

Aus der
Klinik für Anästhesiologie der
Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Die Behandlung des akuten Nierenversagens mittels
kontinuierlicher Nierenersatzverfahren auf einer operativen
Intensivstation – ein Vergleich zwischen hochvolumiger
kontinuierlicher Hämofiltration und kontinuierlicher
Hämodiafiltration unter besonderer Berücksichtigung der
antikoagulativen Therapie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Martin Neukirchen
2008

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. D. Kindgen-Milles

Korreferent: Prof. Dr. L. C. Rump

**Meinen Eltern,
meinem Bruder
und meinen Freunden**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Definition Akutes Nierenversagen (ANV).....	5
1.2 Inzidenz und klinische Bedeutung postoperativer Funktionsstörungen der Niere	6
1.3 Behandlung des Akuten Nierenversagens.....	7
1.4 Fragestellungen	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Methodische Grundlagen der Nierenersatztherapie - Verfahrensprinzipien	10
2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv	11
2.3 Zielkriterien	12
2.4 Einschlusskriterien.....	12
2.5 Ausschlusskriterien.....	13
2.6 Technische Durchführung.....	13
2.6.1 Gefäßzugang.....	13
2.6.2 Therapiesystem.....	13
2.6.3 Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF).....	14
2.6.4 Kontinuierliche veno-venöse „high-volume“ Hämodiafiltration (HV-CVVH) ..	15
2.6.5 Dialysierflüssigkeit und Substitutionslösung	15
2.6.6 Antikoagulation	16
2.7 Datenerhebung	16
2.8 Statistik	18
3. Ergebnisse	19
3.1 Patienten	19
3.2 Nierenfunktion bei Aufnahme auf die Intensivstation.....	23
3.3 Ursachen des ANV	25
3.4 Antikoagulation und Filterstandzeiten	26
3.5 Behandlungsparameter	33
3.6 Effektivität der Nierenersatztherapie.....	34

4. Diskussion	36
4.1 Patientenkollektiv.....	37
4.2 Nierenfunktion bei Aufnahme auf die ICU.....	38
4.3 Ursachen des ANV	39
4.4 Antikoagulation und Filterstandzeiten.....	39
4.4.1 CVVHDF/HVCVVH - Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin	39
4.4.2 CVVHDF/HVCVVH – Antikoagulation mit Hirudin	42
4.5 Behandlungsparameter	45
4.6 Klinische Effektivität der Behandlung.....	45
5. Schlussfolgerung	49
6. Zusammenfassung	52
7. Abkürzungsverzeichnis	56
8. Literaturverzeichnis.....	57

1. Einleitung

1.1 Definition Akutes Nierenversagen (ANV)

Das akute Nierenversagen (ANV) ist definiert als eine plötzliche Störung der in- und exkretorischen Nierenfunktion als Folge eines meist reversiblen Nierenschadens [1, 2]. Der Reduktion der glomerulären Filtrationsrate folgen ein Rückgang der Diurese und ein Anstieg der Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin, außerdem Elektrolytstörungen, eine metabolische Azidose sowie später die Urämie.

Ursächlich für ein ANV auf Intensivstationen (ICU) ist häufig eine renale Perfusionsstörung, die durch Hypovolämie, Hypotonie und Schockzustände ausgelöst wird. Nach der aktuellen Datenlage sind die schwere Sepsis und der septische Schock die häufigste Ursache für derartige Veränderungen der renalen Homöostase [3].

Das ANV stellt heute jedoch meist ein multifaktorielles Geschehen dar, zu dem auch endogene und exogene Nephrotoxine beitragen [4-8].

Mit seinen Auswirkungen auf den Organismus ist das ANV eine akut lebensbedrohliche Erkrankung, so dass bis zur prinzipiell möglichen Erholung der Nierenfunktion eine vorübergehende extrakorporale Blutreinigung in Form einer Nierenersatztherapie erforderlich ist [9].

1.2 Inzidenz und klinische Bedeutung postoperativer Funktionsstörungen der Niere

Die Inzidenz des ANV wurde in Europa in systematischen Studien untersucht. In Großbritannien lag sie bei 170 Fällen pro Million Einwohner und Jahr [10], in Madrid, Spanien, belief sie sich auf 209 Fälle pro Million Einwohner und Jahr [11].

In der Intensivmedizin ist das ANV ein häufiges Organversagen. Im Mittel sind etwa 6 % aller Patienten auf Intensivstationen betroffen, allerdings findet man in bestimmten Untergruppen auch deutlich höhere Inzidenzen, vor allem in der operativen Intensivmedizin, wie etwa mit bis zu 15 % in der Kardiochirurgie [12], oder bis zu 31 % in der Traumatologie [13, 14].

Die Prognose der betroffenen Patienten wird mit beeinflusst von der Komorbidität. Allerdings hat sich gezeigt, dass ein ANV als unabhängiger Risikofaktor auch ohne relevante Komorbidität zu einer signifikanten Zunahme der Sterblichkeit führt [15, 16]. Bei der auf Intensivstationen häufigen Kombination von ANV mit einem Multiorganversagen (MOV) oder einer Sepsis beobachtet man auch unter optimalen Behandlungsbedingungen Letalitätsraten von 50 – 75 % [17, 18]. Bei den überlebenden Patienten kommt es in über 90 % der Fälle zu einer weitgehend vollständigen Erholung der Nierenfunktion [19]. Die Langzeitprognose hängt dann im Wesentlichen von den Begleiterkrankungen ab und unterscheidet sich nicht mehr von gleich schwer erkrankten Patienten, die kein ANV erleiden mussten [20]. Aus diesen Gründen ist Durchführung einer effizienten Nierenersatztherapie im Umfeld der intensivmedizinischen Komplexbehandlung eine entscheidende Maßnahme, um das Überleben dieser schwerkranken Patienten zu gewährleisten.

1.3 Behandlung des Akuten Nierenversagens

Das Standardverfahren zur extrakorporalen Behandlung des ANV war über Jahrzehnte die intermittierende Hämodialyse (iHD). Seit 1978 haben sich vor allem in Europa die verschiedenen Formen der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT) etabliert. Ihr Vorteil liegt in der Ausdehnung der Behandlungszeit auf – im Idealfall – 24 Stunden am Tag. Bei geringerer Clearanceleistung pro Zeiteinheit ist die Gesamtclearance pro Tag mindestens gleich hoch, häufig jedoch sogar höher als bei täglicher iHD. Die Vorteile der CRRT-Verfahren liegen in einer ausgezeichneten hämodynamischen Stabilität und einer stabileren Homöostase. Darüber hinaus kann eine bedarfsadaptierte Anpassung der Behandlungsparameter jederzeit im laufenden Betrieb erfolgen. Obwohl diese verfahrensassoziierten Vorteile in einer Vielzahl von kleineren Studien nachgewiesen wurden, fanden sich trotz dieser offensichtlichen Vorteile keine Letalitätsunterschiede beim Vergleich von iHD und CRRT-Verfahren, und zwar weder in Metaanalysen, noch in den wenigen prospektiv-randomisierten Studien zu dieser Frage [21-24]. Allerdings deuten z. T. hohe Ausschlussquoten und methodische Mängel in einigen randomisierten Studien daraufhin, dass bestimmte Patienten doch von einer kontinuierlichen Therapie profitieren könnten. Im Allgemeinen wird angenommen, dass etwa 10 % der Patienten mit ANV auf einer ICU nicht konventionell dialysierbar sind. Vor allem in Europa und Australien wird aus den genannten Gründen – auch ohne eindeutig nachgewiesenen Vorteil in Bezug auf das Überleben - die Mehrzahl der Patienten mit ANV auf der Intensivstation mit CRRT-Verfahren behandelt.

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren erfordern auch eine kontinuierliche Antikoagulation, die in der Regel mit Heparin durchgeführt wird. Die zunehmende

Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ II (HIT-II) erfordert jedoch auch alternative Antikoagulationsverfahren, wie z.B. die Verwendung von Hirudin.

Für die kontinuierliche Nierenersatztherapie stehen heute verschiedene Verfahren zur Verfügung. Neben der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse wird zumeist die kontinuierliche Hämofiltration oder die Kombination aus beiden Verfahren, die veno-venöse Hämodiafiltration eingesetzt. Neuerdings ist mit der high-volume Hämofiltration (HVCVVH) ein Verfahren anwendbar, mit dem durch technische Modifikationen eine besonders hohe konvektive Clearance erreicht werden kann. Ob und inwieweit durch dieses Verfahren eine verbesserte kontinuierliche Behandlung des ANV möglich ist, war bisher unklar.

Auf Grund der theoretischen Vorteile der HVCVVH erfolgte auf der operativen Intensivstation CIA1 des Universitätsklinikums Düsseldorf eine Umstellung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie von einer CVVHDF auf die HVCVVH. Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Einführung des neuen Verfahrens prospektiv evaluiert und ein Vergleich zum bisherigen Standardverfahren der CVVHDF durchgeführt.

Dabei sollen insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

1.4 Fragestellungen

- 1. Wie unterscheiden sich die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration und die High-Volume Hämofiltration in Bezug auf die klinische Praktikabilität, gemessen an den Variablen Filterstandzeit, effektive Behandlungszeit und Effektivität der Blutreinigung?**
- 2. Welchen Einfluss hat eine alternative Antikoagulation mit Hirudin bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie Typ-II - im Vergleich zur klassischen Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin – auf die Filterstandzeit, die Effektivität und die praktische Durchführung der Nierenersatztherapie?**

2. Material und Methoden

2.1 Methodische Grundlagen der Nierenersatztherapie - Verfahrensprinzipien

Bei der Anwendung extrakorporaler Nierenersatzverfahren müssen zwei unterschiedliche Prinzipien der Blutreinigung unterschieden werden, nämlich Diffusion und Konvektion.

Das Wirkprinzip der Dialyse ist die Diffusion. Auf der Wasserseite des Hämofilters wird sterile Dialysierflüssigkeit im Gegenstromprinzip an den blutführenden Kapillaren entlangeleitet. Das Konzentrationsgefälle zwischen Blut- und Dialysierflüssigkeit ist also die treibende Kraft für den Übertritt der Stoffe aus dem Blut ins Dialysat. Diffusionsprozesse sind in hohem Maße vom Molekulargewicht der diffundierenden Substanzen abhängig. Dialyseverfahren sind daher vor allem im niedermolekularen Bereich hocheffektiv.

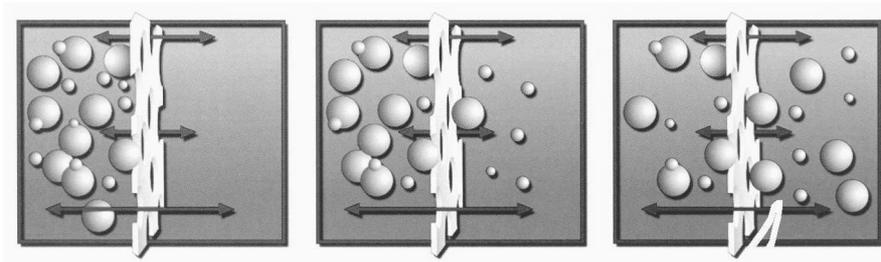


Abbildung 1. Blutreinigung durch Diffusion

Durch Diffusion erfolgt ein gleichmäßiger Abbau von Konzentrationsunterschieden auf beiden Seiten der Diffusionsmembran (modifiziert nach [25], mit Genehmigung des Autors)

Das Wirkprinzip der Hämofiltration (HF) ist die Konvektion. Durch ein über die Membran des Hämofilters induziertes Druckgefälle wird ein Ultrafiltrat abgepresst. Mit diesem Wasserstrom werden im Blut gelöste Substanzen in Form eines „solvent

drag“ mit dem Filtrat entfernt. Es findet keine bevorzugte Elimination niedermolekularer Substanzen statt, vielmehr werden alle im Plasmawasser gelösten Substanzen genau in der Konzentration entfernt, in der sie im Plasmawasser vorliegen. Limitierend ist bei diesem Prozess im Wesentlichen die Porengröße der verwendeten Membran.

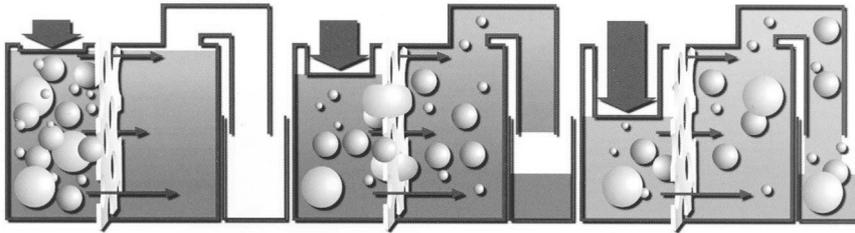


Abbildung 2. Blutreinigung per Konvektion

Mechanismus der Konvektion durch Abpressen eines Ultrafiltrates mit Hilfe eines über die Membran des Hämofilters induzierten Druckgefälles (modifiziert nach [25], mit Genehmigung des Autors)

2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde die Einführung der kontinuierlichen veno-venösen HVCVVH auf der operativen Intensivstation CIA1 des Universitätsklinikums Düsseldorf untersucht. Ab dem 01.01.2006 wurde auf dieser Station als kontinuierliches Nierenersatzverfahren die HVCVVH durchgeführt. Die Daten aller ab diesem Zeitpunkt behandelten Patienten wurden prospektiv bis zum 31.12.2006 erhoben und mit den Daten der Patienten verglichen, die im Vorjahreszeitraum mit dem bis dato üblichen Standardverfahren der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration (CVVHDF) behandelt wurden.

2.3 Zielkriterien

1. Die Behandlungsintensität gemessen am Gesamtumsatz bestehend aus der Summe von Dialysat, Substitut und Ultrafiltrat
2. Die Filterstandzeit
3. Die effektive Behandlungszeit
4. Das Verhältnis von Filterstandzeit zu effektiver Behandlungszeit
5. Die Auswirkungen auf die Retentionswerte Harnstoff und Kreatinin
6. Die Dosen der Antikoagulantien Heparin und Refludan
7. Die Auswirkungen auf die Gerinnungsparameter aPTT, Quick, Fibrinogen und ATIII

2.4 Einschlusskriterien

In die retrospektive Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2005 im Rahmen eines ANV mit CVVHDF behandelt wurden. In die prospektive Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2006 mit HVCVVH behandelt wurden. Die Indikationskriterien für die Anwendung eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens wurden im Beobachtungszeitraum nicht geändert. CRRT-Verfahren wurden dann angewendet, wenn das ANV im Rahmen eines Multiorganversagens auftrat und wenn eine katecholaminpflichtige Kreislaufinsuffizienz vorlag.

2.5 Ausschlusskriterien

Von der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren, solche mit einer vorbestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation und die Patienten, bei denen das ANV nicht mit CVVHDF oder HVCVVH behandelt wurde. Patienten wurden auch dann ausgeschlossen, wenn die Dauer einer CRRT-Behandlung weniger als 3 Stunden betrug.

2.6 Technische Durchführung

2.6.1 Gefäßzugang

Alle Patienten erhielten als zentralen Gefäßzugang einen mit Hilfe der Seldinger Technik eingeführten, zweilumigen Shaldonkatheter (Sherwood Medical Company, St. Louis, MO) mit einem Durchmesser von 12 French. Hierzu wurde bevorzugt die V. jugularis interna oder die V. subclavia als Zugangsweg gewählt. Der Zugang über die V. femoralis erfolgte nur bei Punktionschwierigkeiten.

2.6.2 Therapiesystem

Die Nierenersatztherapie wurde mit Hilfe des Multifiltrate® Therapie Systems (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) durchgeführt. Das Multifiltrate Therapie System ist ein Gerät, mit dem alle Formen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie durchgeführt werden können. Bei allen Patienten wurde

einheitlich ein hochpermeabler Polysulfon-Hämofilter mit einem cutoff von etwa 30.000 Dalton und einer Oberfläche von 1,6 m² gewählt (AV 1000S®, Fresenius Medical Care).

2.6.3 Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF)

Die CVVHDF ist ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren, bei dem konvektive und diffusive Blutreinigung gleichzeitig stattfinden. Das über den Shaldon-Katheter entnommene Blut des Patienten wird pumpengesteuert durch den Hämofilter befördert. Auf der Wasserseite des Hämofilters wird im Gegenstromprinzip eine Dialysierflüssigkeit entlangeleitet. Zusätzlich wird über die Membran des Hämofilters Ultrafiltrat abgepresst. Die Substitutionslösung wird hinter dem Hämofilter zugeführt, so dass der Modus der Post-Dilutions-CVVHDF angewandt wird.

Zu Beginn der Behandlung wurden folgende Standardeinstellungen gewählt, die im Verlauf der Behandlung entsprechend den aktuellen Bedürfnissen modifiziert werden konnten:

Der Blutfluss sollte 150 – 200 ml/min, Dialysat- und Ultrafiltratmenge sollten zusammen 40 ml/kgKG/min betragen. Der effektive Entzug wurde entsprechend der angestrebten Bilanz eingestellt.

2.6.4 Kontinuierliche veno-venöse high-volume Hämofiltration (HVCVVH)

Die HVCVVH ist ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren, bei dem ausschließlich konvektive Blutreinigung stattfindet. Das über den Shaldon-Katheter entnommene Blut des Patienten wird pumpengesteuert durch den Hämofilter befördert. Es wird ein Ultrafiltrat über den Hämofilter abgepresst. Die Substitutionslösung wird an zwei Stellen im System zugeführt, nämlich sowohl vor dem Hämofilter (Prädilutionssubstitution) als auch hinter dem Hämofilter (Postdilutionssubstitution). Dieser Aufbau ermöglicht einen hohen Umsatz über den Hämofilter, also die Bildung großer Mengen an Ultrafiltrat. Durch die Prädilutionskomponente wird eine hohe Hämokonzentration im Filter vermieden.

Zu Beginn der Behandlung wurden folgende Standardeinstellungen gewählt, die im Verlauf der Behandlung entsprechend den aktuellen Bedürfnissen modifiziert werden konnten:

Der Blutfluss sollte 150 – 200 ml/min betragen. Die Ultrafiltratmenge sollte 45 ml/kgKG/min betragen. Dabei wurde der Prä- und Postdilutionsanteil der Substitutionslösung im Verhältnis 1:1 eingestellt. Der effektive Entzug wurde entsprechend der angestrebten Bilanz gewählt.

2.6.5 Dialysierflüssigkeit und Substitutionslösung

Bei allen Patienten wurde einheitlich eine bikarbonatgepufferte Lösung als Dialysierflüssigkeit bzw. Substitutionslösung eingesetzt (Multibic 35®, Fresenius Medical Care, Deutschland). Diese Lösung ist wie folgt zusammengesetzt:

Natrium: 140 mmol/l

Kalium: 2 mmol/l oder 4 mmol/l

Calcium: 1,5 mmol/l

Magnesium: 0,5 mmol/l

Chlorid: 111 mmol/l

Bikarbonat: 35 mmol/l

Glukose: 5,6 mmol/l

2.6.6 Antikoagulation

Alle Antikoagulanzen wurden vor dem Hämofilter in den extrakorporalen Kreislauf infundiert. Die Standardantikoagulation erfolgte mit unfraktioniertem Heparin (Heparin-Natrium Braun ®, Firma Braun, Melsungen, Deutschland). Bei Vorliegen einer heparininduzierten Thrombozytopenie erfolgte die Antikoagulation mit Hirudin (Refludan ®, Firma Pharmion, Hamburg, Deutschland). Zur Kontrolle der Antikoagulation erfolgte zweimal täglich eine Gerinnungskontrolle. Als Zielwert der aPTT wurde unabhängig vom Antikoagulanz ein Bereich von 50 – 65 sec festgelegt. Bei Filterstandzeiten unter 18 Stunden konnte als zusätzliches Antikoagulanz Prostacyclin (Epoprostenol, Flolan ®, Firma Glaxo Smith Kline, München, Deutschland) in einer Dosis von 4 ng/kg KG/min appliziert werden.

2.7 Datenerhebung

Von allen Patienten wurden mit Hilfe standardisierter Dokumentationsbögen die demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht), die

primär behandelnde Fachdisziplin, die Hauptdiagnose, die Art der Antikoagulation, die Verweildauer auf der ICU, die Hauptursache für das ANV, sowie die Entlassart (überlebend/verstorben) erfasst.

Bezogen auf die CRRT wurde die gesamte Behandlungsdauer ausgewertet. Für jedes einzelne System wurden der Grund für die Behandlungsunterbrechung, die Filterstandzeit und die effektive Behandlungsdauer dokumentiert. Als Filterstandzeit wurde die Zeitspanne definiert, während der der Hämofilter an den venösen Kreislauf des Patienten angeschlossen war. Als effektive Behandlungszeit wurde die Zeit bezeichnet, in der der Patient tatsächlich hämofiltriert bzw. hämodiafiltriert wurde. Behandlungsunterbrechungen z.B. durch den Wechsel von Substitut- bzw. Dialysatlösungen oder Gerätekalibrierungen wurden so erfasst und von der Filterstandzeit abgezogen.

Die Behandlungsparameter Blutfluss, Substitutfluss, Dialysatfluss, Gesamtumsatz, die Drücke im arteriellen und venösen Schenkel (Part und Pven), der Transmembrandruck (TMP) und der Druck vor dem Filter (P prae Filter), wurden zu Beginn der Behandlung und nach 1, 4, 8, 12 Stunden und dann alle 12 Stunden und bei jeder Änderung erhoben.

Die Laborparameter Harnstoff, Kreatinin, kleines Blutbild und die Blutgerinnungsparameter PTT, PTZ und Quick wurden bei Behandlungsbeginn und danach in der Routinediagnostik um 7.00 Uhr, und 19.00 h Uhr bestimmt. Zusätzlich wurden morgens um 7.00 Uhr Phosphat und AT III bestimmt.

2.8 Statistik

Alle Zielvariablen wurden zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen und auf statistische Unterschiede geprüft.

Für normal verteilte Variablen erfolgte der Vergleich zwischen den Gruppen mit Hilfe eines zweiseitigen T-Tests. Nominale Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat-Testes verglichen.

Kaplan Meier Kurven wurden für Filterlaufzeit und Letalitätsdarstellungen verwendet. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden bei einem $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 *Patienten*

Während des Untersuchungszeitraumes wurden insgesamt 100 Patienten mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt und in die Auswertung aufgenommen. Von diesen wurden 51 mit einer CVVHDF und 49 mit einer HVCVVH behandelt. Es wurden 295 Behandlungszyklen (Hämofilter) erfasst. Von diesen wurden 151 Hämofilter als CVVHDF und 144 Hämofilter als HVCVVH betrieben. In Bezug auf Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI) bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 1).

	CVVHDF	HVCVVH	p
Patienten [n]	51	49	-
Geschlecht [m/w]	27/24	35/14	0,09
Alter [Jahre]	62 ± 15	65 ± 14	0,30
Gewicht Frauen [kg]	75 ± 17	71 ± 17	0,35
Gewicht Männer [kg]	84 ± 13	84 ± 25	0,83
Grösse Frauen [cm]	163 ± 7	164 ± 8	0,59
Grösse Männer [kg]	175 ± 7	174 ± 7	0,82
BMI Männer	26 ± 6	28 ± 6	0,29
BMI Frauen	27 ± 7	27 ± 7	0,31

Tabelle 1. Demographische Daten der Patienten

Dargestellt sind Geschlechterverteilung, Alter, Gewicht, Grösse und BMI der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten. Es wurden insgesamt 100 Patienten mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt. Es bestehen keine signifikanten demographischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (n=100, MW ±SD).

Abbildung 1 zeigt die Zugehörigkeit der Patienten zu den einzelnen chirurgischen Fachkliniken. In beiden Behandlungsgruppen ist die Zuordnung der Patienten zu den chirurgischen Kliniken nicht unterschiedlich.

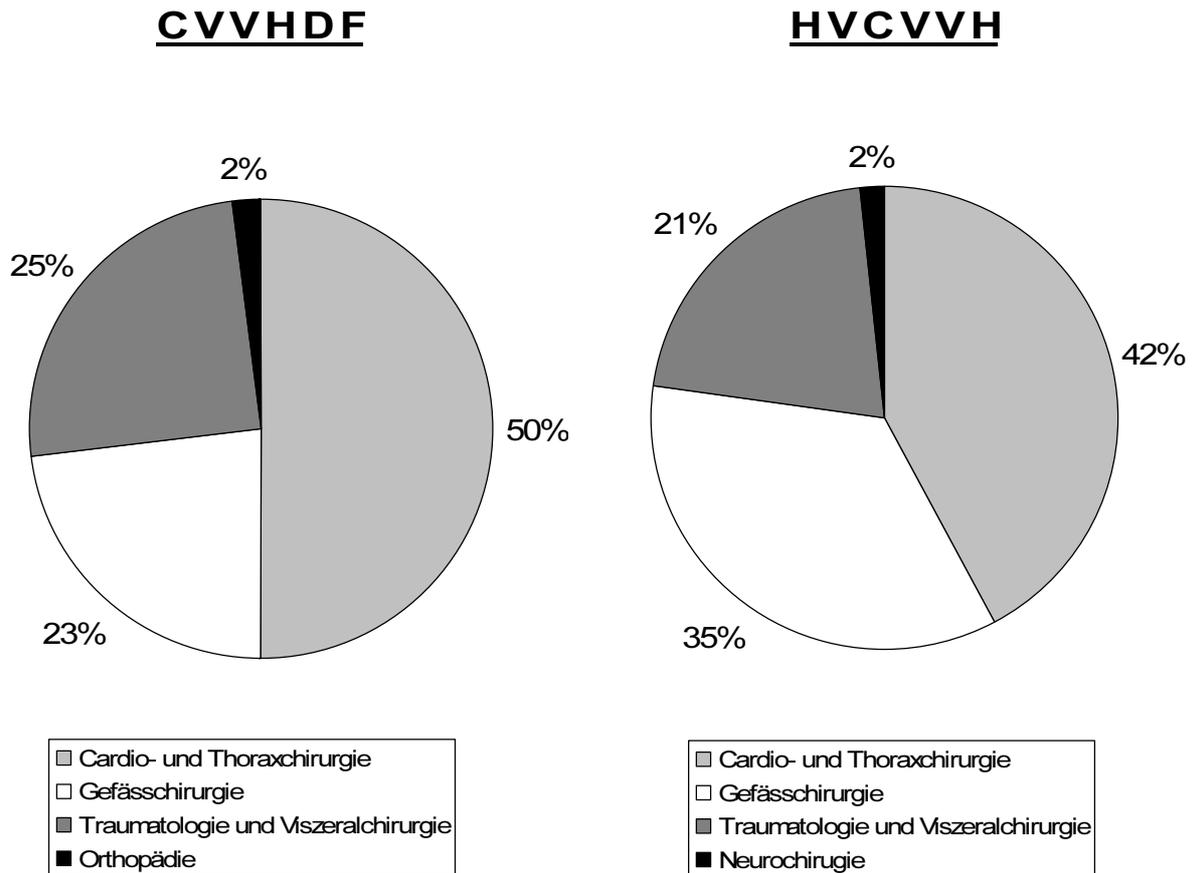


Abbildung 1. Klinikzugehörigkeit der Patienten

Dargestellt ist die Klinikzugehörigkeit der Patienten. Die Zugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Fachdisziplinen ist nicht unterschiedlich (CVVHDF n = 51; HVCVVH n = 49).

Abbildung 2 zeigt die Haupteinweisungsdiagnosen der verschiedenen Behandlungsgruppen. Es zeigt sich bei ähnlich verteilter Fachklinikzugehörigkeit auch ein ähnlich verteiltes Diagnosenspektrum.

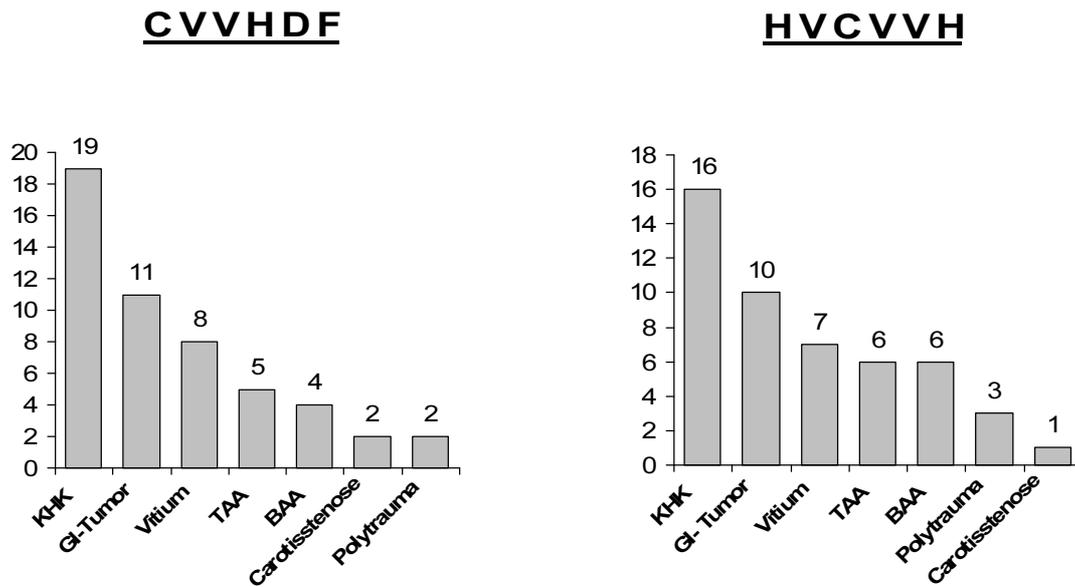


Abbildung 2. Hauptdiagnosen bei Einweisung

Dargestellt ist die Verteilung der Einweisungsdiagnosen. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (CVVHDF n = 49; HVCVVH n = 51). (KHK = Koronare Herzkrankheit, GI-Tumor = Gastrointestinaler Tumor, TAA = Thorakales Aorten-Aneurysma, BAA = Bauchaorten-Aneurysma)

3.2 Nierenfunktion bei Aufnahme auf die Intensivstation

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten von Harnstoff und Kreatinin zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 3).

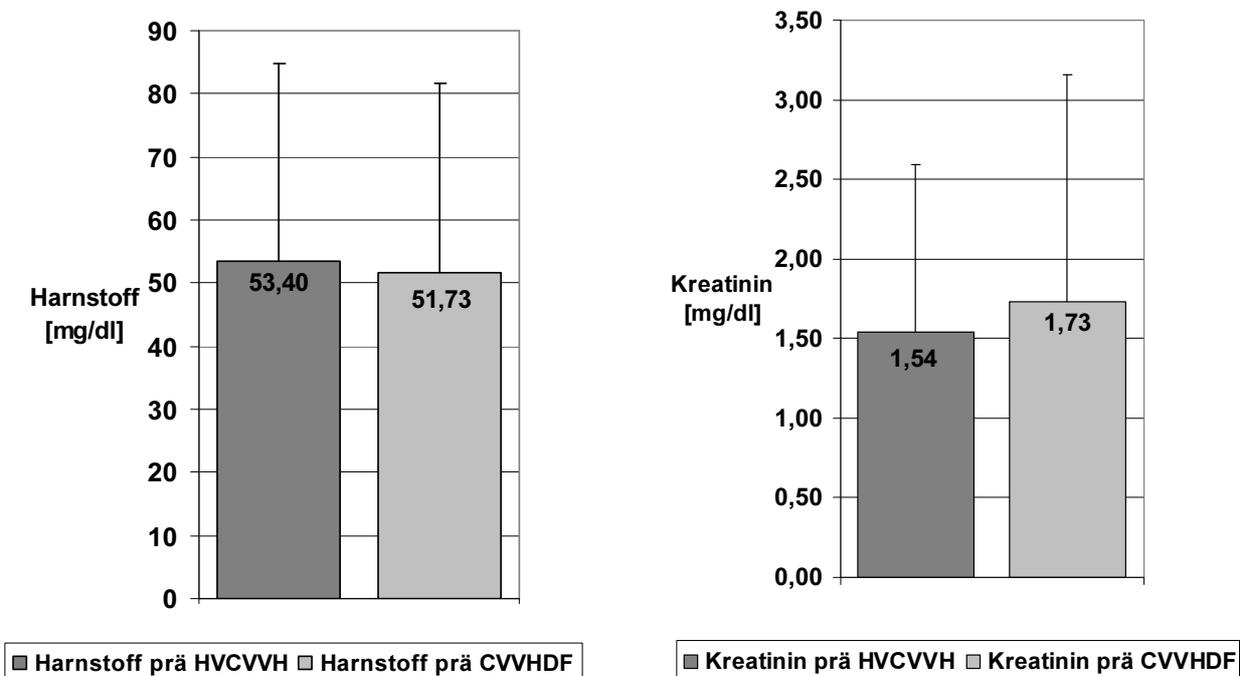


Abbildung 3. Harnstoff und Kreatinin bei Aufnahme auf die Intensivstation

Dargestellt sind die Ausgangsretentionsparameter. Bei Aufnahme auf die Intensivstation unterscheiden sich die Retentionswerte Harnstoff und Kreatinin nicht signifikant (CVVHDF n = 49, HVCVVH n = 51).

In beiden Behandlungsgruppen unterscheidet sich die Zahl der Patienten mit vorbestehender kompensierter Retention und damit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz nicht signifikant voneinander (Abbildung 4).

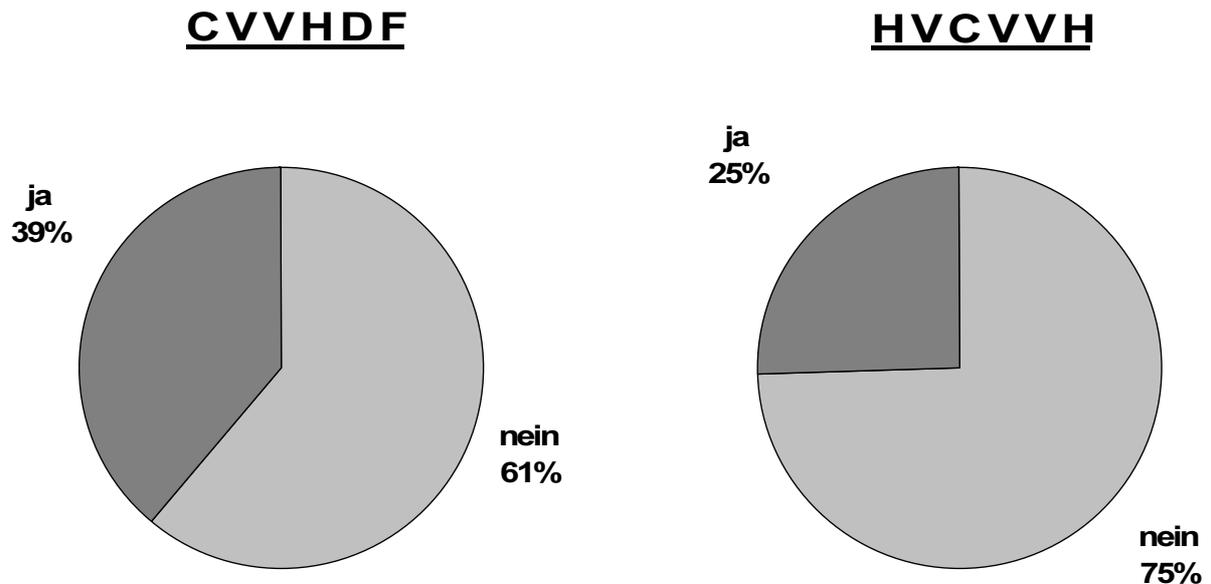


Abbildung 4. Anteil der Patienten mit bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation bestehender kompensierter Retention

Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit kompensierter Retention. Bezogen auf eine bei Aufnahme auf die Intensivstation bestehende kompensierte Retention ergeben sich in beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (CVVHDF n = 49; HVCVVH n = 51).

3.3 Ursachen des ANV

Die Hauptursachen für ein ANV sind Herz-Kreislaufversagen, Sepsis und septischer Schock sowie Blutungen mit Massentransfusion. Diese Ursachen unterscheiden sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant (Abbildung 5).

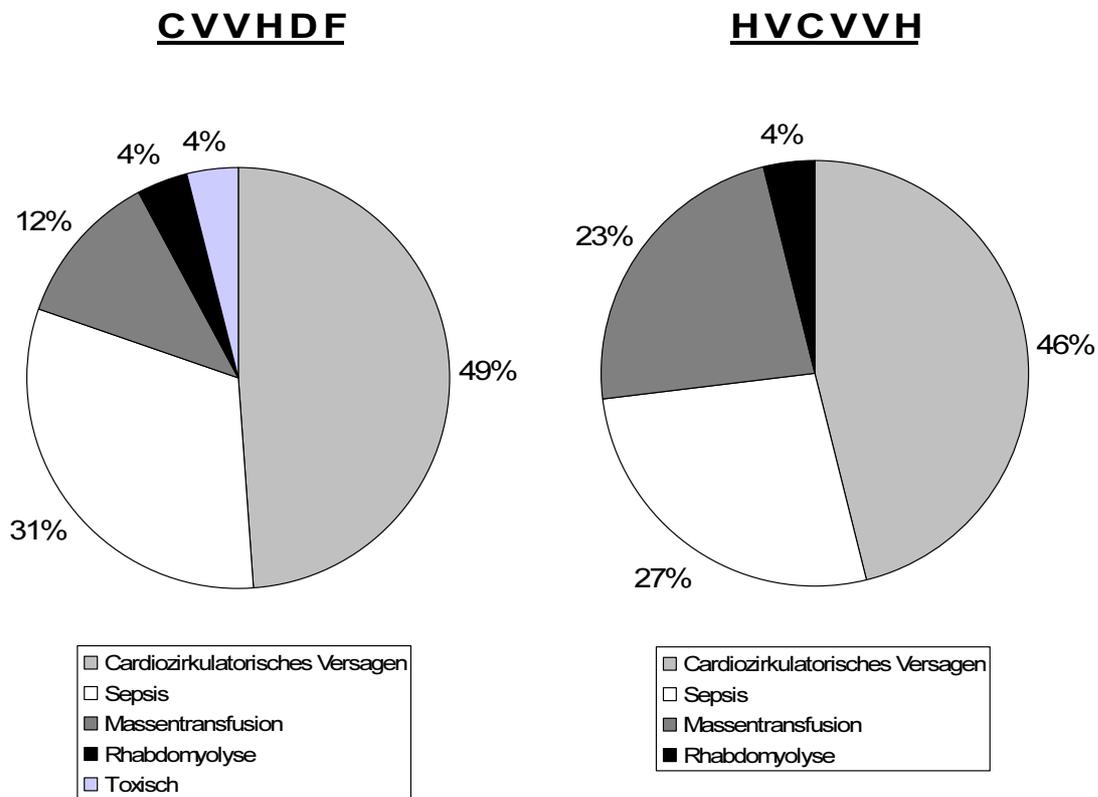


Abbildung 5. Ursachen des Akuten Nierenversagens

Dargestellt ist die Ursachenverteilung des akuten Nierenversagens. Cardio-zirkulatorisches Versagen und septischer Schock stellen die Hauptursachen des akuten Nierenversagens dar. Hierbei, sowie auch bei den weiteren Ursachen, ergeben sich in beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (CVVHDF n = 49; HVCVVH n = 51).

3.4 Antikoagulation und Filterstandzeiten

Das primäre Antikoagulanz ist unfraktioniertes Heparin. Bei 24 % der CVVHDF-Patienten bzw. bei 27 % der HVCVVH-Patienten wird die Diagnose einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ-II (HIT II) gestellt. Die Antikoagulation erfolgt bei diesen Patienten mit Hirudin (Refludan®) (Abbildung 6).

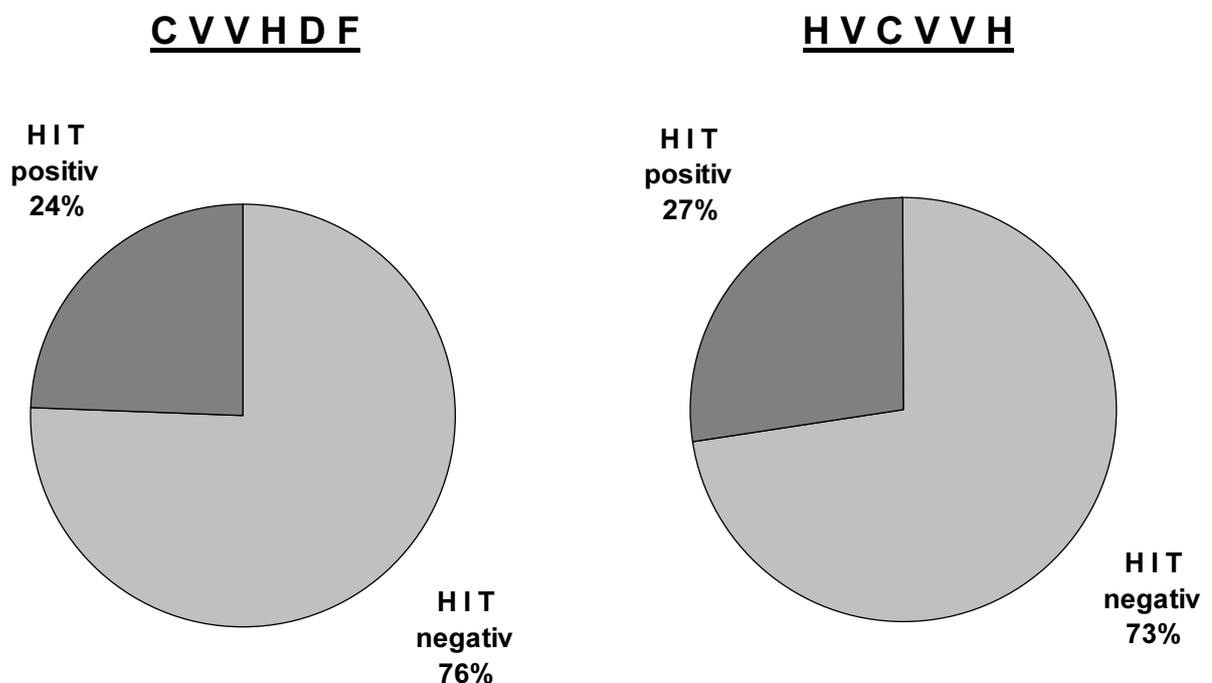


Abbildung 6. Anteil der Patienten mit Heparin- induzierter Thrombozytopenie Typ II in den Behandlungsgruppen

Dargestellt ist die Verteilung der auf eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) positiv getesteten Patienten, die sich in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterscheidet (CVVHDF n = 49; HVCVVH n = 51).

Bei Patienten mit der Diagnose einer HIT-II wurde die Antikoagulation auf Hirudin (Refludan ®) umgestellt. Bei allen Patienten, bei denen die Filterstandzeit kürzer als 18 Stunden war, wurde als zusätzliches Antikoagulanz Prostazyklin (Flolan ®) eingesetzt. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Antikoagulationsverfahren für alle Hämofilter und zwischen den Patientengruppen.

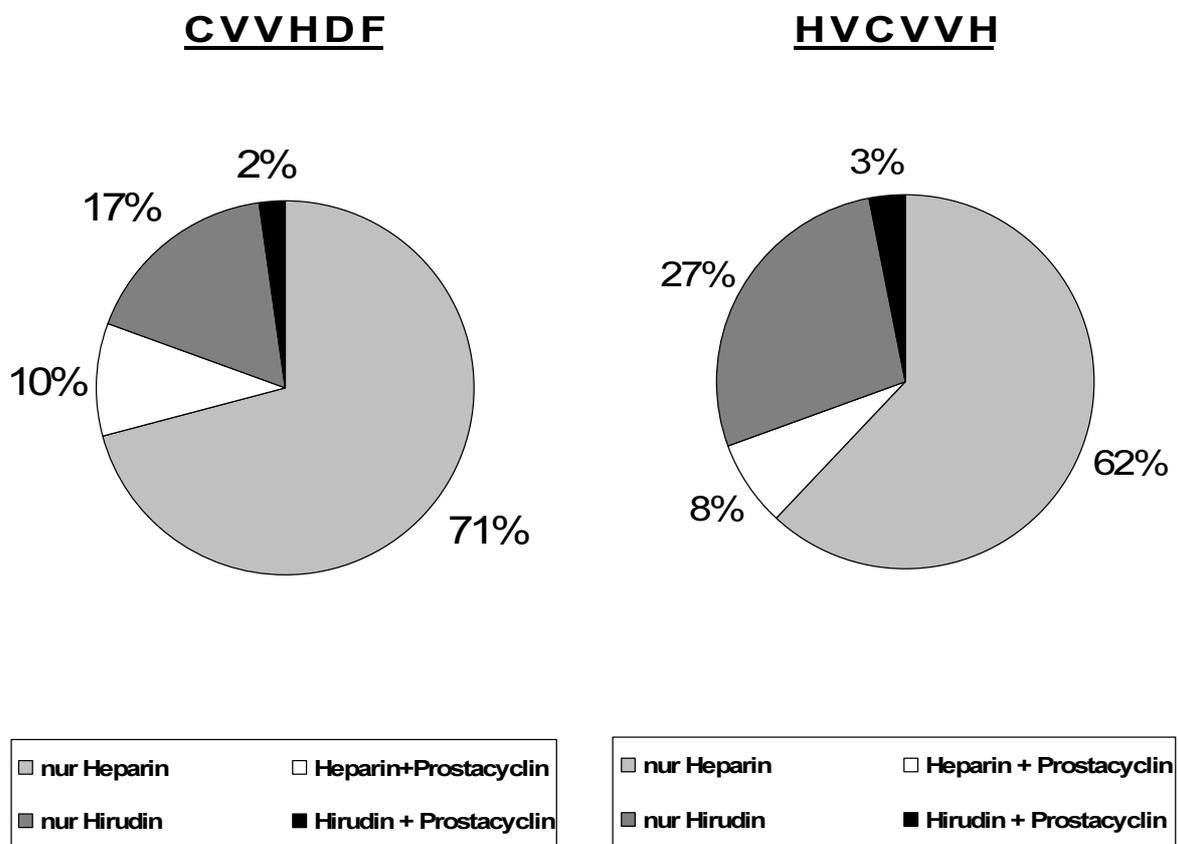


Abbildung 7. Antikoagulationsverfahren in den beiden Behandlungsgruppen

Dargestellt ist der Anteil der unterschiedlichen Antikoagulationsverfahren für alle eingesetzten Hämofilter. In beiden Behandlungsgruppen erfolgt bei der Mehrzahl der Hämofilter eine konventionelle Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin. Die Häufigkeit einer alternativen Antikoagulation mit Hirudin wegen HIT-II, sowie die Ergänzung der Antikoagulation mit Prostazyklin wegen kurzer Filterstandzeit, unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (CVVHDF n = 151; HVCVVH n = 144).

In Tabelle 2 werden Antikoagulationsparameter und Filterlaufzeiten für die vier Behandlungsgruppen dargestellt. Die einzelnen Gruppen werden zum einen nach der Art der Antikoagulation mit Heparin oder Hirudin und zum anderen nach der Behandlungsmodalität mit CVVHDF oder HVCVVH differenziert. Die Patienten mit zusätzlicher Gabe von Prostazyklin werden nicht separat dargestellt, da die Anzahl gering und in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ist.

Es wurden insgesamt 295 Behandlungszyklen (Hämofilter) ausgewertet, davon 219 unter Antikoagulation mit Heparin und 76 unter Hirudin.

Die Heparindosis ist in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich, ebenso wenig die Refludandosis. Die Thrombozytenzahl ist in beiden Gruppen unter beiden Arten der Antikoagulation nahezu gleich.

In der HVCVVH Gruppe ist bei höherem AT-III Spiegel die aPTT weniger verlängert als in der CVVHDF Gruppe. Die Filterstandzeit der Heparin-HVCVVH ist signifikant kürzer im Vergleich zur Heparin-CVVHDF.

Unter Refludanantikoagulation sind die Filterstandzeiten zwischen den Behandlungsgruppen nicht different.

Die CVVHDF unter Heparinantikoagulation weist längere Laufzeiten auf als die CVVHDF unter Refludanantikoagulation, während sich dieser Unterschied bei der HVCVVH nicht zeigt.

	Heparin			Refludan		
	CVVHDF	HVCVVH	P	CVVHDF	HVCVVH	P
Filter [n]	118	102	-	26	49	-
Heparin [IE/d]	18.816 ± 8.490	16.919 ± 10.128	0,44	-	-	
Refludan [mg/d]	-	-		17 ± 12	10 ± 5	0,18
Thrombozyten [1000 / µl]	124 ± 15	125 ± 17	0,91	136 ± 9	125 ± 10	0,03
aPTT [s]	61 ± 4	54 ± 4	0,01	63 ± 8	57 ± 4	0,23
AT III [%]	64 ± 4	77 ± 6	0,001	90 ± 11	75 ± 6	0,02
Filterlaufzeit [h]	47 ± 32	34 ± 25	0,001	30 ± 25	36 ± 29	0,40
Filterlaufzeit [h]	47 ± 32			30 ± 25		0,01
Filterlaufzeit [h]		34 ± 25			36 ± 29	0,67

Tabelle 2. Antikoagulation und Filterlaufzeiten mit CVVHDF und HVCVVH

Dargestellt sind Heparin- bzw. Refludandosis, Thrombozyten, aPTT, ATIII und die Filterlaufzeiten unter Heparin- bzw. Refludanantikoagulation und die Filterlaufzeiten getrennt nach den Verfahren (n= 295 Filter, MW ± SD).

Heparin- und Refludandosis unterscheiden sich in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant.

Im Vergleich zur Heparin-CVVHDF Gruppe ist in der Heparin-HVCVVH Gruppe bei höherem AT-III Spiegel die aPTT weniger verlängert.

Die Thrombozytenzahl unterscheidet sich in der Refludangruppe zwischen beiden Behandlungsverfahren signifikant.

Die Filterlaufzeiten im Heparin-HVCVVH Modus sind signifikant kürzer als die Filterlaufzeiten unter Heparin-CVVHDF.

Unter Refludan sind die Filterlaufzeiten zwischen den Behandlungsgruppen nicht different.

Die Filterlaufzeiten der Heparin-CVVHDF-Gruppe sind signifikant länger als die der Refludan-CVVHDF-Gruppe.

Die Filterlaufzeiten der Heparin-HVCVVH-Gruppe unterscheiden sich jedoch nicht signifikant von denen der Refludan-HVCVVH-Gruppe.

Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier Kurven der Filterstandzeiten für alle Behandlungsgruppen, d. h. für CVVHDF und HVCVVH, jeweils mit Heparin- und Refludanantikoagulation.

Die längste Filterstandzeit wird mit dem Verfahren der CVVHDF unter Heparinantikoagulation erreicht. Die Filterstandzeiten der CVVHDF unter Hirudin sowie unter HVCVVH sind nicht unterschiedlich. Für diese Verfahren beträgt die mediane Standzeit der Hämofilter etwa einen Tag, während die Heparin-CVVHDF nahezu zwei Tage erreicht.

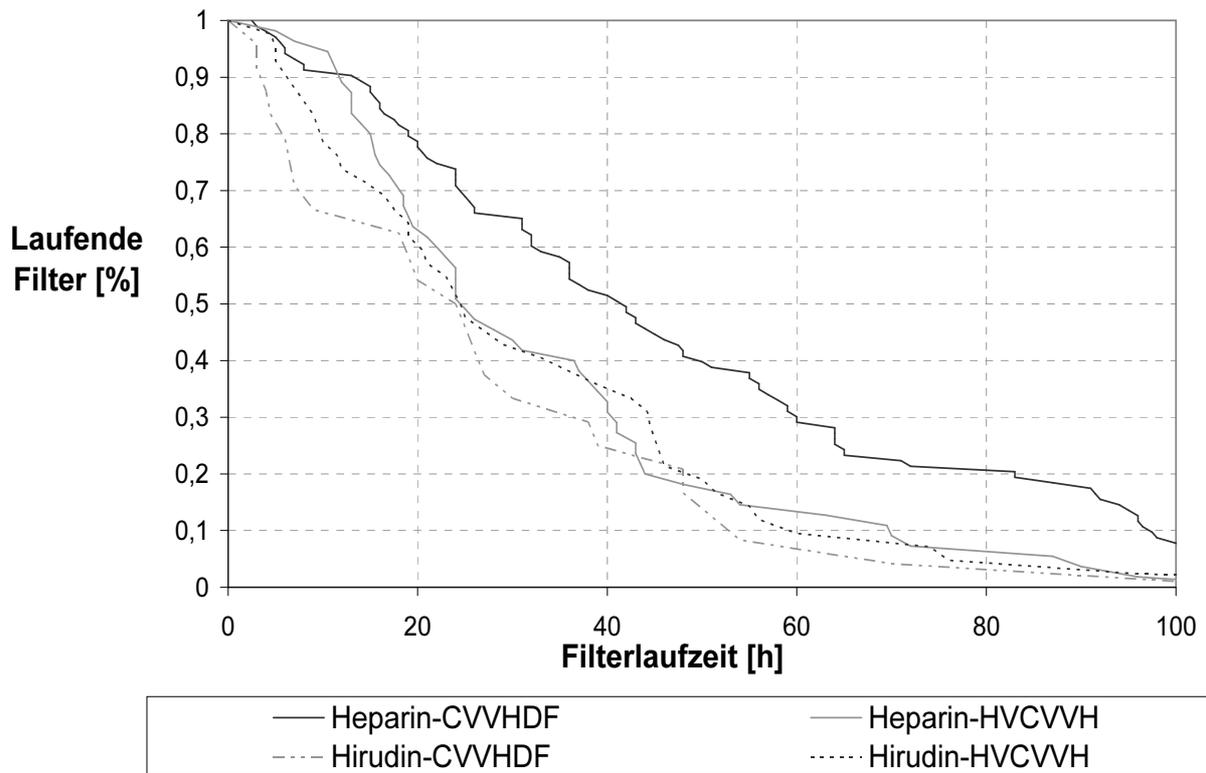


Abbildung 7. Filterstandzeit für CVVHDF und HVCoVH unter Heparin- und Hirudinantikoagulation

Dargestellt sind die Filterlaufzeiten, differenziert nach Behandlungsverfahren und Antikoagulation. Die längsten Filterstandzeiten werden unter CVVHDF mit Heparin-Antikoagulation erreicht. Alle anderen Filterlaufzeiten unterscheiden sich nicht signifikant (n= 295 Filter).

In Abbildung 8 sind die Filterstandzeiten im Vergleich zur effektiven Behandlungszeit aufgetragen. Die effektive Behandlungszeit ist kürzer als die Filterstandzeit. Es bestehen jedoch keine Unterschiede zwischen den Verfahren.

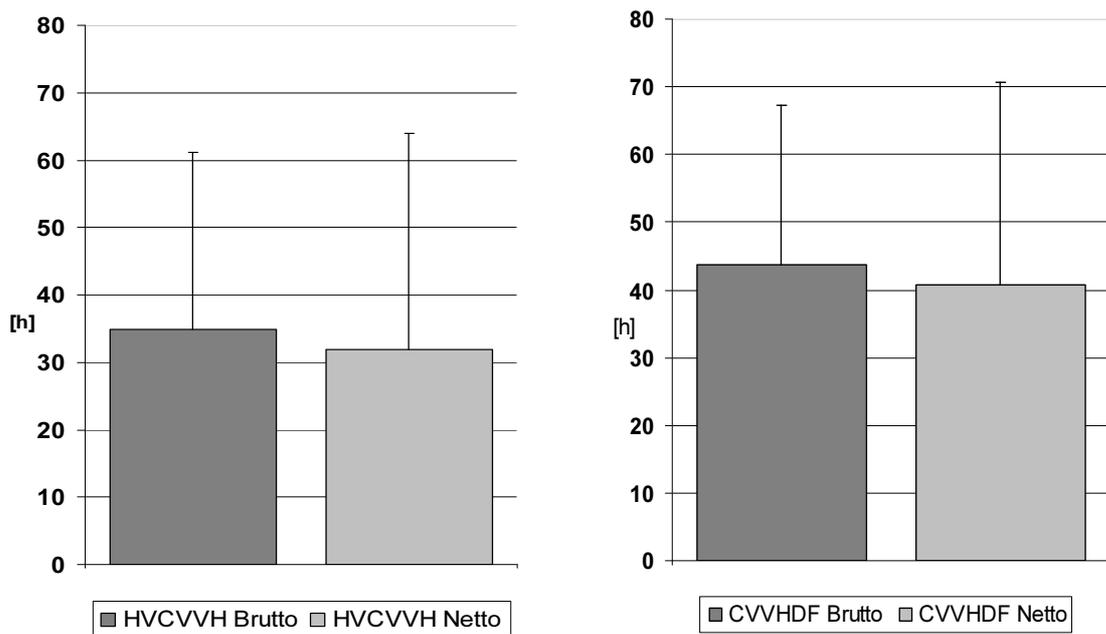


Abbildung 8. Filterstandzeit und effektive Behandlungszeit unter CVVHDF und HVCVVH

Dargestellt ist der Vergleich der Filterstandzeit (Brutto) und der effektiven Behandlungszeit (Netto) zwischen den beiden Behandlungsverfahren, wobei sich kein signifikanter Unterschied zeigt (CVVHDF n = 151; HVCVVH n = 144).

3.5 Behandlungsparameter

Der Blutfluss unterscheidet sich über die Dauer der CRRT-Therapie in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant. Die Behandlungsdosis wird über die Zeit in der CVVHDF-Gruppe geringfügig reduziert (Abbildung 10).

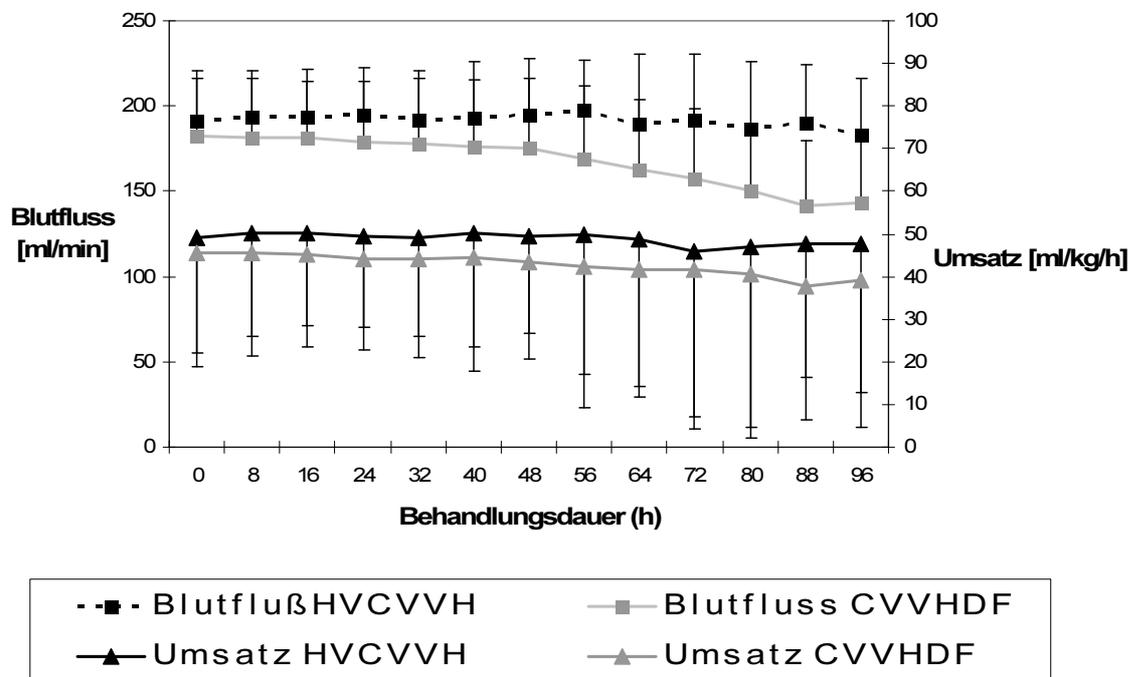


Abbildung 10. Blutfluss und Umsatz von CVVHDF und HVCVVH

Dargestellt sind Blutfluss und Gesamtumsätze bei beiden Behandlungsverfahren. Es bestehen keinerlei signifikante Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen, allerdings wird in der CVVHDF-Gruppe über die Zeit der Blutfluss reduziert. Die Umsätze bei der HVCVVH liegen im Mittel stets unter denen der CVVHDF (CVVHDF n = 151; HVCVVH n = 144).

3.6 Effektivität der Nierenersatztherapie

Abbildung 11 zeigt den Verlauf der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff für die ersten 96 Stunden der Behandlung. Es kommt unter beiden Verfahren zu einem raschen Abfall der Retentionswerte. Die Serumwerte für Harnstoff liegen bereits nach einer 24-stündigen Behandlung im Normbereich. Unterschiede zwischen den Verfahren bestehen nicht.

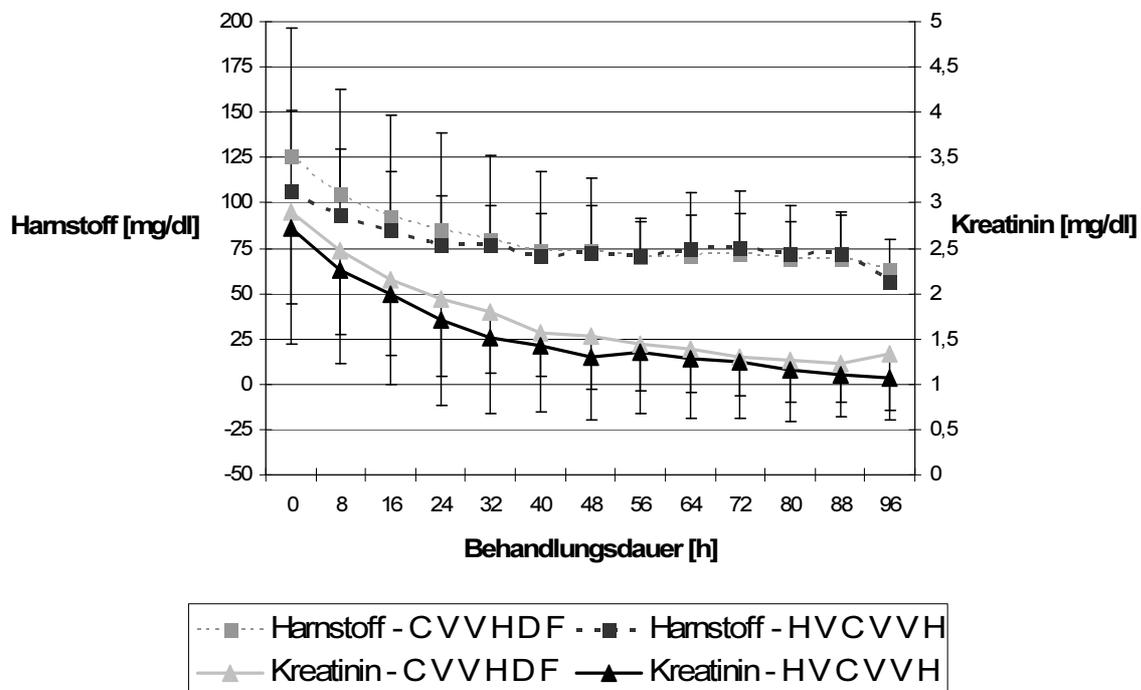


Abbildung 11. Harnstoff- und Kreatinin-Serumkonzentrationen im Behandlungsverlauf unter CVVHDF und HVCVVH

Dargestellt ist der Verlauf von Serum-Harnstoff und Kreatinin für die ersten 96 Stunden nach Behandlungsbeginn. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Serum-Harnstoff Spiegel liegt bereits nach den ersten 24 Stunden der Behandlung im Normbereich (CVVHDF n = 51; HVCVVH n = 49).

Tabelle 3 zeigt die Verweildauer auf der Intensivstation und die Letalität. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

	CVVHDF	HVCVH	P
ICU-Verweildauer [d]	25 ± 24	31 ± 34	0.11
Letalität [%]	42	68	0.11

Tabelle 3. Verweildauer auf der Intensivstation und Letalität

Dargestellt sind die Verweildauer auf der Intensivstation und die Letalität. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen (MW ± SD für Liegedauer).

4. Diskussion

Mit der vorliegenden Untersuchung wird die klinische Anwendung von zwei unterschiedlichen kontinuierlichen Nierenersatzverfahren unter den Aspekten Praktikabilität und Effektivität bei Patienten mit akutem Nierenversagen auf einer operativen Intensivstation evaluiert. Zusätzlich wird der Einfluss einer alternativen Antikoagulation mit Hirudin bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie Typ-II untersucht. Das wichtigste Ergebnis ist, dass alle Verfahren unter den beschriebenen Umständen sicher und effektiv anwendbar sind und eine ausreichende Blutreinigung bei allen Patienten ermöglichen.

Das ANV ist heute eines der häufigsten Organversagen auf großen Intensivstationen. Betroffen sind etwa 6 - 10 % aller dort zu behandelnden Patienten [16, 26]. Ein ANV erhöht als unabhängiger Risikofaktor die Letalität [17], welche auch bei Anwendung moderner Therapieverfahren und unter optimaler begleitender Therapie deutlich über 50 % liegt [27]. Das ANV auf Intensivstationen stellt besondere Herausforderungen an die Therapie, denn es manifestiert sich meist im Rahmen eines Multiorganversagens bei Patienten mit komplexen Begleiterkrankungen. Aus diesem Grund wird einerseits der Entwicklung neuer technischer Verfahren zur Behandlung dieser Komplikationen große Bedeutung beigemessen, andererseits erfordern die speziellen Begleiterkrankungen der Patienten häufig auch Modifikationen der medikamentösen Behandlung, wie z. B. bei HIT-II. Welche Form der Nierenersatztherapie Anwendung findet, hängt in erster Linie von den Begleiterkrankungen bzw. den Umständen ab, unter denen das ANV auftritt.

Ein ANV im Rahmen eines MOV oder einer Sepsis wird vor allem in Australien und Europa meist mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt. Hierbei kommt es in wesentlich geringerem Umfang zu cardio-zirkulatorischen Kreislaufinstabilitäten als bei intermittierenden Behandlungsverfahren [28].

Für die kontinuierliche Nierenersatztherapie stehen heute verschiedene Verfahren zur Verfügung. Neben der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse wird die kontinuierliche Hämofiltration oder die Kombination aus beiden Verfahren, die veno-venöse Hämodiafiltration eingesetzt. Mit der high-volume Hämofiltration ist jetzt auch ein Verfahren anwendbar, mit dem durch technische Modifikationen eine besonders hohe konvektive Clearance erreicht werden kann. Ob und inwieweit durch dieses Verfahren eine verbesserte kontinuierliche Behandlung des ANV möglich ist, war bisher unklar.

4.1 Patientenkollektiv

In beiden Behandlungsgruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede bezogen auf demographische Aspekte und Basisdaten wie Geschlechterverteilung, Alter und Körpermaße. Es handelt sich somit um vergleichbare Patientenkollektive.

Die untersuchten Patienten sind eine repräsentative Stichprobe für das heute auf operativen Intensivstationen anzutreffende Patientenspektrum. Alle mussten sich großen chirurgischen Eingriffen unterziehen und alle erlitten – bei zuvor ausreichender Nierenfunktion - im Verlauf ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen.

Die Verteilung zu den verschiedenen chirurgischen Fachdisziplinen zeigt keine Unterschiede, ebenso wenig die Primär Diagnosen.

Die Patientengruppen sind also gleich zusammengesetzt und geeignet, die genannten Fragen vergleichend zu untersuchen.

4.2 Nierenfunktion bei Aufnahme auf die ICU

In beiden Behandlungsgruppen findet sich bei 23 – 39 % der Patienten eine vorbestehende kompensierte Retention. Die auch in anderen Publikationen beschriebene Zunahme von Patienten mit bereits bei Aufnahme vorhandener Einschränkung der Nierenfunktion [29-31] zeigt sich somit auch in unserer Untersuchung. Diese Patienten stellen eine besondere Herausforderung für die perioperative intensivmedizinische Therapie dar, da ein bei ihnen entstehendes ANV – als so genanntes „acute-on-chronic“ ANV - besonders häufig in eine terminale Niereninsuffizienz mit dauerhafter Dialysenotwendigkeit übergehen kann.

Die beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich weder in der Häufigkeit einer vorbestehenden kompensierten Retention, noch in den Ausgangsretentionswerten, so dass auch hier zu Behandlungsbeginn von einem vergleichbaren Patientenklientel ausgegangen werden kann.

4.3 Ursachen des ANV

Mit insgesamt 80 % in der CVVHDF-Gruppe und 73 % in der HVCVVH-Gruppe sind die führenden Ursachen für das ANV Schockzustände. Typisch für chirurgische Patienten ist ebenfalls, dass mit einer Häufigkeit von 12 – 23 % die Massentransfusion als Folge von akuten Blutungsereignissen wesentlich mit zur Entstehung des ANV beiträgt. Diese Ursachen entsprechen weitestgehend den in großen Studien genannten, so dass das untersuchte Patientenspektrum sich nicht von dem in der Literatur beschriebenen unterscheidet [3, 16, 21, 32].

4.4 Antikoagulation und Filterstandzeiten

Die Antikoagulation spielt vor allem bezogen auf die Filterstandzeit und damit auf die durch das Verfahren verursachten Kosten eine entscheidende Rolle. Die Betrachtung einer Filterstandzeit kann somit nur unter Einbeziehung von Art und Dosis der Antikoagulation erfolgen.

4.4.1 CVVHDF/HVCVVH - Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin

Betrachtet man zunächst die Behandlungsgruppe mit konventioneller Antikoagulation, also unfraktioniertem Heparin, so zeigt sich, dass unter CVVHDF und HVCVVH vergleichbar hohe Tagesdosen von etwa 17.000 -19.000 I.E. pro Tag verwendet werden. Diese entspricht gängigen Empfehlungen [33, 34] und führt auch

bei den CVVHDF Behandlungen zu ausreichend langen Filterstandzeiten von etwa 48 Stunden. Erstaunlicherweise sind bei gleicher Heparindosis die Filterstandzeiten unter HVCVVH mit im Mittel 34 Stunden signifikant kürzer. Auffällig ist in diesem Kontext, dass trotz gleicher Heparindosis – und sogar signifikant höherem AT-III Spiegel – die aPTT als Maß für die Gerinnungshemmung in der HVCVVH Gruppe weniger stark verlängert ist. Die Hauptursache für die verkürzte Standzeit der HVCVVH ist also eine weniger stark ausgeprägte Gerinnungshemmung, obwohl vergleichbare Mengen an Antikoagulanzen zugeführt wurden und die aPTT innerhalb des angestrebten Zielbereiches lag. Eine Erklärung dieser Beobachtung kann in den unterschiedlichen Mechanismen der Blutreinigung bei beiden Nierenersatzverfahren liegen. In diesem Zusammenhang sind drei wichtige Überlegungen relevant.

Zum einen könnte durch die hohe Ultrafiltrationsrate bei der HVCVVH mehr Heparin über den Hämofilter eliminiert werden, so dass über diesen Mechanismus die Menge an verfügbarem Antikoagulanzen vermindert wird. Bei den Patienten wurde unfraktioniertes Heparin eingesetzt. Dieses Standardheparin enthält Heparinmoleküle mit einer Verteilung der Molekulargewichte von etwa 6.000 bis 30.000 Dalton, die prinzipiell filtrierbar wären. Nach der aktuellen Datenlage ist die Heparinelimination unter Hämofiltrationsverfahren jedoch sehr gering und überschreitet nicht 10 % der zugeführten Dosis [35]. Dies ist zunächst mit Blick auf das niedrige Molekulargewicht der Substanz überraschend, da der Cut-off-Wert des verwandten Filters bei 30.000 Dalton liegt. Sowohl durch die Bindung an AT III und andere zirkulierende Plasmaproteine, als auch durch seine stark negative Ladung, kann das Heparin die Filtermembran jedoch nur in geringem Umfang passieren. Eine verstärkte

Heparinelimination kann demnach nicht die alleinige Ursache der reduzierten Filterstandzeit sein.

Allerdings kann der hohe konvektive Flüssigkeitstransfer über die Membran des Filters bei der HVCVVH als Erklärung für die verkürzte Filterstandzeit herangezogen werden. Die hohe Ultrafiltrationsrate führt nämlich zu einer Hämokonzentration über die Längsachse des Filters [36]. Diese Hämokonzentration wird im Ausmaß durch die Prädilutionskomponente der HVCVVH zwar verringert, letztlich aber nicht verhindert. Aus Studien an chronischen Dialysepatienten ist seit langem bekannt, dass die bei Anwendung eines extrakorporalen Blutreinigungsverfahrens stets nachweisbare Aktivierung des Gerinnungssystems signifikant stärker ausgeprägt ist, wenn Verfahren mit hoher Ultrafiltrationsrate im Vergleich zu reinen Hämodialyseverfahren angewendet werden [37].

Zusätzlich wird bei hohen Ultrafiltrationsraten eine Interaktion zwischen der Membran und Plasmaproteinen beobachtet, die zu einer Abnahme der Membranpermeabilität führt und als Konzentrations-Polarisationseffekt bekannt ist. Diese Barriere führt zu einer Reduktion der Transportkapazität über die Membran und wird in der Klinik aufgrund des ansteigenden Transmembrandruckes häufig mit Clotting gleichgesetzt [38, 39].

Insofern können also drei Mechanismen die im Vergleich zur CVVHDF verkürzte Filterstandzeit der HVCVVH unter Heparinantikoagulation erklären.

Erstens eine möglicherweise leicht gesteigerte Elimination von Heparin, zweitens eine gesteigerte Gerinnungsaktivierung unter dem rein konvektiven Verfahren der HVCCVH und drittens der Konzentrations-Polarisationseffekt.

Insgesamt zeigen viele Studien, dass die Filterstandzeiten unter konvektiven im Vergleich zu diffusiven Nierenersatzverfahren länger sind [40, 41]. Unsere Daten stehen daher im Einklang mit der bisher bekannten Studienlage.

Fasst man diese Beobachtungen zusammen und wertet sie kritisch, so ergeben sich folgende Schlüsse.

Wir konnten zeigen, dass mit einem kombiniert konvektiv-diffusiven Verfahren wie der CVVHDF unter konventioneller Heparinantikoagulation für die klinische Praxis hervorragende Filterstandzeiten von ungefähr zwei Tagen erreichbar sind, während unter der rein konvektiven HVCVVH die Filterstandzeiten erheblich reduziert waren. Hierdurch ergeben sich bei ähnlicher Behandlungseffektivität allein durch die verlängerten Filterstandzeiten auch geringere Behandlungskosten bei Anwendung der CVVHDF.

4.4.2 CVVHDF/HVCVVH – Antikoagulation mit Hirudin

Bei etwa 25 % der untersuchten Patienten wurde die Diagnose einer HIT-II gestellt, die somit eine häufige Begleiterkrankung darstellt. Die HIT-II ist eine ernste Erkrankung. Durch die Bildung von Antikörpern gegen den Heparin-Plättchenfaktor-IV Komplex kommt es bei den Betroffenen zu einer Aktivierung der Thrombozyten und des Gerinnungssystems. In Folge dieser Aktivierung können Thrombosen und thromboembolische Komplikationen auftreten, die über Extremitätenverlust und Lungenembolien bis zum Tod führen können. Morbidität und Letalität der Erkrankung sind hoch [42-45]. Bei begründetem Verdacht auf eine HIT-II ist eine sofortige Umstellung der Antikoagulation auf alternative Substanzen erforderlich, um einerseits

die immunologische Reaktion der Antikörperbildung zu unterbrechen und andererseits die Entwicklung thromboembolischer Komplikationen zu vermeiden. Die Auswahl an zugelassenen Antikoagulanzen für HIT-II Patienten ist gering. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung war in Deutschland als einzige intravenös anwendbare Substanz das Hirudin verfügbar. Hirudin ist ein direkter Thrombininhibitor mit einem Molekulargewicht von 6.900 Dalton. Es ist effektiv in der Behandlung und Vermeidung von thromboembolischen Komplikationen bei HIT-II [33, 46, 47]. Die klinische Anwendung von Hirudin ist durch Probleme der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz schwierig, da es ausschließlich renal eliminiert wird. Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei 1-2 Stunden. Sie steigt bei Anurie auf bis zu 316 Stunden an, so dass die Substanz schnell kumuliert [48]. Ein Antidot ist nicht verfügbar. Die Steuerung kann nur unzureichend über die aPTT erfolgen, da deren Anstieg im therapeutischen Dosisbereich nur sehr flach erfolgt. Die Ecarin-Clotting-Zeit zeigt eine deutliche bessere Korrelation zum Hirudinspiegel, ist jedoch leider in den meisten Kliniken nicht in der täglichen Routine verfügbar. Bei der Verwendung von Hirudin muss auch auf die Auswahl des Filters geachtet werden, da dieser einen Einfluss auf die Hirudinelimination und damit auch auf den Hirudinspiegel im Blut zu haben scheint. So zeigte eine aktuelle Untersuchung, dass sich die Siebkoeffizienten verschiedener High-Flux-Filter je nach Material erheblich unterscheiden, während keiner der untersuchten Low-Flux-Filter Hirudin in messbarer Weise filtrierte [49, 50]. Da wir in beiden Behandlungsgruppen den gleichen hochpermeablen Polysulfon-Hämofilter einsetzten, hat dieser Aspekt jedoch keine Auswirkungen auf die beobachteten Unterschiede.

Erfahrungen mit Hirudin zur Antikoagulation bei CRRT-Verfahren sind nur spärlich publiziert und weisen teilweise widersprüchliche Aussagen auf. Die beiden neuesten Studien zeigten aber zweifelsfrei, dass bei einer Hirudin- im Vergleich zu einer Heparinantikoagulation kürzere Filterstandzeiten resultieren [33, 51].

Eine verkürzte Filterstandzeit unter Hirudinantikoagulation kann auch bei unseren Patienten festgestellt werden. Unterscheidet man zwischen den beiden Behandlungsverfahren, so fällt auf, dass unter Hirudin nur in der CVVHDF-Gruppe eine signifikant verkürzte Filterstandzeit beobachtet wird. Obwohl eine effektive Verlängerung der aPTT vorliegt, ist die Filterstandzeit unter Hirudinantikoagulation bei der CVVHDF mit etwa 30 Stunden nämlich signifikant kürzer als unter Heparinantikoagulation.

Erstaunlicherweise findet sich keine Standzeitverkürzung unter Hirudin bei den Patienten der HVCVVH-Behandlungsgruppe, denn sowohl unter Heparin als auch unter Hirudin beträgt die Filterstandzeit im HVCVVH Modus 34 bzw. 36 Stunden. Diese Beobachtung überrascht zunächst, erlaubt aber Rückschlüsse auf die oben beschriebenen Einflussfaktoren der Filterstandzeit.

Fasst man diese Beobachtungen zusammen und wertet sie kritisch, so ergeben sich folgende Schlüsse:

Bei den Patienten mit einer HIT vom Typ II sind HVCVVH und CVVHDF gleichwertig, bezogen auf die Filterstandzeit. Bei diesen Patienten ist die HVCVVH unter Hirudinantikoagulation also eine effektive Behandlungsalternative. In besonderen Situationen, wenn z.B. bei septischem Schock eine hochvolumige konvektive Blutreinigung gewünscht wird, kann diese ohne Nachteile mittels HVCVVH durchgeführt werden.

4.5 *Behandlungsparameter*

Bei beiden Behandlungsgruppen wurde mit einer vergleichbaren Behandlungsdosis begonnen. Nachdem die initial erhöhten Harnstoff- bzw. Kreatininkonzentrationen in der CVVHDF-Gruppe korrigiert wurden, konnte die Behandlungsdosis in dieser Gruppe etwas reduziert werden, während bei den HVCVVH Patienten aufgrund des Verdünnungseffektes der Prädilution stets höhere Dosen appliziert wurden. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den theoretischen Erwartungen auf Grund der unterschiedlichen Eliminationscharakteristiken der beiden CRRT-Verfahren, wie sie auch in anderen Studien beobachtet wurden [41, 52].

In der CVVHDF-Gruppe war es möglich, den Blutfluss etwas zu reduzieren, da sich hier – im Gegensatz zur HVCVVH - keine Probleme durch Hämokonzentration ergaben.

4.6 *Klinische Effektivität der Behandlung*

Zu Beginn der Behandlung waren die Ausgangswerte der Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin in beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch. Bereits innerhalb der ersten 24 Stunden der Nierenersatztherapie kam es bei allen Patienten zu einem raschen Abfall der Retentionsparameter. Die Serum-Harnstoffwerte lagen unter CVVHDF und unter HVCVVH bereits nach dem ersten Behandlungstag im Normbereich, d.h. unter 50 mg/dl. Ein Unterschied zwischen den beiden Verfahren lässt sich über die gesamte Dauer eines Behandlungszyklus nicht nachweisen.

Demnach sind sowohl die CVVHDF als auch die HVCVVH gleich gut geeignet, um eine suffiziente und effektive Elimination der harnpflichtigen Substanzen zu gewährleisten.

Vergleichende Untersuchungen zu Effektivitätsunterschieden zwischen konvektiv und diffusiv wirksamen Blutreinigungsverfahren sind bisher nur zwischen der klassischen Hämofiltration und der CVVHD oder CVVHDF durchgeführt worden, nicht jedoch zwischen der CVVHDF und dem neuen Modus der HVCVVH [41, 52, 53]. In diesen Studien fanden sich in etwa gleiche Clearances für die niedermolekularen Substanzen, wie z. B. Harnstoff und Kreatinin. Die Clearanceraten waren in diesen Untersuchungen stets abhängig vom Umsatz der Dialysier- und/oder Substitutionslösung pro Zeiteinheit, nicht aber von der Art des Verfahrens (Diffusion versus Konvektion) [28, 53-58]. Dies entspricht den Erwartungen, da Harnstoff und Kreatinin als niedermolekulare Substanzen mit Filtration und Dialyse gleich effektiv aus dem Blut entfernt werden [41, 54].

Diese theoretischen Überlegungen erlauben jedoch nicht unbedingt direkte Schlussfolgerungen über die klinische Behandlungseffektivität. Der Erfolg einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie, d.h. die Effektivität der Behandlung, hängt ganz wesentlich von der Behandlungszeit pro Tag ab [21, 22]. Da die Clearance eines kontinuierlichen Verfahrens pro Zeiteinheit immer niedriger ist als bei der klassischen Hämodialyse [21], korreliert die Dosis bei dieser Form der Nierenersatztherapie vor allem mit der Behandlungsdauer pro Tag.

Zusammenfassend kann somit in dieser Untersuchung erstmals gezeigt werden, dass im klinischen Routinebetrieb die HVCVVH der CVVHDF bezogen auf die Blutreinigung im niedermolekularen Bereich, für den Harnstoff und Kreatinin repräsentativ sind, gleichwertig ist.

Somit sind beide Verfahren geeignet, um bei schwerstkranken Patienten mit ANV auf der Intensivstation eine effektive Blutreinigung zu erreichen.

Unter dem Aspekt der klinischen Praktikabilität und auch der Kosten müssen jedoch neben den Effektivitätskriterien auch Effizienz Kriterien berücksichtigt werden. Eine diesbezüglich relevante Größe ist die Filterstandzeit [59]. Eine lange Filterstandzeit führt zu tatsächlich kontinuierlicher und damit effektiver Therapie. Darüber hinaus werden die Kosten der Behandlung durch längere Filterstandzeiten reduziert, denn jeder Neuaufbau eines Behandlungssystems führt zu entsprechenden Materialkosten und damit zu einer Steigerung der Gesamtbehandlungskosten pro Patient. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes ist bei Patienten ohne HIT-II die CVVHDF der HVCVVH klar überlegen, während in der Gruppe der Patienten mit HIT-II keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse müssen unter folgenden Einschränkungen interpretiert werden. Es erfolgte keine randomisierte Zuordnung zu den Behandlungsgruppen. Die beiden Verfahren wurden mit einem Abstand von maximal 12 Monaten zeitversetzt durchgeführt. Eine Verblindung der Untersucher war nicht möglich, da sich die Verfahren vom Aufbau her erheblich unterscheiden. Trotz dieser methodischen Limitierungen sind die Ergebnisse verwertbar und erlauben klare Schlussfolgerungen, und zwar aus folgenden Gründen:

Die Anwendung der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren erfolgt stets in einem sehr homogenen Klientel von schwerstkranken Intensivpatienten. Die Ausgangsdaten belegen, dass alle untersuchten Behandlungsgruppen gleich schwer erkrankt waren. Klinisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich

nicht. Der untersuchte Zeitraum beschränkte sich jeweils auf nur 12 Monate. Innerhalb dieses Zeitfensters erfolgte keine Änderung der Behandlungsstrategie und auch das Behandlungsteam erfuhr keine personellen Änderungen. Aus diesem Gründen sind die aus dem Vergleich der Gruppen gezogenen Schlussfolgerungen valide. Abschließend ist noch anzumerken, dass signifikante Unterschiede der Sterblichkeit oder der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nicht beobachtet wurden. Dies war in Anbetracht der begrenzten Fallzahl jedoch auch nicht zu erwarten und war auch kein Zielparameter. Die Letalität unserer Patienten ist vergleichbar mit der in zahlreichen anderen aktuellen Untersuchungen [1, 17, 60] und belegt erneut, dass ein ANV auf der Intensivstation eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung ist, die eine optimale Behandlung mit modernen technischen Verfahren und in Kenntnis aller relevanten Begleitfaktoren ermöglicht, um ein Überleben dieser schwerstkranken Patienten zu ermöglichen.

5. Schlussfolgerung

Die Frage nach Unterschieden zwischen der kontinuierlichen veno-venösen Hämo-diafiltration (CVVHDF) und der High-Volume-Hämofiltration (HVCVVH) in Bezug auf die klinische Praktikabilität, gemessen an den Variablen Effektivität der Blutreinigung, Filterlaufzeit und effektive Behandlungszeit, lässt sich wie folgt beantworten:

1. Sowohl die CVVHDF als auch die HVCVVH sind sichere und geeignete Verfahren, um bei schwerstkranken Patienten mit einem akuten Nierenversagen auf der Intensivstation eine ausreichende Blutreinigung zu erreichen.
2. Im klinischen Routinebetrieb ist die Effektivität der Blutreinigung zwischen den beiden Verfahren nicht unterschiedlich.
3. Die tatsächlichen Behandlungszeiten – gemessen an der Relation zwischen effektiver Behandlungszeit und Filterstandzeit – sind nicht unterschiedlich.
4. Bei Patienten ohne begleitende HIT-II sind die Filterlaufzeiten unter CVVHDF signifikant länger als unter HVCVVH. Hier hat deshalb die CVVHDF eindeutige Vorteile. Bei gleicher Behandlungseffektivität ist hier die Therapie wegen der verlängerten Filterstandzeiten mit geringeren Kosten verbunden und zwar sowohl auf Grund einer geringeren Belastung des Personals (weniger Neuaufbau der Systeme) als auch auf Grund geringerer Materialkosten.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass sowohl die CVVHDF als auch die HVCVVH prinzipiell geeignet sind, um bei schwerstkranken Patienten auf der Intensivstation eine effektive Nierenersatztherapie des akuten

Nierenversagens durchzuführen. Die CVVHDF ist jedoch unter normalen klinischen Bedingungen das praktikablere Verfahren.

Hinsichtlich der Frage, welche Bedeutung eine alternative Antikoagulation mit Hirudin bei Patienten mit Heparininduzierter Thrombozytopenie Typ-II (HIT II) - im Vergleich zur klassischen Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin – auf die Durchführung der Nierenersatztherapie hat, lassen sich zusammenfassend aus dieser Studie folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Die Antikoagulation spielt vor allem bezüglich der Filterlaufzeiten und damit auch der durch das Nierenersatzverfahren verursachten Kosten eine zentrale Rolle.
2. Bei etwa 25 % der Patienten mit ANV wird die Diagnose einer HIT II gestellt, welche somit eine sehr häufige Begleiterkrankung darstellt.
3. Bei Patienten mit HIT-II sind die Filterstandzeiten generell verkürzt, obwohl eine effektive Verlängerung der aPTT erreicht wurde. In der HVCVVH Gruppe ist dieser Effekt nicht zu beobachten, da in dieser Gruppe ohnehin vergleichsweise kurze Standzeiten beobachtet wurden. Bei Patienten mit einer HIT II ist die HVCVVH unter Hirudinantikoagulation somit eine Behandlungsalternative zur CVVHDF, die ohne Nachteile bezogen auf einen Mehraufwand von Personal oder Material eingesetzt werden kann.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die Antikoagulation ein entscheidender Faktor für die klinische Praktikabilität – gemessen an der Filterstandzeit - ist. Da die Wahl des Antikoagulanz häufig durch Begleiterkrankungen – z. B. HIT II – eingeschränkt ist, stehen für viele Patienten die optimalen Antikoagulationsstrategien nicht zur Verfügung. Bei Patienten mit HIT II kann unter alternativer Antikoagulation mit Hirudin

allerdings auch bei der HVCVVH eine akzeptable Filterstandzeit erreicht werden. Hier sind CVVHDF und HVCVVH bezüglich der klinischen Praktikabilität gleichwertig.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie an 100 Patienten, die mit insgesamt 295 Behandlungszyklen eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens behandelt wurden.

Die Arbeit gliedert sich in zwei thematische Abschnitte. Zunächst werden die beiden Verfahren der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration und der High-Volume Hämofiltration in Bezug auf die klinische Praktikabilität und Effektivität miteinander verglichen. Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss einer alternativen Antikoagulation mit Hirudin bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie vom Typ II – im Vergleich zur klassischen Antikoagulation mit Heparin – auf die Filterstandzeit, die Effektivität und die praktische Durchführung der Nierenersatztherapie.

Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens ist ein zentrales Problem in der perioperativen Phase nach großen chirurgischen Eingriffen, denn die betroffenen Patienten weisen eine hohe Letalität auf. Die Behandlung des akuten Nierenversagens wird vor allem hinsichtlich der Frage nach dem am besten geeigneten Nierenersatzverfahren kontrovers diskutiert. Darüber hinaus ist der Kliniker durch Begleiterkrankungen wie die heparininduzierte Thrombozytopenie im Hinblick auf die zu wählende Antikoagulation vor besondere Herausforderungen gestellt.

Im Einzelnen sollten mit Hilfe der vorliegenden Untersuchung folgende Fragen beantwortet werden:

Wie unterscheiden sich die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration und die High-Volume Hämodiafiltration in Bezug auf die klinische Praktikabilität, gemessen an den Variablen Filterstandzeit, effektive Behandlungszeit und Effektivität der Blutreinigung?

In beiden Behandlungsgruppen waren vor Behandlungsbeginn die Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin signifikant erhöht. Bereits 24 Stunden nach Behandlungsbeginn waren diese Parameter in beiden Gruppen in den Normbereich abgesenkt. Im weiteren Behandlungsverlauf bestanden zwischen CVVHDF- und HVCVVH-Patienten keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Retentionsparameter. Sowohl die CVVHDF als auch die HVCVVH sind somit unter den beschriebenen Umständen effektive Verfahren und garantieren eine hochwertige Blutreinigung bei schwerstkranken Patienten auf der Intensivstation.

Unter dem Aspekt der klinischen Praktikabilität und Effektivität und auch der Kosten haben vor allem lange Filterstandzeiten und das Verhältnis zwischen Filterstandzeit und effektiver Behandlungszeit eine große Bedeutung.

Die effektive Behandlungszeit ist aufgrund von Behandlungsunterbrechungen unabhängig vom Verfahren stets kürzer als die Filterstandzeit. Zwischen den beiden Verfahren bestehen jedoch bezogen auf die Relation der beiden keine signifikanten Unterschiede.

Die Filterstandzeit ist unter Standardantikoagulation mit unfraktioniertem Heparin bei CVVDF im Vergleich zur HVCVVH deutlich länger, so dass die CVVHDF unter dem Aspekt der klinischen Praktikabilität zu bevorzugen ist.

Neben der Wahl des Verfahrens hat auch die Art der Antikoagulation Einfluss auf die Filterstandzeit und die durch die Behandlung entstehenden Kosten. Ergebnisse hierzu werden Bezug nehmend auf die zweite Fragestellung im Folgenden erläutert.

Welchen Einfluss hat eine alternative Antikoagulation mit Hirudin bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie Typ-II - im Vergleich zur klassischen Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin – auf die Filterstandzeit, die Effektivität und die praktische Durchführung der Nierenersatztherapie?

Die zur Durchführung eines Nierenersatzverfahrens gewählte Antikoagulation spielt vor allem bezüglich der Filterstandzeiten und damit auch der durch das Nierenersatzverfahren verursachten Kosten eine zentrale Rolle. Unsere Untersuchung zeigt, dass bei einer Hirudin- im Vergleich zu einer Heparinantikoagulation kürzere Filterstandzeiten resultieren.

Die längsten Filterstandzeiten von circa 48 Stunden werden mit dem Verfahren der CVVHDF unter Heparinantikoagulation erreicht. Die im Vergleich zur CVVHDF trotz effektiver Verlängerung der aPTT und signifikant höherem AT III Spiegel verkürzte Filterstandzeit der HVCVVH unter Heparinantikoagulation (34 h vs. 48 h) kann durch eine möglicherweise leicht gesteigerte Elimination von Heparin, eine gesteigerte Gerinnungsaktivierung und durch den Konzentrations-Polarisationseffekt des rein konvektiven Verfahrens erklärt werden. Für die Patienten mit ANV ohne HIT II stellt die CVVHDF somit das zu bevorzugende und auch kostengünstigere Verfahren dar, da sich hier unter vergleichbarer Antikoagulanziendosis bei ähnlicher Behandlungseffektivität die längsten Filterstandzeiten realisieren lassen.

Die Filterstandzeiten der CVVHDF und die der HVCVVH unter Hirudin sind nicht unterschiedlich. Hier werden Filterlaufzeiten in der Größenordnung von etwa 30 Stunden erreicht. Bei den Patienten mit einer HIT II stellt die HVCVVH unter Hirudinantikoagulation deshalb sehr wohl eine effiziente und gleichwohl effektive Behandlungsalternative zur CVVHDF dar.

Die Durchführung einer effizienten und effektiven Nierenersatztherapie unter Berücksichtigung der geeigneten Antikoagulation hat im Umfeld der intensivmedizinischen Komplexbehandlung eine elementare und entscheidende Bedeutung, um das Überleben schwerstkranker Patienten zu gewährleisten.

Mit der vorliegenden Arbeit hoffen wir, einen Beitrag zur Verbesserung der intensivmedizinischen Behandlung dieser schwerstkranken Patienten geleistet zu haben.

7. Abkürzungsverzeichnis

ANV Akutes Nierenversagen

ARF Acute Renal Failure

AT III Antithrombin III

BAA Bauchortenaneurysma

CAVH Continuous Arterio-Venous Haemofiltration

CPR Cardiopulmonale Reanimation

CRRT Continuous Renal Replacement Therapy

CVVH Continuous Veno-Venous Haemofiltration

CVVHDF Continuous Veno-venous Haemodiafiltration

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

GI Tumor Gastro-Intestinaler Tumor

HIT II Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

HRST Herzrhythmusstörungen

HVCCVVH High Volume Continuous Veno-venous Haemofiltration

ICU Intensive Care Unit

KHK Koronare Herzkrankheit

MOV Multiorganversagen

Post-CVVHDF Postdilutions-Continuous-Veno-Venous-Haemodiafiltration

PTT partielle Thromboplastinzeit

PTZ Thromboplastinzeit

SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome

TAA Thorakales Aortenaneurysma

8. Literaturverzeichnis

1. Kellum, J.A., et al.,
The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*, 2002. 62(5): p. 1855-63.
2. Liano, F. and J. Pascual,
Outcomes in acute renal failure.
Semin Nephrol, 1998. 18(5): p. 541-50.
3. Uchino, S., et al.,
Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study.
Jama, 2005. 294(7): p. 813-8.
4. Walker, P.D., Y. Barri, and S.V. Shah,
Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity.
Ren Fail, 1999. 21(3-4): p. 433-42.
5. Heyman, S.N., J. Reichman, and M. Brezis,
Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia.
Invest Radiol, 1999. 34(11): p. 685-91.
6. Kolonko, A., A. Wiecek, and F. Kokot,
The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents.
J Nephrol, 1998. 11(3): p. 151-6.
7. Langenecker, S.A., et al.,
Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration.
Crit Care Med, 1994. 22(11): p. 1774-81.
8. Hampel, H., et al.,
Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(7): p. 2206-10.
9. Haller, M. and G. Schelling,
[Acute kidney failure. Physiopathology--clinical diagnosis--therapy].
Anaesthesist, 2000. 49(4): p. 349-52.
10. Feest, T.G., A. Round, and S. Hamad,
Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *Bmj*, 1993. 306(6876): p. 481-3.

11. Liano, F. and J. Pascual,
Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group.
Kidney Int, 1996. 50(3): p. 811-8.
12. Suen, W.S., et al.,
Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery.
Angiology, 1998. 49(10): p. 789-800.
13. Vivino, G., et al.,
Risk factors for acute renal failure in trauma patients.
Intensive Care Med, 1998. 24(8): p. 808-14.
14. Brandt, M.M., et al.,
Renal dysfunction in trauma: even a little costs a lot.
J Trauma, 2007. 62(6): p. 1362-4.
15. Kellum, J.A., R. Bellomo, and C. Ronco,
The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria.
Contrib Nephrol, 2007. 156: p. 10-6.
16. Prescott, G.J., et al.,
A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes.
Nephrol Dial Transplant, 2007.
17. de Mendonca, A., et al.,
Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score.
Intensive Care Med, 2000. 26(7): p. 915-21.
18. Kellum, J.A., et al.,
Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis.
Intensive Care Med, 2002. 28(1): p. 29-37.
19. Uchino, S., et al.,
Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury.
Int J Artif Organs, 2007. 30(4): p. 281-92.
20. Liano, F., et al.,
Long-term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. Kidney Int, 2007. 71(7): p. 679-86.
21. Ronco, C., D. Cruz, and R. Bellomo,
Continuous renal replacement in critical illness.
Contrib Nephrol, 2007. 156: p. 309-19.

22. Van Biesen, W., N. Veys, and R. Vanholder,
Intermittent hemodialysis for renal replacement therapy in intensive care: new evidence for old truths.
Contrib Nephrol, 2007. 156: p. 304-8.
23. Bell, M., et al.,
Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure.
Intensive Care Med, 2007. 33(5): p. 773-80.
24. Noble, J.S., K. Simpson, and M.E. Allison,
Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure.
Ren Fail, 2006. 28(4): p. 323-30.
25. Kindgen-Milles, D.,
Abbildung aus "Akutes Nierenversagen - Die Behandlung des akuten Nierenversagens mit kontinuierlichen Niereneratzverfahren". p. 12.
26. Weisbord, S.D. and P.M. Palevsky,
Acute renal failure in the intensive care unit.
Semin Respir Crit Care Med, 2006. 27(3): p. 262-73.
27. Abosaif, N.Y., et al.,
The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability.
Am J Kidney Dis, 2005. 46(6): p. 1038-48.
28. Maggiore, Q., et al.,
Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration.
Nephrol Dial Transplant, 2000. 15 Suppl 1: p. 68-73.
29. Block, C.A. and A.C. Schoolwerth,
The epidemiology and outcome of acute renal failure and the impact on chronic kidney disease.
Semin Dial, 2006. 19(6): p. 450-4.
30. Waikar, S.S., K.D. Liu, and G.M. Chertow,
The incidence and prognostic significance of acute kidney injury.
Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007. 16(3): p. 227-36.
31. Hsu, C.Y.,
Linking the population epidemiology of acute renal failure, chronic kidney disease and end-stage renal disease.
Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007. 16(3): p. 221-6.

32. Mataloun, S.E., et al.,
Incidence, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to an intensive care unit.
Braz J Med Biol Res, 2006. 39(10): p. 1339-47.
33. Hein, O.V., et al.,
Intermittent hirudin versus continuous heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy.
Ren Fail, 2004. 26(3): p. 297-303.
34. Fealy, N., et al.,
A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration.
Int J Artif Organs, 2007. 30(4): p. 301-7.
35. Singer, M., et al.,
Heparin clearance during continuous veno-venous haemofiltration. Intensive Care Med, 1994. 20(3): p. 212-5.
36. Lange, R., et al.,
[Use of continuous veno-venous high volume hemofiltration (CVVHVH) in patients with multiple organ failure. Principle and applications].
Zentralbl Chir, 1996. 121(7): p. 535-40; discussion 541-4.
37. Klingel, R., et al.,
Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation.
Nephrol Dial Transplant, 2004. 19(1): p. 164-70.
38. Leypoldt, J.K.,
Fouling of ultrafiltration and hemodialysis membranes by plasma proteins.
Blood Purif, 1994. 12(6): p. 285-91.
39. Hofbauer, R., et al.,
Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis.
Kidney Int, 1999. 56(4): p. 1578-83.
40. Favre, H., Martin, P. Y., Stoerman, C.,
Anticoagulation and continuous extracorporeal renal replacement therapy.
Semin Dial, 1996. 9: p. 112-118.
41. Ricci, Z., et al.,
Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion.
Crit Care, 2006. 10(2): p. R67.

42. Hutchison, C.A. and I. Dasgupta,
National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population.
Nephrol Dial Transplant, 2007. 22(6): p. 1680-4.
43. Gurtler, K., I. Euchner-Wamser, and G. Neeser,
[Heparin-induced thrombocytopenia].
Anaesthesist, 2006. 55(9): p. 1009-25; quiz 1026-7.
44. Charif, R. and A. Davenport,
Heparin-induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy.
Hemodial Int, 2006. 10(3): p. 235-40.
45. Wester, J.P., et al.,
Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients.
Intensive Care Med, 2004. 30(10): p. 1927-34.
46. Gajra, A., et al.,
Lepirudin for anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with continuous renal replacement therapy.
Am J Hematol, 2007. 82(5): p. 391-3.
47. Harenberg, J., et al.,
[Lepirudin for therapeutic use in heparin-induced thrombocytopenia].
Hamostaseologie, 2004. 24(2): p. 135-43.
48. Fischer, K.G.,
Hirudin in renal insufficiency.
Semin Thromb Hemost, 2002. 28(5): p. 467-82.
49. Benz, K., et al.,
Hemofiltration of recombinant hirudin by different hemodialyzer membranes: implications for clinical use.
Clin J Am Soc Nephrol, 2007. 2(3): p. 470-6.
50. Mon, C., et al.,
Treatment of hirudin overdose in a dialysis patient with heparin-induced thrombocytopenia with mixed hemodialysis and hemofiltration treatment.
Clin Nephrol, 2006. 66(4): p. 302-5.
51. Vargas Hein, O., et al.,
Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Intensive Care Med, 2001. 27(4): p. 673-9.

52. Brunet, S., et al.,
Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates.
Am J Kidney Dis, 1999. 34(3): p. 486-92.
53. Morimatsu, H., et al.,
Continuous renal replacement therapy: does technique influence azotemic control?
Ren Fail, 2002. 24(5): p. 645-53.
54. Ratanarat, R., C. Permpikul, and C. Ronco,
Renal replacement therapy in acute renal failure: which index is best for dialysis dose quantification?
Int J Artif Organs, 2007. 30(3): p. 235-43.
55. Ricci, Z., et al.,
Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey.
Nephrol Dial Transplant, 2006. 21(3): p. 690-6.
56. Ricci, Z. and C. Ronco,
Renal replacement II: dialysis dose.
Crit Care Clin, 2005. 21(2): p. 357-66.
57. Monti, G., et al.,
The DOse REsponse Multicentre International Collaborative Initiative (DO-REMI).
Contrib Nephrol, 2007. 156: p. 434-43.
58. Colussi, G. and G. Frattini,
Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: "predilution" vs. "postdilution" reinfusion.
Hemodial Int, 2007. 11(1): p. 76-85.
59. Monchi, M., et al.,
Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study.
Intensive Care Med, 2004. 30(2): p. 260-5.
60. Metnitz, P.G., et al.,
Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med, 2002. 30(9): p. 2051-8.

Lebenslauf

Name: Martin Neukirchen

Adresse: Am Botanischen Garten 8
40225 Düsseldorf
Deutschland

Geburtsdatum und –ort: 22.12.1978 in Bedburg

Eltern: Manfred Neukirchen
Direktor und Richter am Amtsgericht Düren
Otilie Neukirchen
Lehrerin

Geschwister: Prof. Dr. jur. Christoph Neukirchen
Staatsanwalt und Professor an der
Fachhochschule für Rechtspflege NRW

Familienstand: ledig

Nationalität: Deutsch

Bildungsweg: 1985-1989 St. Martinus Grundschule Kaster

1989-1998 Städtisches Gymnasium Bedburg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
(Note 1,7)

1998-1999 Zivildienst: Intensivstation
Krankenhaus St. Hubertus Stift, Bedburg

1999-2006 Studium der Humanmedizin
Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Chicago Medical School, Illinois, USA
Abschluss: 3. Medizinisches Staatsexamen
(Note gut 2,16)

Praktisches Jahr:

1. Tertial: Innere Medizin
Kardiologie (Herr Prof. Dr. B. E. Strauer)
Notaufnahme (Herr Prof. Dr. B. Grabensee)
Universitätsklinikum Düsseldorf

2. Tertial: Unfallchirurgie, Orthopädie und
plastische Chirurgie
Klinik Gut, St. Moritz
(Herr Dr. J.P. Ackermann)

3. Tertial: Anästhesie und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie (Herr Prof. Dr. J. Tarnow)
Universitätsklinikum Düsseldorf

Approbation:

Erteilt durch die Bezirksregierung Düsseldorf
am 29. Mai 2006

Ärztliche Tätigkeit:

2006 – 2008 Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. B. Pannen

Düsseldorf, den 3. März 2008



Martin Neukirchen

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Die Arbeit wurde bisher noch von keiner medizinischen Fakultät abgelehnt.

Ich bin mir darüber klar, dass der Bruch der obigen Eidesstattlichen Versicherung in jedem Fall zur Folge hat, dass die Fakultät die Promotion widerruft.

Düsseldorf, den 3. März 2008



Martin Neukirchen

Ich danke Herrn Prof. Dr. Detlef Kindgen-Milles für die Überlassung des Themas, für seine hilfreichen Anregungen und die Korrektur der Arbeit.

Die Stunden, die er dafür investiert hat, sind für mich nicht selbstverständlich und vor allem auch im Hinblick auf seine sonstige zeitaufwendige und anstrengende tägliche Arbeit auf der Intensivstation ganz besonders hervorzuheben. Durch seine ruhige, sachliche, engagierte und kompetente Arbeit ist er für mich ein Vorbild.

Herrn Prof. Dr. Lars Christian Rump danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Chef Herrn Prof. Dr. Benedikt Pannen, der meine wissenschaftliche Arbeit stets unterstützt.

Ebenso danke ich Herrn Privat-Dozent Dr. Peter Kienbaum für die besondere Förderung aktueller wissenschaftlicher Vorhaben.

Gedankt sei auch den Ärzten, Schwestern und Pflegern der operativen Intensivstation, die bei der Durchführung der klinischen Studien unermüdlich und bereitwillig geholfen haben.

Zuletzt möchte ich ganz besonders und von Herzen meiner Familie danken.

Ohne die uneingeschränkte Unterstützung meiner Eltern seit nunmehr fast drei Jahrzehnten wäre all das von mir bisher Erlebte und Erreichte nicht möglich gewesen. Ich bin Euch unendlich dankbar für alles.

Meinem Bruder danke ich für seine Freundschaft und seine Bereitschaft mir zu helfen, wann immer ich ihn brauche. Ich weiß, dass ich mich immer auf ihn verlassen kann.

Zusammen mit der Unterstützung meiner engsten Freunde macht Ihr mich zu dem was ich bin.

Die Behandlung des akuten Nierenversagens mittels kontinuierlicher Nierenersatzverfahren auf einer operativen Intensivstation – ein Vergleich zwischen hochvolumiger kontinuierlicher Hämofiltration (HVCVVH) und kontinuierlicher Hämodiafiltration (CVVHDF) unter besonderer Berücksichtigung der antikoagulativen Therapie

Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens ist ein zentrales Problem in der perioperativen Phase nach großen chirurgischen Eingriffen, denn die betroffenen Patienten weisen eine hohe Letalität auf. Die Behandlung des akuten Nierenversagens wird vor allem hinsichtlich der Frage nach dem am besten geeigneten Nierenersatzverfahren kontrovers diskutiert. Darüber hinaus ist der Kliniker durch Begleiterkrankungen wie die heparininduzierte Thrombozytopenie im Hinblick auf die zu wählende Antikoagulation vor besondere Herausforderungen gestellt. Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie an 100 Patienten, die mit insgesamt 295 Behandlungszyklen eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens behandelt wurden.

Sowohl die CVVHDF als auch die HVCVVH weisen ähnliche Eliminationscharakteristika für Harnstoff und Kreatinin auf, stellen somit effektive Verfahren der Nierenersatztherapie dar und garantieren eine hochwertige Blutreinigung bei schwerstkranken Patienten auf der Intensivstation. Unter dem Aspekt der klinischen Praktikabilität und Effektivität und auch der Kosten haben vor allem lange Filterstandzeiten und das Verhältnis zwischen Filterstandzeit und effektiver Behandlungszeit eine große Bedeutung. Zwischen den beiden Verfahren bestehen bezogen auf die Relation von Filterstandzeit und effektiver Behandlungszeit keine Unterschiede. Neben der Wahl des Verfahrens hat auch die Art der Antikoagulation Einfluss auf die Filterstandzeit und die durch die Behandlung entstehenden Kosten. Die längsten Filterstandzeiten von circa 48 Stunden werden mit dem Verfahren der CVVHDF unter Heparinantikoagulation erreicht. Für die Patienten mit ANV ohne HIT II stellt die CVVHDF somit das zu bevorzugende und auch kostengünstigere Verfahren dar, da sich hier unter vergleichbarer Antikoagulanziendosis bei ähnlicher Behandlungseffektivität die längsten Filterstandzeiten realisieren lassen. Die Filterstandzeiten der CVVHDF und die der HVCVVH unter Hirudin sind nicht unterschiedlich. Hier werden Filterlaufzeiten in der

Größenordnung von etwa 30 Stunden erreicht. Bei den Patienten mit einer HIT II stellt die HVCVVH unter Hirudinantikoagulation deshalb sehr wohl eine effiziente und gleichwohl effektive Behandlungsalternative zur CVVHDF dar.

Die Durchführung einer effizienten und effektiven Nierenersatztherapie unter Berücksichtigung der geeigneten Antikoagulation hat im Umfeld der intensivmedizinischen Komplexbehandlung eine elementare und entscheidende Bedeutung, um das Überleben schwerstkranker Patienten zu gewährleisten.



Prof. Dr. Detlef Kindgen-Milles