidney insufficiencies).tw.	1789
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	63995
<b>Intervention</b>		
7	renal replacement therapy/	37352
8	renal dialysis/	37352

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	hemodialysis/	76043
10	hemodiafiltration/	1739
11	hemofiltration/	6268
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	115205
13	(CVVHD or CAVHD or CAVHF or CVVHF or CVVHDF or CAVHDF or CRRT or SCUF or CAVH or CVVH).tw.	2993
14	(contin\$ adj4 (dialy\$ or hemodia\$ or haemodia\$ or hemofiltr\$ or haemofiltr\$ or hemodiafilt\$ or haemodiafilt\$ or filtrat\$ or renal replacement therap\$ or ultrafiltr\$)).tw.	14323
<b>Vergleichsintervention</b>		
15	(IRRT or IHD or HDI).tw.	7194
16	(intermittent\$ adj4 (dialy\$ or hemodia\$ or haemodia\$ or hemofiltr\$ or haemofiltr\$ or hemodiafilt\$ or haemodiafilt\$ or filtrat\$ or renal replacement therap\$ or ultrafiltr\$)).tw.	2326
17	(non-contin\$ or noncontin\$ or discontinue\$) adj4 (dialy\$ or hemodia\$ or haemodia\$ or hemofiltr\$ or haemofiltr\$ or hemodiafilt\$ or haemodiafilt\$ or filtrat\$ or renal replacement therap\$ or ultrafiltr\$)).tw.	341
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	23550
19	12 or 18	131158
20	6 and 19	<b>12152</b>
<b>Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte</b>		
21	exp technology assessment/	11403
22	(HTA or technology assessment or technology report).tw.	5778
23	systematic review/	81324
24	(systematic review).tw.	63294
25	meta analysis/ or meta analysis topic/	99025
26	(meta-analysis or meta-analyt*).tw.	74232
27	((meta adj4 analysis) or (meta adj4 analyt*)).tw.	75358
28	21 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	195815
29	random:.tw.	923929
30	placebo:.mp.	339569
31	double-blind:.tw.	151015
32	29 or 30 or 31	1143765
33	exp Clinical Trial/	993661
34	exp Multicenter Study/	111769
35	exp Comparative Study/	1025845
36	exp outcome assessment/	256403
37	exp Observational Study/	63461
38	exp Evaluation Study/	10214
39	exp Case-Control Study/	90402
40	exp Cohort Study/	181041
41	exp Follow-Up study/	847746
42	exp Prospective study/	265234

#	Suchbegriffe	Ergebnis
43	retrospective study/	367527
44	((control\$ or prospectiv\$ or retrospectiv\$) adj4 Stud\$).tw.	816701
45	((control\$ or prospectiv\$ or retrospectiv\$) adj4 analy\$).tw.	234189
46	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	3609783
47	20 and 28	299
48	20 and 32	768
49	exp mortality/	682943
50	survival/	217624
51	((hospital adj4 mortality) or (hospital adj4 survival)).tw.	45441
52	renal recovery.tw.	697
53	49 or 50 or 51 or 52	857923
54	exp Intensive care/	463626
55	Intensive Care Units.mp.	20602
56	54 or 55	475732
57	20 and 53	3287
58	20 and 56	2429
59	57 and 45	1685
60	58 and 45	981
61	46 or 47 or 59 or 60	<b>2589</b>
62	"quality of life"/ or quality adjusted life year/	275003
63	((quality adj1 life) or (willingness adj1 pay) or (quality adj1 adjusted life year\$)).tw	16181
64	(QOL or QOLY or QOLYs or HRQOL or QALY or QALYs).tw.	55174
65	62 or 63 or 64	283629
66	20 and 65	<b>135</b>
<b>Wirtschaftlichkeitsaspekte</b>		
67	economics/ or economics, medical/ or economics, hospital/ or economics, nursing/ or budgets/ or "health care cost"/	364572
68	((econom\$ or cost or costly or costing or costed or price or prices or pricing or priced or discount or discounts or discounted or discounting or expenditure\$ or budget\$ or burden or fee or fees or charge or charges) adj1 economic\$).tw.	204602
69	(cost\$ adj1 (util\$ or effective\$ or efficac\$ or benefit\$ or consequence\$ or analy\$ or minimi\$ or saving\$ or breakdown or lowering or estimate\$ or variable\$ or allocation or control or illness or sharing or life or lives or affordabl\$ or instrument\$ or technolog\$ or equipment or day\$)).tw	147494
70	(unit or hospital or health care or medical adj1 (cost or costs)).tw.	30881
71	models, economic/ or markov chains/ or monte carlo method/	174287
72	(markov or markow or monte carlo).tw.	40885
73	67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72	806318
74	(economic or economics).tw adj2 (analysis or evaluation).tw.	11790
75	(costs or cost).tw adj2 (analysis or evaluation).tw.	24114

#	Suchbegriffe	Ergebnis
76	74 or 75	33367
77	73 or 76	807279
78	20 and 77	<b>309</b>
79	Budget Impact.mp.	1381
80	20 and 79	1
81	19 and 79	22
82	decision trees/	6179
83	(decision adj1 (tree\$ or analy\$ or model\$)).tw.	14332
84	82 or 83	17363
85	20 and 84	14
86	78 or 80 or 81 or 85	<b>338</b>
<b>Versorgungsorganisatorische Aspekte</b>		
87	Hospital Units.mp. or hospital care/ or health care delivery/ or (Equipment and Supplies, Hospital).mp.	147946
88	56 or 87	618327
89	20 and 88	2453
90	89 and german\$.tw.	31
91	"length of stay"/	90894
92	20 and 91	470
93	Prescriptions.mp. or prescription/ or nephrology/	136803
94	20 and 93	412
95	19 and 93	3665
96	(94 or 95) and german\$.tw.	49
97	reimbursement/ or reimbursement.mp. or diagnosis related group/ or DRG.mp.	64742
98	20 and 97	18
99	19 and 97	631
100	(98 or 99) and german\$.tw.	30
101	90 or 92 or 96 or 100	<b>575</b>
<b>Psychologische, soziale und ethische Aspekte</b>		
102	patient satisfaction/ or patient preference/ or patient compliance/	189178
103	20 and 102	32
104	ethics/ or ethics.mp. or human rights/ or patient right/ or morality/ or informed consent/	247351
105	20 and 104	58
106	103 or 105	89
107	61 or 66 or 86 or 101 or 106	3132
108	limit 107 to yr="1995 -Current"	<b>2998</b>

Quelle: IGES

Tabelle 9: Suchstrings und Suchergebnis der orientierenden Literaturrecherche in The Cochrane Library am 06.11.2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
<b>Indikation</b>		
1	MeSH descriptor: [Acute Kidney Injury] explode all trees	710
2	Acute Kidney Injuries or Acute Kidney Injury or Acute Renal Injury or Acute Renal Injuries or AKI:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1079
3	Acute Renal Failure or Acute Kidney Failure or ARF:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2186
4	Acute Renal Insufficiency or Acute Renal Insufficiencies or Acute Kidney Insufficiency or Acute Renal Insufficiencies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	276
5	#1 or #2 or #3 or #4	<b>2752</b>
<b>Intervention</b>		
6	MeSH descriptor: [Renal Replacement Therapy] explode all trees	7847
7	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees	4326
8	MeSH descriptor: [Hemodiafiltration] explode all trees	186
9	MeSH descriptor: [Hemofiltration] explode all trees	502
10	Contin* and (dialy*OR hemodia* or haemodia* or hemofiltr* or haemofiltr* or hemodiafilt* or haemodiafilt* or filtrat* or renal replacement therap* or ultrafiltr* or arteriovenous* or venovenous*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1166
11	CAVHDF or CVVHD or CAVHD or CVVHDF or CVVHF or CAVHF or CRRT or SCUF or CVVH or CAVH or CRRT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	190
<b>Vergleichsintervention</b>		
12	Intermittent and (dialy* or hemodia* or haemodia* or hemofiltr* or haemofiltr* or hemodiafilt* or haemodiafilt* or filtrat* or renal replacement therap* or ultrafiltr* or arteriovenous* or venovenous*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	265
13	(Non-continu* or noncontin* or discontinue*) and (dialy* or hemodia* or haemodia* or hemofiltr* or haemofiltr* or hemodiafilt* or haemodiafilt* or filtrat* or renal replacement therap* or ultrafiltr* or arteriovenous* or venovenous*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	138
14	IRRT or IHD or HDI:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	299
15	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #12 or #13 or #14	8934
16	#5 and #15	831
<b>Versorgungsorganisatorische, ethische und soziale Aspekte</b>		
17	Cochrane Reviews	14
18	Other Reviews	39
<b>Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte</b>		
19	Trials	755

---

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	Technology Assessments	6
<b>Wirtschaftlichkeitsaspekte</b>		
21	Economic Evaluations	16
22	Relevante Treffer	<b>830</b>

Quelle: IGES

---

## A2 Suchstrings der Handrecherche

Tabelle 10: Suchstrings und -ergebnis der Handrecherche in den HTA-Datenbanken

HTA-Datenbank	Suchbegriffe	Anzahl relevanter Publikation
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ( <a href="http://www.ahrq.gov/">http://www.ahrq.gov/</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	0
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH) ( <a href="http://www.cadth.ca/en">http://www.cadth.ca/en</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	1
Center for Health Economics and Policy Analysis (CHEPA) ( <a href="http://www.cheпа.org/">http://www.cheпа.org/</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	0
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ( <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate?#_DE">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate?#_DE</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or	0

HTA-Datenbank	Suchbegriffe	Anzahl relevanter Publikation
FANCHOR_)	"haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	
European Information Network on New and Changing Health Technologies (Euroscan) ( <a href="https://www.euroscan.org/">https://www.euroscan.org/</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	1
Health Technology Assessment international (HTAi) ( <a href="http://www.htai.org/">http://www.htai.org/</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	0
Institute of Technology Assessment ( <a href="http://www.oeaw.ac.at/ita/en/home">http://www.oeaw.ac.at/ita/en/home</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	0
NIHR Health Technology Assessment (HTA) Programme ( <a href="http://www.nets.nihr.ac.uk">http://www.nets.nihr.ac.uk</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "ex-	0

HTA-Datenbank	Suchbegriffe	Anzahl relevanter Publikation
/programmes/hta)	tracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ( <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	0
NHS Economic Evaluation Database ( <a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	0
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) ( <a href="http://www.inahta.org/">http://www.inahta.org/</a> )	("renal replacement therapy" or "renal replacement" or "renal therapy" or "RRT" or "CRRT" or "IRRT" or "IHD" or "hemodialysis" or "haemodialysis" or "renal dialysis" or "extracorporeal dialysis" or "hemofiltration" or "haemofiltration" or "haemodiafiltration" or "HDF" or "ultrafiltration" or "continuous venovenous" or "intermittent venovenous" or "CVVHD" or "CVVHDF" or "CVVHF") or ("acute kidney injury" or "acute renal failure")	0

### A3 Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte

Feld	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit akutem Nierenversagen (AKF/AKI/ARF/ARI) einschließlich folgender Population: Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Herz- und Nierenerkrankungen Patienten mit Sepsis/septischer Schock, Patienten mit Beatmung etc.	Studienpopulation ausschließlich die Patienten mit Tubulusnekrose (ATN/KTN)
Intervention	Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT): definiert sind: CVVH, CVVHD, CVVHDF, CVVHF, SCUF	CAVH, CAVHD, CAVHF, CAVHDF
Vergleichsintervention	Intermittierende Nierenersatztherapie (IRRT) definiert sind: IHD/HDI, EDHF, SLED, SLEDD, PIRRT	Einschlusskriterien der Vergleichsintervention nicht erfüllt
Outcome	Mortalität, Renal Recovery, Kreislaufstabilität (Änderung des Blutdrucks und Hypotonie), Flüssigkeitshaushalt, Verweildauer und QoL/HRQoL in Bezug auf CRRT vs. IRRT	Einschlusskriterien der Outcomes nicht erfüllt
Studientyp	Einzelne Primärstudien aus den HTAs, systematischen Reviews, Meta-Analysen, RCTs/randomisierte Studien, prospektive und retrospektive vergleichende Studien (Beobachtungsstudien, Kohortenstudien ect.)	Narrative Reviews, diagnostische Studien, nichtvergleichende Studien, Vergleichende Studien nicht im Bezug auf CRRT vs. IRRT, gesundheitsökonomische Evaluationsstudien, Krankheitskostenstudien, Expertenmeinungen, Fallberichte
Studiendauer	Keine Limitation	Einschlusskriterien der Studiendauer nicht erfüllt
Setting	(Stationäre) Intensivstation (ICU)	Einschlusskriterien der Studiensetting nicht erfüllt
Sprache	Englisch, Deutsch	Sprache trifft nicht zu
Publikationstyp	Vollpublikation (mit extrahierbaren Ergebnissen)	Abstract, Kongresspräsentation, vorläufige Version eines HTAs/systematische. Reviews, Vollpublikation (keine extrahierbaren Daten)

Quelle: IGES in Anlehnung an das PICO-Schema

Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien für die Wirtschaftlichkeitsaspekte

Feld	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit akutem Nierenversagen (AKF/AKI/ARF/ARI) einschließlich folgender Population: Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Herz- und Nierenerkrankungen Patienten mit Sepsis/septischer Schock, Patienten mit Beatmung etc.	Studienpopulation ausschließlich die Patienten mit Tubulusnekrose (ATN/KTN)
Intervention	Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT): definiert sind: CVVH, CVVHD, CVVHDF, CVVHF, SCUF	CAVH, CAVHD, CAVHF, CAVHDF
Vergleichsintervention	Als intermittierende Nierenersatztherapie (IRRT) definiert sind: IHD/HDI, EDHF, SLED, SLEDD, PIRRT	Einschlusskriterien der Vergleichsintervention nicht erfüllt
Outcome	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, Kosten pro QALYs, Kosten pro (intensiv)stationärem Aufenthalt, Gesamtkosten pro Patienten pro Jahr (in Bezug auf CRRT vs. IRRT)	Einschlusskriterien der Outcomes nicht erfüllt
Studientyp	Einzelne gesundheitsökonomischen Studien (wie z. B. Kosten-Effektivitäts-Analysen/Studien)	RCTs/randomisierte Studien/prospektive und retrospektive vergleichende Studien (keine Wirtschaftlichkeitsoutcomes), narrative Reviews, diagnostische Studien, Nichtvergleichende Studien, Vergleichende Studien nicht im Bezug auf CRRT vs. IRRT, Expertenmeinungen, Fallberichte
Studiendauer	Keine Limitation	Einschlusskriterien der Studiendauer nicht erfüllt
Setting	(Stationäre) Intensivstation (ICU)	Einschlusskriterien der Studiensetting nicht erfüllt
Sprache	Englisch, Deutsch	Sprache trifft nicht zu
Publikationstyp	Vollpublikation (mit extrahierbaren Ergebnissen)	Abstract, Kongresspräsentation, vorläufige Version eines HTAs/systematische. Reviews, Vollpublikation (keine extrahierbaren Daten)

Quelle: IGES in Anlehnung an das PICO-Schema

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien für die versorgungsorganisatorischen Aspekte

Feld	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit akutem Nierenversagen (AKF/AKI/ARF/ARI) einschließlich folgender Population: Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Herz- und Nierenerkrankungen Patienten mit Sepsis/septischer Schock, Patienten mit Beatmung etc.	Studienpopulation ausschließlich die Patienten mit Tubulusnekrose (ATN/KTN)
Intervention	Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT): definiert sind: CVVH, CVVHD, CVVHDF, CVVHF, SCUF	CAVH, CAVHD, CAVHF, CAVHDF
Vergleichsintervention	Als intermittierende Nierenersatztherapie (IRRT) definiert sind: IHD/HDI, EDHF, SLED, SLEDD, PIRRT	Einschlusskriterien der Vergleichsintervention nicht erfüllt
Outcome	Einflüsse auf die Therapieentscheidung	Einschlusskriterien der Outcomes nicht erfüllt
Studientyp	Keine Limitation:	Einschlusskriterien des Studientyps nicht erfüllt
Studiendauer	Keine Limitation	Einschlusskriterien der Studiendauer nicht erfüllt
Setting	(Stationäre) Intensivstation (ICU)	Einschlusskriterien der Studiensetting nicht erfüllt
Sprache	Englisch, Deutsch	Sprache trifft nicht zu
Publikationstyp	Verweildauer: Vollpublikation (mit extrahierbaren/ bewertbaren Ergebnissen) Andere Endpunkte dieser Dimension: Vollpublikation	Abstract, Kongresspräsentation, vorläufige Version eines HTAs/systematische. Reviews, Vollpublikation (keine extrahierbaren/ bewertbaren Daten)

Quelle: IGES in Anlehnung an das PICO-Schema

Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien für die psychologischen, ethischen und sozialen Aspekte

Feld	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit akutem Nierenversagen (AKF/AKI/ARF/ARI) einschließlich folgender Population: Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Herz- und Nierenerkrankungen Patienten mit Sepsis/septischer Schock, Patienten mit Beatmung etc.	Studienpopulation ausschließlich die Patienten mit Tubulusnekrose (ATN/KTN)
Intervention	Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT): definiert sind: CVVH, CVVHD, CVVHDF, CVVHF, SCUF	CAVH, CAVHD, CAVHF, CAVHDF
Vergleichsintervention	Als intermittierende Nierenersatztherapie (IRRT) definiert sind: IHD/HDI, EDHF, SLED, SLEDD, PIRRT	Einschlusskriterien der Vergleichsintervention nicht erfüllt
Outcome	Patienten Compliance, Patientenpräferenzen, Patientenzufriedenheit, Patientenrecht, Moral, Patienteninformation und deren Auswirkung auf die Therapieentscheidung	Einschlusskriterien der Outcomes nicht erfüllt
Studientyp	Keine Limitation	Einschlusskriterien des Studientyps nicht erfüllt
Studiendauer	Keine Limitation	Einschlusskriterien der Studiendauer nicht erfüllt
Setting	(stationäre) Intensivstation (ICU)	Einschlusskriterien der Studiensetting nicht erfüllt
Sprache	Englisch, Deutsch	Sprache trifft nicht zu
Publikationstyp	Vollpublikation	Abstract, Kongresspräsentation, vorläufige Version eines HTAs/systematische Reviews, Vollpublikation (keine extrahierbaren/ bewertbaren Daten)

Quelle: IGES in Anlehnung an das PICO-Schema

## A4 Für jeweilige zu bewertende Dimension eingeschlossene Studien

Tabelle 15: Anzahl eingeschlossener Studien nach HTA-Dimension

Nr.	Studien	Dimension(en)
1	Abe, M., Maruyama, N., Matsumoto, S., Okada, K., Fujita, T., Matsumoto, K. und Soma, M. (2011). Comparison of sustained hemodiafiltration with acetate-free dialysate and continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury. <i>Int J Nephrol</i> 2011: 432094.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
2	Abe, M., Okada, K., Suzuki, M., Nagura, C., Ishihara, Y., Fujii, Y., Ikeda, K., Kaizu, K. und Matsumoto, K. (2010). Comparison of sustained hemodiafiltration with continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury. <i>Artif Organs</i> 34 (4): 331-8.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
3	Augustine, J. J., Sandy, D., Seifert, T. H. und Paganini, E. P. (2004). A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. <i>Am J Kidney Dis</i> 44 (6): 1000-7.	Wirtschaftlichkeitsaspekte
4	Bagshaw, S. M., Mortis, G., Godinez-Luna, T., Doig, C. J. und Laupland, K. B. (2006). Renal recovery after severe acute renal failure. <i>Int J Artif Organs</i> 29 (11): 1023-30.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
5	Bastien, O., Saroul, C., Hercule, C., George, M. und Estanove, S. (1991). Continuous venovenous hemodialysis after cardiac surgery. <i>Contrib Nephrol</i> 93: 76-8.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
6	Bell, M., Granath, F., Schon, S., Ekblom, A. und Martling, C. R. (2007). Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. <i>Intensive Care Med</i> 33 (5): 773-80.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
7	Boullain, T., Delpech, M., Legras, A., Lanotte, R., Dequin, P. F. und Perrotin, D. (1996). Continuous venovenous haemodiafiltration in acute renal failure associated with multiple organ failure: Influence on outcome. <i>Clin Intensive Care</i> 7 (1): 4-10.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
8	Cartin-Ceba, R., Haugen, E. N., Iscimen, R., Trillo-Alvarez, C., Juncos, L. und Gajic, O. (2009). Evaluation of "Loss" and "End stage renal disease" after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients. <i>Intensive Care Med</i> 35 (12): 2087-95.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
9	Chang, J. W., Yang, W. S., Seo, J. W., Lee, J. S., Lee, S. K. und Park, S. K. (2004). Continuous venovenous hemodiafiltration versus hemodialysis as renal replacement therapy in patients with acute renal failure in the intensive care unit. <i>Scand J Urol Nephrol</i> 38 (5): 417-21.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
10	Chen, X. und Ma, T. (2014). Sustained low-efficiency daily dialysis for diabetic nephropathy patients with acute kidney injury. <i>Med Princ Pract</i> 23 (2): 119-24.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte

11	Cho, K. C., Himmelfarb, J., Paganini, E., Ikizler, T. A., Soroko, S. H., Mehta, R. L. und Chertow, G. M. (2006). Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. <i>J Am Soc Nephrol</i> 17 (11): 3132-8.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
12	De Smedt, D. M., Elseviers, M. M., Lins, R. L. und Annemans, L. (2012). Economic evaluation of different treatment modalities in acute kidney injury. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 27 (11): 4095-101.	Wirtschaftlichkeitsaspekte
13	Delannoy, B., Floccard, B., Thiolliere, F., Kaaki, M., Badet, M., Rosselli, S., Ber, C. E., Saez, A., Flandreau, G. und Guerin, C. (2009). Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU: a multicentre prospective study. <i>Intensive Care Med</i> 35 (11): 1907-15.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
14	Ethgen, O., Schneider, A. G., Bagshaw, S. M., Bellomo, R. und Kellum, J. A. (2015). Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 30 (1): 54-61.	Wirtschaftlichkeitsaspekte
15	Fieghen, H. E., Friedrich, J. O., Burns, K. E., Nisenbaum, R., Adhikari, N. K., Hladunewich, M. A., Lapinsky, S. E., Richardson, R. M. und Wald, R. (2010). The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. <i>BMC Nephrol</i> 11: 32.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
16	Gangji, A. S., Rabbat, C. G. und Margetts, P. J. (2005). Benefit of continuous renal replacement therapy in subgroups of acutely ill patients: a retrospective analysis. <i>Clin Nephrol</i> 63 (4): 267-75.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
17	Gasparovic, V., Filipovic-Grcic, I., Merkler, M. und Pisl, Z. (2003). Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) - what is the procedure of choice in critically ill patients? <i>Ren Fail</i> 25 (5): 855-62.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
18	Guerin, C., Girard, R., Selli, J. M. und Ayzac, L. (2002). Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. <i>Intensive Care Med</i> 28 (10): 1411-8.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
19	Hirayama, Y., Hirasawa, H. et al. (2003). The change in renal replacement therapy on acute renal failure in a general intensive care unit in a university hospital and its clinical efficacy: a Japanese experience. <i>Ther Apher Dial</i> 7 (5): 475-82.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
20	Jacka, M. J., Ivancinova, X. und Gibney, R. T. (2005). Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. <i>Can J Anaesth</i> 52 (3): 327-32.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
21	John, S., Griesbach, D., Baumgartel, M., Weihprecht, H., Schmieder, R. E. und Geiger, H. (2001). Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 16 (2): 320-7.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
22	Khanal, N., Marshall, M. R., Ma, T. M., Pridmore, P. J., Williams, A. B. und Rankin, A. P. (2012). Comparison of outcomes by modality for critically ill patients requiring renal replacement therapy: a single-centre cohort study adjusting for time-varying illness severity and	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte

	modality exposure. <i>Anaesth Intensive Care</i> 40 (2): 260-8.	
23	Klarenbach, S., Manns, B., Pannu, N., Clement, F. M., Wiebe, N. und Tonelli, M. (2009). Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 25 (3): 331-8.	Wirtschaftlichkeitsaspekte
24	Kumar, V. A., Craig, M., Depner, T. A. und Yeun, J. Y. (2000). Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. <i>Am J Kidney Dis</i> 36 (2): 294-300.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
25	Kumar, V. A., Yeun, J. Y., Depner, T. A. und Don, B. R. (2004). Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. <i>Int J Artif Organs</i> . 27 (5): 371-9.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
26	Legrand, M., Darmon, M., Joannidis, M. und Payen, D. (2013). Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. <i>Intensive Care Med</i> 39 (1): 101-8.	Versorgungsorganisatorische Aspekte
27	Lin, Y. F., Ko, W. J. et al. (2009). The 90-day mortality and the subsequent renal recovery in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. <i>Am J Surg</i> 198 (3): 325-32.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
28	Lins, R. L., Elseviers, M. M., Van der Niepen, P., Hoste, E., Malbrain, M. L., Damas, P. und Devriendt, J. (2009). Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 24 (2): 512-8.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
29	Manns, B., Doig, C. J., Lee, H., Dean, S., Tonelli, M., Johnson, D. und Donaldson, C. (2003). Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. <i>Crit Care Med</i> 31 (2): 449-55.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
30	Mehta, R. L., McDonald, B., Gabbai, F. B., Pahl, M., Pascual, M. T. A., Farkas, A. und Kaplan, R. M. (2001). A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. <i>Kidney Int</i> 60 (3): 1154-63.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
31	Neveu, H., Kleinknecht, D., Brivet, F., Loirat, P. und Landais, P. (1996). Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 11 (2): 293-9.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
32	Rauf, A. A., Long, K. H., Gajic, O., Anderson, S. S., Swaminathan, L. und Albright, R. C. (2008). Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. <i>J Intensive Care Med</i> 23 (3): 195-203.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
33	Schefold, J. C., Haehling, S., Pschowski, R., Bender, T., Berkmann, C., Briegel, S., Hasper, D. und Jorres, A. (2014). The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. <i>Crit Care</i> 18 (1): R11.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte

34	Schindler, R., Hutagalung, R., Jorres, A., John, S., Quintel, M. I., Brunkhorst, F. M. und Heering, P. (2014). [Treatment of acute renal failure in Germany: a structural analysis]. <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 139 (34-35): 1701-6.	Versorgungsorganisatorische Aspekte
35	Schwenger, V., Weigand, M. A. et al. (2012). Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the REnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. <i>Crit Care</i> 16 (4): R140.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
36	Noble, J. S., Simpson, K. und Allison, M. (2006). Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure. <i>Ren Fail.</i> 2006; 28 (4):323-30.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
37	Patel, S. S. und Holley, J. L. (2008). Withholding and withdrawing dialysis in the intensive care unit: benefits derived from consulting the renal physicians association/american society of nephrology clinical practice guideline, shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 3 (2): 587-93.	Psychologische, ethische und soziale Aspekte
38	Sun, Z., Ye, H., Shen, X., Chao, H., Wu, X. und Yang, J. (2014). Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. <i>Crit Care</i> 18 (2): R70.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
39	Swartz, R. D., Bustami, R. T., Daley, J. M., Gillespie, B. W. und Port, F. K. (2005). Estimating the impact of renal replacement therapy choice on outcome in severe acute renal failure. <i>Clin Nephrol</i> 63 (5): 335-45.	Wirtschaftlichkeitsaspekte
40	Swartz, R. D., Messina, J. M., Orzol, S. und Port, F. K. (1999). Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. <i>Am J Kidney Dis</i> 34 (3): 424-32.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
41	Uchino, S., Bellomo, R. et al. (2007). Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. <i>Int J Artif Organs</i> 30 (4): 281-92.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
42	Uehlinger, D. E., Jakob, S. M. et al. (2005). Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 20 (8): 1630-7.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
43	Vinsonneau, C., Camus, C., Combes, A., Costa de Beauregard, M. A., Klouche, K., Boulain, T., Pallot, J. L., Chiche, J. D., Taupin, P., Landais, P. und Dhainaut, J. F. (2006). Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. <i>Lancet</i> 29;368 (9533): 379-85.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
44	Wald, R., Shariff, S. Z., Adhikari, N. K., Bagshaw, S. M., Burns, K. E., Friedrich, J. O., Garg, A. X., Harel, Z., Kitchlu, A. und Ray, J. G. (2014). The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. <i>Crit Care Med</i> 42 (4): 868-77.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte

45	Waldrop, J., Ciraulo, D. L., Milner, T. P., Gregori, D., Kendrick, A. S., Richart, C. M., Maxwell, R. A. und Barker, D. E. (2005). A comparison of continuous renal replacement therapy to intermittent dialysis in the management of renal insufficiency in the acutely ill surgical patient. <i>Am Surg</i> 71 (1): 36-9.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
46	Wenger, N. S., Lynn, J. et al. (2000). Withholding versus withdrawing life-sustaining treatment: patient factors and documentation associated with dialysis decisions. <i>J Am Geriatr Soc</i> 48 (5 Suppl): S75-83.	Psychologische, ethische und soziale Aspekte
47	Wu, H. H. L., Chan, K. K. C., Lau, A. C. W. und Yan, W. W. (2010). Outcomes of acute renal failure patients having received renal replacement therapy in the Intensive Care Unit. <i>Crit Care &amp; Shock</i> 13: 81-90.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
48	Wu, V. C., Shiao, C. C. et al. (2014). Long-term outcomes after dialysis-requiring acute kidney injury. <i>Biomed Res Int</i> 2014: 365186.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte
49	Wu, V. C., Wang, C. H. et al. (2010). Sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for postsurgical acute renal failure. <i>Am J Surg</i> 199 (4): 466-76.	Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte

## A5 Ausgeschlossene Studien

Tabelle 16: Ausgeschlossene Studien mit den Ausschlussgründen

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
1	Ahlstrom et al.	Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy	Intensive Care Med	2005	A4 Outcome nicht erfüllt
2	Ahmed et al.	Cost analysis of continuous renal replacement and extended hemodialysis	Dialysis Transplant	2009	A4 Outcome nicht erfüllt
3	Andrikos et al.	Epidemiology of acute renal failure in ICUs: a multi-center prospective study	Blood Purif	2009	A4 Outcome nicht erfüllt
4	Bagshaw et al.	Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis	Crit Care Med	2008	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
5	Baldwin et al.	A pilot randomized controlled comparison of extended daily dialysis with filtration and continuous veno-venous hemofiltration: fluid removal and hemodynamics	Int J Artif Organs	2007	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
6	Baldwin et al.	A pilot randomised controlled comparison of continuous veno-venous haemofiltration and extended daily dialysis with filtration: effect on small solutes and acid-base balance	Intensive Care Med	2007	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
7	Bell	Acute kidney injury: new concepts, renal recovery	Nephron Clin Pract	2008	A5 Studientypen nicht erfüllt
8	Bell et al.	Long-term outcome after intensive care: can we protect the kidney?	Crit Care	2007	A5 Studientypen nicht erfüllt
9	Bellomo et al.	An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial	Crit Care Med	2012	A4 Outcome nicht erfüllt
10	Bellomo & Boyce	Continuous venovenous hemodiafiltration compared with conventional dialysis in critically ill patients with acute renal failure	ASAIO J	1993	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
11	Bellomo et al.	Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients	N Engl J Med	2009	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
12	Bellomo et al.	Severe acute renal failure: a comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy	Nephron	1995	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
13	Bellomo et al.	Treatment of sepsis-associated severe acute renal failure with continuous hemodiafiltration: clinical experience and comparison with conventional dialysis	Blood Purif	1995	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
14	Bellomo et al.	Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit	Kidney Int Suppl	1998	A5 Studientypen nicht erfüllt
15	Bellomo et al.	A comparison of conventional dialytic therapy and acute continuous hemodiafiltration in the management of acute renal failure of the critically ill	Ren Fail	1993	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
16	Berbecce et al.	Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal	Kidney Int	2006	A4 Outcome nicht erfüllt
17	Berendoncks et al.	Outcome of acute kidney injury with different treatment options: long-term follow-up	CJASN	2010	A4 Outcome nicht erfüllt
18	Bosworth et al.	Long-term experience with continuous renal replacement therapy in intensive-care unit acute renal failure	Contrib Nephrol	1991	A2 Intervention nicht erfüllt
19	Bouchard et al.	Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury	Kidney Int	2009	A9 Publikationstyp trifft nicht zu, Daten nicht extrahierbar
20	Coustasse	Hospital costs and clinical characteristics of continuous renal replacement therapy patients: a continuous ethical dilemma	J Hosp Mark Public Relations	2008	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
21	Davenport	Renal replacement therapy in acute kidney injury: which method to use in	Saudi J Kidney Dis	2008	A5 Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
		the intensive care unit?	Transpl		
22	Davenport et al.	Continuous vs. intermittent forms of haemofiltration and/or dialysis in the management of acute renal failure in patients with defective cerebral autoregulation at risk of cerebral oedema	Contrib Nephrol	1991	A2 Intervention nicht erfüllt
23	Davies et al.	Intermittent versus continuous renal replacement therapy: a matter of controversy	Intensive Crit Care Nurs	2008	A5 Studientypen nicht erfüllt
24	Desai et al.	Management of acute kidney injury in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis of daily vs alternate-day hemodialysis	Arch Intern Med	2008	A2 Intervention nicht erfüllt
25	Farese et al.	Treatment of acute renal failure in the intensive care unit: Lower costs by intermittent dialysis than continuous venovenous hemodiafiltration	Artificial Organs	2009	A4 Outcome nicht erfüllt
26	Favre et al.	Hemodialysis, peritoneal dialysis or continuous extracorporeal epuration in acute renal failure	Contrib Nephrol	1989	A4 Outcome nicht erfüllt
27	Garcia-Fernandez et al.	Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter Spanish cohort study	Blood Purif	2011	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
28	Ghahramani et al.	A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure	Nephrology (Carlton)	2008	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
29	Gonwa et al.	Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis	Transplantation	2001	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
30	Hamel et al.	Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments	Ann Intern Med	1997	A2 Intervention nicht erfüllt

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
31	Hecking et al.	Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)	Nephrol Dial Transplant	2004	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
32	Hofhuis et al.	The effect of acute kidney injury on long-term health-related quality of life: A prospective follow-up study	Crit Care	2013	A4 Outcome nicht erfüllt
33	Icks et al.	Costs of dialysis - a regional population-based analysis	Nephrol Dial Transplant	2010	A4 Outcome nicht erfüllt
34	Jakob et al.	Does continuous renal replacement therapy favourably influence the outcome of the patients?	Nephrol Dial Transplant	1996	A5 Studientypen nicht erfüllt
35	Ji et al.	A retrospective study of continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in severe acute renal failure	Chinese Med J-Peking	2001	A2 Intervention nicht erfüllt
36	Johansen et al.	Predictors of health utility among 60-day survivors of acute kidney injury in the Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network Study	Clin J Am Soc Nephrol	2010	A2 Intervention nicht erfüllt
37	Joyce et al.	Health-related quality of life as a predictor of mortality among survivors of AKI	Clin J Am Soc Nephrol	2012	A4 Outcome nicht erfüllt
38	Kellum et al.	Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis	Intensive Care Med	2002	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
39	Kielstein et al.	Efficacy and Cardiovascular Tolerability of Extended Dialysis in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Study	Am J Kidney Dis	2004	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
40	Kierdorf	Continuous versus intermittent treatment: Clinical results in acute renal failure	Contrib Nephrol	1991	A5 Studientypen nicht erfüllt
41	Kleophas et al.	Changes in dialysis treatment modalities during institution of flat rate re-	Kidney Int	2013	A4 Outcome nicht erfüllt

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
		imbursement and quality assurance programs			
42	Kleophas et al.	International study of health care organization and financing: development of renal replacement therapy in Germany	Int J Health Care Finance Econ	2007	A4 Outcome nicht erfüllt
43	Klinge et al.	Nephrology in the intensive care unit. Procedure selection	Der Nephrologe	2014	A5 Studientypen nicht erfüllt
44	Kolhe et al.	The reimbursement and cost of acute kidney injury: A UK hospital perspective	Nephron Clin Pract	2014	A4 Outcome nicht erfüllt
45	Korkeila et al.	Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care	Intensive Care Med	2000	A4 Outcome nicht erfüllt
46	Kresse et al.	Influence of renal replacement therapy on outcome of patients with acute renal failure	Kidney Int Suppl	1999	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
47	Landoni et al.	Reducing mortality in acute kidney injury patients: systematic review and international web-based survey	J Cardiothorac Vasc Anesth	2013	A4 Outcome nicht erfüllt
48	Laukkanen et al.	Five-year cost-utility analysis of acute renal replacement therapy: a societal perspective	Intensive Care Med	2013	A4 Outcome nicht erfüllt
49	Lins et al.	Severity scoring and mortality 1 year after acute renal failure	Nephrol. Dial. Transplant.	2006	A2 Intervention nicht erfüllt
50	MacKay et al.	To dialyze or not to dialyze: an ethical and evidence-based approach to the patient with acute renal failure in the intensive care unit	Adv Ren Replace Ther	1997	A4 Outcome nicht erfüllt
51	Mailloux et al.	Establishing goals of volume management in critically ill patients with renal failure	J Nephrol	2012	A4 Outcome nicht erfüllt
52	Manns et al.	Comparison of continuous veno-venous haemodialysis and intermittent haemodialysis in patients with acute renal failure	Wiener klinische Wochenschrift	1996	A9 Publikationstyp trifft nicht zu

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
53	Marshall et al.	Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries	Nephrol Dial Transplant	2011	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
54	Martin et al.	Predicting the outcome of renal replacement therapy in severe acute renal failure	ASAIO J	2002	A4 Outcome nicht erfüllt
55	Mauritz et al.	Akutes Niervenversagen bei abdomieller Sepsis: Vergleich von Hämodialyse und kontinuierlicher arteriovenöser Hämofiltration	Anästh Intensivther Notfallmed	1986	A2 Intervention nicht erfüllt
56	Maynard et al.	Quality of life and dialysis decisions in critically ill patients with acute renal failure	Intensive Care Med	2003	A2 Intervention nicht erfüllt
57	Morsch et al.	Health-related quality of life and dialysis dependence in critically ill patient survivors of acute kidney injury	Ren Fail	2011	A4 Outcome nicht erfüllt
58	Moss	To dialyze or not: the patient with metastatic cancer and AKI in the intensive care unit	Clin J Am Soc Nephrol	2012	A5 Studientypen nicht erfüllt
59	Oeyen et al.	Long-term outcome after acute kidney injury in critically-ill patients	Acta Clin Belg Suppl	2007	A5 Studientypen nicht erfüllt
60	Paddle et al.	Psychological outcomes in critically ill patients receiving renal replacement therapy: a matched-pairs analysis	Anaesthesia	2014	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
61	Paganini	Slow continuous hemofiltration and slow continuous ultrafiltration	Trans Am Soc Artif Intern Organs	1988	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
62	Palevsky et al.	Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury	N Engl J Med	2008	A4 Outcome nicht erfüllt
63	Pannu et al.	Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review	JAMA	2008	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
64	Park et al.	Use of EPO in critically ill patients with acute renal failure requiring renal replacement therapy	Am J Kidney Dis	2005	A2 Intervention nicht erfüllt

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
65	Paterson et al.	Clinical and economic impact of a switch from high- to low-volume renal replacement therapy in patients with acute kidney injury	Anaesthesia	2014	A4 Outcome nicht erfüllt
66	Rabindranath et al.	Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults	Cochrane Database Syst Rev	2007	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
67	Rabindranath et al.	Does dialysis therapy modality matter in acute renal failure? A systematic review of randomised controlled trials comparing intermittent and continuous renal replacement therapy	Br J Intensive Care	2009	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
68	Rialp et al.	Prognostic indexes and mortality in critically ill patients with acute renal failure treated with different dialytic techniques	Ren Fail	1996	A2 Intervention nicht erfüllt
69	Ronco et al.	Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis	J Nephrol	1999	A4 Outcome nicht erfüllt
70	Sanchez-Izquierdo Riera et al.	Influence of continuous hemofiltration on the hemodynamics of trauma patients	Surgery	1997	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
71	Schaefer et al.	Acute renal failure and membranes. Some medical and ethical questions	Int J Artif Organs	1996	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt
72	Schiffl et al.	Current practice of conventional intermittent hemodialysis for acute kidney injury	Indian J Nephrol	2013	A2 Intervention nicht erfüllt
73	Schneider et al.	Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis	Intensive Care Med	2013	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
74	Simpson et al.	Improving the prognosis in acute renal and respiratory failure	Ren Fail	1987	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
75	Srisawat et al.	Renal replacement therapy in patients with acute kidney injury: Comparison of intermittent and continuous dialysis	Asian Biomedicine	2008	A5 Studientypen nicht erfüllt
76	Srisawat et al.	Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study	Crit Care	2010	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
77	Stefanidis et al.	Influencing hemostasis during continuous venovenous hemofiltration after acute renal failure: comparison with intermittent hemodialysis	Contrib Nephrol	1995	A4 Outcome nicht erfüllt
78	Tonelli et al.	Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery	Am J Kidney Dis	2002	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
79	Tonelli et al.	Continuous renal replacement therapy in adult patients with acute renal failure: systematic review and economic evaluation	Health Technology Assessment Database	2007	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
80	Udani et al.	Compliance with antibiotic dosing guidelines in critically ill patients receiving renal replacement therapy	J Pharm Technol	2013	A4 Outcome nicht erfüllt
81	Vaara et al.	Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: Data from the prospective FINNAKI study	Crit Care	2012	A9 Publikationstyp trifft nicht zu
82	Vaara et al.	Population-based incidence, mortality and quality of life in critically ill patients treated with renal replacement therapy: a nationwide retrospective cohort study in Finnish intensive care units	Crit Care	2012	A2 Intervention nicht erfüllt
83	Van Wert et al.	High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis	Crit Care Med	2010	A4 Outcome nicht erfüllt
84	Vandijck et al.	Costs and length of stay associated with antimicrobial resistance in acute kidney injury patients with bloodstream infection	Acta Clin Belg	2008	A3 Vergleichstherapie nicht erfüllt

---

Nr.	Autor	Titel	Journal	Jahr	Ausschlussgrund
85	Vanholder et al.	Reimbursement of dialysis: a comparison of seven countries	J Am Soc Nephrol	2012	A2 Intervention nicht erfüllt
86	Vitale et al.	Cost analysis of blood purification in intensive care units: continuous versus intermittent hemodiafiltration	J Nephrol	2003	A4 Outcome nicht erfüllt
87	Wang et al.	Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis	Ren Fail	2012	A4 Outcome nicht erfüllt
88	Winearls	In the wake of progress - ethical problems of renal failure treated by dialysis	Clin Med	2006	A4 Outcome nicht erfüllt
89	Wu et al.	The hemodynamic effects during sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for uremic patients with brain hemorrhage: A crossover study	J Neurosurg	2013	A9 Publikationstyp trifft nicht zu

---

## A6 Checklisten zur Studienbewertung

Tabelle 17: Downs and Black Checkliste zur Studienbewertung für randomisierte Studien und Beobachtungsstudien

Nr.	Beschreibung der Kriterien	Bewertung		
	<i>Reporting</i>			
1	<b>Wird die Hypothese/Zielsetzung/Fragestellung der Studien klar beschrieben?</b>	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	
2	<b>Werden die primären Outcomes, die gemessen werden sollen, in Einleitung oder Methodik klar beschrieben?</b> (Werden die primären Outcomes erst im Ergebnisteil genannt, ist die Frage mit „Nein“ zu beantworten.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	
3	<b>Sind die in der Studie betrachteten Patientencharakteristika klar beschrieben?</b> (In Kohortenstudien sollten die Ein- und/oder Ausschlusskriterien angegeben sein. In Fall-Kontroll-Studien sollte eine Falldefinition und die Quelle für die Auswahl der Kontrollen beschrieben sein.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	
4	<b>Sind die betrachteten Interventionen klar beschrieben?</b> (Interventionen und Placebo (falls relevant) sollten klar beschrieben werden.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	
5	<b>Werden wesentliche Confounder bei der Studienteilnahmezuordnung in jeder Vergleichsgruppe klar beschrieben?</b> (Eine Liste möglicher Confounder ist dargestellt, z. B. Alter, Schweregrad.)	Ja (2) <input type="checkbox"/>	Teilweise (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>
6	<b>Werden die wichtigsten Ergebnisse der Studie nachvollziehbar beschrieben?</b> (Die wichtigsten Ergebnisse sollten dargestellt werden, sodass der Leser die Analyse und Schlussfolgerung überprüfen kann. – Diese Frage bezieht sich nicht auf statistische Tests.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	
7	<b>Stellt die Studie Schätzungen zur Verteilung zufälliger Schwankungen in den wichtigsten Ergebnissen dar?</b> (Bei nicht-normalverteilten Daten sollte die IQR der Ergebnisse angegeben werden; bei normalverteilten Daten sollten der Standardfehler, die Standardabweichung und Konfidenzintervalle angegeben werden. Falls die Verteilung der Daten nicht angegeben ist, wird angenommen, dass die Berechnungen entsprechend der Verteilung der Daten durchgeführt worden sind; die Frage ist dann mit „Ja“ zu beantworten.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	

8	<b>Wurden alle wichtigen unerwünschten Ereignisse berichtet, die im Zusammenhang mit der Intervention aufgetreten sind?</b> (Diese Frage sollte mit „Ja“ beantwortet werden, wenn aus der Studie hervorgeht, dass der umfassende Versuch unternommen worden ist, unerwünschte Ereignisse zu messen, z. B. Komplikationen.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	
9	<b>Wurden die Gründe für den Therapieabbruch dargestellt?</b> (Diese Frage sollte mit „Ja“ beantwortet werden, wenn kein lost-to-follow-up auftrat oder dies in einer so geringen Zahl auftrat, dass die Ergebnisse wahrscheinlich nicht beeinflusst worden sind. Diese Frage sollte mit „Nein“ beantwortet werden, wenn die Studie die Anzahl der Patienten aufgrund lost-to-follow-up nicht darstellt. Bei retrospektiven Studien: falls nicht beschrieben mit „Nein“ beantworten.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	
10	<b>Wurden die genauen p-Werte für die primären Outcomes berichtet (z. B. 0,035 anstatt <math>p &lt; 0,05</math>) außer wenn <math>p &lt; 0,001</math>?</b>	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	
<i>Externe Validität</i>				
11	<b>Waren die Patienten, die gefragt wurden an der Studie teilzunehmen, repräsentativ für die Gesamtpopulation, aus der sie rekrutiert worden sind?</b> (Die Studie muss die Grundgesamtheit darstellen und beschreiben, wie die Patienten ausgewählt worden sind. Repräsentativität wäre gegeben, wenn die Patienten die gesamte Grundgesamtheit abbilden, eine unselektierte Stichprobe von fortlaufend aufgenommenen Patienten (konsequente Stichprobe) oder eine Zufallsstichprobe. Zufallsstichproben sind nur möglich, wenn eine Liste aller Mitglieder der relevanten Grundgesamtheit existiert. Falls eine Studie nicht die Grundgesamtheit darstellt, aus der die Patienten gezogen worden sind, dann sollte diese Frage mit „nicht bestimmbar“ beantwortet werden.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
12	<b>Waren jene Patienten, die zur Teilnahme an der Studie eingewilligt haben, repräsentativ für die Gesamtpopulation, aus der sie rekrutiert worden sind?</b> (Der Anteil derjenigen Patienten, die gefragt worden sind und schließlich teilnahmen, sollte dargestellt werden. Die Stichprobe ist als repräsentativ anzusehen, wenn dargestellt wird, dass die primären Confounder in der Studie die gleichen sind, wie in der Grundgesamtheit.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
13	<b>Waren das Studienpersonal, die Studienzentren und die Einrichtungen im Rahmen der Behandlung repräsentativ für die Behandlung, die die meisten Patienten mit der Indikation erhalten?</b> (Diese Frage sollte mit „Ja“ beantwortet werden, wenn die Studie zeigt, dass die Intervention repräsentativ für jene in der Grundgesamtheit ist. Diese Frage sollten mit „Nein“ beantwortet werden, wenn die Intervention in einer Spezialeinrichtungen oder ähnlichem stattfand, die nicht repräsentativ für die Behandlung der Grundgesamtheit wäre.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>

<i>Interne Validität - Bias</i>				
14	<b>Wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer vorgenommen?</b> (Diese Frage ist mit „Ja“ zu beantworten, wenn den Patienten unbekannt war, welche Intervention sie erhielten. Bei mehr als einer Gruppe, aber ohne dargestellte Verblindung sollte „nicht bestimmbar“ angegeben werden. Bei retrospektiven Studien sollte die Frage mit „Nein“ beantwortet werden.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
15	<b>Wurde eine Verblindung des Studienpersonals vorgenommen?</b>	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
16	<b>Wenn einige der Ergebnisse auf „Datenfischen“ basierten, wurde dies dargestellt?</b> (Jede durchgeführte Analyse, die nicht im Vorfeld geplant war, sollte klar beschrieben werden. Diese Frage ist mit „Ja“ zu beantworten, wenn keine ungeplante Analyse berichtet wird.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
17	<b>Wurden unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten der Studienpopulation in der statistischen Analyse berücksichtigt?</b> (Diese Frage sollte mit „Ja“ beantwortet werden, wenn das Follow-Up für alle Studienteilnehmer gleich war. Falls verschiedene Zeiträume des Follow-Up adjustiert wurden, z. B. mittels Überlebenszeitanalysen, dann sollte diese Frage mit „Ja“ beantwortet werden. Falls Studien unterschiedliche Follow-Up Zeiten ignorieren, sollte diese Frage mit „Nein“ beantwortet werden.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
18	<b>Waren die verwendeten statistischen Tests angemessen?</b> (Die statistischen Tests müssen für die Datenlage (z. B. Verteilung) angemessen sein. Falls wenige statistische Analysen durchgeführt worden sind und es keine Hinweise auf einen Bias gibt, ist die Frage mit „Ja“ zu beantworten. Falls die Verteilung der Daten nicht beschrieben wird, muss angenommen werden, dass die statistischen Tests angemessen waren und die Frage ist mit „Ja“ zu beantworten.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
19	<b>Wurde die Zuweisung zur Interventionsgruppe eingehalten?</b> (Falls die Zuweisung zu einer der Interventionsgruppen nicht befolgt worden ist oder bei Vermischung einer Gruppe, ist diese Frage mit „Nein“ zu beantworten. Bei Studien, bei denen die Auswirkung von Fehlklassifikationen sehr wahrscheinlich keinen Bias hervorrufen würde, ist diese Frage mit „Ja“ zu beantworten.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
20	<b>Wurden validierte und reliable Instrumente zur Messung/ Erhebung der primären Outcomes verwendet?</b> (Diese Frage sollte mit „Ja“ beantwortet werden bei Studien, die die Instrumente klar beschreiben oder sich auf	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/>	Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>

andere Studien beziehen, die zeigen, dass die Instrumente reliabel und valide sind.)			
<i>Interne Validität – Confounding (selection bias)</i>			
21	<b>Wurden die Studienteilnehmer der Interventionsgruppen (bei klinischen Studien und Kohortenstudien) bzw. der Fall- und Kontrollgruppen (bei Fall-Kontroll-Studien) aus derselben Population rekrutiert?</b> (Beispielsweise sollten Patienten für alle Vergleichsgruppen aus demselben Krankenhaus stammen. Diese Frage sollte mit „nicht bestimmbar“ beantwortet werden, wenn für Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien keine Quelle der rekrutierten Studienteilnehmer angegeben wird.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/> Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
22	<b>Wurden die Studienteilnehmer der Interventionsgruppen (bei klinischen Studien und Kohortenstudien) oder Fälle und Kontrollen (Fall-Kontroll-Studien) in demselben Studienzeitraum rekrutiert?</b> (Bei Studien, die nicht angeben, über welchen Zeitraum die Teilnehmer rekrutiert worden sind, ist diese Frage mit „nicht bestimmbar“ zu beantworten.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/> Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
23	<b>Wurden die Studienteilnehmer den Behandlungsgruppen randomisiert zugeteilt?</b> (Diese Frage sollte mit „Ja“ beantwortet werden bei Studien, die angeben, dass die Zuteilung randomisiert erfolgte. Ausnahmen sind beschriebene Randomisationsverfahren, die keine Randomisierung sicherstellen können.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/> Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
24	<b>Wurde eine doppel-verblindete Randomisierung zu Studienbeginn durchgeführt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für das Studienpersonal?</b> (Diese Frage sollte mit „Nein“ beantwortet werden bei allen nicht-randomisierten Studien. Falls die Zuteilung nur für die Patienten verblindet war, aber nicht für die Studienbeteiligten, ist diese Frage mit „Nein“ zu beantworten.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/> Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
25	<b>Fand eine adäquate Adjustierung bekannter Confounder in der Analyse statt?</b> (Diese Frage sollte mit „Nein“ beantwortet werden bei nicht-randomisierten Studien, die entweder die Auswirkung von Confoundern nicht untersuchten oder bei bekannten Confoundern keine Adjustierung während der Analyse vornahmen, z. B. Alter, APACHE)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/> Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>
26	<b>Wurden Therapieabbrecher berücksichtigt?</b> (Falls die Anzahl der Patienten aufgrund loss-to-follow-up nicht berichtet wird, ist diese Frage mit „nicht bestimmbar“ zu beantworten. Falls der Anteil von loss-to-follow-up so gering war, dass die Ergebnisse nicht beeinflusst worden sind, ist diese Frage mit „Ja“ zu beantworten.)	Ja (1) <input type="checkbox"/>	Nein (0) <input type="checkbox"/> Nicht bewertbar (0) <input type="checkbox"/>

<i>Power</i>	
27	<b>Wies die Studie eine angemessene Power auf, um einen wesentlichen klinisch relevanten Unterschied bezogen auf einen p-Wert von &lt;0,05 aufzudecken?</b> Ja (1) <input type="checkbox"/> Nein (0) <input type="checkbox"/>
<b>Qualitätsbewertung</b> Exzellente (26-28) <input type="checkbox"/> Gut (20-25) <input type="checkbox"/> Angemessen (15-19) <input type="checkbox"/> Schlecht ( $\leq 14$ ) <input type="checkbox"/>	
<b>Abschließende Beurteilung</b> Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>	

Quelle: Downs und Black (1998)

Tabelle 18: Drummond Checkliste zur Studienbewertung für gesundheitsökonomische Studien

<b>Bibliographische Angaben:</b>				
<b>Studiendesign</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>?</b>	<b>n.r.</b>
1. Ist die Fragestellung präzise formuliert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Ist die ökonomische Bedeutung der Fragestellung präzise dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Sind die Standpunkte der Analyse eindeutig beschrieben und begründet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Ist die Auswahl der zu vergleichenden Interventionen schlüssig begründet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Sind die zu vergleichenden Interventionen klar beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Wurde die Form der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Ist die Auswahl der für die Fragestellung angemessenen gesundheitsökonomischen Evaluation schlüssig begründet?				
<b>Datenerhebung</b>				
8. Wurden Quellen für die Wirksamkeitsdaten eindeutig benannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Wurden das Studiendesign und die Auswertungsmethoden beschrieben und die Ergebnisse detailliert dargestellt (falls auf einer einzelnen Studie basierend)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Wurden die Methoden zur Synthese der Effektparameter oder zur Meta-Analyse detailliert beschrieben (falls auf einer Informationssynthese der Studien basierend)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Sind die primären Outcomes der gesundheitsökonomischen Evaluation präzise dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Wurden die Methoden zur Evaluation der Effektparameter (Nutzwert oder Nutzen) detailliert beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Wurden detaillierte Informationen zu den Studienteilnehmern, für die Evaluationen vorgenommen wurden, angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Wurde Produktivitätsausfall (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Wurde die Bedeutung von Produktivitätsausfall zur Beantwortung der Studienfrage diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Wurde die Quantifizierung der Ressourcenverbräuche getrennt von deren Kosteneinheiten dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17. Sind die Methoden zur Ermittlung der Ressourcenverbräuche und Kostendaten eindeutig beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18. Wurden die Währung und die Preisdaten explizit genannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
19. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Wurde das gesundheitsökonomische Modell nachvollziehbar dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Wurde die Auswahl des gesundheitsökonomischen Modells begründet und wurden die im Modell untersuchten Zielparameter nachvollziehbar beschrieben?				

Analyse und Ergebnisdarstellung	
22. Wurde der Zeithorizont der Kosten und des Nutzens präzise dargestellt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
23. Wurden die Diskontierungsraten angegeben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
24. Wurde die Auswahl der Diskontierungsrate begründet?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
25. Wurde die Nichtberücksichtigung der Diskontierung bei Kosten oder Nutzen begründet?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
26. Wurden die statistischen Tests und Konfidenzintervalle für die stochastischen Daten detailliert beschrieben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
27. Wurde die Durchführung der Sensitivitätsanalyse expliziert beschrieben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
28. Wurde die Auswahl der untersuchten Variablen für die Sensitivitätsanalyse begründet?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
29. Wurde der Spannwert der Variablenim Rahmen der Sensitivitätsanalyse beschrieben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
30. Wurden relevante Interventionen verglichen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
31. Wurde inkrementelle Analysen dargestellt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
32. Wurden die Ergebnisse der wichtigen Outcomes zusammenfassend oder getrennt dargestellt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33. Wurde die Fragestellung der Untersuchung beantwortet?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
34. Wurden die Schlussfolgerungen aus den dargestellten Ergebnissen abgeleitet?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35. Wurden in den Schlussfolgerungen entsprechende Limitationen der Studie dargestellt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Abkürzung: n.r.: nicht relevant	

Quelle: Drummond und Jefferson (1996)

## A7 Datenextraktionsbögen

Tabelle 19: Studienextraktionsbogen für Einzelstudien

Feld	Hinweis	
Studie	Quelle	
Indikation	Beschreibung der Erkrankung	
Studienpopulation	Patientencharakteristika	
	Alter (MW)	
	Geschlecht (%)	
	Schweregrad des Nierenversagens (APACHE-II, SOFA, etc.) (MW)	
	Klinische Parameter (z. B. Serum Kreatinin)	
	Chronische Nierenerkrankung (%)	
	Komorbidität (z. B. SIRS, Sepsis) (%)	
	Begleitmedikament (z. B. Vasopressor/Antikoagulantien) (%)	
	Subgruppenmerkmal	
	Alter (Bsp. $\geq 65$ , $\leq 65$ )	
	Geschlecht (Männer und Frauen)	
Intervention	Beschreibung der Intervention (CRRT)	
	Membran Klassifikation	
	Dialysedosierung, -dauer, -regime	
	Beschreibung der Vergleichsintervention (IRRT)	
	Membran Klassifikation	
	Dialysedosierung, -dauer, -regime	
Studiendesign	Studientyp	
	Randomisierung	
	Concealment	
	Verblindung	
	In der primären Zuteilung definierte Crossover ( $\geq 5\%$ )	
	Multizentrische Studien	
	Studiendauer/Beobachtungsdauer	

Setting	ICU/Stationäre Versorgung	
Land		
Outcome		
Dichotome Endpunkte	Mortalität	
	CRRT, n/N (%)	
	IRRT, n/N (%)	
	Renal Recovery	
	CRRT, n/N (%)	
	IRRT, n/N (%)	
	Hypotonie	
	CRRT, n/N (%)	
	IRRT, n/N (%)	
	Hämodynamische Instabilität	
	CRRT, n/N (%)	
	IRRT, n/N (%)	
Kontinuierliche (stetige) Endpunkte	Mittlere Änderung des Blutdrucks (MD)	
	CRRT (MW zum Studienbeginn)	
	CRRT (MW zum Studienende)	
	IRRT (MW zum Studienbeginn)	
	IRRT (MW zum Studienende)	
	Flüssigkeitshaushalt	
	CRRT (MW/MD)	
	IRRT (MW/MD)	
	Verweildauer/Tag pro stationärer Aufenthalt	
	CRRT (MW/MD)	
	IRRT (MW/MD)	
	Lebensqualität	
	CRRT (MW/MD)	
	IRRT (MW/MD)	
Abkürzungen: MD: mittlere Differenz; MW: Mittelwert, GMD: Gewichtete mittlere Differenz		

Quelle: IGES - in Anlehnung an den Extraktionsbogen des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014a)

## Literaturverzeichnis

- Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W & Macleod A (2007): Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology* 18(4), 1292-1298. DOI: 10.1681/ASN.2006070756.
- Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH & Paganini EP (2004): A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 44(6), 1000-1007. DOI: S0272638604012569
- Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A & Bellomo R (2008a): Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 36(2), 610-617. DOI: 10.1097/01.CCM.0B013E3181611F552.
- Bagshaw SM, George C, Dinu I & Bellomo R (2008b): A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation* 23(4), 1203-1310. DOI: 10.1093/ndt/gfm744.
- Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW & Rosenal T (2005): Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Critical care* 9(6), R700-709. DOI: 10.1186/cc3879..
- Bell M, Granath F, Schon S, Ekblom A & Martling CR (2007): Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 33(5), 773-780. DOI: 10.1007/s00134-007-0590-6.
- Bellomo R, Baldwin I & Fealy N (2002): Prolonged intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit. *Critical care and resuscitation* 4(4), 281-290.
- Bellomo R, Parkin G, Love J & Boyce N (1993): A prospective comparative study of continuous arteriovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *American journal of kidney diseases* 21(4), 400-404.
- Bienholz A & Kribben A (2013): KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrologie* 3(8), 247-251. DOI: 10.1007/s11560-013-0752-1.
- Bortz J & Döring N (2006): Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. ISBN: 978-3540333050.
-

- Brown JR, Parikh CR, Ross CS, Kramer RS, Magnus PC, Chaisson K, Boss RA, Jr., Helm RE, Horton SR, Hofmaster P, Desaulniers H, Blajda P, Westbrook BM, Duquette D, LeBlond K, Quinn RD, Jones C, DiScipio AW, Malenka DJ & Northern New England Cardiovascular Disease Study G (2014): Impact of perioperative acute kidney injury as a severity index for thirty-day readmission after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 97(1), 111-117. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.090.
- Case J, Khan S, Khalid R & Khan A (2013): Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Critical care research and practice* 2013, 479730. DOI: 10.1155/2013/479730.
- Cérda J, Tolwani A, Shah S & Ronco C (2013): Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT). Chapter 18. In: Azar AT: Modeling and Control of Dialysis Systems: Volume 2: Biofeedback Systems and Soft Computing Techniques of Dialysis. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, 929-989.
- Chang JW, Yang WS, Seo JW, Lee JS, Lee SK & Park SK (2004): Continuous venovenous hemodiafiltration versus hemodialysis as renal replacement therapy in patients with acute renal failure in the intensive care unit. *Scand J Urol Nephrol* 38(5), 417-421. DOI: 10.1080/00365590410031751.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV & Bates DW (2005): Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 16(11), 3365-3370. DOI: 10.1681/ASN.2004090740.
- Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR & Johnson JP (2002): Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney International Supplements* 62(3), 986-996. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00509.x.
- Coca SG, Singanamala S & Parikh CR (2012): Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international* 81(5), 442-448. DOI: 10.1038/ki.2011.379.
- Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS & Kellum JA (2008): Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrology, dialysis, transplantation* 23(6), 1970-1974. DOI: 10.1093/ndt/gfm908.
- de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C & Cantraine F (2000): Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive care medicine* 26(7), 915-921.
-

- De Smedt DM, Elseviers MM, Lins RL & Annemans L (2012): Economic evaluation of different treatment modalities in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 27(11), 4095-4101. DOI: 10.1093/ndt/gfs410.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.) (2008): Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Version: 02\_08. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
- Downs SH & Black N (1998): The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of epidemiology and community health* 52(6), 377-384.
- Drummond MF & Jefferson TO (1996): Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 313(7052), 275-283.
- Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U & Sullivan DD (2008): Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 24(3), 244-258. DOI: 10.1017/S0266462308080343.
- Ethgen O, Schneider AG, Bagshaw SM, Bellomo R & Kellum JA (2015): Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients. *Nephrology, dialysis, transplantation* 30(1), 54-61. DOI: 10.1093/ndt/gfu314.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a): Studienextraktionsbogen für Einzelstudien.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. *Bundesanzeiger Nr. 84a* 19.06.2014. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO\\_2014-06-19\\_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf) [Abruf am: 08.10.2015].
- Ghahramani N, Shadrou S & Hollenbeak C (2008): A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure. *Nephrology (Carlton)* 13(7), 570-578. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2008.00966.x.
- Grouven U, Bender R, Ziegler A & Lange S (2007): Der Kappa-Koeffizient - Artikel Nr. 23 der Statistik-Serie in der DMW. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132, e65-e68. DOI: 10.1055/s-2007-959046.
-

- Guerin C, Girard R, Selli JM & Ayzac L (2002): Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 28(10), 1411-1418. DOI: 10.1007/s00134-002-1433-0.
- Hirayama Y, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M, Hirano T, Moriguchi T, Watanabe E, Nitta M, Abe R & Nakada T (2003): The change in renal replacement therapy on acute renal failure in a general intensive care unit in a university hospital and its clinical efficacy: a Japanese experience. *Ther Apher Dial* 7(5), 475-482.
- Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, Moldawer LL, Segal MS & Bihorac A (2014): Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Annals of surgery* 261(6), 1207-1214. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000732.
- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honore PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S & Kellum JA (2015): Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine* 41(8), 1411-1423. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
- Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ & Hsu CY (2013): Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *Journal of the American Society of Nephrology* 24(1), 37-42. DOI: 10.1681/ASN.2012080800.
- IQWiG (2015): Allgemeine Methoden. Version 4.2 vom 22.04.2015. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) [Abruf am: 10.10.2015].
- Jonsson E, Banta, D. (o.J.): The ECHTA/ECAHI project. Working Group 4: Best Practice in Undertaking and Reporting HTA. To develop and disseminate best practice in undertaking and reporting assessments. To identify needs for methodological development. (Grant agreement No. SI2.122594 (99CVF3-508)). ECHTA/ECAHI.
- Jörres A (2013): Akutes Nierenversagen. Evidenzbasierte Therapie mit Nierenersatzverfahren - Intermittierend vs. CRRT. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 48(2), 108-113. DOI: 10.1055/s-0033-1336587.
- Khan K, Kunz R, Kleijnen J & Antes G (2004): Systematic reviews to support evidence-based medicine: How to review and apply findings of healthcare. London: Royal Society of Medicine Press Ltd.
-

- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012): Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2(1).
- Kierdorf HP (2010): Nierenersatztherapie beim akuten Nierenversagen. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 135(47), 2341-2346. DOI: 10.1055/s-0030-1267520.
- Kindgen-Milles D (2010): Epidemiologie und prognostische Relevanz des akuten Nierenversagens. In: Jörres A: Akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten. Praxis und Therapie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 1-11. ISBN: 978-3-7691-0477-6.
- Klarenbach S, Manns B, Pannu N, Clement FM, Wiebe N & Tonelli M (2009): Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. *Int J Technol Assess Health Care* 25(3), 331-338. DOI: 10.1017/S0266462309990134.
- Legrand M, Darmon M, Joannidis M & Payen D (2013): Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* 39(1), 101-108. DOI: 10.1007/s00134-012-2706-x
- Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D & Donaldson C (2003): Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 31(2), 449-455. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045182.90302.B3.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A & Acute Kidney Injury N (2007): Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11(2), R31. DOI: 10.1186/cc5713.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MTA, Farkas A & Kaplan RM (2001): A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60(3), 1154-1163.
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR & Druml W (2002): Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Critical care medicine* 30(9), 2051-2058. DOI: 10.1097/01.CCM.0000026732.62103.DF.
- Murray MJ (2002): Critical Care Medicine: Perioperative Management. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins.
- Murugan R & Kellum JA (2011): Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nature reviews. Nephrology* 7(4), 209-217. DOI: 10.1038/nrneph.2011.13.
-

- Mushatt DM, Mihm LB, Dreisbach AW & Simon EE (2009): Antibiotic dosing in slow extended daily dialysis. *Clin Infect Dis* 49(3), 433-437. DOI: 10.1086/600390.
- National Institut for Health and Care Excellence (2013): CG 169 Acute kidney injury: Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. [www.guidance.nice.org.uk/cg169](http://www.guidance.nice.org.uk/cg169).
- Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, Haapio M, Inkinen O, Parviainen I, Suojaranta-Ylinen R, Laurila JJ, Tenhunen J, Reinikainen M, Ala-Kokko T, Ruokonen E, Kuitunen A, Pettila V & Group FS (2013): Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive care medicine* 39(3), 420-428. DOI: 10.1007/s00134-012-2796-5.
- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S & German Competence Network S (2008): Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrology, dialysis, transplantation* 23(3), 904-909. DOI: 10.1093/ndt/gfm610.
- Pakula AM & Skinner RA (2015): Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patient: A Current Review of the Literature. *Journal of intensive care medicine*. DOI: 10.1177/0885066615575699.
- Pannu N & Gibney RN (2005): Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Therapeutics and clinical risk management* 1(2), 141-150.
- Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M & Alberta Kidney Disease N (2008): Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 299(7), 793-805. DOI: 10.1001/jama.299.7.793.
- Patel SS & Holley JL (2008): Withholding and withdrawing dialysis in the intensive care unit: benefits derived from consulting the renal physicians association/american society of nephrology clinical practice guideline, shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(2), 587-593. DOI: 10.2215/CJN.04040907.
- Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, Rocco M, Alessandri E, Giunta F, Michetti V, Iannuzzi M, Belluomo Anello C, Brienza N, Carlini M, Pelaia P, Gabbanelli V, Ronco C & Investigators N (2011): Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva anesthesiologica* 77(11), 1072-1083.
-

- Rabindranath K, Adams J, Macleod AM & Muirhead N (2008): Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (3), CD003773. DOI: 10.1002/14651858.CD003773.pub3.
- Rauf AA, Long KH, Gajic O, Anderson SS, Swaminathan L & Albright RC (2008): Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. *J Intensive Care Med* 23(3), 195-203. DOI: 10.1177/0885066608315743.
- Rewa O & Bagshaw SM (2014): Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 10(4), 193-207. DOI: 10.1038/nrneph.2013.282.
- Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M, Pickkers P, Cantaluppi V, Turani F, Saudan P, Bellomo R, Joannes-Boyau O, Antonelli M, Payen D, Prowle JR & Vincent JL (2015): Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Critical care* 19, 146. DOI: 10.1186/s13054-015-0850-8.
- Rothwell PM (2005): Externe Validität randomisierter kontrollierter Studien: „Auf wen sind die Ergebnisse dieser Studie anwendbar?“. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 100, 303-317.
- Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S & Fontelo P (2007): Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC medical informatics and decision making* 7, 16. DOI: 10.1186/1472-6947-7-16.
- Schiffel H, Lang SM & Fischer R (2012): Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clinical kidney journal* 5(4), 297-302. DOI: 10.1093/ckj/sfs070.
- Schindler R, Hutagalung R, Jorres A, John S, Quintel MI, Brunkhorst FM & Heering P (2014): [Treatment of acute renal failure in Germany: a structural analysis]. *Dtsch Med Wochenschr* 139(34-35), 1701-1706. DOI: 10.1055/s-0034-1370272].
- Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, Cass A & Gallagher M (2013): Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 39(6), 987-997. DOI: 10.1007/s00134-013-2864-5.
- Statistisches Bundesamt (2011): Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2009. *Fachserie 12*
-

- Reihe 6.2.1. Wiesbaden.* [http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc\\_show\\_pdf?p\\_id=13480&p\\_sprache=d](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13480&p_sprache=d).
- Statistisches Bundesamt (2015): Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2013. *Fachserie 12 Reihe 6.2.1. Wiesbaden.*  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621137004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621137004.pdf?__blob=publicationFile).
- Striebel HW (2008): *Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis.* Stuttgart: Schattauer.
- Sun Z, Ye H, Shen X, Chao H, Wu X & Yang J (2014): Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care* 18(2), R70. DOI: 10.1186/cc13827].
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL & Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of N (2013): World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 8(9), 1482-1493. DOI: 10.2215/CJN.00710113.
- Swartz RD, Bustami RT, Daley JM, Gillespie BW & Port FK (2005): Estimating the impact of renal replacement therapy choice on outcome in severe acute renal failure. *Clin Nephrol* 63(5), 335-345.
- Tominaga GT, Ingegno M, Ceraldi C & Waxman K (1993): Vascular complications of continuous arteriovenous hemofiltration in trauma patients. *The Journal of trauma* 35(2), 285-288; discussion 288-289.
- Tonelli M, Mann, Wiebe N, Shrive F, Pannu N, Doig CJ & Klarenbach S (2007): Continuous Renal Replacement Therapy in Adult Patients with Acute Renal Failure: Systematic Review and Economic Evaluation. *Technology report no 88.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. ISBN: 78-1-897465-01-1.
- Twardowski ZJ, Misra M & Singh AK (2013): Con: Randomized controlled trials (RCT) have failed in the study of dialysis methods. *Nephrology, dialysis, transplantation* 28(4), 826-832; discussion 832. DOI: 10.1093/ndt/gfs307.
- Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-Van Straaten HM & Ronco C (2007): Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 30(4), 281-292.
-

- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Beginning & Ending Supportive Therapy for the Kidney I (2005): Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294(7), 813-818. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
- Waikar SS & Winkelmayr WC (2009): Chronic on acute renal failure: long-term implications of severe acute kidney injury. *JAMA* 302(11), 1227-1229. DOI: 10.1001/jama.2009.1364.
- Wald R, McArthur E, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Garg AX, Harel Z, Kitchlu A, Mazer CD, Nash DM, Scales DC, Silver SA, Ray JG & Friedrich JO (2015): Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *American journal of kidney diseases* 65(6), 870-877. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.10.017.
- Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, Harel Z, Kitchlu A & Ray JG (2014): The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 42(4), 868-877. DOI: 10.1097/CCM.000000000000042.
- Wenger NS, Lynn J, Oye RK, Liu H, Teno JM, Phillips RS, Desbiens NA, Sehgal A, Kussin P, Taub H, Harrell F & Knaus W (2000): Withholding versus withdrawing life-sustaining treatment: patient factors and documentation associated with dialysis decisions. *J Am Geriatr Soc* 48(5 Suppl), S75-83.
-