

Rok 2022 v přehledu – Nefrologie kritických stavů

Chvojka J.^{1, 2, 3, 4, 5}, Matějovič M.^{1, 2, 3}

¹Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň

²Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Fakultní nemocnice v Plzni

³Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň

⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice v Plzni

Intenzivní medicínou v roce 2022 v odborné literatuře ještě nadále rezonovala dozívající pandemie onemocnění covidu-19. Přesto se na poli nefrologie kritických stavů objevilo několik zajímavých vědeckých publikací, jejichž obsah stojí za zmínění. Tento souhrnný článek si klade za cíl čtenáře provést těmi nejzásadnějšími z oblasti nefrotoxicity, akutního poškození ledvin a mimotělních očišťovacích metod.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, sepse, nefrotoxicita, mimotělní očišťovací metody.

Year 2022 in review – Critical care nephrology

The intensive care medicine literature continued to resonate with the fading COVID-19 pandemic in 2022. Nevertheless, several interesting scientific publications have appeared in the field of critical care nephrology, the contents of which are worth mentioning. This summary article aims to guide the reader through the most fundamental aspects of nephrotoxicity, acute kidney injury, and extracorporeal purification methods.

Key words: acute kidney injury, sepsis, nephrotoxicity, extracorporeal purification methods.

Nefrotoxicita nebo pseudonefrotoxicita?

V loňském roce jsme v souhrnném ročním přehledu za rok 2021 referovali o nových patogenetických mechanismech nefrotoxicity vankomycinu [1] a především o přibývajících signálech, že za hospitalizace často užívaná antibiotická kombinace vankomycin plus piperacilin/tazobactam může až dvojnásobně zvyšovat riziko rozvoje akutního poškození ledvin (AKI, Acute Kidney Injury) [2]. Observační studie a opakované metaanalýzy poukazující na toto riziko se shodovaly v doporučeních, kterými bylo uvážlivé užívání této dvojkombinace. V některých zdravotnických zařízeních v zahraničí dokonce byly z obav před touto kombinací zavedeny cílené programy na principu „ATB stewardship“, které tento ATB mix zcela vyloučily a doporučovaly alternativní antibiotickou kombinační terapii. Vlastní mechanismus nefrotoxického působení především piperacilinu/tazobactamu kromě velmi vzácné tubulointersticiální nefritidy však nebyl zcela jasný. Lékař tak ve snaze vyvarovat se vankomycinu s piperacilinem/tazobactamem při léčbě kriticky nemocných může stát před pomyslnou Sofiinou volbou, kdy na jedné straně může být snaha nezvyšovat riziko AKI a na druhé straně potom volba nevhodné antibiotické kombinace, která ve svém důsledku může vést k vyšší mortalitě septických pacientů.

Legitimní otázkou tak zůstávalo, zda je tedy obava před výše zmíněnou ATB kombinací oprávněná. Piperacilin/tazobactam inhibuje OAT1 a OAT3 (organic anion transporter 1 a 3) v ledvinných tubulech, a tím redukuje sekreci kreatininu do moči, aniž by docházelo k redukci glomerulární filtrace. Některé experimentální práce ukázaly, že piperacilin/tazobactam může svojí inhibicí obou transportérů fungovat dokonce nefroprotektivně, včetně snížení nefrotoxicity samotného vankomycinu. Tento efekt je vysvětlován inhibicí adsorpce vankomycinu v ledvinném tubulu [3]. Odpověď na otázku, zda se v případě ATB kombinace vankomycinu a piperacilinu/tazobactamu jedná u druhého jmenovaného ATB o toxicitu či pseudotoxicitu, hledali autoři kolem Todda Miana v letos publikované prospektivní studii [4]. Studie byla součástí projektu MESSI (Molecular Epidemiology of Sepsis in ICU), což je prospektivní observační studie zahrnující pacienty se sepsí či septickým šokem na JIP a jako inkluzních kritérií využívá definici sepse dle Sepsis-2. Do této studie byli zařazeni pacienti, u nichž do 48 hodin od přijetí na JIP byla zahájena antibiotická léčba v kombinaci vankomycin a piperacilin/tazobactam a jako kontrolní skupina pacienti s kombinací vankomycin a cefepim. Obě dvě ATB kombinace musely být požívány déle než 48 hodin. K monitoraci ledvinných funkcí byl kromě kreatininu využit

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jiří Chvojka, Ph.D., chvojka.j@fnplzen.cz

Článek přijat k tisku: 11. 11. 2022

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(6):308-311

i cystatin C, který na rozdíl od kreatininu neprochází tubulární sekrecí, má kratší biologický poločas a citlivěji reaguje na změny glomerulární filtrace. Vyřazení byli pacienti se známým AKI, end-stage renal disease (ESRD) a ti, kteří byli 14 dní před zahájením ATB dialyzováni. Primárními sledovanými parametry byly hladiny kreatininu a cystatinu C v den zahájení ATB a za 48–72 hodin, sekundárními parametry potom rozvoj kreatininem definovaného AKI 14. den, potřeba KST (kidney support therapy) a mortalita 30. den. Do studie bylo zařazeno 739 pacientů, z nichž u 192 byly dostupné výsledky cystatinu C. U ostatních bylo paralelně využito plazmatických hladin urey jako alternativního biomarkeru poškození ledvin. Výsledkem byl procentuálně vyšší vzestup hladin kreatininu den 2 po zahájení ATB kombinace vankomycin + piperacilin/tazobactam: 8,04 % (95% CI 1,21; 15,34) a vyšší incidence AKI definovaného kreatininem: rate ratio (RR) 1,34 (95% CI 1,01; 1,78). Tato ATB kombinace naproti tomu nebyla asociována se změnami v alternativních biomarkerech: cystatin C: 5,63 % (95% CI –18,19; 8,86); urea: 4,51 % (95% CI –12,83; 4,59); stejně tak nedošlo k signifikantnímu rozdílu v sekundárních klinických parametrech: potřeba KST: RR 0,63 (95% CI 0,31; 1,29); mortalita: RR 1,05 (95% CI 0,79; 1,41). Přestože využití urey jako alternativního biomarkeru AKI má své limity, jelikož urea může být ovlivněna dalšími procesy než samotným poškozením ledvin, jedná se o první studii, která využila k monitoraci toxicity kombinace vankomycin + piperacilin/tazobactam měření cystatinu C. S přihlédnutím k výsledkům lze konstatovat, že v případě této kombinace se jedná nejspíše o pseudotoxicitu piperacilinu/tazobactamu než skutečnou nefrotoxicitu a vzestup kreatininu po zahájení ATB terapie je podmíněn pravděpodobně inhibicí jeho tubulární renální sekrece. Neznamená to ovšem, že bychom měli rezignovat na obezřetnost při ATB léčbě a nepodceňovat rizika nefrotoxicity zejména vankomycinu. Nadále platí, že bychom vždy měli využívat terapeutického monitorování hladin (TDM, therapeutic drug monitoring) vankomycinu vždy, je-li dostupné. Ideálním cílem moderní intenzivní medicíny by byla možnost TDM u co nejširšího spektra ATB. Riziko neadekvátního dávkování u individuálních kriticky nemocných pacientů je velmi vysoké a z toho plyne riziko horšího klinického výstupu včetně vyšší mortality. Jak ukázala recentní studie TARGET, TDM právě zmíněného piperacilinu/tazobactamu v léčbě septických pacientů vedla k vyšší frekvenci požadovaných plazmatických hladin antibiotika a k dosažení signifikantního rozdílu v 28. denní mortalitě (21,6 % vs. 25,8 %, RR 0,8, 95% CI 0,5–1,3, $p = 0,44$) nedošlo pravděpodobně pouze z důvodu nedostatečného počtu probandů. Trend byl ale zřejmý [5].

Akutní poškození ledvin

I přes desítky let výzkumu zůstává mnoho patofyziologických mechanismů AKI a následné reparace ledvinných funkcí nejasných. Preklinické experimentální modely konzistentně poukazují na fakt, že přítomnost určité míry azotemie může urychlit reparaci ledvinných funkcí a bránit progresi renální fibrózy. Zajímavý pohled na tuto problematiku nabídl v tomto roce článek Lakhmira Chawly publikovaný v Critical Care [6]. V modelech ischemicko/reperfuzního traumatu bylo opakovaně poukázáno na fakt, že kontralaterální nefrektomie zdravé ledviny paradoxně snižuje procento renální fibrózy v ischemizované ledvině, snižuje míru

oxidativního stresu, zmírňuje aktivaci inflamatorních buněk zejména monocytárně/makrofágového systému a snižuje hladinu aktivovaných složek komplementu. Tento efekt je pozorovatelný jak při provedení nefrektomie před vlastním I/R traumatem, tak i po něm. Tento efekt je připisován protektivní roli azotemie, existenci prostředí s přítomností uremických toxinů. Nejedná se pouze o ureu, ale bylo identifikováno více než sto dalších molekul. Zajímavé je, že zatímco urea sama o sobě zvyšuje inflamatorní odpověď, v experimentálních studiích přítomnost uremického prostředí s dalšími uremickými toxiny a azotemie jsou spíše stimulem k urychlené regeneraci poškozených renálních buněk na podkladě autokrinní a parakrinní signalizace a uvolnění růstových faktorů. Současně dochází k nižší infiltraci renálního mikroprostředí zánětlivými buňkami a dochází i k lepšímu prokrvení ledviny. Souhrnně lze tedy vyvodit, že uremie/azotemie by mohla paradoxně být významným protektivním signálem, a to především ve své akutní iniciační fázi, přestože vlastní mechanismus, jakým ledvinné buňky vnímají přítomnost azotemie, je zatím nejasný. Přestože se zatím stále jedná o hypotézu, klinicky může mít zajímavý dopad na to, jakým způsobem budeme na přítomnost uremie reagovat u individuálních kriticky nemocných pacientů. Jak ukazují recentní studie, které jsme komentovali již v loňském vydání AIM, s výjimkou pacientů s život ohrožujícími metabolickými komplikacemi AKI, nepřináší časná indikace KST pacientovi jednoznačný klinický prospěch. V kontextu výše zmíněné práce se tak nabízí hypotetický koncept „permissivní azotemie“ i u těch pacientů, kteří urgentně KST vyžadují. Dosažení minerálové a acidobazické homeostázy či vyřešení tekutinového přetížení lze dosáhnout pomocí očišťovacích metod i za udržení určité míry uremie, např. snížením poskytované předepsané substituční dávky dialýzy. Je tedy otázkou, zda by např. dávka 10–15 ml/kg/h či dokonce nižší, s udržováním vyšší azotemie (např. urea 35–50 mmol/l) nebyla z pohledu šance na renální reparaci a případnou budoucí potřebu KST pro pacienta příhodnější. Tento léčebný protokol byl již na pracovišti autora konceptu permissivní azotemie vypracován a je testován. Pokud by se ukázal jako bezpečný, bude nepochybně podnětem k provedení řádných randomizovaných klinických studií k ověření této hypotézy.

Mimotělní očišťovací metody – Kidney support therapy (KST)

Letošní rok nepřinesl žádnou skutečně převratnou studii, která by měnila stávající postupy. Spíše se ukazuje, jak zaměřením se na jednotlivé dílčí kroky v poskytování mimotělních metod můžeme zlepšit pacientův klinický výstup i komfort v průběhu hospitalizace. Za prostudování ovšem stojí souhrnný článek (plný text dostupný u autorů), publikovaný letos v časopise Intensive Care Medicine [7]. Uceleně poskytuje „state-of-the-art“ koncept KST u pacientů v intenzivní péči. Na principech medicíny založené na důkazech mj. opět zdůrazňuje fakt, že s výjimkou významných urgentních metabolických či minerálových dysbalancí či jinak neřešitelného akutního tekutinového přetížení neexistují důvody pro časnou iniciaci KST. U pacientů bez těchto komplikací je okamžik zahájení méně jasný, je však bezpečné a vhodné s metodou vyčkat a pravděpodobně i zde platí, že méně je někdy více. Nadále se ukazuje, že ti pacienti, kteří nevyvinou život ohrožující komplikaci AKI, mají šanci

na reparaci ledvin i bez mimotělní očišťovací metody. Diskutována je i role nových biomarkerů, které by potřebu KST mohly predikovat a i přes některé slibné signály (např. CCL14), nelze žádný z rutinně dostupných biomarkerů doporučit. Opětovně je diskutována i volba iniciální léčebné modality. Je obecná shoda na preferenčním využití kontinuálních forem KST u pacientů s hemodynamickou nestabilitou, nitrolební hypertenzí (trauma, jaterní selhání), těžkými dysnatremiemi, syndromem nádorového rozpadu či při potřebě efektivní kontrole kumulativní bilance tekutin.

V době moderních platforem pro poskytnutí KST, není jejich zahájení obvykle technicky problematické. Přesto i nekomplikované probíhající terapie nadále vyžaduje pozornost lékaře, kdy i detaily mohou v trajektorii pacienta sehrávat podstatnou roli. Jedním z důležitých aspektů léčby je adekvátní řízení tekutinové bilance, která je pomocí KST snadno ovlivnitelná. Observační studie začínají poukazovat na vztah mezi mírou čisté UF a klinickým výsledkem [8]. Podobně se začíná diskutovat o potřebě vyjadřovat velikost čisté ultrafiltrace v ml/kg/h, podobně jako je tomu u dávky KST. Nerovnováha mezi příliš pomalou dekongescí převodněného pacienta a příliš agresivní ultrafiltrací zhoršující orgánové poškození je křehká a optimální míra ultrafiltrace se pravděpodobně pohybuje někde mezi 1,01–1,75 ml/kg/h [9]. Zda vůbec ale požadované předepsané míry dávky ultrafiltrace u konkrétních pacientů dosahujeme, je diskutabilní. Nedávno publikovaná retrospektivní studie analyzovala 653 kriticky nemocných pacientů na JIP, u nichž byla zahájena CRRT a kteří měli dosáhnout míry ultrafiltrace (NUF) > 0,5 litru denně. Sledovanými parametry byly dosažená denní tekutinová bilance (FBAchieved), rozdíl mezi předepsaným a skutečným ultrafiltračním cílem (%FBGap) a zda jsou tyto parametry asociovány s nemocniční mortalitou. Hospitalizaci přežilo 36 % pacientů, zatímco 64 % nepřežilo. Přežití bylo asociováno s vyšší mírou negativní tekutinové bilance během CRRT než u nepřeživších: median FBAchieved -0,25 (-0,52 to -0,05) vs. 0,06 (-0,26 to 0,62) ml/kg/h, $p < 0,001$. Median NUF byl nižší u nepřeživších než u přeživších: 1,06 (0,63–1,47) vs. 1,22 (0,82–1,69) ml/kg/h, $p < 0,001$, a median %FBGap byl vyšší u nepřeživších (112,8 %, 61,5 to 165,7) než u pacientů, kteří přežili (64,2 %, 30,5 to 91,8), $p < 0,001$. V multivariátní analýze byl vyšší %FBGap nezávisle asociován s vyšší nemocniční mortalitou: aOR (95% CI) 1,01 (1,01–1,02), $p < 0,001$. Tyto výsledky ukazují, že denní kontrola a přehodnocování individuálních cílů mají smysl.

Obdobně nelze opomíjet další důležité faktory, které jsou s KST spjaté. Deplece mikronutrientů, vitaminů, stopových prvků může být v průběhu CRRT významná a měli bychom myslet na jejich substituci. Až 90 % pacientů na CRRT má hladiny minimálně 1 z mikronutrientů pod fyziologickou normou (karnitin, měď, zinek, selen, vitaminy B₁, B₆, B₉ a C) [10]. Přesné množství mikronutrientů, které bychom měli v průběhu KST substituovat, však stále není definováno. Jedním z klíčových a klinicky významných prvků, který je významně eliminován během KST, je fosfor. Deplece fosfátu během mimotělních metod může vést k deterioraci respiračních, popř. neuromuskulárních funkcí pacienta [11]. Analýza 992 pacientů na CRRT prokázala prospěšnost použití substitučních vaků obsahujících fosfor. Tito pacienti strávili o 17 % (95%CI -0,08 to -0,30) méně dní na JIP a o 20 % (95% CI, -0,12 to -0,32) v nemocnici

oproti skupině pacientů, u nichž nebyl fosfor ve vacích substituován. Obdobně byl prokázán dopad na kratší pobyt na umělé plicní ventilaci.

V rozvinutém světě je již roky kladen důraz na faktory zevního prostředí JIPu, které mohou nepříznivě ovlivňovat komfort i stonání pacienta (vizuálně depresivní prostředí, vysoká míra hluchosti, volba nevhodného osvětlení atd.). Snahou je při modernizaci či realizaci nových JIP tyto nepříznivé faktory eliminovat a minimalizovat tak u pacientů v intenzivní péči potenciaci rozvoje mozkových dysfunkcí a ICU-deliria. Moderní JIP by měla spíše vizuálně i akusticky připomínat hotelový pokoj s výhledem na denní slunce a do zahrady, než „sterilní“ přetechizované hlučné prostředí [12]. Vzhledem k ekonomické náročnosti takových projektů, je v našich podmínkách vhodné zamyslet se alespoň nad drobnostmi, které můžeme během běžné denní práce modifikovat tak, aby např. hladina hluku na JIP klesla na snesitelnou úroveň. Svoji roli sehrává především četnost a hlasitost alarmů jednotlivých přístrojů a monitory pro KST nejsou výjimkou. I v této problematice se jeví jako užitečnější metoda kontinuální hemodialýzy, která je ve srovnání s kontinuální hemodiafiltrací spojena s významně nižším počtem alarmových situací, a tím i menšími nároky na ošetřující personál [13].

Mimotělní očišťovací metody – hemadsorpční metody

Přestože kazuistik popisujících příznivý efekt hemadsorpčních metod založených na principu nespecifické adsorpce na hemodynamiku či markery inflamace u široké škály kritických stavů celosvětově opět přibýlo, z pohledu medicíny založené na důkazech a velkých randomizovaných studiích je jejich nasazení nadále značně diskutabilní. Příznivý efekt na měřitelnou eliminaci prozánětlivých mediátorů byl zpochybněn již vloni [1]. Na skupinu pacientů zresuscitovaných po náhlé zástavě oběhu indikovaných k rozšířené extrakorporální KPR pomocí extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) a současně léčených pomocí metody CytoSorb® (CytoSorbents, New Jersey, USA) ve snaze minimalizovat negativní dopad šokového stavu se zaměřili autoři single-center studie Německa [14]. Jednalo se o 50 pacientů indikovaných k extrakorporální membránové oxygenaci (ECMO), do které byl u 26 z nich zařazen po dobu 72 hodin zmiňovaný cytokinový adsorbér. Primárním sledovaným parametrem byla hladina interleukinu-6 (IL-6) před a po léčbě, sekundárními parametry potom 30denní mortalita, plazmatické hladiny dalších biomarkerů a míra vazopresorické podpory. Výsledkem bylo, že nedošlo k ovlivnění hladin IL-6, stejně tak nedošlo k signifikantnímu příznivému ovlivnění kteréhokoli ze sekundárních sledovaných parametrů. Přestože počet pacientů je relativně nízký, nelze opominout fakt, že ze skupiny léčených cytokinovou adsorpcí přežilo jen 14 % pacientů, zatímco ve skupině bez ní přežilo 42 %. K obdobným výsledkům dospěla studie REMOVE [15]. Tato multicentrická randomizovaná studie si u pacientů s infekční endokarditidou a potřebou kardiochirurgického řešení kladla otázku, zda využití nespecifické cytokinové adsorpce v postoperačním období oproti standardní léčbě přinese příznivý dopad na tíži orgánových dysfunkcí determinovaných změnou SOFA skóre (Δ SOFA). Druhotně pak, zda bude příznivě ovlivněna mortalita, výše vazopresorické podpory, trvání umělé plicní ventilace či potřeba

KST. Celkem zahrnula 288 pacientů. Výsledkem bylo, že Δ SOFA se ne-lišilo mezi skupinou s hemadsorpcí a bez ní ($1,79 \pm 3,75$ a $1,93 \pm 3,53$; 95%CI, -1,30–0,83; $P = 0,6766$). Paralelně s tím nebyl pozorován příznivý efekt na ostatní sekundární klinické parametry. Nezbyvá než zmínit další multicentrickou studii z německého prostředí týkající se pacientů s těžkým průběhem onemocnění covid-19, kde použití této eliminační metody nevedlo k rychlejší rezoluci vazoplegického šoku a ani nikterak příznivě neovlivnilo jakýkoliv ze sledovaných sekundárních cílů včetně výše katecholaminové podpory, hladin inflamatorních cytokinů či mortality [16]. V souladu s předchozími výsledky tak nadále platí, že hemadsorpční metody mají své místo zatím jen a pouze v pečlivě připravených randomizovaných studiích či experimentu a jejich často až nekritické užívání nepatří do rutinní praxe.

Závěr

Nefrologie kriticky nemocných je dynamicky se rozvíjející obor a publikační činnost v této oblasti je nesmírně rozsáhlá. Přesto i rok 2022 ukázal, že z pohledu intenzivní medicíny je v současnosti nejvhodnějším přístupem primárně pomýšlet na věčné „primum non nocere“ a pečlivě zvažovat, který pacient skutečně potřebuje očišťovací metody. Pakliže se jejich nasazení jeví jako nezbytné, je na místě zaměřit se především na jednotlivé aspekty terapie s maximálně šetrným přístupem k vnitřnímu prostředí pacienta, s vhodnou volbou modality i módu a důslednou substitucí případných minerálových, vitaminových a výživových deficitů. Současně bychom měli eliminovat ostatní nefrotoxické vlivy a poskytnout ledvinám šanci na patřičné zotavení.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají žádný konflikt zájmů. Všechni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. (JC 90%, MM10%). **Financování:** Financováno z programů na podporu vědy Cooperatio infekční nemoci a Cooperatio intenzivní medicína.

LITERATURA

1. Beneš J, Chvojka J, Karvunidis T, Kletečka J, Máca J, Zatloukal, et al. Rok 2021 v přehledu – Intenzivní medicína. *Anest intenziv Med.* 2021;32(6):271-279.
2. Blair M, Côté JM, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review. *Am J Nephrol.* 2021;52:85-97. doi: 10.1159/000513742.
3. Li H, Yang Q, Gui M, Ding L, Yang L, Sun H, et al. Changes of renal transporters in the kinetic process of VCM-induced nephrotoxicity in mice. *Toxicol Res (Camb).* 2021;10(4):687-695. doi:10.1093/toxres/tfab048
4. Miano TA, Hennessy S, Yang W, Dunn TG, Weisman AR, Oniyide O, et al. Association of vancomycin plus piperacillin-tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adults: a prospective cohort study. *Intensive Care Medicine.* 2022;48(9):1144-1155.
5. Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(3):311-321.
6. Chawla L. Permissive azotemia during acute kidney injury enables more rapid renal recovery and less renal fibrosis: a hypothesis and clinical development plan. *Critical Care.* 2022;26(1):116.
7. Wald R, Beaubien-Souligny W, Chanchlani R, Clark EG, Neyra JA, Ostermann M, et al. Delivering optimal renal replacement therapy to critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2022;48(10):1368-1381.
8. Murugan R, Bellomo R, Palevsky PM, Kellum JA. Ultrafiltration in critically ill patients treated with kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(4):262-276.
9. Murugan R, Kerti SJ, Chang CCH, Gallagher M, Neto AS, Clermont G, et al. Association between Net Ultrafiltration Rate and Renal Recovery among Critically Ill Adults with Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: An Observational Cohort Study. *Blood Purif.* 2021;1-13. doi: 10.1159/000517281.
10. Fah M, Van Althuis LE, Ohnuma T, Winthrop HM, Haines KL, Williams D, et al. Micronutrient deficiencies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;50:247-254.
11. Thompson Bastin ML, Stromberg AJ, Nerusu SN, Liu LJ, Mayer KP, Liu KD, et al. Association of Phosphate-Containing versus Phosphate-Free Solutions on Ventilator Days in Patients Requiring Continuous Kidney Replacement Therapy. *CJASN.* 2022;17(5):634-642.
12. Kotfis K, van Diem-Zaal I, Roberson SW, Sietnicki M, van den Boogaard M, Shehabi Y, et al. The future of intensive care: delirium should no longer be an issue. *Crit Care.* 2022;26(1):200.
13. Sansom B, Sriram S, Presneill J, Bellomo R. Low Blood Flow Continuous Veno-Venous Haemodialysis Compared with Higher Blood Flow Continuous Veno-Venous Haemodiafiltration: Effect on Alarm Rates, Filter Life, and Azotaemic Control. *Blood Purif.* 2022;51:130-137. doi: 10.1159/000516146
14. Supady A, Zahn T, Kuhl M, Maier S, Benk Ch, Kaier K, et al. Cytokine adsorption in patients with post-cardiac arrest syndrome after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (CYTER) - A single-centre, open-label, randomised, controlled trial, Resuscitation. 2022;173:169-178.
15. Diab M, Lehman T, Bothe W, Platzer S, Wendt D, Deppe AC, et al. Cytokine Hemoadsorption During Cardiac Surgery Versus Standard Surgical Care for Infective Endocarditis (REMOVE): Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022;145:959-968.
16. Stockmann H, Thelen P, Stroben F, Pigorsch M, Keller T, Krannich A, et al. Cytosorb Rescue for COVID-19 Patients With Vasoplegic Shock and Multiple Organ Failure: A Prospective, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Study. *Crit Care Med.* 2022;50(6):964-976.