

**Aus der
Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor
Universitäts-Professor Dr. med. B. Pannen

**Die Behandlung des akuten Nierenversagens mittels
kontinuierlicher Nierenersatzverfahren auf einer interdisziplinären
operativen Intensivstation – Homöostaseparameter und
Hämolysezeichen im Verlauf der Therapie**

Dissertation

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

Tobias Herrmann

2010

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

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

Referent: Prof. Dr. Kindgen-Milles
Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Voiculescu

Gewidmet meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Definition des akuten Nierenversagen (ANV).....	6
1.2. Inzidenz und Letalität des ANV.....	7
1.3. Pathophysiologie und Pathogenese des ANV	8
1.4. Diagnose und Differentialdiagnose des ANV	12
1.5. Prophylaxe und Therapie des ANV.....	13
2. Fragestellung	16
3. Material und Methoden	17
3.1. Grundlagen der extrakorporalen Blutreinigung	17
3.2. Technik der extrakorporalen Blutreinigung	18
3.3 Studiendesign und Patientenkollektiv	20
3.3.1. Ausschlusskriterien	20
3.4. Methodik	20
3.5. Datenerhebung	21
3.6. Statistik	22
4. Ergebnisse	23
4.1. Patientenkollektiv	23
4.2. Ursache des ANV	26
4.3. Antikoagulation und Filterstandzeiten	27
4.4. Behandlungsparameter.....	32
4.5. Retentionswerte	33
4.6. Hämolyse.....	34
4.7. Sterblichkeit	38
4.8. Intensivmedizinische Scoring-Systeme.....	40
5. Diskussion	41
5.1. Patientenkollektiv	42
5.2. Ursachen des akuten Nierenversagens.....	42
5.3. Antikoagulation und Filterstandzeiten	42
5.3.1. Unfraktioniertes Heparin.....	43
5.3.2. Lepirudin	43
5.4. Behandlungsparameter.....	45

5.5. Retentionsparameter	45
5.6. Hämolyse	46
5.7. Letalität	47
5.8. Intensivscores	47
6. Zusammenfassung	48
7. Literaturverzeichnis	49
8. Abkürzungsverzeichnis	51
9. Abbildungs-, Tabellen-, Diagrammverzeichnis	52
9.1. Abbildungen	52
9.2. Tabellen	52
9.3. Diagramme	52
10. Curriculum vitae	54
11. Abstract	56
12. Danksagung	57

1. Einleitung

1.1. Definition des akuten Nierenversagen (ANV)

Eine schnell einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion, bei der es zu einer Akkumulation harnpflichtiger Substanzen im Körper des Patienten kommt, ist als ein akutes Nierenversagen definiert.

Je nach Schwere und Dauer ist diese Funktionseinschränkung mit Störungen im Elektrolyt- (z. B. Hyperkaliämie) und Wasserhaushalt (z. B. Überwässerung), metabolischen Beeinträchtigungen (z. B. metabolische Azidose) und Auswirkungen der Urämie auf andere Organsysteme vergesellschaftet.

Die genaue klinisch quantitative Definition des akuten Nierenversagens ist derzeit noch uneinheitlich und reicht von einer leichten Erhöhung der Retentionsparameter bis zur manifesten Dialysepflichtigkeit (z. B. Anstieg des Serumkreatinins um 0,5 mg/dl, Verdopplung des Serumkreatinins, Erfordernis einer Nierenersatztherapie)¹.

Ein Versuch der genauen Klassifikation erfolgte im Jahr 2002 durch die Vereinigung „Acute Dialysis Quality Initiative“, die ihre Ergebnisse in den RIFLE-Kriterien zusammengefasst hat. Das akute Nierenversagen wird darin in drei Grade (Risiko, Schaden, Versagen) und zwei klinische Folgen (Verlust und End-Stadium) unterteilt. Diese wiederum werden über Serumkreatininanstieg, Dauer des Nierenversagens und Urinausscheidung definiert². Mittlerweile hat sich diese Einteilung etabliert und wird sich in weiteren klinischen Studien beweisen müssen³.

Noch vor wenigen Jahren wurde die Meinung vertreten, dass das ANV lediglich eine mit technischen Apparaten überbrückbare Komplikation sei. Nach neuerer Studienlage zeigt sich jedoch zunehmend, dass sich das ANV als unabhängiger Risikofaktor für eine, von der Grunderkrankung unbeeinflusste, erhöhte Mortalität und Letalität darstellt¹.

1.2. Inzidenz und Letalität des ANV

Im Rahmen eines Multiorganversagens oder einer Sepsis erleiden 20-25% aller Patienten einer Intensivstation ein ANV. Von diesem Patientenkollektiv müssen sich 40-65% der Patienten einer Nierenersatztherapie unterziehen. Obwohl sich in den letzten Jahrzehnten die intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten verbessert haben, ist die Letalität überproportional hoch. Eine langfristige Dialysepflichtigkeit bleibt bei 5-30% der Patienten bestehen, die ein ANV überlebt haben^{1,4,5}.

Die häufigsten isolierten Ursachen eines ANV auf Intensivstationen sind schwere Schockzustände, Traumen, große Blutverluste, sowie große operative Eingriffe, insbesondere in der Herz- und Gefäßchirurgie⁶. Ein ANV nach kardiochirurgischem Eingriff (cardio-vaskuläre Bypass-Operation, operativer Herzklappenersatz) ist ein relevanter und unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit (Odds Ratio 7,9)⁷.

Auf der Intensivstation wird ein ANV heute jedoch nur in Ausnahmefällen als isoliertes Einorganversagen beobachtet. Das ANV tritt vielmehr fast immer im Rahmen eines Multiorganversagens (MOV) auf; oft als Folge einer infektiösen Komplikation⁶. Eine äußerst ungünstige Kombination ist das ANV und die Sepsis, welche bereits per se mit einer hohen Sterblichkeit behaftet ist. Hierbei kommt es zu einer Steigerung der Letalität von ursprünglich 45% bei singulärem ANV auf 70% in Kombination mit einer Sepsis⁸.

Die allgemeine Zunahme der Komorbidität der Patienten zeigt sich auch auf den Intensivstationen. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, KHK, Diabetes mellitus, chronischem Leberschaden, Arteriosklerose oder Herzinsuffizienz in der Kombination mit einem ANV haben eine erhöhten Letalität.

Insgesamt führt ein ANV, je nach Studienlage und Definition, zu einer 5- bis 10-fach erhöhten Letalität¹.

Aus epidemiologischer Betrachtung lässt sich – vereinfachend - ein klinischer Zusammenhang beschreiben: Man findet das ANV häufig bei schwer kranken Patienten, das ANV macht jedoch auch selbst schwer krank.

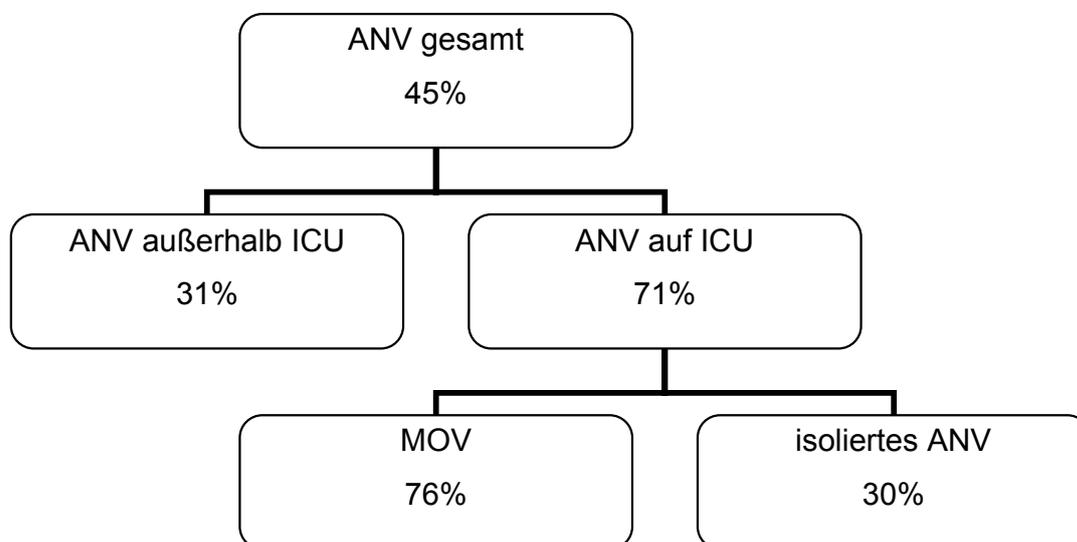


Abbildung 1: Letalität bei akutem Nierenversagen⁹.

In Abhängigkeit unterschiedlicher Begleiterkrankungen ergeben sich für das akute Nierenversagen (ANV) unterschiedliche Prognosen. Bei Patienten auf der Intensivstation (ICU) ist das ANV häufig im Rahmen eines Multiorganversagens (MOV) zu finden und so an eine hohe Sterblichkeit gekoppelt.

1.3. Pathophysiologie und Pathogenese des ANV

Entstehung und Ursache des ANV sind äußerst heterogen. So unterscheidet man rein ätiologisch in ein prärenales, intrarenales und postrenales Nierenversagen¹⁰.

Beim prärenalen akuten Nierenversagen ist die Funktionsstörung durch verschlechterte Voraussetzungen einer primär intakten Niere bedingt; glomeruläre und renal tubuläre Strukturen sind zunächst noch völlig intakt.

Zumeist ist eine unzureichende renale Perfusion hierfür die Ursache, ausgelöst durch eine absolute und/ oder relative Hypovolämie, eine Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks oder einer systemischen Vasodilatation.

Des Weiteren können verschiedene Medikamente die Nierenfunktion beeinträchtigen. Elektrolytstörungen und Hypovolämie können durch Diuretika ausgelöst bzw. verstärkt werden. NSAID stören durch eine Inhibition der Prostaglandinsynthese die renale Autoregulation. Dieser Mechanismus kann ebenfalls durch die Wirkung von ACE-Inhibitoren blockiert werden; besonders gravierend ist dieser Effekt bei Patienten mit einer bilateralen Nierenarterienstenose.

All diesen Ursachen ist gemeinsam, dass lediglich eine reversible renale Funktionsstörung die Folge ist, solange es rechtzeitig zu einer Korrektur der auslösenden Ursachen kommt. Geschieht dies nicht, so markieren strukturelle Schädigungen der Niere (akute Tubulusnekrose, ATN) den Übergang in ein intrinsisches akutes Nierenversagen, welches nicht mehr unmittelbar reversibel ist¹¹.

Das intrinsische akute Nierenversagen beschreibt das akute Nierenversagen im eigentlichen Sinne. Man unterscheidet vier verschiedene ätiologische Genesen: Makrovaskuläre, mikrovaskuläre und tubulointerstitielle Erkrankungen sowie die akute Tubulusnekrose.

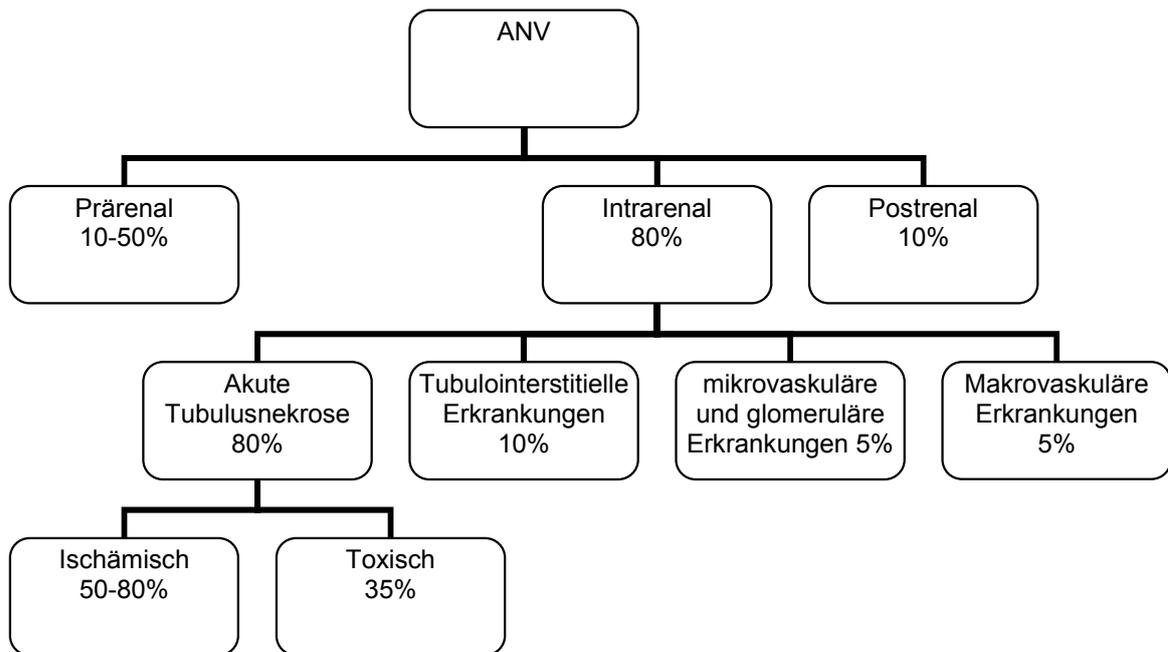


Abbildung 2: Klassifikation des akuten Nierenversagens¹¹.

Darstellung der unterschiedlichen Genese des akuten Nierenversagens und prozentuales Auftreten.

Makrovaskuläre Erkrankungen führen zu Einschränkungen der Nierenperfusion auf arterieller bzw. Abflussbehinderungen auf venöser Seite. Mögliche Ursachen hierfür sind Thrombosen, Thrombembolien, Atheroembolien atherosklerotischer Plaques oder aneurysmatische Veränderungen der Aorta.

In der Gruppe der mikrovaskulären bzw. glomerulären Erkrankungen sind die rapid-progressive Glomerulonephritis sowie das Goodpasture Syndrom vertreten. Hinzu kommen Pathologien aus der Gruppe der autoimmunen Vaskulitiden (z.B. Wegenersche Granulomatose) und thrombotischen Mikroangiopathien (z.B. hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura). Darüber hinaus sind Patienten mit einer malignen Hypertonie betroffen, die im Rahmen einer hypertensiven Krise eine Nierenfunktionsverschlechterung erleiden^{11,12}.

Medikamentenallergische Reaktionen gehören zu den tubulointerstitiellen Erkrankungen. Medikamente die solch ein Krankheitsbild auslösen können sind ACE-Hemmer, Diuretika (Thiazide), NSAID, Antibiotika (speziell β -Laktam-

Antibiotika und Sulfonamide), Cimetidin und Allopurinol. Daneben können infiltrative Prozesse, wie eine Sarkoidose, maligne Lymphome, eine Leukämie aber auch bakterielle Entzündungen z.B. im Rahmen einer bilateralen Pyelonephritis zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion führen¹¹.

Das Bild der akuten Tubulusnekrose zeigt weltweit eine inhomogene Verteilung und reicht von Schlangenbissen¹³ über Trauma (im Sinne einer Crush-Niere) bis hin zu unterschiedlichen nephrotoxischen Substanzen als auslösende Ursache.

Eine Sepsis liegt in 35-50% der Fälle einer akuten Tubulusnekrose auf der Intensivstation zu Grunde, häufig im Rahmen eines Multiorganversagens¹⁴.

Es gilt weiter in eine ischämische und in eine toxische Tubulusnekrose zu differenzieren.

Die ischämische akute Tubulusnekrose unterscheidet sich lediglich im Verlauf von einem prärenalen akuten Nierenversagen; die Ätiopathogenese ist gleich. So ist der Verlauf der ischämisch akuten Tubulusnekrose nicht unmittelbar reversibel, sondern es wird erst nach Wochen der Regeneration und Reparatur eine funktionelle Integrität wiederhergestellt. Auf Grund einer Verminderung des renalen Blutflusses (z.B. im Rahmen einer Sepsis⁸) und des glomerulären Filtrationsdruckes kommt es zu Schädigung des Tubulusepithels. Apoptose und eine Verletzung des Zellverbundes führen zu einer unkontrollierten Filtration und einer Verlegung des Harnabfluss durch Zelltrümmer (sludge)^{11,15}.

Die toxische akute Tubulusnekrose wird durch endogen oder exogen toxische Substanzen ausgelöst. Ähnlich wie bei der ischämischen akuten Tubulusnekrose kommt es, abhängig von der genauen Toxinwirkung, über den Weg der renalen Vasokonstriktion oder direkt zu einer Schädigung des Tubulusepithels. So wirken Röntgenkontrastmittel ausgeprägt über die Vasokonstriktion, wohingegen Chemotherapeutika (Cisplatin, Methotrexat und Cyclosporin A) und Antibiotika (besonders Aminoglykoside) direkt toxisch auf die Tubuluszelle wirken.

Zu einer Nephrotoxizität kann es auch im Rahmen einer Rhabdomyolyse kommen. Auslöser hierfür sind Traumata, Krampfanfälle, Drogen oder Medikamente. Die Folge ist eine Crush-Niere^{11,12}.

Die seltenste Variante wird durch das postrenale Nierenversagen beschrieben. Hierbei führt eine Harnabflußbehinderung zu einem akuten Nierenversagen. Diese Obstruktion kann auf verschiedenen Ebenen, vom Ureter, über den Blasenausgang, bis hin zur Urethra, zu finden sein. So sind auch die auslösenden Ursachen, von M. Ormond, Blasentumore, Blutgerinnsel, Prostatahypertrophie bis hin zur traumatischen Harnröhrenverlegung sehr vielfältig^{11,12}.

1.4. Diagnose und Differentialdiagnose des ANV

Bereits eine gründliche Anamnese und eine sorgfältige körperliche Untersuchung können häufig richtungweisende Anhaltspunkte und Informationen zur Stellung der Diagnose oder zu weiteren differentialdiagnostischen Überlegen erbringen. Risikofaktoren wie eine stattgefundene Kontrastmitteluntersuchung, die Einnahme von nephrotoxischen Substanzen aber auch vorausgegangene Hypotonien durch kardiale Ereignisse oder im Rahmen einer operativen Versorgung können identifiziert werden. Weiterführende Untersuchungen wie eine Abdomensonographie beim Palpieren einer gefüllten Harnblase oder differenzierte immunologische Laborteste beim Vorliegen von Hautveränderungen, Gelenkbeschwerden oder pulmonalen Blutungen geben entscheidende Hinweise zur Genese des ANV. In einigen Fällen ist es notwendig, die Indikation zu einer Nierenbiopsie zu stellen.

Zur Diagnosestellung des akuten Nierenversagens bedarf es des Nachweises einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate. Dies kann zum einen mittels der allgemeinen Clearance-Formel berechnet werden: $C = U \times V / P$, wobei U der Harnkonzentration des Kreatinin, V das Volumen eines Sammelurin und P dem Serumkreatinin entspricht.

Zum anderen kann sie näherungsweise an Hand der Formel nach Cockcroft und Gault ermittelt werden. Hierbei fließen in die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate das Alter, Geschlecht und der Wert des Serumkreatinins mit ein¹⁶.

Im klinischen Alltag hingegen bedient man sich der Einfachheit halber zur groben Abschätzung dem Wert des Serumkreatinins, da dieser jenseits seines

Normbereichs von 0,5 bis 1,1 mg/dl¹² mit einer kompromittierten Nierenfunktion vergesellschaftet ist.¹¹

Neben der Kreatininclearance ist die Messung der Diurese ein weiterer kontinuierlich zu erhebender Parameter, der jedoch kaum Rückschlüsse auf die Clearance zulässt. Trotzdem kann ein gründliches Monitoring der Flüssigkeitsbilanzierung einem das rechtzeitige Erkennen einer Anurie oder Oligurie erleichtern und somit wichtige Hinweise auf ein beginnendes akutes Nierenversagen geben.

Die genaue Abgrenzung zwischen einem akuten und einem chronischen Nierenversagen gelingt zumeist schon auf Grund von anamnestischen Angaben. Hierbei sollte man Symptome, die auf eine länger bestehende Niereninsuffizienz Hinweis geben, erfragen. Neben den Erkrankungen Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie, sind hier urämische Symptome, Pruritus, Ödeme oder Hämaturie zu nennen. Unterstützt werden diese Angaben mit objektiven Befunden der Laborchemie (z.B. Anämie, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie) oder bildgebender Verfahren (z.B. bilaterale Schrumpfnieren).

In den letzten Jahren sind zunehmend verschiedene Biomarker ins Gespräch gekommen und haben an Bedeutung gewonnen. So lassen diverse Studien vermuten, dass Cystatin C ein früher Marker des akuten Nierenversagens sein könnte¹⁷. Dieser muss, genau wie weitere Marker (Interleukin-18¹⁸, tubuläre Enzyme¹⁹), seine Zuverlässigkeit in weiteren klinischen Studien beweisen.

1.5. Prophylaxe und Therapie des ANV

Entscheidend für die Prävention eines ANV ist die Gewährleistung eines ausreichenden renalen Blutflusses und entsprechenden Perfusionsdruckes. Wegweisend hierfür ist eine patientenadaptierte Flüssigkeitstherapie sowohl mit kristalloiden und kolloidalen Volumenersatzmitteln als auch mit Blutprodukten. Eine sorgfältig bilanzierte Flüssigkeitsgabe ist notwendig, um die Folgen einer

Hyperhydratation (z.B. Lungenödem) bei eingeschränkter Nierenfunktion in Kombination mit einer Anurie zu verhindern.

Wie bereits oben schon erwähnt, gilt es die aktuelle Medikation des Patienten auf potentielle Risikofaktoren für eine gestörte renale Zirkulation zu prüfen. So sollte der Einsatz von ACE-Hemmern, NSAID's und Aminoglykosidantibiotika kritisch hinterfragt und streng indiziert werde. Die Dosierung der applizierten Medikamente muß entsprechend der eingeschränkten Clearance angepasst werden¹¹.

Des weiteren sollte versucht werden, eine ausgeglichene Homöostase des Säure-Base-Haushalts und der Elektrolyte aufrecht zu halten, um so akute Komplikationen wie eine Hyperkaliämie zu vermeiden. Prä- und postrenale Ursachen des ANV müssen ausgeschlossen werden, eine ausreichende Ernährung sollte sichergestellt und unterstützt werden. Allgemeine intensivpflegerische Maßnahmen und die gezielte Suche nach Infektionsquellen sind nötig²⁰.

Immer wieder werden medikamentöse Therapieansätze bei einem beginnenden akuten Nierenversagen diskutiert, die sich teilweise hartnäckig im klinischen Alltag behaupten, obwohl ihre Wirksamkeit durch klinische Studien widerlegt worden ist. Der Einsatz von Diuretika wie Furosemid²¹ und Mannitol²² kann ein ANV nicht verhindern. Gleiches gilt aber auch für das Dopamin, welches häufig in „Nierendosis“ zur Prävention des ANV gegeben wird, obwohl seine Wirksamkeit nicht belegt werden konnte²³⁻²⁵.

Trotz optimaler konservativer Therapie ist bei vielen Patienten der Einsatz einer Nierenersatztherapie unumgänglich. Bei vital gefährdenden Komplikationen wie Hyperkaliämie, einer schweren metabolischen Azidose, einer klinisch relevanten Hyperhydratation aber auch bei Manifestation einer schweren Urämie, besteht die Indikation zur Akutdialysebehandlung.

Die Frage nach der „Dosis“ der Nierenersatzbehandlung konnten Ronco et al. im Jahr 2000 beantworten. In seiner Studie untersuchte er die Auswirkung verschiedener Umsatzvolumina auf die Sterblichkeit. Sie konnten zeigen, dass Umsatzvolumina von 35 ml/kg KG/h signifikant mit einem besseren Überleben korrelieren²⁶.

Schiffli et al. zeigten, dass Patienten deutlich von einer intensivierten Nierenersatztherapie profitieren. Hierbei verglichen sie eine tägliche Nierenersatztherapie mit einer herkömmlichen intermittierenden Hämodialyse²⁷.

Es ergeben sich hieraus logistische Probleme bezüglich der apparativen und personellen Ausstattung einer Intensivstation. Die Ergebnisse von Ronco für einen 80 kg Patienten entsprechen einem Tagesumsatz von etwa 67 l⁶.

Darüber hinaus erfordert eine solch intensiviertete Behandlung auch gut funktionierende Dialysekatheter und adäquate Filter, um bei diesen hohen Umsätzen eine Traumatisierung des Blutes und seiner zellulären Bestandteile möglichst gering zu halten.

2. Fragestellung

Aufgrund der unzureichenden pharmakologischen Beeinflussbarkeit und trotz optimaler Prophylaxe des akuten Nierenversagens ist oft ein extrakorporales Nierenersatzverfahren unumgänglich. Nur so können letale Verlaufsformen und Komplikationen reduziert und die Mortalität weiter gesenkt werden.

Aktuelle Studienergebnisse zeigen ein Umdenken in der Frage der optimalen Dosis und fordern eine intensiviertere Behandlung.

In der folgenden Arbeit sollen die Auswirkungen dieser intensivierten Therapie diskutiert und im Sinne einer Verlaufsbeobachtung vorgestellt werden. Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Sterblichkeit des Gesamtkollektives? Gibt es Unterschiede in einzelnen Subgruppen?
- Kann der Erfolg der Nierenersatztherapie anhand unterschiedlicher Scoring-Systeme der Intensivmedizin dargestellt werden ?
- Wie verhalten sich die Retentionsparameter im Verlauf der Therapie?
- Kommt es im Verlauf der Therapie zu einer Hämolyse?
- Gibt es Unterschiede bezüglich der Filterstandzeiten in Abhängigkeit vom gewählten Antikoagulationsregime?

3. Material und Methoden

3.1. Grundlagen der extrakorporalen Blutreinigung

Mit Hilfe der extrakorporalen Nierenersatztherapie werden toxische Substanzen und überschüssige Flüssigkeit aus dem Blut des Patienten entfernt. Hierbei haben sich die drei Verfahren der Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration etabliert. Je nach Zusammensetzung der verwendeten Substitutions- und Dialysatlösungen können Störungen im Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts korrigiert werden.

Die Diffusion ist das grundlegende Wirkprinzip der Hämodialyse. Hierbei kommt es zu einem Konzentrationsausgleich zweier Flüssigkeiten, die über eine semipermeable Membran getrennt sind. Die Membran ist sowohl für das Lösungsmittel selbst, als auch für einen Teil der gelösten Stoffe durchgängig. Treibende Kraft ist das Konzentrationsgefälle, welches zwischen den unterschiedlich konzentrierten Lösungen herrscht und so den Stoff- und Lösungsmittelaustausch entlang der Membran bedingt.

Im Gegensatz hierzu beruht der Stofftransport bei der Hämofiltration auf der Filtration von Plasmawasser durch eine semipermeable Membran und wird als Konvektion bezeichnet. Wasser und die hierin enthaltenen Solute passieren die Membran und werden eliminiert. Abhängig ist dieser Prozess von dem Verhältnis der Molekülgröße zu der Porengröße der Membran¹¹. Dieser Vorgang entspricht im Prinzip der Bildung von Primärharn bei der glomerulären Filtration in der Niere⁹.

Die Hämodiafiltration kombiniert die beiden vorgestellten Wirkprinzipien miteinander und erhöht somit die Effektivität der beiden beschriebenen Eliminationsmethoden¹¹.

Das zentrale Element eines Nierenersatzverfahrens ist der Hämofilter. Über diesen findet der Transport der zu eliminierenden Substanzen aus dem Blut statt. Die Filtermembranen werden heutzutage fast ausschließlich aus synthetischen Materialien wie Polysulfon, Polyamid und Polyacrylnitril produziert. Diese verfügen

über eine sehr hohe Biokompatibilität, so dass es nur zu einer geringfügigen Aktivierung des Komplementsystems und proteolytischer Enzyme kommt.

In der Regel wird das dem Filter zugeführte Blut über einen großlumigen Katheter (Shaldon-Katheter) pumpengesteuert aus einer zentralen Vene entnommen. Es wird über den Hämofilter geleitet und danach wieder dem Patienten zugeführt. Man bezeichnet dieses Verfahren als veno-venös.

Die derzeit erhältlichen Geräte steuern mit Hilfe von Pumpen separat die Parameter Blutfluß, Dialysat und/ oder Substitutat sowie den Ultrafiltratfluß. Das Maß des Flüssigkeitsentzuges wird durch zwei Größen unmittelbar beeinflusst. Zum einen durch die Durchlässigkeit des Dialysators für Wasser, zum anderen durch den Transmembrandruck, welcher die zwischen den Seiten der Dialysatormembran entstehende Druckdifferenz definiert. Der Flüssigkeitsentzug wird volumetrisch oder gravimetrisch gemessen. Abweichungen vom gewünschten Zielwert werden durch Anpassung der Pumpengeschwindigkeit korrigiert⁹.

3.2. Technik der extrakorporalen Blutreinigung

Bei Patienten mit einem isolierten Nierenversagen werden bevorzugt intermittierende Verfahren wie die Hämodialyse eingesetzt. Kontinuierliche Behandlungsverfahren werden vorwiegend bei Patienten mit Multiorganversagen verwandt.

Bereits im Jahre 1977 beschrieben Kramer et al. das Verfahren der kontinuierlichen arteriovenösen Hämofiltration²⁸. Über Tage hinweg konnten so Plasmawasser und darin gelöste Stoffe über einen hochpermeablen Hämofilter aus dem Körper entfernt werden. Die treibende Kraft war lediglich die arteriovenöse Druckdifferenz. Um das Blutvolumen aufrecht zu halten, wird kontinuierlich Substitutat, eine in der Regel kaliumarme oder kaliumfreie, gepufferte Elektrolytlösung, infundiert.

Um dieses Verfahren zu optimieren und um eine effektivere Elimination harnpflichtiger Substanzen zu erreichen, setzte man Rollerpumpen als treibende

Kraft des Blutflusses ein. Unter diesen Voraussetzungen lässt sich das Verfahren auch veno-venös einsetzen (kontinuierliche venovenöse Hämofiltration, CVVH).

Moderne Geräte zur CVVH besitzen drei Rollerpumpen, um separat den Blutfluss, das Ultrafiltrat und das Substrat steuern zu können. Die Substratzufuhr kann vor oder hinter dem Hämofilter erfolgen. Normalerweise wird die Substitutionslösung hinter dem Filter zugeführt. Dies nennt man Postdilutionsmodus und ist durch eine hohe Effektivität gekennzeichnet. Bei einem geringen Blutfluss kommt es jedoch zu einer hohen Hämokonzentration im Filter, die Permeabilität wird beeinträchtigt und die Filterstandzeit verkürzt. Ein Aufbau im Prädilutionsmodus, mit Zuleitung des Substrats vor dem Filter, kann diesen Mechanismus zu Lasten der Effektivität reduzieren.

Bei dem Therapieverfahren der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse (CVVHD) wird als Transportmechanismus die Diffusion genutzt. Auf der Wasserseite des Hämofilters wird sterile Dialysierflüssigkeit im Gegenstromprinzip an den blutführenden Kapillaren entlangeleitet. Dem Konzentrationsgefälle folgend, diffundieren urämische Toxine des Blutes über die Membran auf die Seite des Dialysats und können eliminiert werden. Charakterisiert wird dieser Austausch vor allem durch die Siebeigenschaften der Dialysatormembran und die chemische Zusammensetzung des Dialysats.

Die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) stellt eine Kombination aus den beiden Verfahren dar. Diffusion und Konvektion laufen parallel ab. Ultrafiltrat wird über einen hochpermeablen Hämofilter abgepresst, während gleichzeitig Dialysierflüssigkeit an den Kapillaren vorbeigeleitet wird. Üblicherweise wird jeweils die Hälfte des Umsatzes als Substrat bzw. Dialysierflüssigkeit angesetzt. Mit der CVVHDF kann die Effektivität einer CVVH weiter erhöht werden, insbesondere, wenn kein ausreichender Blutfluss generiert werden kann. Durch den zusätzlichen Einsatz der Dialysatkomponente kann die Clearance weiter gesteigert werden, ohne dass durch eine erhöhte Hämokonzentration im Filter eine vermehrte Bluttraumatisierung auftritt oder kürzere Filterstandzeiten die Folge wären⁹.

3.3 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Studie sind – mit Zustimmung der Ethikkommission – alle Patienten untersucht worden, die mit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration im Postdilutionsmodus (Post-CVVHDF) auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf (CIA1) behandelt wurden. Es wurden die demographischen Daten, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Letalität, intensivmedizinische Scoringssysteme, Beeinflussung von Laborparametern, Behandlungsintensität und Behandlungsdauer analysiert.

3.3.1. Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die weniger als 24h mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wurden sowie Schwangere und Patienten jünger als 18 Jahre, sind aus der Studie ausgeschlossen worden.

3.4. Methodik

Der Beobachtungszeitraum und die Datenaufnahme fanden vom 1. Dezember 2000 bis zum 31. Dezember 2001 statt.

Die Patienten wurden alle mit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration im Postdilutionsmodus therapiert. Als Therapiesysteme dienten die ADM 08/ABM und die multiFiltrate (beide Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg). Als Hämofilter wurden die Modelle Ultraflux[®] AV 1000 S und Ultraflux[®] AV 600 S (beide Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg) verwendet, die jeweils eine Polysulfon Membran besitzen und sich um 0,4 m² in der Membranoberfläche unterscheiden. Als Hämofiltrationslösung wurde multiBic[®] 2 mmol/l Kalium (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg) gewählt. Ein Shaldon-Dialyse-Katheter (Modell Niagara[™], BARD Access Systems, Salt Lake City, USA) wurde zumeist in der Vena jugularis, gelegentlich auch in der Vena subclavia, platziert.

Die Entscheidung zur Nierenersatztherapie wurde anhand renaler und extrarenaler Indikatoren getroffen. Zu den klassischen renalen Indikationen

gehörten die Anurie und Oligurie, die diuretikaresistente Flüssigkeitsüberladung, schwere Elektrolytstörungen, insbesondere die Hyperkaliämie, schwere metabolische Azidosen und das Auftreten von Urämiekomplikationen.

Bei den extrarenalen Indikationen stand im Besonderen der schwere septische Schock im Vordergrund. Da ein Konsensus bezüglich absoluter Grenzwerte nicht besteht, wurde die Indikation im überwiegenden Teil der Fälle individuell gestellt.

Wir bestimmten die applizierte CRRT-Dosis anhand des Gesamtumsatzes. Der angestrebte Umsatz sollte größer 35 ml/kg KG/h (siehe oben²⁶) sein. Im weiteren Verlauf wurde die Dosis anhand der Azotämie angepasst.

Antikoaguliert wurden die Patienten mit unfraktioniertem Heparin (UFH), bzw. bei einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) mit Lepirudin (Refludan[®]). Der Zielwert der aPTT war 45 – 70 s. Fielen die Filterlaufzeiten dauerhaft zu kurz aus, so wurde Prostazyclin zur Antikoagulation hinzugenommen.

3.5. Datenerhebung

Von allen Patienten wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht), die behandelnde Fachdisziplin, die Hauptdiagnose, die Ursache des ANV, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, eventuell der Todestag, eventuelle Dauer einer Anurie, APACHE II und SAPS II Score und die Art der Antikoagulation dokumentiert.

Bezogen auf die CRRT wurden Daten zur Behandlungsdauer, Blutfluss, das Substrat, das Dialysat sowie der Gesamtumsatz erfasst.

Des Weiteren wurden fortlaufend Laborparameter wie Thrombozytenzahl, freies Hämoglobin, Harnstoff, Serumkreatinin, Hämoglobin, Laktatdehydrogenase, partielle Thromboplastinzeit, sowie AT III festgehalten.

3.6. Statistik

Die erhobenen Daten wurden mittels des Statistikprogramms SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) gesammelt und ausgewertet. Die graphische Darstellung erfolgte mit SigmaPlot (Systat Software Inc., Richmond, CA, USA). Filterlaufzeiten und Letalität wurden mit Kaplan-Meier Kurven aufgezeigt und mittels Logranktest quantifiziert. Die Verläufe der unterschiedlichen Homöostaseparameter wurden mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA für wiederholte Messwerte), die Vergleiche der Intensivscores mittels gepaartem t-Test auf Signifikanz untersucht. Unterschiede wurden ab einem $p < 0,05$ als signifikant angesehen. Die Darstellung der übrigen Werte erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Während des Untersuchungszeitraums wurden insgesamt 51 Patienten mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt und in die Auswertung aufgenommen.

Patienten [n]	51
Geschlecht [m/w]	32 / 19
Alter [Jahre]	66 ± 12
Gewicht Frauen [kg]	73 ± 23
Gewicht Männer[kg]	82 ± 24
Grösse Frauen [cm]	163 ± 5
Grösse Männer [cm]	175 ± 8
BMI Frauen	27 ± 9
BMI Männer	26 ± 6

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten.

Dargestellt sind Geschlechtsverteilung, Alter, Gewicht und Größe, sowie der sich hieraus ergebende BMI. MW ± SD

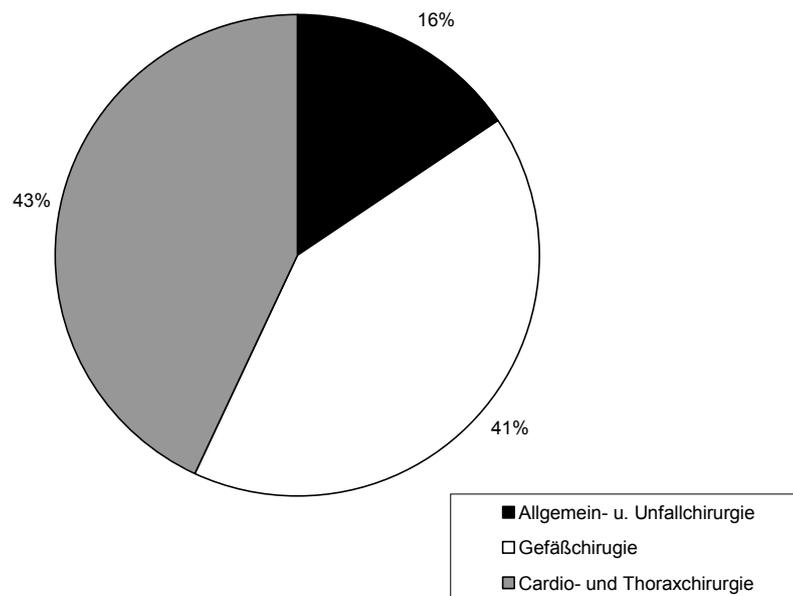


Diagramm 1: Klinikzugehörigkeit der Patienten.

Darstellung der Zugehörigkeit zu den einzelnen Fachdisziplinen. Die beiden größten Anteile bilden Patienten aus der Gefäßchirurgie und der Herz-Thorax-Chirurgie. Daten von 51 Patienten.

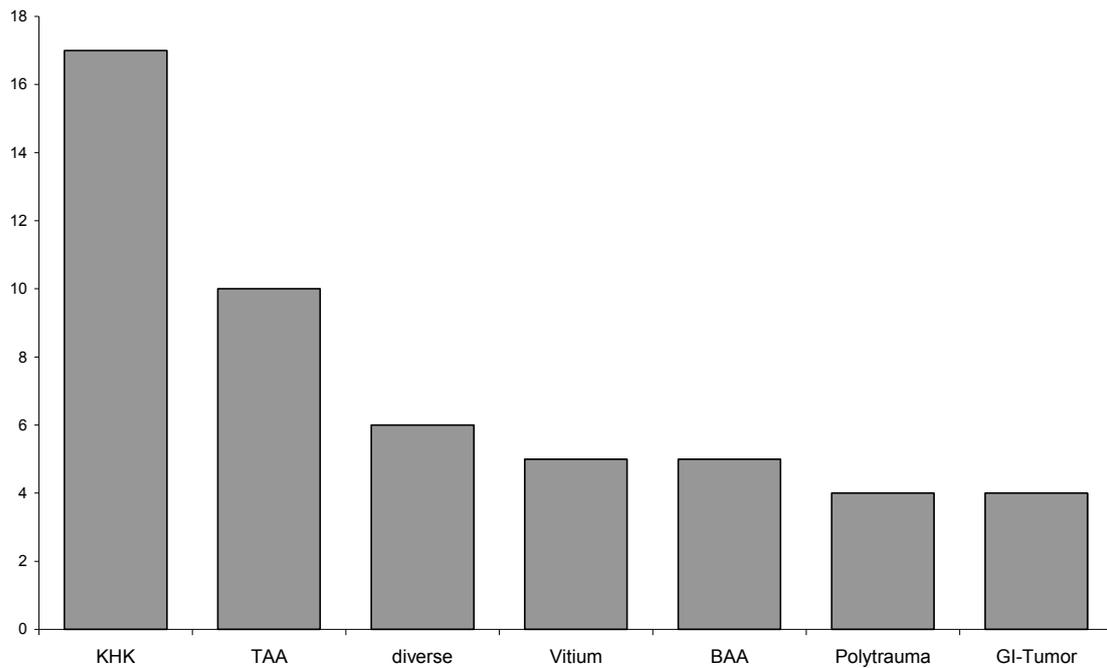


Diagramm 2: Hauptdiagnose bei Einweisung.

Dargestellt ist die Verteilung der Einweisungsdiagnosen. Patienten mit einer KHK oder einem TAA stellen mit insgesamt 27 Patienten den größten Anteil.

Koronare Herzkrankheit (KHK), thorakales Aortenaneurysma (TAA), Klappenfehler (Vitium), Bauchaortenaneurysma (BAA), gastrointestinale Tumore (GI-Tumore). Daten von 51 Patienten.

4.2. Ursache des ANV

Die Hauptursachen für ein ANV waren in unserem Patientenkollektiv eine Sepsis, das kardiozirkulatorische Versagen, eine Rhabdomyolyse oder eine Massivtransfusion.

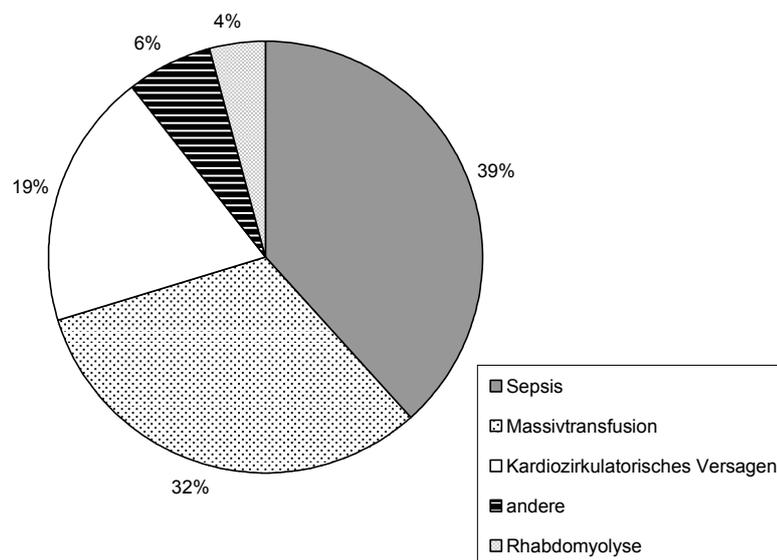


Diagramm 3: Ursachen des akuten Nierenversagens.

Ursachenverteilung des akuten Nierenversagens. Sepsis und Massivtransfusion stellen die zwei Hauptursachen dar. Daten von 51 Patienten.

4.3. Antikoagulation und Filterstandzeiten

Das primäre Antikoagulanz war unfractioniertes Heparin. Wurde bei den Patienten eine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) diagnostiziert, so erfolgte die Antikoagulation mit Lepirudin (Refludan®). Bei der Diagnosestellung einer HIT II während der Nierenersatztherapie erfolgte der sofortige Wechsel der Antikoagulation. Bei zu kurzen Filterstandzeiten wurde zusätzlich Prostazyklin (Flolan®) zur Antikoagulation eingesetzt.

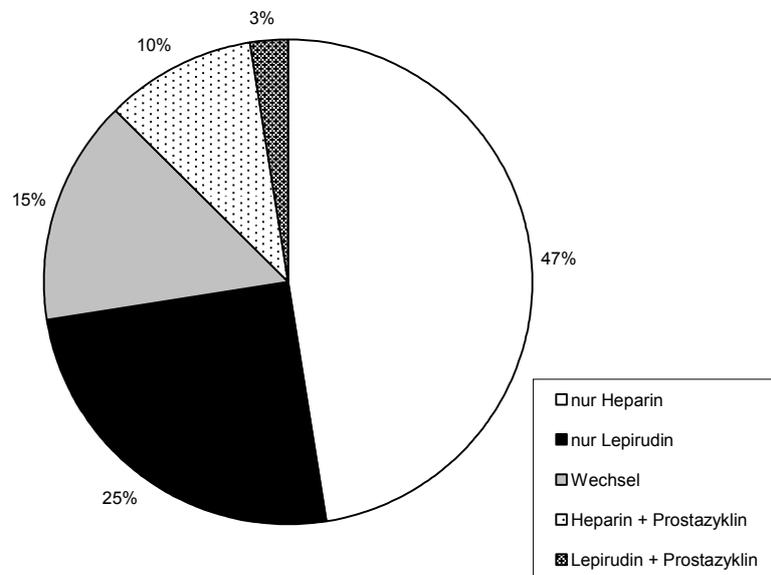


Diagramm 4: Antikoagulationsverfahren.

Darstellung der unterschiedlichen Antikoagulationsverfahren. Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine konventionelle Antikoagulation mittels Heparin. Daten von 40 Patienten.

	Heparin (UFH)	Lepirudin	p
Patienten [n]	24	12	
Dosis Antikoagulation [pro d]	24.280 I.E. ± 13.168 I.E. (1012 I.E./h)	21,6 mg ± 17,3 mg (11,6 µg/kg KG/h)	
aPTT [s]	67,3 ± 10,7	67,3 ± 6,07	0,44
AT III [%]	72,2 ± 4,2	93,4 ± 10,1	0,46
Filterlaufzeit [h]	34,9 ± 27,8	33,3 ± 23	0,72

Tabelle 2: Antikoagulation und Filterlaufzeiten.

Darstellung der Antikoagulationsdosis, aPTT, AT III und der Filterlaufzeit bei unterschiedlicher Antikoagulation. Die Filterlaufzeiten unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,72$). Ebenso verhält es sich mit den Parametern aPTT und AT III. Daten von 36 Patienten, MW ± SD.

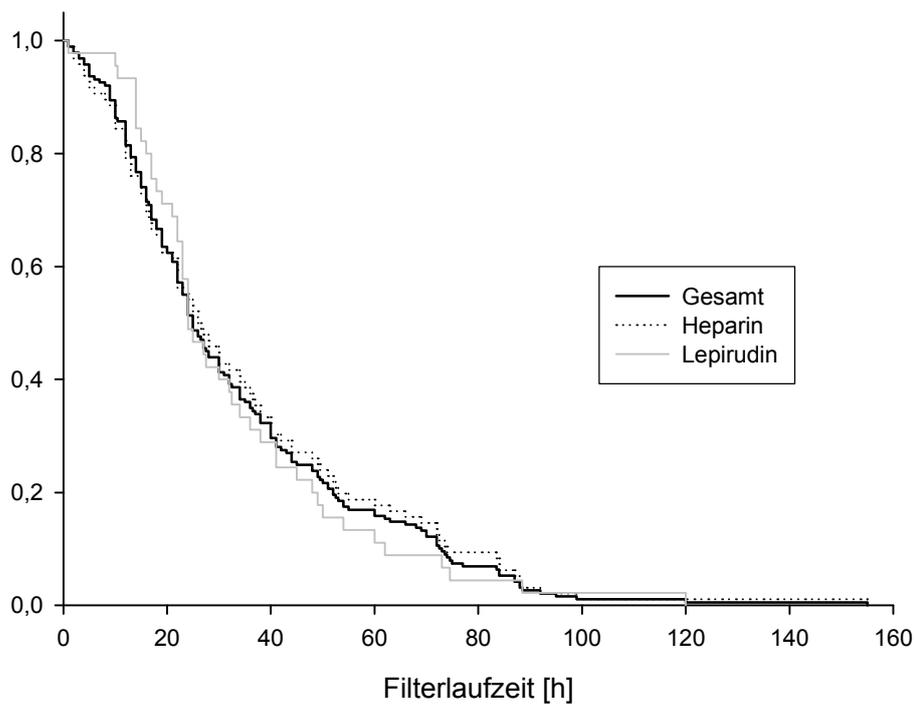


Diagramm 5: Filterstandzeiten in Abhängigkeit von der Antikoagulation.

Darstellung der Laufzeiten einzelner Filter in Abhängigkeit von der gewählten Antikoagulation, aufgezeigt in einer Kaplan-Meier-Kurve. Mit zunehmender Laufzeit reduziert sich stetig die verbleibende Filteranzahl. Hierbei zeigen sich sowohl zwischen den einzelnen Antikoagulationsverfahren als auch im Vergleich zur Gesamtzahl keine signifikanten Unterschiede. Daten von 36 Patienten.

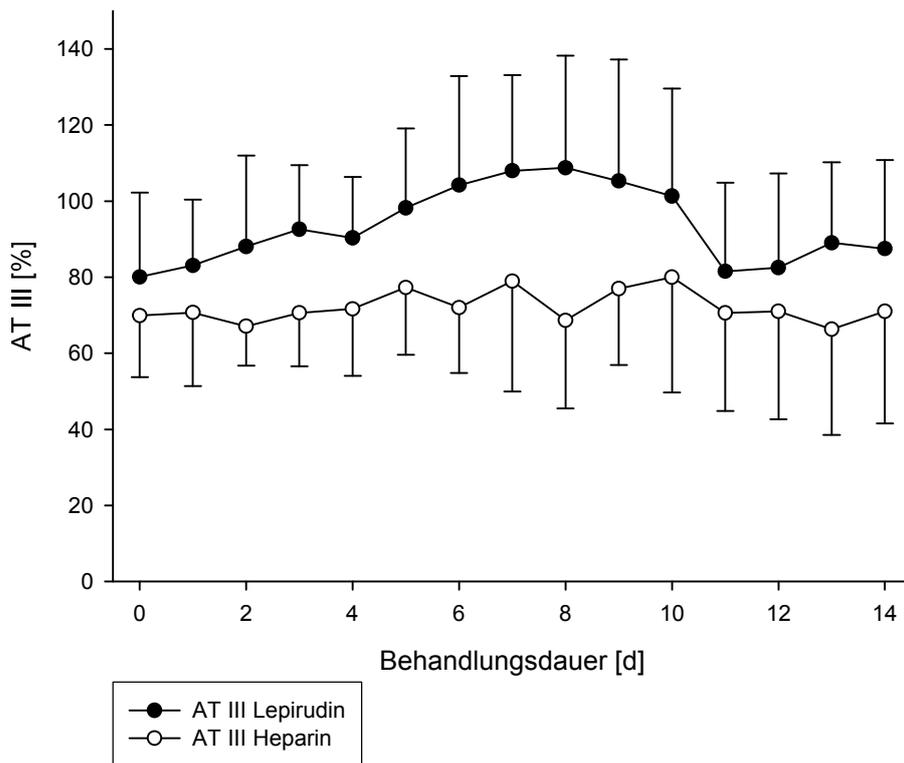


Diagramm 6: AT III Spiegel im Verlauf der Therapie.

Dargestellt sind die AT III Spiegel über die Behandlungsdauer. Über einen Zeitraum von 14 Tagen sind die Werte konstant. Auf Grund der großen Streuung sind die Unterschiede nicht signifikant. Daten von 36 Patienten, MW \pm SD.

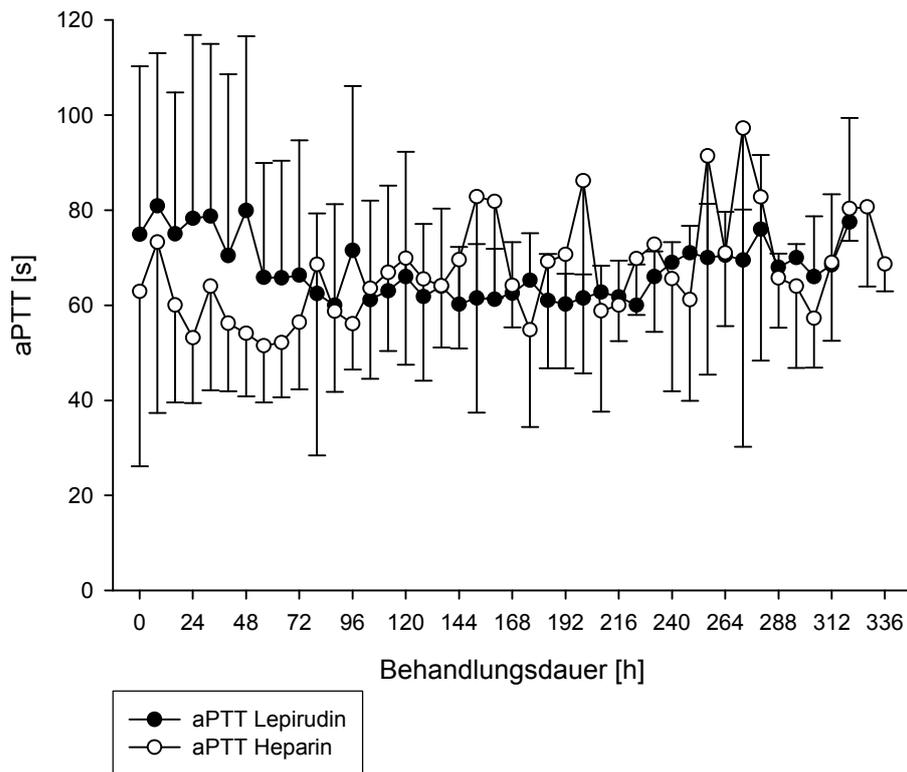


Diagramm 7: aPTT im Verlauf der Therapie.

Dargestellt sind die aPTT Werte für die einzelnen Antikoagulationsverfahren über die Behandlungsdauer von 336h (~ 14 Tage). Die aPTT Spiegel liegen während des gesamten Beobachtungszeitraums in einem therapeutischen Bereich und bleiben konstant. Daten von 36 Patienten, MW ± SD.

4.4. Behandlungsparameter

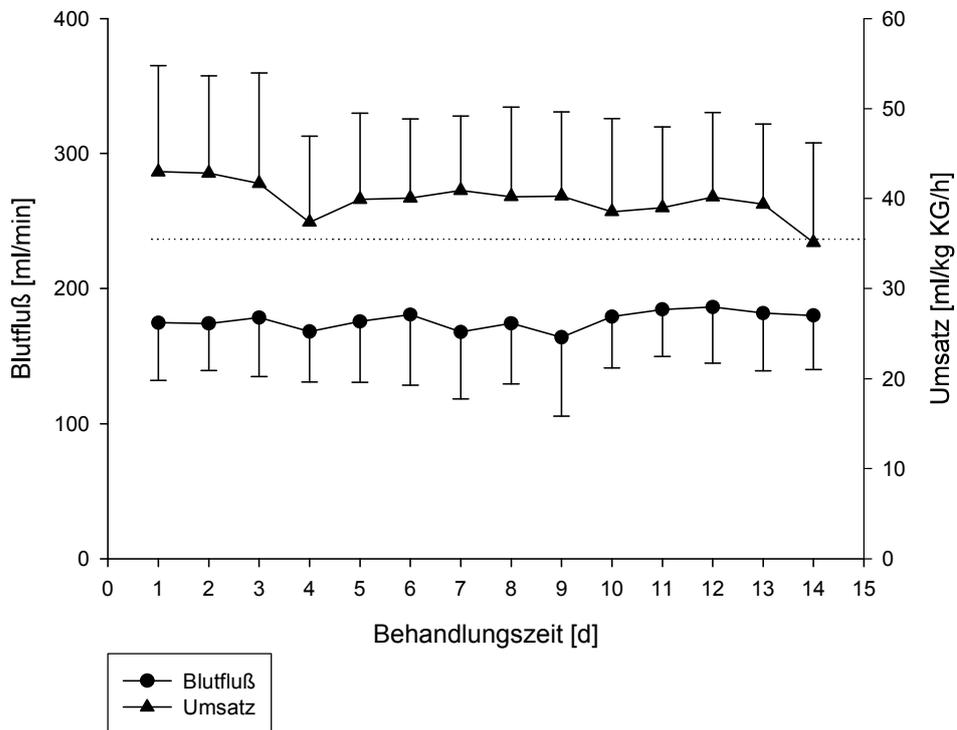


Diagramm 8: Blutfluss und Umsatz im Verlauf der Behandlung.

Die Effektivität einer Nierenersatztherapie wird maßgeblich über die Parameter Blutfluß und den Gesamtumsatz definiert. Es werden über den kompletten Zeitraum der Therapie hohe Blutflüsse von 180 ml/min realisiert. Für den Gesamtumsatz werden von Ronco et al. 35 ml/kg KG/h²⁶ gefordert (als Orientierungshilfe ist eine Markierung in das Diagramm eingefügt). Diese Dosis wurde bei allen Patienten appliziert. Daten von 42 Patienten, MW \pm SD.

4.5. Retentionswerte

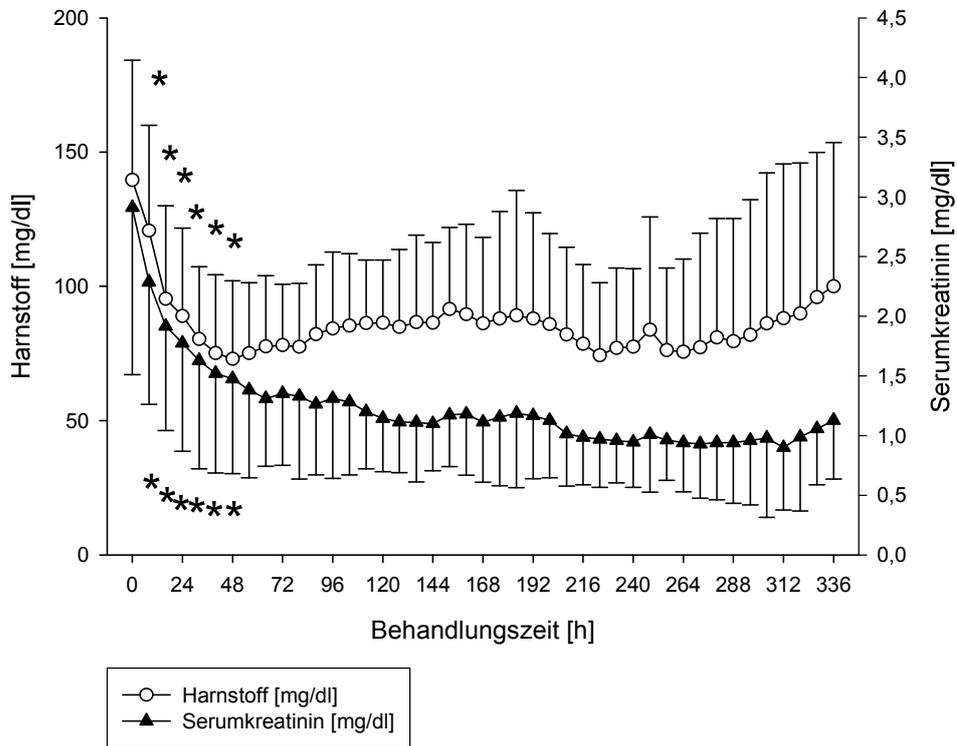


Diagramm 9: Harnstoff und Serumkreatinin im Verlauf der Behandlung.

Bereits in den ersten 48h der Behandlung kommt es zu einem signifikanten Abfall der Harnstoff- und Serumkreatininkonzentration ($p < 0,001$). Über den gesamten Behandlungszeitraum ist der Abfall der Serumkreatininkonzentration signifikant ($p < 0,001$). Daten von 43 Patienten, MW \pm SD.

4.6. Hämolyse

Untersucht wurden die Parameter Thrombozytenzahl, Hämoglobinwert, Laktatdehydrogenase (LDH) und das freie Hämoglobin. Eine Aussage über eine mögliche Hämolyse bzw. Anhalte für eine übermäßige Zerstörung der korpuskulären Blutbestandteile während des Nierenersatzverfahrens kann so getroffen werden.

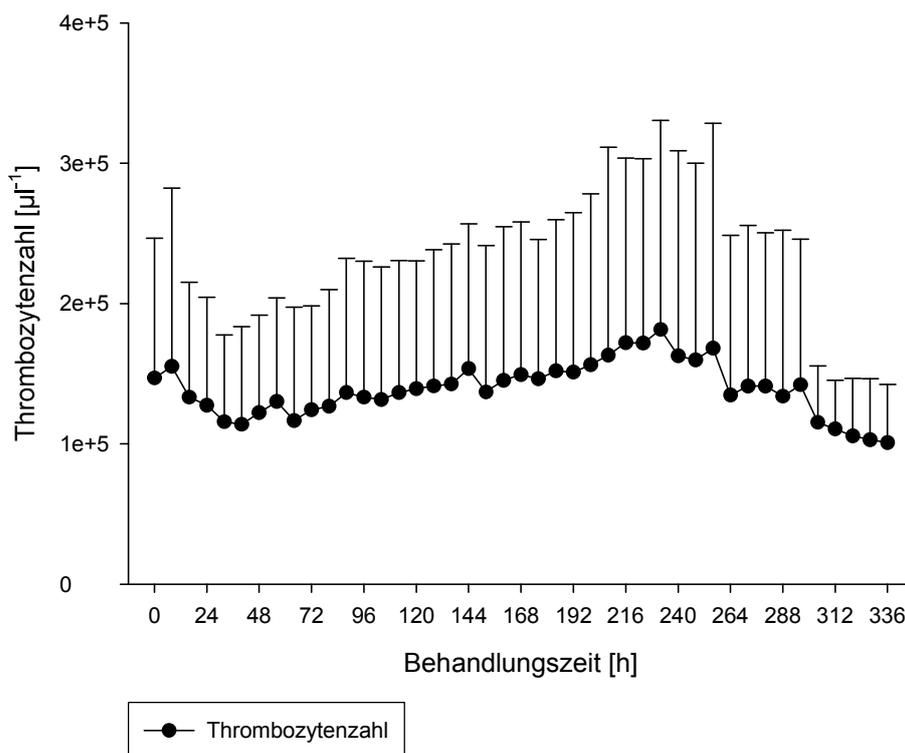


Diagramm 10: Darstellung der Thrombozytenzahl im Verlauf der Behandlung.

Die Anzahl der Thrombozyten bleibt in dem Beobachtungszeitraum konstant in einem Range von 100T bis $180\text{T} \times \mu\text{l}^{-1}$. Es kommt es zu keinem signifikanten Abfall dieses Parameters ($p = 0,168$). Daten von 43 Patienten, $\text{MW} \pm \text{SD}$.

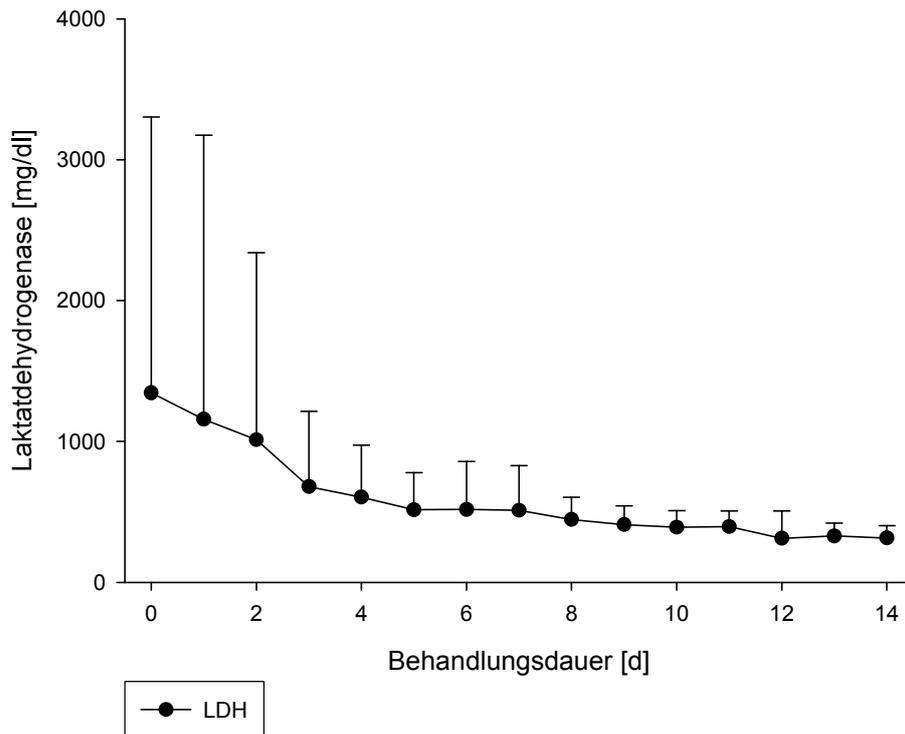


Diagramm 11: Darstellung der Laktatdehydrogenase im Verlauf der Behandlung.

Über den Beobachtungszeitraum von 14 Tagen zeigt die Laktatdehydrogenase einen Abfall. Es ist von keinem erhöhten Zellzerfall auszugehen. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,555$). Allerdings ist gerade in den ersten drei Behandlungstagen eine gewisse Unschärfe der Werte bei einer sehr hohen Standardabweichung zu bemerken. Daten von 44 Patienten, $MW \pm SD$.

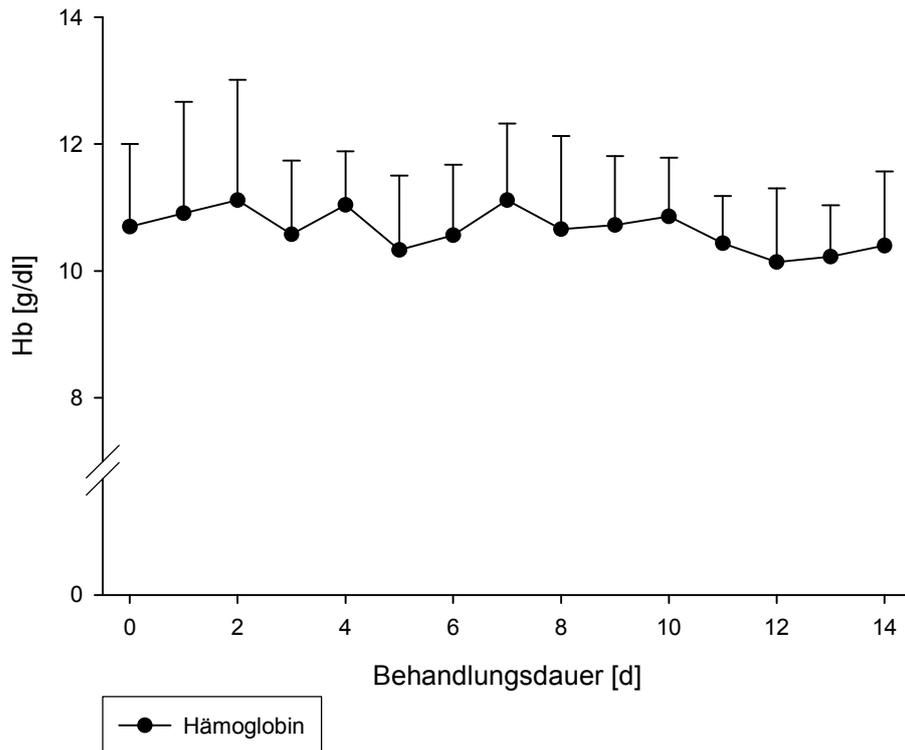


Diagramm 12: Darstellung des Hämoglobins im Verlauf der Behandlung.

Das Hämoglobin bleibt über den Beobachtungszeitraum in Werten zwischen 10 und 11 mg/dl konstant, ein Abfall zeigt sich nicht. Die Änderungen der Werte im Verlauf sind nicht signifikant ($p = 0,398$). Daten von 43 Patienten, $MW \pm SD$.

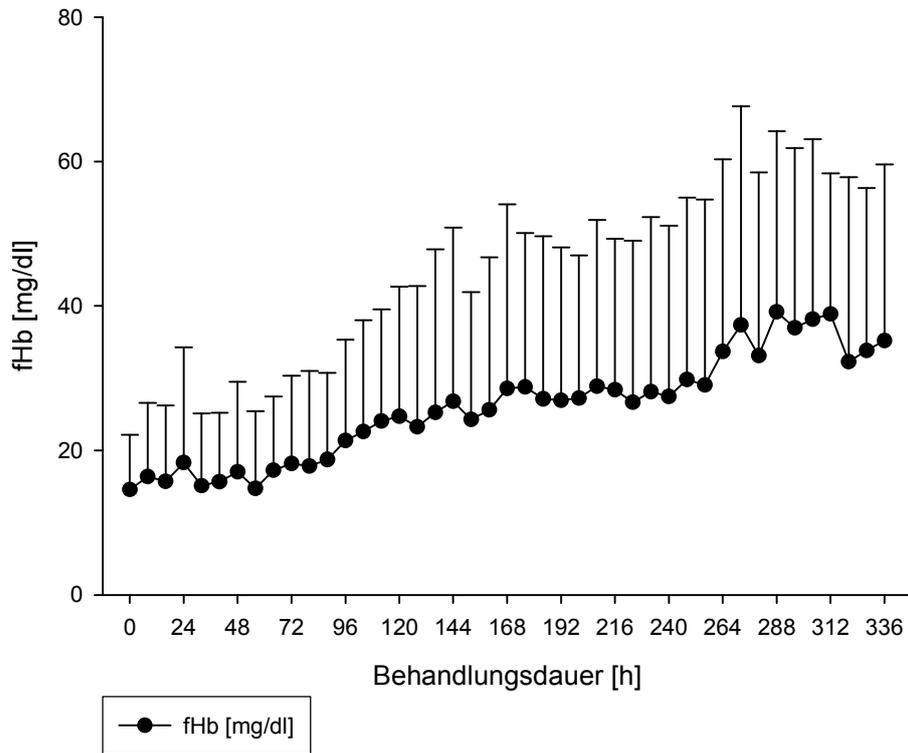


Diagramm 13: Darstellung des freien Hämoglobins im Verlauf der Behandlung.

Die Werte für das freie Hämoglobin steigen über die Behandlungsdauer tendenziell an, auf Grund der hohen interindividuellen Streuung ergibt sich jedoch keine signifikante Veränderung ($p = 0,581$). Referenzwert < 5 mg/dl. Daten von 23 Patienten, MW \pm SD.

4.7. Sterblichkeit

In den folgenden Abbildungen wird die Sterblichkeit des gesamten Patientenkollektives und in den verschiedenen Untergruppen dargestellt. Die Auswertung erfolgt in Kaplan-Meier Kurven.

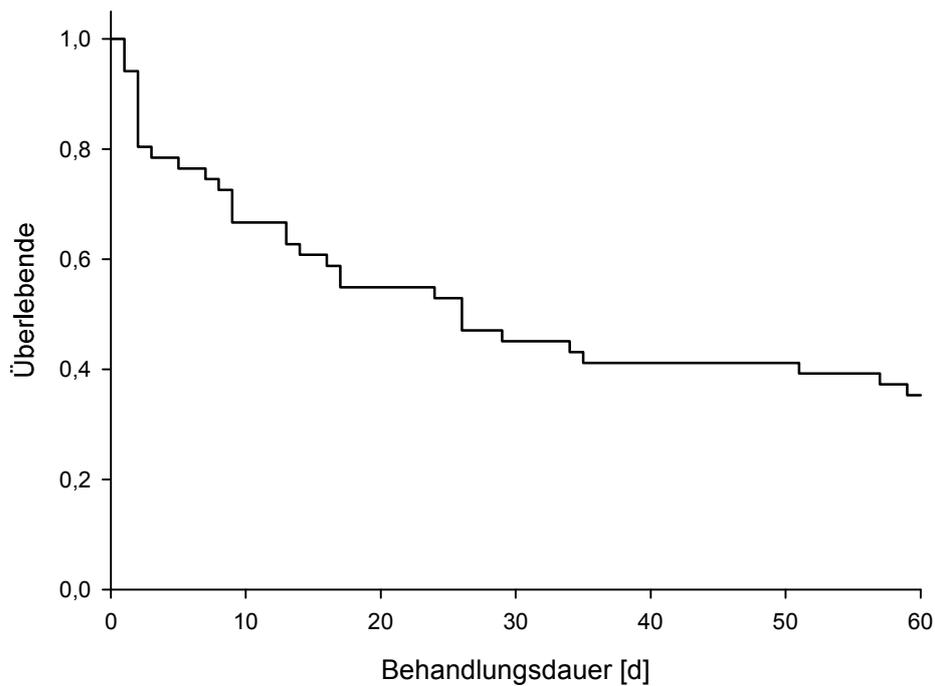


Diagramm 14: Kaplan-Meier Darstellung der Gesamtsterblichkeit.

Der Graph zeigt in den ersten drei Behandlungstagen eine hohe Sterblichkeit mit einer Reduktion des Kollektives um 20%. Im Anschluss folgt ein nahezu linearer Verlauf bis zum 30. Behandlungstag. Die Gesamtsterblichkeit beträgt 64,7%. Daten von 51 Patienten.

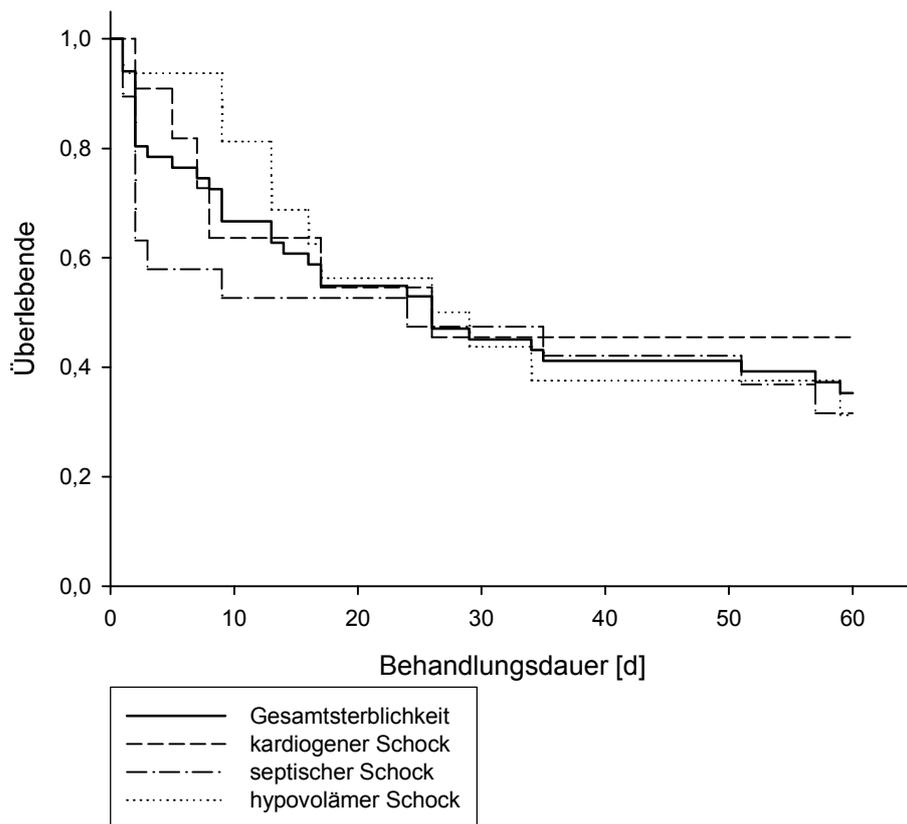


Diagramm 15: Kaplan-Meier Darstellung der Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu den Untergruppen „Ursache des akuten Nierenversagens“.

In dieser Darstellung wird das Patientenkollektiv in Untergruppen eingeteilt; die Einteilung erfolgt in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ursache des akuten Nierenversagens. Die Letalität in den einzelnen Untergruppen unterscheidet sich im Verlauf der Behandlungsdauer nicht signifikant ($p = 0,421$). Auffallend ist eine deutlich erhöhte Sterblichkeit zu Beginn der Behandlung in der Gruppe der Patienten mit einem septischen Schock als Ursache für das akute Nierenversagen. 40% der Patienten versterben bereits in den ersten 48h. Die Patienten der Gruppe „hypovolämer Schock“ als Genese des ANV zeigen bis zum 16. Behandlungstag eine geringere Sterblichkeit im Vergleich zur Gesamtsterblichkeit. Nicht ganz so ausgeprägt ist dies in der Patientengruppe kardiogener Schock – hier zeigt sich ein Überlebensvorteil bis zum 8. Tag der Behandlung. Daten von 51 Patienten.

4.8. Intensivmedizinische Scoring-Systeme

In dem folgenden Diagramm ist die Auswirkung der Nierenersatztherapie auf unterschiedliche Scoring-Systeme der Intensivmedizin dargestellt. Aufgezeigt sind die Werte von SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) und APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn ($t = 0$) und nach 24 stündiger Behandlung ($t = 24$). In beiden Fällen kommt es zu einem signifikanten Abfall des erhobenen Punktwertes (APACHE II $p = 0,005$, SAPS II $p < 0,001$).

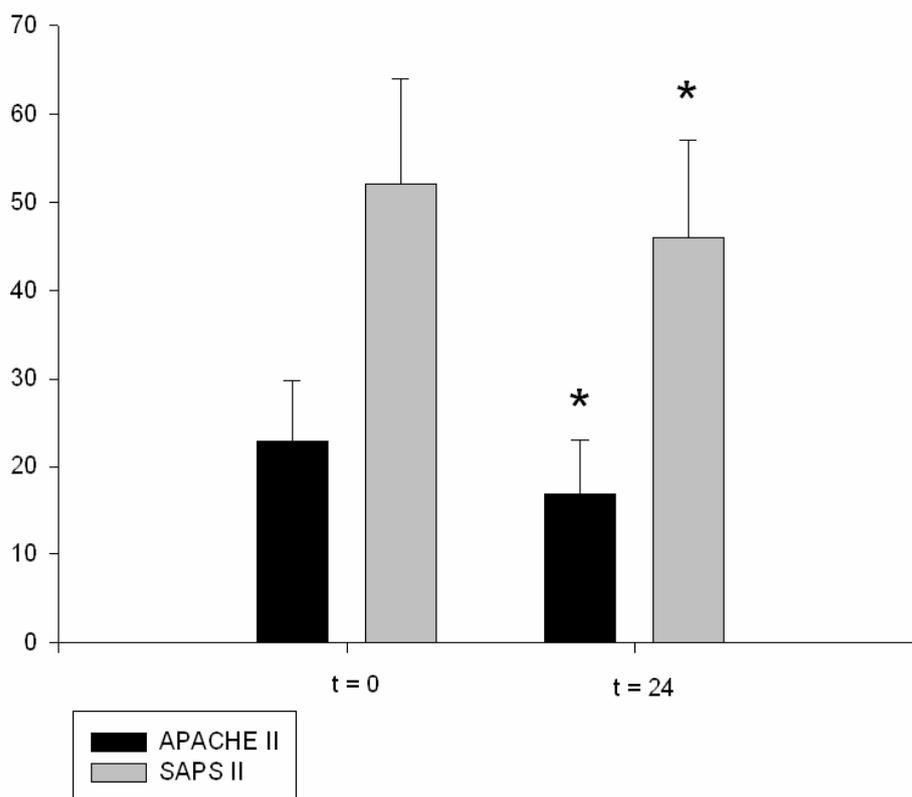


Diagramm 16: Darstellung von SAPS II und APACHE II Score zu den Zeitpunkten Therapiebeginn ($t = 0$) und nach 24 Stunden Behandlung ($t = 24$).

Die Auswertung zeigt einen signifikanten Abfall der Score-Werte (APACHE II $p = 0,005$, SAPS II $p < 0,001$). Daten von 28 Patienten, MW \pm SD.

5. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung werden bei Patienten im akuten Nierenversagen unterschiedliche Hämolyse- und Homöostaseparameter unter einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation bewertet. Weiterhin werden Unterschiede in der Sterblichkeit bei verschiedenen Patientenkollektiven und die objektive Darstellung des Therapieerfolgs mittels zweier Scoringssysteme der Intensivmedizin untersucht.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung sind:

- Das Hirudin Lepirudin, als alternatives Antikoagulans bei HIT Typ II, weist im Vergleich zum Heparin keine Unterschiede bezüglich der Filterstandzeit auf.
- Beim Einsatz eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens kommt es zu keiner klinisch relevanten Hämolyse.
- Die Intensivscores APACHE II und SAPS II eignen sich zur Kontrolle des Therapieerfolgs.

Das akute Nierenversagen beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation stellt eine schwerwiegende Komplikation dar, die unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache eine erhebliche Morbidität und Letalität aufweist. Trotz moderner intensivmedizinischer Maßnahmen und Fortschritten in der Nierenersatztherapie ist die Letalität bei Patienten mit akutem Nierenversagen gegenüber Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung deutlich erhöht¹. Das akute Nierenversagen gehört zu den häufigsten Organversagen auf der Intensivstation und verschlechtert die Prognose²⁹ – besonders im Zusammenhang mit einem weiteren Organversagen. Somit stellt das akute Nierenversagen eine besondere Herausforderung an die Therapie dieser schwer kranken Patienten. Umso wichtiger erscheint es, dieser Patientengruppe eine Therapie zukommen zu lassen, die zugleich effektiv und wenig traumatisierend ist.

5.1. Patientenkollektiv

Die untersuchten Patienten stellen eine repräsentative Stichprobe für das heutige Patientenspektrum auf einer operativen Intensivstation dar. Kardiovaskuläre und große gefäßchirurgische Eingriffe überwiegen und sind durch den Schwerpunkt des Universitätsklinikums zu erklären. Alle Patienten erlitten im postoperativen Verlauf ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen.

5.2. Ursachen des akuten Nierenversagens

Eine der Hauptursachen die zum akuten Nierenversagen führt ist der Schock. Hervorzuheben ist hierbei der septische Schock, der mit 39% in der vorliegenden Untersuchung den größten Anteil stellt.

Bedingt durch das ausschließlich chirurgische Patientengut ist das vermehrte Auftreten eines akuten Nierenversagens nach einer Massivtransfusion zu werten (32%). Im Rahmen von großen, zumeist gefäßchirurgischen Operationen, ist es zu einem erhöhten Umsatz von Blut- und Plasmaprodukten gekommen, wobei hier auch von Blutdruckabfällen im Sinne eines hypovolämen Schocks ausgegangen werden muss.

Die Ursachenverteilung unserer Patienten entspricht dem in der Literatur beschriebenen³⁰. Somit ist unser Patientenkollektiv auch in dieser Hinsicht repräsentativ.

5.3. Antikoagulation und Filterstandzeiten

Um die Filterstandzeiten valide beurteilen zu können, ist es nötig die Antikoagulation näher zu untersuchen. Art der Antikoagulation, Dosis und Monitoring mittels aPTT sind in den Daten aufgezeigt.

Die Antikoagulation muss individuell an den einzelnen Patienten angepasst werden. So gilt es, den richtigen Kompromiss zwischen Gefahr der

Blutungskomplikation und ineffektiver Nierenersatztherapie durch häufige Filterverschlüsse zu finden.

5.3.1. Unfraktioniertes Heparin

Die klassische Antikoagulation erfolgt mit unfraktioniertem Heparin. Nach einer initialen Bolusgabe wird eine kontinuierliche Infusion von 500 bis 1500 IE/h empfohlen³¹. Auf eine Tagesdosierung umgerechnet ergibt dies eine Dosis von 12.000 – 36.000 IE. Die Dosis in der Heparin-Gruppe liegt bei einer Tagesdosis von 24 280 IE, so dass hier von einer ausreichenden Antikoagulation ausgegangen werden kann und lange Filterlaufzeiten erwartet werden können.

In Studien und Übersichtsarbeiten^{31,32} wird bei der Antikoagulation mit UFH ein aPTT-Zielwert von 35 – 45 Sekunden als ein sicherer Wert angesehen, der den Kompromiss zwischen Blutungsgefahr auf der einen und Filterverschluss auf der anderen Seite erfüllt. Die individuelle Abwägung bei jedem einzelnen Patienten bleibt stets zu berücksichtigen.

Die aPTT-Werte in unserer Untersuchung liegen mit 67,3 Sekunden über diesem geforderten Bereich. Hieraus ergeben sich mit 34,9 Stunden im Mittelwert ausreichende Filterlaufzeiten.

5.3.2. Lepirudin

Die heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung der Therapie mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularen Heparinen. Die Reaktion ist immunologisch bedingt. Durch eine Interaktion von Heparin mit dem Plättchenfaktor 4 (PF4) kommt es zu einer Antikörperbildung. Durch die gebildeten Komplexe wird eine Thrombozytenaktivierung getriggert. Die Verklumpung der Thrombozyten untereinander kann schwere venöse aber auch arterielle Thrombembolien auslösen³³. Bereits beim Verdacht auf eine HIT II ist der Intensivmediziner gezwungen, auf ein alternatives Antikoagulationsregime umzuschwenken. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein rekombinantes Hirudin, das Lepirudin, verwendet. Dieses Antikoagulans ist zur Therapie der HIT zugelassen und hemmt irreversibel freies wie auch gebundenes Thrombin. Zum

Zeitpunkt der Studie war Hirudin die einzig verfügbare, i.v. anwendbare Alternative zur Behandlung von Patienten mit HIT II.

Zur Dosierung von Lepirudin an der CVVH existieren noch keine Richtlinien. So wird nach einem Bolus eine kontinuierliche Infusion von 0,12 – 0,24 mg/kg/d als optimal angenommen. Umgerechnet liegen die Dosen in der vorliegenden Untersuchung im oberen Bereich der empfohlenen Dosierung. Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen wurde auf die Bolusgabe verzichtet.

Auch das Monitoring zur Therapiekontrolle unter Nierenersatzverfahren oder bei Niereninsuffizienz gestaltet sich schwierig. Lepirudin wird nahezu vollständig renal bzw. unter Hämofiltration via Hämofilter eliminiert. Eingeschränkt wird die Clearance durch die Ausbildung von Anti-Hirudin-Antikörpern. Diese Antikörper entstehen bei mehr als zwei Drittel aller Patienten, die länger als 5 Tage behandelt werden. Folge ist eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit³³. Lepirudin sollte daher mit großer Vorsicht dosiert werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden – im Notfall unter Inkaufnahme verkürzter Filterstandzeiten.

Die Relation zwischen dem Plasmalepirudinspiegel und der aPTT ist nicht linear und eine mögliche Steuerung kann nur mäßig erfolgen. Die Ecarin-Clotting-Zeit (ECT) zeigt eine deutlich bessere Korrelation zum Lepirudinspiegel, ist jedoch in den meisten Kliniken nicht verfügbar.

Trotz dieser eingeschränkten Aussagekraft der aPTT ist bei einem Wert von 67,3 s – welcher identisch mit dem Wert bei Heparin ist – auch von einer effektiven Antikoagulation auszugehen. Deshalb wurden in dieser Untersuchung akzeptable Filterstandzeiten von 33,3 Stunden beobachtet.

Es bleibt festzustellen, dass in beiden Studiengruppen die Dosierung der Antikoagulantien ausreichend war, um eine effektive Verlängerung der aPTT zu erzielen. Signifikante Unterschiede im Zielbereich bestanden nicht, die ermittelten Werte waren nahezu identisch. Bezüglich der Filterstandzeiten wurden in beiden Gruppen ausreichende Laufzeiten erzielt, die nicht signifikant differieren. Umgekehrt ergibt sich hieraus die Schlussfolgerung, dass bei der Dosierung des Lepirudin in therapeutischen Bereichen gearbeitet wurde, obgleich bei

Therapiekontrolle lediglich auf die unscharfe aPTT und nicht die ECT zurückgegriffen werden konnte.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit anderen Untersuchungen in der Literatur. So kamen Vargas Hein et al. bei dem Vergleich Heparin vs. Hirudin zu dem gleichen Ergebnis bezüglich der Filterlaufzeiten. Das Heparin wurde kontinuierlich in einer Dosis von 250 I.E./h appliziert und in 125 I.E. Schritten an eine Ziel ACT von 180 – 210 s angepasst. Hirudin wurde in einer Dosierung von 10 µg/kg/h dosiert und in 2 µg/kg/h Schritten an eine ECT von 80 – 100 s reguliert.³⁴.

Mit dem Hirudin Lepirudin steht dem Intensivmediziner beim Patienten mit einer HIT Typ II ein alternatives Antikoagulans zur Verfügung, dass bezüglich der Filterstandzeiten im Vergleich zum Heparin keine Unterschiede aufweist.

5.4. Behandlungsparameter

Die Effektivität eines Nierenersatzverfahrens wird maßgeblich durch die beiden Faktoren Blutfluss und Gesamtumsatz bestimmt. In Abhängigkeit von der Hämokonzentration im Filter konnten hohe Blutflüsse von durchschnittlich 180 ml/min erzielt werden. Der von Ronco et al. geforderter Gesamtumsatz von mehr als 35 ml/kg KG/h wurde zu jedem Zeitpunkt der Therapie überschritten²⁶.

5.5. Retentionsparameter

Eines der wichtigsten Aufgaben des Nierenersatzverfahrens ist die Reinigung des Blutes von toxischen Substanzen. Üblicherweise werden zur Beurteilung der Effektivität die Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin herangezogen.

In dieser Studie kommt es innerhalb der ersten 48 Stunden zu einem signifikanten Abfall dieser beiden Retentionsparameter. Es kann somit von einer effektiven und suffizienten Elimination der harnpflichtigen Substanzen gesprochen werden.

Im weiteren Verlauf der Beobachtung kommt es zu einer gewissen Unschärfe. Der tendenzielle Wideranstieg der Werte zum Ende des Behandlungsintervalls ist durch eine Überschneidung von Filterwechseln (Filterverschluss und

Therapiebeginn) zu erklären, da nicht die einzelnen Filterstandzeiten, sondern jeweils der Gesamtverlauf über die komplette Behandlungszeit gewertet wurde.

5.6. Hämolyse

Für den schwerstkranken Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen ist eine extrakorporale Zirkulation während der Nierenersatztherapie unumgänglich. Neben der Aktivierung von Mediatoren und Cytokinen könnte es auch zu einer Hämolyse im Rahmen der Therapie kommen. Besonders die hohen Gesamtumsätze könnten durch erhöhte Drücke im Bereich des Hämofilters eine Hämolyse begünstigen.

Um dieses zu Überprüfen, wurden verschiedene Hämolysemarker bestimmt, die allerdings zum größten Teil generell mit einem Zellzerfall assoziiert sind.

So fallen die Werte der Laktatdehydrogenase (LDH), einem intrazellulären Enzym, im Verlauf ab. Dies ist ein Indiz, dass es während der Nierenersatztherapie zu keinem vermehrten Zelluntergang kommt.

Ähnlich verhält es sich mit dem Hämoglobinwert (Hb), der nahezu konstant bleibt. Vor dem Hintergrund des Intensivpatientengutes ist dieser Wert aber nur eingeschränkt mit einer Hämolyse durch das Nierenersatzverfahren zu werten. Zum einen gibt es Komplikationen in der postoperativen Intensivmedizin, die mit einem Hb-Abfall einhergehen, zum anderen stehen dem Intensivmediziner durch Blutkonservengabe die Mittel zur Verfügung, den Hb-Spiegel in einem engen Bereich zu halten – unabhängig von anderen Faktoren.

Gleiches gilt auch für den Verlauf der Thrombozytenzahl, die bei entsprechender Indikation durch Transfusionen substituiert werden kann. In der vorliegenden Studie kam es auch hier zu keinem signifikanten Abfall.

Ein relativ sensibler Parameter der Hämolyse ist das freie Hämoglobin (freie Hb). Besonders in der Qualitätskontrolle von Blutkonserven wird dieser Wert zur Ermittlung der Hämolyserate am Ende der Laufzeit eines Erythrozytenkonzentrates verwandt³⁵.

Im Verlauf der Beobachtung kommt zu einem leichten Anstieg der freien Hb-Werte, der jedoch nicht signifikant ist. Besonders bemerkenswert ist, dass in der untersuchten Gruppe bereits vor Beginn der Nierenersatztherapie der

Referenzwert für das freie Hämoglobin überschritten wurde, so dass unabhängig von der Nierenersatztherapie eine (geringe) Hämolyse vorlag. Eine genaue Zuordnung der Hämolyse zu einer bestimmten Ursache ist nicht möglich, jedoch kann eine klinisch relevante Hämolyse durch die Nierenersatztherapie – auch unter Würdigung der Gesamtheit aller Parameter - ausgeschlossen werden.

Aus dieser Betrachtung heraus bleibt somit festzustellen, dass es durch den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens mit einer effektiven Elimination harnpflichtiger Substanzen sowie hoher Blutflusswerte und gesteigertem Gesamtumsatz zu keinem vermehrten Auftreten von Hämolyse kommt.

5.7. Letalität

Die Sterblichkeit von Patienten, die mit einem akuten Nierenversagen auf eine Intensivstation aufgenommen werden oder während der Intensivtherapie ein ANV entwickeln, ist nach wie vor hoch³⁶. Metnitz et al. zeigten in ihrer Multicenterstudie aus dem Jahr 2002, in der gut 17.000 Patienten eingeschlossen waren, eine Sterblichkeit von 63%. Zu dem gleichen Ergebnis kommt die vorliegende Untersuchung, in der die Letalität 64 % beträgt. Dies zeigt, dass diese Studie, trotz des kleinen Kollektives, repräsentativ ist. Die Sterblichkeit in den einzelnen Subgruppen unterscheidet sich nicht signifikant. Dies war jedoch auf Grund der geringen Patientenzahl nicht zu erwarten.

5.8. Intensivscores

Neben dem Monitoring der Retentionsparameter als Indikator für eine suffiziente Therapie galt es zu überprüfen, ob Intensivscore-Systeme wie APACHE II und SAPS II den Therapieerfolg und eine Verbesserung des Patientenstatus abbilden. Beide Scores zeigen nach 24 stündiger Therapie einen signifikanten Abfall, welcher einer deutlichen Verbesserung der Situation des Patienten entspricht. Sowohl der SAPS II Score als auch der APACHE II Score sind somit für die Beurteilung von Patienten im ANV geeignet.

6. Zusammenfassung

Das akute Nierenversagen beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation stellt eine schwerwiegende Komplikation dar, die unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache eine erhöhte Letalität aufweist. Trotz modernster intensivmedizinischer Maßnahmen und Fortschritten in der Nierenersatztherapie ist die Letalität bei Patienten mit akutem Nierenversagen gegenüber Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion erhöht¹.

Schwer kranke Patienten auf der Intensivstation, sei es im Multiorganversagen oder im manifesten Schock, profitieren von einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie. Mit den modernen Geräten zur Nierenersatztherapie stehen dem Intensivmediziner effektive und suffiziente Möglichkeiten zur Behandlung des akuten Nierenversagens zur Verfügung.

Durch den Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens zur Therapie einer beeinträchtigten Nierenfunktion ist eine zielgerichtete Antikoagulation zwingend nötig. Generell stellt die Antikoagulation bei Intensivpatienten eine besondere Herausforderung dar. Neben der klassischen Antikoagulation mit Heparin erfordert die Antikoagulation mit Lepirudin beim Patienten mit einer HIT II besonders viel Aufmerksamkeit. Dies gilt besonders in Hinblick auf den Konflikt zwischen ausreichender Filterstandzeit und Blutungskomplikationen bei nur eingeschränkten Möglichkeiten zur Überwachung der Therapie. Hier zeigt sich mit dem rekombinanten Hirudin Lepirudin ein Medikament, welches – bei effektiver Dosierung – bezüglich der Filterlaufzeiten im Vergleich zum Heparin keinen Unterschied aufweist.

Während der Nierenersatztherapie sind das Blut und dessen korpuskuläre Anteile durch Rollerpumpen- und Filterpassagen den unterschiedlichsten Kräften ausgesetzt. Die Frage, ob und in wie weit dieses extrakorporale Verfahren mit einer Hämolyse einhergeht, konnte dahingehend beantwortet werden, dass kein Hinweis auf eine verfahrensassoziierte Hämolyse auffindbar war.

Ein Blick auf die Intensivstation zeigt eine zunehmende Fülle von Überwachungsmöglichkeiten. Wichtig für den behandelnden Arzt ist, dass ein objektives Werkzeug zum Monitoring des Therapieerfolgs bereitgestellt wird. Dies kann zum einen mit der Kontrolle der Retentionsparameter und zum anderen durch Erhebung des SAPS II oder APACHE II Scores erfolgen.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Morath C, Miftari N, Dikow R et al. [Renal replacement therapy in the intensive care unit]. *Anaesthesist* 2006; **55**: 901-13; quiz 14.
- 2 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2006.
- 3 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007; **33**: 409-13. Epub 2006 Dec 13.
- 4 Morgera S, Kraft AK, Siebert G et al. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 275-9.
- 5 Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 875-85.
- 6 Kindgen-Milles D. Nierenersatzverfahren. In: *Refresher Course, Aktuelles Wissen für Anästhesisten* (Fortbildung DAfA, ed): DIOMed Verlags GmbH, 2004: 107-19.
- 7 Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; **104**: 343-8.
- 8 Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; **351**: 159-69.
- 9 Kindgen-Milles D. *Akutes Nierenversagen - Die Behandlung des akuten Nierenversagens mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren*: Fresenius Medical Care, 2005.
- 10 Barckow D. Ursachen und Prognose des akuten Nierenversagens. In: *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, Vol. 40, 2003: 343-9.
- 11 Jorres A, Frei U. [Acute kidney failure]. *Internist (Berl)* 2001; **42**: 379-88, 90-402.
- 12 Herold G. *Innere Medizin*, 2005.
- 13 Barsoum RS. Tropical acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2004; **144**: 44-52.
- 14 Liano F, Junco E, Pascual J et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998; **66**: S16-24.
- 15 Schrier RW, Wang W, Poole B et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004; **114**: 5-14.
- 16 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**: 31-41.
- 17 Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; **66**: 1115-22.
- 18 Parikh CR, Jani A, Melnikov VY et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 405-14.
- 19 Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 543-51.
- 20 Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; **365**: 417-30.

- 21 Uchino S, Doig GS, Bellomo R et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; **32**: 1669-77.
- 22 Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Jama* 2002; **288**: 2547-53.
- 23 Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; **356**: 2139-43.
- 24 Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; **50**: 4-14.
- 25 Kellum JA, J MD. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1526-31.
- 26 Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; **356**: 26-30.
- 27 Schiffli H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; **346**: 305-10.
- 28 Kramer P, Wigger W, Rieger J et al. [Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics]. *Klin Wochenschr* 1977; **55**: 1121-2.
- 29 Hasper D. [Acute renal failure - how and when to treat?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; **43**: 286-91; quiz 92.
- 30 Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 2513-9.
- 31 Hein OV, Birnbaum J, Spies C. [Acute renal failure - anticoagulation in continuous renal replacement therapy.]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; **43**: 294-301; quiz 2.
- 32 van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 145-50.
- 33 Steinfeldt T, Rolfes C. [Heparin induced thrombocytopenia and anticoagulation in renal replacement therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; **43**: 304-10; quiz 12.
- 34 Vargas Hein O, von Heymann C, Lipps M et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2001; **27**: 673-9.
- 35 Tapernon K, Zander R, Niehoff D et al. [Quality control of hemolysis rate of erythrocyte concentrates: a proficiency test for determination of free hemoglobin]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; **36 Suppl 1**: S45-50.
- 36 Putensen C. [Acute renal failure. Still a cause of increased mortality]. *Anaesthesist* 2007; **56**: 1103-4.

8. Abkürzungsverzeichnis

ANV	Akutes Nierenversagen
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III	Antithrombin III
ATN	Akute Tubulusnekrose
BAA	Bauchaortenaneurysma
BMI	Body-Mass-Index
CRRT	Continuous renal replacement therapy
CVVH	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CVVHD	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
CVVHDF	Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
fHb	Freies Hämoglobin
GI	Gastrointestinal
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
MOV	Multiorganversagen
NSAID	non steroidal anti inflammatory drugs, auch: NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)
PF4	Plättchen Faktor 4
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
TAA	Thorakales Aortenaneurysma
UFH	Unfraktioniertes Heparin

9. Abbildungs-, Tabellen-, Diagrammverzeichnis

9.1. Abbildungen

- Abbildung 1: Letalität bei akutem Nierenversagen⁹.
Abbildung 2: Klassifikation des akuten Nierenversagens¹¹.

9.2. Tabellen

- Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten.
Tabelle 2: Antikoagulation und Filterlaufzeiten.

9.3. Diagramme

- Diagramm 1: Klinikzugehörigkeit der Patienten.
Diagramm 2: Hauptdiagnose bei Einweisung.
Diagramm 3: Ursachen des akuten Nierenversagens.
Diagramm 4: Antikoagulationsverfahren.
Diagramm 5: Filterstandzeiten in Abhängigkeit von der Antikoagulation.
Diagramm 6: AT III Spiegel im Verlauf der Therapie.
Diagramm 7: aPTT im Verlauf der Therapie.
Diagramm 8: Blutfluss und Umsatz im Verlauf der Behandlung.
Diagramm 9: Harnstoff und Serumkreatinin im Verlauf der Behandlung.
Diagramm 10: Darstellung der Thrombozytenzahl im Verlauf der Behandlung.
Diagramm 11: Darstellung der Laktatdehydrogenase im Verlauf der Behandlung.
Diagramm 12: Darstellung des Hämoglobins im Verlauf der Behandlung.
Diagramm 13: Darstellung des freien Hämoglobins im Verlauf der Behandlung.
Diagramm 14: Kaplan-Meier Darstellung der Gesamtsterblichkeit.

Diagramm 15: Kaplan-Meier Darstellung der Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu den Untergruppen „Ursache des akuten Nierenversagens“.

Diagramm 16: Darstellung von SAPS II und APACHE II Score zu den Zeitpunkten Therapiebeginn ($t = 0$) und nach 24 Stunden Behandlung ($t = 24$).

10. Curriculum vitae

Geburtsdatum 8. Juni 1978

Geburtsort Düsseldorf

Schulbildung

1984 – 1997 Grundschule und Gymnasium in Erkrath

1997 – 1998 Zivildienst: Neurochirurgischer OP
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Studium

Oktober 1998 – Juni 2005 Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

August 2000 Physikum

März 2002 1. Staatsexamen

März 2004 2. Staatsexamen

April 2004 – März 2005 Praktisches Jahr

Juni 2005 3. Staatsexamen und Approbation als Arzt

Berufsausbildung

Juli 2005 bis Dezember 2007 Facharztausbildung Anästhesie
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Essen
Klinikdirektor Prof. Dr. med. Peters

Januar 2008 bis dato Weiterführung der Facharztausbildung
Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg,
Klinikdirektor Prof. Dr. med. Kopp

Zusätzliche Qualifikationen

Fachkunde Rettungsdienst

Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

11. Abstract

Die Behandlung des akuten Nierenversagens mittels kontinuierlicher Nierenersatzverfahren auf einer interdisziplinären operativen Intensivstation – Homöostaseparameter und Hämolysezeichen im Verlauf der Therapie

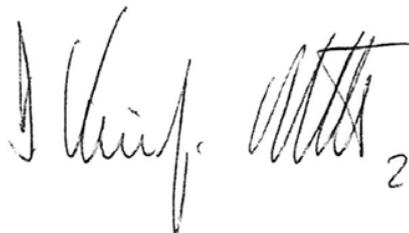
Das akute Nierenversagen beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation ist eine schwerwiegende Komplikation, die unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache und trotz Anwendung modernster intensivmedizinischer Maßnahmen zu einer signifikant erhöhten Letalität führt.

Schwer kranke Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation werden in Europa überwiegend mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt, die vor allem bei Multiorganversagen und im manifesten Schock als vorteilhaft angesehen werden.

Durch den Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens zur Therapie einer beeinträchtigten Nierenfunktion ist eine zielgerichtete Antikoagulation zwingend nötig. Neben der klassischen Antikoagulation mit Heparin erfordert die Antikoagulation mit Lepirudin beim Patienten mit einer heparin-induzierten Thrombopenie Typ II (HIT II) besonders viel Aufmerksamkeit. Dies gilt besonders in Hinblick auf den Konflikt zwischen ausreichender Filterstandzeit und Blutungskomplikationen bei nur eingeschränkten Möglichkeiten zur Überwachung der Therapie. In dieser Studie zeigt sich, dass Filterstandzeiten während kontinuierlicher Nierenersatztherapie unter Antikoagulation mit Lepirudin (MW \pm SD 33,3 \pm 23h) gleich lang sind wie unter konventioneller Antikoagulation mit Heparin (MW \pm SD 34,9 \pm 27,8h).

Während der Nierenersatztherapie sind das Blut und dessen korpuskuläre Anteile durch Rollerpumpen- und Filterpassagen den unterschiedlichsten Kräften ausgesetzt. Die Auswertung verschiedener Hämolysemarker gibt keinen Hinweis auf eine verfahrensassoziierte Hämolyse.

Anhand der Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin zeigte sich, dass in beiden Gruppen eine effektive Therapie mit signifikanter Reduktion beider Parameter innerhalb der ersten 48h erfolgte ($p < 0,001$). Als Zeichen einer allgemeinen Stabilisierung sanken auch die Werte der beiden Intensivscores SAPS II und APACHE II innerhalb der ersten 24h signifikant ab. Somit sind diese beiden Scores für die Beurteilung von Patienten im ANV gut geeignet.

 29-7-9

12. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. D. Kindgen-Milles unter dessen Anleitung diese Arbeit entstand, für die Anregung zur Themenwahl, die kontinuierliche Betreuung und die Unterstützung bei der Lösung auftretender Probleme.

Den Kolleginnen, Kollegen und dem Pflegepersonal der interdisziplinären operativen Intensivstation für die Unterstützung während der klinischen Tätigkeit.

Vor allem aber danke ich meinen Eltern, Sylvia und Herbert Herrmann, für deren Geduld und Unterstützung auch im „mental Bereich“, sowie meiner Schwester Maresa Herrmann, meiner Freundin Dr. med. Nina Hoch sowie Dr. med. Martin Neukirchen für Korrekturen, Anregungen und die vielen aufmunternden Worte.