

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Grabensee

Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration mit bikarbonatgepufferter Substitutionslösung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Oliver Thümer

2004

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

gez.:

Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. Heering

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Kindgen-Milles

Meinen Eltern

INHALT

1.	Einleitung	6
2.	Patienten und Methode	10
2.1.	Patienten	10
2.1.1.	Aufnahmekriterien	10
2.1.2.	Ausschlusskriterien	11
2.2.	Methode	11
2.2.1.	Studientyp	11
2.2.2.	Klassifizierung des akuten Nierenversagens	11
2.2.3.	Beschreibung der Organversagen	11
2.2.4.	Methode der Behandlung	12
2.2.5.	Bestimmung der Laborparameter	14
2.2.6.	Dauer der Behandlung	15
2.2.7.	Untersuchungskriterien	15
2.2.8.	Statistik	15
3.	Ergebnisse	16
3.1.	Patienten	16
3.1.1.	Genese des akuten Nierenversagens	16
3.1.2.	Ätiologie des akuten Nierenversagens	17
3.1.3.	Aufnahme in die Studie	18
3.1.4.	Patienten zu Beginn der Therapie	19
3.1.5.	Prognose	22
3.2.	Säure-Basen-Haushalt und Laktat	24
3.3.	Überlebende versus nicht-überlebende Patienten	27
3.3.1.	Ätiologie des akuten Nierenversagens	27
3.3.2.	Patienten zu Beginn der Therapie	29
3.3.3.	Entwicklung im weiteren Verlauf	30
3.4.	Septischer versus nicht-septischer Verlauf	38
3.4.1.	Ätiologie des akuten Nierenversagens	38
3.4.2.	Patienten zu Beginn der Therapie	38
3.4.3.	Entwicklung im weiteren Verlauf	39
4.	Diskussion	49

4.1. Patienten	49
4.2. Säure-Basen-Haushalt und Laktat	51
4.3. Überlebende versus nicht-überlebende Patienten	53
4.4. Septischer versus nicht-septischer Verlauf	56
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	58
6. Literaturangaben	60
7. Anhang	70
7.1 Verzeichnis der Abbildungen	70
7.2 Verzeichnis der Tabellen	73
7.3 Verzeichnis der Abkürzungen	75
7.4. APACHE-II-Score	76
8. Lebenslauf	77
9. Danksagung	78

1. Einleitung

Das akute Nierenversagen gehört zu den häufigen Krankheitsbildern auf der Intensivstation. Häufig tritt es im Rahmen eines Multiorganversagens auf. Zugrunde liegt hierbei in der Regel ein Schockgeschehen. Wichtigste Ursachen hierfür sind kardiales Pumpversagen und SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Die Prognose der betroffenen Patienten ist schlecht. Obwohl der medizinische Fortschritt der letzten Jahre zu vielen Verbesserungen der Intensivmedizin und der Nierenersatzverfahren geführt hat, ist die Mortalität unverändert hoch. Verschiedene Studien geben, je nach analysiertem Patientenkollektiv eine Mortalität zwischen 50 % und 80 % an (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20). Ursache für die über 30 Jahre gleichbleibend hohe Mortalität ist unter anderem das gewandelte Patientengut. Nicht-renale Vitalfunktionsstörungen können mit Hilfe der modernen Intensivmedizin immer besser apparativ kompensiert werden, so dass heute Patienten einer Nierenersatztherapie zugeführt werden, die früher bereits vor Ausbildung eines akuten Nierenversagens an anderen Komplikationen verstorben wären. Eine Übersichtsarbeit von Turney et al. (21), die über einen Zeitraum von 32 Jahren 1347 Patienten mit einem akuten Nierenversagen behandelt haben, betrachtet, stellt eine steigende Zahl von Patienten mit hohem Alter und schweren chirurgischen und internistischen Krankheitsbildern fest, und führt dies als einen möglichen Grund für die gleichbleibend hohe Mortalität an.

Als Behandlungsmethode der Wahl bei Patienten mit akutem Nierenversagen haben sich kontinuierliche Verfahren durchgesetzt (16,22,23,24,25,26,27,28,29,30). Zuvor war man auf die intermittierende Hämodialyse angewiesen, deren Anwendung bei hämodynamisch instabilen Patienten jedoch oft schwierig oder unmöglich war. Schiffel et al. (31) konnten zeigen, dass die tägliche Hämodialyse im Vergleich mit einem zweitägigen Rhythmus bei Patienten mit akutem Nierenversagen mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert ist. So lag die Mortalität in der Gruppe mit eintägigem Rhythmus bei 28 %, in der mit zweitägigem jedoch bei 46 % ($p = 0,01$). Die Häufigkeit der Dialysebehandlung erwies sich in der multivariaten Regressionsanalyse als unabhängiger Risikofaktor für den Tod der Patienten. Dieses belegt eindeutig, dass

ein Behandlungsschema, wie es bei der terminalen Niereninsuffizienz üblich ist, bei Patienten mit akutem Nierenversagen nicht ausreichend ist.

Ebenfalls problematisch zu sehen ist die Peritonealdialyse, die keine ausreichende Effektivität aufweist und bei septischen oder laparotomierten Patienten nicht durchführbar ist. Die Vorteile kontinuierlicher Verfahren waren jedoch nicht in jeder Studie nachweisbar (18).

Die kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (CAVH) als Nierenersatztherapieverfahren wurde 1977 erstmals von Kramer et al. (32) beschrieben, die sie bei Patienten mit Flüssigkeitsüberladung einsetzten. Der Filtrationsdruck wird hierbei durch die arteriovenöse Druckdifferenz aufgebaut. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass man keinen großen apparativen Aufwand betreiben muss, um einen raschen Flüssigkeitsentzug und eine ausreichende Entgiftung durch kontinuierliche Filtration und Zufuhr einer Substitutionslösung zu erreichen. Kramer et al. (33) entwickelten deshalb 1980 die CAVH als Therapieverfahren bei anurischen Patienten auf der Intensivstation. Nachfolgend wurden zahlreiche Studien (1,34,35) publiziert, die sich mit der CAVH befassten. An Ihre Grenzen stößt dieses Verfahren jedoch bei Patienten, die keine ausreichend hohe arteriovenöse Druckdifferenz aufweisen, so dass keine ausreichende Ultrafiltration mehr erreicht werden kann. Bedingt durch die mit sinkendem Druck zurückgehenden permeablen Filtereigenschaften ist dann keine effektive Therapie mehr möglich. Lediglich Flüssigkeitsentzug kann noch in einem meistens ausreichenden Maß erreicht werden. Auf diese Weise können die harnpflichtigen Substanzen der Patienten nicht mehr im erforderlichen Maße reduziert werden. Verstärkt wird dieses Problem darüber hinaus dadurch, dass bei Patienten mit akutem Nierenversagen meistens eine hyperkatabole Stoffwechsellage vorliegt, was den Anfall harnpflichtiger Substanzen stark erhöht. Als Ausweg aus diesem Problem wurde die pumpengesteuerte kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) entwickelt, bei der eine Pumpe den erforderlichen Druckgradienten aufbaut und so eine Behandlung hämodynamisch instabiler Patienten mit niedrigem Blutdruck erlaubt. Hierbei ermöglicht der durch die Pumpen aufrechterhaltene Fluss bei Verwendung eines geeigneten Filters eine Ultrafiltrationsleistung, die dazu geeignet ist selbst Patienten mit extremer Retentionswerterhöhung allein durch konvektiven Transport effektiv zu entgiften.

Mittlerweile hat sich die CVVH als Behandlungsmethode der Wahl des akuten Nierenversagens etablieren können. Bedingt durch die Elimination vasoaktiver Mediatoren können diese kontinuierlichen Verfahren möglicherweise darüber hinaus Patienten in einem Schock im Rahmen eines SIRS hämodynamisch stabilisieren (36,37,38). Um bei den Patienten mit akutem Nierenversagen, die meistens eine hyperkatabole Stoffwechsellage aufweisen, eine ausreichende Harnstoffelimination zu erreichen, ist eine hohe Ultrafiltratmenge erforderlich. Zunächst wurde mit einer Ultrafiltratmenge von ca. 24 l/24h begonnen. Inzwischen konnten Brause et al. (19) zeigen, dass sich mit einem höheren Filtratumsatz von 36-48 l/24h eine bessere Kontrolle vom Urämie und Säure-Basen-Haushalt erreichen lässt. Ronco et al. (39,40) konnten darüber hinaus für eine Hämofiltrationsbehandlung mit einem Umsatz von 35 beziehungsweise 45 ml/h/kgKG gegenüber 20 ml/h/kgKG eine signifikant niedrigere Mortalität nachweisen.

Mit dem abgepressten Plasmawasser passieren Moleküle bis zu einer Größe von ca. 40.000 Dalton die Membran, abhängig von der verwendeten Kapillare. Auf diese Weise verliert der Patient neben den harnpflichtigen Substanzen auch Elektrolyte und endogenes Bikarbonat. Letzteres hat einen Abfall des arteriellen pH zur Folge (41). Eine persistierende Azidose kann nach Wendon et al. (42) und weiteren Untersuchungen (43) als Indikator für eine schlechte Prognose angesehen werden. Hieraus wird deutlich, dass die Hämofiltration dieser Tendenz entgegenwirken muss. Auch ist die Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen notwendig, um die angestrebte Flüssigkeitsbilanz zu erreichen. Verwendung findet hierbei eine gepufferte Vollelektrolytlösung. Im Gegensatz zur intermittierende Hämodialyse bei terminal niereninsuffizienten Patienten, bei der sich die bikarbonatgepufferte Dialyselösung etabliert hat, wurde die CVVH anfänglich mit einer acetat-, heute üblicherweise mit einer laktatgepufferten Substitutionslösung durchgeführt. Dieses Acetat beziehungsweise Laktat muss im Körper erst von Leber und Muskulatur im Zitratzyklus zu Bikarbonat metabolisiert werden, um als Puffer wirken zu können. Mehrere Studien (43,44,45,46,47,48,49) führten zu dem Verdacht, dass Patienten mit Multiorganversagen Laktat nur vermindert umsetzen können und es so zu einer Akkumulation des mit der Hämofiltration zugeführten Laktats kommt. Der daraus resultierende Bikarbonatmangel erschwert die Korrektur der meistens vorliegenden metabolischen Azidose. Die kontinuierliche Zufuhr von Laktat bringt außerdem den Nachteil mit sich,

dass Anstiege des Serumlaktats bedingt durch Gewebshypoxie möglicherweise verschleiert werden und so nicht mehr als diagnostischer Marker zur Verfügung stehen (50,51).

Es lag also nahe, zu versuchen, die positiven Erfahrungen mit der intermittierenden Bikarbonat-Hämodialyse auf die CVVH bei Patienten mit akutem Nierenversagen zu übertragen. Hierbei ergab sich jedoch ein gravierendes Problem: Bikarbonatgepufferte Lösungen haben eine geringe chemische Stabilität, es kommt zur Ausgasung von CO_2 , so dass die Lösung höchstens 24 Stunden verwendbar bleibt. Lange Zeit war die Industrie daher nicht in der Lage, eine bikarbonatgepufferte Hämofiltrationslösung in einem Beutelsystem, der derzeit einzigen für die CVVH geeigneten Darreichungsform, bereitzustellen. Inzwischen steht ein 2-Komponenten-System zur bikarbonatgepufferten Hämofiltration bereit, bei dem die Substitutionslösung unmittelbar vor dem Gebrauch aus 2 Beuteln gemischt wird. In unserer Klinik war über mehrere Jahre die Behandlung des akuten Nierenversagens mit Hilfe der Acetat- sowie der Laktatgepufferten CVVH untersucht worden (52,53,54) und es hatte sich gezeigt, dass die Therapieoptionen bei Patienten mit akutem Nierenversagen nach wie vor unbefriedigend sind. Andererseits gab es nur geringe klinische Erfahrungen mit der mittlerweile zur Verfügung stehenden bikarbonatgepufferten Substitutionslösung. Daher sollte diese im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie erprobt werden. Insbesondere sollten mögliche Probleme bei der Anwendung sowie unerwünschte Wirkungen ermittelt werden. Die vorliegende Studie hat geprüft, ob die CVVH mit bikarbonatgepuffertem Substitutionslösung eine sichere und adäquate Behandlungsmethode des akuten Nierenversagens darstellt.

2. Patienten und Methode

2.1. Patienten

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität wurden im Rahmen einer prospektiven Studie 89 Patienten mit akutem Nierenversagen im Zeitraum vom 17.8.1995 bis zum 5.11.1996 auf den internistischen Intensivstationen MI-01 und MI-02 der medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. E. Strauer) mit Hilfe der bikarbonatgepufferten CVVH behandelt.

2.1.1 Aufnahmekriterien

Die klinische Diagnose eines akuten Nierenversagens wurde gestellt, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Anstieg der Serumkreatininkonzentration auf > 5 mg/dl
- Anstieg der Serumharnstoffkonzentration > 80 mg/dl
- Hyperkaliämie > 5 mmol/l
- Überwässerung aufgrund unzureichender Urinausscheidung trotz angemessener Gabe von Diuretika und ausreichendem Blutdruck

Die verwendete Definition des akuten Nierenversagens folgt den Kriterien des Multiorganversagens, die von Gori et al. (55) aufgestellt wurden. Entsprechend verfahren wir bei der Unterscheidung von septischem und nicht-septischem Verlauf und gingen bei dem klinischen Befund einer Infektion in Kombination mit Tachypnoe, Tachykardie und Hyper- oder Hypothermie von einem septischen Verlauf aus. Da diese Studie nicht zum Ziel hatte, die Mediatorelimination oder die Entstehung einer Sepsis näher zu untersuchen, verzichteten wir auf die Differenzierung zwischen Sepsis und SIRS, die sich inzwischen in der Intensivmedizin durchsetzt (56). Diese Unterscheidung wurde von Bone et al. (57) anlässlich der Konsensuskonferenz zum Thema

Sepsis und Organversagen veröffentlicht. Danach wird eine Sepsis als systemische Entzündungsreaktion aufgrund mikrobieller Infektion angesehen, während man bei einer nicht mikrobiellen Auslösung der Entzündungsreaktion von einem SIRS spricht.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, die vor Aufnahme auf die Intensivstation bereits einer Nierenersatztherapie zugeführt worden waren, sowie Patienten, die keine CVVH-Behandlungsdauer von 48 h erreichten.

2.2. Methode

2.2.1. Studientyp

Die Studie wurde als prospektive Studie durchgeführt. Über einen Zeitraum von 16 Monaten wurde bei allen Patienten mit akutem Nierenversagen auf den internistischen Intensivstationen MI-01 und MI-02 der Heinrich-Heine-Universität (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. E. Strauer) die CVVH mit Hilfe der bikarbonatgepufferten Substitutionslösung durchgeführt.

2.2.2. Klassifizierung des akuten Nierenversagens

Zum Zeitpunkt der Diagnose wurde zwischen einem toxischen Nierenversagen aufgrund eines septischen Geschehens beziehungsweise eines septischen Schocks oder einem ischämischen Nierenversagen bei Vorliegen einer massiven Blutung oder eines persistierenden kardiogenen Schocks differenziert.

2.2.3. Beschreibung der Organversagen

- Eine respiratorische Insuffizienz wurde definiert als Beatmungspflichtigkeit über einen Zeitraum von mindestens 48 Stunden.

- Bei einem Serumbilirubin von mehr als 34,2 mmol/l ohne Zeichen einer posthepatischen Obstruktion wurde ein Leberversagen angenommen.
- Ein Herz-Kreislaufversagen wurde bei vorliegender Notwendigkeit der Verabfolgung von positiv inotropen Substanzen oder von Vasopressoren, um einen systolischen arteriellen Blutdruck über 100 mmHg zu erreichen, angenommen.
- Ein kardiogener Schock oder ein Lungenödem wurden definiert durch einen Pulmonalkapillardruck > 20 mmHg.

Zur genaueren Beurteilung der Organversagen der Patienten wurde der APACHE-II-Score (acute physiology and chronic health evaluation, Anhang), ein in der Intensivmedizin etabliertes prognostisches Score-System (58,59), verwendet. Hierbei fand die GCS (Glasgow Coma Scale) keine Verwendung, da sie bei den durchweg beatmungspflichtigen Patienten in der Studie, die einer Sedierung bedurften und somit keiner neurologischen Diagnostik zugänglich waren, mit 15 Punkten (Normalwert) angenommen werden musste.

2.2.4. Methode der Behandlung

Methode der allgemeinen Behandlung

Alle Patienten mit akutem Nierenversagen wurden auf den internistischen Intensivstationen einer adäquaten Intensivtherapie zugeführt. Diese umfasste im Einzelnen bei vorliegender Notwendigkeit:

- Aufrechterhaltung einer ausreichenden Oxygenierung durch maschinelle Beatmung
- Verabreichung von positiv inotropen Substanzen oder von Vasopressoren, um eine ausreichende Herz-Kreislauffunktion zu erreichen
- parenterale Verabreichung von Antibiotika nach Antibiogramm
- Durchführung einer parenteralen Ernährung mit 25-30 kcal/kgKG pro Tag mittels Glukose, Fetten (Intralipid®) und Aminosäuren (Nephrosteril®)
- Substitution von Elektrolyten

- Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasmen, Thrombozytenkonzentraten und sonstigen Blutprodukten
- Substitution des Ultrafiltrats je nach angestrebter Flüssigkeitsbilanz
- alle im Einzelfall sonstigen erforderlichen Maßnahmen

Methode der CVVH

Zur Durchführung der CVVH wurde die Vena jugularis interna (häufigster Zugang), die Vena subclavia oder - bei Punktionshindernissen an einem der anderen beiden Orte - die Vena femoralis mit einem doppelumigen Shaldon-Katheter der Firma Quinton (Quinton Instrumente, Seattle, WA) mit einer Länge im Gefäßsystem zwischen 12 cm und 19,5 cm katheterisiert. Der Katheter wurde in Seldinger-Punktionstechnik eingebracht. Im klinischen Verdachtsfalle einer Kathetersepsis wurde der Shaldon-Katheter erneuert. Als Hämofiltrationsgerät wurde für die CVVH ein Gerät der Firma Hospal (BSM 22 Hospal DASCO S.p.A., Medolla, Italien) verwendet. Als Filter fand der Ultraflux[®] AV - 600 Filter aus Polysulfan mit 1,35 m² Oberfläche der Firma Fresenius (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 61343 Bad Homburg) Verwendung. Die Abscheidungsgrenze des Filters liegt bei einer Molekülgröße von 40.000 Dalton. Das Blutschlauchsystem bestand aus arteriellem Zufuhr- und venösem Rückfuhrschlauch der Firma Hospal (Hospal BSM20-CA02S[®] arterielles Schlauchsystem, Hospal BSM V015[®] venöses Schlauchsystem, Hospal SP 134[®] Infusionsschlauchsystem). Zur Entlüftung und Entfernung von Membranbeschichtungen aus der Kapillare wurde das Hämofiltrationssystem vor der Verwendung mit einem Liter isotonischer Kochsalzlösung gespült. Danach wurden dem Patienten 5000 I.E. Heparin intravenös verabreicht. Im weiteren Behandlungsverlauf wurde der Heparinbedarf mit Hilfe der ACT (activated clotting time) bestimmt, die mit einem ACT-Messgerät der Firma Boehringer gemessen wurde. Der Zielbereich für die ACT lag hierbei zwischen 120 und 140 Sekunden. Die Kapillare wurde bei Auftreten eines Verschlusses, spätestens jedoch nach 48 Stunden gewechselt.

Als Substitutionslösung wurde eine bikarbonatgepufferte Lösung (HF-BIC[®], Firma Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 61343 Bad Homburg) mit einem Umsatz von 24 l/24h verwendet. Hierzu wurden ein Beutel der Basislösung HF-BIC 35[®] und ein Beu-

tel der Elektrolytlösung HF-EL 010[®] unmittelbar vor der Verwendung zusammengesetzt. Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzung der Substitutionslösung.

Gebrauchsfertige Lösung HF-BIC 35-010 [®]	4500 ml
Na ⁺	140,0 mmol / l
Ca ⁺⁺	1,5 mmol / l
Mg ⁺⁺	0,5 mmol / l
Cl ⁻	109,0 mmol / l
HCO ₃ ⁻	35,0 mmol / l
Glukose	1,0 g / l
Osmolarität	292,0 mOsmol / l

Tabelle 1: Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Lösung HF-BIC 35-010[®] bestehend aus der Basislösung HF-BIC 35[®] und der Elektrolytlösung HF-EL 010[®]

Zugeführt wurde die Lösung im Postdillutionsverfahren über einen zentralvenösen Katheter (ZVK), nachdem sie mit Hilfe eines Infusionswärmers ASTOTERM[®] der Firma Stikler Electronic GmbH auf 38,5 °C erwärmt wurde. Bei einem Blutfluss zwischen 180 und 200 ml/min und einem Transmembrandruck von 250 mmHg betrug die Filtrationsleistung zwischen 14 und 20 ml/min. Das Ultrafiltrat wurde in einem Sammelbehälter aufgefangen, alle vier Stunden wurde eine Flüssigkeitsbilanz durchgeführt. Nach klinischen Erfordernissen wurde unter Berücksichtigung von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck und zentralvenösem Druck eine positive oder negative Flüssigkeitsbilanz angestrebt. Bei Verschluss des Hämofiltrationsystems durch Koagulation wurde das System erneuert, spätestens jedoch nach 48 h.

2.2.5. Bestimmung der Laborparameter

Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Phosphat, Magnesium, Kreatinin, Harnstoff-N, Laktat, arterielle Blutgasanalyse, Blutbild, Leberwerte und Gerinnungsstatus wurden im 4- bis 24-stündigem Rhythmus bestimmt. Darüber hinaus wurden Beatmungsparmeter, Urinausscheidung und Blutdruck erfasst. Die Blutentnahmen wurden mor-

gens um 6 Uhr durchgeführt und nach den Standardverfahren im Zentrallabor der MNR-Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Reinauer) analysiert.

2.2.6. Dauer der Behandlung

Die Behandlung wurde durchgeführt, bis sie zu einer Besserung des Krankheitsbildes mit Wegfall der oben genannten Indikationen für die CVVH führte oder eine gleichzeitige lebenserhaltende Therapie nicht mehr möglich oder nicht mehr sinnvoll war.

2.2.7. Untersuchungskriterien

Während der kontinuierlichen Hämofiltrationsbehandlung wurde die Entwicklung der folgenden Parameter beobachtet:

Säure-Basen-Haushalt, Kreatinin, Harnstoff-N, Na, K, Ca, Cl, Phosphat, Mg, HCO_3^- , Laktat, arterieller pH, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Fibrinogen, Thromboplastinzeit nach Quick, Urinausscheidung.

2.2.8. Statistik

Die Daten wurden mit dem Programm SPSS[®] für Windows[®] erfasst und analysiert. Mit Hilfe des Testes auf Normalverteilung nach Lilliersfors wurden sie auf Normalverteilung geprüft. Bei einer Signifikanz von $p < 0,05$ wurden sie als normalverteilt angenommen. Für Mittelwertvergleiche normalverteilter Variablen fand der t-test nach Student für unabhängige Stichproben, als nichtparametrischer Test der Mann-Whitney-U-Test Verwendung. Ein Unterschied wurde bei einem $p < 0,05$ als signifikant definiert. Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung ($X \pm SD$) angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

In der Zeit vom 17.8.1995 bis zum 5.11.1996 wurden 89 beatmungspflichtige Patienten, 57 Männer und 32 Frauen, mit akutem Nierenversagen auf den internistischen Intensivstationen MI-01 und MI-02 der medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. E. Strauer) mit Hilfe der bikarbonatgepufferten CVVH behandelt. Das durchschnittliche Alter lag bei $57,8 \pm 16,0$ (15-87) Jahren, die durchschnittliche Behandlungsdauer bei $6,0 \pm 9,5$ (0-68) Tagen (Tabelle 2).

Bikarbonatgepufferte CVVH		
Studienbeginn		17.8.1995
Studienende		5.11.1996
Anzahl:	(n)	89
Männer	(n)	57
Frauen	(n)	32
Alter	(Jahre)	$57,8 \pm 16,0$ (15-87)
Behandlungsdauer	(Tage)	$6,0 \pm 9,5$ (0-68)

Tabelle 2: Allgemeine Daten aller Patienten, die im betrachteten Zeitraum mit der bikarbonatgepufferten Hämofiltration behandelt wurden

3.1.1. Genese des akuten Nierenversagens

Bei den Patienten fanden sich die für eine internistische Intensivstation eines Zentrums der Maximalversorgung typischen Krankheitsbilder. In den meisten Fällen trat das akute Nierenversagen im Rahmen eines Multiorganversagens auf. Ätiologisch zugrundeliegend war fast immer ein kardiogener oder septischer Schock. Im Einzelnen wurde bei 14 Patienten eine dekompensierte Herzinsuffizienz beobachtet und bei 11 ein akuter Myokardinfarkt. Vier dieser Patienten mussten kardiopulmonal re-

animiert werden. Fünf Patienten gelangten nach einer Reanimation auf die Intensivstation, 3 Patienten wurden nach einem thorakalen Eingriff mit extrakorporaler Zirkulation therapiert. Bei weiteren 3 Patienten machte eine terminale Niereninsuffizienz die CVVH erforderlich. Jeweils ein Patient hatte einen anaphylaktischen Schock, eine Digitoxin- oder Vancomycinintoxikation, eine exsudative Pankreatitis, eine ödematöse Pankreatitis, eine Hypopharynxblutung, eine Lungenarterienembolie, eine Metasysintoxikation, Polyintoxikation in suizidaler Absicht, ein Moschkowitzsyndrom, eine Stoffwechsellage und eine zerebrale Blutung erlitten. Ein weiterer Patient hatte sich einer Lungenresektion unterzogen. Bei 20 Patienten lag eine Sepsis im engeren Sinne vor, bei 13 eine Pneumonie, wobei 3 dieser Patienten kardiopulmonal reanimiert werden mussten. Zwei Patienten litten an einer Endokarditis, 2 an einem OPSI-Syndrom (overwhelming postsplenectomy infection). Ein Patient war an einer Malaria tropica erkrankt, einer an einer Meningoenzephalitis und ein weiterer an einer Tuberkulose.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die behandelten Patienten ein breites Spektrum internistischer Erkrankungen aufwiesen, 40 Patienten zeigten einen septischen Verlauf, bei den anderen 49 lagen die Ursachen des akuten Nierenversagens im kardiovaskulären Bereich.

3.1.2. Ätiologie des akuten Nierenversagens

Bei allen 48 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, trat das akute Nierenversagen im Rahmen eines Multiorganversagens auf. Zwanzig Patienten zeigten einen septischen Verlauf, bei 9 Patienten durch eine Pneumonie bedingt, bei den übrigen 11 durch eine Sepsis im engeren Sinne. Die restlichen 28 Patienten zeigten einen nicht-septischen Verlauf. Hierbei war das akute Nierenversagen bei 9 Patienten durch eine Herzinsuffizienz bedingt, 5 hatten einen Myokardinfarkt erlitten, ein Patient hatte sich einer Herzoperation unterziehen müssen und 7 Patienten waren kardiopulmonal reanimiert worden (Tabelle 3).

nicht-septischer Verlauf		n = 28
Herzinsuffizienz		n = 9
Myokardinfarkt		n = 5
Herzoperation		n = 1
Kardiopulmonale Reanimation		n = 7
Sonstiges [*]		n = 6
Septischer Verlauf		n = 20
Pneumonie		n = 9
Sepsis		n = 11

* akutes Leberversagen bei Heroinintoxikation, Metasysintoxikation, Moschkowitzsyndrom, Medikamentenintoxikation bei Suizidversuch, exsudative Pankreatitis, Lungenödem bei Vancomycin- oder Digitoxinintoxikation

Tabelle 3: Genese des akuten Nierenversagens von allen Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden

Somit waren die Patienten, die Eingang in die Studie fanden, repräsentativ für die Gesamtheit der behandelten Patienten und entsprachen dem Querschnitt an Diagnosen, die man typischerweise bei Patienten mit Multiorganversagen auf einer internistischen Intensivstation antrifft.

3.1.3. Aufnahme in die Studie

Von den 89 Patienten, die mit Hilfe der bikarbonatgepufferten CVVH behandelt wurden, erfüllten 48 die oben beschriebenen Eingangskriterien der Studie. Einundvierzig konnten nicht aufgenommen werden, da sie die Kriterien der Studie nicht erfüllten. Achtzehn Patienten verstarben innerhalb der ersten 48 Behandlungsstunden, bei 6 Patienten konnte die Behandlung vor dem Ablauf von 48 Stunden beendet werden, da ihr Zustand sich soweit stabilisiert hatte, dass man davon ausgehen konnte, dass kein akutes Nierenversagen mehr vorliegt. Weitere 11 Patienten litten bereits vor Behandlungsbeginn an einer terminalen Niereninsuffizienz und wurden schon vor

Aufnahme auf die Intensivstation mit Hilfe eines Nierenersatzverfahrens therapiert (Tabelle 4).

Behandelte Patienten n = 89		
In Studie aufgenommen	n = 48	
Dropout	n=41	Verstorben < 48 h; n = 18 CVVH – Ende < 48; h n = 6 Terminale Niereninsuffizienz; n = 11 Sonstiges; n = 6

Tabelle 4: Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, beziehungsweise die die Aufnahmekriterien nicht erfüllten

3.1.4. Patienten zu Beginn der Therapie

Der Einsatz der bikarbonatgepufferten Substitutionslösung verlief unproblematisch. Die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung aus den beiden Komponenten machte keine Probleme, die Substitutionslösung erwies sich über die gesamte Behandlungsdauer als stabil. Während der Behandlung kam es zu keinen Zwischenfällen beziehungsweise Komplikationen bei der Handhabung der Beutel. Bei den Patienten konnten keine unerwünschten Wirkungen beobachtet werden, die sich auf die Verwendung von bikarbonatgepufferte Substitutionslösung zurückführen ließen. In keinem der Fälle war ein Abbruch der Behandlung erforderlich.

Zu Beginn der bikarbonatgepufferten CVVH wurden bei den in die Studie aufgenommenen Patienten die allgemeinen klinischen Parameter erfasst. Das durchschnittliche Alter der 30 Männer und 18 Frauen lag bei $57,5 \pm 14,4$ (20-76) Jahren. Mit $20,0 \pm 5,5$ lag der bei den Patienten erfasste APACHE-II-Score in einem Bereich, wie man ihn üblicherweise bei Patienten mit Multiorganversagen antrifft, wobei beachtet werden muss, das die GCS keine Berücksichtigung fand. Mit $56,9 \pm 20,1$ % benötigten die Patienten eine hohe F_iO_2 (inspiratorische Sauerstofffraktion), um eine

ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten. Es fand sich ein Serumkreatinin von $2,6 \pm 1,2$ mg/dl und ein Serumharnstoff-N von $62,5 \pm 36,9$ mg/dl bei einer Urinausscheidung von 1524 ± 1327 ml in den ersten 24 Stunden. Diese Werte deuten daraufhin, dass bei der Therapie des akuten Nierenversagens nicht die volle klinische Manifestation mit exzessiv erhöhten Retentionswerten abgewartet wurde, sondern die Patienten aufgrund des ernsten Allgemeinzustandes frühzeitig der CVVH zugeführt wurden. Patienten, die zu Beginn der Nierenersatztherapie Serumharnstoffkonzentrationen in diesem Bereich aufwiesen, hatten in einer retrospektiven Studie von Gettings et al. (17) eine signifikant günstigere Prognose im Vergleich mit Patienten mit höheren Serumharnstoffkonzentrationen. Der festgestellte arterielle pH-Wert von $7,33 \pm 0,11$ und das HCO_3^- von $21,4 \pm 5,4$ mmol/l zeigten das Vorliegen einer azidotischen Stoffwechsellage an. Es fanden sich mit $3,8 \pm 2,8$ mmol/l erhöhte Serumlaktatwerte. Mit $59,9 \pm 22,7$ % war die durchschnittlich gemessene Thromboplastinzeit nach Quick deutlich vermindert, was sowohl durch eine Synthesestörung der Leber bedingt sein kann, als auch im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie gedeutet werden kann. Es wurde eine Leukozytenzahl von $15,2 \pm 8,6 \cdot 1000/\text{ml}$ gemessen, die somit deutlich erhöht ist.

Vergleicht man diese Werte mit denen, die nach 48 Stunden gemessen wurden, so zeigt sich eine allgemeine Stabilisierung, die durch den signifikant niedrigeren APACHE-II-Score nach 48 Stunden repräsentiert wird. Es kam zu einem ebenfalls signifikanten Abfall von Serumkreatinin und Harnstoff-N. Dieser Abfall zeigt die Wirksamkeit der Nierenersatztherapie. Der Abfall fiel moderat aus, was im Zusammenhang mit den für ein akutes Nierenversagen niedrigen Ausgangswerten zu sehen ist. Konkret zeigte sich die Stabilisierung der Patienten unter der Hämofiltrationstherapie vor allem im signifikanten Anstieg von Serumbikarbonat und arteriellem pH. Es fand sich jedoch keine Überkorrektur der azidotischen Stoffwechsellage. So war es in keinem Fall erforderlich, die bikarbonatgepufferte CVVH abubrechen. Insbesondere fand sich keine schwerwiegende metabolische Alkalose, die man aufgrund der kontinuierlichen Bikarbonatzufuhr zumindest in die Erwägungen einbeziehen musste. In der folgenden Tabelle (Tabelle 5) ist den genannten Werten der entsprechende Wert nach einer Behandlungsdauer von 48 Stunden gegenübergestellt.

	0 h	48 h	p
Alter (Jahre)		57,5 ± 14,4	
Männer / Frauen		30 / 18	
CVVH - Dauer (Tage)		7,4 ± 5,6	
APACHE-II-Score (ohne GCS)	20,0 ± 5,5	17,4 ± 5,0	**
Temperatur (°C)	37,7 ± 2,0	37,1 ± 1,1	ns
F _i O ₂ (%)	56,9 ± 20,1	40,6 ± 14,6	**
Kreatinin (mg/dl)	2,6 ± 1,2	2,3 ± 1,0	*
Harnstoff-N (mg/dl)	62,5 ± 36,9	56,6 ± 27,2	*
Urinausscheidung (ml/24h)	1524 ± 1327	693 ± 3415	*
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	21,4 ± 5,4	23,3 ± 3,9	*
pH arteriell	7,33 ± 0,11	7,38 ± 0,08	*
Serumlaktat (mmol/l)	3,8 ± 2,8	2,6 ± 2,2	*
Hb (mg/dl)	10,8 ± 2,0	9,7 ± 1,6	**
Leukozyten (*1000/ml)	15,2 ± 8,6	15,8 ± 10,0	ns
Thrombozyten (*1000/ml)	168,6 ± 97,8	119,7 ± 78,8	**
Quick (%)	59,9 ± 22,7	62,5 ± 28,0	ns
Fibrinogen (mg/dl)	498,8 ± 264,8	578,0 ± 177,8	ns

Tabelle 5: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie: Gegenüberstellung der zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und nach der nach einer Behandlungsdauer von 48 Stunden erfassten Werte (ns: nicht signifikant; *: p < 0,05; **: p < 0,001)

Zu den weiteren Parametern, die es zu überwachen galt, gehörten die Serumelektrolyte. Angesichts der mit 24 Litern pro 24 Stunden großen Menge an Substitutionslösung, die den Patienten infundiert wurde, stellte sich die Frage, ob es hier zu gravierenden Schwankungen eventuell sogar zu bedrohlichen Elektrolytentgleisungen, kommen würde. Die erfassten Messdaten zeigten jedoch weder zu Behandlungsbeginn noch im weiteren Verlauf gravierende Auffälligkeiten, abgesehen von einem erniedrigtem Serumkalzium und einem erhöhten anorganischem Phosphat, das sich innerhalb von 72 Stunden normalisierte. Insgesamt wurde ein stabiler Verlauf der E-

lektrolytkonzentrationen beobachtet, der in keinem Fall den Abbruch der Hämofiltrationsbehandlung erforderte (Tabelle 6).

	0 h	48 h	p
Na ⁺ (mmol/l)	141,1 ± 8,4	139,4 ± 3,9	ns
K ⁺ (mmol/l)	4,70 ± 0,79	4,73 ± 0,57	ns
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	2,07 ± 0,22	2,02 ± 0,17	ns
Cl ⁻ (mmol/l)	106,0 ± 9,3	103,3 ± 6,2	ns
PO ₄ ⁻ (mmol/l)	1,65 ± 1,01	1,24 ± 0,81	ns
Mg ⁺⁺ (mmol/l)	0,96 ± ,28	0,87 ± 0,16	ns

Tabelle 6: Serumelektrolyte der Patienten in der Studie: Gegenüberstellung der zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und nach der nach einer Behandlungsdauer von 48 Stunden erfassten Werte. (ns: nicht signifikant)

3.1.5. Prognose

Auch in dieser Studie zeigte es sich, dass das akute Nierenversagen mit lebensbedrohlichen Krankheitsbildern assoziiert war, die nach wie vor eine schlechte Prognose aufweisen. In der Studie lag die Mortalität auf der Intensivstation bei 70 % (n=34), nur 30 % (n=14) der Patienten verließen die Intensivstation lebend. Von diesen 30 % Überlebenden verließen 24 % (n=11) die Intensivstationen mit Nierenfunktion, 6 % (n=3) mit einer hämodialysepflichtigen Niereninsuffizienz (Tabelle 7).

Patienten in der Studie (n=48)	
Auf der Intensivstation verstorben (n=34)	Die Intensivstation lebend verlassen (n=14)
	Ausreichende Nierenfunktion (n=11)
	dialysepflichtig (n=3)

Tabelle 7: Prognose der Patienten in der Studie, deren akutes Nierenversagen mit Hilfe der bikarbonatgepufferten Hämofiltration behandelt wurde

Zusammenfassend ergab sich:

- Das akute Nierenversagen hatte in 42,3 % der Fälle eine septische Ursache, in 57,7 % der Fälle eine nicht-septische Ursache.
- Die Letalitätsrate der Patienten in der Studie lag bei 70,8 %.
- Verfahrensbedingte Komplikationen traten nicht auf.

3.2 Säure-Basen-Haushalt und Laktat

Zu Beginn der Nierenersatztherapie zeigten die Patienten mit $21,4 \pm 5,4$ mmol/l deutlich erniedrigte HCO_3^- -Konzentrationen. Innerhalb von 24 Stunden kam es zu einem deutlichen Anstieg auf $23,1 \pm 3,1$ mmol/l ($p < 0,05$), innerhalb von 48 Stunden sogar auf $23,3 \pm 3,9$ mmol/l ($p < 0,05$). Am dritten Behandlungstag fiel der Wert wieder leicht auf $22,6 \pm 4,2$ mmol/l (ns) ab (Abbildung 1).

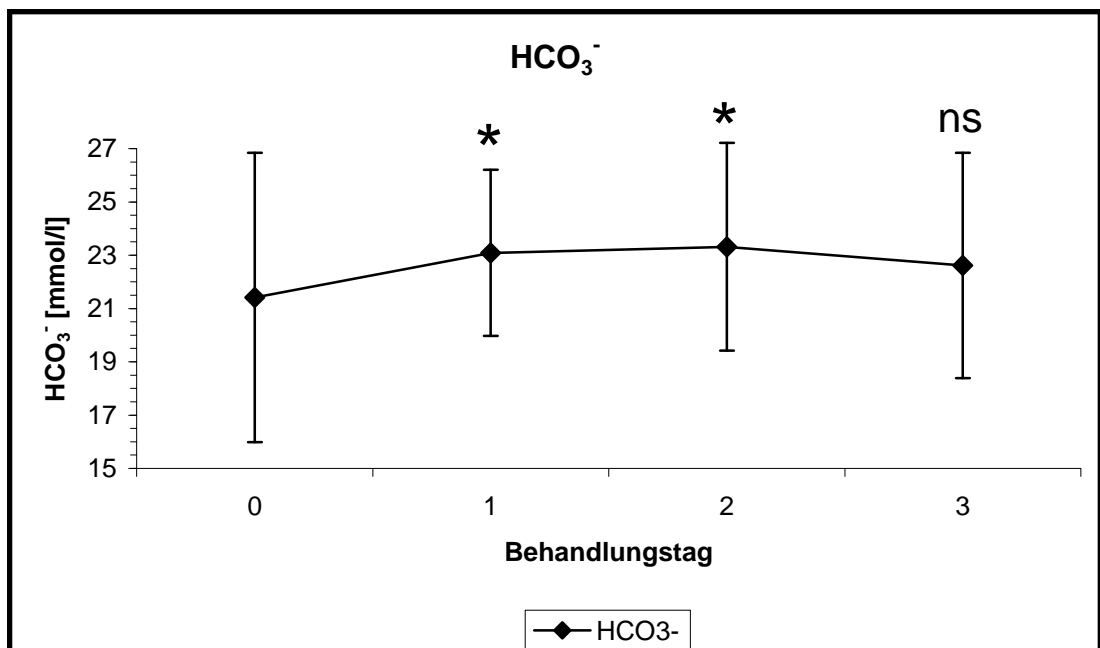


Abbildung 1: Arterielle Konzentration von HCO_3^- ($x \pm \text{SD}$) im Verlauf der ersten drei Behandlungstage bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten (Signifikanz in Bezug auf Tag 0: ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Der arterielle pH-Wert zeigte eine parallele Entwicklung: Von $7,33 \pm 0,11$ bei Behandlungsbeginn stieg er innerhalb von 24 Stunden auf $7,38 \pm 0,08$, blieb die nächsten 24 Stunden konstant, um dann am dritten Behandlungstag wieder auf $7,37 \pm 0,09$ anzufallen (Abbildung 2). Hierbei war der Unterschied zum Behandlungsbeginn durchweg signifikant. Es zeigte sich also, dass die bei den Patienten bei Behandlungsbeginn bestehende Azidose innerhalb von 24 Stunden in zufriedenstellender Weise korrigiert wurde.

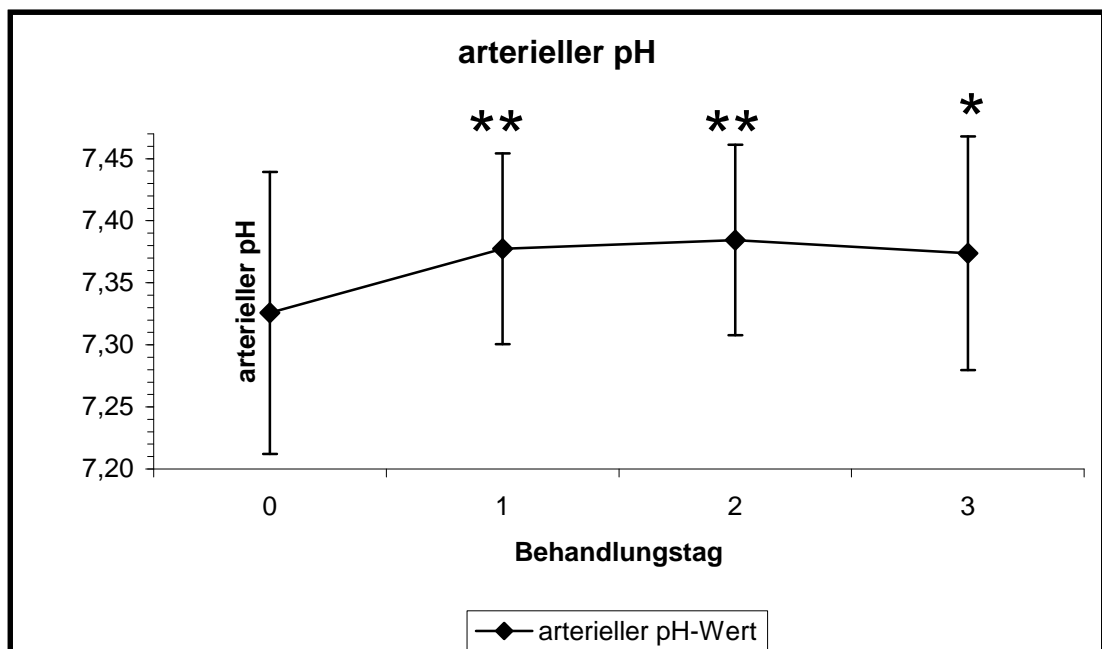


Abbildung 2: Arterieller pH-Wert ($x \pm SD$) im Verlauf der ersten drei Behandlungstage bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten (Signifikanz in Bezug auf Tag 0: ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$)

Aus der Betrachtung dieser Werte ergab sich, dass während der Hämofiltration mit bikarbonatgepufferter Substitutionslösung die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes zuverlässig korrigiert wurden. Insbesondere trat in keinem Fall eine durch Überpufferung mit Bikarbonat bedingte Alkalose auf, die zum Abbruch der Hämofiltrationsbehandlung zwang.

Laktat

Mit $3,8 \pm 2,8$ mmol/l war das Serumlaktat bei Behandlungsbeginn erhöht. Im weiteren Verlauf zeigte es eine zu den bisher betrachteten Parametern parallele Entwicklung: Nach einem signifikanten Abfall über $3,0 \pm 1,8$ mmol/l nach 24 Stunden auf $2,6 \pm 2,2$ mmol/l nach 48 Stunden stieg es wieder auf $3,3 \pm 4,7$ mmol/l an. Diese Entwicklung deutet auf die bei Patienten mit Multiorganversagen typische anaerobe Stoffwechsellaage hin (Abbildung 3).

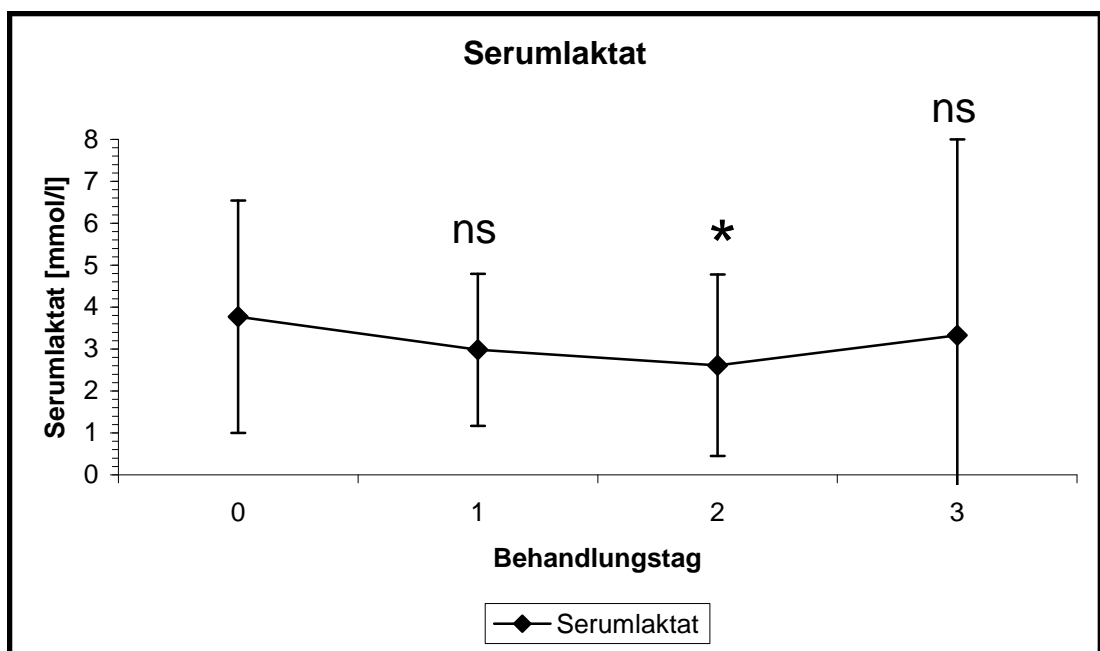


Abbildung 3: Serumlaktat ($x \pm SD$) im Verlauf der ersten drei Behandlungstage bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten (Signifikanz in Bezug auf Tag 0: ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Zusammenfassend ergab sich:

- Unter der bikarbonatgepufferten CVVH kam es zu einer Erhöhung von arteriellem HCO_3^- und arteriellem pH sowie zu einem Abfall des Serumlaktats und der Retentionswerte.
- Interventionsbedürftige Alkalosen fanden sich nicht.

3.3. Überlebende versus nicht-überlebende Patienten

3.3.1. Ätiologie des akuten Nierenversagens

Zur genaueren Analyse wurden Patienten, die das akute Nierenversagen soweit überlebten, dass sie auf eine Normalstation verlegt werden konnten (Überlebende) und Patienten, die auf der Intensivstation verstarben (Nicht-Überlebende) getrennt betrachtet. Von den 14 Patienten in der Studie, die die Intensivstation lebend verließen, zeigten 4 einen septischen und 10 einen nicht-septischen Verlauf. 44 Patienten verstarben auf der Intensivstation, darunter 16 mit septischen und 18 mit nicht-septischem Verlauf. Die in beiden Gruppen vorherrschenden Krankheitsbilder waren ähnlich verteilt, jedoch waren in der Gruppe der Nicht-Überlebenden septische Krankheitsbilder zahlenmäßig stärker vertreten (Tabelle 8).

Überlebende		n=14
Nicht-septischer Verlauf		n=10
Herzinsuffizienz		n=2
Myokardinfarkt		n=2
Reanimation		n=1
Intoxikation		n=3
Sonstiges		n=2
Septischer Verlauf		n=4
Sepsis		n=2
Pneumonie		n=1
OPSI-Syndrom		n=1
Nicht-Überlebende		n=34
Nicht-septischer Verlauf		n=18
Herzinsuffizienz		n=8
Myokardinfarkt		n=5
Reanimation		n=1
Sonstiges		n=4
Septischer Verlauf		n=16
Sepsis		n=7
Pneumonie		n=6
Sonstiges		n=3

Tabelle 8: Genese des akuten Nierenversagens aller Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden. Gegenüberstellung überlebende und nicht-überlebende Patienten

3.3.2 Patienten zu Beginn der Therapie

Zu Beginn der Therapie, war es abgesehen von einigen geringfügigen Unterschieden nicht möglich, diese beiden Gruppen anhand der erhobenen Daten zu unterscheiden, nur das Serumkreatinin mit $3,4 \pm 1,4$ mg/dl bei den Überlebenden gegenüber $2,3 \pm ,9$ mg/dl ($p < 0,05$) bei den Nicht-Überlebenden und die Körpertemperatur mit $36,7 \pm 2,8$ °C gegenüber $38,1 \pm 1,5$ °C ($p < 0,01$) zeigten einen signifikanten Unterschied (Tabelle 9).

	Überlebende	Nicht-überlebende	p
N	14	34	ns
Alter (Jahre)	$56,1 \pm 16,0$	$58,1 \pm 14,0$	ns
CVVH-Dauer (Tage)	$7,8 \pm 6,5$	$7,3 \pm 5,3$	ns
APACHE-II-Score (ohne GCS)	$20,2 \pm 7,5$	$19,9 \pm 4,6$	ns
Temperatur (°C)	$36,7 \pm 2,8$	$38,1 \pm 1,5$	*
F _i O ₂ (%)	$50,4 \pm 23,6$	$59,3 \pm 18,5$	ns
Kreatinin (mg/dl)	$3,4 \pm 1,4$	$2,3 \pm ,9$	**
Harnstoff-N (mg/dl)	$72,2 \pm 44,3$	$58,5 \pm 33,4$	ns
Urinausscheidung (ml/24h)	2042 ± 1774	1311 ± 1053	ns
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	$20,01 \pm 5,50$	$21,95 \pm 5,39$	ns
pH arteriell	$7,32 \pm ,12$	$7,33 \pm ,11$	ns
Serumlaktat (mmol/l)	$4,0 \pm 3,9$	$3,7 \pm 2,2$	ns
Hb (mg/dl)	$10,7 \pm 2,1$	$10,8 \pm 1,9$	ns
Leukozyten (*1000/ml)	$16,1 \pm 9,7$	$14,9 \pm 8,3$	ns
Thrombozyten (*1000/ml)	$182,9 \pm 114,0$	$163,1 \pm 92,2$	ns
Quick (%)	$64,5 \pm 14,4$	$57,9 \pm 25,4$	ns
Fibrinogen (mg/dl)	$467,8 \pm 197,9$	$509,1 \pm 287,9$	ns

Tabelle 9: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie zum Zeitpunkt des Therapiebeginns: Gegenüberstellung überlebende und nicht-überlebende Patienten (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$)

3.3.3. Entwicklung im weiteren Verlauf

Innerhalb von 48 Stunden glichen sich die Nierenretentionswerte beider Gruppen immer mehr an und wiesen keine signifikanten Unterschiede mehr auf, jedoch hatten die Überlebenden eine höhere Diurese ($p < 0,05$) und zeigten einen im Vergleich mit dem Behandlungsbeginn signifikanten Abfall des Serumkreatinins (Tabelle 10). In der Gruppe der Nicht-Überlebenden war die Thromboplastinzeit nach Quick mit $55,3 \pm 28,3$ % gegenüber $78,3 \pm 20,3$ % bei den Überlebenden deutlich niedriger ($p < 0,05$). Darüber hinaus zeigten die Überlebenden tendenziell höhere HCO_3^- - und pH-Werte sowie ein niedrigeres Serumlaktat. Diese Unterschiede erwiesen sich nicht als signifikant (Tabelle 10).

	Überlebende	Nicht-Überlebende	p
APACHE-II-Score (ohne GCS)	$16,5 \pm 5,8$	$17,7 \pm 4,6$	ns
Temperatur (°C)	$36,9 \pm 0,9$	$37,1 \pm 1,2$	ns
F_iO_2 (%)	$35,8 \pm 7,6$	$42,3 \pm 16,1$	ns
Kreatinin (mg/dl)	$2,6 \pm 1,1$	$2,2 \pm 1,0$	ns
Harnstoff-N (mg/dl)	$56,1 \pm 24,9$	$56,8 \pm 28,4$	ns
Urinausscheidung (ml/24h)	1755 ± 1777	665 ± 627	*
HCO_3^- (mmol/l)	$24,72 \pm 5,41$	$22,78 \pm 3,08$	ns
pH arteriell	$7,41 \pm 0,06$	$7,37 \pm 0,08$	ns
Serumlaktat (mmol/l)	$1,7 \pm 0,9$	$3,1 \pm 2,5$	ns
Hb (mg/dl)	$9,5 \pm 1,4$	$9,8 \pm 1,7$	ns
Leukozyten (*1000/ml)	$14,0 \pm 8,1$	$16,5 \pm 10,7$	ns
Thrombozyten (*1000/ml)	$137,2 \pm 87,6$	$112,3 \pm 75,0$	ns
Quick (%)	$78,3 \pm 20,3$	$55,3 \pm 28,3$	*
Fibrinogen (mg/dl)	$612,6 \pm 179,0$	$561,5 \pm 179,2$	ns

Tabelle 10: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie nach 48 Stunden Behandlungsdauer: Gegenüberstellung überlebende und nicht-überlebende Patienten (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

3.3.4 Säure-Basen-Haushalt und Laktat

Bei Behandlungsbeginn lag die HCO_3^- -Konzentration der Überlebenden mit $20,0 \pm 5,5$ mmol/l etwas niedriger als der Wert der Nicht-Überlebenden, der bei $22,0 \pm 5,4$ mmol/l lag. Im Verlauf von 72 Stunden erreichte das HCO_3^- der Überlebenden jedoch einen Wert von $24,8 \pm 3,2$ mmol/l, während die Nicht-Überlebenden nur in den ersten 24 Stunden eine parallele Entwicklung zeigten und danach wieder auf das Anfangsniveau abfielen. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch an keinem der betrachteten Tage (Abbildung 4).

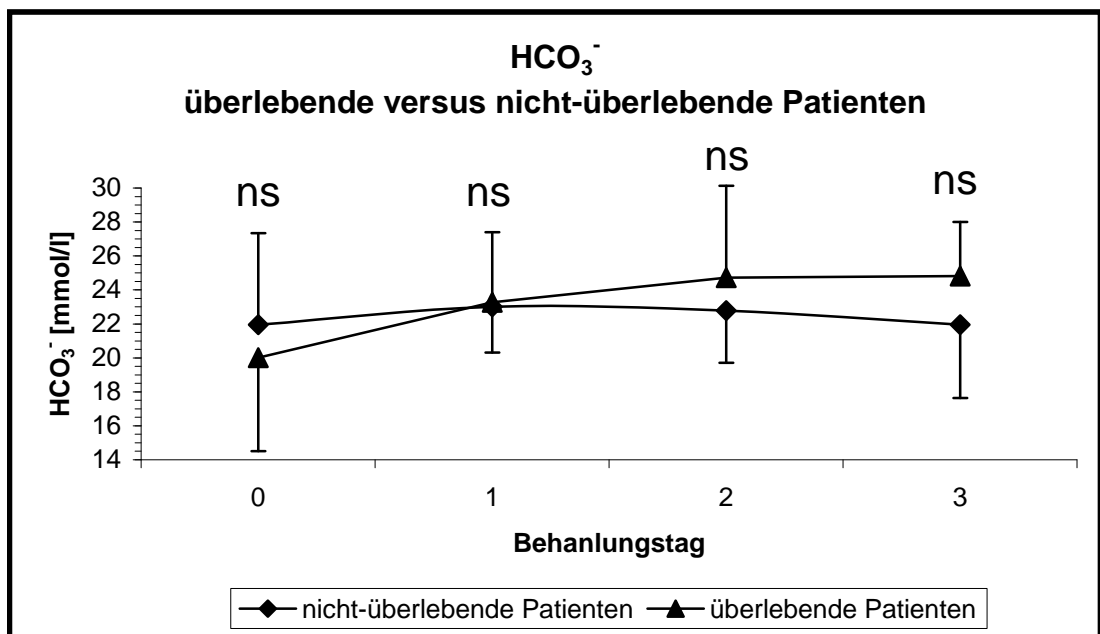


Abbildung 4: Arterielle Konzentration von HCO_3^- ($\bar{x} \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant)

Betrachtet man die Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen nach 48 beziehungsweise 72 Stunden im Vergleich zum Behandlungsbeginn (ΔHCO_3^-), ergeben sich signifikante Unterschiede. So stiegen nur die Überlebenden signifikant mit der arteriellen HCO_3^- -Konzentration an, während die Nicht-Überlebenden keinen Anstieg aufwiesen (Abbildung 5).

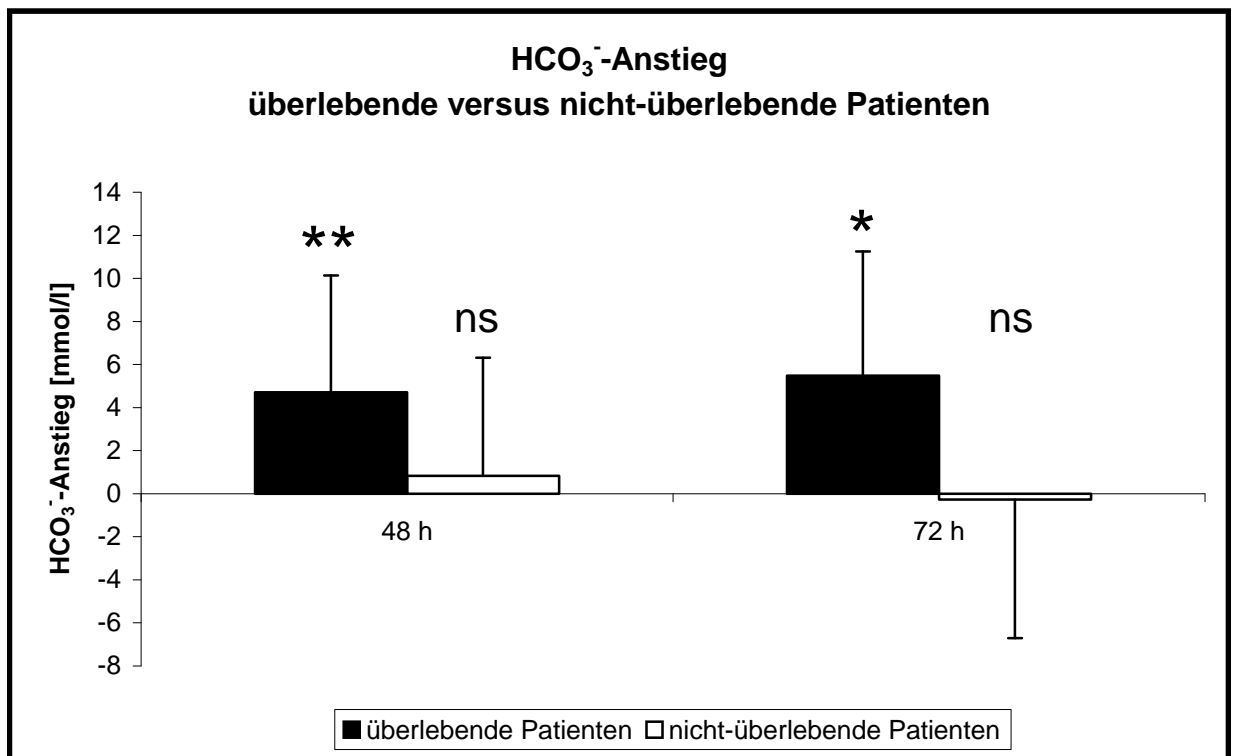


Abbildung 5: Anstieg der arteriellen HCO_3^- -Konzentration in Bezug auf den Behandlungsbeginn ($\Delta x \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten nach 48 und 72 Stunden (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$)

Die arteriellen pH-Werte der Patienten beider Gruppen zeigten eine parallele Entwicklung: Bei Behandlungsbeginn wiesen beide Gruppen mit $7,33 \pm 0,11$ und $7,32 \pm 0,12$ nahezu gleiche Werte auf, ab dem zweiten Behandlungstag lagen die Werte der Überlebenden jedoch tendenziell höher, ohne dass sich signifikante Unterschiede nachweisen ließen (Abbildung 6).

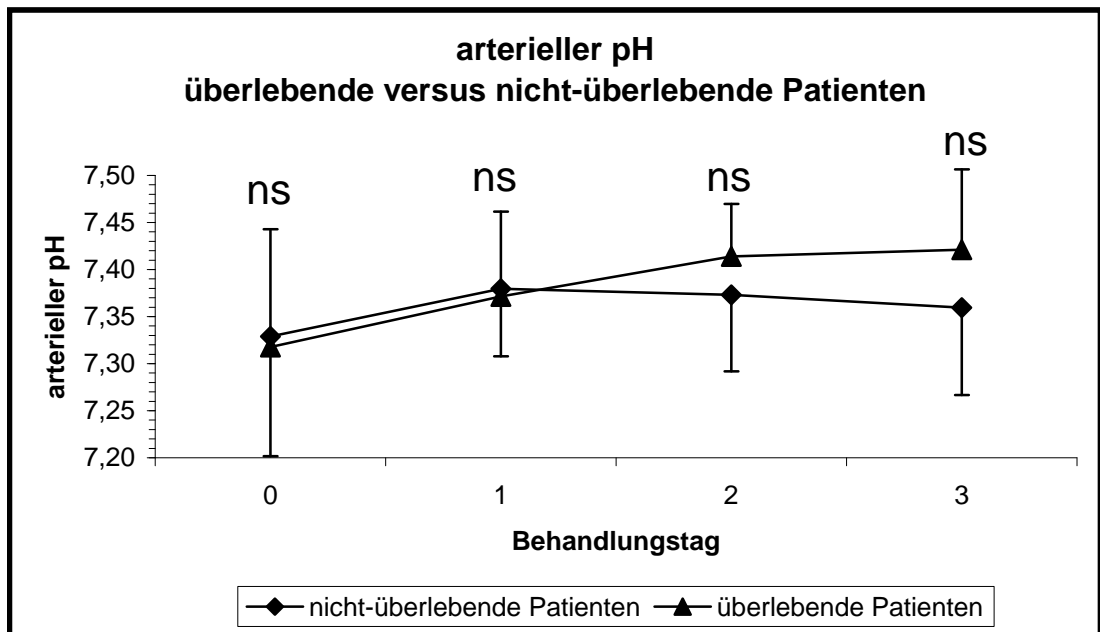


Abbildung 6: Arterieller pH-Wert ($x \pm SD$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant)

Auch beim arteriellen pH zeigen beide Gruppen eine unterschiedliche Entwicklung im Verlauf der ersten drei Behandlungstage: Während die Überlebenden nach 48 und 72 Stunden Behandlungsdauer einen signifikanten Anstieg (ΔpH) in Bezug auf den Behandlungsbeginn aufweisen, zeigen die Nicht-Überlebenden nur nach 48 Stunden höhere Werte als bei Behandlungsbeginn (Abbildung 7).

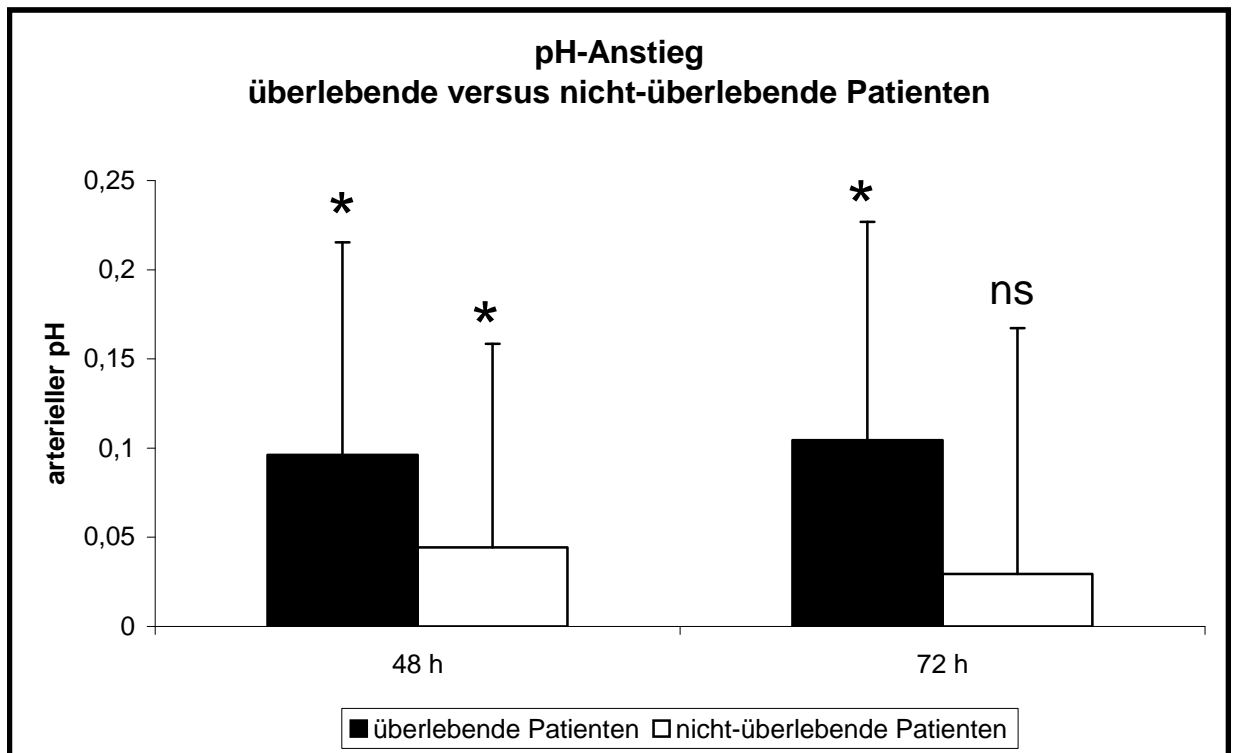


Abbildung 7: Anstieg des arteriellen pH in Bezug auf den Behandlungsbeginn ($\Delta x \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten nach 48 und 72 Stunden (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Bei der Betrachtung des Säure-Basen-Haushaltes fiel auf, dass die Korrektur der metabolischen Azidose in der Gruppe der Überlebenden besser gelang, obwohl die zusätzlich zur Substitutionslösung verabfolgte Bikarbonatmenge niedriger war, als die der Nicht-Überlebenden (Abbildung 8).

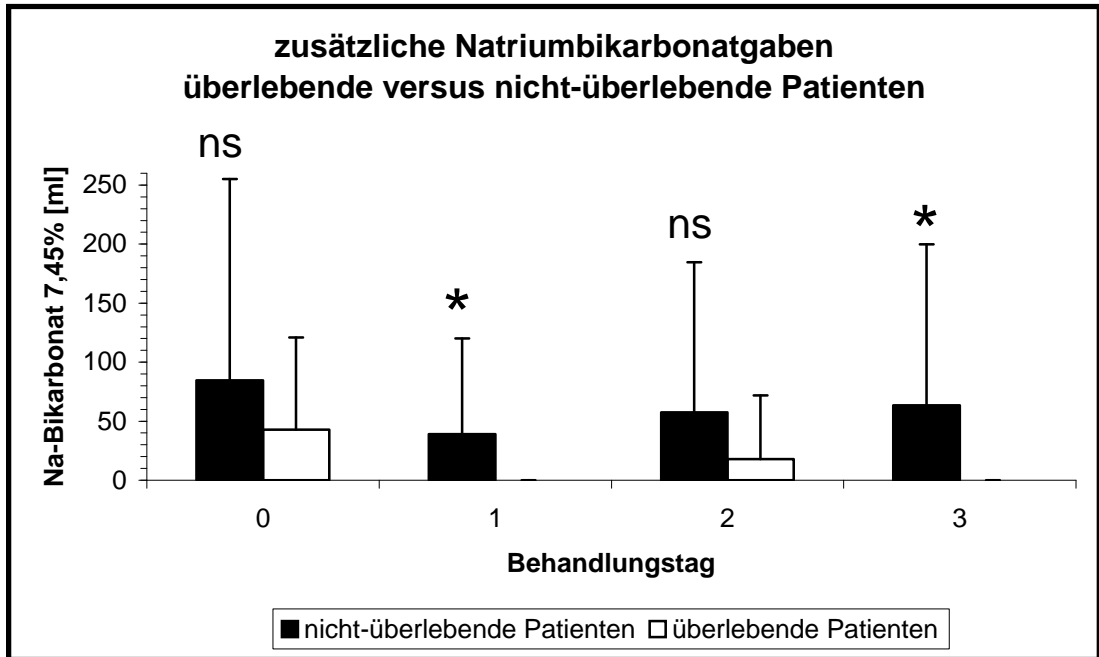


Abbildung 8: Natriumbikarbonatsubstitution ($x \pm SD$) Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Laktat

Bei Behandlungsbeginn wies sowohl die Gruppe der Überlebenden mit $4,0 \pm 3,9$ mmol/l als auch die der Nicht-Überlebenden mit $3,7 \pm 2,2$ mmol/l ein deutlich erhöhtes Serumlaktat als Zeichen eines erhöhten anaeroben Stoffwechsels auf. Die Überlebenden fielen jedoch innerhalb von 72 Stunden mit dem Serumlaktat ab, während die Nicht-Überlebenden sogar noch anstiegen. Signifikant waren diese Unterschiede jedoch nur an Tag 1 (Abbildung 9).

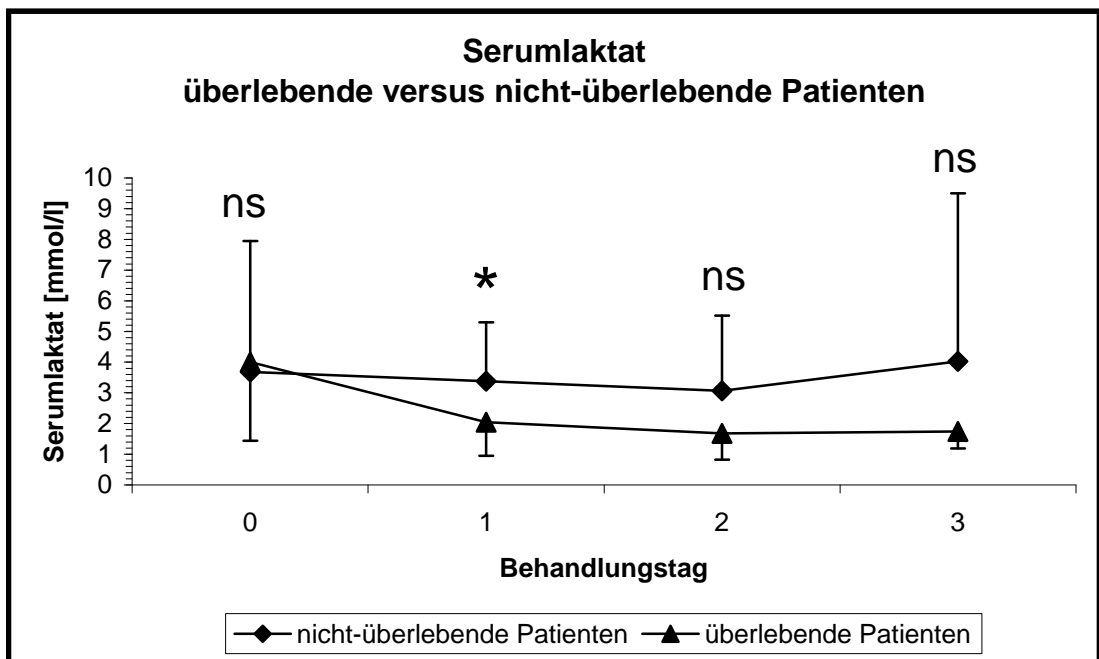


Abbildung 9: Serumlaktat ($\bar{x} \pm SD$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Die Betrachtung des arteriellen pCO_2 , der in beiden Gruppen nahezu gleich im Normbereich liegt und im Behandlungszeitraum auch nur geringfügig schwankt, verdeutlicht, dass beide Patientengruppen gleich effektiv zu beatmen waren (Abbildung 10).

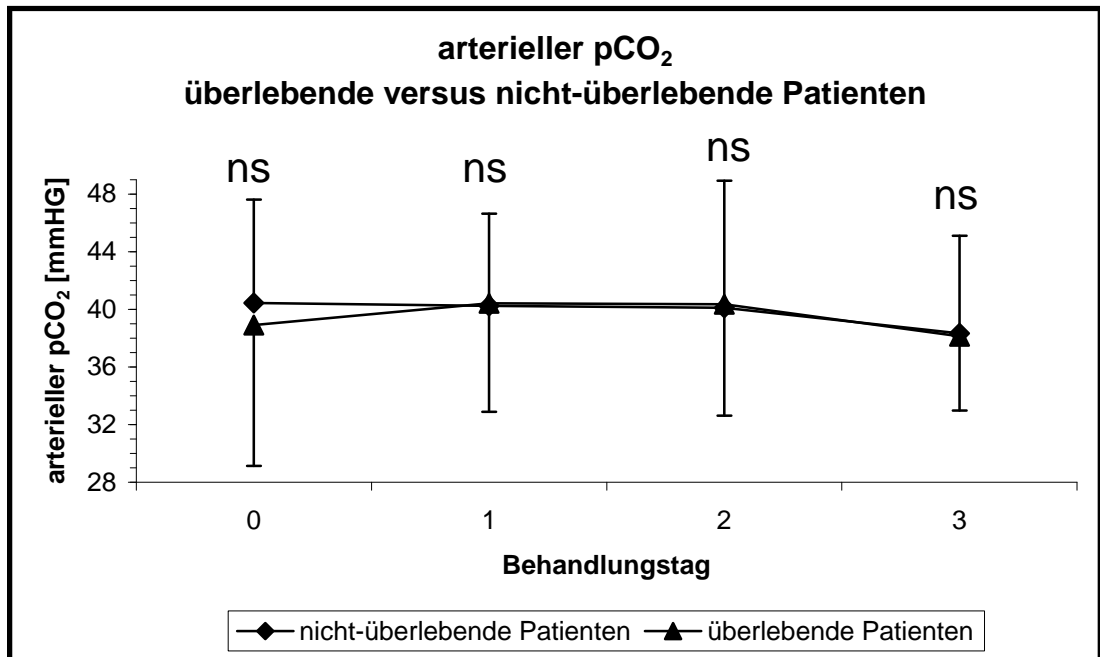


Abbildung 10: Arterieller pCO_2 ($\bar{x} \pm SD$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant)

Zusammenfassend ergab sich:

- Überlebende und Nicht-Überlebten zeigten bei Behandlungsbeginn signifikante Unterschiede bei Körpertemperatur und Serumkreatinin und nach 48 Stunden bei Urinausscheidung und Quick-Wert; ansonsten waren in Bezug auf die allgemeinen Parameter und den Säure-Basen-Haushalt im Behandlungszeitraum keine richtungsweisenden signifikanten Unterschiede nachweisbar.
- Die Gruppe der Überlebenden zeigte einen in Bezug auf den Behandlungsbeginn signifikanten Anstieg des HCO_3^- , während die Nicht-Überlebenden keine entsprechende Entwicklung zeigten.

- Abgesehen von der höheren Bikarbonatsubstitution in der Gruppe der Nicht-Überlebenden gab es keinen Hinweis auf Unterschiede in der Behandlung.

3.4 Septischer versus nicht-septischer Verlauf

3.4.1 Ätiologie des akuten Nierenversagens

Im Weiteren untersuchten wir, ob Patienten mit septischem Verlauf sich in Bezug auf die von uns erfassten klinischen Parameter anders verhalten als Patienten mit nicht-septischem Verlauf. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der klinischen Diagnosen der behandelnden Ärzte auf der Intensivstation. Bei einem klinischen Befund beziehungsweise der Verdachtsdiagnose einer Infektion in Kombination mit Tachypnoe, Tachykardie und Hyper- oder Hypothermie gingen wir von einem septischen Verlauf aus. Die Ätiologie des akuten Nierenversagens aufgeschlüsselt nach septischem und nicht-septischen Verlauf wurde bereits in Kapitel 3.1.2. dargestellt.

3.4.2 Patienten zu Beginn der Therapie

Zu Beginn der Nierenersatztherapie zeigten beide Patientengruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Körpertemperatur, die bei den Patienten mit septischem Verlauf mit $38,5 \pm 1,4$ °C gegenüber $37,1 \pm 2,2$ °C bei denen mit nicht-septischen Verlauf höher lag. Signifikante Unterschiede gab es auch bei der benötigten F_iO_2 von $65,3 \pm 19,2$ % in der septischen Gruppe gegenüber $50,8 \pm 18,8$ % in der nicht-septischen Gruppe. Außerdem hatten die Patienten mit septischem Verlauf mit 623 ± 304 mg/dl gegenüber 410 ± 200 mg/dl ein höheres Fibrinogen ($p < 0,05$). Die nicht-septischen Patienten hatten jedoch tendenziell mit $59,5 \pm 15,6$ Jahren ein höheres Alter als die septischen mit $54,8 \pm 11,8$ Jahren (ns), während letztere mit $21,0 \pm 5,1$ eine tendenziell höhere APACHE-II-Score aufwiesen als die nicht-septischen mit $19,3 \pm 5,8$ (ns). Darüber hinaus wiesen die septischen Patienten tendenziell eine stärkere Leukozytose und eine höhere Harnstoff-N-Konzentration auf. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die festgestellten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen waren vereinbar mit der Gruppeneinteilung aufgrund der klinischen Beurteilung der Patienten (Tabelle 11).

	nicht-septischer Verlauf	septischer Verlauf	p
N	28	20	
Alter (Jahre)	59,5 ± 16,0	54,8 ± 11,8	ns
CVVH - Dauer (Tage)	6,9 ± 1,1	8,1 ± 1,1	ns
Apache-II-Score (ohne GCS)	19,3 ± 5,8	21,0 ± 5,1	ns
Temperatur (°C)	37,1 ± 2,2	38,5 ± 1,4	*
F _i O ₂ (%)	50,8 ± 18,8	65,3 ± 19,2	*
Kreatinin (mg/dl)	2,6 ± 1,2	2,7 ± 1,2	ns
Harnstoff-N (mg/dl)	55,3 ± 35,6	72,6 ± 37,3	ns
Unrinausscheidung (ml/24h)	1680 ± 1640	1470 ± 1350	ns
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	21,3 ± 5,0	21,6 ± 6,1	ns
pH arteriell	7,32 ± 0,11	7,33 ± 0,12	ns
Serumlaktat (mmol/l)	4,0 ± 3,3	3,5 ± 2,1	ns
Leukozyten (*1000/ml)	13,5 ± 6,1	17,6 ± 10,9	ns
Thrombozyten (*1000/ml)	177 ± 94,1	158 ± 104,0	ns
Quick (%)	57,2 ± 23,2	63,8 ± 21,9	ns
Fibrinogen (mg/dl)	410 ± 200	623 ± 304	*

Tabelle 11: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie zum Zeitpunkt des Therapiebeginns: Gegenüberstellung Patienten mit septischer und Patienten mit nicht-septischen Verlauf (ns: nicht signifikant; *: p < 0,05)

Von den nicht-septischen Patienten verstarben 18 (64,3 %), 10 verließen die Intensivstation lebend. In der Gruppe der septischen Patienten verstarben 16 (80 %), 4 Patienten überlebten (ns).

3.4.3. Entwicklung im weiteren Verlauf

Nach einer Behandlungsdauer von 48 Stunden wiesen die Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr auf. Beide Gruppen waren mit der APACHE-II-Score abgefallen und benötigten eine geringere F_iO₂ als bei Behandlungsbeginn (p < 0,05). Dar-

über hinaus wiesen die septischen Patienten tendenziell eine geringere Urinausscheidung, eine stärkere Leukozytose und eine kürzere Thromboplastinzeit nach Quick auf. Beide Patientengruppen waren während der Behandlung deutlich mit der Thrombozytenzahl abgefallen (Tabelle 12).

	nicht-septischer Verlauf	septischer Verlauf	p
APACHE-II-Score (ohne GCS)	18,3 ± 1,0	18,2 ± 1,3	ns
Temperatur (°C)	36,9 ± 1,1	37,2 ± 1,1	ns
F _i O ₂ (%)	36,7 ± 8,2	46,2 ± 19,5	ns
Kreatinin (mg/dl)	2,1 ± 0,2	2,6 ± 0,4	ns
Harnstoff-N (mg/dl)	49,6 ± 4,3	72,9 ± 7,1	ns
Urinausscheidung (ml/24h)	880 ± 180	470 ± 190	ns
Serumlaktat	3,5 ± 1,2	3,1 ± 1,0	ns
Leukozyten	12,6 ± 1,6	16,7 ± 2,5	ns
Thrombozyten	103 ± 15,4	104 ± 18,2	ns
Quick	73,8 ± 6,1	63,4 ± 6,8	ns
Fibrinogen	583 ± 39	595 ± 65	ns

Tabelle 12: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie nach 48 Stunden Behandlungsdauer: Gegenüberstellung Patienten mit septischen und Patienten mit nicht-septischen Verlauf (ns: nicht signifikant)

3.4.4 Säure-Basen-Haushalt und Laktat

Während des 72-stündigen Beobachtungszeitraumes waren keine signifikanten Unterschiede beim HCO_3^- zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen, jedoch stiegen die nicht-septischen Patienten mit dem Serumbikarbonat von $21,3 \pm 5,0$ mmol/l auf $23,1 \pm 5,2$ mmol/l an, während die septischen Patienten lediglich um ihren Ausgangswert von $21,6 \pm 6,1$ mmol/l schwankten (Abbildung 11).

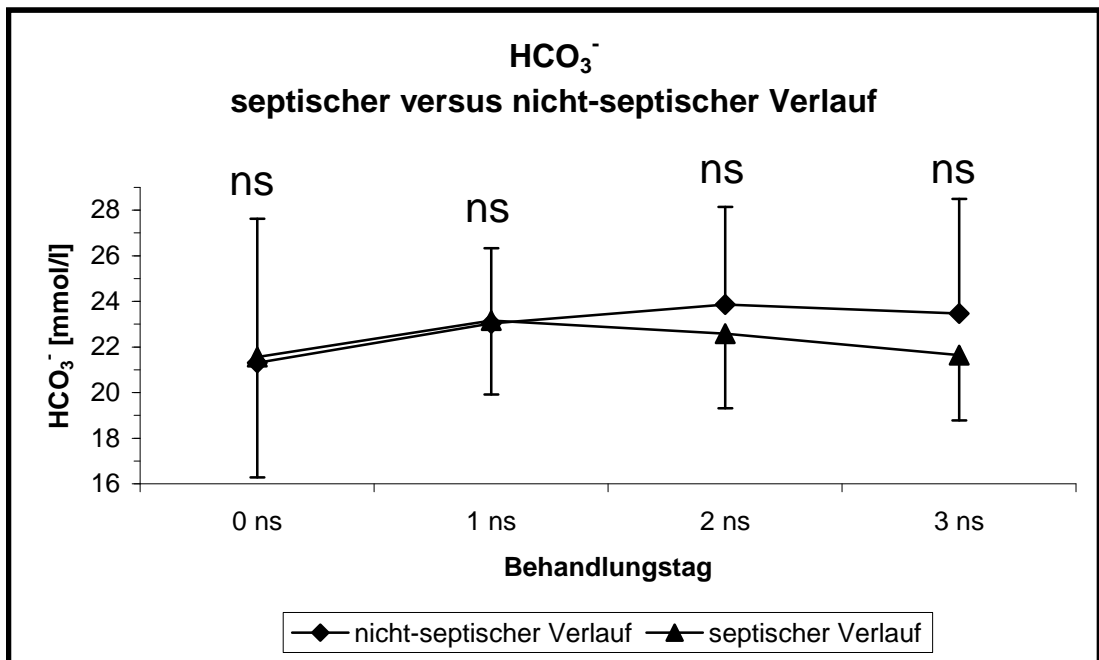


Abbildung 11: HCO_3^- ($x \pm \text{SD}$) Gegenüberstellung Patienten mit septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant)

Betrachtet man jedoch in beiden Gruppen den Anstieg der Konzentration des arteriellen HCO_3^- (ΔHCO_3^-) in Bezug auf den Behandlungsbeginn, so zeigt sich, dass nur die Patienten mit nicht-septischem Verlauf signifikant angestiegen sind. Ein Anstieg war bei den septischen Patienten hingegen nicht zu beobachten (Abbildung 12).

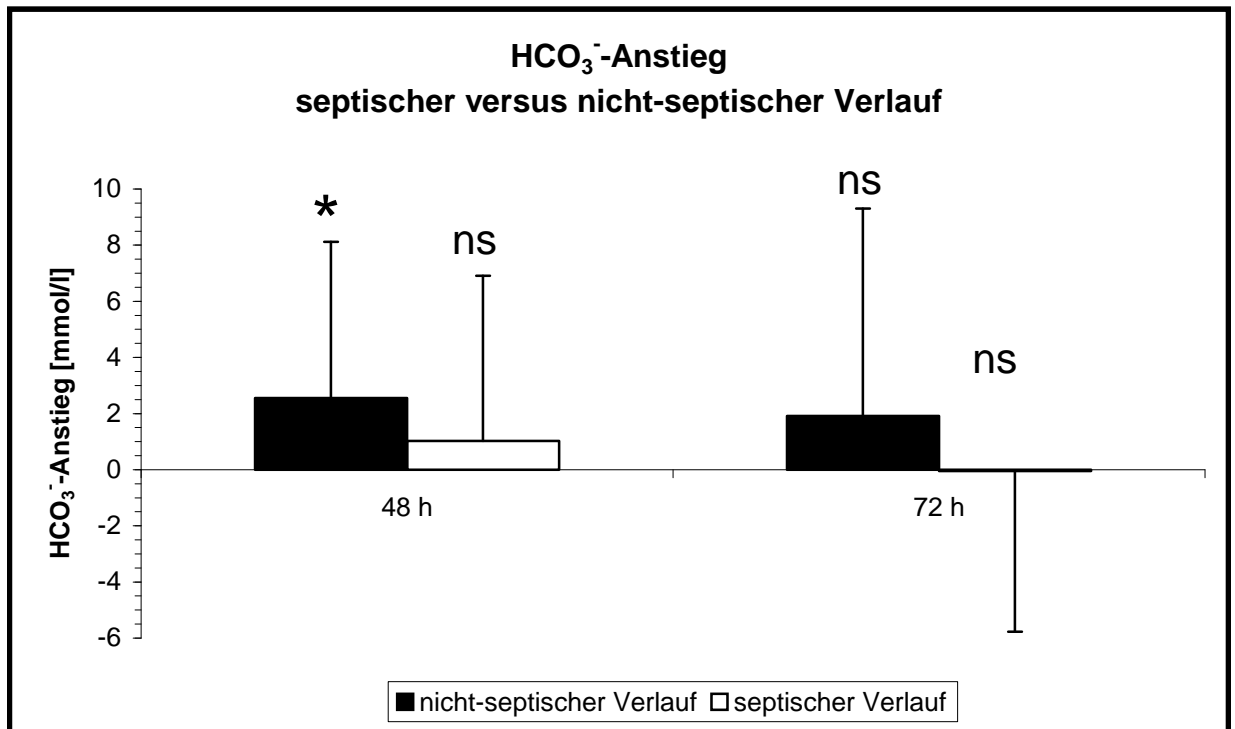


Abbildung 12: Anstieg der arteriellen HCO_3^- -Konzentration in Bezug auf den Behandlungsbeginn ($\Delta x \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung Patienten mit septischen versus Patienten mit nicht-septischem Verlauf nach 48 und 72 Stunden (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Beim arteriellen pH-Wert kamen tendenziell deutlichere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen heraus, die an Tag 2 signifikant waren. So stiegen die Patienten mit nicht-septischen Verlauf innerhalb der ersten 72 Stunden von $7,32 \pm 0,11$ auf $7,39 \pm 0,10$ an Tag 3, während in der anderen Gruppe der pH-Wert mit $7,33 \pm 0,12$ zu Beginn und $7,34 \pm 0,08$ nach 72 Stunden nahezu konstant blieb (Abbildung 13).

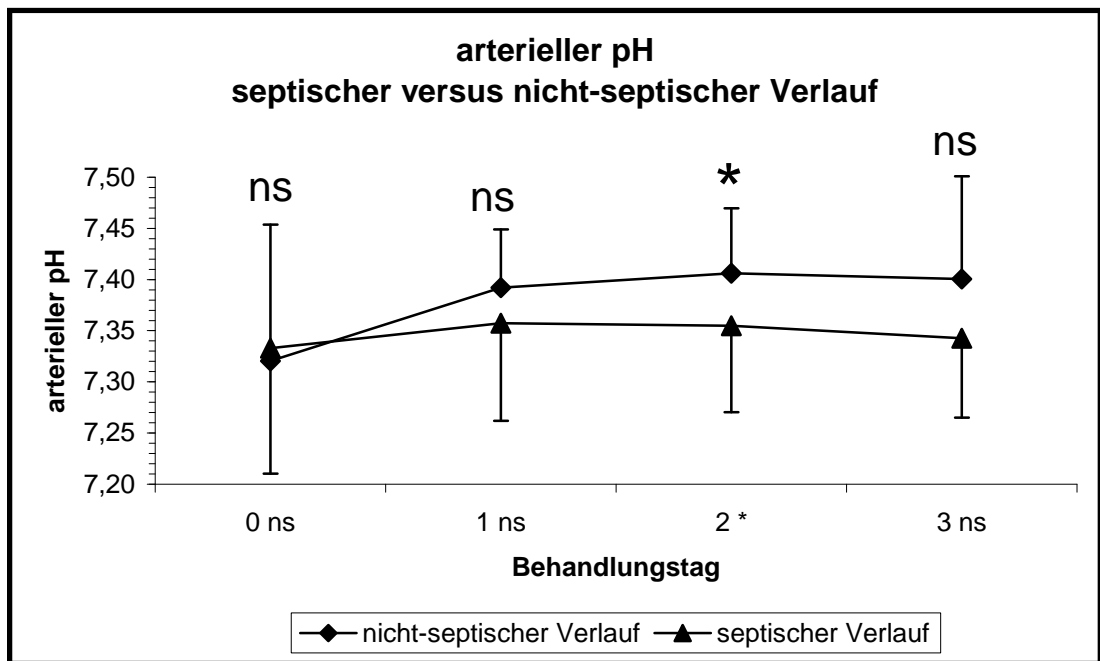


Abbildung 13: Arterieller pH ($x \pm SD$) Gegenüberstellung Patienten mit septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Deutlicher kam dieser Unterschied bei Betrachtung der Veränderung des arteriellen pH (ΔpH) nach 48 beziehungsweise 72 Stunden in Bezug auf den Behandlungsbeginn. Hierbei zeigte es sich, dass an beiden betrachteten Tagen bei den Patienten mit nicht-septischem Verlauf ein Anstieg in Bezug auf den Behandlungsbeginn zu finden war ($p < 0,05$), während in der septischen Gruppe kein Anstieg zu verzeichnen war (Abbildung 14).

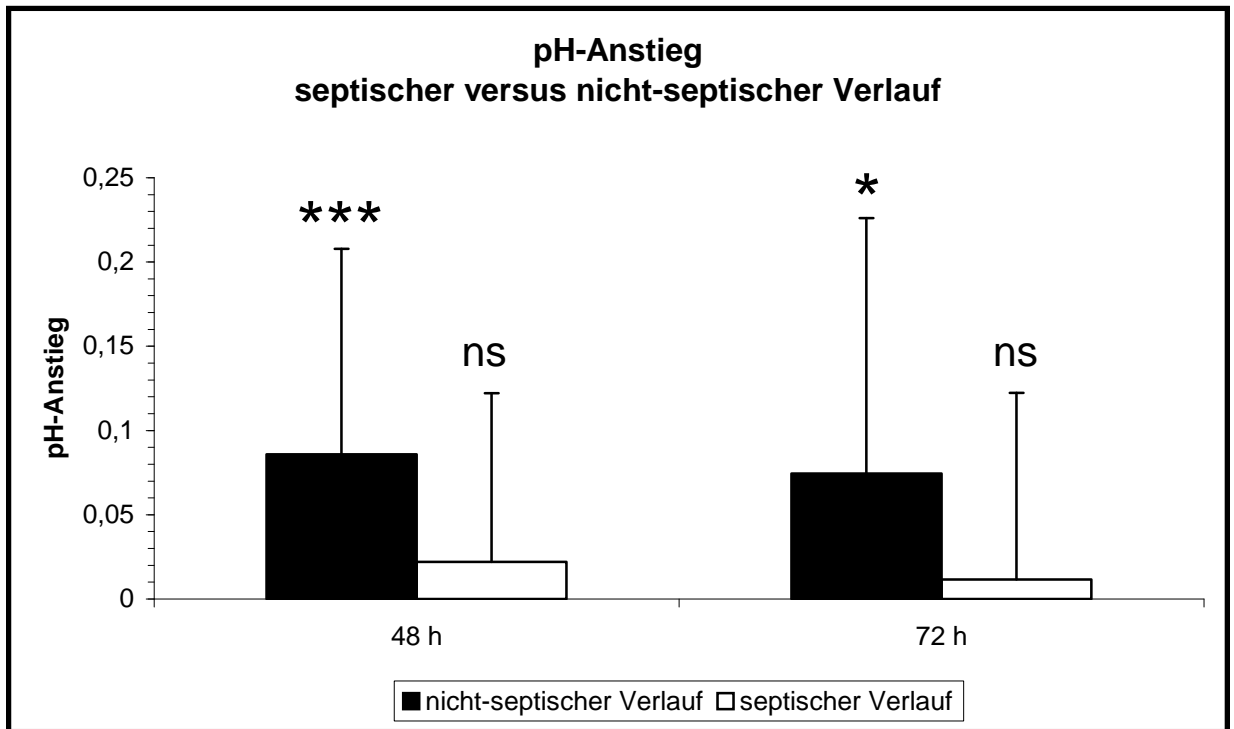


Abbildung 14: Anstieg des arteriellen pH in Bezug auf den Behandlungsbeginn ($\Delta x \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung Patienten mit septischen versus Patienten mit nicht-septischem Verlauf nach 48 und 72 Stunden (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$)

Den septischen Patienten wurde während des gesamten Beobachtungszeitraumes eine größere Menge Natriumbikarbonat zusätzlich zur Substitutionslösung verabfolgt (Abbildung 15). Mit $87,5 \pm 153,8$ ml Natriumbikarbonat 7,4 % pro 24 Stunden beziehungsweise $75,0 \pm 142,7$ ml Natriumbikarbonat 7,4 % pro 24 Stunden in der septischen Gruppe gegenüber $16,1 \pm 54,5$ ml Natriumbikarbonat 7,4 % pro 24 Stunden beziehungsweise $25,0 \pm 97,3$ ml Natriumbikarbonat 7,4 % pro 24 Stunden in der nicht-septischen Gruppe waren diese Unterschiede an Tag 2 und Tag 3 besonders deutlich ($p < 0,05$).

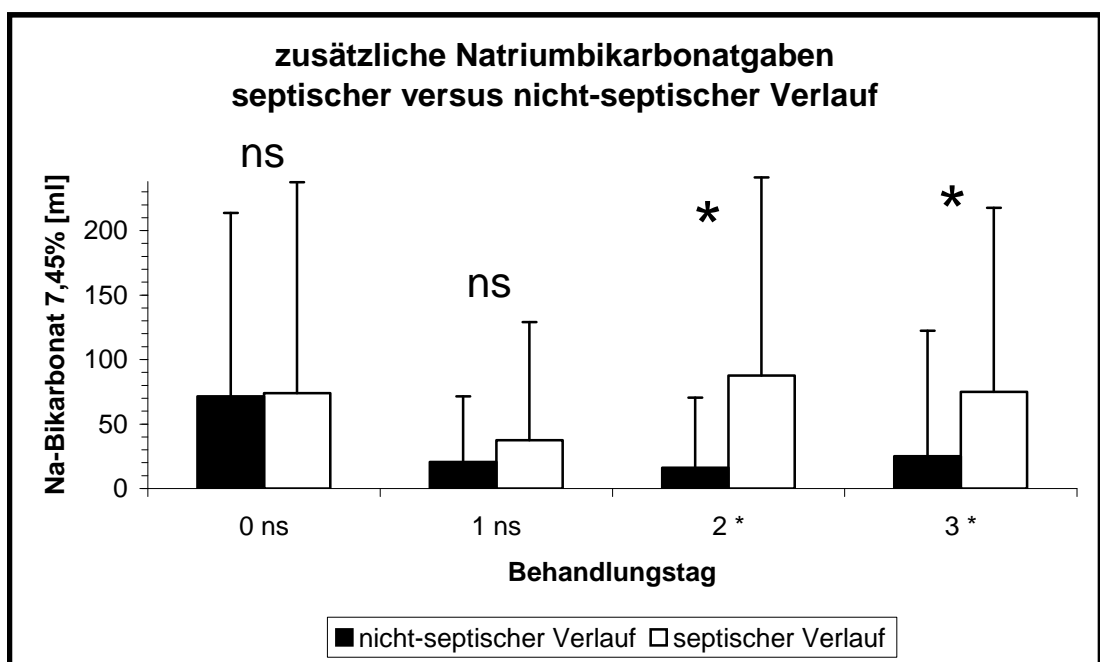


Abbildung 15: Natriumbikarbonatsubstitution ($x \pm SD$) Gegenüberstellung Patienten mit septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Laktat

Beim Serumlaktat fanden sich in beiden Patientengruppen erheblich erhöhte Werte, die im Behandlungsverlauf schwankten und keine eindeutige Tendenz erkennen ließen (Abbildung 16). Eine signifikante Reduktion wurde nicht nachgewiesen.

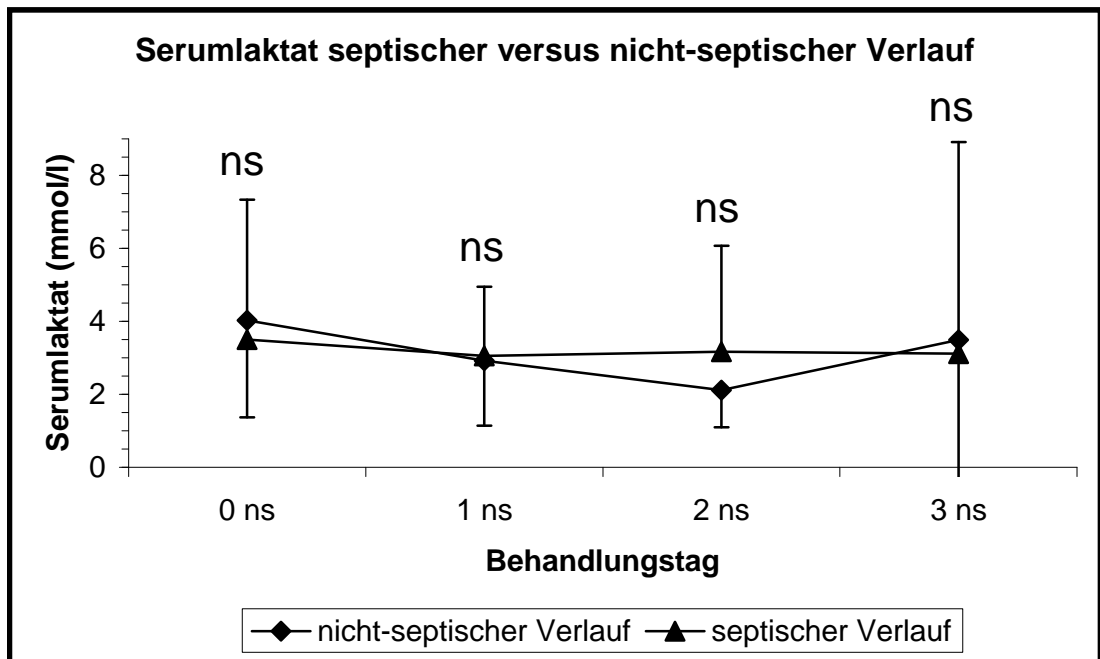


Abbildung 16: Serumlaktat ($\bar{x} \pm SD$) Gegenüberstellung Patienten mit septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant)

Die Betrachtung des arteriellen pCO₂ (Abbildung 17) zeigte, dass beide Patientengruppen im betrachteten Zeitraum ausreichend ventilert wurden. Auffallend waren jedoch die ab dem ersten Behandlungstag durchweg niedrigeren Werte in der nicht-septische Gruppe. Signifikant war der Unterschied jedoch nur am ersten Behandlungstag.

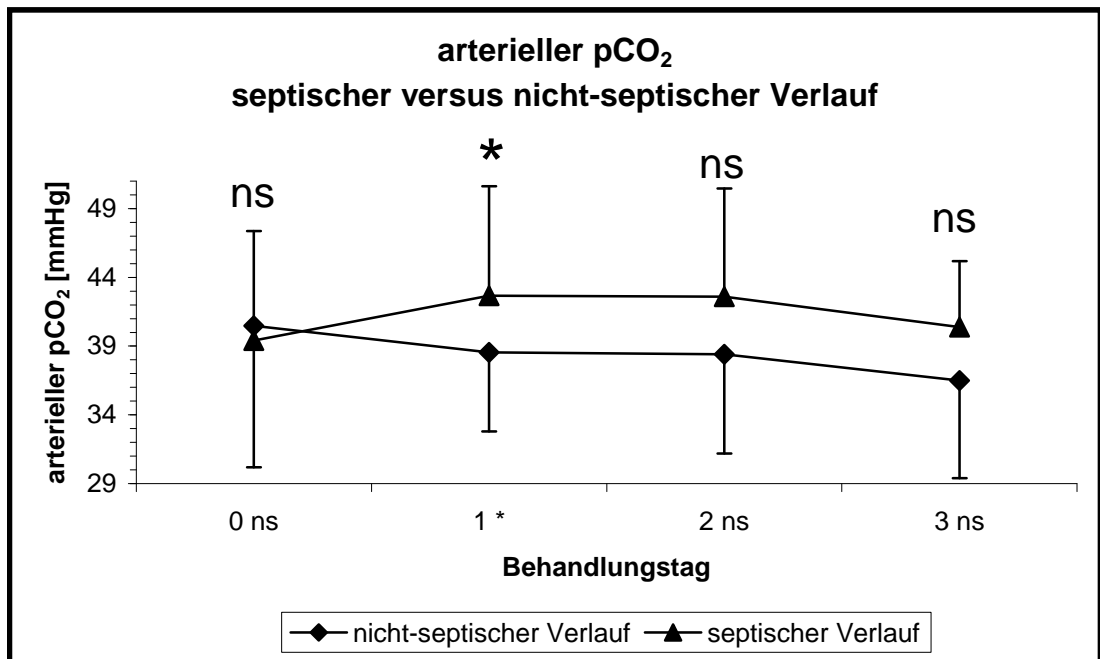


Abbildung 17: Arterieller pCO₂ ($\bar{x} \pm SD$) Gegenüberstellung Patienten mit septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der ersten drei Behandlungstage (ns: nicht signifikant; *: $p < 0,05$)

Zusammenfassend ergab sich:

- Zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns hatten die Patienten mit septischem Verlauf eine höhere Körpertemperatur, eine höhere Fibrinogenkonzentration und benötigten eine höhere F_iO₂ ($p < 0,05$); weitere signifikante Unterschiede ließen sich nicht nachweisen.
- Die Patienten mit septischem Verlauf zeigten tendenziell ein niedrigeres HCO₃⁻ und einen niedrigeren arteriellen pH in Verbindung mit einer am zweiten und dritten Behandlungstag signifikant größeren Menge an exogen zugeführten Natriumbikarbonat als die Patienten mit nicht-septischem Verlauf. Am

Behandlungstag 2 hatten die nicht-septischen Patienten einen signifikant höheren arteriellen pH-Wert.

- Nur die Patienten mit nicht-septischem Verlauf stiegen in Bezug auf den Behandlungsbeginn signifikant mit HCO_3^- und arteriellem pH an.
- Die Patienten mit septischem Verlauf hatten tendenziell höhere arterielle pCO_2 -Werte; am 1. Behandlungstag war dieser Unterschied signifikant.

4. Diskussion

4.1. Patienten

Die kontinuierliche Hämofiltration stellt die Behandlungsmethode der Wahl des akuten Nierenversagens bei Intensivpatienten dar (16,22,23,24,25,26,27,30,60), auch wenn Guerin et al. (18) in einer nicht-randomisierten Multicenterstudie mit 587 Patienten keinen prognostischen Vorteil für die kontinuierlichen gegenüber den intermittierenden Nierenersatzverfahren nachweisen konnten. In der vorliegenden prospektiven Studie wurden in einem Zeitraum von 16 Monaten 89 beatmungspflichtige Patienten, 57 Männer und 32 Frauen, mit akutem Nierenversagen auf den internistischen Intensivstationen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit Hilfe der bikarbonatgepufferten CVVH behandelt. Es ist davon auszugehen, dass das Geschlechterverhältnis durch den höheren Anteil männlicher Patienten bei kardiovaskulären Erkrankungen bedingt ist. Innerhalb dieses Zeitraumes ist einerseits mit einer ausreichenden Homogenität des Patientengutes zu rechnen, andererseits wurde eine im Vergleich mit anderen Untersuchungen der bikarbonatgepufferten Hämofiltration (43,49,61,62,63,64,65,66) ausreichende Patientenzahl behandelt. Dem üblichen Patientengut einer internistischen Intensivstation entsprechend fanden sich als wahrscheinliche Hauptursachen des akuten Nierenversagens am häufigsten eine kardiale Insuffizienz (37 %) oder ein septisches Geschehen (45 %). In vielen Veröffentlichungen kommen die Autoren zu den gleichen zwei Haupterkrankungen, obwohl hierbei meistens interdisziplinäre oder ausschließlich operative Intensivstationen herangezogen werden (2,42,49,61,63)

Von den 89 behandelten Patienten gelangten nur 48 in die Studie, 30 Männer und 18 Frauen. Einundvierzig Patienten konnten die von uns aufgestellten Eingangskriterien nicht erfüllen. 24 Patienten (27,0 %) erreichten keine Behandlungsdauer von 48 Stunden, die uns als Minimum für die Ausbildung von auf die CVVH zurückführbaren Effekten erschien. Ursache hierfür war bei 18 das frühe Versterben während der Behandlung. 11 weitere Patienten mussten ausgeschlossen werden, weil bei Ihnen bereits vor Beginn der CVVH eine terminale Niereninsuffizienz vorlag. Von den 48 Patienten, die in die Studie gelangten, verließen nur 14 (29,2 %) die Intensivstation lebend. Bei Betrachtung aller behandelten Patienten ergibt sich eine Letalitätsrate von

78,7 %.

Diese Zahlen belegen die nach wie vor ungünstige Prognose des akuten Nierenversagens, die in der Literatur an vielen Stellen beschrieben wird (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19).

Bei der Betrachtung der allgemeinen Parameter bei Behandlungsbeginn waren die im Vergleich mit anderen Studien (49,63,66,67) nur mäßig erhöhten Nierenretentionswerte auffällig. So lag das Serumkreatinin bei $2,6 \pm 1,2$ mg/dl, was darauf hindeutet, dass die Behandlung mittels CVVH aufgenommen wurde, bevor sich das Vollbild des akuten Nierenversagens mit exzessiver Erhöhung der Retentionswerte ausbilden konnte. Grund hierfür war einerseits, dass bei vielen Patienten die Problematik der diuretika-resistenten Überwässerung im Vordergrund stand und man durch die CVVH für eine Volumenentlastung sorgen konnte und andererseits, dass primär renale Ursachen des akuten Nierenversagens immer mehr in den Hintergrund treten. Darüber hinaus belegen Studien, dass ein früher Hämofiltrationsbeginn die Prognose von Patienten mit einem akuten Nierenversagen septischer oder posttraumatischer Genese günstig beeinflussen kann (17,68) und den Zeitraum bis zur Rückkehr der Nierenfunktion verkürzen kann (69). Den hohen Stellenwert einer möglichst frühen, konsequent zielgerichteten Therapie lebensbedrohlicher Krankheitsbilder konnten auch Rivers et al. (70) in einer vielbeachteten Studie mit Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zeigen. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass ein angemessener Zeitpunkt für den Behandlungsbeginn gewählt wurde.

Auffällig in den ersten 48 Behandlungsstunden war der zwar signifikante aber absolut nur mäßige Abfall des Serumkreatinins von $2,6 \pm 1,2$ mg/dl auf $2,3 \pm 1,0$ mg/dl und Serumharnstoff-N von $62,5 \pm 36,9$ mg/dl auf $56,6 \pm 27,2$ mg/dl. Ein vergleichbarer Abfall der Retentionswerte konnten Barenbrock et al. (49) in ihrer mit bikarbonat-gepufferter Substitutionslösung behandelten Patientengruppe verzeichnen. Auch dort wurde die Hämofiltrationsbehandlung mit einem Umsatz von 24 l/24h durchgeführt.

Weitere Parameter zur Beurteilung der Effektivität der Hämofiltrationsbehandlung, wie die Variable Kt/V, die die Harnstoff-Clearance mit der Filtrationszeit und dem Harnstoffverteilungsvolumen in Relation setzt, wurden nicht erhoben. Daher lassen sich keine definitiven Aussagen zur Effektivität der Nierenersatztherapie machen.

Trotzdem ist in diesem Zusammenhang die Durchführung der CVVH mit einer Ultrafiltrationsrate von 24 l/24h kritisch zu beurteilen. So konnten Ronco et al. (39) in einer prospektiven randomisierten Studie mit 425 Patienten zeigen, dass eine Patientengruppe, die mit einem Filtrationsvolumen von 20 ml/h/kg KG behandelt wurde eine höhere Mortalität aufwies als eine Patientengruppe, die mit einem Filtrationsvolumen von 45 ml/h/kgKG ($p = 0.0007$) beziehungsweise 35 ml/h/kgKG ($p = 0.0013$) behandelt wurde. Ähnliche Beobachtungen machten Brause et al. (19) und Clark et al. (71). Daher muss heute eine Ultrafiltrationsrate von mindestens 36-48 l/24 h beziehungsweise 35 ml/h/kgKG als erforderlich angesehen werden, um eine ausreichende Effektivität der Hämofiltrationsbehandlung zu gewährleisten.

Da höhere Ultrafiltrationsraten bei laktatgepufferten Substitutionslösungen zu einer verstärkten iatrogenen Laktatämie führen (51), die klinisch nicht erwünscht ist, könnte sich hier der Einsatz von bikarbonatgepufferten Substitutionslösungen als vorteilhaft erweisen. Auf der anderen Seite gilt es zu bedenken, dass eine Intensivierung der Therapie nicht zwangsläufig zu einer Prognoseverbesserung führen muss (72). Angesichts zunehmender ökonomischer Zwänge sollte dies kritisch geprüft werden.

Die Handhabung der Hämofiltrationslösung war problemlos; bei den behandelten Patienten traten keine unerwünschten Wirkungen auf, die sich auf die verwendete Hämofiltrationslösung zurückführen ließen. Insbesondere kam es zu keinen therapiebedürftigen Alkalosen.

4.2. Säure-Basen-Haushalt und Laktat

Zu den wesentlichen Problemen der kontinuierlichen Hämofiltration gehört die Aufrechterhaltung eines stabilen Säure-Basen-Haushaltes, beziehungsweise die Korrektur einer vorliegenden Azidose. Bei der Behandlung des akuten Nierenversagens wird mit Ultrafiltrationsraten von mindestens 24 l/24h gearbeitet, um eine ausreichende Elimination von harnpflichtigen Substanzen zu gewährleisten. Hieraus resultiert ein hoher Verlust von endogenem Bikarbonat (41). Eine anhaltende metabolische Azidose ist jedoch mit einer schlechten Prognose assoziiert (2,42,45,64). Daher ist die Substitution von Puffersubstanzen erforderlich. In den bisher zur Verfügung stehenden Hämofiltrationslösungen wurde dieses durch Acetat oder Laktat realisiert,

die, um wirksam werden zu können, erst noch von der Leber zu Bikarbonat metabolisiert werden müssen. Acetatgepufferte Substitutionslösungen wiesen zum Teil unerwünschte metabolische Effekte auf, die mit hypotensiven Phasen assoziiert waren (73,74,75). Auch die Anwendung von Laktat als Puffer blieb nicht komplikationslos (45,60,76); allerdings traten Hypotensionen in geringerem Maße als bei Acetat auf. Barenbrock et al. (49) konnten darüber hinaus zeigen, dass es bei Verwendung von bikarbonatgepufferter Substitutionslösung im Vergleich zu laktatgepufferter zu weniger kardiovaskulären Ereignissen kam.

Weitere Studien (43,65) kamen zu dem Ergebnis, dass nicht-überlebenden Patienten die Korrektur der Azidose schlechter gelingt, als überlebenden Patienten. Die in der vorliegenden Studie verwendete Hämofiltrationslösung HF-BIC enthält bereits Bikarbonat. Es sind also keine Metabolisierungsschritte erforderlich, so dass es zu einem raschen Ausgleich des Bikarbonatverlustes kommt. Im Verlauf der ersten drei Behandlungstage ließ sich eine deutliche Stabilisierung des Säure-Basen-Haushaltes beobachten. Besonders in den ersten 48 Behandlungsstunden kam es zu einem signifikanten Anstieg von arteriellem pH von $7,33 \pm 0,11$ auf $7,38 \pm 0,08$ und vom HCO_3^- von $21,4 \pm 5,4$ mmol/l auf $23,3 \pm 3,9$ mmol/l. In den nächsten 24 Stunden kam es bei beiden Parametern zu einem leichten Rückgang auf $7,37 \pm 0,09$ beim arteriellen pH beziehungsweise $22,6 \pm 4,2$ mmol/l beim Serumbikarbonat. Im Verlauf der weiteren Behandlung kam es zu keinen wesentlichen Veränderungen mehr. Dies bedeutet, dass eine rasche Anhebung der zunächst pathologischen Parameter des Säure-Basen-Haushaltes in den Normbereich gelang, es jedoch nicht zu einer Überkorrektur kam, wie sie von Rocktaschel et al. (77) beschrieben wurde.

Bei Behandlungsbeginn fand sich ein Serumlaktat von $3,8 \pm 2,8$ mmol/l, was auf eine anaerobe Stoffwechsellage hindeutet, die man typischerweise bei Patienten mit Multiorganversagen vorfindet. Im weiteren Verlauf entwickelte sich das Serumlaktat entsprechend dem arteriellen pH ohne eindeutige Tendenz. Barenbrock et al. (49) fanden in ihrer Bikarbonatgruppe ebenfalls keinen signifikanten Anstieg des Serumlaktats. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch weitere Studien (65,78).

Die ebenfalls erfassten arteriellen pO_2 beziehungsweise pCO_2 Werte ließen auf eine ausreichende Ventilation schließen; die kontinuierliche Bikarbonatzufuhr führte in keinem Fall zu einer problematischen Hyperkapnie, die zu den unerwünschten Wirkungen der bikarbonatgepufferten Substitutionslösungen gehört (64,79).

Insgesamt zeigte sich, dass mit Hilfe der bikarbonatgepufferten CVVH eine zuverlässige Stabilisierung des Säure-Basen-Haushaltes gelang. Insbesondere wurden keine Alkalosen beobachtet, die zum Abbruch der Hämofiltrationsbehandlung beziehungsweise zum Wechsel der Substitutionslösung zwangen.

4.3. Überlebende versus nicht-überlebende Patienten

Von den in die Studie aufgenommenen Patienten überlebten nur 14 das akute Nierenversagen soweit, dass sie auf eine Normalstation verlegt werden konnten. Die übrigen 34 Patienten verstarben während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation. Dieses belegt die immer noch hohe Letalität der Patienten mit einem akuten Nierenversagen, das als Teil eines Multiorganversagens auftritt. Auffällig bei der Betrachtung der Diagnosen war, dass die Gruppe der überlebenden Patienten einen geringeren Anteil an septischen Patienten aufwies. Vereinbar ist das mit dem tendenziell höheren APACHE-II-Score der septischen Patienten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant, so dass von der Diagnose nicht auf die Überlebenschance geschlossen werden konnte und insgesamt von einer ausreichenden Homogenität des Patientengutes ausgegangen werden kann.

Bei Behandlungsbeginn wiesen beide Gruppen in Bezug auf Alter, Behandlungsdauer und APACHE-II-Score keine signifikanten Unterschiede auf. Die einzigen Parameter, die sich deutlich voneinander unterschieden waren die Körpertemperatur, die mit $38,1 \pm 1,5$ °C gegenüber $36,7 \pm 2,8$ °C bei den Nicht-Überlebenden höher war ($p < 0,05$), und das Serumkreatinin, das mit $2,3 \pm 0,9$ mg/dl gegenüber $3,4 \pm 1,4$ mg/dl bei den Überlebenden höher lag ($p < 0,01$). Die Unterschiede bezüglich der Körpertemperatur waren am ehesten bedingt durch den höheren Anteil septischer Patienten in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. Auffälliger waren die beim Serumkreatinin festgestellten Unterschiede. Hier kann man aus den niedrigeren Werten der Nicht-Überlebenden schließen, dass diese bedingt durch einen fulminanten Verlauf der Nierenersatztherapie früher zugeführt wurden und so nicht genug Zeit hatten, im Rahmen ihres akuten Nierenversagens stark überhöhte Retentionswerte zu entwickeln. Dieses Phänomen wurde bereits in anderen Studien (2,13,43) beschrieben, die ein niedriges Serumkreatinin bei CVVH-Beginn als prognostisch ungünstigen Faktor anführten. Allerdings ist auch der entgegengesetzte Zusammen-

hang zwischen Serumkreatinin und Prognose beschrieben worden (14). Nach einer Behandlungsdauer von 48 Stunden waren keine Unterschiede mehr bezüglich Körpertemperatur und Serumkreatinin zwischen beiden Gruppen zu verzeichnen. Das war zu erwarten, da die CVVH direkt auf beide Parameter einwirkt. Unterschiede bestanden trotzdem zwischen den Gruppen. So waren die Urinausscheidung und der Quick-Wert in der Gruppe der Überlebenden höher ($p < 0,05$) als bei den Nicht-Überlebenden. Da diese Parameter Rückschlüsse auf die Funktion von Niere beziehungsweise Leber zulassen, zeigt dieses Ergebnis, dass die Schwere beziehungsweise Anzahl der Organversagen die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflusste. Aufgrund der geringen Fallzahl waren jedoch keine statistisch signifikanten Aussagen über die Mortalität möglich. Auch Sasaki et al. (80) konnten ein zusätzliches Leberversagen als ungünstigen Prognosefaktor identifizieren. Daher erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit akutem Nierenversagen auch die Leberfunktion genauer zu überwachen, zum Beispiel nicht-invasiv (81) mit Hilfe der Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR).

In Bezug auf den Säure-Basen-Haushalt zeigten Überlebende ein anderes Bild als Nicht-Überlebende. Zwar ließen sich zu keinem der betrachteten Zeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den in beiden Gruppen bestimmten Arteriellen HCO_3^- -Konzentrationen oder arteriellen pH-Werten feststellen. Betrachtete man aber jede Gruppe für sich, ergab sich ein anderes Bild. So wiesen nur die Überlebenden nach 48 beziehungsweise 72 Stunden CVVH-Dauer eine höhere HCO_3^- -Konzentration auf als bei Behandlungsbeginn ($p < 0,05$). Eine entsprechende Entwicklung war bei den Nicht-Überlebenden nicht zu beobachten. Bemerkenswert hierbei war, dass die Nicht-Überlebenden eine größere Menge an zusätzlichem Natriumbikarbonat benötigten als die Überlebenden. Besonders deutlich war dieser Unterschied an den Behandlungstagen 1 und 3 ($p < 0,05$). Ein Zusammenhang zwischen niedrigem arteriellem pH und schlechter Prognose haben Barton et al. (2) beschrieben. Die vorliegenden Ergebnisse lassen einen fehlenden Anstieg der arteriellen Konzentration von HCO_3^- als weiteren prognostisch ungünstigen Faktor für das akute Nierenversagen im Rahmen eines Multiorganversagens erscheinen. Auch Thomas et al. (43) konnten in einer Studie mit 17 Patienten mit akutem Nierenversagen zeigen, dass trotz nahezu gleicher Ausgangswerte nur die Überlebenden während der Hämofiltrationsthera-

pie mit HCO_3^- und arteriellem pH anstiegen. Denselben Zusammenhang hatten sie bereits in einer früheren Untersuchung (65) feststellen können.

Anhand des arteriellen pCO_2 ließen sich über den gesamten Behandlungsverlauf keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen.

Bei Behandlungsbeginn zeigten beide Gruppen in gleichem Maße erhöhte Serumlaktatkonzentrationen, was den Ergebnissen von Thomas et al. (65) und Sasaki et al. (80) widerspricht, die bereits bei Behandlungsbeginn in der Gruppe der Nicht-Überlebenden Patienten signifikant höhere Laktatkonzentrationen fanden, sich jedoch mit den Ergebnissen von Thomas et al. (43) deckt. Im weiteren Verlauf schienen zwar nur die Überlebenden mit dem Laktat abzufallen und die Nicht-Überlebenden sogar noch anzusteigen. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich jedoch ebenso wenig wie in der bereits zitierten Arbeit von Thomas et al. (43) herausarbeiten. Dort kam es jedoch in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der Serumlaktatkonzentration, der sich aber mit dem über die verwendete Hämofiltrationslösung zugeführten Laktat erklären lässt. Darauf deuten auch die Beobachtungen von Barenbrock et al. (49) hin, die eine mit bikarbonatgepufferter Substitutionslösung behandelte Patientengruppe mit einer mit laktatgepufferter Substitutionslösung behandelte verglichen und nur in der Laktatgruppe einen Anstieg des Serumlaktats fanden. Bei einer ähnlich konzipierten Studie fanden Thomas et al. (65) den gleichen Zusammenhang. Daher liegt der Schluss nahe, dass in den angeführten Studien das mit der CVVH iatrogen zugeführte Laktat für den Anstieg der Serumlaktatkonzentration verantwortlich war.

Anhand des APACHE-II-Score, einer gängigen Methode zur Abschätzung des individuellen Risikos eines Intensivpatienten (10,58,72), war es weder bei Behandlungsbeginn noch im weiteren Verlauf möglich, beide Gruppen zu unterscheiden. Bedeutsam war hierbei möglicherweise, dass die GCS, die mit einer starken Gewichtung in den APACHE-II-Score eingeht, bei den beatmeten und sedierten Patienten nicht bestimmbar war und daher mit dem Normalwert (15) angenommen werden musste. Der prognostische Wert war in der vorliegenden Studie daher gering.

4.4 Septischer versus nicht-septischer Verlauf

Zwanzig der 48 Patienten in der Studie zeigten einen septischen Verlauf. Bei Behandlungsbeginn waren keine Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich Alter und Behandlungsdauer feststellbar und auch die APACHE-II-Scores bei Behandlungsbeginn wiesen mit $19,3 \pm 5,8$ bei den nicht-septischen gegenüber $21,0 \pm 5,1$ bei den septischen Patienten nur tendenzielle Unterschiede auf (ns). Von den 20 septischen Patienten verstarben 16 auf der Intensivstation (80 %), von den 28 nicht-septischen Patienten nur 64 %. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, scheint aber mit den APACHE-II-Scores zu korrelieren und findet sich auch in einer anderen Untersuchungen (82) wieder. Die Gruppeneinteilung wurde aufgrund klinischer Befunde durchgeführt. Grundlage hierfür waren die von Bone et al. (57) veröffentlichten Kriterien. Dieses schlägt sich deutlich in den bei Behandlungsbeginn erhobenen Parametern nieder. So wiesen die septischen Patienten mit $38,5 \pm 1,4$ °C gegenüber $37,1 \pm 2,2$ °C höhere Werte auf ($p < 0,05$). Eines der zu berücksichtigenden Kriterien stellte die respiratorische Insuffizienz dar, was Ausdruck in der mit $65,3 \pm 19,2$ % gegenüber $50,8 \pm 18,8$ % bei den septischen Patienten höheren F_iO_2 fand ($p < 0,05$). Darüber hinaus war bei den septischen Patienten eine erhöhte Fibrinogenkonzentration ($p < 0,05$) auffällig. Nach einer Behandlungsdauer von 48 Stunden zeigten die erhobenen Parameter keine signifikanten Unterschiede mehr. Einerseits waren die geringen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen überraschend, andererseits waren sie wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei den Patienten in der Studie das akute Nierenversagen im Rahmen eines Multiorganversagens auftrat und hierbei die Übergänge zwischen septischem und nicht-septischem Verlauf fließend sind. Dieser Umstand kommt auch in der heute üblichen Terminologie zum Ausdruck, die den Begriff SIRS als Überbegriff verwendet und erst beim zusätzlichen Nachweis einer Infektion, zum Beispiel durch eine positive Blutkultur, von einer Sepsis spricht (57). Der Nachweis einer Infektion ist jedoch bei Intensivpatienten, die meistens bereits mit mindestens einem Antibiotikum behandelt werden, häufig schwierig. Problematisch hierbei ist, dass zwar mit der kalkulierten Antibiotikatherapie ein wirksames Behandlungskonzept für die Sepsis gibt, für ein nicht-septisches

Entzündungsgeschehen jedoch nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Heering et al. (36,37) zeigten, dass Cytokine mittels CVVH eliminiert werden können, der Nachweis einer signifikanten Senkung der Konzentrationen im Blut oder einer Prognoseverbesserung gelang ihnen jedoch genauso wenig wie Cole et al. (38). Aus diesen Gründen ist eine genauere Umsetzung der Empfehlungen der Konsensuskonferenz (57) bezüglich der Nomenklatur wünschenswert, um zukünftig spezifischer behandeln zu können und die Effektivität der Therapien bei den einzelnen Krankheitsbildern genauer überprüfen zu können.

Eine weitergehende Betrachtung des Säure-Basen-Haushaltes zeigte jedoch trotzdem Unterschiede zwischen beiden Gruppen. So lagen die arteriellen HCO_3^- -Konzentration der nicht-septischen Patienten nach 48 und 72 Stunden tendenziell höher, beim arteriellen pH sogar schon nach 24 Stunden. Nach 48 Stunden wiesen die nicht-septischen Patienten sogar einen signifikant höheren Wert auf. Auffällig war hierbei, dass nur die Gruppe der Patienten mit nicht-septischem Verlauf nach 48 und 72 Stunden einen signifikanten Anstieg des arteriellen pH und nach 48 Stunden einen Anstieg der HCO_3^- -Konzentration zeigte. Hingegen traten in der septischen Gruppe zu keinem der betrachteten Zeitpunkte signifikant höhere Werte als bei Behandlungsbeginn auf, obwohl die septischen Patienten an Behandlungstag 2 und 3 deutlich mehr zusätzliche Natriumbikarbonatgaben erhielten ($p < 0,05$). Den septischen Patienten gelang also die Korrektur der azidotischen Stoffwechsellage schlechter. Beim arteriellen pCO_2 zeigten die septischen Patienten ab dem ersten Tag höhere Werte; signifikant war der Unterschied jedoch nur an Behandlungstag 1. Dieser Umstand ist ein Anhaltspunkt für die bei den Patienten in der septischen Gruppe stärker ausgeprägte respiratorische Insuffizienz. Hierbei spielt, wie oben bereits ausführlich erläutert, auch der Zuweisungsmodus zu den beiden Patientengruppen eine Rolle.

Die Serumlaktatkonzentration zeigte über den gesamten betrachteten Verlauf nahezu konstant erhöhte Werte, Unterschiede zwischen septischen und nicht-septischen Patienten waren nicht zu verzeichnen.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In einem Zeitraum von 16 Monaten wurden 89 Patienten mit akutem Nierenversagen mit Hilfe der bikarbonatgepufferten CVVH behandelt. Achtundvierzig erfüllten die Eingangskriterien der Studie. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei $7,4 \pm 5,6$ Tagen und das Durchschnittsalter bei $57,5 \pm 14,4$ Jahren. Die Gesamletalität betrug 70 % und lag damit im Rahmen der in der Literatur veröffentlichten Zahlen. Die Handhabung der neuartigen Substitutionslösungsbeutel erwies sich als unproblematisch. Es traten keine unerwünschten Wirkungen der Substitutionslösung auf, insbesondere keine Elektrolytentgleisung oder Überpufferung mit therapiebedürftiger Alkalose.

Die bikarbonatgepufferte CVVH erwies sich als sicheres Behandlungsverfahren des akuten Nierenversagens. Innerhalb von 48 Stunden fielen Kreatinin und Harnstoff zwar signifikant ab, die absoluten Differenzen fielen jedoch gering aus, so dass die Effektivität der CVVH mit einer Ultrafiltrationsrate von 24 l/24h infragegestellt werden muss. Ein fehlender signifikanter Anstieg der arteriellen Konzentration von HCO_3^- war mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Eine niedrigere Serumkreatininkonzentration wiesen bei Behandlungsbeginn die Nicht-Überlebenden auf; das spricht für einen früheren CVVH-Beginn bei fulminantem Krankheitsverlauf. Nicht-Überlebende hatten nach 48 Stunden niedrigere Quick-Werte und eine geringere Urinausscheidung. Das kann als Anzeichen der zunehmenden Schwere des Multiorganversagens gewertet werden.

Der APACHE-II-Score war zu keinem Zeitpunkt geeignet, um zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden zu differenzieren, so dass die Eignung dieses Scoring-systems zur Beurteilung der Prognose von Intensivpatienten fraglich bleibt.

Bei Behandlungsbeginn unterschieden sich septische und nicht-septische Patienten im Wesentlichen nur durch Körpertemperatur und F_iO_2 . Septische Patienten wiesen mit 80 % gegenüber 64 % eine höhere Letalität auf (ns). Nur die Patienten mit nicht-septischem Verlauf zeigten nach 48 Stunden einen signifikanten Anstieg des arteriellen HCO_3^- sowie nach 48 und 72 Stunden einen signifikanten Anstieg des arteriellen pH. Insgesamt fanden sich zwischen beiden Gruppen nur geringe Unterschiede. Ei-

ne genauere Differenzierung der Patientengruppen gemäß den Kriterien der Konsensuskonferenz (57) erscheint sinnvoll.

Das als Puffer in der Substitutionslösung verwendete Bikarbonat erfordert keine hepatische Metabolisierung, um wirksam zu werden. Es ist daher zu erwarten, dass besonders Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion von der bikarbonatgepufferten CVVH profitieren können (83). Das muss – genauso wie die Auswirkungen auf die Letalität des akuten Nierenversagens – in weiteren Studien überprüft werden (84); bisherige Untersuchungen, die die bikarbonatgepufferte CVVH mit anderen Verfahren verglichen haben (49,53,61,85,86), sind bisher noch zu keinen einheitlichen Ergebnissen gekommen, da sie aufgrund zu geringer Fallzahlen noch keine abschließenden Aussagen über die Auswirkungen der unterschiedlichen Substitutionslösungen auf die Letalität des akuten Nierenversagens machen konnten.

6. Literaturangaben

- (1) Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, Palmer J, Swartz RD, Port FK. Continuous arteriovenous hemofiltration: improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400-408.
- (2) Barton IK, Hilton PJ, Taub NA, Warburton FG, Swan AV, Dwight J et al. Acute renal failure treated by haemofiltration: factors affecting outcome [published erratum appears in *Q J Med* 1993 Apr;86(4):283]. *Q J Med* 1993; 86:81-90.
- (3) Baudouin SV, Wiggins J, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Continuous veno-venous haemofiltration following cardio-pulmonary bypass. Indications and outcome in 35 patients. *Intensive Care Med* 1993; 19:290-293.
- (4) Biesenbach G, Zazgornik J, Kaiser W, Grafinger P, Stuby U, Necek S. Improvement in prognosis of patients with acute renal failure over a period of 15 years: an analysis of 710 cases in a dialysis center. *Am J Nephrol* 1992; 12:319-325.
- (5) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24:192-198.
- (6) Chew SL, Lins RL, Daelemans R, De Broe ME. Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:101-107.
- (7) Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993; 306:481-483.
- (8) Gibney RT, Stollery DE, Lefebvre RE, Sharun CJ, Chan P. Continuous arteriovenous hemodialysis: an alternative therapy for acute renal failure associated with critical illness. *CMAJ* 1988; 139:861-866.

- (9) List WF, Kulier A, Kiesling A, Semu J. [Hemofiltration in acute kidney failure. Experiences of a surgical intensive care station]
Hamofiltration bei akutem Nierenversagen. Erfahrungen einer operativen Intensivstation. *Anaesthesist* 1990; 39:540-546.
- (10) Maher ER, Robinson KN, Scoble JE, Farrimond JG, Browne DR, Sweny P et al. Prognosis of critically-ill patients with acute renal failure: APACHE II score and other predictive factors. *Q J Med* 1989; 72:857-866.
- (11) McCarthy JT. Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:117-126.
- (12) Nieter B, Haesner M, Precht K. [Prognosis of acute dialysis dependent renal failure]. *Z Urol Nephrol* 1990; 83:625-628.
- (13) Tsang GM, Khan I, Dar M, Clayton D, Waller D, Patel RL. Hemofiltration in a cardiac intensive care unit: time for a rational approach. *ASAIO J* 1996; 42:M710-M713.
- (14) Wheeler DC, Feehally J, Walls J. High risk acute renal failure. *Q J Med* 1986; 61:977-984.
- (15) Bellomo R, Farmer M, Boyce N. The outcome of critically ill elderly patients with severe acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 1994; 17:466-472.
- (16) Bellomo R, Boyce N. Continuous venovenous hemodiafiltration compared with conventional dialysis in critically ill patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1993; 39:M794-M797.
- (17) Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999; 25:805-813.

- (18) Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002; 28:1411-1418.
- (19) Brause M, Neumann A, Schumacher T, Grabensee B, Heering P. Effect of filtration volume of continuous venovenous hemofiltration in the treatment of patients with acute renal failure in intensive care units. *Crit Care Med* 2003; 31:841-846.
- (20) Gaspar LJ, Moreira NM, Moutinho AA, Moreira Pinto PJ, Lima HB. Continuous renal replacement therapies. *EDTNA ERCA J* 2002; Suppl 2:19-22.
- (21) Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM. The evolution of acute renal failure, 1956-1988. *Q J Med* 1990; 74:83-104.
- (22) Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N. A comparison of conventional dialytic therapy and acute continuous hemodiafiltration in the management of acute renal failure in the critically ill. *Ren Fail* 1993; 15:595-602.
- (23) Kruczynski K, Irvine BK, Toffelmire EB, Morton AR. A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J* 1993; 39:M778-M781.
- (24) Bellomo R, Parkin G, Love J, Boyce N. Use of continuous haemodiafiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. *Am J Nephrol* 1992; 12:240-245.
- (25) Bellomo R, Farmer M, Boyce N. Combined acute respiratory and renal failure: management by continuous hemodiafiltration. *Resuscitation* 1994; 28:123-131.
- (26) Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyce N. Severe acute renal failure: a comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995; 71:59-64.

- (27) Bellomo R, Farmer M, Bhonagiri S, Porceddu S, Ariens M, M'Pisi D et al. Changing acute renal failure treatment from intermittent hemodialysis to continuous hemofiltration: impact on azotemic control. *Int J Artif Organs* 1999; 22:145-150.
- (28) van Bommel E, Bouvy ND, So KL, Zietse R, Vincent HH, Bruining HA et al. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995; 15:192-200.
- (29) Ronco C. Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. *Clin Nephrol* 1993; 40:187-198.
- (30) Uchino S, Bellomo R, Ronco C. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance. *Intensive Care Med* 2001; 27:1037-1043.
- (31) Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346:305-310.
- (32) Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. [Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics]. *Klin Wochenschr* 1977; 55:1121-1122.
- (33) Kramer P, Kaufhold G, Grone HJ, Wigger W, Rieger J, Matthaei D et al. Management of anuric intensive-care patients with arteriovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 1980; 3:225-230.
- (34) Tominaga GT, Ingegno MD, Scannell G, Pahl MV, Waxman K. Continuous arteriovenous hemodiafiltration in postoperative and traumatic renal failure. *Am J Surg* 1993; 166:612-615.
- (35) Alarabi AA, Danielson BG, Wikstrom B, Wahlberg J. Outcome of continuous arteriovenous haemofiltration (CAVH) in one centre. *Ups J Med Sci* 1989; 94:299-303.

- (36) Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, Schmitz G, Willers R, Schultheiss HP et al. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 1997; 23:288-296.
- (37) Heering P, Grabensee B, Brause M. Cytokine removal in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26:128-134.
- (38) Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30:100-106.
- (39) Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26-30.
- (40) Ronco C, Belomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *EDTNA ERCA J* 2002; Suppl 2:7-12.
- (41) Feriani M, Dell'Aquila R. Acid-base balance and replacement solutions in continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl* 1998; 66:S156-S159.
- (42) Wendon J, Smithies M, Sheppard M, Bullen K, Tinker J, Bihari D. Continuous high volume venous-venous haemofiltration in acute renal failure. *Intensive Care Med* 1989; 15:358-363.
- (43) Thomas AN, Guy JM, Kishen R, Bowles BJ, Vadgama P. Lactate concentration and acid-base balance during haemofiltration with lactate-buffered fluid. *Clin Int Care* 1995; 6:278-282.
- (44) Connor H, Woods HF, Murray JD, Ledingham JG. Utilization of L(+) lactate in patients with liver disease. *Ann Nutr Metab* 1982; 26:308-314.

- (45) Davenport A, Will EJ, Davison AM. Hyperlactataemia and metabolic acidosis during haemofiltration using lactate-buffered fluids. *Nephron* 1991; 59:461-465.
- (46) Davenport A, Will EJ, Davison AM. The effect of lactate-buffered solutions on the acid-base status of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:800-804.
- (47) Kruse JA, Carlson RW. Lactate metabolism. *Crit Care Clin* 1987; 3:725-746.
- (48) Woll PJ, Record CO. Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur J Clin Invest* 1979; 9:397-404.
- (49) Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, de la MS, Schaefer RM. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int* 2000; 58:1751-1757.
- (50) Davenport A. Dialysate and substitution fluids for patients treated by continuous forms of renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2001;313-322.
- (51) Cole L, Bellomo R, Baldwin I, Hayhoe M, Ronco C. The impact of lactate-buffered high-volume hemofiltration on acid-base balance. *Intensive Care Med* 2003; 29:1113-1120.
- (52) Heering P, Ivens K, Thumer O, Brause M, Grabensee B. Acid-base balance and substitution fluid during continuous hemofiltration. *Kidney Int* 1999; 56 Suppl 72:S37-S40.
- (53) Heering P, Ivens K, Thumer O, Morgera S, Heintzen M, Passlick DJ et al. The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1999; 25:1244-1251.
- (54) Morgera S, Heering P, Szentandrasei T, Manassa E, Heintzen M, Willers R et al. Comparison of a lactate-versus acetate-based hemofiltration replacement fluid in patients with acute renal failure. *Ren Fail* 1997; 19:155-164.

- (55) Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? Arch Surg 1985; 120:1109-1115.
- (56) Kreymann G, Wolf M. [History and definition of sepsis--do we need new terminology?]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1996; 31:9-14.
- (57) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101:1644-1655.
- (58) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818-829.
- (59) Fiaccadori E, Maggiore U, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli C, Borghetti A. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. Kidney Int 2000; 58:283-292.
- (60) Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. Crit Care Med 1997; 25:58-62.
- (61) Hilton PJ, Taylor J, Forni LG, Treacher DF. Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis. QJM 1998; 91:279-283.
- (62) Roy D, Hogg RJ, Wilby PA, Matthews N, Henning PH, Jureidini KF. Continuous veno-venous hemodiafiltration using bicarbonate dialysate. Pediatr Nephrol 1997; 11:680-683.
- (63) Leblanc M, Moreno L, Robinson OP, Tapolyai M, Paganini EP. Bicarbonate dialysate for continuous renal replacement therapy in intensive care unit patients with acute renal failure. Am J Kidney Dis 1995; 26:910-917.

- (64) Santoro A, Ferrari G, Bolzani R, Spongano M, Zucchelli P. Regulation of base balance in bicarbonate hemofiltration. *Int J Artif Organs* 1994; 17:27-36.
- (65) Thomas AN, Guy JM, Kishen R, Geraghty IF, Bowles BJ, Vadgama P. Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: use in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1212-1217.
- (66) Zimmerman D, Cotman P, Ting R, Karanicolas S, Tobe SW. Continuous veno-venous haemodialysis with a novel bicarbonate dialysis solution: prospective cross-over comparison with a lactate buffered solution. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2387-2391.
- (67) Oudemans-van-Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 1999; 25:814-821.
- (68) Storck M, Hartl WH, Zimmerer E, Inthorn D. Comparison of pump-driven and spontaneous continuous haemofiltration in postoperative acute renal failure. *Lancet* 1991; 337:452-455.
- (69) Journois D, Chanu D, Safran D. Pump-driven haemofiltration. *Lancet* 1991; 337:985.
- (70) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
- (71) Clark WR, Turk JE, Kraus MA, Gao D. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. *Artif Organs* 2003; 27:815-820.
- (72) Atkinson S, Bihari D, Smithies M, Daly K, Mason R, McColl I. Identification of futility in intensive care. *Lancet* 1994; 344:1203-1206.
- (73) Hakim RM, Pontzer MA, Tilton D, Lazarus JM, Gottlieb MN. Effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1985; 28:535-540.

- (74) Bret M, Hurot JM, Mercatello A, Coronel B, Dorez D, Laville M et al. Acetate-free biofiltration for acute renal failure. *Ren Fail* 1998; 20:493-503.
- (75) Meloni C, Morosetti M, Meschini L, Palombo G, Latorre PC, Taccone GM et al. Blood purification procedures for acute renal failure: convenient strategy related to clinical conditions. *Blood Purif* 1996; 14:242-248.
- (76) Macias WL, Mueller BA, Scarim SK, Robinson M, Rudy DW. Continuous venovenous hemofiltration: an alternative to continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:451-458.
- (77) Rocktaschel J, Morimatsu H, Uchino S, Ronco C, Bellomo R. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base balance. *Int J Artif Organs* 2003; 26:19-25.
- (78) Tan HK, Uchino S, Bellomo R. The acid-base effects of continuous hemofiltration with lactate or bicarbonate buffered replacement fluids. *Int J Artif Organs* 2003; 26:477-483.
- (79) Veech RL. The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int* 1988; 34:587-597.
- (80) Sasaki S, Gando S, Kobayashi S, Nanzaki S, Ushitani T, Morimoto Y et al. Predictors of mortality in patients treated with continuous hemodiafiltration for acute renal failure in an intensive care setting. *ASAIO J* 2001; 47:86-91.
- (81) Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and non-invasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med* 2000; 26:1553-1556.
- (82) Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:424-432.

- (83) Bohler J. Treatment of acute renal failure in intensive care patients. *Int J Artif Organs* 1996; 19:108-110.
- (84) DuBose TD, Jr., Warnock DG, Mehta RL, Bonventre JV, Hammerman MR, Molitoris BA et al. Acute renal failure in the 21st century: recommendations for management and outcomes assessment. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:793-799.
- (85) Kierdorf H, Leue C, Heintz B, Riehl J, Melzer H, Sieberth HG. Continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure: is a bicarbonate- or lactate-buffered substitution better? *Contrib Nephrol* 1995; 116:38-47.
- (86) Wakabayashi Y, Ohwada T, Kikawada R. Haemo-dialysis/-filtration using sodium bicarbonate depresses cardiac function in critically ill patients with acute renal failure. *Jpn Circ J* 1994; 58:81-86.

7. Anhang

7.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Arterielle Konzentration von HCO_3^- ($x \pm \text{SD}$) im Verlauf der ersten drei Behandlungstage bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten	24
Abbildung 2: Arterieller pH-Wert ($x \pm \text{SD}$) im Verlauf der ersten drei Behandlungstage bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten	25
Abbildung 3: Serumlaktat ($x \pm \text{SD}$) im Verlauf der ersten drei Behandlungstage bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten	26
Abbildung 4: Arterielle Konzentration von HCO_3^- ($x \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten drei Behandlungstage	31
Abbildung 5: Anstieg der arteriellen HCO_3^- -Konzentration in Bezug auf den Behandlungsbeginn ($\Delta x \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten nach 48 und 72 Stunden	32
Abbildung 6: Arterieller pH-Wert ($x \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten drei Behandlungstage	33
Abbildung 7: Anstieg des arteriellen pH in Bezug auf den Behandlungsbeginn ($\Delta x \pm \text{SD}$): Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten nach 48 und 72 Stunden	34

Abbildung 8:	Natriumbikarbonatsubstitution	($x \pm SD$)	
	Gegenüberstellung überlebende versus nicht-überlebende Patienten		
	im Verlauf der ersten drei Behandlungstage		35
Abbildung 9:	Serumlaktat	($x \pm SD$):	Gegenüberstellung
	überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten		
	drei Behandlungstage		36
Abbildung 10:	Arterieller pCO_2	($x \pm SD$):	Gegenüberstellung
	überlebende versus nicht-überlebende Patienten im Verlauf der ersten		
	drei Behandlungstage		37
Abbildung 11:	HCO_3^-	($x \pm SD$)	Gegenüberstellung Patienten mit
	septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der		
	ersten drei Behandlungstage		41
Abbildung 12:	Anstieg der arteriellen HCO_3^- -Konzentration in Bezug		
	auf den Behandlungsbeginn ($\Delta x \pm SD$):		
	Gegenüberstellung Patienten mit septischen versus Patienten mit nicht-septischem Verlauf nach 48		
	und 72 Stunden		42
Abbildung 13:	Arterieller pH	($x \pm SD$)	Gegenüberstellung Patienten
	mit septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der		
	ersten drei Behandlungstage		43
Abbildung 14:	Anstieg des arteriellen pH in Bezug auf den		
	Behandlungsbeginn ($\Delta x \pm SD$):		
	Gegenüberstellung Patienten mit septischen versus Patienten mit nicht-septischem Verlauf nach 48 und		
	72 Stunden		44
Abbildung 15:	Natriumbikarbonatsubstitution	($x \pm SD$)	
	Gegenüberstellung Patienten mit septischem Verlauf versus nicht-		
	septischem Verlauf im Verlauf der ersten Behandlungstage		45

Abbildung 16: Serumlaktat ($x \pm SD$) Gegenüberstellung Patienten mit septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der ersten drei Behandlungstage 46

Abbildung 17: Arterieller pCO_2 ($x \pm SD$) Gegenüberstellung Patienten mit septischem Verlauf versus nicht-septischem Verlauf im Verlauf der ersten drei Behandlungstage 47

7.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Lösung HF-BIC 35-010 [®] bestehend aus der Basislösung HF-BIC 35 [®] und der Elektrolytlösung HF-EL 010 [®]	14
Tabelle 2: Allgemeine Daten aller Patienten, die im betrachteten Zeitraum mit der bikarbonatgepufferten Hämofiltration behandelt wurden	16
Tabelle 3: Genese des akuten Nierenversagens von allen Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden	18
Tabelle 4: Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, beziehungsweise die die Aufnahmekriterien nicht erfüllten	19
Tabelle 5: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie: Gegenüberstellung der zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und nach der nach einer Behandlungsdauer von 48 Stunden erfassten Werte	21
Tabelle 6: Serumelektrolyte der Patienten in der Studie: Gegenüberstellung der zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und nach der nach einer Behandlungsdauer von 48 Stunden erfassten Werte	22
Tabelle 7: Prognose der Patienten in der Studie, deren akutes Nierenversagen mit Hilfe der bikarbonatgepufferten Hämofiltration behandelt wurde	23
Tabelle 8: Genese des akuten Nierenversagens aller Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden. Gegenüberstellung überlebende und nicht-überlebende Patienten	28

Tabelle 9: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie zum Zeitpunkt des Therapiebeginns: Gegenüberstellung überlebende und nicht-überlebende Patienten	29
Tabelle 10: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie nach 48 Stunden Behandlungsdauer: Gegenüberstellung überlebende und nicht-überlebende Patienten	30
Tabelle 11: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie zum Zeitpunkt des Therapiebeginns: Gegenüberstellung Patienten mit septischer und Patienten mit nicht-septischen Verlauf	39
Tabelle 12: Allgemeine Parameter der Patienten in der Studie nach 48 Stunden Behandlungsdauer: Gegenüberstellung Patienten mit septischen und Patienten mit nicht-septischen Verlauf	40

7.3 Verzeichnis der Abkürzungen

ACT	activated clotting time
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
CAVH	kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion (%)
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobin
KG	Körpergewicht
ns	nicht signifikant
OPSI	overwhelming postsplenectomy infection
SD	Standardabweichung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
ZVK	Zentralvenenkatheter
ICG-PDR	indocyanine green plasma disappearance rate

7.4. APACHE-II-Score

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
TEMPERATUR - rectal (°C)	≥ 41°	39° - 40.9°		38.5° - 38.9°	36° - 38.4°	34° - 35.9°	32° - 33.9°	30° - 31.9°	≤ 29.9°	
MEAN ARTEIELL. PRESSURE - mm Hg	≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49	
HEART RATE - (ventricular response)	≥ 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39	
RESPIRATORY RATE - (non - ventilated or ventilated)	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5	
OXYGENATION: A - aDO ₂ or PaO ₂ (mmHg)	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200					
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A. aDO ₂					PO ₂ > 70	PO ₂ 61 - 70		PO ₂ 55 - 60	PO ₂ < 55	
b. FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂							7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	< 7.15	
ARTEIELL. pHi	≥ 7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33 - 7.49					
SERUM SODIUM (mMol/l)	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110	
SERUM POTASSIUM (mMol/l)	≥ 7	6 - 6.9		5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		< 2.5	
SERUM CREATININE (mg/dl)	≥ 3.5	2 - 3.4	1.5 - 1.9		0.6 - 1.4		< 0.6			
(Double point score for acute renal failure)										
HAEMATOCRIT (%)	≥ 60		50 - 59.9	46 - 49.9	30 - 45.9		20 - 29.9		< 20	
WHITE BLOOD COUNT (total/mm ³) (in 1.000 ³)	≥ 40		20 - 39.9	15 - 19.9	3 - 14.9		1 - 2.9		< 1	
GLASGOW COMA SCORE (GCS): SCORE = 15 minus actual GCS										
A) TOTAL ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points										
■ Serum HCO ₃ (venous · mMol/l) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41 - 51.9		32 - 40.9	22 - 31.9		18 - 21.9	15 - 17.9	< 15	

APACHE II SCORE

B) AGE POINTS: Assign points to age as follows:	C) CHRONIC HEALTH POINTS If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows:	APACHE II SCORE Sum of A) B) + C)
AGE (years) Points	a) for nonoperative or emergency postoperative patients - 5 points or b) for elective postoperative patients - 2 points	A) APS points _____
≤ 44 0		B) Age points _____
45 - 54 2		C) Chronic Health points _____
55 - 64 3	DEFINITIONS Organ insufficiency or immunocompromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:	Total APACHE II _____
65 - 74 5	LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.	
≥ 75 6		

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

geboren am	10.02.1971 in Duisburg
Eltern	Martin Thümer Christel Thümer geb. Metzner
Geschwister	Jens-Uwe Thümer
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	evangelisch

Schulbildung

1977-1981	Grundschule in Düsseldorf
1981-1990	Ceciliengymnasium in Düsseldorf Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1990-1991	Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
-----------	---

Studium

1991-1998	Medizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Abschluss: Ärztliche Prüfung
-----------	--

Beruflicher Werdegang

01.02.1999 – 14.06.2000	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Essen
15.06.2000 – 31.07.2000	Arzt im Praktikum in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena
01.08.2000	Approbation als Arzt
seit 01.08.2000	Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena

9. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Heering für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die große Geduld.

Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration mit bikarbonatgepufferter Substitutionslösung

Oliver Thümer

1. Einleitung: In der vorliegenden Studie untersuchten wir, ob die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) mit bikarbonatgepufferter Substitutionslösung eine sichere und adäquate Behandlungsmethode des akuten Nierenversagens (ANV) darstellt und welchen Einfluss sie auf den Säure-Basen-Haushalt der Patienten hat.

2. Methode: In einem Zeitraum von ca. 16 Monaten wurden 89 beatmungspflichtige Patienten mit ANV mit Hilfe der bikarbonatgepufferten CVVH (24 l/24h Ultrafiltratumsatz) behandelt; 48 davon erfüllten die Eingangskriterien der Studie. Täglich erfasst wurden: arterieller pH, HCO_3^- , pCO_2 , inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO_2), Laktat, Kreatinin, Harnstoff-N, Hb, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Phosphat, Magnesium und APACHE-II-Score (ohne Berücksichtigung der Glasgow Coma Scale).

3. Ergebnisse: Von den 48 Patienten in der Studie zeigten 20 einen septischen Verlauf, 28 einen nicht-septischen. Die CVVH-Dauer lag durchschnittlich bei $7,4 \pm 5,6$ Tagen. In dem Gesamtkollektiv lag die Letalität bei 70,8 %. Innerhalb der ersten 48 Stunden fielen die Patienten mit der APACHE-II-Score von $20,0 \pm 5,5$ auf $17,4 \pm 5,0$ ($p < 0,05$) und mit dem Serumkreatinin von $2,6 \pm 1,2$ mg/dl auf $2,3 \pm 1,0$ mg/dl ($p < 0,05$). Gleichzeitig stiegen arterieller pH von $7,33 \pm 0,11$ auf $7,38 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) und HCO_3^- von $21,4 \pm 5,4$ mmol/l auf $23,3 \pm 3,9$ mmol/l ($p < 0,05$). Interventionsbedürftige Alkalosen fanden sich nicht.

Überlebende und Nicht-Überlebende unterschieden sich bei Behandlungsbeginn signifikant nur durch Körpertemperatur ($36,7 \pm 2,8$ °C gegenüber $38,1 \pm 1,5$ °C; $p < 0,05$) und Serumkreatinin ($3,4 \pm 1,4$ mg/dl gegenüber $2,3 \pm 0,9$ mg/dl; $p < 0,05$). Nach 48 Stunden hatten die Überlebenden eine höhere Urinausscheidung (1755 ± 1777 ml/24h gegenüber 665 ± 627 ml/24h; $p < 0,05$) und einen höheren Quick-Wert ($78,3 \pm 20,3$ % gegenüber $55,3 \pm 28,3$ %; $p < 0,05$). Ein fehlender Anstieg des arteriellen HCO_3^- war mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Der APACHE-II-Score bei Behandlungsbeginn korrelierte nicht mit dem Behandlungsergebnis.

Patienten mit septischem und solche mit nicht-septischem Verlauf waren in Bezug auf Alter, CVVH-Dauer und APACHE-II-Score vergleichbar. Patienten mit septischem Verlauf hatten bei Behandlungsbeginn eine höhere Körpertemperatur ($38,5 \pm 1,4$ °C gegenüber $37,1 \pm 2,2$ °C; $p < 0,05$) und benötigten eine höhere F_iO_2 ($65,3 \pm 19,2$ % gegenüber $50,8 \pm 18,8$ %; $p < 0,05$). Im Verlauf zeigten nur die Patienten mit nicht-septischem Verlauf einen signifikanten Anstieg von arteriellem pH ($p < 0,001$) und HCO_3^- ($p < 0,05$), obwohl sie weniger zusätzliches Natriumbikarbonat erhielten.

Die Verwendung der Substitutionslösung erwies sich als unproblematisch, es traten keine bedeutsamen unerwünschten Wirkungen auf.

4. Schlussfolgerung: Die CVVH mit bikarbonatgepufferter Substitutionslösung stellt ein sicheres Behandlungsverfahren des ANV dar und beeinflusst den Säure-Basen-Haushalt der Patienten günstig. Ein geringerer Anstieg der arteriellen HCO_3^- -Konzentration war mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Da der Bikarbonatpuffer der Substitutionslösung sofort ohne hepatische Metabolisierungsschritte wirksam ist, sollte der Einsatz der bikarbonatgepufferten CVVH besonders bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erwogen werden. Der Abfall der Retentionswerte fiel nur mäßig aus, so dass die Effektivität einer Ultrafiltrationsrate von 24 l/24h bei der CVVH zu überprüfen ist. Auswirkungen der bikarbonatgepufferten CVVH auf die Letalität des ANV müssen in weiteren umfangreicheren Studien untersucht werden.

Prof. Dr. med. P. J. Heering

